

膀胱癌 DOI:10.13406/j.cnki.cyxh.003309

N-CWS 和 BCG 膀胱灌注对非肌层浸润性膀胱癌术后疗效及生活质量评价:一项基于 2 年临床随访的回顾性研究

杨丁源¹, 陈文强², 赖 飞¹, 邱明星³, 李 俊³

(1. 成都市第二人民医院泌尿外科, 成都 610021; 2. 宜宾市第二人民医院泌尿外科, 宜宾 644000;

3. 四川省人民医院泌尿外科, 成都 610072)

【摘要】目的:探讨红色诺卡菌细胞壁骨架(*nocardia rubra* cell wall skeleton, N-CWS)和卡介苗(*bacillus calmette-guerin*, BCG)膀胱灌注对非肌层浸润性膀胱癌(non-muscle invasive bladder cancer, NMIBC)患者手术的疗效和生活质量的影响。**方法:**纳入2016年4月至2021年4月在四川省人民医院泌尿外科收治的86例中高危NMIBC患者,均行手术治疗,并具有完整的临床资料和随访数据。根据膀胱灌注药物,将患者分成N-CWS组($n=41$)和BCG组($n=45$)。随访2年比较2组患者生活质量、临床疗效及不良反应等指标。**结果:**N-CWS组患者6个月复发率为4.88%,低于BCG组的6.67%,差异无统计学意义($\chi^2=0.125, P=0.723$);N-CWS组患者1年复发率为9.76%,低于BCG组的17.78%,差异无统计学意义($\chi^2=1.150, P=0.284$);N-CWS组患者2年复发率为21.95%,低于BCG组的28.89%,差异无统计学意义($\chi^2=3.268, P=0.071$)。灌注后6个月N-CWS组患者角色功能、情绪功能及整体功能明显高于BCG组($P<0.05$);N-CWS组患者疼痛、泌尿系统症状评分和治疗产生问题评分明显低于BCG组($P<0.05$)。灌注后1年N-CWS组患者角色功能、情绪功能及整体功能明显高于BCG组($P<0.05$);N-CWS组患者疼痛、泌尿系统症状评分和治疗产生问题评分明显低于BCG组($P<0.05$);灌注后2年N-CWS组患者情绪功能高于BCG组($P<0.05$),其余各项评分2组比较差异均无统计学意义。N-CWS组患者尿路刺激征、血尿、关节疼痛及发热等不良反应事件发生率明显低于BCG组($P<0.05$)。**结论:**与BCG治疗相比,N-CWS应用于NMIBC术后膀胱灌注治疗疗效相当,可有效提高生活质量,且安全性高,临床可进一步研究并推广。

【关键词】红色诺卡菌细胞壁骨架;卡介苗;膀胱灌注;非浸润性膀胱癌;生活质量

【中图分类号】R737.14

【文献标志码】A

【收稿日期】2023-05-31

Efficacy and quality of life evaluation of intravesical instillation of *Nocardia rubra* cell wall skeleton versus bacille Calmette-Guérin after surgery for non-muscle invasive bladder cancer: a retrospective study based on 2-year clinical follow-up

Yang Dingyuan¹, Chen Wenqiang², Lai Fei¹, Qiu Mingxing³, Li Jun³

(1. Department of Urological Surgery, Chengdu Second People's Hospital; 2. Department of Urological Surgery, The Second People's Hospital of Yibin; 3. Department of Urological Surgery, Sichuan Provincial People's Hospital)

【Abstract】Objective: To investigate the effect of intravesical infusion of *Nocardia rubra* cell wall skeleton (N-CWS) versus bacille Calmette-Guérin (BCG) on the treatment outcome and quality of life of patients with non-muscle invasive bladder cancer (NMIBC).

