

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2021.20.013
文章编号: 1005-8982 (2021) 20-0071-05

临床研究·论著

连续膀胱内灌注透明质酸钠联合高压氧仓 治疗放射性膀胱炎出血的疗效观察*

刘耀, 邵绍丰, 李嘉诚, 程斌, 蔡江怡, 易宏刚, 黄陈孝

(温州市中西医结合医院 泌尿外科, 浙江 温州 325000)

摘要: 目的 探讨连续膀胱内灌注透明质酸钠联合高压氧仓治疗放射性膀胱炎出血的疗效。**方法** 选取2015年1月—2019年1月在温州市中西医结合医院因盆腔恶性肿瘤接受放射治疗发生放射性膀胱炎出血的患者40例。按照随机分配的原则将患者分为联合治疗组(连续膀胱内灌注透明质酸钠联合高压氧仓)和高压氧组, 每组20例。治疗前和治疗后6个月、12个月、18个月评估患者血尿症状、排尿频率及血尿色卡评分(1~10分)。**结果** 两组治疗后6个月、12个月和18个月的完全缓解率和部分缓解率比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$)。两组治疗前和治疗后6个月、12个月、18个月的排尿频率和血尿色卡评分在不同时间点、不同组间有差异($P < 0.05$), 联合治疗组的排尿频率和血尿色卡评分较低, 相对效果较好。两组排尿频率变化趋势无差异($P > 0.05$), 但血尿色卡评分变化趋势有差异($P < 0.05$)。治疗6个月时, 联合治疗组副作用发生率高于高压氧仓治疗($P < 0.05$), 但治疗12个月和18个月时两组副作用发生率比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$)。**结论** 连续膀胱内灌注透明质酸钠联合高压氧仓治疗放射性膀胱炎出血患者具有良好的耐受性, 可使膀胱出血、血尿严重程度和排尿频率持续降低至少12个月。

关键词: 放射性膀胱炎; 出血; 透明质酸; 灌注; 高压氧; 疗效

中图分类号: R459.6

文献标识码: A

Effect of continuous intravesical installation of sodium hyaluronate combined with hyperbaric oxygen therapy on radiation-induced hemorrhagic cystitis*

Yao Liu, Shao-feng Shao, Jia-cheng Li, Bin Cheng, Jiang-yi Cai, Hong-gang Yi, Chen-xiao Huang
(Department of Urology, Wenzhou Hospital of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, Wenzhou, Zhejiang 325000, China)

Abstract: Objective To investigate the effect of continuous intravesical installation of sodium hyaluronate combined with hyperbaric oxygen therapy on radiation-induced hemorrhagic cystitis. **Methods** A total of 40 patients suffering from hemorrhagic cystitis after receiving radiotherapy for pelvic malignant tumors and visiting our hospital from January 2015 to January 2019 were randomly divided into combination group treated with continuous intravesical installation of sodium hyaluronate combined with hyperbaric oxygen therapy and hyperbaric oxygen group treated with hyperbaric oxygen therapy alone. The hematuria, urination frequency, and the score of hematuria colorimetric card (1 to 10) were evaluated 6 months prior to the treatment, and 6, 12 and 18 months after the treatment. **Results** There was no significant difference in the complete remission rate and partial remission rate between the two groups at 6, 12 and 18 months after the treatment ($P > 0.05$). The urination frequency and the score of hematuria colorimetric card were different between the two groups and among different time points after the

收稿日期: 2021-04-05

* 基金项目: 温州市科技计划项目 (No: Y20180691)

treatment ($P < 0.05$). The urination frequency and the score of hematuria colorimetric card were lower in the combination group, which was suggestive of a better effect of the combined treatment ($P < 0.05$). There was no difference in the change trend of urination frequency between the two groups ($P > 0.05$), but the change trend of the score of hematuria colorimetric card was different between the two groups ($P < 0.05$). At 6 months after the treatment, the incidence of side effects in the combination group was higher than that of the hyperbaric oxygen group ($P < 0.05$). However, there was no significant difference in the incidence of side effects between the two groups at 12 and 18 months after the treatment ($P > 0.05$). **Conclusions** The continuous intravesical installation of sodium hyaluronate combined with hyperbaric oxygen therapy is well tolerated for the treatment of radiation-induced hemorrhagic cystitis. It can continuously reduce bladder bleeding, severity of hematuria and urination frequency for at least 12 months.

