

吡柔比星与羟基喜树碱对浅表性膀胱癌的预防及安全性的 meta 分析

王蓉, 刘付盈, 郭海华, 陈莹, 杨敏, 刘思艺, 程国华* (暨南大学药学院, 广州 510632)

摘要: 目的 比较吡柔比星(pirarubicin, THP)与羟基喜树碱(hydroxycamptothecin, HCPT)膀胱灌注对膀胱癌复发的预防作用及安全性。方法 收集关于 THP 与 HCPT 膀胱灌注治疗膀胱癌的比较性研究文献, 进行系统分析。采用相对危险度(RR)及 95%可信区间(CI)作为评价比较疗效及毒性差异的指标。统计软件为 RevMan 5.3。结果 共入选 18 项临床研究包括 1 597 名患者, 其中 822 例接受 THP 治疗, 775 例接受 HCPT 治疗。Meta 分析结果提示, THP 组与 HCPT 组 6 个月复发率无统计学差异[RR=0.69, 95% CI(0.47, 1.02), $P>0.05$], 9 个月复发率无统计学差异[RR=0.80, 95% CI(0.42, 1.54), $P>0.05$], 而 THP 组 1 年内复发率低于 HCPT 组[RR=0.74, 95% CI(0.56, 0.99), $P<0.05$], 2 年内复发率也低于 HCPT 组[RR=0.74, 95% CI(0.61, 0.92), $P<0.01$]。2 组间的膀胱刺激症状、血象无显著性差异; 2 组膀胱灌注预防血尿发生率的差异有统计学意义[RR=1.74, 95% CI(1.11, 2.72), $P=0.02$], HCPT 组血尿发生率低于 THP 组。结论 THP 与 HCPT 对肿瘤复发率的控制灌注后约 6, 9 个月无明显差异, 1 年和 2 年 THP 组的复发率小于 HCPT 组, 但血尿发生率高于 HCPT 组。在可以耐受不良反应的前提下, 优选 THP。

关键词: 膀胱肿瘤; 羟基喜树碱; 吡柔比星; meta 分析

中图分类号: R969.3 文献标志码: B 文章编号: 1007-7693(2017)07-1035-07

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2017.07.023

引用本文: 王蓉, 刘付盈, 郭海华, 等. 吡柔比星与羟基喜树碱对浅表性膀胱癌的预防及安全性的 meta 分析[J]. 中国现代应用药学, 2017, 34(7): 1035-1041.

Meta-analysis on the Prevention and Safty of Pirarubicin and Hydroxycamptothecin in the Treatment of Superficial Bladder Cancer

WANG Rong, LIU Fuying, GUO Haihua, CHEN Ying, YANG Min, LIU Siyi, CHENG Guohua* (College of Pharmacy, Jinan University, Guangzhou 510632, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To compare the preventive and therapeutic effects of intravesical instillation of pirarubicin(THP) and hydroxycamptothecin(HCPT) on recurrence of bladder cancer. **METHODS** A comparative study of THP and HCPT intravesical instillation for the treatment of bladder cancer was performed and analyzed systematically. Relative risk(RR) and 95% confidence interval(CI) were used to evaluate the efficacy and toxicity differences. The statistical software was RevMan 5.3. **RESULTS** A total of 18 clinical studies included 1 597 patients, of which 822 received THP treatment, 775 received HCPT treatment were analyzed. Meta-analysis showed that there was no significant difference in recurrence rate between THP group and HCPT group at 6 months [RR=0.69, 95% CI (0.47, 1.02), $P>0.05$], and the recurrence rate was not statistically significant at 9 months [RR=0.80, 95% CI (0.42, 1.54), $P>0.05$]. The relapse rate in THP group was lower than that in HCPT group at one year [RR=0.74, 95% CI (0.56, 0.99), $P<0.05$], also lower than HCPT group at two years [RR=0.74, 95%CI (0.61, 0.92), $P<0.01$]. There was no significant difference between the two groups in the symptoms of bladder irritation and hemogram. There was significant difference in the incidence of urinary incontinence between the two groups [RR=1.74, 95% CI (1.11, 2.72) $P=0.02$]. The incidence of hematuria in the HCPT group was lower than that in the THP group. **CONCLUSION** There is no significant difference in the recurrence rate between THP and HCPT for about 6 and 9 months after infusion. In the long term, the recurrence rate of THP in one year and two years is less than that in HCPT, while the incidence of hematuria in the HCPT group is lower than that in the THP group($P<0.05$). THP is preferred in that it is resistant to adverse reactions.