Methods: A total of 86 patients with intermediate- to high-risk NMIBC who were admitted to the urology department of Sichuan Provincial People's Hospital from April 2016 to April 2021 were enrolled, and all the patients underwent surgical treatment and had complete clinical and follow-up data. According to the drug used for intravesical infusion, the patients were divided into N-CWS group ($n=41$) and BCG group ($n=45$). After two years of follow-up, the two groups were compared in terms of quality of life, clinical outcome, and adverse reactions. **Results:** Compared with the BCG group, the N-CWS group had lower 6-month recurrence rate (4.88% vs. 6.67%, $\chi^2=0.125, P=0.723$), 1-year recurrence rate (9.76% vs. 17.78%, $\chi^2=1.150, P=0.284$), and 2-year recurrence rate (21.95% vs. 28.89%, $\chi^2=3.268, P=0.071$). Compared with the BCG group at 6 months after intravesical infusion, the N-CWS group had significantly higher role function, emotional function, and overall function ($P<0.05$) and significantly lower scores of pain, urinary system symptoms, and problems caused by treatment ($P<0.05$). At 1 year after intravesical infusion, compared with the BCG group, the N-

作者介绍:杨丁源,Email:314247823@qq.com,

研究方向:泌尿系肿瘤。

通信作者:李俊,Email:urostar@163.com。

优先出版:https://link.cnki.net/urlid/50.1046.R.20230817.1737.002

(2023-08-18)

CWS group had significantly higher role function, emotional function, and overall function ($P<0.05$) and significantly lower scores of pain, urinary system symptoms, and problems caused by treatment ($P<0.05$). At 2 years after intravesical infusion, the N-CWS group had a significantly higher emotional function than the BCG group

($P<0.05$), and there were no significant differences in the other scores between the two groups. Compared with the BCG group, the N-CWS group had significantly lower incidence rates of the adverse events such as urinary tract irritation, hematuria, joint pain, and pyrexia ($P<0.05$). **Conclusion:** N-CWS has a comparable clinical effect to BCG in the intravesical infusion treatment of NMIBC after surgery and can effectively improve quality of life with a favorable safety profile, and therefore, it holds promise for clinical application.

[Key words] *Nocardia rubra* cell wall skeleton; bacille Calmette-Guérin; intravesical infusion; non-muscle invasive bladder cancer; quality of life

膀胱尿路上皮癌是常见的泌尿系统恶性肿瘤,好发于男性群体,临床表现为无痛性肉眼血尿、膀胱刺激等症状,膀胱癌的发病率逐年增加,已成为临床关注重点^[1-2]。研究表明,膀胱癌的主要病理类型为非肌层浸润性膀胱癌(non-muscle-invasive bladder cancer, NMIBC),占70%~80%,且经尿道膀胱肿瘤电切术(transurethral resection of bladder tumor, TURBT)是NMIBC的首选治疗方案,其可有效切除肿瘤,控制疾病进展,但TURBT术后复发率较高,影响患者日常生活^[3-4]。Balasubramanian A等^[5]研究发现,25%的高危NMIBC可转变成肌层浸润性膀胱癌,而丝裂霉素C和吉西他滨可降低TURBT术后复发率,且卡介苗(bacillus calmette-guerin, BCG)效果更佳;但BCG膀胱灌注的不良反应率较高,且部分患者对BCG灌注无反应性,严重限制临床使用,因而临床急需寻找高效、低毒的药物以改善NMIBC预后。红色诺卡菌细胞壁骨架(*nocardia rubra* cell wall skeleton, N-CWS)商品名为艾克佳,作为免疫调节剂,可促进白介素、干扰素和肿瘤坏死因子的表达,增强免疫调控能力,进而发挥抗肿瘤作用^[6],但N-CWS应用于NMIBC研究相对较少,因而本文探讨N-CWS和BCG膀胱灌注对非浸润性膀胱癌术后疗效及生活质量评价,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

