

·指南解读·

《腺性膀胱炎临床诊断和治疗中国专家共识》解读

张保*

(航天中心医院 泌尿外科,北京 100000)

摘要: 腺性膀胱炎 (cystitis glandular, CG) 属于膀胱黏膜化生性病变, 自1899年由Stoerk首次报道, 至今已有100多年的历史, 其是否应被视为癌前病变一直存有争议。CG临床表现复杂多样, 且缺乏疾病特异性症状。目前国际上无论欧洲还是北美, 尚没有关于CG的诊治指南和共识。中华医学会泌尿外科学分会腺性膀胱炎诊治专家共识编写组, 于2020年8月在《中华泌尿外科杂志》发表的《腺性膀胱炎的临床诊断和治疗的专家共识》对CG的发病机制、临床分型、诊断标准统一了认识, 对CG的治疗策略做了规范化指导。本文就此版专家共识中一些与临床诊疗密切相关的内容进行解读。

关键词: 腺性膀胱炎; 诊断; 治疗; 共识; 解读

中图分类号: R694+.3

文献标识码: A

文章编号: 1674-7410(2021)04-0028-04

Interpretation of “Chinese Expert Consensus on Clinical Diagnosis and Treatment of Cystitis Glandularis”

Zhang Bao*

(Department of Urology, Aerospace Center Hospital, Beijing, 100000, China)

Abstract: Cystitis glandularis (CG) is a metaplastic lesion of the bladder mucosa, as first reported by Stoerk in 1899. Whether CG should be considered a precancerous lesion has been a matter of controversy for more than 100 years. Its clinical manifestations are complex and diverse, and disease-specific symptoms are absent. No guidelines or consensus opinions have been formulated regarding the diagnosis and treatment of CG in Europe or North America. 'The Expert Consensus on the Diagnosis and Treatment of Cystitis Glandularis' was published in the 'Chinese Journal of Urology' in August 2020 by the Expert Consensus Group of the Chinese Urological Association. This edition of the consensus unifies understanding of the pathogenesis, clinical classification, and diagnostic criteria for CG, and provides standardized guidelines for CG treatment strategies. This article discusses some of the content relating to clinical diagnosis and treatment in this edition of the expert consensus.

Keywords: Cystitis glandularis; Diagnosis; Treatment; Consensus

腺性膀胱炎 (cystitis glandular, CG) 属于膀胱黏膜化生性病变, 当发生慢性炎症时, 膀胱尿路上皮增生, 尿路上皮巢出现在固有层内, 最终进一步分化为囊性或腺性病变。这些病变是否进展为膀胱腺癌尚不清楚。同样, 早期积极管理的必要性也是有争议的。一些研究建议经尿道切除后再进行膀胱镜监测, 直到明显的腺癌改变发生; 还有一些人提倡积极治疗^[1]。中华医学会泌尿外科学分会腺性膀胱炎诊治专家共识编写组于2020年8月在《中华泌尿外科杂志》发表的《腺性膀胱炎的临床诊断和治疗

的专家共识》(本文简称“《共识》”)对CG的发病机制、临床分型、诊断标准统一认识, 对CG的治疗策略做了规范化指导^[2]。本文就此版专家共识中一些与临床诊疗密切相关的内容进行解读。

1 CG的发病机制

《共识》中对膀胱中腺上皮的来源提到3种假说, 其中假说3为在慢性刺激下的上皮化生说, 可能更契合大多数泌尿外科临床医生的想法。CG是尿路上皮的良性反应性化生, 可以是局灶性或弥漫性腺上皮样增殖性病变。在慢性刺激下, 上皮细胞可以变成长方体或柱状, 分泌黏液, 并出现肠型杯状细

