

综 述

放射性膀胱炎的高压氧治疗研究进展

范丹峰综述, 胡慧军审校

【摘要】 放射性膀胱炎是盆腔恶性肿瘤放射治疗后公认的可能副作用, 如果得不到有效控制, 会严重影响患者生活质量, 甚至导致严重出血甚至死亡。高压氧治疗是放射性膀胱炎有效的治疗方式之一。文章主要对高压氧治疗放射性膀胱炎的作用机理、疗效、方案等研究进展进行综述。

【关键词】 放射性膀胱炎; 高压氧; 血尿

【中图分类号】 R694 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 1672-271X(2021)05-0516-04

【DOI】 10.3969/j.issn.1672-271X.2021.05.015

Advances in hyperbaric oxygen therapy for radiation cystitis

FAN Dan-feng reviewing, HU Hui-jun checking

(Department of Hyperbaric Oxygen, the Sixth Medical Center, Chinese PLA General Hospital, Beijing 100048, China)

【Abstract】 Radiation cystitis is a recognized possible side effect of therapeutic radiation administered for a variety of pelvic malignancy. If not managed effectively, it can have a major impact on the quality of life of a patient and can lead to severe hemorrhaging and even death. Hyperbaric oxygen therapy is one of the effective methods for radiation cystitis. Here reviews the progress on mechanisms, curative effects and regimens in the hyperbaric oxygen therapy for radiation cystitis.

【Key words】 radiation cystitis; hyperbaric oxygen; hematuria

0 引 言

放射性膀胱炎通常发生在盆腔恶性肿瘤的放射治疗之后, 如妇科肿瘤和前列腺癌。放射性膀胱炎根据发生的时间分为急性放射性膀胱炎, 迟发性放射性膀胱炎。急性放射性膀胱炎通常发生在放射治疗期间或治疗后不久, 而迟发性放射性膀胱炎, 则发生在放射治疗后数月或数年不等^[1]。盆腔恶性肿瘤放射治疗发生放射性膀胱炎的概率约为 10%^[2]。急性放射性膀胱炎的主要临床表现为: 排尿困难, 尿频和尿急。迟发性放射性膀胱炎则以持续或反复肉眼血尿为主要症状, 程度可从轻度到危及生命; 多伴有尿频、尿急等膀胱刺激症状, 并伴有

下腹耻骨上膀胱区的触痛; 少数患者可因膀胱内血凝块导致尿道堵塞; 随着病程进展, 可出现膀胱出血, 溃疡穿孔, 膀胱阴道(直肠)瘘等严重并发症。

放射性膀胱炎的治疗方法包括药物膀胱灌注(福尔马林、铝盐、前列腺素类等), 栓塞疗法, 共轭雌激素, 微创手术等。高压氧治疗是指在高于 1 个大气压(通常 ≥ 1.4 ATA) 环境下给予呼吸 100% 氧气的治疗方法。作为一种特殊的治疗方法, 高压氧在放射性膀胱炎的治疗中, 越来越受到临床的重视。本文就放射性膀胱炎高压氧治疗的研究进展作一综述。

1 放射性膀胱炎的病理生理

在细胞水平, 放射的效应是双重的。细胞体效应通常是由于水分子分解产生的活性氧自由基(羟基和超氧化物自由基)引起的。活性基团促进脂质过氧化, 细胞膜损伤及细胞死亡。遗传效应通常是

作者单位: 100048 北京, 解放军总医院第六医学中心高压氧科 (范丹峰、胡慧军)

通信作者: 胡慧军, E-mail: huhuijunvip@139.com

核糖核酸直接吸收能量和间接与氧自由基反应,引起突变和复制失败,最终导致细胞迟发性死亡^[3]。

不同组织对于放射的敏感性因其细胞增殖率差异而不同。正常的膀胱上皮细胞增值率低,对于放射敏感程度高。在放射暴露后,泌尿系中间层及基底层细胞出现损伤,上皮细胞开始脱落,失去了上皮的保护和渗透性屏障,大量水分和尿素渗入膀胱平滑肌层,使神经过度兴奋,逼尿肌功能紊乱,出现膀胱刺激症状,血尿。在放射暴露后,血管内皮细胞出现水肿、增殖、损伤、血管周纤维化,导致血管闭塞和局部膀胱缺血。

