

丝裂霉素C联合尿道内切开术治疗尿道狭窄的研究进展

王程, 秦琪琪

杭州市余杭区第二人民医院 泌尿外科, 杭州 311121

【摘要】 直视下尿道内切开术是目前治疗尿道狭窄的主要方式之一。由于术后瘢痕形成, 狭窄复发率较高, 多数患者需重复多次手术。丝裂霉素C可以通过抑制成纤维细胞的增殖, 减少肉芽组织和瘢痕形成。有研究发现, 丝裂霉素C联合尿道内切开术可以明显降低尿道狭窄的复发率。本文通过系统性文献回顾, 对丝裂霉素C联合尿道内切开术的用药方式、安全性、有效性和局限性进行总结, 以期为临床应用提供参考。

【关键词】 丝裂霉素C; 尿道内切开术; 尿道狭窄

【中图分类号】 R979.14; R699.6 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1672-3384(2024)02-0006-03

Doi: 10.3969/j.issn.1672-3384.2024.02.002

Research progress of mitomycin C combined with internal urethrotomy in the treatment of urethral stricture

WANG Cheng, QIN Qi-qi

Department of Urology Surgery, Hangzhou Yuhang District Second People's Hospital, Hangzhou 311121, China

【Abstract】 Direct vision urethral incision is currently one of the main methods for treating urethral stricture. Due to post-operative scar formation, the recurrence rate of stricture is high, and most patients need to repeat multiple surgeries. Mitomycin C can reduce granulation tissue and scar formation by inhibiting fibroblast proliferation. Studies have found mitomycin combined with internal urethrotomy for urethral stricture can greatly reduce the recurrence rate of treating urethral stricture. This article summarizes the medication, safety, efficacy, and limitations of internal urethrotomy combined with mitomycin C through a systematic literature review, to provide reference for clinical practice.

【Key words】 mitomycin C; internal urethrotomy; urethral stricture

尿道狭窄(urethral stricture, US)一种临床常见且较易复发的泌尿外科疾病之一, 多见于男性, 其病因主要由外源性损伤、医源性损伤、慢性炎症等因素导致尿道黏膜损伤和炎症反应, 从而引起尿道内壁瘢痕增生及挛缩, 尿道内径变窄, 最终造成尿路梗阻^[1]。尿道狭窄的治疗关键在于避免假道形成的同时恢复患者尿道的连续性。开放式手术疗效确切但创伤较大, 患者术后并发症较多, 且手术难度较高, 不利于临床上的推广^[2]。腔内手术经内镜直视下切开狭窄段目前已经成为手术治疗尿道狭窄的首选方法。

1 尿道内切开术应用进展

尿道内切开术(internal urethrotomy)起源于19世纪的法国, 是在内窥镜下切开狭窄瘢痕组织, 扩大管腔的一种治疗尿道狭窄的手术方式。相较于开放式手术, 尿道内切开术因其学习曲线短、手术难度低及术后并发症少等特点, 受到泌尿外科医师的青睐。但也有学者对尿道内切开术的有效性质疑。Santucci等^[3]认为单次尿道内切开术的长期成功率接近8%, 重复尿道内切开术后长期成功率显著降低。AL Taweel等^[4]

同样报道了类似的无狭窄率8%。此外,由于尿道内切开术的高复发率,许多患者需要重复多次手术,研究表明,多次尿道内切开术获益有限,且有增加疤痕延伸,加重尿道狭窄复杂性的风险^[5]。尿道内切开术后狭窄复发率较高可能与术后尿道黏膜失去尿路上皮保护,尿液对黏膜下组织刺激造成腔内纤维组织增生,瘢痕愈合有关^[6-7]。因此,有学者推荐使用丝裂霉素C来抑制纤维瘢痕化进程,从而延缓尿道狭窄复发,提高尿道内切开术成功率^[8]。

2 丝裂霉素C作用机制

丝裂霉素C是1956年从头状链霉菌培养液中提取的一种广谱抗肿瘤抗菌药物^[9]。丝裂霉素C可在细胞酶作用下抑制RNA和蛋白质的合成,从而抑制癌细胞分裂,延缓肿瘤进展^[10]。由于此特性丝裂霉素C广泛应用于胃癌、膀胱癌、结直肠癌等肿瘤的治疗。同时,有学者发现局部应用丝裂霉素C能够抑制成纤维细胞增殖,从而达到抗纤维化瘢痕形成的作用^[9]。因此,近年来丝裂霉素C在眼科、耳鼻喉科等相关抗增殖疾病领域应用广泛^[11-12]。