KEY WORDS: bladder tumor; hydroxycamptothecin; pirarubicin; meta analysis

膀胱癌为泌尿生殖系统最常见的恶性肿瘤, 其发病率在全世界恶性肿瘤之中排名第 9^[1], 临床上分为浅表性膀胱癌和浸润性膀胱癌 2 大类, 约 70%~80%为浅表性膀胱癌^[2-3]。浅表性膀胱癌治疗

原则上以保留膀胱的手术为主, 包括膀胱部分切除术和经尿道膀胱肿瘤切除术(transurethral resection of bladder tumor, TURBT)^[4], 预防术后复发的措施主要是膀胱内药物灌注。羟基喜树碱^[5]

作者简介: 王蓉, 女, 硕士 Tel: (020)85223869 E-mail: ghcheng661203@126.com

E-mail: 857209403@qq.com

*通信作者: 程国华, 男, 博士, 教授 Tel:

是由我国研制的从珙桐科植物喜树中分离得到的一种生物碱,吡柔比星作为新一代半合成蒽环类抗肿瘤药物,是膀胱内灌注治疗常用的药物^[6]。本研究从循证医学的角度出发,运用 RevMan 5.3 软件,系统评价吡柔比星与羟基喜树碱治疗浅表性膀胱癌的有效性和安全性。

1 资料与方法

1.1 纳入和排除标准

1.1.1 纳入标准 ①研究对象为浅表性膀胱癌术后患者;②研究类型为国内外公开发表并提供原始数据的随机对照试验(RCT)和回顾性病例对照研究,无论是否采用盲法及分配隐藏;③试验组手术后应用吡柔比星膀胱灌注,对照组手术后应用羟基喜树碱膀胱灌注;⑤发表语种:限制为中文、英文。

1.1.2 排除标准 ①手术前应用抗肿瘤药物行膀胱灌注的患者;②手术前应用辅助治疗的患者;③术后联合其他免疫制剂行膀胱灌注预防肿瘤复发的患者;④术后随访时间<12个月的研究;⑤未提供原始数据;⑥非随机对照试验;⑦重复报告或资料雷同、质量较差等无法利用的文献;⑧无本研究纳入的结局指标;⑨组间基线明显不平衡或观察对象组间差异过大。

1.2 结局指标

①肿瘤 6 个月、9 个月、1 年、2 年复发率;②不良反应发生率,包括发生血象异常(白细胞降低)、血尿和膀胱刺激症状的发生率。以 2 年复发率和不良反应为主。

1.3 检索策略

计算机检索 2006 年 1 月—2017 年 1 月 Web of science、PubMed、EMBASE、Cochrane 图书馆、知网、万方数据库并辅以谷歌学术和百度学术。英文数据库以“bladder cancer”、“pirarubicin”、“hydroxycamptothecin”、“urinary bladder neoplasms”、“carcinoma”、“clinical trials”等为检索词,中文数据库以“、膀胱癌”、“羟基喜树碱”、“吡柔比星”、“临床试验”等为检索词进行计算机检索。

1.4 文献选取与质量评价

由 2 名评价员按照纳入、排除标准独立筛选文献、提取资料,内容主要包括:①一般资料,即题目、作者、发表日期和文献来源;②研究特征,研究对象的一般情况、各组患者的基线、干预措施及不良反应发生的例数、不良反应的症状等;

③研究质量,是否为随机对照试验、随机方法、盲法实施、病例退出情况等;④结局指标。

方法学质量评价采用 Cochrane 协作网系统评价员手册^[7],标准包括:①随机分配方法;②分配方案隐藏;③盲法;④减员偏倚;⑤基线情况。所有 5 条质量标准均满足者,评为 A 级;如其中任意一条或多条质量评价标准仅部分满足(或不清楚),评为 B 级;如其中任意一条或多条完全不满足(未使用或不正确),评为 C 级。

1.5 统计学方法

应用 RevMan 5.3 统计软件进行 meta 分析。疗效分析统计量采用相对危险度(RR)。采用卡方检验进行异质性检验,检验水平 $\alpha=0.1$,当各临床研究结果存在同质性($P>0.1$, $I^2<50\%$)时,选择固定效应模型进行 meta 分析;如果存在异质性($P\leq 0.1$, $I^2\geq 50\%$),先分析其异质性产生的原因,进行敏感性分析,查看单个研究对于结果的影响,如无法消除异质性,选择随机效应模型进行 meta 分析。

2 结果

2.1 检索结果

通过数据库检索出文章 265 篇,阅读题目和摘要,排除无可数据获得文献 99 篇(如普通综述和动物实验等),剔除非 RCTs 或与研究目的无关的 RCTs 82 篇,去除不符合纳入标准的 RCTs 31 篇,排除重复文献及其他明显不相关文献 35 篇,经逐层筛选后,最终纳入 18 个 RCTs,共 1 597 名患者,包括 822 例接受吡柔比星和 775 例接受羟基喜树碱膀胱灌注治疗的患者。见图 1。

