

医学参考报

泌尿外科学专刊

Urology

第一期 NO.01

创刊词

泌尿外科作为一门古老的专科,在我国有着悠久的历史,2000多年前的医药典籍中即有关于泌尿系统疾病的记载;泌尿外科又是一门迅速发展的新兴学科,自19世纪西方泌尿外科手术传入我国以来,我国泌尿外科在专科发展、学科建设、科研水平、人才培养等方面均得到了极大提升,呈现方兴未艾之势。

当前,我国泌尿外科发展机遇与挑战并存。自20世纪末进入老龄化社会以来,我国人口老龄化程度加剧、人口预期寿命延长,老年人群疾病负担进一步加重,我国泌尿外科发展也面临着极大挑战,主要表现在前列腺癌等泌尿系统肿瘤发病率上升,农村、高龄人群前列腺癌、膀胱癌增长趋势明显。另一方面,自党的十九大报告提出“加快建设创新型国家”、明确“深化科技体制改革,建立以企业为主体、市场为导向、产学研深度融合的技术创新体系”以来,我国泌尿外科也因产学研一体化深度融合迎来了快速发展契机,机器人、腹腔镜微创技术得到快速发展并迅速普及;云计算、大数据、人工智能等新一代信息技术应用于临床,实现病例数据共享及远程诊疗;基于基因筛查辅助恶性肿瘤的早期诊断与精准治疗;科研成果加速向临床诊疗技术转化等。

作为一个报道与交流全球医学信息资讯的平台,本专刊以让广大泌尿外科领域相关卫生工作者不出科室、不出国门便可获知科学、实用、有价值的信息为宗旨,设置了临床研究、转化研究、循证研究、会议资讯、专家风采、团队介绍等栏目,面向全国公开征稿与发行;诚邀国内泌尿外科领域知名专家、学者,组建了一支高水平的编委队伍,为专刊提供学术指导、咨询与监督;成立专刊编辑部,以认真严谨的态度把好编校质量关,提供高质量的学术珍馐以飨读者。

未来,《泌尿外科学专刊》将秉承实事求是的科学态度,坚持国际化、专业化、新闻化、社会化的办刊原则,以客观、公正的立场及时、准确地报道和评价新闻信息,为推动我国泌尿外科事业发展贡献自己的一份力量。中国的泌尿外科事业必将迎来更加辉煌的明天!

主编: 

主编简介



王行环 教授

一级主任医师、二级教授、博士研究生导师,国家级中青年人才、湖北省医学领军人才。现任武汉大学中南医院院长、雷神山医院院长、武汉大学泌尿外科研究所所长。任科技部创新人才培养示范基地主任、国务院学位委员会学科评议组成员、中国研究型医院学会泌尿外科学专业委员会主任委员、中国医师协会泌尿外科医师分会副会长等。主持国家重点研发计划项目4项,以第一或通信作者发表的论文被引用10 000余次。获国家技术发明奖二等奖(第一完成人)、吴阶平医药创新奖、荆楚好老师特别奖、全国创新争先奖牌(负责人),获“国家卫生计生突出贡献中青年专家”“全国最美科技工作者”等荣誉称号。

副主编简介 (按姓氏笔画排序)

主任医师、教授、博士研究生导师,现任中国人民解放军总医院泌尿外科医学部学术委员会主任。国家百千万人才工程有突出贡献中青年专家,全军学科拔尖人才,中华医学会泌尿外科学分会副秘书长。科技部“863”项目首席专家,2项国家科技进步二等奖获得者,“求是”杰出青年奖获得者,中国青年科技奖获得者,2013年度总后科技新星。德国纽伦堡大学医学院、意大利San Raffaele医院客座教授。《泌尿外科腹腔镜手术学》《泌尿外科腹腔镜和机器人手术学》、*Laparoscopic and Robotic Surgery in Urology* 副主编。《微创泌尿外科杂志》主编助理,《中华泌尿外科杂志》编委,《临床泌尿外科杂志》编委。



马鑫 教授

主任医师、教授、博士研究生导师,兰州大学博士毕业,英国爱丁堡大学和美国约翰霍普金斯大学博士后,享受国务院特殊津贴专家、原国家卫生部有突出贡献的中青年专家。现任兰州大学泌尿外科研究所所长和甘肃省泌尿系疾病临床医学中心主任。担任中国泌尿外科医师学会肿瘤学组副组长、中国医师协会男科与性医学专业委员会常务委员、亚洲男科学会常务委员、中国中西医结合学会泌尿外科专业委员会常务委员、中国抗癌协会泌尿生殖肿瘤学会委员、中华男科学会委员、国家自然科学基金项目评审专家、《中华男科学杂志》编委。1998年获吴阶平泌尿外科医学奖。曾承担主持国家“863”、国家科技支撑计划项目、国家自然科学基金项目十余项。发表学术论文500余篇,SCI收录刊物150余篇,获省部级一等奖2项,二等奖7项。获得国家专利20余项。



王志平 教授

主任医师、教授、博士研究生导师,现任四川大学华西临床医学院、华西医院副院长,泌尿外科研究所修复-重建泌尿外科研究室主任。担任中华医学会泌尿外科学分会全国委员、副秘书长,中国医师协会泌尿外科专业委员会全国委员、中国医学装备协会泌尿外科分会副会长、中国医师协会整合医学医师分会整合泌尿外科专业委员会副主任委员、四川省泌尿外科专业委员会候任主任委员、四川省医师协会泌尿外科学专业委员会副主任委员、中华医学会泌尿外科学分会结石学组副组长、中国医师协会泌尿外科医师分会修复重建学组副组长、中华医学会西南泌尿系结石防治中心副主任。擅长泌尿系结石的微创治疗和泌尿系组织修复与重建外科。



王坤杰 教授

主任医师、教授、博士研究生导师,美国罗切斯特大学博士后,国务院特殊津贴专家、国家“万人计划”领军人才、国家卫生计生突出贡献中青年专家。现任天津医科大学第二医院院长,天津市泌尿外科研究所所长,天津市重点实验室主任,国家重点学科学术带头人。长期从事泌尿系肿瘤基础与临床研究。先后承担国家及省部级课题20余项,获国家科技进步一等奖1项,天津市科技进步二等奖3项,天津市自然科学二等奖1项,发明国家专利3项,发表SCI论文140余篇,其中以第一或通讯作者发表论文100余篇,最高IF 79。主编、参编中英文专著发表论文10余部。现任中华医学会泌尿外科学分会常务委员、中国中西医结合学会泌尿外科专业委员会副主任委员、天津市中西医结合学会泌尿外科专业委员会主任委员。



牛远杰 教授

导读

- 副主编简介 **2版**
- 马尿酸乌洛托品治疗女性复发性尿路感染——一项多中心、开放标签、随机、非劣效性试验 **3版**
- 压力性尿失禁,单切口微型吊带术真的不差!——一项多中心非劣效随机对照临床试验 **4版**
- 只纳入3项研究也可做Cochrane系统评价?——尚无足够证据支持或反驳预防性抗生素使用可预防女性压力性尿失禁术后感染 **5版**
- 经尿道等离子双极电切术治疗良性前列腺增生症临床实践指南(2021版) **6版**
- Nature: 阻断雄激素受体能够克服前列腺癌免疫检查点抑制剂的耐药性 **7版**
- Nature: 靶向SWI/SNF ATP酶有望治疗对增强子依赖的癌症 **8版**

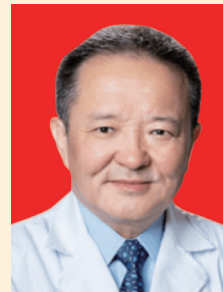
副主编简介 (按姓氏笔画排序)



刘志宇 教授

主任医师、教授、博士研究生导师，现任大连医科大学附属第二医院院长、泌尿外科学术带头人、机器人手术中心主任，辽宁青年名医。中华医学会泌尿外科分会委员及肿瘤学组委员、中国医师协会泌尿外科分会委员及人工智能数字学组副组长、辽宁省医师协会副会长、辽宁省医学会加速康复外科分会(ERAS)主任委员、中国健促会泌尿生殖委员会常务委员及辽宁省副主任委员、中国研究型医院学会泌尿外科分会委员及加速康复外科学组副组长、辽宁省抗癌协会泌尿外科分会副主任委员、大连市医学会泌尿外科分会候任主任委员。

主任医师、教授、博士研究生导师，现任陕西省泌尿外科疾病临床医学研究中心主任、西安交通大学泌尿外科研究所所长、武汉大学医院管理研究所副所长。中国医促会泌尿健康促进分会主任委员、中国抗癌协会泌尿外科分会常务委员、中国研究型医院协会泌尿外科分会副主任委员、陕西省医师协会医院管理研究分会会长、国家重点学科(泌尿外)学科带头人。原卫生部有突出贡献中青年专家。担任《现代泌尿外科杂志》主编，《泌尿外科杂志(电子版)》副主编，《Asian J Andrology》、《Frontiers of Medicine》、《中华医学杂志》等10余种杂志编委。



贺大林 教授



徐华 教授

教授、博士研究生导师，现任武汉大学医学部常务副部长、中华医学会泌尿外科分会基础学组副组长、湖北省泌尿外科研究所副所长。近五年以通讯作者发表SCI论文39篇，总影响因子278分，其中2篇多中心RCT研究发表于泌尿外科TOP1期刊EU，研究成果被欧洲、中国泌尿外科指南纳为A+级推荐，具有较高行业指导意义。先后获得国家科学技术进步二等奖、湖北省科学技术进步二等奖、湖北科技成果推广一等奖及广西科学技术进步一等奖、中华医学会泌尿外科分会金探针奖。主持科技部、国家人事部及基金委项目14项。在泌尿系结石及肿瘤治疗领域具有突出贡献。

主任医师、教授、博士研究生导师，教育部“长江学者”特聘教授，现任国家卫生健康委员会分子探针与靶向诊疗重点实验室主任、黑龙江省泌尿外科基础医学重点实验室主任、哈尔滨医科大学附属第四医院院长、中华医学会泌尿外科分会常务委员。



徐万海 教授

中国医疗保健国际交流促进会循证医学分会 第6届系统评价/Meta分析强化培训班将于7月在武汉举办

为推广与传播系统评价/Meta分析方法学、帮助广大初学者和具有一定基础的研究者更好地制作、撰写与发表高质量的系统评价/Meta分析论文，由中国医疗保健国际交流促进会循证医学分会主办，武汉大学循证与转化医学中心、武汉大学中南医院循证与转化医学中心、武汉大学第二临床学院循证医学与临床流行病学教研室承办的第6届系统评价/Meta分析强化培训班将于2022年7月17—24日在湖北武汉举办。同期召开2022年国家继续医学教育项目“循证医学与临床研究方法学研讨会”[编号：2022-17-01-044(国)]，参加继续医学教育项目的学员在完成学习并通过考核后可获得国家继续医学教育I类学分6分。

此次培训班将邀请国内循证医学与临床研究教研及实践领域顶尖实战专家进行授课。因疫情防控常态化，参会人员报到时需持48小时内核酸检测阴性报告(具体以届时武汉市政策要求为准;若不允许线下开办，则考虑线下线上相结合的方式)。为保证培训质量，培训班设置50位名额，报满为止，详情可询：18871470775、16602727429。诚挚邀请您参与!