Keywords: radiation-induced hemorrhagic cystitis; sodium hyaluronate; intravesical installation; hyperbaric oxygen; therapeutic effect

放射性膀胱炎出血是在前列腺癌^[1]、宫颈癌^[2]和膀胱癌^[3]等盆腔肿瘤放射治疗的基础上发生的一种常见并发症,其临床表现从微观血尿到严重的出血,并伴有血块形成和尿路阻塞,在慢性和反复发作时可能导致肾积水和急性肾衰竭^[4]。高压氧治疗已广泛用于泌尿外科放射性膀胱炎出血的治疗^[4-6],但存在很多局限性,如不适用急性膀胱出血期、活动性的病毒感染及有顺铂或阿霉素治疗史的患者^[7]。因此单纯的高压氧仓治疗已经逐渐被摒弃,更多的是采取联合治疗。近年来,膀胱内药物保留灌注治疗越来越受到人们重视,膀胱灌注透明质酸已经在放射性膀胱炎出血的治疗上显示出益处^[8-9],但长期治疗发现,很多患者虽然短期疗效佳,但高复发的的问题并没有彻底解决。因此,本研究采用连续膀胱内灌注透明质酸钠联合高压氧仓治疗放射性膀胱炎出血患者,并在治疗后6个月、12个月和18个月观察其疗效。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2015年1月—2019年1月在温州市中西医结合医院因盆腔恶性肿瘤接受放射治疗(以下简称放疗)发生放射性膀胱炎出血的患者40例。其中,男性6例,女性34例,年龄44~78岁。按照随机分配的原则将患者分为联合治疗组(连续膀胱内灌注透明质酸钠联合高压氧仓)和高压氧组,每组20例。联合治疗组年龄44~73岁,中位年龄56岁;宫颈癌术后10例,直肠癌术后7例,前列腺癌术后3例。高压氧组年龄44~78岁,中位年龄59岁;宫颈癌术后11例,直肠癌术后5例,前列腺癌术后4例。

两组患者一般资料比较比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。

1.2 纳入与排除标准

1.2.1 纳入标准 ①有盆腔肿瘤放疗史。②膀胱镜检查提示膀胱黏膜增生、水肿,可见增粗的裸露血管。③有或无膀胱刺激症状。④反复发生的膀胱出血,并且多次治疗后复发,出血时间间隔变短,治疗困难的患者。

1.2.2 排除标准 原发或复发的肿瘤患者。

1.3 治疗方法

1.3.1 高压氧仓治疗 加压15~20 min,维持2~2.5 atm,吸100%纯氧1 h,减压20~25 min。1次/d,10 d为1个疗程,维持3个疗程,2个疗程结束休息3 d。

1.3.2 连续膀胱内灌注透明质酸钠 目前最主要应用于灌注的透明质酸钠是爱尔兰 Bioniche Teoranta 公司西施泰,药物浓度为40 mg/50 ml^[10]。但是西施泰价格昂贵,且无医保报销。联合治疗组每日须灌注2次药物,让普通患者无法承受,因此经医院伦理委员会的同意,本研究选取山东博士伦福瑞达制药有限公司生产的透明质酸钠施沛特。使用施沛特20 mg/2 ml + 25 ml生理盐水,每日灌注,2次/d,连续灌注4周。每日第2次灌注后保留尿管,待患者有明显尿意后开放引流100~150 ml尿液,继续夹闭保留至再次出现尿意,开放完全排空,尽可能延长药物在膀胱内的保留时间。第2次灌注后并拔管。保留尽可能长时间后自行排尿,每日如此。且在灌注期间尽量少饮水,尽量保留至有明显尿意才排尿。