回顾性分析2016年4月至2021年4月在本院收治NMIBC患者,查询四川省人民医院泌尿外科电子病历系统,共有258例膀胱癌、且临床资料和随访数据齐全的患者,按照纳入标准进行严格筛选,共有86例符合要求。根据膀胱灌注药物,将患者分成N-CWS组($n=41$)和BCG组($n=45$)。纳入标准:①所有患者均经TURBT和病理组织等确诊为NMIBC,临床分期为T_a或T₁^[7];②膀胱灌注药物使用N-CWS或BCG;③初次发病患者,并且符合2022版中国泌尿外科指南NMIBC的危险度分组为中、高危的患者;④耐受膀胱内灌注药物治疗;⑤依据WHO 2004年膀胱癌分级系统,符合病理分级为低级别和高级别患者。排除标准:①合并患有其他恶性肿瘤、自身免疫疾病者;②合并严重心脑血管疾病和严重肝肾功能损伤的患者;③膀胱穿孔患者;④病理组织活检

存在肌层浸润性膀胱癌;⑤有结核病史的患者;⑥病例资料不齐全,或未按照要求随访者。

1.2 治疗方法

本文手术均为同一团队进行,NMIBC患者全身麻醉后,采用截石体位,电切镜鞘熟练放置入尿道,并克服尿道阻力进入膀胱,仔细观察膀胱中肿瘤的大小、形态和位置等,切除膀胱肿瘤的深度到达浆肌层,切除范围为肿瘤周边组织0.5 cm,最后将膀胱肿瘤完整切除并取出,手术结束后及时止血,确认无活动性出血后退镜,同时留置1根三腔导尿管,气囊注水冲洗膀胱后结束手术。

2组患者均行导尿管膀胱灌注,灌注时患者需间歇性更换体位,依次为仰卧、俯卧、左侧卧和右侧卧位。所有患者术后24 h内即刻膀胱灌注N-CWS 800 μ g+50 mL生理盐水。

N-CWS组:术后1周开始,给予800 μ g剂量的N-CWS(福建省山河药业有限公司,国药准字S19980022,200 μ g/瓶),50 mL生理盐水稀释后灌注给药,药物停留在膀胱内保留1 h;早期灌注(每周1次,共8次)和维持灌注(每月1次,共10次),共治疗12个月。

BCG组:术后2周开始,给予120 mg剂量的BCG[成都生物制品研究所有限责任公司,国药准字S20123007,60 mg(6.0×10^7 CFU)],50 mL生理盐水稀释后灌注给药,在膀胱中保留1 h。诱导灌注(每周1次,共6次),强化灌注(每2周1次,共3次),维持灌注(每月1次,共10次),共治疗13个月。

1.3 观察指标

1.3.1 生活质量 于灌注后6个月后应用生存质量测量量表评估2组患者生活质量^[8-9],EORTC QLQ-C30评分系统包括躯体、角色、认知、情绪、社会功能、疲劳、疼痛、恶心呕吐、呼吸、失眠、食欲减退、腹泻、便秘及整体功能等维度,Cronbach's α 为0.871,信效度较高;QLQ-BLS24评分系统包括泌尿系统症状、治疗产生问题、未来担心及肠道症状等维度,Cronbach's α 为0.855,信效度较高。

1.3.2 临床疗效 在TURBT灌注后即开始随访,每隔3个月进行泌尿超声和膀胱镜检测,在TURBT术后随访2年时间中,以两组患者术后6个月膀胱肿瘤复发率、术后1年膀胱肿瘤复发率和术后2年膀胱肿瘤复发率为临床疗效^[10]。

1.3.3 不良反应 灌注期间每隔3个月复查1次,检测指标为膀胱镜和尿脱落细胞学;每隔6个月至12个月复查腹、盆腔CT,记录两组患者膀胱灌注期间发生的膀胱尿道症状和全身症状等不良反应^[11]。

1.4 统计学处理

采用SPSS 25.0进行统计学分析。计数资料以频数和百分比表示,行卡方比较;计量资料以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,行t检验;使用log-rank法比较复发率;检验水准 $\alpha=0.05$ 。