3 丝裂霉素C联合尿道内切开术治疗尿道狭窄的研究进展

3.1 临床应用

2004年,Ayyildiz等^[8]在尿道内切开术大鼠模型中,探索局部低剂量丝裂霉素C对尿道内纤维化的影响。2007年,Mazdak等^[13]首次报道一项丝裂霉素C联合尿道内切开术的前瞻性随机对照试验,发现黏膜下注射丝裂霉素C可显著减少尿道内切开术后的尿道狭窄复发率。Ali等^[14]在研究中也证实丝裂霉素C在预防尿道狭窄中的积极作用。Noureldin等^[15]将50例尿道狭窄患者随机分为A、B两组,A组行尿道内切开术+丝裂霉素C,B组行尿道内切开术。结果B组12例(50.0%)复发,其中术后3个月复发6例,术后6个月复发4例,术后9个月复发2例;A组3例14.3%复发,术后6个月复发1例,术后9个月复发2例。与Mazdak等^[13]报道的复发率类似,丝裂霉素C组的复发率为10%,而单独使用尿道内切开术组为50%。从生理病理学角度来看,尿道内切开术后损伤的尿道组

织中存在不受控制的增殖成纤维细胞,导致1型胶原蛋白的积累并促进狭窄的形成^[16]。而丝裂霉素C作用于损伤尿道组织后,不仅可以抑制成纤维细胞的增殖,还可降低成纤维细胞的活力,从而延缓尿道狭窄的发生。Chang等^[17]通过对大鼠尿路狭窄后尿路上皮的形态学变化研究得出,丝裂霉素C可以显著降低异常细胞增殖及DNA损伤,并诱导健康的尿路上皮再生,从而降低尿道狭窄的发生。

3.2 用法用量

在多数临床研究中,丝裂霉素C的使用方法均为尿道内切开术中局部黏膜下注射。然而对于丝裂霉素C的注射浓度,目前尚没有达成统一共识。Ayyildiz等^[8]比较大鼠尿道内切开术后使用2种不同丝裂霉素C浓度(0.002、0.010 mg/mL)的效果。结果显示,低剂量丝裂霉素C有利于尿道内切开术的术后效果,且其抗纤维化作用不随浓度的增加而增加,但两组差异并无统计学意义。Su等^[10]通过对成年雄性SD大鼠分别局部应用0.1、0.3、0.5、0.7 mg/mL丝裂霉素C后发现,局部使用0.3 mg/mL浓度以上的丝裂霉素C,可以抑制血管生成和成纤维细胞增殖。许多学者选择尿道内切开术中黏膜下注射0.4 mg/mL丝裂霉素C,并证明其与对照组在术中、术后并发症方面差异无统计学意义($P>0.05$)^[15]。因此,基于现有的研究证据,认为黏膜下注射0.4 mg/mL丝裂霉素C在预防尿道内切开术后狭窄中有积极作用。然而,需要更多试验确定更加合适有效的注射浓度。

3.3 不良反应

丝裂霉素C应用于膀胱肿瘤术后灌注治疗时,其不良反应包括膀胱刺激症状和血尿等。然而,有报道称此类膀胱刺激症状多在停药后自行消退。丝裂霉素C的不良反应与其渗透到膀胱、尿道黏膜下层导致黏膜层充血、水肿有关,其造成的严重程度与浓度呈正相关^[18]。而其应用于尿道内切开术后治疗时的浓度较膀胱灌注治疗时,其不良反应类似。Moradi等^[19]尝试使用温敏水凝胶制剂将其注入尿道,从而取代有创黏膜下注射,减少其不良反应的发生。目前,丝裂霉素C在前尿道狭窄相关的试验中并未发现明显的并发症,但在后尿道应用及多次行尿道内切开术患者中发现了一些严重的并发症。Rehder等^[20]报告了1例经丝裂霉素C联合尿道内切开术治疗的患者,

在第3次治疗10 d后出现尿道口流脓,考虑发生尿道-海绵体-海绵窦瘘。

3.4 应用局限性

丝裂霉素C联合尿道内切开术的应用也有一定局限性。Xu等^[21]的一项meta分析提示,丝裂霉素C可以显著降低短段尿道狭窄(<2 cm)尿道切开术后的复发率,但对于长段尿道狭窄(>2 cm),应用丝裂霉素C并不能有效减少其复发。这可能与尿道内切开术治疗长段尿道狭窄效果不佳有关。既往研究表明,尿道内切开术复发率与狭窄长度之间呈正相关,狭窄长度每增加1 cm,复发风险就会增加1.22倍^[22]。因此,对于长段尿道狭窄,即使联用丝裂霉素C,尿道内切开术可能仍达不到满意疗效。

综上所述,尿道内切开术是治疗尿道狭窄的重要方式之一,然而由于术后尿道黏膜易疤痕愈合,狭窄复发率较高。丝裂霉素C可以通过抑制成纤维细胞增殖,从而达到抗纤维化瘢痕形成的作用。本文基于文献回顾,从丝裂霉素C联合尿道内切开术临床应用、用药方式、不良反应、应用局限等方面进行综述,认为两者联用可以明显降低短段尿道狭窄(<2 cm)患者的复发率,且并发症较少,值得进一步推广。期待未来有更多前瞻性随机对照研究可以提供更高级的临床证据,进一步证实其可行性及有效性。

【参考文献】

[1] Regmi S, Adhikari SC, Yadav S, et al. Efficacy of use of triamcinolone ointment for clean intermittent self catheterization following internal urethrotomy [J]. JNMA, 2018, 56(212): 745-748.

