

· 论著 · 腹部 ·

吡柔比星在非肌层浸润性膀胱癌膀胱灌注治疗中的剂量研究

刘柯柯¹ 李静静² 李贝贝¹ 刘东东^{1,*}

1.中国人民解放军联勤保障部队第九八九医院泌尿外科(河南 洛阳 471000)

2.洛阳牡丹妇产医院手术室(河南 洛阳 471000)

【摘要】目的 探讨吡柔比星在NMIBC膀胱灌注治疗中的最佳剂量。**方法** 选自2019年3月至2022年2月本院收治的80例非肌层浸润性膀胱癌(NMIBC)患者,应用双色球法将其随机分为高剂量组和低剂量组,每组40例,高、低剂量组分别给予吡柔比星30mg/m²、15mg/m²,比较两组临床疗效、膀胱CT增强值、膀胱壁厚度、生活质量[中国癌症患者生活质量量表(QLQ-CCC)]、复发情况(复发率)和不良反应发生情况。**结果** 高剂量组总有效率为85.00%(34/40),低剂量组总有效率为65.00%(26/40),高剂量组高于低剂量组65.00%(26/40)($P<0.05$);治疗后两组膀胱CT增强值和膀胱壁厚度均较治疗前降低($P<0.05$),高剂量组低于低剂量组($P<0.001$);治疗后,两组QLQ-CCC各维度评分均高于治疗前($P<0.001$),高剂量组显著高于低剂量组($P<0.001$);高剂量组复发率2.5%(1/40)低于低剂量组17.50%(7/40)($P<0.001$);两组总不良反应发生率比较无显著差异($P>0.05$)。**结论** 吡柔比星治疗剂量为70 mg时,能够显著提高临床疗效和NMIBC患者的生活质量,维持膀胱正常形态,降低复发率,并且安全性较好,具有较好的临床应用价值

【关键词】吡柔比星;非肌层浸润性膀胱癌;膀胱灌注;剂量研究;临床疗效

【中图分类号】R737.14

【文献标识码】A

DOI:10.3969/j.issn.1009-3257.2026.1.041

Study on the Dosage of Pirarubicin in Bladder Perfusion Therapy for Non-muscular Invasive Bladder Cancer

LIU Ke-ke¹, LI Jing-jing², LI Bei-bei¹, LIU Dong-dong^{1,*}

1.Department of Urology, the 989 Hospital of the Joint Service Support Force of the Chinese People's Liberation Army, Luoyang 471000, Henan Province, China

2.Operating Room, Luoyang Mudan Maternity and Gynecology Hospital, Luoyang 471000, Henan Province, China

Abstract: Objective To investigate the optimal dose of pirarubicin in NMIBC bladder perfusion therapy. **Methods** Eighty patients with non-muscular invasive bladder cancer (NMIBC) admitted to our hospital from March 2019 to February 2022 were randomly divided into high-dose group and low-dose group by bicolor sphere method, with 40 cases in each group. The high-dose group and low-dose group were given pirarubicin 30 mg and 15 mg, respectively. The clinical efficacy, bladder CT enhancement value, bladder wall thickness, quality of life [Chinese Quality of Life Scale for Cancer Patients (QLQ-CCC)], recurrence (recurrence rate, recurrence time) and adverse reactions were compared between the two groups. **Results** The total effective rate of high dose group was 85.00% (34/40), and low dose group was 65.00% (26/40), high dose group' total effective rate was higher ($P<0.05$). Compared to before treatment, bladder CT enhancement value and bladder wall thickness in both groups were lower than after treatment ($P<0.05$), and the high-dose group was lower ($P<0.001$). Similarly, QLQ-CCC scores were higher in all dimensions in both groups after treatment ($P<0.001$), and QLQ-CCC scores were higher in high-dose group compared to low-dose group ($P<0.001$). The recurrence rate was 2.5% (1/40) in high-dose group and 17.50% (7/40) in low-dose group, and the recurrence rate was lower in high-dose group($P<0.001$). There was no significant difference in the incidence of total adverse reactions between the two groups ($P>0.05$). **Conclusion** When the therapeutic dose of pirarubicin is 70 mg, it can significantly improve the clinical efficacy and quality of life of NMIBC patients, maintain the normal shape of the bladder, and reduce the recurrence rate, and has good safety and clinical application value.