表 1 2 组患者基线资料比较

组别	年龄/岁		性别		病理 T 分期		病理分级		合并特殊病理		肿瘤数目		病史		肿瘤最大径/cm		危险分级	
	≥60	<60	男性	女性	T _a	T ₁	低级别	高级别	是	否	单发	多发	初发	复发	<3	≥3	中危	高危
N-CWS 组 (n=41)	27	14	31	10	15	26	16	25	3	38	25	16	34	7	27	14	18	23
BCG 组 (n=45)	32	13	33	12	13	32	15	30	3	42	30	15	35	10	29	16	22	23
χ^2 值	0.275	0.058	0.301	0.301	0.014	0.301	0.359	0.019	0.214									
P 值	0.600	0.809	0.447	0.656	1.000	0.583	0.549	0.891	0.643									

2 结 果

2.1 基线资料比较

比较 2 组患者年龄、性别、病理 T 分期、病理分级、是否合并特殊病理、肿瘤数目、病史、肿瘤最大径和危险分级相关基线资料, 差异无统计学意义 ($P>0.05$), 见表 1。N-CWS 组合并特殊病理的有 3 例, 分别为尿路上皮癌伴鳞化 1 例、尿路上皮癌伴腺样分化 1 例、肉瘤状尿路上皮癌 1 例; BCG 组合并特殊病理的有 3 例, 分别为尿路上皮癌伴鳞化 2 例、微乳头型尿路上皮癌 1 例。

2.2 临床疗效

N-CWS 组患者 6 个月复发率为 4.88%, 低于 BCG 组的 6.67%, 差异无统计学意义 ($P>0.05$); N-CWS 组患者 1 年复发率为 9.76%, 低于 BCG 组的 17.78%, 差异无统计学意义 ($P>0.05$); N-CWS 组患者 2 年复发率为 21.95%, 低于 BCG 组的 28.89%, 差异无统计学意义 ($P>0.05$), 见图 1 和表 2。

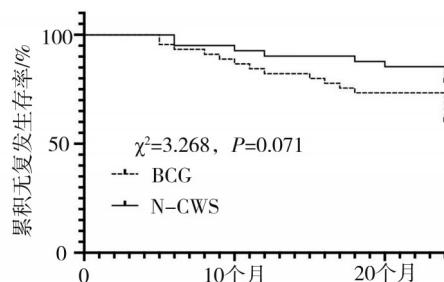


图 1 N-CWS 和 BCG 膀胱灌注对 NMIBC 患者术后无复发生存率

表 2 2 组患者临床疗效比较 (n, %)

组别	6 个月复发率	1 年复发率	2 年复发率
N-CWS 组 (n=41)	2(4.88)	4(9.76)	9(21.95)
BCG 组 (n=45)	3(6.67)	8(17.78)	13(28.89)
χ^2 值	0.125	1.150	3.268
P 值	0.723	0.284	0.071

2.3 生活质量

灌注后 6 个月 N-CWS 组患者角色功能、情绪功能及整体功能明显高于 BCG 组, 差异有统计学意义 ($P<0.05$); N-CWS 组患者疼痛、泌尿系统症状评分和治疗产生问题评分明显低于 BCG 组, 差异有统计学意义 ($P<0.05$)。灌注后 1 年 N-CWS 组患者角色功能、情绪功能及整体功能明显高于 BCG 组, 差异有统计学意义 ($P<0.05$); N-CWS 组患者疼痛、泌尿系统症状评分和治疗产生问题评分明显低于 BCG 组, 差异有统计学意义 ($P<0.05$)。灌注后 2 年 N-CWS 组患者情绪功能高于 BCG 组, 差异有统计学意义 ($P<0.05$), 其余各项评分 2 组比较差异均无统计学意义。见表 3 和表 4。

2.4 不良反应

用药后随访 2 年时间, 两组患者均出现尿路刺激征, 血尿, 泌尿道感染, 关节疼痛及发热等不良反应事件。N-CWS 组患者尿路刺激征 ($\chi^2=34.289, P=0.000$), 血尿 ($\chi^2=10.308, P=0.002$), 关节疼痛 ($\chi^2=8.036, P=0.006$) 及发热 ($\chi^2=9.939, P=0.002$) 等不良反应事件发生率明显低于 BCG 组, 2 组患者用药后均无明显 3~4 级不良反应, 见表 5。