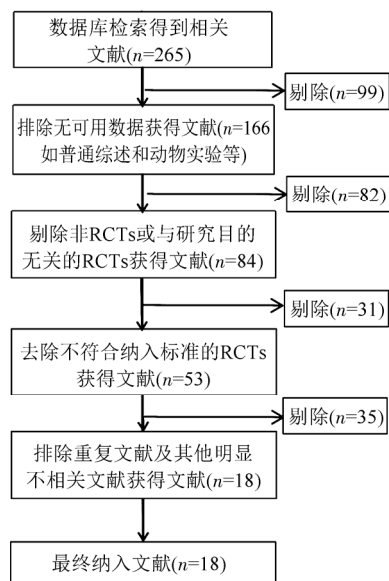


图 1 文献筛选流程及结果

Fig. 1 Flow chart of literature screening

2.2 纳入研究的一般情况和质量评价

本研究共纳入 18 个研究, 各研究间性别、年龄、手术方式和肿瘤分期等方面基线可比。18 个研究评级主要为 B 级研究。见表 1。

2.3 安全性评价

2.3.1 血象(白细胞数)异常的对比 9 个研究 [8-9,12,14,16-17,19,21,24] 报道了血象(白细胞降低)的发生率, 各研究间无统计学异质性($I^2=0$, $P=0.89$), 故采用固定效应模型进行 meta 分析。结果显示羟基喜树碱对比吡柔比星膀胱灌注预防肿瘤复发差异无统计学意义[$RR=0.92$, 95% CI (0.54, 1.56), $P=0.74$]。见图 2。

2.3.2 膀胱刺激症状 对纳入的文献进行分析选

用其中 12 个研究 [7-10,12-16,19,22,24], 并对其膀胱刺激症状的发生率进行统计, 各研究间无统计学异质性($I^2=0$, $P=0.99$), 故采用固定效应模型进行 meta 分析。结果显示羟基喜树碱对比吡柔比星膀胱灌注膀胱刺激症状差异无统计学意义($RR=1.14$, 95%CI(0.90, 1.45), $P=0.28$)。见图 3。

2.3.3 血尿 11 个研究 [7-10,12-15,17,19-20,22] 报道了血尿的发生率, 各研究间无统计学异质性($I^2=0\%$, $P=0.44$), 故采用固定效应模型进行 meta 分析。结果显示羟基喜树碱对比吡柔比星膀胱灌注预防血尿发生率的差异有统计学意义[$RR=1.74$, 95% CI (1.11, 2.72), $P=0.02$]。羟基喜树碱组血尿发生率低于吡柔比星组。见图 4。

表 1 纳入研究的基本特征

Tab. 1 Characteristics of studies included in the meta-analysis

作者	设计	年龄/岁	n		手术方式	术后灌注时间	总疗程/月	随访/月	肿瘤分期	Cochrane 评级
			吡柔比星	羟基喜树碱						
Chen 等 2010 ^[8]	RCT	18~80	63	63	TUBRT	约 2 周	24	24	Ta, T1	C
Zhang 等 2007 ^[9]	RCT	26~85	48	41	TUBRT	1~2 周	12	24	Ta, T1	B
Li 等 2013 ^[10]	RCT	19~40	46	46	TUBRT	1 周	12	24	/	B
Zhao 等 2011 ^[11]	RCT	39~79	32	30	TUBRT 或与部分切除合并	TUBRT 为 6 h 合并为 1 周	24	24	Ta, T1	B
刘武等 2010 ^[12]	RCT	44~78	40	36	TUBRT	/	12	60	Tis, T1-T3	B
南勇 2014 ^[13]	RCT	32~79	41	42	TUBRT	24 h	<12	24	/	B
吴文校等 2008 ^[14]	回顾性对照	26~85	40	35	TUBRT/部分切除	1~2 周	12	24	Ta, T1, T2	B
张晓童 2012 ^[15]	回顾性对照	24~84	29	27	TUBRT 加汽化术	24 h+1 周后	24	24	Ta, T1	B
朱斌 2009 ^[16]	回顾性对照	35~79	58	52	TUBRT	24 h+1 周后	18	33	Tis/Ta, T1	B
朱育春等 2006 ^[17]	/	32~86	68	45	TUBRT	1~2 周	<12	36	/	C
李可等 2016 ^[18]	RCT	35~75	20	20	/	1 周	12	24	/	B
汤海等 2008 ^[19]	RCT	53~84	31	31	TUBRT/部分切除	1 周	36	36	Tis/Ta	B
蒲军等 2009 ^[20]	RCT	43~85	36	32	TUBRT/部分切除	1~2 周	12	24	/	B
陈学建等 2012 ^[21]	回顾性对照	29~83	41	42	TUBRT	1 周	12	24	/	B
陶灵华等 2015 ^[22]	RCT	24~58	70	70	TUBRT	24 h+1 周后	12	24	/	B
马力 2016 ^[23]	RCT	/	60	60	TUBRT	6 h 立即	12	24	/	B
鲁栋梁等 2010 ^[24]	RCT	38~82	58	62	TUBRT	1 周	12	36	Ta, T1-T3	B
李健等 2015 ^[25]	RCT	35~74	41	41	TUBRT/部分切除	1 周	12	12	Tis/Ta, T1	B