膀胱平滑肌对于放射也是非常敏感的。放射暴露后,正常的膀胱平滑肌细胞水肿、损伤,被成纤维细胞所替代,引起胶原蛋白沉积,导致膀胱容积减少,顺应性降低。

2 高压氧治疗的作用机制

高压氧治疗的作用机理可分为两部分:高压力和高分氧。对于减压病、气栓症等疾病,利用的主要是高压力的作用,使体内的气泡重新溶解于体液,从而减轻气泡对于组织的机械压迫和生化作用。

更重要的是,高压氧的生物学作用源于治疗期间或治疗后在体内形成的一个高分压氧环境。高压氧治疗可显著提高组织和血液中的氧分压和氧浓度,有效改善缺氧组织的氧的利用。高压氧治疗可促进胶原形成、纤维母细胞生长和新生血管形成,促使组织修复。高压氧治疗另一重要作用是可调节中性粒细胞和巨噬细胞的功能,对于再灌注损伤、炎症、免疫导致的疾病具有治疗作用。高压氧治疗可以抑制黄嘌呤氧化酶的生成,减少脂质过氧化损伤。高压氧治疗可以促进一氧化氮的生成,通过功能性抑制 $\beta 2$ 整联蛋白和下调内皮细胞内粘附分子-1 的表达,减少中性粒细胞的黏附和聚集,降低活性氧的产生,减轻氧化应激损伤。高压氧治疗具有免疫调节作用,可以缓解自身免疫性疾病的严重程度,提高宿主的移植耐受性。高压氧治疗还可以降低血浆肿瘤坏死因子- α 的浓度^[4-5]。

高压氧治疗提高膀胱组织氧张力,减轻细胞水肿,促进新生血管形成和正常组织增长,促进损伤膀胱的修复。

3 高压氧治疗放射性膀胱炎的疗效

近年来,随着高压氧在放射性膀胱炎治疗的

临床研究逐渐深入,其治疗效果越来越得到广泛的肯定和认可。

1995 年,一篇关于放射性出血性膀胱炎高压氧治疗的长达 8 年的前瞻性临床试验研究结果显示,纳入研究的 40 例难治性放射性出血性膀胱炎患者,高压氧治疗总体有效率达 92%,30 例患者在高压氧治疗后的 3 个月内未再出血,7 例患者出现轻微出血,仅有 3 例患者在平均 13.3 个月后再出现出血。治疗初始阶段的血尿严重程度对高压氧治疗的效果有明显的影响。40 例患者中,22 例有轻到中度初始血尿的患者对高压氧有部分或完全的效果,而初始血尿严重的 18 例患者中,则有 83% 获得了满意的疗效^[6]。

多个研究团队对放射性膀胱炎高压氧治疗的疗效进行了临床研究。Chong 等^[7] 回顾性分析了 13 年内 60 例放射性出血性膀胱炎患者高压氧治疗的效果,总体有效率 80%。Mougin 等^[8] 对 76 例放射性膀胱炎患者高压氧治疗效果进行回顾性分析。结果表明,高压氧对于放射性膀胱炎的有效率 64.8%,治愈率 52.1%,此研究平均随访 15 个月,最长达 132 个月。Degener 等^[9] 回顾分析了 10 例放射性膀胱炎患者高压氧治疗效果,在 35 个月的随访中,80% 的患者血尿症状完全消退。Chong 等^[10] 对 12 例平均年龄 78 岁的放射性膀胱炎患者进行了平均 443 d 的随访,高压氧治疗对血尿的总体改善率 67%。2014 年,一项针对高压氧治疗放射性组织损伤的研究结果,同样,高压氧治疗对于放射性膀胱炎起到了良好的治疗效果,有效率达 85%^[11]。Bouaziz 等^[12] 进行了一项队列研究,包含了 134 例行高压氧治疗的放射性膀胱炎患者。研究表明,高压氧治疗在 3 个月时有效率为 83%,而在 1 年时为 81%。与高压氧治疗前相比,治疗后住院人数减少了 75%。初始血尿评分与疗效呈负相关。Oscarsson 等^[13] 一项前瞻性队列研究结果表明,高压氧治疗可以有效改善 76% 放射性膀胱炎患者症状。