表 3 2 组患者灌注后生活质量 QLQ-C30 评分比较 ($\bar{x} \pm s$, 分)

组别	时间	躯体功能	角色功能	认知功能	情绪功能	社会功能	疲劳	疼痛
N-CWS 组 (n=41)	灌注后 6 个月	62.11 ± 12.24	75.60 ± 15.40	60.98 ± 20.95	76.62 ± 15.50	43.90 ± 18.91	44.44 ± 19.25	43.49 ± 17.02
	灌注后 1 年	64.39 ± 12.25	77.64 ± 18.10	62.60 ± 21.33	76.62 ± 15.50	42.68 ± 23.87	45.79 ± 19.43	41.46 ± 17.52
	灌注后 2 年	65.36 ± 13.43	80.89 ± 16.89	62.60 ± 21.33	78.04 ± 14.99	41.05 ± 21.44	43.08 ± 15.94	40.65 ± 17.09
BCG 组 (n=45)	灌注后 6 个月	58.37 ± 12.07	61.48 ± 13.21	53.33 ± 19.33	51.85 ± 15.98	41.85 ± 17.27	47.66 ± 21.79	56.67 ± 17.19
	灌注后 1 年	60.29 ± 13.10	65.92 ± 17.02	60.37 ± 20.50	51.85 ± 15.97	42.22 ± 19.97	44.69 ± 23.50	50.74 ± 19.77
	灌注后 2 年	62.51 ± 13.72	78.51 ± 18.33	60.37 ± 20.50	66.11 ± 17.80	39.25 ± 18.85	42.22 ± 21.91	42.96 ± 20.56

组别	时间	恶心呕吐	呼吸	失眠	食欲减退	腹泻	便秘	整体功能
N-CWS 组 (n=41)	灌注后 6 个月	11.79 ± 11.33	8.13 ± 14.49	60.97 ± 12.69	55.28 ± 16.00	31.70 ± 7.27	52.03 ± 16.74	52.03 ± 18.70
	灌注后 1 年	11.78 ± 11.33	6.50 ± 13.37	56.91 ± 21.40	52.03 ± 16.74	30.89 ± 15.61	51.22 ± 16.85	55.28 ± 21.22
	灌注后 2 年	9.75 ± 11.16	4.06 ± 11.04	53.65 ± 22.20	53.65 ± 16.46	27.64 ± 12.69	52.03 ± 16.75	57.31 ± 22.37
BCG 组 (n=45)	灌注后 6 个月	15.92 ± 13.27	5.18 ± 12.22	58.51 ± 14.48	57.04 ± 15.28	33.33 ± 12.30	51.11 ± 16.82	41.48 ± 9.81
	灌注后 1 年	12.96 ± 12.25	4.44 ± 11.45	55.55 ± 15.89	55.55 ± 15.89	30.37 ± 15.60	51.85 ± 116.75	47.03 ± 14.77
	灌注后 2 年	13.33 ± 13.57	3.70 ± 10.59	48.88 ± 24.20	54.07 ± 16.34	28.88 ± 16.81	52.59 ± 16.65	58.14 ± 21.20

表 4 2 组患者灌注后生活质量 QLQ-BLS24 评分比较 ($\bar{x} \pm s$, 分)

组别	时间	泌尿系统症状	治疗产生问题	未来担心	肠道症状
N-CWS 组 (n=41)	灌注后 6 个月	42.85 ± 17.13	59.95 ± 14.09	64.77 ± 17.89	10.57 ± 8.94
	灌注后 1 年	40.06 ± 16.28	56.70 ± 16.37	63.96 ± 18.55	9.34 ± 9.89
	灌注后 2 年	39.48 ± 16.26	55.48 ± 16.20	60.16 ± 17.91	11.38 ± 9.46
BCG 组 (n=45)	灌注后 6 个月	64.33 ± 15.07	68.51 ± 11.22	67.90 ± 15.93	11.11 ± 9.40
	灌注后 1 年	59.57 ± 16.70	66.11 ± 13.57	66.42 ± 16.67	11.11 ± 10.05
	灌注后 2 年	42.43 ± 17.31	55.55 ± 17.22	61.72 ± 17.49	12.96 ± 10.60