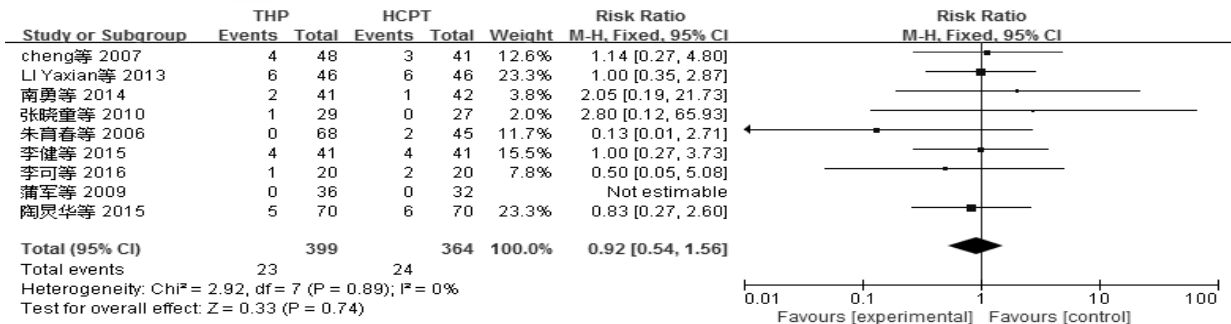


图 2 2 组血象(白细胞数)异常的对比

Fig. 2 Comparison of abnormal blood(WBC) between two groups

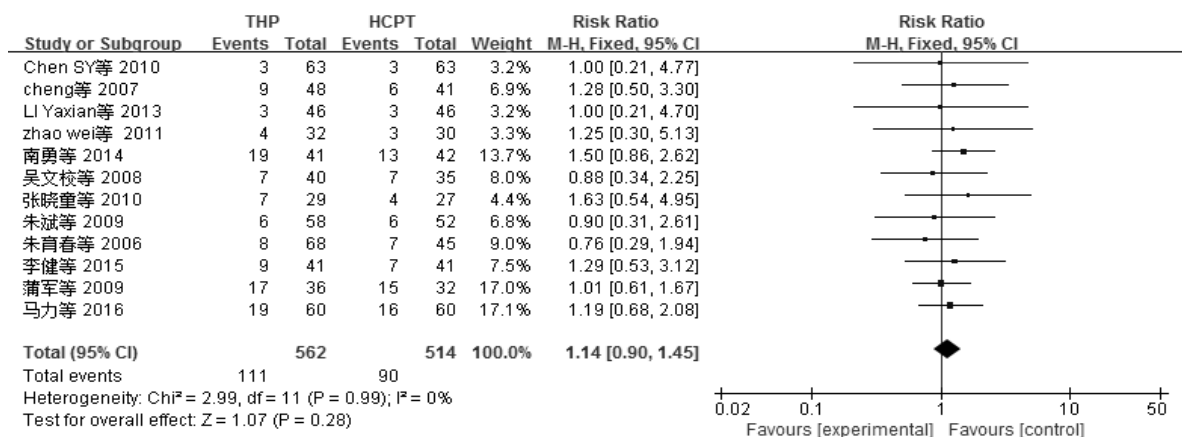


图3 2组膀胱刺激发生率的对比

Fig. 3 Comparison of the incidence of bladder irritation between two groups

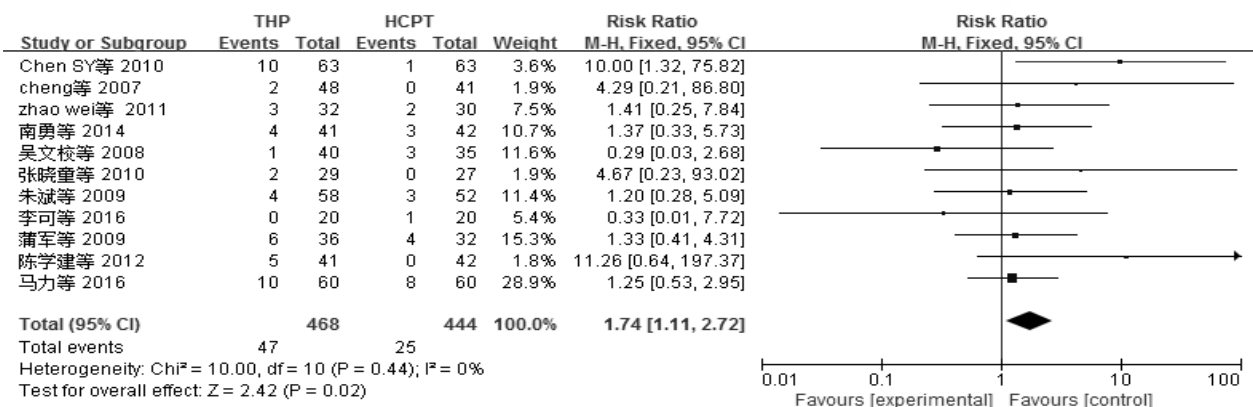


图4 2组血尿异常的对比

Fig. 4 Comparison of the incidence of hematuria between two groups

2.4 疗效性评价

2.4.1 6个月复发率 12个研究^[7-10,12-14,17,19,21-22,24]

报道了膀胱肿瘤6个月复发率,各研究间无统计学异质性($I^2=0$, $P=0.65$),故采用固定效应模型进行meta分析。结果显示羟基喜树碱对比吡柔比星膀胱灌注预防肿瘤复发差异无统计学意义[$RR=0.69$, $95\%CI(0.47, 1.02)$, $P=0.06$]。见图5。