Keywords: Pirarubicin; Non-muscular Invasive Bladder Cancer; Bladder Perfusion; Dose Study; Clinical Effect

膀胱癌(BCa)细胞通常在膀胱内层形成,是一种常见的泌尿系统恶性肿瘤,多发生于高龄和男性等群体中,可能与环境、吸烟、长期接触化学物质等因素有关^[1]。非肌层浸润性膀胱癌(NMIBC)指仅在膀胱黏膜层和固有层发现癌细胞,尚未侵袭至肌层的BCa。目前通常采用经尿道膀胱肿瘤切除术(TURBT)治疗NMIBC,该治疗方式具有临床疗效明确,并发症发生风险低,患者术后恢复速度快等优势^[2]。尽管如此,TURBT术后NMIBC复发控制效果仍未达到令人满意的效果,术后1年复发率为15%~61%,术后5年复发率为31%~78%^[3]。因此NMIBC患者术后需进行化疗以维持手术效果,降低复发风险,延长复发时间。吡柔比星是常见的膀胱内化疗药物,手

术联合吡柔比星治疗NMIBC具有良好的临床疗效,可显著提高患者的生活质量和相关血清因子水平^[4],不同剂量的吡柔比星对NMIBC复发情况的控制效果不同,剂量越大,对NMIBC的控制效果越佳,但随着剂量增大,不良反应发生风险越高。目前多研究吡柔比星与小檗碱、卡介苗、吉西他滨等药物联合治疗^[5-6],对吡柔比星展开灌注治疗的最佳剂量研究较少,因此本研究探讨吡柔比星在NMIBC膀胱灌注治疗中的最佳剂量,以期临床使用吡柔比星治疗NMIBC提供参考。

1 资料与方法

1.1 临床资料 择取2019年3月至2022年2月本院收治的NMIBC

【第一作者】刘柯柯,男,主治医师,主要研究方向:泌尿系肿瘤。E-mail: 13213590126@163.com

【通讯作者】刘东东,男,主治医师,主要研究方向:泌尿系结石、泌尿系肿瘤治疗。E-mail: 13213590126@163.com

患者80例，应用双色球法将其随机分为高剂量组和低剂量组，每组40例。高剂量组患者男性25例，女性15例；年龄36~79岁，平均(56.53±6.72)岁；病程3~27个月，平均(6.79±2.36)个月；肿瘤、淋巴结、转移(TNM)分期：I期22例，II期18例。低剂量组患者男性27例，女性13例；年龄33~78岁，平均(6.38±2.15)岁；TNM分期：I期26例，II期14例。两组一般资料无显著差异(P>0.05)，具有可比性。本研究经医院伦理委员会审查通过。

纳入标准：符合NMIBC相关诊断标准^[7]；充分知悉本研究内容后，自愿签署知情同意书者；具有独立填写本研究所用调查量表能力者；无严重精神障碍和认知障碍，能够正常沟通者。排除标准：合并其他部位恶性肿瘤者；对本研究用药物过敏者；合并泌尿系统感染或其他疾病者；合并心、肝、肾等重要脏器功能障碍者；不耐受根治性手术者；合并免疫系统和血液系统异常者。

1.2 研究方法 低剂量组NMIBC患者术后禁水，无明显血尿后24h排空膀胱，取3支注射用盐酸吡柔比星(深圳万乐药业有限公司，国药准字H10930105，规格10mg)，使用5%葡萄糖注射液溶解为50mL，通过导尿管将药液注入膀胱内进行一次灌注，灌注剂量为15mg/m²，7d后维持该剂量治疗，每周进行1次，连续8周，之后每月一次，连续一年，根据患者实际情况延长至2年。每次操作前均需使患者禁水2h，并排空膀胱内尿液。