表 5 2 组患者不良反应事件比较 (n, %)

项目	总发生率		χ^2 值	P 值	3~4 级发生率		χ^2 值	P 值
	N-CWS 组 (n=41)	BCG 组 (n=45)			N-CWS 组 (n=41)	BCG 组 (n=45)		
尿路刺激征	6(14.63)	35(77.77)	34.289	0.000	1(2.44)	1(2.22)	0.004	1.000
血尿	4(9.76)	18(40.00)	10.308	0.002	0(0.00)	1(2.22)	0.922	1.000
泌尿道感染	2(4.88)	5(11.11)	1.115	0.437	0(0.00)	1(2.22)	0.922	1.000
关节疼痛	0(0.00)	8(17.78)	8.036	0.006	0(0.00)	1(2.22)	0.922	1.000
发热	3(7.32)	16(35.56)	9.939	0.002	0(0.00)	1(2.22)	0.922	1.000

3 讨 论

随着对无痛性血尿症的重视程度日渐提高, 辅以 CT、B 超膀胱镜的普及, 膀胱癌的早期检出率逐步增加, 且临幊上约 70% 的膀胱癌为 NMIBC^[12]。TURBT 术是根治 NMIBC 的主要方式, 可有效阻止肿瘤的增殖、分化甚至转移, 但术后因机体免疫功能受损, 肿瘤细胞可躲避机体免疫应答, 因而膀胱癌术后极易复发, 并可能伴有肿瘤组织的恶性程度和浸润能力加重等症状^[13]。临床指南指出, 术后复发和肿瘤恶性进展是 NMIBC 预后的重要因素, 患者在接受 TURBT 等手术后应在 1 d 内接受膀胱灌注疗法, 以尽可能减少或延缓膀胱复发率^[14], 但如何选择膀胱灌注药物种类及治疗方案临幊尚未定论。

理想的膀胱灌注药物需同时具备两点优点, 其一为特异性杀害膀胱癌细胞, 并在靶向区域快速达到药物治疗浓度; 其二为全身吸收少、局部毒副作用轻^[15]。BCG 是目前膀胱灌注的常用药物, 可有效降低 NMIBC 患者术后复发风险, 并减轻肿瘤恶化程度, 主要作用机制为: 释放炎性因子, 阻止肿瘤细胞分裂和生长。但随着临幊使用, 关于 BCG 应用的不良反应病例不断增加, 会出现膀胱炎、膀胱肉芽肿等局部或全身反应, 且因 BCG 是儿童抗结核疫苗, 重复使用会增加药物毒性, 并存在一定比例的药物耐受性而限制临幊使用, 进而增加复发率, 降低预后^[16~17]。N-CWS 是细胞壁骨架组成的主要类型, 由胞壁酸、黏肽或半乳聚糖组成, 作为非特异性免疫

调节剂, 已被临幊广泛应用于肺癌、膀胱癌、食管癌的辅助治疗, 并可控制胸水、腹水等不良反应, 可有效增强患者体内巨噬细胞、自然杀伤细胞的免疫活力减少肿瘤复发, 并延长生存期等^[18~19]。本文结果显示, N-CWS 组患者术后 6 个月、1 年和 2 年复发率均低于 BCG 组, 但差异无统计学意义, 即在无复发生存率方面二者未见差异, 于顺利等^[20]回顾分析显示, 相比于 BCG 治疗, N-CWS 治疗组的 1 年复发率和 2 年复发率更低, 但在 3 年和 4 年时复发率相似。