1.4 指标评估

治疗前后评估排尿频率和血尿色卡评分 (1 ~ 10 分)。血尿色卡通过用纯血液与尿液滴定的办法制作不同浓度的血尿标本, 肉眼观察颜色评定血尿严重程度 (见图 1)。1 分为治愈, 2 分和 3 分为

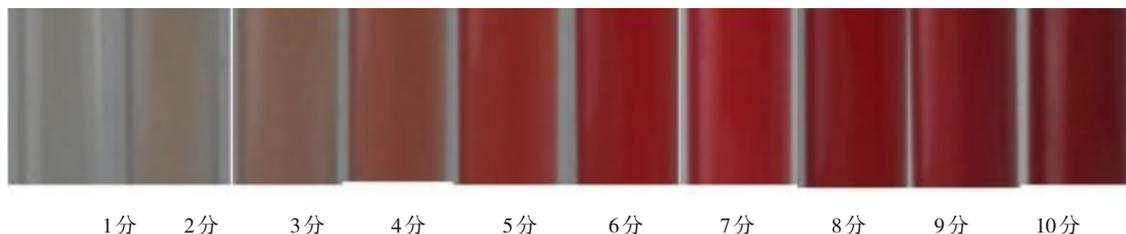


图 1 自制血尿色卡评分表

1.5 统计学方法

数据分析采用 SPSS 20.0 统计软件。计量资料以均数 \pm 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 比较用重复测量设计的方差分析; 计数资料以率 (%) 表示, 比较用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

好转, ≥ 4 分为无效。对治疗的反应: 症状减轻为最初的反应; 完全缓解 (complete response, CR) 为包括宏观血尿、排尿困难等所有症状消失; 部分缓解 (partial response, PR) 为血栓消失但伴有肉眼血尿持续; 任何其他结果均被视为无回应。

2 结果

2.1 两组治疗改善率

两组治疗后 6 个月、12 个月和 18 个月的完全缓解率和部分缓解率比较, 经 χ^2 检验, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 1。

表 1 两组治疗后不同时间点完全缓解率和部分缓解率比较 [n=20, 例(%)]

组别	治疗后 6 个月		治疗后 12 个月		治疗后 18 个月	
	CR	PR	CR	PR	CR	PR
联合治疗组	17(85.0)	2(10.0)	14(70.0)	3(15.0)	12(60.0)	3(15.0)
高压氧组	15(75.0)	2(10.0)	10(50.0)	5(25.0)	16(80.0)	3(15.0)
χ^2 值	0.625	0.000	1.667	0.625	1.905	0.000
P 值	0.695	1.000	0.333	0.695	0.301	1.000

2.2 两组治疗前后排尿频率和血尿色卡评分的变化

两组治疗前和治疗后 6 个月、12 个月、18 个月的排尿频率和血尿色卡评分比较, 采用重复测量设计的方差分析, 结果: ①不同时间点的排尿频率和血尿色卡评分有差异 ($F=2.933$ 和 21.390 , $P=$

0.035 和 0.000)。②联合治疗组与高压氧组的排尿频率和血尿色卡评分有差异 ($F=15.520$ 和 29.010 , 均 $P=0.000$), 联合治疗组的排尿频率和血尿色卡评分较低, 相对效果较好。③两组排尿频率变化趋势无差异 ($F=0.612$, $P=0.435$), 但血尿色卡评分变化趋势有差异 ($F=13.180$, $P=0.000$)。见表 2、3。

表 2 两组患者不同时间点的排尿频率比较 (n=20, 次/d, $\bar{x} \pm s$)

组别	治疗前	治疗后 6 个月	治疗后 12 个月	治疗后 18 个月
联合治疗组	10.35 \pm 1.57	7.40 \pm 0.99	8.80 \pm 1.47	10.35 \pm 1.81
高压氧组	9.90 \pm 1.86	8.50 \pm 1.50	9.70 \pm 2.03	9.90 \pm 1.41