※通信作者: 张保, E-mail: baoztj@sina.com

胞(结肠化生)^[3]。CG是从冯布伦纳巢发展而来,也有学者描述CG是膀胱黏膜的正常特征^[4]。《共识》中提及1979年WIENER等^[5]对100例外观正常的膀胱进行尸检,结果与CG相关的冯布伦纳巢检出率达89%。有关炎性反应的研究结果显示,*P16*、*p53*、*CX3CL1*、*CXCL6*和*CXCL1*在CG与正常组织对比中表达异常,表明这些基因可能与CG的发病机制有关^[6]。白细胞介素-1(interleukin-1, IL-1)可受多种炎性反应介质调节,是巨噬细胞分泌的主要炎性细胞因子之一。白细胞介素-6(interleukin-6, IL-6)是Th17细胞分泌的一种细胞因子。它具有强大的炎性反应作用,在自身免疫中具有特殊功能。研究发现,IL-1、IL-6和肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)水平的增加与CG的发生和发展有关。其中TNF- α 是影响CG患者预后的独立因素^[7]。还有研究表明,环氧合酶-2(cyclooxygenase-2, COX-2)在CG中过度表达^[8]。COX-2是一种诱导性酶,多存在于炎性反应组织中。COX-2作为炎性反应介质催化游离必需脂肪酸转化为前列腺素,前列腺素为血管扩张剂,通过血管舒张诱导淋巴细胞迁移,由于淋巴细胞迁移增加,炎性反应性疾病加剧。这些研究进一步得出CG与慢性刺激具有关联性。临床大部分CG患者合并有复发性尿路感染、慢性膀胱出口梗阻、神经源性膀胱、结石或长期留置导管等等慢性刺激因素,《共识》中给出的诊疗策略更多地认同了这一发病机制的假说,进而更关注CG的病因干预。

《共识》中详细阐述了CG与癌的关系。CG化生的腺上皮细胞有温和的细胞学特征,与真正的膀胱腺癌(bladder adenocarcinoma, BA)不同的是,结肠化生中可见的异型性可以忽略不计,而有丝分裂更是很少被发现^[9]。VOLMAR等^[10]的一项研究使用Ki67(MIB-1)、*p53*、*p27*和CK20作为免疫组化标记物,可将冯布伦纳巢与巢状尿路上皮癌区分开来。而在MORTON等^[11]的一项研究中发现,对于相邻的正常尿路上皮细胞而言,上皮肠化生和端粒缩短之间存在关联。而端粒缩短也见于尿路上皮癌。综上所述,CG是一个病理学诊断,《共识》明确了CG与癌的不同,也指出了部分肠型化生CG可能发生向癌症的转化。

2 CG的分型

2018版《腺性膀胱炎的临床诊断和治疗的专家共识》推荐以CG在膀胱镜下黏膜的形态进行临床分

型,即低危型和高危型。低危型CG膀胱黏膜改变轻微,有的表现为慢性炎性反应,抑或呈滤泡样。高危型CG膀胱黏膜更偏向肿瘤样表现,如膀胱乳头状瘤样改变。回顾近20年中外文献,更多以典型(非黏液型)和肠化生型(黏液型)来对CG分型,与《共识》中低危与高危型的分型无明显差异。两型不同之处在于产生黏蛋白的细胞,这是结肠和肠上皮细胞的正常特征,而不是尿路上皮细胞的正常特征。

在2020年发表的一项回顾性研究分析了CG是否是BA的癌前病变,并研究两种分型组织学改变的相关性^[12]。研究分析了2012年1月至2019年12月间确诊和治疗的CG病例,所有病例均行膀胱镜随访,若病变持续则行活检。根据组织学亚型将患者分为两组,即典型和肠化生型,并比较两组的临床表现、膀胱镜结果和BA的发生、发展情况。结果共分析64例患者,其中典型组52例,肠化生型组12例,最常见的症状是血尿(59.38%),其次是膀胱刺激症状(51.56%)。中位随访时间为5.42个月(7~96个月),没有患者进展为BA。在比较两组患者时,肠化生型组的病变明显更广泛(50% vs. 15.38%);而两组之间的症状进展或腺癌的发生差异无统计学意义,两组CG患者(包括典型和肠化生型)均未显示出腺癌风险增加。实际上,CG是否是癌前病变一直存有争议,《共识》中提及了CG转化为BA的个案证据,同时指出BA仅占膀胱肿瘤的0.5%~2.0%,BA多为转移或肠道肿瘤浸润所致,原发性BA比例更低,说明相当大比例的CG并不会转化为BA。《共识》关于CG分型的临床意义,不仅提示高危型潜在的进展为癌症的风险,更应关注到高危型CG病变面积大、弥漫性生长的特点,常因累及单侧或双侧输尿管开口而导致上尿路积水,对上尿路损害的报道在文献中远远超过了CG恶变的病例。