生活质量的恢复有助于 NMIBC 患者更好地承受治疗过程中的身体和心理负担, 减少并发症发生率, 增强患者的信心和勇气, 消除抑郁和焦虑等负面情绪, 提高治疗依从性, 进而增强治疗效果, 本文分析 BCG 组和 N-CWS 组患者生活质量和安全性, 结果表明, N-CWS 组患者在生活质量及安全性方面均优于 BCG 组, BCG 可激活免疫系统, 使得免疫细胞识别并攻击肿瘤细胞, 以减少肿瘤组织、细胞的生长和扩散, 进而减轻症状, 但其不良反应发生率较高, 术后生活质量恢复相对较差。N-CWS 主要由多糖类物质组成, 包括 L-多糖和 O-多糖等, 前者分子结构独特, 不容易被人体免疫系统所识别和攻击; 而后者是一种在细菌表面上的糖链, 亦无法被免疫系统识别, 其进入人体后不会降低药效, 间接增强 N-CWS 对膀胱癌细胞杀灭的能力, 并降低耐药性发生率, 且因红色诺卡菌长期与人体共存, 提取得来的 N-CWS 安全性较高; 同时 N-CWS 可诱导肿瘤细胞凋亡, 抑制肿瘤新生血管生成, 即 N-CWS

以多种作用机制对 NMIBC 术后症状进行控制,以提高患者生活质量^[21]。Zhou M 等^[22]研究发现,N-CWS 通过 PI3k/Akt/PAX8 轴促进 Th1 成熟活性,增强机体免疫功能;Chen W 等^[23]发现 N-CWS 作为一种治疗 HR-HPV 感染,其免疫促进作用与上调 T 细胞亚群和抑制 PD-1/PD-L1 通路有关;且于顺利等^[20]证实,与表柔比星相比,N-CWS 应用于 NMIBC 患者,可有效降低术后复发率,安全性高,与本文结果接近,进一步论证本文结论的可靠性。