高剂量组治疗方法及进程同低剂量组，灌注剂量为30mg/m²，使用5%葡萄糖注射液溶解为50mL。两组患者术后随访两年，查看患者复发情况。

1.3 评价指标

1.3.1 临床疗效 治疗后统计两组受试者的临床疗效^[8]。完全缓解(CR)：连续4周以上检查结果显示受试者体内所有肿瘤完全消失；部分缓解(PR)：连续4周以上检查结果显示受试者体内肿瘤病灶最长径总和较治疗前减小30%以上；疾病稳定(SD)：治疗后，检查结果显示受试者肿瘤病灶最长径总和较治疗前减小30%以下或增加20%以下；疾病进展(PD)：治疗后，检查结果显示连续4周以上检查结果显示受试者体内肿瘤病灶最长径总和较治疗前增加20%以上，且受试者此前不属于CR、PR和SD。临床疗效总有效率=(总例数-PD)/总例数×100%。

1.3.2 泌尿系统计算机断层(CT)增强扫描 采用CT检查两组受试者治疗前后膀胱CT增强值和膀胱壁厚度，并比较两组CT增强扫描指标水平差异。

1.3.3 生活质量 采用中国癌症患者生活质量量表(QLQ-CCC)^[9]测定两组受试者治疗前后的生活质量水平。该量表包含35个条目和躯体、心理、社会、总体感觉等4个维度，每个条目评为1~4分，满分140分，分值越高表示受试者生活质量水平越高。

1.3.4 复发情况 统计两组受试者接受治疗的两年内膀胱癌复发情况，计算并比较两组复发率差异。复发率=复发例数/总例数×100%。

1.3.5 不良反应发生情况 统计两组受试者治疗期间出现膀胱刺激症状(如尿频、尿急等)、肝肾功能异常、腹泻、恶心呕吐、血小板减少、皮疹等不良反应发生情况。总不良反应发生率=

发生不良反应例数/总例数×100%。

1.4 统计学方法 应用SPSS 27.0统计学软件进行数据分析，计数资料采用n(%)表示，行 χ^2 检验；符合正态分布的计量资料采用($\bar{x} \pm s$)表示，组内比较行独立样本t检验，组间比较采用配对样本t检验。P<0.05表示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 临床疗效 高剂量组总有效率为85.00%(34/40)，低剂量组总有效率为65.00%(26/40)，高剂量组临床疗效总有效率更高(P<0.05)，如表1所示。

2.2 泌尿系CT增强扫描 治疗后，两组CT增强值和膀胱壁厚度均显著降低，高剂量组低于低剂量组(P<0.05)，如表2所示。

2.3 生活质量 治疗后，两组QLQ-CCC各维度评分均高于治疗前(P<0.001)，高剂量组显著高于低剂量组(P<0.001)，如表3所示。

2.4 复发情况 高剂量组复发率为2.5%(1/40)，低剂量组复发率为17.50%(7/40)，低剂量组复发率更高(P<0.001)。

2.5 不良反应发生情况 高剂量组总不良反应发生率20.00%(8/40)，低剂量组总不良反应发生率10.00%(4/40)，两组总不良反应发生率比较无显著差异(P>0.05)，如表4所示。

表1 临床疗效总有效率[n(%)]

组别	CR	PR	SD	PD	总有效率
高剂量组(n=40)	15(37.5)	10(25.00)	9(22.50)	6(15.00)	34(85.00)
低剂量组(n=40)	13(32.50)	8(20.00)	5(12.50)	14(35.00)	26(65.00)
χ^2	-	-	-	-	4.267
P	-	-	-	-	0.039

表2 泌尿系统CT增强扫描

组别	CT增强值(HU)		膀胱壁厚度(mm)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
高剂量组(n=40)	69.72±10.26	28.50±5.25	5.62±0.69	2.78±0.23
低剂量组(n=40)	71.58±9.49	31.58±6.17	5.75±0.62	3.05±0.35
t	-0.842	-2.405	-0.886	-4.077
P	0.403	0.019	0.378	<0.001

注：与治疗前相比，*P<0.05。下同。

表4 不良反应发生情况[n(%)]

不良反应	高剂量组(n=40)	低剂量组(n=40)	χ^2	P
膀胱刺激症状	3(7.50)	2(5.00)	-	-
肝肾功能异常	1(2.50)	0(0.00)	-	-
腹泻	1(2.50)	1(2.50)	-	-
恶心呕吐	1(2.50)	1(2.50)	-	-
血小板减少	1(2.50)	0(0.00)	-	-
皮疹	1(2.50)	0(0.00)	-	-
总不良反应发生率	8(20.00)	4(10.00)	1.569	0.210