2.3 两组副作用比较

联合治疗组的主要副作用是由于反复进行尿道插管引起的尿路感染。治疗后 6 个月时, 联合治

疗组与高压氧组的副作用发生率分别为 45% 和 10%, 经 χ^2 检验, 差异有统计学意义 ($\chi^2=6.144$, $P=0.031$), 联合治疗组较高; 治疗后 12 个月时, 联合

表3 两组患者不同时间点的血尿色卡评分比较 ($n=20, \bar{x} \pm s$)

组别	治疗前	治疗后6个月	治疗后12个月	治疗后18个月
联合治疗组	8.25 ± 1.07	1.75 ± 0.72	1.65 ± 0.67	1.60 ± 0.50
高压氧组	7.95 ± 1.15	4.70 ± 0.92	3.90 ± 1.02	3.75 ± 0.79

治疗组与高压氧组的副作用发生率分别为45%和25%，差异无统计学意义 ($\chi^2=1.758, P=0.320$)；治疗后18个月时，联合治疗组与高压氧组的副作用发生率分别为45%和30%，差异无统计学意义 ($\chi^2=0.960, P=0.514$)。

3 讨论

放疗后的放射性膀胱炎出血很难治疗，复发率高，发病突然，对患者造成极大的危害，患者常常没有死于原发癌症，却死于长期反复膀胱出血导致的严重贫血及失血性休克。目前放射性膀胱炎出血尚无良好的治疗方法，使用类固醇、维生素E等各种口服剂来减少放疗引起的放射性膀胱炎出血并未取得成功。高压氧治疗最初是放射肿瘤学中的放射增敏剂，后来发现可以减少对包括膀胱在内的各种器官的辐射作用^[11]。研究表明，患者使用高压氧仓治疗放射性膀胱炎出血，在减少骨盆疼痛、刺激性排尿症状（尤其是尿急）和严重血尿方面疗效显著^[12]。且 OSCARSSON 等^[13]采用前列腺指数综合评分来评估高压氧治疗放射性膀胱炎出血症状时发现高压氧疗法是一种安全且耐受良好的方法，可有效缓解晚期的放射性膀胱炎。而在本研究采用的自制的血尿色卡评分也有效地验证了前人的观点。在本研究中，高压氧治疗后患者的血尿症状和排尿频率均显著改善，但其改善的排尿频率仅能维持6个月，血尿症状改善明显。

受损的糖胺聚糖层可能导致上皮细胞直接暴露于尿液成分，增加了细菌黏附和感染的可能性，这种损伤被认为是放射性膀胱炎出血发生的一个致病因素^[14]。由于放射线对膀胱内正常糖胺聚糖层造成损害，故修复糖胺聚糖层也成了重中之重。透明质酸是一种主要的黏多糖，广泛存在于结缔组织、上皮和神经组织中，是细胞外基质的主要成分，对细胞增殖和迁移有重要作用。此外，它也构成了针对刺激性物质的保护性屏障。透明质

酸具有多种特性，可能有助于其预防机制，包括抑制免疫复合物、黏附于多形核细胞、抑制白细胞迁移、调节成纤维细胞和内皮细胞增殖、增强结缔组织愈合等。透明质酸用于放射性膀胱炎出血患者已取得较好疗效，鉴于透明质酸的不同作用机制及其在间质性膀胱炎中的已知功效，将其用作放射性膀胱炎出血患者的替代疗法。在 SHAPIRA 等^[15]的研究中，透明质酸滴注可改善造血干细胞移植后放射性膀胱炎出血患者的血尿、疼痛和排尿频率。但尚未有关于膀胱内灌注透明质酸联合高压氧治疗放射性膀胱炎出血患者的研究。在本研究中，连续膀胱内灌注透明质酸联合高压氧可以持续改善放射性膀胱炎出血患者血尿，治疗后6个月和12个月，显著降低排尿频率，而高压氧只能持续6个月。

本研究的主要局限性是患者例数少且随访时间相对较短，建议进行大样本和长期随访研究。综上所述，膀胱内灌注透明质酸联合高压氧治疗放射性膀胱炎出血患者具有良好的耐受性，可使膀胱出血、血尿严重程度和排尿频率持续降低至少12个月。