医学参考报

理事长兼总编辑：巴德年 社长：魏海明
副理事长兼副总编辑：曹雪涛等 副社长：吕春雷
理事会秘书长：周赞 副社长：周赞

社址：北京市西城区红莲南路30号红莲大厦B0403
邮编：100055 总机：010-63265066
网址：www.yxckb.com

泌尿外科学专刊

主 编：王行环

副主编：(按姓氏笔画排序)

马 鑫 王志平 王坤杰 牛远杰
刘志宇 贺大林 徐 华 徐万海

常务编委：(按姓氏笔画排序)

王少刚 刘同族 刘 明 李恭会 李 磊 肖民辉
吴 松 张 勇 张 骞 苟 欣 罗俊航 祖雄兵
郭剑明 曹晓明 龚 侃 章小平 程 帆 傅 斌
曾宪涛 薛 蔚

编 委：(按姓氏笔画排序)

王 东 王 伟 王 科 王 婷 尹志康 艾 星
卢冠军 史振峰 毕良宽 吕 蔡 朱育春 肖恒军
吴文起 吴 芃 余 斌 张 鹏 郑 松 胡卫国
徐 彬 曾 光 蒲小勇

编辑部主任：曾宪涛

本期执行主编：刘同族

主编助理：曹越 黄笛

投稿邮箱：urology@jnewmed.com

马尿酸乌洛托品治疗女性复发性尿路感染

——一项多中心、开放标签、随机、非劣效性试验

【据《BMJ》2022年3月报道】题：预防性抗生素治疗女性复发性尿路感染的替代方法——一项多中心、开放标签、随机、非劣效性试验（英国泰恩河畔纽卡斯尔弗里曼医院 作者Chris Harding等）

复发性尿路感染（urinary tract infection, UTI）指过去6个月内反复UTI \geq 2次，或过去12个月内反复UTI \geq 3次。急性UTI是一种常见的无并发症膀胱炎，约25%的女性UTI患者会发展为复发性UTI，已成为全球重大健康问题。一项来自美国的药物经济学研究显示，每年有680万人次因UTI就诊，130万人次急诊入院，24.5万人住院，治疗费用已超24亿美元。美国、英国和欧洲的指南均强烈推荐每日使用低剂量抗生素作为复发性UTI的标准预防与治疗措施。

英国应对抗生素耐药性问题战略计划指出当今世界正进入抗生素耐药时代，亟待探索有效的非抗生素预防治疗方案。该战略要求在2024年之前将抗菌药物使用减少15%。为实现此目标，对UTI等常见疾病探索非抗生素预防性治疗至关重要。马尿酸乌洛托品是非抗生素治疗方案，其在远端肾小管等酸性环境中可水解为甲醛，进而使细菌蛋白质和核酸变性达到杀菌作用。以往的系统评价显示马尿酸乌洛托品可有效预防UTI，但尚需大型随机对照试验予以验证。2022年3月，英国泰恩河畔纽卡斯尔弗里曼医院Chris Harding等人在《BMJ》杂志上发表了题为《预防性抗生素治疗女性复发性UTI的替代方

法——多中心、开放标签、随机、非劣效性试验》的随机对照试验，比较马尿酸乌洛托品与低剂量抗生素标准治疗预防女性复发性UTI的效果。

2016年6月至2018年6月，研究者在英国8家中心招募240名年龄 \geq 18岁并伴有复发性UTI的女性患者，按照月经状态和上一年UTI频率进行分层后，1:1随机分配至抗生素组（ $n=120$ ）和马尿酸乌洛托品组（ $n=120$ ），进行12个月的治疗，随后每3个月随访一次，共随访6个月。研究的主要结局指标为12个月治疗后平均UTI发生次数，非劣效分析界值为马尿酸乌洛托品组平均UTI发生次数和抗生素组之间的差值不超过1，即在 $\alpha=0.05$ 的检验水准下，组间差异的90%置信区间的上限不超过1，满足非劣效性。

按照修改的意向性分析原则，共纳入205例患者进入统计分析，其中抗生素组102例，马尿酸乌洛托品组103例。结果显示，抗生素组平均UTI发生次数为0.89次/年（95%CI 0.65~1.12），马尿酸乌洛托品组平均UTI发生次数为1.38次/年（95%CI 1.05~1.72），两组差异为0.49（90%CI 0.08~0.90），上限未超过1，说明马尿酸乌洛托品非劣效于预防性抗生素。此外，在6个月随访期间，抗生素组UTI发生率为1.19%，马尿酸乌洛托品组发生率为1.72%，组间差异无统计学意义（率差MD=0.53，95%CI -0.03~1.09），但抗生素组的大肠杆菌抗生素的耐药发生率高于马尿酸乌洛托品

组。在18个月的研究期中，两组的无症状尿路发生率和其他不良事件发生率接近，马尿酸乌洛托品组有4例因UTI入院，6例出现发热，而抗生素组报告2例严重的不良反应（包括严重腹痛和谷丙转氨酶升高）。

综上所述，该研究认为马尿酸乌洛托品预防复发性UTI的疗效与当前指南推荐的预防措施（长疗程、低剂量抗生素治疗）的疗效相当，预防性抗生素组的抗生素耐药性发生率增加可能会鼓励患者和临床医生考虑将马尿酸乌洛托品作为女性复发性UTI预防的一线治疗方案。

（武汉大学中南医院 黄桥 编译
曾宪涛 审读）



转移性激素敏感性前列腺癌治疗新选择——达洛鲁胺延长患者的总生存期

【据《N Engl J Med》2022年2月报道】题：达洛鲁胺延长转移性激素敏感性前列腺癌患者的总生存期（美国马萨诸塞州总医院癌症中心、哈佛医学院 作者Matthew R. Smith等）

转移性激素敏感性前列腺癌患者的标准治疗方案包括雄激素剥夺治疗联合多西他赛或雄激素受体抑制剂。达洛鲁胺是一种与非转移性去势抵抗性前列腺癌患者的总生存期增加相关的雄激素受体抑制剂。但达洛鲁胺联合雄激素剥夺疗法与多西他赛治疗转移性激素敏感性前列腺癌患者的疗效尚不清楚。美国马萨诸塞州总医院癌症中心、哈佛医学院的Matthew R. Smith博士等人基于ARASENS III期临床试验，评估了达洛鲁胺联合雄激素剥夺疗法与多西他赛治疗转移性激素敏感性前列腺癌的有效性和安全性，研究结果于2022年2月17日发表于《新英格兰医学杂志》。

该研究受 Bayer and Orion Pharma公司资助，属于国际多中心、随机双盲、安慰剂对照研究。2016年11月至2018年6月，该研究纳入18岁以上、ECOG（Eastern Cooperative Oncology Group）评分0~1分、影像学证实的转移性前列腺癌

患者；排除仅有区域淋巴结受累，随机分组前12周接受了雄激素剥夺治疗，随机分组前接受了第二代雄激素受体抑制剂、化疗或免疫治疗，或随机分组前2周内接受了放疗的患者。所有患者在随机分组前12周内均进行了雄激素剥夺治疗或睾丸切除术，并接受6个周期的多西他赛治疗（第1天和每21天给药75 mg/每平方米体表面积）。患者按1:1比例随机分配进入达洛鲁胺（剂量600 mg，每日2次）联合雄激素剥夺与多西他赛治疗组（达洛鲁胺组）、安慰剂联合雄激素剥夺与多西他赛治疗组（安慰剂组）。依据肿瘤-淋巴结-转移系统的转移分期[单纯非区域淋巴结转移（M1a）、骨转移或不伴淋巴结转移（M1b）、内脏转移或不伴淋巴结或骨转移（M1c）]和碱性磷酸酶水平是否低于或高于正常范围上限进行分层随机分组。

该研究的主要结局指标为总生存期；次要终点结局为发展为去势抵抗性前列腺癌时间、疼痛进展时间、无症状骨骼事件生存期、首次出现症状骨骼事件的时间、开始后续系统性抗肿瘤治疗的时间、与

疾病相关的身体症状恶化的时间、开始连续7天或更长时间阿片类药物治疗的时间，以及药物安全性。每12周评估一次患者的次要终点结局的发生情况。患者在多西他赛最后一个周期治疗后30天内以及每年进行一次胸部、腹部、盆腔CT或MRI和骨扫描。为获得90%的统计效能以检测到达洛鲁胺组较安慰剂组降低25%的死亡风险，样本量需要1300例。该研究使用全分析集和分层log-rank检验对主要和次要终点结局进行分析，使用根据随机因素分层的Cox比例风险模型计算达洛鲁胺与安慰剂比较的风险比（HR）和95%置信区间（95%CI）。

