·临床研究·

基于NE、CRP水平构建非肌层浸润性膀胱癌患者卡介苗灌注疗效的预测模型

范文涛，徐旻，朱德胜

【摘要】目的 探讨中性粒细胞计数（NE）与C-反应蛋白（CRP）对卡介苗（BCG）灌注治疗非肌层浸润性膀胱癌（NMIBC）的预测价值，并构建预测模型。**方法** 本文为回顾性观察性研究。选取2020年2月至2022年1月于金华市中心医院行经尿道膀胱肿瘤切除术（TURBT）后BCG膀胱灌注治疗的NMIBC患者138例，以末次灌注治疗时是否出现复发分为复发组与未复发组。收集两组临床资料，多因素Logistic回归分析NMIBC患者复发的危险因素，构建列线图风险预测模型，分析并验证该模型预测价值。**结果** 截至末次随访，33例复发（复发组），余105例纳入未复发组。两组年龄、是否二次TURBT、肿瘤数量、病理分级、NE及CRP差异均有统计学意义（均$P<0.05$）。Logistic回归分析显示，年龄＞60岁、未进行二次TURBT、NE＞6.3×10^9/L及CRP＞3 mg/L是NMIBC患者BCG灌注治疗后复发的独立危险因素（均$P<0.05$）。根据上述指标绘制列线图模型，受试者工作特征（ROC）曲线显示，该预测模型的曲线下面积（*AUC*）为0.868，灵敏度为0.818，特异度为0.790；调整偏差后的预测曲线趋于理想曲线，一致性指数为0.734；模型在阈值概率区间（0.02～0.83）内具有临床净收益。**结论** 基于NE与CRP水平构建的列线图风险预测模型对NMIBC患者BCG灌注治疗后复发有较好的预测价值，可为个体化复发风险评估与临床决策提供有效参考。

【关键词】 非肌层浸润性膀胱癌；中性粒细胞计数；C-反应蛋白；卡介苗；疗效；预测模型
DOI:10.3969/j.issn.1671-0800.2026.04.005
【中图分类号】 R737.14 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 1671-0800(2026)04-0362-05

非肌层浸润性膀胱癌（non-muscle-invasive bladder cancer，NMIBC）作为泌尿上皮源性恶性肿瘤的主要亚型，其发病率占膀胱癌新发病例的70%～80%[1-2]。经尿道膀胱肿瘤切除术（transurethral resection of bladder tumor，TURBT）为临床根治性治疗术式，临床应用广泛，但术后5年内复发风险仍达50%～70%，其中中高危患者进展为肌层浸润性膀胱癌的概率可达30%～50%[3-4]。卡介苗（bacillus Calmette-Guérin，BCG）膀胱灌注作为标准辅助治疗方案，通过诱导局部免疫应答发挥抗肿瘤作用，但临床实践显示30%～40%患者存在无应答现象[5-6]。目前，临床预后评估主要依赖于术后病理特征，如肿瘤分级、分期、多灶性等静态指标。尽管此类参数构成了现有风险分层模型的基础，但它们主要反映了肿瘤自身的生物学特征，对于在肿瘤发生、发展及治疗应答过程中持续发挥作用、且与免疫治疗疗效密切相关的“肿瘤炎症微环境”缺乏有效的系统性评估。近年研究表明，肿瘤微环境中的炎症反应在膀胱癌进展中具有双重调控作用。中性粒细胞绝对计数（absolute neutrophil count，NE）与肿瘤血管生成、细胞外基质重塑等恶性生物学行为密切相关[7-8]。系统性炎症标志物如C-反应蛋白（C-reactive protein，CRP）与肿瘤相关炎症存在显著相关性，其浓度升高可通过促进免疫抑制微环境削弱BCG的免疫调节效应[9-10]。因此，本研究旨在探索术前或治疗前基线水平的NE与CRP是否对BCG灌注疗效具有预测价值，并通过结合常规临床病理参数，构建更简便、实用的预测模型，为识别BCG治疗失败的潜在高风险患者提供更精细化的个体化管理提供新的参考依据，现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 本文为回顾性观察性研究。选取2020年2月至2022年1月于金华市中心医院行TURBT，且术后行BCG膀胱灌注治疗的NMIBC患者138例。纳入标准：（1）经病理检查确诊为NMIBC；