参考文献：

- [1] MARTIN S E, BEGUN E M, SAMIR E, et al. Incidence and morbidity of radiation-induced hemorrhagic cystitis in prostate cancer[J]. Urology, 2019, 131(9): 190-195.
- [2] 余宇佳, 叶明侠, 孟元光. 宫颈癌放疗后阴道损伤的研究进展[J]. 解放军医学院学报, 2020, 44(2): 100-102.
- [3] 陈轶杰, 李艾恩, 李凯新, 等. 膀胱癌放疗治疗预后的影响因素分析[J]. 重庆医学, 2016, 45(7): 954-957.
- [4] 叶乐乐, 于德新. 高压氧辅助治疗出血放射性膀胱炎微创手术患者的临床疗效[J]. 中华航海医学与高气压医学杂志, 2019, 26(2): 152-154.
- [5] 王伟, 杨建军, 杨关天, 等. 放射性膀胱炎的治疗进展[J]. 临床泌尿外科杂志, 2019, 34(6): 78-81.
- [6] TANAKA T, MINAMI A, UCHIDA J, et al. Potential of hyperbaric oxygen in urological diseases[J]. International Journal of Urology, 2019, 26(1): 860-867.

- [7] 胡慧军, 范丹峰. 2018年版高压氧治疗适应证与禁忌证解读[J]. 中华航海医学与高压医学杂志, 2020, 27(1): 127-128.
- [8] HUNG M J, TSAI C P, LIN Y H, et al. Hyaluronic acid improves pain symptoms more than bladder storage symptoms in women with interstitial cystitis[J]. Taiwanese Journal of Obstetrics and Gynecology, 2019, 58(3): 417-422.
- [9] 马寅超, 陈正森, 韶云鹏, 等. 口服药物与透明质酸钠灌注治疗间质性膀胱炎/膀胱疼痛综合征的疗效对比[J]. 国际外科学杂志, 2018, 45(9): 603-607.
- [10] 文礼, 左亚丽. 透明质酸钠治疗间质性膀胱炎的临床疗效及对患者血清 IL-17 的影响[J]. 国际泌尿系统杂志, 2019, 39(3): 487-490.
- [11] 于德新. 高压氧辅助治疗出血放射性膀胱炎微创手术患者的临床疗效[J]. 中华航海医学与高压医学杂志, 2019, 26(2): 152-154.
- [12] 张静, 吴栗洋, 杨晶, 等. 高压氧治疗难治性间质性膀胱炎/膀胱疼痛综合征的疗效观察[J]. 首都医科大学学报, 2020, 2020(3): 444-448.
- [13] OSCARSSON N, MÜLLER B, ROSÉN A, et al. Radiation-induced cystitis treated with hyperbaric oxygen therapy (RICH-ART): a randomised, controlled, phase 2-3 trial[J]. Lancet Oncol, 2019, 20(11): 1602-1614.
- [14] 徐和魏, 卫中庆. 尿源性诊断标志物在间质性膀胱炎/膀胱疼痛综合征中的研究进展[J]. 现代泌尿外科杂志, 2020, 2020(1): 74-78.
- [15] SHAPIRA M Y. Treatment of post-hematopoietic stem cell transplantation hemorrhagic cystitis with intravesicular sodium hyaluronate[J]. Bone Marrow Transplant, 2006, 38(7): 507-511.

(童颖丹 编辑)

本文引用格式: 刘耀, 邵绍丰, 李嘉诚, 等. 连续膀胱内灌注透明质酸钠联合高压氧仓治疗放射性膀胱炎出血的疗效观察[J]. 中国现代医学杂志, 2021, 31(20): 71-75.

Cite this article as: LIU Y, SHAO S F, LI J C, et al. Effect of continuous intravesical installation of sodium hyaluronate combined with hyperbaric oxygen therapy on radiation-induced hemorrhagic cystitis[J]. China Journal of Modern Medicine, 2021, 31(20): 71-75.