表3 QLQ-CCC评分(分)

维度	时间	高剂量组(n=40)	低剂量组(n=40)	t	P
躯体功能	治疗前	16.12±5.26	17.13±6.13	-0.791	0.431
	治疗后	39.58±7.29*	28.32±5.35*	7.876	<0.001
心理功能	治疗前	4.72±1.58	4.95±1.62	-0.643	0.522
	治疗后	16.28±3.12*	10.55±2.45*	9.135	<0.001
社会功能	治疗前	5.68±1.22	5.43±1.69	0.759	0.450
	治疗后	17.42±4.36*	12.88±3.36*	5.792	<0.001
总体感觉	治疗前	12.32±3.11	12.68±3.56	-0.482	0.631
	治疗后	29.73±6.59*	22.55±5.72*	5.204	<0.001

注:与治疗前相比,*P<0.05。

3 讨论

BCa的发生与吸烟、环境污染、致癌物的接触、遗传、饮食、医疗条件、药物种类以及放射治疗等有关,随着疾病进展,患者逐渐出现各种泌尿系统问题,严重威胁人们的生命安全,降低人们的生活质量^[10]。膀胱内灌注治疗是治疗NMIBC并控制其复发的重要治疗方法,治疗药物包括吡柔比星、吉西他滨等。吡柔比星一种蒽环类广谱抗肿瘤药物,在白血病、乳腺癌、恶性淋巴瘤等多种癌症治疗中具有良好治疗效果^[11-13]。吡柔比星剂量的选择对NMIBC患者预防NMIBC复发具有重要意义,目前吡柔比星常使用的治疗剂量为25~40mg,但该剂量对NMIBC复发的控制效果不理想,仍具有较高的复发风险^[14]。而较高的治疗剂量易增加不良反应的发生风险。因此,需要迫切探索吡柔比星的最佳治疗剂量,在尽可能降低不良反应发生风险的前提下,最大限度提高临床疗效,降低复发风险。

本研究中,高剂量组临床疗效、QOL-CCC评分均显著高于低剂量组,复发率显著低于低剂量组,这表明吡柔比星治疗剂量为70mg时可显著提高临床质量、生活质量水平,降低肿瘤标志物水平,减少复发。吡柔比星发挥抗肿瘤作用的机制与破坏肿瘤细胞的增殖有关,其进入肿瘤细胞后,在肿瘤有丝分裂时直接嵌入肿瘤细胞的DNA双链中,抑制肿瘤细胞增殖,从而诱使肿瘤细胞死亡^[15]。但实际临床应用中,吡柔比星作为蒽环类化疗药物仍表现出一定的心脏毒性,导致心血管不良事件的发生^[16],以及术后复发的出现,这可能与吡柔比星对肿瘤干细胞的抑制缺乏特异性有关。由于吡柔比星的靶向能力不足,在患者中呈现剂量依赖性作用,研究^[17]研发出一种生物可降解的乳酸共聚物纳米材料,可将吡柔比星定向运送至肿瘤干细胞,可使吡柔比星精准抑制肿瘤细胞增殖,并诱导其死亡,检测期间未出现复发。该定向传输作用在一定程度上尚增加了肿瘤细胞周围环境中吡柔比星的药物浓度,本研究结果与其一致。

CT扫描对肿瘤的发生、转移具有良好的诊断价值,可直观的表现患者泌尿系统各部分器官的形态和结构,膀胱CT增强值和膀胱壁厚度在一定程度上表现膀胱病变情况^[18]。本研究中,两组受试者治疗后膀胱CT增强值和膀胱壁厚度均降低,且高剂量组较低剂量组更低,表明吡柔比星治疗剂量为30mg时,能够更好的维持手术治疗效果,保持膀胱形态正常。此外,本研究结果显示,高剂量组总不良反应发生率高于低剂量