3 CG的临床表现和诊断

CG无特异性症状,确诊依靠经尿道膀胱镜检查和组织多点活检的病理学结果。文献报道,高发年龄段50~60岁,亦有儿童病例报告,实际上其可发生在任何年龄,报道的年龄为3~82岁^[13]。与男性相比,女性患者比例更高^[14]。CG可以是无症状的,于膀胱镜检时发现;可以表现为普通膀胱炎^[15],出现刺激性症状,包括尿急、尿频、尿痛和夜尿增多^[16],血尿亦不少见。除了CG的这些非特异性症状,以盆腔脂肪增多症为例,《共识》也指出要关注引发CG的慢性刺激因素,包括感染和梗阻性疾病的病因诊断。

文献报道,慢性下尿路感染与CG之间存在相关性^[17],其中常见微生物为大肠杆菌,相关性约为84.00%,其他微生物包括假单胞菌、变形杆菌、衣原体和金黄色葡萄球菌^[18]。75.00%的盆腔脂肪增多症与CG有关^[19],其可导致后尿道延长、膀胱出口梗阻、排尿困难,甚至尿潴留。此外,在膀胱底部,盆腔脂肪增多症的淋巴和/或静脉淤滞导致随后出现黏膜和黏膜下水肿。进而出现慢性下尿路感染,以及尿路上皮慢性炎性反应。因此当考虑CG为膀胱继发改变时,要尽量完善CG病因诊断以利于治疗决策的制定。考虑到上述所有因素,CG的诊断不仅要与膀胱或前列腺的原发癌相鉴别,还要与转移侵入膀胱的恶性肿瘤(直肠癌、子宫癌、淋巴瘤等)相鉴别,另外膀胱周围炎性反应性病变和膀胱异物也必须包括在诊断考虑中。

在2015年的一项回顾性研究中,报道了女性患者CG和间质性膀胱炎(interstitial cystitis, IC)的共病诊断^[20]。同时,这些患者中的大多数患有阻塞性下尿路疾病(obstructive lower urinary tract disease, OLU TD)。研究回顾性分析了395例诊断为CG和/或IC的女性患者,将患者分为三组:A组(仅患CG)、B组(仅患IC)和C组(患CG+IC)。应用 χ^2 检验比较IC患者和一般人群中CG的患病率、CG患者和一般人群中IC的患病率以及三组患者中OLU TD的患病率。结果显示CG患者IC的患病率显著高于一般人群,而IC患者的CG患病率也显著高于一般人群。A、B、C组分别有93例(39.2%)、30例(44.1%)、58例(64.4%)出现OLU TD,三组OLU TD患病率差异有统计学意义。这项回顾性研究发现CG和IC之间可能存在关联,并且共存的OLU TD在CG和IC的发生发展过程中都发挥了重要作用。

影像学检查对于CG的诊断非常有限,在一项组织学病理证实CG的回顾性研究中,纳入30例患者,超声在11/18的患者中未能正确诊断,在7/18的患者中被误诊为恶性肿瘤;CT在6/10的患者中无法诊断,在4/10中被误诊为恶性肿瘤;MRI误诊为恶性肿瘤4/5^[21]。

4 CG的治疗

《共识》关于CG发病机制和分型的阐述,在临床上可以很好地规范CG的治疗行为。CG不会再被笼统地认为“癌前病变”而采用广泛和无差别的电切治疗。低危型CG不推荐电切,而是推荐针对病因

积极诊断和治疗,高危型CG推荐电切(不推荐术后灌注化疗)。这一治疗策略前后因果关系明确,具有明确的临床指导意义,很大程度上规避了CG的过度电切治疗和术后盲目的化疗药物灌注。