该研究共随机分组1306例患者（达洛鲁胺组651例，安慰剂组655例）。其中1305例患者（达洛鲁胺组651例，安慰剂组654例）被纳入全分析集，1302例患者（达洛鲁胺组652例，安慰剂组650例）被纳入安全性分析集。两组患者基线可比，所有患者基线时均有转移性疾病，79.5%有骨转移（转移期M1b），17.5%有内脏转移（转移期M1c）。截至2021年10月25日初步分析时，达洛鲁胺组的中位治疗时间（41.0

个月）长于安慰剂组（16.7个月），达洛鲁胺组总生存期的中位随访时间为43.7个月，安慰剂组为42.4个月。

该研究对533例死亡患者（达洛鲁胺组229例，安慰剂组304例）的总生存期进行分析，结果显示达洛鲁胺组的死亡风险比安慰剂组低32.5%（HR=0.68，95%CI 0.57~0.80）。4年总生存率达洛鲁胺组为62.7%（95%CI 58.7~66.7），安慰剂组为50.4%（95%CI 46.3~54.6）。对于次要终点结局，与安慰剂组相比，达洛鲁胺组发生去势抵抗性前列腺癌的时间（HR=0.36，95%CI 0.30~0.42）、疼痛进展的时间（HR=0.79，95%CI 0.66~0.95）、无症状骨骼事件时间（HR=0.61，95%CI 0.52~0.72）、首次出现症状骨骼事件时间（HR=0.71，95%CI 0.54~0.94）、开始后续系统性抗肿瘤治疗时间（HR=0.39，95%CI 0.33~0.46）均显著延长。

在安全性方面，该研究结果显示，两组在任何级别不良事件发生率、3~5级不良事件发生率和严重不良事件发生率方面均相似。最常见（ $\geq 10%$ ）

的不良事件大多与多西他赛的毒副作用有关，且在两组患者同时接受多西他赛和达洛鲁胺或安慰剂治疗期间发生率最高。达洛鲁胺组中有66.1%的患者出现3或4级不良事件，安慰剂组中比例为63.5%，其中中性粒细胞减少症最常见（分别为33.7%和34.2%）。达洛鲁胺组严重不良事件发生率为44.8%，安慰剂组为42.3%。不良事件导致的死亡率在两组中均很低（达洛鲁胺组为4.1%，安慰剂组为4.0%）。达洛鲁胺组和安慰剂组最常见的不良事件包括脱发（分别为40.5%和40.6%）、中性粒细胞减少（分别为39.3%和38.8%）、疲劳（分别为33.1%和32.9%）和贫血（分别为27.8%和25.1%）。

该研究通过多中心、随机双盲、安慰剂对照临床试验表明，相较于雄激素剥夺治疗联合多西他赛治疗，达洛鲁胺联合雄激素剥夺疗法与多西他赛治疗转移性激素敏感性前列腺癌能显著改善患者的总生存期，且在延长发生去势抵抗性疾病的时间等次要指标方面也具有显著优势，同时没有导致更多的毒性作用。

（武汉大学中南医院 李绪辉 编译
曾宪涛 审读）

压力性尿失禁，单切口微型吊带术真的不差！

——一项多中心、非劣效、随机对照临床试验

【据《N Engl J Med》2022年3月报道】题：单切口微型吊带术治疗女性压力性尿失禁（英国阿伯丁大学 作者Mohamed Abdel-Fattah等）

在英、美女性中，压力性尿失禁（stress urinary incontinence, SUI）一期手术的终生风险分别为3.6%和13%。尿道中段悬吊术（mid-urethral slings, MUS）是治疗压力性尿失禁的标准方法，依据手术路径的不同可分为经耻骨后尿道中段悬吊术（初代）和经闭孔尿道中段悬吊术（二代）两种术式。既往研究显示，上述两种术式具有相似的治疗成功率，但前者膀胱损伤和术后排尿功能障碍发生率较高，而后者术后腹股沟或大腿疼痛发生率较高。2006年，一种新的尿道中段悬吊术——单切口微型吊带术（single-incision mini-slings, SIMS）被推出，相较于标准尿道中段悬吊术（standard mid-urethral slings, SMUS），SIMS放置的吊带材料更短，具有避免经耻骨后或经闭孔穿刺等优点。

2014年，《European Urology》刊登了一篇有关于“比较SIMS与SMUS治疗女性压力性尿失禁有效性”的系统评价/Meta分析。该研究表明，在中位随访时间18个月时，除TVT-SECUR（因商业原因停产）之外的其他SIMS产品与SMUS产品具有相似的主观或客观成功率，且SIMS术后疼痛发生率更低，康复时间更短；然而，该综述所纳入的研究样本量小，研究间异质性大，存在较大的偏倚风险。Cochrane系统综述建议通过长期随访，具有足够统计效能的随机、对照试验来评估SIMS的临床收益、风险及成本-效益。基于上述背景，Mohamed Abdel-Fattah等人在英国21家医院开展了一项SIMS治疗女性压力性尿失禁的非劣效、随机对照试验，用以评估SIMS的治疗效果。2022年3月31日，《The New England Journal of Medicine》对该试验结果进行了报道。

经过预先设定的纳入排除标准后，

该试验共计纳入600例患者进行随机化处理，按照1:1随机分配原则，SIMS（使用Ajust或Altis吊带）组和SMUS组中受试者人数均为300例。随机化结束后，每组均存在2例患者被排除，最终每组均有257例患者接受了按计划安排的手术。对所有受试者随访36个月，收集基线、术后4周和3个月，以及随机分组后15个月、24个月和36个月时患者报告的数据；同时在术后第4周和3个月时收集围术期结局相关信息。研究的主要结局指标为随机化分组后15个月时患者报告的主观成功率，即整体改善印象问卷（patient global impression of improvement, PGI-I）中的“非常显著改善”及“显著改善”。次要结局指标包括术后14日内的患者疼痛程度、恢复正常活动情况、随访15个月客观成功率（24小时尿垫检测重量 $<8\text{g}$ ），以及采用经过验证的工具和问卷（国际尿失禁咨询委员会尿失禁问卷表ICIQ-UI/FLUTS、欧洲五维度三水平生活质量量表EQ-5D-3L和盆腔脏器脱垂/尿失禁性功能问卷PISQ-IR）评定的尿失禁症状、生活质量和性生活质量情况等。针对术后疼痛和早期恢复等方面，该研究的非劣效性界值设定为10%。所有主要、次要结局均采用意向性原则进行分析，并使用链式方程对缺失数据进行多重填补处理。

该试验在随机化分组后15个月和36个月完成或部分完成问卷患者百分比分别为87.1%和81.4%。随访15个月时，SIMS组与SMUS组主观成功率分别为79.1%和75.6%（调整后风险差异，4.6%；95%CI -2.7%~11.8%；非劣效 $P<0.001$ ），随访36个月时主观成功率分别为72.0%与66.8%（调整后风险差异，5.7%；95%CI -1.3%~12.8%）。次要结局方面，随访15个月时，SIMS组与SMUS组客观成功率分别为85.7%与75.5%（调整后风险差异，5.2%；95%CI -5.9%~16.2%）；下尿路症状、生活质量和性功能评分在两组间无显著差异；相较于SMUS组，SIMS组术后住院天数更短，术后14日内疼痛评分更低。不良事件方面，随访36个月时，SIMS组与SMUS组出现腹股沟或大腿疼痛患者百分比分别为14.1%和14.9%；SIMS组使用止痛药的人数多于SMUS组，但差异仅在随访15个月时有统计学意义；随访至15个月及36个月时，SIMS组出现性交痛风险均高于SMUS组。符合方案分析和预设的亚组分析结果与上述发现相似。

尽管该研究也存在随访时间短、未实行盲法（由于手术原因无法实施）、客观成功数据有限以及检测到不良事件重要差异的统计学效能不足等局限性，基于当前试验结果，研究最终认为Ajust及Altis单切口微型吊带尿道中段悬吊术在随访15个月时主观成功率方面非劣于标准的经耻骨后及经闭孔尿道中段悬吊术。

（武汉大学中南医院 张圆圆 编译
王行环 审读）

高危非转移性前列腺癌治疗新标准：阿比特龙

【据《Lancet》2022年1月报道】题：醋酸阿比特龙和泼尼松联合或不联合恩杂鲁胺治疗高危非转移性前列腺癌：STAMPEDE平台协议两项随机对照Ⅲ期试验主要结果的荟萃分析（英国伦敦大学学院作者Gerhardt Attard等）

3年雄激素剥夺治疗（androgen-deprivation therapy, ADT）和局部放疗是高危非转移性前列腺癌的主要治疗方案。ADT联合多西他赛或第二代雄激素受体拮抗剂（阿比特龙、恩杂鲁胺或阿帕他胺）可改善转移性前列腺癌的预后。但目前尚无证据表明这些药物可为长期接受ADT治疗的非转移性前列腺癌患者带来明确且稳定的生存获益。因此，英国伦敦大学学院Gerhardt Attard等分析了在多臂、多阶段平台协议中完成的两项随机对照Ⅲ期试验的最新数据，以评估在该患者群体中使用阿比特龙联合泼尼松或与恩杂鲁胺进一步联合使用的疗效。