[2] Verla W, Oosterlinck W, Spinoit AF, et al. A comprehensive review emphasizing anatomy, etiology, diagnosis, and treatment of male urethral stricture disease[J]. Biomed Res Int, 2019, 2019: 9046430.

[3] Santucci R, Eisenberg L. Urethrotomy has a much lower success rate than previously reported [J]. J Urol, 2010, 183(5): 1859-1862.

[4] Al Taweel W, Seyam R. Visual internal urethrotomy for adult male urethral stricture has poor long-term results[J]. Adv Urol, 2015, 2015:656459.

[5] Shaw NM, Venkatesan K. Endoscopic management of urethral stricture: review and practice algorithm for management of male urethral stricture disease[J]. Curr Urol Rep, 2018, 19(3): 19.

[6] Dogantekin E, Akgül T, Eser EP, et al. The effect of intraurethral hyaluronic acid on healing and fibrosis in rats with experimentally induced urethral trauma[J]. Int Urol Nephrol, 2022, 54(4):757-761.

[7] Mazdak H, Tolou Ghamari Z, Khorrami A. Investigation of tri-

amcinolone instillation in the long-term rate of anterior urethral strictures' recurrence[J]. Curr Urol, 2020, 14(4): 206-210.

[8] Ayyildiz A, Nuhoglu B, Gülerkaya B, et al. Effect of intraurethral mitomycin-C on healing and fibrosis in rats with experimentally induced urethral stricture [J]. Int J Urol, 2004, 11(12):1122-1126.

[9] Chen H, Wang S, Sun Y, et al. Mitomycin C induces fibroblast apoptosis and reduces intra-articular scar adhesion by regulating miR-21 and its target programmed cell death 4[J]. Fitoterapia, 2020, 142: 104392.

[10] Su C, Sui T, Zhang X, et al. Effect of topical application of mitomycin-C on wound healing in a postlaminectomy rat model: an experimental study [J]. Eur J Pharmacol, 2012, 674(1): 7-12.

[11] Yung KC, Chang J, Courey MS. A randomized controlled trial of adjuvant mitomycin-C in endoscopic surgery for laryngotracheal stenosis [J]. Laryngoscope, 2020, 130(3):706-711.

[12] 刘爽, 宋再伟, 易湛苗, 等. 丝裂霉素C与氟尿嘧啶用于小梁切除术有效性及安全比较的系统评价再评价[J]. 临床药物治疗杂志, 2019, 17(6): 19-24.

[13] Mazdak H, Meshki I, Ghassami F. Effect of mitomycin C on anterior urethral stricture recurrence after internal urethrotomy [J]. Eur Urol, 2007, 51(4): 1089-1092.

[14] Ali L, Shahzad M, Orakzai N, et al. Efficacy of mitomycin C in reducing recurrence of anterior urethral stricture after internal optical urethrotomy[J]. Korean J Urol, 2015, 56(9):650-655.

[15] Noureldin YA, Fathy A, Ahmed S, et al. Intralesional injection of mitomycin C following internal urethrotomy of de novo bulbar urethral stricture: New experience using a novel adjustable-tip needle [J]. Arab J Urol, 2021, 19(4): 473-479.

[16] Nath N, Saraswat SK, Jain S, et al. Inhibition of proliferation and migration of stricture fibroblasts by epithelial cell-conditioned media [J]. Indian J Urol, 2015, 31(2):111-115.

[17] Chang IY, Kim JN, Kim SO, et al. Morphological effects of mitomycin C on urothelial responses to experimentally-induced urethral stricture in rats [J]. Int J Urol, 2015, 22(7): 702-709.

[18] Hentschel AE, Blankvoort CJ, Bosschieter J, et al. Trial-based cost-effectiveness analysis of an immediate postoperative mitomycin C instillation in patients with non-muscle-invasive bladder cancer [J]. Eur Urol Open Sci, 2022, 37: 7-13.

[19] Moradi M, Derakhshandeh K, Karimian B, et al. Safety and efficacy of Intraurethral Mitomycin C Hydrogel for prevention of post-traumatic anterior urethral stricture recurrence after internal urethrotomy [J]. J Inj Violence Res, 2016, 8(2): 75-79.

[20] Rehder P, Pedrini M, Jelisejevas LA, et al. Urethro-cavernosal-spongiosal fistula after intralesional mitomycin C for recurrent urethral stricture disease[J]. Urol Case Rep, 2020, 33:101281.

[21] Xu C, Zhu Z, Lin L, et al. Efficacy of mitomycin C combined with direct vision internal urethrotomy for urethral strictures: a systematic review and meta-analysis[J]. Urol Int, 2023, 107(4): 344-357.

[22] Aydemir H, Sağlam HS, Köse O, et al. The effect of recurrent direct vision internal urethrotomy for short anterior urethral strictures on the disease course and the predictors of treatment failure [J]. Can Urol Assoc J, 2019, 13(11): E366-E370.

收稿日期:2023-09-28

本文编辑:郭美晨