Dellis 等^[14] 的研究结果更加令人兴奋。在两项临床研究中,高压氧对于重症放射性膀胱炎总体有效率都达到 100%。Dellis 等^[14] 首先进行了一项探索性研究,研究对象为 11 例严重放射性膀胱炎患者,研究随访 17.85 个月。结果显示,放射性膀胱炎完全缓解或部分缓解率分别为 81.8% 和 18.2%。随后,其团队又对 38 例进行高压氧治疗的重症放射

性膀胱炎患者随访 29.33 个月,结果显示完全和部分缓解率分别为 86.8% 和 13.2%^[15]。

一项涵盖 13 项临床研究,涉及 602 例接受高压氧治疗的放射性膀胱炎患者的范围综述和荟萃分析研究表明,84% 的患者得到部分或完全缓解^[16]。2019 年,5 家北欧医院联合开展的随机对照试验结果表明,在纳入 41 例高压氧治疗组患者和 38 例对照组患者中,高压氧治疗显著改善放射性膀胱炎的症状,提高放射性膀胱炎的好转率^[17]。

尽管,不同的研究对于高压氧治疗放射性膀胱炎的有效率存在差异,总体结果表明,高压氧是放射性膀胱炎的一种有效的治疗方法。相对于其它治疗方法对于膀胱结构和功能可能引起的副作用,高压氧治疗具有显著的优势,易耐受,并发症少,甚至可以避免手术。鉴于高压氧治疗对于放射性膀胱炎肯定的临床效果,欧洲高压氧医学会议^[18]、中华医学会高压氧医学分会^[19]都将放射性膀胱炎列为高压氧治疗的适应症。高压氧治疗也被写入英国泌尿外科医师学会《化学性膀胱炎和放射性膀胱炎的诊断、预防以及管理指南》^[20]。

4 高压氧治疗放射性膀胱炎的时机

放射性膀胱炎一般发生在放疗后 6 个月至 10 年,最长可达 20 余年,多数发生在放疗后 2~3 年。长时间的迁延不愈,给患者带来巨大的痛苦。研究表明,早期高压氧治疗的介入,能够有效改善患者症状,提高治疗的有效率,避免严重的不良预后,减轻患者的生理、心理及经济负担。

Chong 等^[7]研究表明,在出现血尿后 6 个月之内行高压氧治疗,可使放射性膀胱炎治疗的有效率从 80% 提高到 96%。Dellis 等^[14-15]研究认为,在血尿出现 6 个月之内行高压氧治疗,能使严重的放射性膀胱炎得到完全缓解。Oliveira 等^[21]研究发现,血尿的缓解率随着高压氧治疗介入时间的增长而逐渐降低。

高压氧的早期介入,对于放射性膀胱炎的治疗具有明显的促进效果。但是,目前尚未见高压氧预处理对于放射性膀胱炎的预防保护作用的研究报道。高压氧预处理是指在放射性治疗前,或者血尿出现前进行高压氧治疗的介入。研究证实,高压氧预处理,能够有效诱导多种器官和组织的缺血耐受,如中枢神经系统、心脏、肝脏、皮瓣等,同时在抗

疲劳、预防减压病等方面也显示有益作用^[22]。随着基础研究以及学者的认识不断深入,高压氧预处理对于放射性膀胱炎的预防保护作用研究将得到实现和扩大。

5 高压氧治疗放射性膀胱炎的方案选择

放射性膀胱炎已经被列入美国、欧洲及中国的高压氧治疗适应症,但是目前尚没有统一的治疗方案。不同的临床研究,研究者会根据患者病情的具体情况,症状好转情况,选择不同的治疗方案。