该研究纳入的两项开放标签Ⅲ期试验在英国和瑞士113个地区开展。符合条件患者（无年龄限制）具有高风险特征（淋巴结阳性，若淋巴结阴性，则至少具备以下两项：肿瘤分期为T3或T4，格里森评分为8~10，或前列腺特异性抗原PSA $\geq 40\text{ ng/ml}$ ）或具有复发高危特征（总ADT治疗 ≤ 12 个月，间隔 ≥ 12 个月未接受治疗，且PSA $\geq 4\text{ ng/ml}$ ，PSA倍增时间 <6 个月，或PSA $\geq 20\text{ ng/ml}$ ，或淋巴结复发），以及WHO体能状态为0~2。淋巴结阴性患者必须接受局部放疗，淋巴结阳性患者鼓励接受局部放疗。第一项试验中（研究1），患者按照1:1比例被随机分配进入仅ADT治疗组（对照组），该组可以包括经手术和促黄体激素释放激素激动剂以及拮抗剂治疗的患者，或ADT+口服阿比特龙（1000 mg/d）和泼尼松（5 mg/d，联合治疗组）。在第二项试验中（研究2），联合治疗组再加入恩杂鲁胺（口服160 mg/d）。ADT治疗时长为3年，联合治疗组为2年，直至疾病进展。该研究对这两项试验进行了荟萃分析，主要终点为无转移生存期，次要终点包括总生存期、前列腺癌特异性生存期、无生化失败生存期、无进展生存期以及不良事件。

2011年11月15日至2016年3月31日期间，1974例患者被随机分配并接受治疗。研究1对照组和联合组分别有455例和459例，研究2对照组和联合组分别有533例和527例。所有组的中位年龄为68岁（IQR：63~73），中位PSA为34 ng/ml（14.7~47）；

1974例患者中有774例淋巴结阳性（39%），1684例计划接受放射治疗（85%）。中位随访72个月（60~84），联合治疗组有180例无转移生存事件，对照组有306例。联合治疗组的无转移生存期明显比对照组长（两组均未达到中位数，HR=0.53，95%CI 0.44~0.64， $P<0.0001$ ）。联合治疗组的6年无转移生存率为82%（95%CI 79%~85%），对照组为69%（95%CI 66%~72%）。与单独使用阿比特龙相比，恩杂鲁胺和阿比特龙联合治疗组的无转移生存率无显著差异（HR=1.02，95%CI 0.70~1.50， $P=0.91$ ），两研究间也无显著异质性（ $P=0.90$ ）。总生存期[联合治疗组中位时间未达到（IQR：NE-NE）vs 对照组未达到（103-NE）；HR=0.60，95%CI 0.48~0.73， $P<0.0001$]、前列腺癌特异性生存期[未达到（NE-NE）vs 未达到（NE-NE）；HR=0.49，95%CI 0.37~0.65， $P<0.0001$]、无生化失败生存期[未达到（NE-NE）vs 86个月（83-NE）；HR=0.39，95%CI 0.33~0.47， $P<0.0001$]和无进展生存期[未达到（NE-NE）vs 未达到（103-NE）；HR=0.44，95%CI 0.36~0.54， $P<0.0001$]在联合治疗组中显著优于对照组。

在前24个月的3级或以上不良事件报告中，阿比特龙试验的联合治疗组（ $n=451$ ）和对照组（ $n=455$ ）分别有169例（37%）和130例（29%）；阿比特龙和恩杂鲁胺试验的联合治疗组（ $n=513$ ）和对照组（ $n=533$ ）分别有298例（58%）和172例（32%）。联合治疗组中最常见的不良事件是高血压[阿比特龙试验：联合治疗组23例（5%）和对照组6例（1%）；阿比特龙和恩杂鲁胺试验：联合治疗组为73例（14%）和对照组8例（2%）]和谷丙转氨酶升高[阿比特龙试验：联合治疗组25例（6%），对照组1例（ $<1\%$ ）；阿比特龙和恩杂鲁胺试验：联合治疗组69例（13%）和对照组4例（1%）]。研究1和研究2共报告了7例5级不良事件，对照组均无，其中阿比特龙和泼尼松组发生了3例（直肠癌、肺出血和呼吸系统疾病各1例），阿比特龙和泼尼松联合恩杂鲁胺组发生了4例（感染性休克和猝死各2例）。

该研究表明，对于高危非转移性前列腺癌患者，与单独使用ADT相比，联合治疗可显著提高无转移生存率，因此醋酸阿比特龙联合泼尼松可考虑作为新的标准治疗方案应用于该人群。

（武汉大学中南医院 警豪 编译
王行环 审读）

公益广告



常通风

在居家和办公场所保持良好通风，天气允许情况下
每天至少开窗通风2次。

中宣部宣教局、国家卫生健康委宣传司 指导
中国健康教育中心 制作

只纳入 3 项研究也可做 Cochrane 系统评价？

——尚无足够证据支持或反驳预防性抗生素使用可预防女性压力性尿失禁术后感染

【据《Cochrane Library》2022年3月报道】题：预防性抗生素预防女性压力性尿失禁术后感染（泰国孔敬大学医学院妇产科 作者Teerayut Temtanakitpaisan等）

2022年3月29日，泰国孔敬大学医学院妇产科Teerayut Temtanakitpaisan等人联合泰国孔敬大学公共卫生学院流行病学和生物统计学系Siwanon Rattanakanokchai等人在《Cochrane Library》上发表了一篇题为《预防性抗生素预防女性压力性尿失禁术后感染》的系统评价，评估了预防性抗生素使用预防女性患者压力性尿失禁术后感染的效果。

压力性尿失禁（stress urinary incontinence, SUI）是指在咳嗽、打喷嚏或大笑等情况下，当腹部压力突然增加时，尿液不自主地从尿道外口漏出。手术治疗是治疗尿失禁的一种方法，通常在保守治疗失败后进行。手术有两种类型：传统手术，即开放手术；微创手术，如腹腔镜手术、尿道中段吊带术和尿道填充剂注射术。术后感染，如手术部位或尿路感染，是所有抗尿失禁手术后的常见并发症。在术前或术中给予预防性抗生素有可能预防术后伤口感染，但支持证据仍然有限。

研究者检索了Cochrane尿失禁专科登记库，其中包含从Central、Medline、Medline In-Processing、Medline Epub Ahead of Print、Cinahl、Clinical Trials.gov和世界卫生组织国际临床试验注册平台（international clinical trials registry platform, ICTRP）中确定的临床试验；并手工检索了截至2021年3月18日的期刊和会议论文集。筛选标准为18岁及以上女性接受任何类型SUI手术的随机对照试验和准随机对照试验（注：准随机对照试验指分配不一定是随机的研究，例如按一周中的某一天）。纳入的研究中，至少有一个干预组使用预防性抗生素来预防女性SUI患者抗尿失禁手术后感染，包括氨苄西林、头孢菌素（第一代和第二代）、克林霉素、庆大霉素、阿莫西林-克拉维酸。

研究关注的主要结果为手术部位感染，包括切口持续分泌物、疼痛性硬结、皮下积液、切口破裂或网片感染，以及研究者定义的主要不良反应（如过敏反应和细菌耐药性）。关注的次要结果包括有症状的尿路感染或菌尿、患发热性疾病的人数、患败血症或菌血症的人数、网片暴露（手术后阴道

中可见网片）的数量、因感染再次入院的人数、手术住院时间（天）、研究者定义的次要不良反应（如腹泻）。研究设定的评估时间点为出院前和术后6周，这是评估预防性抗生素有效性和不良反应的最合适时间。研究使用二分类数据的风险比（risk ratios, RR）和连续性数据的平均差异（mean differences, MD）来表示结果，两者都有95%置信区间（95%CI），使用GRADE方法评估证据的确定性。

检索获得的剔除后研究共1 779份，其中33份进行了全文审查，最终符合纳入标准的只有3项研究（7份报告），包括1项准随机对照试验和2项随机对照研究。2项在美国进行，另1项在欧洲进行。1项研究使用开放式耻骨后尿道固定术，而另外2项研究使用尿道中段吊带术。纳入的3项研究共涵盖390名女性，年龄从45岁到54岁不等。她们接受了2种不同抗尿失禁手术中的一种，并接受了3种不同剂量的抗生素（均为头孢唑啉）或安慰剂中的一种，或未接受治疗。值得注意的是，所有纳入的研究均未明确规定结果评估的时间。纳入的两篇研究被判为高偏倚风险，一篇研究被判为总体偏倚风险不确定。

相较于安慰剂或不治疗，预防性抗生素使用效果总结如下。①手术部位感染：非常不确定预防性抗生素（头孢唑啉）是否对手术部位感染有效（RR=0.56, 95%CI 0.03~12.35；2项研究，85名女性；极低确定性证据）（注：极低确定性指对效果估计没有多少信心，真实的效果很可能与估计的效果大相径庭）。②尿路感染或菌尿：非常不确定预防性抗生素（头孢唑啉）是否对尿路感染或菌尿有效（RR=0.84, 95%CI 0.05~13.24；2项研究，85名女性；极低确定性证据）。③发热发生率：非常不确定预防性抗生素（头孢唑啉）是否对发热发生率有效（RR=0.08, 95%CI 0.00~1.29；2项研究，85名女性；极低确定性证据）。④网片暴露：非常不确定预防性抗生素（头孢唑啉）是否对网片暴露有任何影响（RR=0.32, 95%CI 0.01~7.61；1项研究，59名女性；极低确定性证据）。⑤因感染再次入院：只有一项研究报告了此结果，接受尿道中段吊带术的女性无一例需要再次住院（1项研究，59名女性）。⑥手术住院时间：只有一项研究报告了此结果，抗生素组的女性住院时间可能较短（MD=-3.10, 95%CI -4.44~-1.76；1项研究，26名女性）。⑦其他结局：没有一项纳入研究报告了与使

用抗生素或细菌抗生素耐药性相关的不良反应、败血症或菌血症的数据。

此外，该系统评价表示当前暂无适合的临床试验数据对比不同种类、剂量、给药途径、持续时间的预防性抗生素使用结局。

研究最终认为：预防性抗生素可能对手术部位感染、尿路感染或菌尿、手术后发热以及手术中使用的通过尿道下皮肤的人工胶带或网片暴露几乎没有影响。但纳入的3项研究数据有限，总体而言，证据的确定性非常低。此外，纳入的3项研究评估了不同的外科手术和抗生素给药剂量。因此，尚没有足够的证据支持或反驳使用预防性抗生素可以预防抗尿失禁手术后感染。此外，没有关于预防性抗生素不良反应的数据。未来需要更多的相关随机对照试验。