2.4.2 9个月复发率 3个研究^[7,21-22]报道了膀胱肿瘤9个月复发率,各研究间无统计学异质性($I^2=0.0\%$, $P=0.63$),故采用固定效应模型进行meta分析。结果显示羟基喜树碱对比吡柔比星膀胱灌注预防肿瘤复发差异无统计学意义[$RR=0.80$, $95\%CI(0.42, 1.54)$, $P=0.51$]。见图6。

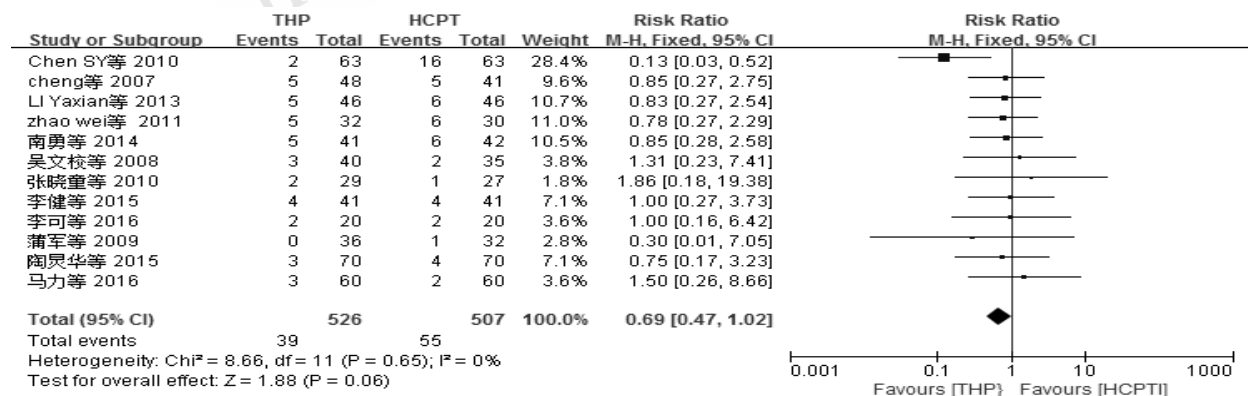


图5 2组6个月复发率的对比

Fig. 5 Comparison of recurrence rate after 6 months between two groups

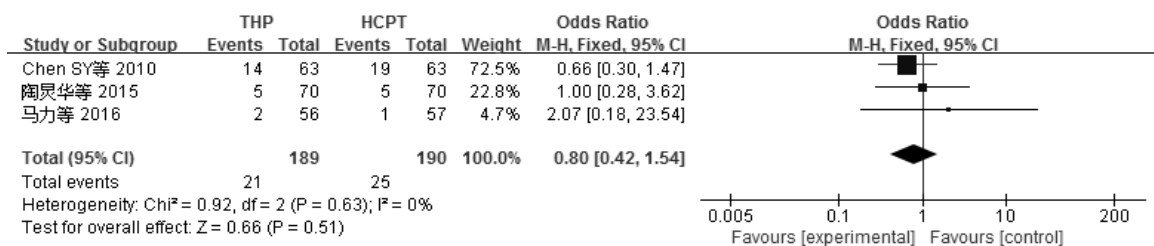


图 6 2 组 9 个月复发率的对比

Fig. 6 Comparison of recurrence rate after 9 months between two groups

2.4.3 1 年复发率 11 个研究^[7-9,12-13,17-18,21-24]报道了膀胱肿瘤 1 年复发率, 各研究间无统计学异质性($I^2=0$, $P=0.98$), 故采用固定效应模型进行 meta 分析。结果显示羟基喜树碱对比吡柔比星膀胱灌注预防肿瘤复发差异有统计学意义 [$RR=0.74$, $95\%CI(0.56, 0.99)$, $P=0.04$]。羟基喜树碱组预防肿瘤复发率的疗效低于吡柔比星组。见图 7。

2.4.4 2 年复发率 17 个研究^[7-23]报道了膀胱肿瘤 2 年复发率, 各研究间无统计学异质性($I^2=0$, $P=0.90$), 故采用固定效应模型进行 meta 分析。结

果显示羟基喜树碱对比吡柔比星膀胱灌注预防肿瘤复发差异有统计学意义 [$RR=0.75$, $95\%CI(0.61, 0.92)$, $P=0.005$]。羟基喜树碱组预防肿瘤复发率的疗效低于吡柔比星组。见图 8。

2.5 发表性偏移分析

为了解此次 meta 分析发表偏倚大小, 采用漏斗图法对上述结局指标进行检验, 对报道了 1 年和 2 年复发率的研究分别绘制漏斗图, 结果见图 9~10。2 个倒漏斗图基本对称, 提示纳入的文献存在发表偏倚的可能性较小。