常用的高压氧治疗压力为 2.0~2.5 ATA,呼吸纯氧时间 80~90 min,治疗频次基本为 1 次/d,而治疗疗程则根据不同的患者给予精准调整。Oliveira 等^[21]比较不同疗程高压氧对于放射性膀胱炎预后的影响。在 2.5 ATA-100% O₂-90 min-1/d 的高压氧治疗方案下,20 次以下高压氧治疗,血尿的缓解率 90%,而 20~40 次高压氧治疗可将血尿的缓解率提高至 96.5%。Ferreira 等^[23]采用 2.4 ATA-100% O₂-80 min-1/d 的方案,平均进行高压氧治疗 40 次,达到良好的治疗效果。Chong 等^[7]采用 2.36 ATA-100% O₂-90 min-1/d,平均 33 次高压氧治疗的方案。Oscarsson 等^[24]采用 2.0~2.4 ATA-100% O₂-90 min-1/d 的高压氧方案进行临床研究,治疗次数根据患者病情平均为 36 次(28~40 次)。

Mougin 等^[8]采用 2.5 ATA-100% O₂-90 min-2/d 的高压氧治疗方案,以 20 次为治疗基础,根据血尿持续情况,酌情增加 10~20 次高压氧治疗,取得明显的治疗效果。在放射性膀胱炎的高压氧治疗研究中,2 次/d 的高压氧治疗相对较少。若能在不增加高压氧治疗副作用以及能够有效缩短治疗周期的基础上,达到相似或更好治疗效果的话,2 次/d 的高压氧治疗可值得深入探讨和研究。Dellis 等^[14-15]采用相对稍低压力的高压氧治疗。采用 1.8 ATA-100% O₂-90 min-1/d,每周 5 次的间隔治疗方案,治疗次数 30~40 次,根据病情增至 45 次,同样取得显著的治疗效果。也有采用更低的 1.5 ATA 的高压氧治疗压力^[1]。Cardinal 等^[16]对 13 项研究分析发现,高压氧治疗压力从 1.8~3.0 ATA 不等,治疗次数 20~62 次,吸氧时间 60~95 min。

综合研究结果分析,有专家推荐,对于放射性膀胱炎的高压氧治疗,治疗疗程至少 40 次,治疗压力不低于 2.4 ATA,吸氧时间不少于 90 min^[25]。

6 结 语

随着放疗技术在盆腔恶性肿瘤治疗中的广泛应用,放射性膀胱炎的发病率也更为常见。高压氧对于放射性膀胱炎的确切治疗效果得到越来越一致的认识,是一种安全、有效、经济的治疗方法。早期、精准、科学的高压氧治疗,能够给放射性膀胱炎患者带来良好的预后,减轻患者的痛苦。在下一步的临床研究中,需要更多的大规模、多中心、前瞻、双盲、随机的临床试验,进行高压氧与放射性膀胱炎的“压力-吸氧时间-次数”的剂量-效应研究。