（武汉大学中南医院 阎思宇 编译
刘同族 审读）

公益广告



前列腺动脉栓塞术治疗良性前列腺增生的下尿路症状

【据《Cochrane Library》2022年3月报道】题：前列腺动脉栓塞术治疗良性前列腺增生患者下尿路症状（综述）（韩国延世大学原州医学院泌尿外科、融合科学研究所循证医学中心 作者Jae Hung Jung等）

2022年3月29日，韩国延世大学原州医学院泌尿外科、融合科学研究所循证医学中心Jae Hung Jung等人在《Cochrane Library》上发表了一篇题为《前列腺动脉栓塞术治疗良性前列腺增生患者下尿路症状（综述）》的系统评价，评估了前列腺动脉栓塞术（prostatic arterial embolization, PAE）与治疗良性前列腺增生（benign prostatic hyperplasia, BPH）的其他手术方法相比较的效果。

BPH的组织学定义是前列腺尿道周围区域上皮细胞和基质细胞数

量增加。BPH可能会引起下尿路症状（lower urinary tract symptoms, LUTS）。BPH可通过药物或不同类型的手术方式来治疗。经尿道前列腺电切术（transurethral resection of the prostate, TURP）是一种经典的手术方式。该手术方式通过阴茎进入尿道并切除前列腺组织。有研究表明多种微创手术方式可作为TURP的替代方法。PAE是一种阻断血液流向前列腺部分部位的微创治疗方法。尽管有报道称PAE具有相对优势，但目前仍不清楚该手术与众多可用的替代手术相比效果如何。尽管现有的系统评价已经将PAE与其他治疗BPH的手术方式进行了比较，但到目前为止，还没有研究者使用与Cochrane系统评价相同的严格方法，其中包括对患者重要结果的GRADE方法的应用。

研究者对Cochrane Library、Medline、Embase via Ovid、Latin American and Caribbean Health Sciences Literature、Scopus、Web of Science、Google Scholar、ClinicalTrials.gov、World Health Organization（WHO）International Clinical Trials Registry Platform Search Portal等数据库及其他灰色文献和会议论文集进行了全面检索，对出版语言或出版状态没有限制，时间截至2021年11月8日。设定的纳入文献类型为平行随机对照试验（randomized controlled trials, RCT），非随机干预性研究（non-randomized studies, NRS），以及仅限于同时比较的前瞻性队列研究。原始研究的研究对象为40岁以上且患有BPH的男性，干预方式为接受PAE与TURP或其他手术方式。研究设定的主要结局指标为泌尿

系统症状评分、生活质量（quality of life, QoL）及主要不良事件发生率。次要结局指标包括再次治疗、勃起功能、射精障碍、轻微不良事件发生率、急性尿潴留、留置导尿管时间及住院时间。两位系统评价作者独立从纳入研究中提取数据。使用随机效应模型进行统计分析，并根据Cochrane手册对其进行解释。使用GRADE方法评估RCT和NRS证据的确定性。

作者通过电子数据库检索到980篇文献，并从其他资源中获取了1篇文章，最终纳入了9项研究用于定量合成。共包括两种干预措施的比较：PAE与TURP（6项RCT和2项NRS），以及PAE与假手术（让患者相信自己接受了治疗，但实际上并没有）（1项RCT）。在PAE与TURP比较的研究中，对于短

下转第 6 版 >>>

经尿道等离子双极电切术治疗良性前列腺增生症临床实践指南 (2021版)

【据《Mil Med Res》2022年4月报道】题：经尿道等离子双极电切术治疗良性前列腺增生症临床实践指南（2021版）（作者中国医师协会泌尿外科医师分会、中国研究型医院学会泌尿外科学专业委员会、中国医疗保健国际交流促进会泌尿健康促进分会）

良性前列腺增生症（benign prostatic hyperplasia, BPH）在老年男性中非常普遍，影响他们的生活质量、性功能和泌尿生殖系统健康，并已成为重要的全球疾病负担。经尿道等离子双极电切术（transurethral plasmakinetic resection of prostate, TUPKP）是治疗BPH的重要外科手术之一，具有良好的疗效和安全性，已在临床实践中得到广泛认可。2018年，该团队发布了《中国良性前列腺增生症经尿道等离子双极电切术治疗指南（2018标准版）》。然而，现在已经出现了许多新的证据，这可能会改变以前的一些推荐意见。制订新的循证指南的时机已经成熟，因此该团队成立了一个由临床专家和方法学家组成的工作组来制订新的指南。该新版指南以世界卫生组织在2014年发表的最新版本指南制订手册为一般原则进行制订，证据及推荐意见分级使用欧洲泌尿外科协会的分级标准。推荐意见的等级分为强和弱。

结合专家咨询，该指南确定了关注的临床问题和结局指标。该指南包括31个与TUPKP治疗BPH的相关问题，涵盖以下领域：TUPKP治疗BPH围术期（术前、术中和术后）的相关问题，术后并发症和外科医生手术技能水平的相关问题。

指南制订工作组对TUPKP治疗BPH的证据进行了系统的检索，包括原始研究、系统评价及指南数据库等。指南最终使用了来自12篇原始研究（包括一篇随机对照试验）和9篇系统评价或Meta分析的证据，形成36条推荐意见，其中，23条为强推荐，13条为弱推荐。

TUPKP治疗BPH的术前相关问题包括TUPKP的

适应证，禁忌证，致肾功能损害和尿路感染的患者TUPKP术前准备的注意事项，以及术前预防性使用抗生素。

TUPKP治疗BPH的术中相关问题包括手术技术及膀胱爆炸的预防和管理；与单极电切术（trans urethral resection prostate, TURP）、剜除术（transurethral plasmakinetic enucleation of prostate, TUPEP）、开放手术（open prostatectomy, OP）相比，TUPKP治疗普通体积（ $<80\text{ ml}$ ）前列腺、大体积（ $\geq 80\text{ ml}$ ）前列腺、高风险及服用抗凝（栓）药患者的有效性与安全性。该部分推荐意见如下。

治疗普通体积（ $<80\text{ ml}$ ）前列腺BPH患者：
①TUPKP的有效性与TURP相当，安全性优于TURP，推荐优先选择TUPKP（证据级别：1a；推荐等级：强）；
②TUPKP和TUPEP两种手术方式均可。建议根据临床医生的经验、设备可及性并结合患者意愿，进行实际考量（证据级别：1a；推荐等级：弱）；
③TUPKP的有效性与安全性优于OP，由于OP创伤大，推荐优先选择TUPKP（证据级别：1b；推荐等级：强）。

治疗大体积（ $\geq 80\text{ ml}$ ）前列腺BPH患者：
①TUPKP与TURP的有效性相当，但安全性优于TURP，推荐优先选择TUPKP（证据级别：1a；推荐等级：强）；
②TUPKP与TUPEP两种手术方式均可。应根据临床医生的经验、设备可及性并结合患者意愿，进行实际考量（证据级别：1a；推荐等级：强）；
③TUPKP有效性与OP相当，安全性优于OP，建议使用TUPKP（证据级别：1a；推荐等级：弱）。

治疗特殊BPH患者：①对于高风险BPH患者，TUPKP治疗是相对安全的，推荐开展多学科诊疗，并由经验丰富的医生执行手术，加强围术期风险管控

（证据级别：3；推荐等级：强）；②服用抗凝（栓）药物的BPH患者，当考虑使用TUPKP治疗时，推荐在术前与心血管及麻醉科医师会诊沟通是否停药、桥接（换药）及术后恢复用药等事宜，并推荐由手术经验丰富的泌尿外科医师执行手术（证据级别：3-4；推荐等级：强）。

TUPKP治疗BPH的术后相关问题包括术后冲洗的时间和速度、留置导尿管时间、术后抗生素治疗使用的原则、术后随访时间和内容。

TUPKP治疗BPH并发症的相关问题包括并发症的类型及其发生率，术后白细胞尿，包膜穿孔与外渗、经尿道电切综合征、术后出血、导尿管阻塞、膀胱痉挛、膀胱过度活动症、尿失禁、尿道狭窄、直肠损伤、术后勃起功能障碍和逆行射精的处理措施。部分推荐意见如下。

勃起功能障碍主要与患者的年龄、术前性功能状况、热损伤及术中是否有前列腺包膜穿孔等因素有关。若术后发生勃起功能障碍，可考虑使用5型磷酸二酯酶（PDE5）抑制剂结合心理疏导进行治疗（证据级别：1b-4；推荐等级：弱）。

对有改善逆行性射精需求的患者可建议其服用拟交感神经药、肾上腺素能受体激动剂等进行药物治疗尝试诱发顺行射精。若药物治疗无效，或不耐受，且患者有生育需求，建议从高潮后的尿液中收集精子，以用于辅助生殖技术（证据级别：4；推荐等级：弱）。

最后的问题与外科医生在进行TUPKP治疗BPH时的技能有关。

希望这些推荐意见能为医护人员使用TUPKP为BPH患者治疗和护理提供支持。

（武汉大学中南医院 阎思宇 编译

西安交通大学医学院第一附属医院 贺大林 审读）

<<< 上接第5版

期随访（最长12个月），共纳入了6项RCT和2项NRS，对于长期随访（13~24个月），共纳入了2项RCT和1项NRS。对于短期随访，基于RCT证据，PAE与TURP在国际前列腺症状评分（the international prostate symptom scores, IPSS）改善方面几乎没有差异，IPSS评分为0~35分，分数越高表明症状越差（ $MD=1.72$ ， $95\%CI -0.37 \sim 3.81$ ；6项RCT，360名参与者； $I^2=78\%$ ；低质量证据）。QoL评分为0~6分，分数越高表明生活质量越差。PAE和TURP在QoL方面可能几乎没有差异（ $MD=0.28$ ， $95\%CI -0.28 \sim 0.84$ ；5项RCT，300名参与者； $I^2=63\%$ ；低质量证据）。虽然非常不确定PAE对主要不良事件的影响（ $RR=0.75$ ， $95\%CI 0.19 \sim 2.97$ ；4项RCT，250名参与者； $I^2=24\%$ ；非常低质量的证据），但PAE可能会增加再次治疗的风险（ $RR=3.20$ ， $95\%CI 1.41 \sim 7.27$ ；4项RCT，303名参与者； $I^2=0\%$ ；中等质量证据）。国际勃起功能指数-5评分为1~25分，分数越高表明勃起功能越好。PAE可能对勃起功能没有影响（ $MD=-0.50$ ， $95\%CI -5.88 \sim 4.88$ ；2项RCT，120名参与者； $I^2=68\%$ ；低质量证据）。基于NRS证据，PAE可减少射精障碍的发生（ $RR=0.51$ ， $95\%CI 0.35 \sim 0.73$ ；1项NRS，260名参与者；低质量证据）。对于长期随访，基于RCT证据，PAE在IPSS（ $MD=2.58$ ， $95\%CI -1.54 \sim 6.71$ ；2项