组,但无显著差异,提示吡柔比星治疗剂量为30mg时具有一定安全性。本研究不足之处在于纳入样本量较小,心理干预不足,未来还需扩大样本量以验证该治疗剂量应用效果。

综上所述,吡柔比星治疗剂量为30 mg时,能够显著提高临床疗效和NMIBC患者的生活质量,保持膀胱形态正常,降低复发率,并且安全性较好,具有较好的临床应用价值。

参考文献

- [1] 褚雨露,孟庆涛.多参数磁共振VI-RADS在膀胱癌病理分级及肌层浸润中的诊断价值[J].中国CT和MRI杂志,2024,22(5):140-142.
- [2] 王阳,李新悟,段启新,等.非肌层浸润性膀胱癌患者二次经尿道膀胱肿瘤电切术联合吡柔比星膀胱灌注化疗在浅表性膀胱癌患者中的应用效果[J].癌症进展,2023,21(7):781-784.
- [3] Teoh JY, Kamat AM, Black PC, et al. Recurrence mechanisms of non-muscle-invasive bladder cancer—a clinical perspective[J]. Nat Rev Urol, 2022, 19(5): 280-294.
- [4] 胡伟强,张刘勇,丁宁,等.经尿道膀胱肿瘤电切术联合吡柔比星膀胱灌注化疗在浅表性膀胱癌患者中的应用效果[J].癌症进展,2023,21(7):781-784.
- [5] He H, He M, Wang Y, et al. Berberine increases the killing effect of pirarubicin on HCC cells by inhibiting ATG4B-autophagy pathway[J]. Exp Cell Res, 2024, 439(1): 114094.
- [6] 张威,王鸿渊,雷晓航,等.中高危膀胱癌应用卡介苗+吡柔比星与卡介苗+吉西他滨预防术后复发的效果及对血清AGR、PON1的影响[J].中国临床药理学与治疗学,2023,28(10):1146-1153.
- [7] 那彦群,叶章群,孙颖浩,等.中国泌尿外科疾病诊断治疗指南手册[M].北京:人民卫生出版社,2014:281-282.
- [8] 杨学宁,吴一龙.实体瘤治疗疗效评价标准——RECIST[J].循证医学,2004,(2):85-90,111.
- [9] 罗健,孙燕,周生余.中国癌症患者化学生物治疗生活质量量表的编制[J].中华肿瘤杂志,1997,(6):39-43.
- [10] 张文升,韩文梅,袁书堂. DWI在诊断膀胱癌患者术前淋巴结转移中的应用价值[J].中国CT和MRI杂志,2021,19(1):152-154,164.
- [11] Deng K, Ni W, Li L, et al. Isolated myeloid sarcoma with pericardial and pleural effusions as first manifestation: A case report[J]. Medicine (Baltimore), 2022, 101(42): e31026.
- [12] Wu M, Zhang D, Zhou X, et al. An in situ forming gel co-loaded with pirarubicin and celecoxib inhibits postoperative recurrence and metastasis of breast cancer[J]. Int J Pharm, 2024, 653: 123897.
- [13] Takahashi H, Miura K, Nakagawa M, et al. Pirarubicin-based intensive chemotherapy followed by consolidative high-dose chemotherapies for peripheral T-cell lymphomas: a noncomparative phase 2 study[J]. Hematol Oncol, 2022, 40(5): 1094-1096.
- [14] 孙青凤,仇晓宇,田龙江.吡柔比星与吉西他滨膀胱灌注化疗对浅表性膀胱癌手术患者的疗效比较[J].转化医学杂志,2023,12(3):157-161,172.
- [15] He X, Liang D, Zhou J, et al. Nuclues-targeting DNase I self-assembly delivery system guided by pirarubicin for programmed multi-drugs release and combined anticancer therapy[J]. Int J Biol Macromol, 2024, 267(Pt 2): 131514.
- [16] Borowiec A, Ozdowska P, Rosinska M, et al. Coronary artery calcium score and other risk factors in patients at moderate and high risk of cancer therapy-related cardiovascular toxicity[J]. Cardiooncology, 2024, 10(1): 64.
- [17] Anees M, Gupta P, Kaur H, et al. Concomitant delivery of pirarubicin and salinomycin synergistically enhanced the efficacy of cancer therapy and reduced the risk of cancer relapse[J]. AAPS PharmSciTech, 2024, 25(7): 211.
- [18] 刘凯,罗红兰,柯楠,等.血清PDCD4、Rac1水平联合CT扫描对膀胱癌及其淋巴结转移的诊断价值[J].国际泌尿系统杂志,2024,44(1):20-24.

(收稿日期: 2025-05-24)

(校对编辑: 赵望淇)