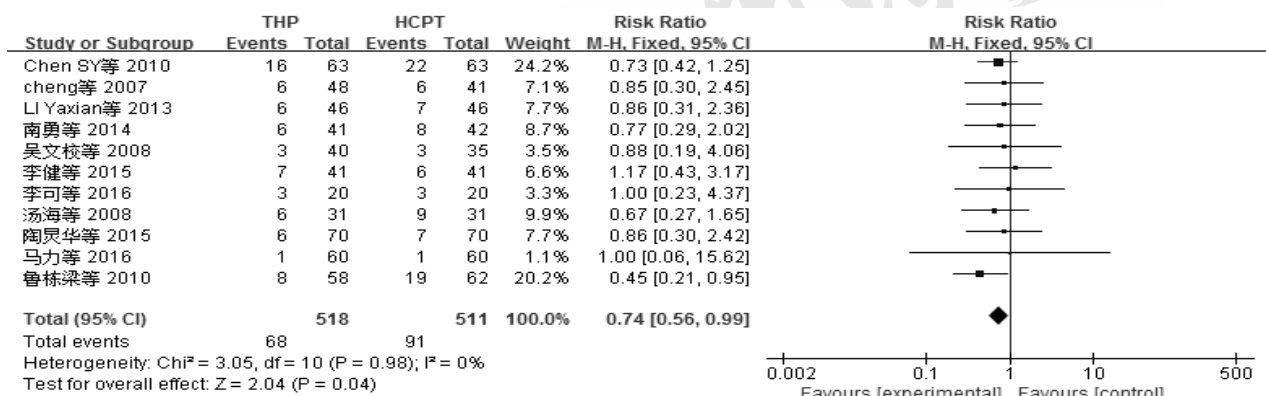


图 7 2 组 1 年复发率的对比

Fig. 7 Comparison of recurrence rate after one year between two groups

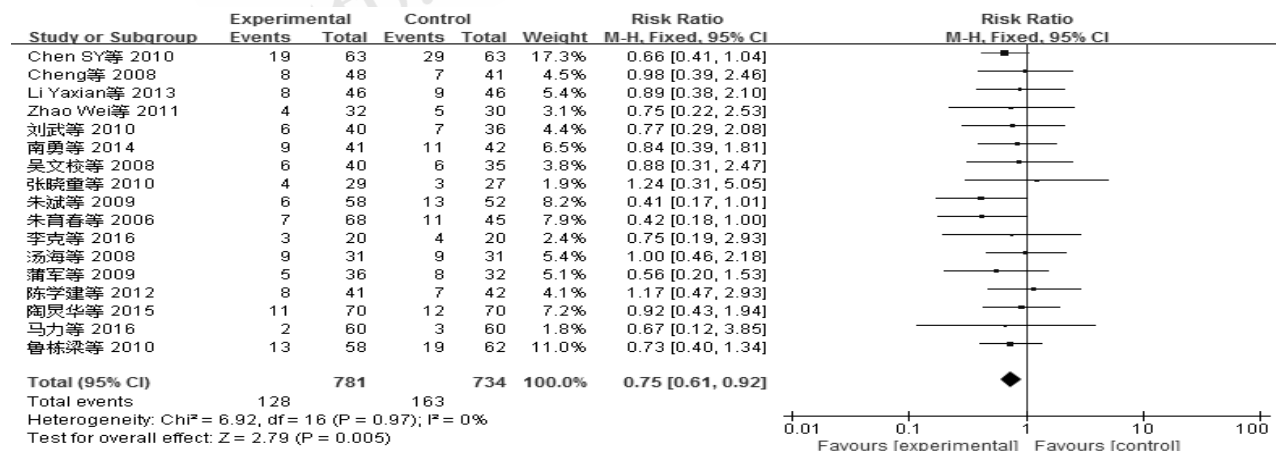


图 8 2 组 2 年复发率的对比

Fig. 8 Comparison of recurrence rate after two years between two groups

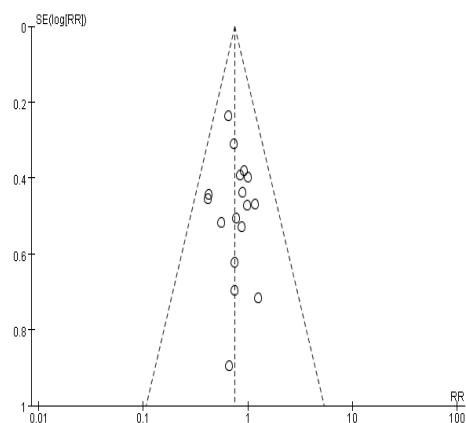


图9 灌注后肿瘤1年复发率为指标的漏斗图
Fig. 9 A funnel plot of tumor recurrence at one year after perfusion

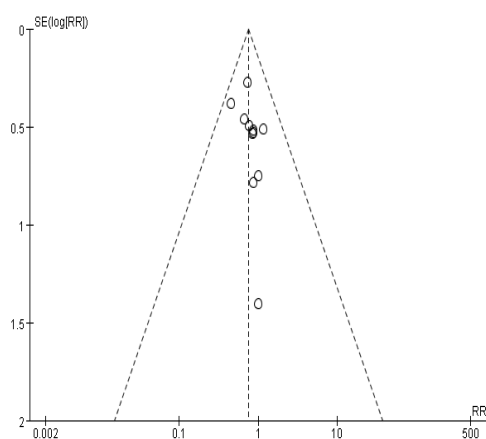


图10 灌注后肿瘤2年复发率为指标的漏斗图
Fig. 10 A funnel plot of tumor recurrence at two years after perfusion