RCT，176名受试者； $I^2=73\%$ ；低确定性证据）和QoL方面（ $MD=0.50$ ， $95\%CI -0.03 \sim 1.04$ ；2项RCT，176名参与者； $I^2=29\%$ ；低质量证据）与TURP相比几乎没有差异。PAE在主要不良事件发生率方面的作用非常不确定（ $RR=0.91$ ， $95\%CI 0.20 \sim 4.05$ ；2项RCT，206名受试者； $I^2=72\%$ ；非常低质量的证据）。PAE可能会增加再治疗次数（ $RR=3.80$ ， $95\%CI 1.32 \sim 10.93$ ；1项RCT，81名参与者；中等质量证据）。虽然PAE可能对勃起功能没有影响（ $MD=3.09$ ， $95\%CI -0.76 \sim 6.94$ ；1项RCT，81名参与者；低质量证据），但PAE可能会减少射精障碍的发生风险（ $RR=0.67$ ， $95\%CI 0.45 \sim 0.98$ ；1项RCT，50名参与者；低质量证据）。

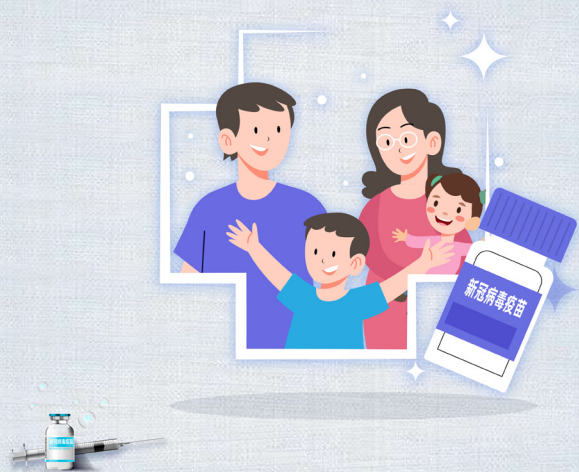
研究最终认为：与TURP相比，PAE可能在IPSS和QoL方面提供类似的改善。虽然对主要不良事件发生率的影响不确定，但PAE可能会增加再治疗率。虽然两者对勃起功能影响可能相似，但PAE可能会减少射精障碍。除再次治疗（中等质量证据）外，该系统评价其他结果的证据质量为低或非常低，需要设计更好、样本量更大的研究和更长的随访时间来回答PAE与其他治疗相比效果如何的问题。

（武汉大学中南医院 王永博 编译
刘同族 审读）

公益广告



疫苗接种你我他 守护家园靠大家



中宣部宣教局 国家卫生健康委员会宣传司 中国疾病预防控制中心 中国健康教育中心

Nature: 阻断雄激素受体能够克服前列腺癌免疫检查点抑制剂的耐药性

【据《Nature》2022年3月报道】题：阻断雄激素受体能够克服前列腺癌免疫检查点抑制剂的耐药性（美国俄勒冈健康与科学大学 作者Amy E. Moran等）

免疫检查点抑制剂通过在实体瘤中诱导持久的抗肿瘤免疫效应成为当前肿瘤治疗的热点。然而在转移性去势抵抗性前列腺癌（metastatic castration-resistant prostate cancer, mCRPC）患者中，免疫治疗并未发挥良好的作用。虽然接受雄激素剥夺治疗（androgen-deprivation therapy, ADT）的前列腺癌患者血清睾酮水平较低，但转移微环境中仍富含性激素。因此，免疫治疗的耐药性是临床治疗晚期前列腺癌患者的挑战，而常规的耐药机制并不能解释mCRPC缺乏持久的抗肿瘤T细胞反应。

鉴于此，美国俄勒冈健康与科学大学Amy E. Moran教授团队在《Nature》杂志发表题为“*Androgen receptor activity in T cells limits checkpoint blockade efficacy*”的研究论文，发现阻断雄激素受体（androgen receptor, AR）能够直接增强CD8 T细胞功能，从而使肿瘤宿主对免疫检查点抑制剂敏感，其潜在机制是：抑制CD8 T细胞的AR活性可防止T细胞衰竭，并通过增加干扰素IFN γ 的表达改善细胞对PD-1治疗敏感性。研究结果明确了T细胞内在AR活性抑制IFN γ 表达，有望成为一种新的免疫治疗耐药机制。

有报道称，肿瘤对免疫治疗的反应存在性别依赖性差异，在mCRPC患者的治疗过程中，免疫检查点阻断治疗常以失败告终。尽管有证据表明雄激素能够抑制T细胞的功能和IFN γ 的生成，但尚不清楚雄激素是否可以直接影响T细胞介导的癌症免疫治疗效果。目前，前列腺癌的主要治疗方法仍是ADT：主要包括药物去势（GnRH激动剂或拮抗剂）或手术去势（双侧睾丸切除）及AR拮抗剂。尽管治疗的目的是针对肿瘤细胞，但T细胞也会表达AR。由于肿瘤免疫治疗临床试验中的临床反应与启动免疫治疗之前肿瘤IFN γ 特征相关，研究人员假设免疫治疗耐受的潜在机制之一是通过雄激素介导的IFN γ 抑制。值得注意的是，使用

AR抑制剂结合PD-1抑制剂（NCT02312557）能引起18%的应答率，这一结果改变了以往免疫治疗在晚期前列腺癌患者中无效的观念。

最后，研究者评估了源自CD8 R（从治疗有反应的患者中提取的CD8细胞）的单细胞特征是否可以将mCRPC患者划分为AR low IFN γ hi和AR hi IFN γ low，这可以作为生物标志物用于识别PD-1治疗获益的患者。研究发现CD8 R特征与AR活性呈负相关，并与mCRPC患者队列中的IFN γ

通路活性呈正相关。在用抗CTLA4疗法或抗PD-1疗法治疗之前，研究者观察到AR活性与CD8 R特征及IFN γ 通路活性之间存在类似的负相关。总之，研究结果表明，T细胞内在AR活性是IFN γ 抑制和免疫治疗抵抗的机制之一，限制了免疫检查点抑制剂的效果。此外，CD8 T细胞内在AR活性可作为一种有效的生物标志物，用于识别患者是否能够从PD-1/PD-L1抑制剂治疗中获益。