CG在电切后有着很高的临床复发率。电切作为CG的对症治疗手段可能并非最佳的治疗选择,对CG从病因机制到治疗的各类研究也从未停止过。肠型CG的复发率显著高于典型CG(82.6% vs. 54.7%)^[22]。有研究表明,肠型CG与典型CG有着不同的蛋白质表达谱,CDx2和CK20的表达在肠型CG中显著高于在典型CG中的表达,CK7很少在肠型CG中表达,但在所有典型CG病例中均呈阳性表达。MUC2和MUC5AC在肠型CG中特异性表达,而MUC1和CD10在典型CG中特异性表达^[23-24]。因而,对于CG的治疗,可能需要更有针对性和特异性的治疗方案。有报道显示,甘草次酸可抑制细胞死亡和炎性反应应激,维生素C可降低细胞内肿瘤坏死因子,茯苓酸可与CG关键靶点PTGS2、表皮生长因子受体、TP53、肿瘤坏死因子、白细胞介素-1 β (interleukin-1 β , IL-1 β)、原癌基因c-jun结合抗CG^[25]。另一项研究报道了COX-2抑制剂应用于治疗CG^[26],报道中,肠型CG行电切后1个月复发,尝试再次电切治疗后,半年后再次复发,该患者CG组织免疫组化染色COX-2(+),使用COX-2抑制剂塞来昔布治疗(100 mg, 2次/d)3个月后复查膀胱镜显示膀胱黏膜正常。

在一项纳入278例的多中心研究中显示,CG病理性和症状性复发率高达59.35%,发现尿路感染、长期留置导尿管使用、尿路结石、鳞状上皮化生和不典型增生是CG复发的独立危险因素^[27]。综上所述,CG的发病机理、疾病的进展过程、分子机制现不甚明确。对于CG的治疗需要积极解除潜在的慢性刺激性因素,因其高复发率的特点,对于CG患者需定期随访。

参考文献:

- [1] BELL TE, WENDEL RG. Cystitis glandularis: benign or malignant? [J]. J Urol, 1968,100(4):462-465.
- [2] 中华医学会泌尿外科学分会.腺性膀胱炎诊治专家共识编写组.腺性膀胱炎临床诊断和治疗中国专家共识[J].中华泌尿外科杂志,2020,41(8):566-568.
- [3] WILLIAMSON SR, LOPEZ-BELTRANA, MONTIRO-NIR, et al. Glandular lesions of the urinary bladder: Clinical significance and differential diagnosis [J]. Histopathology, 2011,58(6):811-834.