综上所述,与 BCG 治疗相比,N-CWS 应用于 NMIBC 术后膀胱灌注治疗疗效相当,可有效提高生活质量,且安全性高,临床可进一步研究并推广。

参 考 文 献

- Oto J, Fernández-Pardo Á, Roca M, et al. LC-MS metabolomics of urine reveals distinct profiles for non-muscle-invasive and muscle-invasive bladder cancer[J]. World J Urol, 2022, 40(10):2387-2398.
- Korkes F, Spiess PE, Garcia-Perdomo HA, et al. Challenging dilemmas of low grade, non-invasive bladder cancer: a narrative review[J]. Int Braz J Urol, 2022, 48(3):397-405.
- 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.
- Jin YH, Zeng XT, Liu TZ, et al. Treatment and surveillance for non-muscle-invasive bladder cancer: a clinical practice guideline (2021 edition)[J]. Mil Med Res, 2022, 9(1):44.
- Balasubramanian A, Gunjur A, Weickhardt A, et al. Adjuvant therapies for non-muscle-invasive bladder cancer: advances during BCG shortage[J]. World J Urol, 2022, 40(5):1111-1124.
- 冯慧,马德勇,赵健.红色诺卡氏菌细胞壁骨架治疗子宫颈高级别鳞状上皮内病变的安全性和疗效研究[J].中国实用妇科与产科杂志,2021,37(3):357-361.
- Feng H, Ma DY, Zhao J. Safety and efficacy study of Nocardia rubrum cell wall skeleton in the treatment of high-grade squamous intraepithelial lesions of the uterine cervix[J]. The Chinese Journal of Practical Gynecology and Obstetrics, 2021, 37(3):357-361.
- Chang SS, Boorjian SA, Chou R, et al. Diagnosis and treatment of non-muscle invasive bladder cancer: AUA/SUO Guideline[J]. J Urol, 2016, 196(4):1021-1029.
- Pilz MJ, Gamper EM, Efficace F, et al. EORTC QLQ-C30 general population normative data for Italy by sex, age and health condition: an analysis of 1,036 individuals[J]. BMC Public Health, 2022, 22(1):1040.
- Siracusano S, Silvestri T, Bassi S, et al. Health-related quality of life after BCG or MMC induction for non-muscle invasive bladder cancer[J]. Can J Urol, 2018, 25(5):9480-9485.
- Xiao Y, Ju L, Qian K, et al. Non-invasive diagnosis and surveil lance of bladder cancer with driver and passenger DNA methylation in a prospective cohort study[J]. Clin Transl Med, 2022, 12(8):e1008.
- Babjuk M, Burger M, Capoun O. EAU guidelines on non-muscle-invasive bladder cancer (TaT₁ and carcinoma *in situ*) – 2021 update[J]. Eur Urol, 2021, 79(5):596-609.
- Lenis AT, Lec PM, Chamie K, et al. Bladder cancer: a review[J]. JAMA, 2020, 324(19):1980-1991.
- Lonati C, Simeone C, Suardi N, et al. Micropapillary bladder cancer: an evolving biology[J]. Curr Opin Urol, 2022, 32(5):504-510.
- Flaig TW, Spiess PE, Abern M, et al. NCCN guidelines[®] insights: bladder cancer, version 2.2022[J]. J Natl Compr Canc Netw, 2022, 20(8):866-878.
- Russo A, Romanò B, Papanice D, et al. InTrathecal mORphine, transversus abdominis plane block, and tramadol infusion for catheter-related bladder discomfort in patients undergoing robot-assisted laparoscopic prostatectomy (TORNADO): a pilot prospective controlled study [J]. J Clin Med, 2022, 11(8):2136.
- Alawfi A. Bacillus Calmette-Guérin vaccine-related osteomyelitis in immunocompetent children in Saudi Arabia: a narrative review[J]. Cureus, 2022, 14(12):e32762.
- Roumiguié M, Kamat AM, Bivalacqua TJ, et al. International bladder cancer group consensus statement on clinical trial design for patients with bacillus calmette-guérin-exposed high-risk non-muscle-invasive bladder cancer[J]. Eur Urol, 2022, 82(1):34-46.
- Hu K, Xu Y, Li X, et al. The Nocardia Rubra cell wall skeleton regulates macrophages and promotes wound healing[J]. Curr Issues Mol Biol, 2022, 44(12):5995-6005.
- Wu J, He B, Miao M, et al. Enhancing natural killer cell-mediated cancer immunotherapy by the biological macromolecule nocardia rubra cell-wall skeleton[J]. Pathol Oncol Res, 2022, 28(1):1610555.
- 于顺利,顾朝辉,罗彬杰,等.红色诺卡菌细胞壁骨架膀胱灌注预防非肌层浸润性膀胱癌术后复发的疗效和安全性[J].中华泌尿外科杂志,2019,40(7):521-525.
- Yu SL, Gu ZH, Luo BJ, et al. Efficacy and safety of Nocardia serratus cell wall skeleton bladder perfusion against postoperative recurrence of non-myometrial invasive bladder cancer[J]. The Chinese Journal of Urology, 2019, 40(7):521-525.
- Tao Y, Wang G, Zhai J, et al. Functional modulation of CD8⁺ T cell by approved novel immune enhancer: Nocardia rubra Cell-Wall Skeletons (Nr-CWS)[J]. Int Immunopharmacol, 2020, 78(1):106023.
- Zhou M, Zhou S, Han K, et al. Th1 immune maturation effects of Nocardia rubra cell-wall skeleton via PI3K/Akt/PAX8 regulatory axis [J]. Sci Prog, 2022, 105(2):368504221092901.
- Chen W, Zhang Y, Zhao C, et al. Nocardia rubra cell wall skeleton up-regulates T cell subsets and inhibits PD-1/PD-L1 pathway to promote local immune status of patients with high-risk human papillomavirus infection and cervical intraepithelial neoplasia[J]. Front Immunol, 2021, 11(1):612547.

(责任编辑:冉明会,曾玲)