（武汉大学中南医院张鹏 编译
武汉大学医学部徐华 审读）

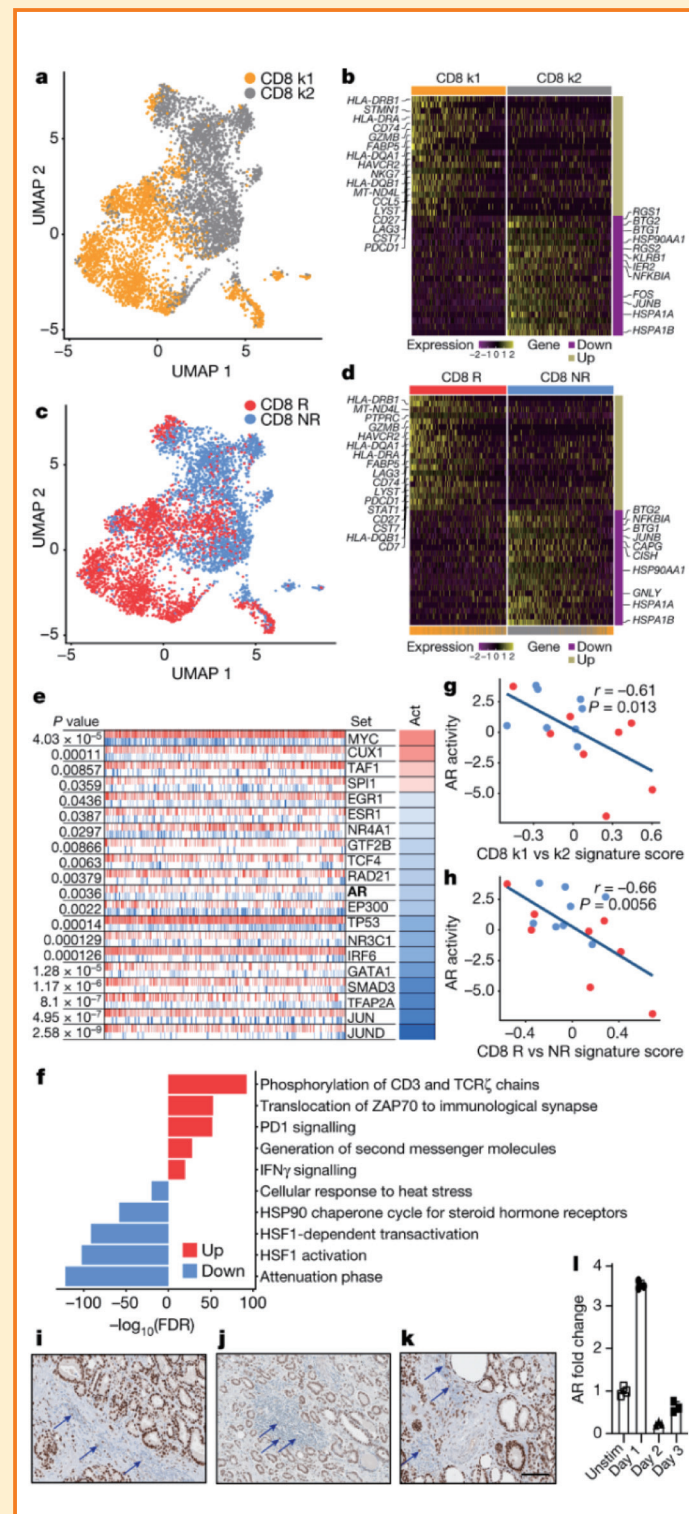


图2 与治疗反应性相关的CD8 T细胞特征提示AR在其中的作用。鉴于患者对PD-1抑制剂的两种治疗结果，即应答或不应答，作者对所有8例患者的CD8 T细胞进行了无监督聚类，以比较转录组状态。CD8 k1细胞（CD8 T细胞k1簇）具有较高的抑制基因表达效果，以及与细胞毒性和MHC II类分子相关的基因，而CD8 k2细胞（CD8 T细胞k2簇）的表达增加免疫基因。CD8 k2细胞也表现出增强的BTG1和BTG2表达，这些分子已被证明与维持T细胞静息有关。尽管CD8 T细胞状态存在于反应和非反应中，但CD8 k1细胞在治疗反应性的组织中富集。此外，一些含有大量CD8 T细胞的病例没有反应性病变，对PD-1治疗没有反应

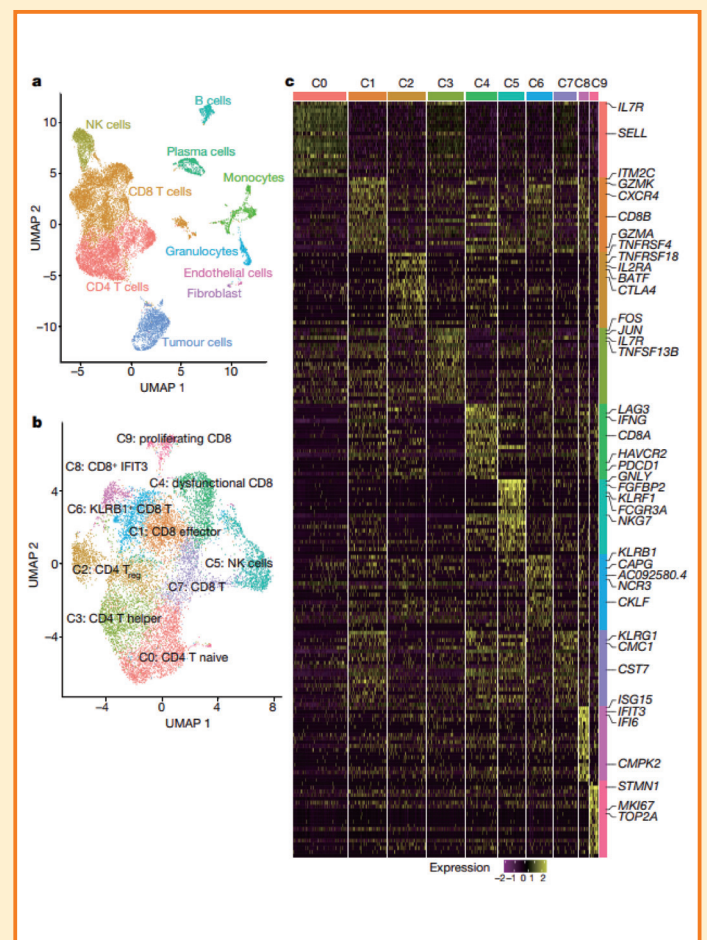


图1 免疫检查点治疗前mCRPC患者的肿瘤免疫情况。作者从8例mCRPC患者的转移瘤中分离出的细胞进行单细胞RNA测序，虽然患者表现出广泛的异质性，但CD4 T、CD8 T、自然杀伤细胞、B细胞和骨髓细胞的比例及肿瘤突变没有显著差异。所有患者白细胞中表现出丰富的CD8 T细胞，揭示了mCRPC病变中的多个淋巴细胞亚群。为进一步了解雄激素信号是否会限制免疫治疗的效果，研究人员将分析重点放在CD8 T细胞上，因为它们在PD-1的免疫治疗中发挥关键性作用

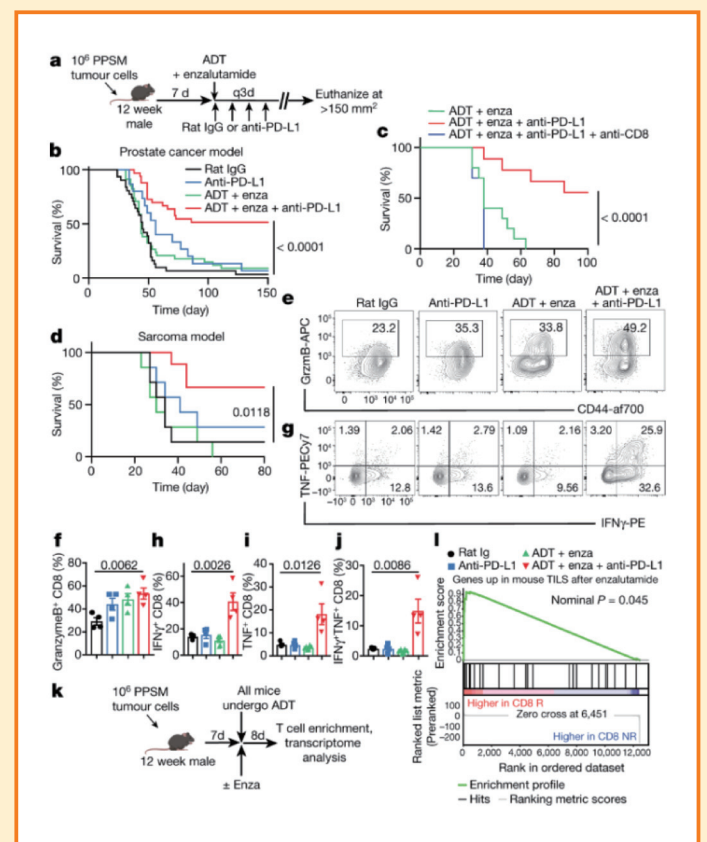


图3 AR和PD-1/PD-L1的双重抑制改善了小鼠肿瘤模型中的T细胞功能和总体存活率。为了确定恩杂鲁胺对AR的抑制是否能够在小鼠肿瘤模型中实现有效的PD-1靶向治疗，研究者明确了小鼠CD8 T细胞表达AR，然后将雄性小鼠皮下植入前列腺癌（Pten $^{-/-}$ ；p53 $^{-/-}$ ；Smad4 $^{-/-}$ PPSM）。成瘤后小鼠接受手术去势，或联用恩杂鲁胺和（或）抗PD-L1抗体治疗。尽管单独使用PD-L1抗体或ADT加恩杂鲁胺治疗对肿瘤生长的影响很小，但ADT加恩杂鲁胺和抗PD-L1抗体导致显著的肿瘤消退和增加的总生存期。在原位PPSM肿瘤中亦观察到类似的协同作用。没有ADT的抗PD-L1抗体加恩杂鲁胺不如抗PD-L1抗体加ADT的恩杂鲁胺有效，这表明AR与恩杂鲁胺的功能以及抑制睾酮对获得最佳效果至关重要。值得注意的是，单独ADT治疗对肿瘤生长没有影响。鉴于CD8 T细胞在有效的PD-1靶向免疫治疗中起到关键作用，作者从荷瘤小鼠中去除了CD8 T细胞，发现联合治疗失去对肿瘤的抑制作用

Nature: 靶向 SWI/SNF ATP 酶有望治疗对增强子依赖的癌症

【据《Nature》2021年12月报道】题：靶向SWI/SNF ATP酶有望治疗对增强子依赖的癌症（美国密歇根大学医学院 作者Arul M. Chinnaiyan等）

最新的癌症统计数据显示，前列腺癌位列全球男性肿瘤发病率第1位。虽然其5年生存率高达98%，但前列腺癌死亡病例数仍占所有男性恶性肿瘤死亡病例数的11%。前列腺癌致死的主要原因是部分患者在接受去势治疗后发展成了转移性去势抵抗性前列腺癌（metastatic castration-resistant prostate cancer, mCRPC）。目前的研究表明，雄激素受体信号通路功能异常在前列腺癌的发生与发展过程中发挥了关键作用。因此，如何有效抑制mCRPC中的雄激素受体信号通路的活性是当今前列腺癌研究领域的重点与难点。

SWI/SNF染色质重塑复合物[SWI/SNF chromatin remodeling complex]是一类在进化过程中高度保守、ATP依赖型、包含多亚基的染色质结构调节复合物。SWI/SNF染色质重塑复合物的主要生物学功能是通过利用其ATPase亚基（BRM和BRG1）水解ATP获得的能量改变并重塑核小体的组蛋白和DNA之间相互作用，进而影响基因组特定区域的染色质开放程度，从而调节基因表达。新近的研究表明，SWI/SNF染色质重塑复合物中各亚基编码基因在肿瘤中的总突变频率高达约20%，这些突变可能通过改变编码亚基的活性及整个复合物功能，从而影响着肿瘤发生与发展。

相关研究结果由密歇根大学医学院的密歇根大学转化病理学中心Arul M. Chinnaiyan博士团队于2021年12月22日在线发表在《Nature》杂志上，论文标题为“Targeting SWI/SNF ATPases in