3 讨论

吡柔比星和羟基喜树碱的抗癌机制有所不同。吡柔比星是新一代蒽环类抗肿瘤药物,是在多柔比星氨基糖的4'位上加上四氢吡喃的半合成蒽环类抗菌药物^[26-27],这种结构的改变显著提高了其抗癌活性,吡柔比星能够快速进入癌细胞阻止DNA的复制与转录^[28],肿瘤细胞不能进入增殖分裂期而死亡。羟基喜树碱是由我国研发的抗癌药物,选择性地抑制拓扑异构酶,从而使其介导的DNA链发生断裂。其主要作用S期,在较高浓度时对核分裂起到抑制作用,阻止癌细胞进入分裂期从而杀死癌细胞。因其对分子量较大不易被膀胱黏膜吸收,不良反应小,且以较高浓度存在于膀胱肿瘤内,可发挥强效的抗癌作用^[29]。

本次meta分析显示,吡柔比星与羟基喜树碱膀胱灌注后短期预防膀胱肿瘤复发的疗效无明显

差异,但长期来看吡柔比星膀胱灌注预防膀胱肿瘤复发的疗效优于羟基喜树碱,因此吡柔比星的控制效果优于羟基喜树碱。两者膀胱刺激症状发生率、血象发生率差异无统计学意义。但是羟基喜树碱膀胱灌注时血尿的发生率低于吡柔比星。

本研究尚有不足。如图7中森林图说明羟基喜树碱对比吡柔比星膀胱灌注预防肿瘤1年复发差异有统计学意义,但10个研究的95%CI与无效竖线相交,表明是10个研究结果没有意义,只有1个研究(鲁栋梁等2010)权重20.2%,其95%CI与无效竖线不相交,表示结果有效。图4中森林图说明羟基喜树碱对比吡柔比星膀胱灌注预防血尿发生率的差异有统计学意义,10个研究的95%CI与无效竖线相交,表明10个研究结果没有意义,只有1个研究^[8]的95%CI与无效竖线不相交。同理,图8中虽然该森林图说明羟基喜树碱对比吡柔比星膀胱灌注预防肿瘤复发差异有统计学意义,11个研究的95%CI与无效竖线相交。上述3项均说明两者的差异倾向不大。

由于羟基喜树碱应用的地区差异的限制,所有纳入的RCTs研究均在国内外开展,纳入研究的文献质量不高;部分研究对原来肿瘤的大小、分期和分级也没有详细的说明;虽均提及采用随机对照,但大多数文献未明确提及随机的具体方法,大部分没说明盲法以及如何施盲。因此,有待于统计学方法的改进和更多高质量研究的出现。

总体而言,本研究纳入的质量对结论有一定的论证强度,可为临床决策提供一定参考。长期来看灌注吡柔比星控制膀胱癌复发的疗效优于羟基喜树碱,但是血尿的发生率高于羟基喜树碱,建议在临床工作中根据患者的个体差异,如能耐受不良反应中血尿发生率的情况下,与羟基喜树碱相比吡柔比星膀胱灌注预防膀胱肿瘤复发的效果更好。

REFERENCES

- [1] FERLAY J. Global cancer statistics [J]. *Ca A Cancer J Clin*, 2015, 65(2):87.
- [2] KELLY J D, WILLIAMSON K E, WEIR H P, et al. Induction of apoptosis by mitomycin - C in an *ex vivo* model of bladder cancer [J]. *BJU Int*, 2000, 85(7): 911-917.
- [3] ZHAO X L, ZHANG S G, ZHU H W. Clinical study of intravesical instillation of pirarubicin by two methods on preventing recurrence of bladder cancer and adverse reaction [J]. *Chin J Mod Appl Pharm*(中国现代应用药学), 2012, 29(6): 557-559.