【参考文献】

- [1] Smit SG, Heyns CF. Management of radiationcystitis[J]. *Nat Rev Urol*, 2010, 7(4): 206-214.
- [2] 陆意,黄闽杰,仇建波,等.立体定向放疗联合免疫治疗晚期恶性肿瘤进展[J]. *中华放射肿瘤学杂志*, 2017, 26(10): 1214-1217.
- [3] Mendenhall WM, Henderson RH, Costa JA, *et al.* Hemorrhagic radiation cystitis[J]. *Am J Clin Oncol*, 2015, 38(3): 331-336.
- [4] Thom SR. Oxidative stress is fundamental to hyperbaric oxygen-therapy[J]. *J Appl Physiol* (1985), 2009, 106(3): 988-995.
- [5] Edwards ML. Hyperbaric oxygen therapy. Part 2: application in-disease[J]. *J Vet Emerg Crit Care (San Antonio)*, 2010, 20(3): 289-297.
- [6] Bevers RF, Bakker DJ, Kurth KH. Hyperbaric oxygen treatment for haemorrhagic radiationcystitis [J]. *Lancet*, 1995, 346(8978): 803-805.
- [7] Chong KT, Hampson N, Corman JM. Early hyperbaric oxygen therapy improves outcome for radiation-induced hemorrhagiccystitis[J]. *Urology*, 2005, 65: 649-653.
- [8] Mougin J, Souday V, Martin F, *et al.* Evaluation of hyperbaric oxygen therapy in the treatment of radiation-induced hemorrhagic cystitis[J]. *Urology*, 2016, 94: 42-46.
- [9] Degener S, Strelow H, Pohle A, *et al.* Hyperbaric oxygen in the treatment of hemorrhagic radiogenic cystitis after prostate cancer [J]. *Urologe A*, 2012, 51(12): 1735-1740.
- [10] Chong V, Rice M. The effectiveness of hyperbaric oxygen therapy (HBOT) in radiation-induced haemorrhagiccystitis[J]. *N Z Med J*, 2016, 129(1446): 79-83.
- [11] Tahir AR, Westhuyzen J, Dass J, *et al.* Hyperbaric oxygen therapy for chronic radiation-induced tissue injuries: Australasia's largest study[J]. *Asia Pac J Clin Oncol*, 2015, 11(1): 68-77.
- [12] Bouaziz M, Genestal M, Perez G, *et al.* Prognostic factors of hyperbaric oxygen therapy in hemorrhagic radiation cystitis[J]. *Prog Urol*, 2017, 27(1): 17-25.
- [13] Oscarsson N, Arnell P, Lodding P, *et al.* Hyperbaric Oxygen Treatment in Radiation-Induced Cystitis and Proctitis: A Prospective Cohort Study on Patient-Perceived Quality of Recovery [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2013, 87(4): 670-675.
- [14] Dellis A, Deliveliotis C, Kalentzos V, *et al.* Is there a role for hyperbaric oxygen as primary treatment for grade IV radiation-induced haemorrhagic cystitis? A prospective pilot-feasibility study and review of literature [J]. *Int Braz J Urol*, 2014, 40(3): 296-305.
- [15] Dellis A, Papatsoris A, Kalentzos V, *et al.* Hyperbaric oxygen as sole treatment for severe radiation-induced haemorrhagic cystitis [J]. *Int Braz J Urol*, 2017, 43(3): 489-495.
- [16] Cardinal J, Slade A, McFarland M, *et al.* Scoping Review and Meta-analysis of Hyperbaric Oxygen Therapy for Radiation-Induced Hemorrhagic Cystitis [J]. *Curr Urol Rep*, 2018, 19(6): 38.
- [17] 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.
- [18] Mathieu D, Marroni A, Kot J. Tenth European Consensus Conference on Hyperbaric Medicine: recommendations for accepted and non-accepted clinical indications and practice of hyperbaric oxygentreatment[J]. *Diving Hyperb Med*, 2017, 47(1): 24-32.
- [19] 中国人民解放军总医院第六医学中心. 中华医学会高压氧分会关于“高压氧治疗适应证与禁忌证”的共识(2018版)[J]. *中华航海医学与高气压医学杂志*, 2019, 26(1): 1-5.
- [20] Thompson A, Adamson A, Bahl A, *et al.* Guidelines for the diagnosis, prevention and management of chemical-and radiation-induced cystitis[J]. *J Clin Urol*, 2014, 7(1): 25-35.
- [21] Oliveira T, Romão A. Hyperbaric oxygen therapy for radiation-induced hemorrhagiccystitis[J]. *Eur Urol Suppl*, 2014, 13: e473.
- [22] 胡慧军,潘树义,潘晓雯. 高压氧预处理的保护作用及其机制的研究进展[J]. *中华医学杂志*, 2014, 94(11): 877-879.
- [23] Ferreira C, Correia T, Cardoso A, *et al.* Long-term management of radiation induced hemorrhagic cystitis with hyperbaric oxygen [J]. *Eur Urol Suppl*, 2014, 13(1): e470-e470a.
- [24] Oscarsson N, Arnell P, Lodding P, *et al.* Hyperbaric oxygen treatment in radiation-induced cystitis and proctitis: a prospective cohort study on patient-perceived quality of recovery [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2013, 87(4): 670-675.
- [25] Feldmeier JJ. Hyperbaric oxygen for radiation cystitis [J]. *Lancet Oncol*, 2019, 20(11): 1481-1482.

(收稿日期:2020-11-16; 修回日期:2021-02-04)

(责任编辑:刘玉巧; 英文编辑:吕铮烽)