Enhancer-Addicted Prostate Cancer”。该研究报道了一种基于蛋白水解靶向嵌合体（proteolysis targeting chimera, PROTAC）技术开发的针对SWI/SNF染色质重塑复合物ATPase的蛋白降解剂（AU-15330），并发现AU-15330能通过抑制增强子区域的染色质开放程度在体内及体外高效且选择性地抑制雄激素受体依赖型前列腺癌的生长。

研究证实，SWI/SNF复合物促进了对增强子的访问，致癌基因可以与增强子结合并驱动癌症的下游基因表达，降解该复合物的一种亚基可以阻断致癌基因。这些发现揭示了一种治疗由不同基因驱动因素推动的前列腺癌的新方法，这些基因驱动因素总共占所有前列腺癌的90%以上。

研究提及，“这是在癌症中首次证实阻断对染色质的访问可以作为治

疗癌症的途径。通过压缩这些增强子周围的染色质，转录因子被阻止与驱动癌症的增强子结合。”在正常发育中，SWI/SNF复合物是必不可少的。Arul M. Chinnaiyan说：“正常细胞可以在默认基因转录水平下生存，但癌细胞特别沉迷于这些增强子区域。它们需要访问这些增强子来提高致癌基因的表达。”

SWI/SNF复合物的组分在一些癌症中发生了突变，但在前列腺癌中很少发生。相比于SWI/SNF复合物的亚基发生突变的癌症，由雄激素受体或FOXA1驱动的前列腺癌对SWI/SNF降解剂更敏感。AU-15330是SWI/SNF ATP酶的特异性降解剂，在结合增强子的转录因子驱动癌症中表现出优先的细胞毒性。这也表明有可能将这种方法用于治疗对致癌转录因子成

的其他类型的癌症，包括一些多发性骨髓瘤和其他血癌。

Arul M. Chinnaiyan及其团队将继续研究这种SWI/SNF复合物的生物学特性，帮助开发靶向这种复合物的化合物，并评估哪些其他癌症类型可能对这种方法有反应。对于前列腺癌，研究者正在实验室中探索使用SWI/SNF降解剂与抗雄激素疗法的组合疗法。这种方法目前还没有进入临床试验。

最后，Arul M. Chinnaiyan博士团队在去势治疗抵抗的前列腺癌体内模型中系统地评估了AU-15330的安全性和有效性。在有效性方面，AU-15330单独使用能有效地抑制前列腺癌的肿瘤生长，与雄激素受体拮抗剂恩杂鲁胺联合使用时能显著诱发去势抵抗型前列腺癌的消退。在安全性方面，雄性小鼠对AU-15330耐受良好，且对造血系统、胃肠道及生殖系统无显著毒性。

综上，本研究报道了基于蛋白降解靶向嵌合体技术开发的特异性SWI/SNF染色质重塑复合物ATPase的蛋白降解剂AU-15330。体外及体内实验显示AU-15330能通过诱导靶蛋白的降解，抑制SWI/SNF染色质重塑复合物的功能，选择性的诱导了基因组中增强子区域的异染色质化（heterochromatinization），在顺式作用元件和反式作用因子两个层面协同抑制前列腺癌细胞中异常活化的信号通路。该研究表明特异性降解SWI/SNF染色质重塑复合物ATPase可能是一种新的前列腺癌表观遗传治疗策略。

（武汉大学中南医院 曾光 编译
武汉大学医学部 徐华 审读）

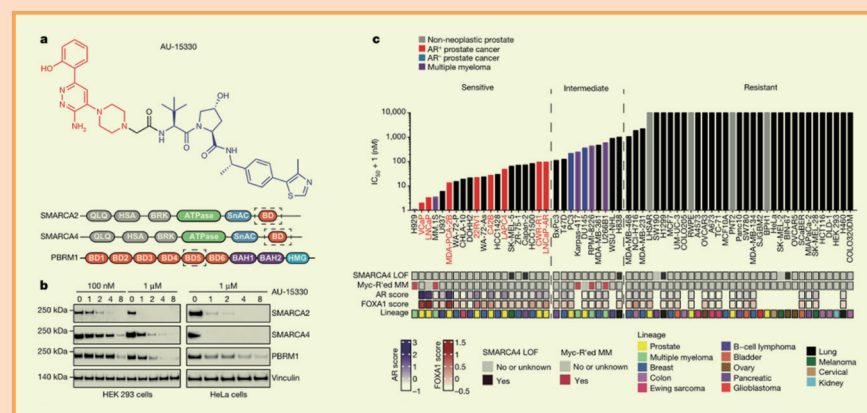


图1 AU-15330, SWI/SNF ATPase的特异性降解剂，在增强子结合转录因子驱动癌症中显示出优先的细胞毒性。

a. AU-15330的结构以及SMARCA2、SMARCA4和PBRM1结构域的示意图。显示了AU-15330-靶向溴域（BD）。QLQ，保守的Gln、Leu、Gln基序含结构域；HSA，解旋酶/SANT相关结构域；BRK, Brahma和Kismet结构域；SNAC, Snf2ATP偶联结构域；BAH1, 溴相邻同源域1；BAH2, 溴相邻同源域2。b. SMARCA2、SMARCA4和PBRM1在不同浓度或时间与AU-15330作用于HEK293和HeLa细胞的免疫印迹。黏着斑蛋白被用作负载对照，并在具有代表性的免疫印迹上进行探测。这项实验独立重复了两次。c. IC_{50} (50) 在一组人源性癌细胞或正常细胞系中，治疗5天后。已知的SMARCA4功能丧失（LOF）改变和带有MYC重排的多发性骨髓瘤（MM）细胞系（MYC-R1ED）在图表下被识别。AR和FOXA1分数使用同源多基因签名来量化它们的转录活动

尿液微环境引发的复合水凝胶补片重构促进无瘢痕记忆修复和尿道再生

【据《Advanced Materials》2022年2月报道】题：尿液微环境引发的复合水凝胶补片重构促进无瘢痕记忆修复和尿道再生（中国上海交通大学附属第六人民医院泌尿外科 作者Ming Yang等）

尿道损伤修复是泌尿外科疑难科学问题之一，上海交通大学附属第六人民医院泌尿外科傅强教授团队发现了含有脂肪间充质干细胞的海藻酸钠（SA）-纳米羟基磷灰石（nHA）-硅量子点（SiQD）的3D打印组织工程支架在尿道损伤修复中的作用（图1）。

在体外实验中，研究人员首先通过比较水凝胶的弹性模量，确定引入羟基磷灰石的含量使其与尿道弹性相似，随后通过实验评估3D打印材料的生物安全性、对细胞增殖的促进作用，并评估材料在不同离子浓度和不同交联时间下的力学性能、膨

胀能力及降解速率等物理特性。体内实验将成年雄性新西兰兔随机分为5组，根据不同的材料组成和是否引入细胞（+C）分为空白对照组、SA组、SA+C组、SA-nHA+C组、SA-nHA-SiQDs+C组，分别观察4周和8周，每组4只；通过手术损伤尿道黏膜构建尿道损伤模型后，分别使用SA、SA+C、SA-nHA+C、SA-nHA-SiQDs+C支架进行缝合修复，4周和8周后观察大体外观瘢痕形成程度来验证不同组的修复效果，

对修复部位组织石蜡包埋切片后进行H&E和Masson染色，通过伤口处组织的上皮化、瘢痕形成程度评估组织的修复情况；通过测定最大尿流率及尿道造影评估修复后的尿道阻塞情况；结合免疫荧光染色观察上皮化程度、细胞增殖、血管化程度及慢性炎症水平等来评估修复重建效果；在第7天时对各组进行取材测序，以及RNA提取后，利用qPCR及Western Blot技术，研究不同材料对修复过程的分子机制的影响。

体外实验证明了量子点的引入明显提高了材料的力学性能，验证了3D打印组织工程尿道支架的良好生物安全性及对细胞增殖的促进作用，并具有在不同离子浓度下进行结构重塑的特性。体内实验中，造模及尿道修复手术后，所有实验动物均健康存活，排尿通畅。4周和8周时空白对照组中，均可见明显的瘢痕形成，尿道梗阻明显，最大尿流率显著下降；SA组与空白对照接近；SA+C组中可见明显瘢痕，但瘢痕体积较空白对照组有减少，稍有部分尿道梗阻，最大尿流率明显下降，但程度不及空白对照组；SA-nHA+C组也可见瘢痕形成，体积较SA+C组小，尿道梗阻和最大尿流率下降与SA+C组相比较轻；SA-nHA-SiQDs+C组可见伤口完全愈合如初，无尿道梗阻，最大尿流率正

常。组织学上，SA-nHA-SiQDs+C组新生血管丰富，无过度的胶原沉积，损伤部位上皮化完整，与正常尿道上皮接近，其余各组均可见不同程度的胶原沉积，新生血管少等不利于尿道重建的生理状态。分子机制探索的研究结果显示，该组织工程支架通过影响TGF- β 信号通路及YAP/TAZ、EN1等机械转导相关信号通路来促进伤口进行记忆性修复，从而达到伤口的无瘢痕修复。

该项研究证实海藻酸钠-纳米羟基磷灰石-硅量子点的3D打印组织工程支架在尿道修复重建中，通过仿生力学促进组织记忆性修复，能够有效地减少瘢痕形成，是具有临床应用价值的组织工程支架。

（武汉大学中南医院 张鹏 编译
上海交通大学附属第六人民医院 傅强 审读）

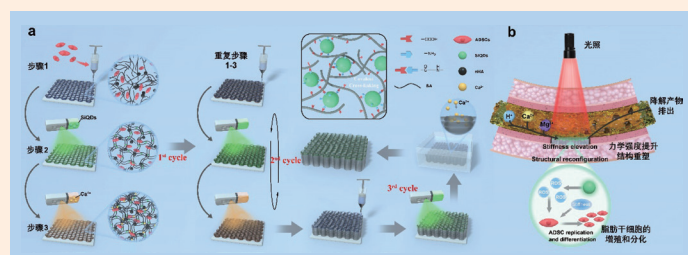


图1 水凝胶的3D打印过程及其发挥作用的原理示意图