- [4] INMAN B A, STAUFFER P R, CRACIUNESCU O A, et al. A pilot clinical trial of intravesical mitomycin-C and external deep pelvic hyperthermia for non-muscle-invasive bladder cancer [J]. *Int J Hyperthermia*, 2014, 30(3): 171-175.
- [5] WALL M E, WANI M C, COOK C E, et al. Plant antitumor agents. I. The isolation and structure of camptothecin, a novel alkaloidal leukemia and tumor inhibitor from camptotheca acuminata1, 2 [J]. *J Am Chem Soc*, 1966, 88(16): 3888-3890.
- [6] QIN R. Clinical effect and nursing of patients with non muscle invasive bladder cancer treated by bladder instillation of doxorubicin and adriamycin in the treatment of non muscle invasive bladder cancer [J]. *Med Inf(医学信息)*, 2015, 28(52): 181.
- [7] HIGGINS J, GREEN S. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0* [updated March 2011] [K]. *Cochrane database of systematic reviews (Online)*, 2011, 2011.
- [8] CHEN S Y, DU L D, ZHANG Y H. Pilot study of intravesical instillation of two new generation anthracycline antibiotics in prevention of superficial bladder cancer recurrence [J]. *Chin Med J (Engl)*, 2010, 123(23): 3422-3426.
- [9] ZHANG Y, CHEN D P. Comparison of the therapeutic effect of three drugs by bladder instillation after transurethral resection of superficial bladder cancer [J]. *J Mod Urol(现代泌尿外科杂志)*, 2007, 13(2): 121-123.
- [10] LI Y X, ZHANG K Z, TANG Z Z. THP and hydroxycamptothecin for prevention of postoperative superficial bladder cancer recurrence clinical analysis [J]. *Jilin Med J(吉林医学)*, 2013, 34(24):4873-4874
- [11] ZHAO W, XIA M N, JIN A O. The clinical observation of Pirarubicin and Hydroxycamptothecin intravesical chemotherapy for postoperative of superficial bladder cancer [J]. *J Contemp Urol Reprod Oncol(现代泌尿生殖肿瘤杂志)*, 2011, 3(3): 154-156.
- [12] 刘武, 龚云辉, 谢晋良. 膀胱灌注 3 种药物预防肿瘤术后复发的疗效观察[J]. *中国现代医师*, 2010, 48(8): 103.
- [13] 南勇. 羟基喜树碱与吡柔比星膀胱灌注预防非肌层浸润性膀胱癌术后复发的疗效比较[J]. *海南医学*, 2014(23): 3539-3540.
- [14] WU W J, PENG J J, MA J. Effect of intravesical instillation of hydroxycamptothecin and pirarubicin for preventing postoperative recurrence of superficial bladder cancer [J]. *Mod Hosp(现代医院)*, 2008(10): 22-24.
- [15] 张晓童. 应用 THP 与 HCPT 膀胱内灌注预防浅表性膀胱癌术后复发疗效与不良反应的比较[J]. *吉林医学*, 2012, 33(18): 3883.
- [16] ZHU B. Clinical observation of pirarubicin early bladder irrigation after transurethral resection of bladder tumor [J]. *Acta Acad Med Jiangxi(江西医学院学报)*, 2009, 49(9): 36-38.
- [17] 朱育春, 魏强, 李虹, 等. TUR-BT 术后吡柔比星与羟基喜树碱 BCG 膀胱灌注的疗效比较[J]. *中国肿瘤临床*, 2006, 33(21): 1254-1255.
- [18] LI K, WAN B. Analysis of the therapeutic effect and safety of different types of drugs in bladder instillation for bladder cancer [J]. *Pract J Cancer(实用癌症杂志)*, 2016, 31(9): 1504-1506.
- [19] TANG H, TANG Y Z, CHEN X D, et al. The effects of intravesical therapy with different chemotherapeutics on preventing postoperative recurrence of superficial bladder cancer [J]. *J Mod Urol(现代泌尿外科杂志)*, 2008(1): 38-40.
- [20] PU J, WU X H, TANG W, et al. Clinical study of intravesical pirarubicin instillation for preventing postoperative recurrence of superficial bladder cancer [J]. *Chongqing Med(重庆医学)*, 2009(17): 2163-2164.
- [21] CHEN X J, XIA Z H, CHEN M Z. Cost-effectiveness analyses of four drugs as prophylaxis for recurrence in patients with superficial bladder tumors by bladder instillation after TURBT [J]. *Chin General Pract(中国全科医学)*, 2012, 15: 2188-2190.
- [22] 陶灵华, 江秀. 吡柔比星联合羟基喜树碱对预防膀胱癌电切术后复发的疗效[J]. *检验医学与临床*, 2015(4): 546-547.
- [23] 马力. 不同灌注方法预防膀胱癌术后复发的有效性比较[J]. *现代仪器与医疗*, 2016, 22(6): 40-41.
- [24] LU D L, XIAN S Y, LI J Y. The effect of intravesical therapy with hydroxycamptothecin, pirarubicin and mitomycin C on preventing postoperative recurrence of superficial bladder cancer [J]. *Med Inf(医学信息)*, 2010(10): 3767-3768.
- [25] 李健, 王健, 业磊等. 不同化疗药物术后膀胱灌注预防浅表性膀胱癌复发的临床效果对比[J]. *云南医药*, 2015, 36(2): 187-189.
- [26] UMEZAWA H, TAKAHASHI Y, TAKEUCHI T, et al. The absolute structures of thp-adriamycins [J]. *J Antibiot (Tokyo)*, 1984, 37(9): 1094-1097.
- [27] TSURUO T, IIDA H, TSUKAGOSHI S, et al. 4'-o-tetrahydropyranyladriamycin as a potential new antitumor agent [J]. *Cancer Res*, 1982, 42(4): 1462-1467.
- [28] ZHENG S, XIONG S, LIN F, et al. Pirarubicin inhibits multidrug-resistant osteosarcoma cell proliferation through induction of g2/m phase cell cycle arrest [J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2012, 33(6): 832-838.
- [29] LIU C L, LIU J, LIU Y L, et al. Effect of hyperthermia on multidrug resistance in bladder cancer BIU-87/HCPT cell line [J]. *J Xi'an Jiaotong Univ(Med Sci)(西安交通大学学报: 医学版)*, 2012, 33(2): 227-230.

收稿日期: 2017-02-10

(本文责编: 曹粤锋)