- [4] KAYA C, AKPINAR IN, AKER F, et al. Large Cystitis glandularis: a very rare cause of severe obstructive urinary symptoms in an adult [J]. *Int Urol Nephrol*, 2007,39(2):441-444.
- [5] WIENER DP, KOSS LG, SABLAY B. The prevalence and significance of Brunn's nests, cystitis cystica and squamous metaplasia in normal bladders [J]. *J Urol*, 1979,122(3):317-321.
- [6] LI C, HU J, LIU P, et al. A comprehensive evaluation of differentially expressed mRNAs and lncRNAs in cystitis glandularis with gene ontology, KEGG pathway, and ceRNA network analysis [J]. *Transl Androl Urol*, 2020,9(2):232-242.
- [7] QU Y, CHEN X, CUI Y, et al. Changes of bladder mucosal inflammatory factors and prognosis in cystitis glandularis [J]. *Int J Clin Exp Pathol*, 2018,11(7):3591-3597.
- [8] LI Z, GE G, FENG R, et al. Cyclooxygenase-2 and B-cell lymphoma-2 expression in cystitis glandularis and primary vesicle adenocarcinoma [J]. *BMC Urol*, 2014,14:2.
- [9] EPSTEIN JI, AMIN MB, REUTER VE. *Bladder Biopsy Interpretation* [M]. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2004:150-176.
- [10] VOLMAR KE, CHAN TY, DE MARZO AM, et al. Florid von Brunn nests mimicking urothelial carcinoma: a morphologic and immunohistochemical comparison to the nested variant of urothelial carcinoma [J]. *Am J Surg Pathol*, 2003,27(9):1243-1252.
- [11] MORTON MJ, ZHANG S, LOPEZ-BELTRAN A, et al. Telomereshortening and chromosomal abnormalities in intestinal metaplasia of the urinary bladder [J]. *Clin Cancer Res*, 2007,13(20):6232-6236.
- [12] AGRAWAL A, KUMAR D, JHA AA, et al. Incidence of adenocarcinoma bladder in patients with cystitis cystica et glandularis: A retrospective study [J]. *Indian J Urol*, 2020,36(4):297-302.
- [13] GOMEZ DSV, BURGOS RF, GARCIA GR. Cistitis glandular. Tratamiento esteroideo endovesical [Glandular cystitis. Endovesical steroid treatment] [J]. *Arch Esp Urol*, 2000,53(5):461-464.
- [14] MAEDA M, HIRABAYASHI T, INUZUKA Y, et al. Case of cystitis glandularis causing bilateral hydronephrosis [J]. *Nihon Hinyokika Gakkai Zasshi*, 2013,104(5):671-673.
- [15] BENCHAKROUN A, ZANNOUD M, NOUINI Y, et al. Pseudo-tumoral colic metaplasia of the urinary bladder [J]. *Prog Urol*, 2002,12(2):325-328.
- [16] MITRE AI, SILVEIRA CA, LEITE KR, et al. Glandular cystitis: A rare benign condition presenting as a pseudotumor of the bladder clinics [J]. *Open J Urol*, 2007,62(1):93-94.
- [17] LIU XG, CHEN ZQ, YE ZQ. Etiological study on cystitis glandularis caused by bacterial infection [J]. *J Huazhong Univ Sci Technolog Med Sci*, 2007,27(6):678-680.
- [18] TOUFFAHI M, FREDJ N, LEFI M, et al. To analyse diagnosis, management and prognosis of florid cystitis glandularis (pseudoneoplastic entity) [J]. *Prog Urol*, 2007,17(5):968-972.
- [19] MASUMORI N, TSUKAMOTO T. Pelvic lipomatosis associated with proliferative cystitis: case report and review of the japanese literature [J]. *Int J Urol*, 1999,6(1):44-49.
- [20] ZHANG W, YAO YS, LIN ME, et al. Unexplained association between cystitis glandularis and interstitial cystitis in females: a retrospective study [J]. *Int Urogynecol J*, 2015,26(12):1835-1841.
- [21] WANG HJ, PUI MH, GUO Y, et al. Preliminary study of diffusion-weighted MRI in the preoperative diagnosis of cystitis glandularis [J]. *Clin Radiol*, 2016,71(9):937.
- [22] XIN Z, ZHAO C, HUANG T, et al. Intestinal metaplasia of the bladder in 89 patients: a study with emphasis on long-term outcome [J]. *BMC Urol*, 2016,16(1):24.
- [23] SUNG MT, LOPEZ-BELTRAN A, EBLE JN, et al. Divergent pathway of intestinal metaplasia and cystitis glandularis of the urinary bladder [J]. *Mod Pathol*, 2006,19(11):1395-1401.
- [24] JANKOVIC VL, KATIC V, HATTORI T, et al. Differences in the expression of mucins in various forms of cystitis glandularis [J]. *Pathol Res Pract*, 2007,203(9):653-658.
- [25] FENG Z, SHI H, LIANG B, et al. Bioinformatics and experimental findings reveal the therapeutic actions and targets of pachymic acid against cystitis glandularis [J]. *Biofactors*, 2021,47(4):665-673.
- [26] TAKIZAWA N, MATSUZAKI T, YAMAMOTO T, et al. Novel strategy for cystitis glandularis: oral treatment with cyclooxygenase-2 inhibitor [J]. *Int J Urol*, 2016,23(8):706-708.
- [27] HU J, LI C, GUO X, et al. Development and validation of a predictive nomogram for the risk of recurrence in patients with cystitis glandularis [J]. *Ann Transl Med*, 2020,8(6):352.