作者单位： 321000 金华，金华市中心医院
通信作者： 范文涛，Email：cp3fantasy@163.com

（2）临床资料及随访结果完整；（3）美国泌尿外科协会（AUA）膀胱癌复发危险分级为中高危；（4）TURBT 术前未发生淋巴结或肿瘤远处转移。排除标准：（1）合并免疫系统疾病；（2）伴严重感染性疾病；（3）肝肾等脏器功能严重不全；（4）血常规数据、病理信息缺失；（5）既往接受过放疗、化疗或有既往 BCG 治疗史。本研究获得金华市中心医院医学伦理审查委员会批准[（研）2025-伦理审查-131]，免除/豁免知情同意。

1.2　方法　所有患者均行 TURBT，术后接受 BCG 膀胱灌注治疗。嘱患者排空膀胱，取成都生物制品研究所有限责任公司生产的 BCG（规格：0.25 mg/0.5 ml，国药准字 S20123007）120 mg 溶于 50 ml 0.9%氯化钠注射液，经无菌导尿管将药液注入膀胱腔，保留药液 120 min 后自然排出，经专业消毒处理后按医疗废物处置。治疗周期分为三个阶段：（1）初始诱导期（术后第 3 周启动），连续 6 周每周实施 1 次灌注；（2）巩固强化期，完成诱导治疗后改为隔周灌注，共计 3 次；（3）长期维持期，完成巩固强化治疗后转为每个月 1 次规律治疗，后续根据病情调整至 1 ～ 2 个月 1 次。全程治疗周期持续 36 个月，治疗期间需配合影像学监测，术后 2 年内每 3 个月行膀胱内窥镜检查，2 ～ 5 年每半年复查，5 年以上转为年度复查。

1.3　疗效评估标准及分组　在巩固强化期和长期维持期，每个月进行尿液分析。满足以下任一条件则判定为复发：（1）内镜活检组织学或尿液检测发现肿瘤残留证据；（2）病理分级较基线水平进展。疗效评估以末次灌注治疗时的疾病状态作为最终判定依据。

1.4　观察指标　收集患者临床资料，包括性别、年龄、体质量指数、吸烟史、高血压、糖尿病、膀胱癌家族史、是否二次 TURBT、T 分期、AUA 膀胱癌复发危险分级、肿瘤直径、肿瘤数量、病理分级、白细胞计数、NE、淋巴细胞计数、血小板计数、血红蛋白及 CRP。

1.5　统计方法　采用 SPSS 22.0 软件，计数资料采用 χ^2 检验。计量资料以均数±标准差表示，采用 t 检验。采用多因素 Logistic 回归分析分析 NMIBC 患者复发的危险因素，并进行共线性诊断。构建列线图风险预测模型，以受试者工作特征（receiver operating characteristic，ROC）曲线评估其对 NMIBC 患者 BCG 灌注治疗后复发的预测效能，绘制校准曲线和临床决策曲线分析其预测效能及临床决策效益。$P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2　结果

2.1　影响 BCG 灌注治疗后复发的单因素分析　138 例患者中，33 例患者复发（复发组）。两组年龄、是否二次 TURBT、肿瘤数量、病理分级、NE 及 CRP 差异均有统计学意义（均 $P < 0.05$），见表 1。

2.2　多因素 Logistic 回归分析　以 NMIBC 患者复发状态为因变量，以单因素分析中差异有统计学意义的指标为自变量，赋值见表 2。多因素 Logistic 分析显示，年龄＞ 60 岁、未进行二次 TURBT、NE ＞ 6.3×10^9/L 及 CRP ＞ 3 mg/L 是 NMIBC 患者复发的独立危险因素（均 $P < 0.05$），见表 3。

2.3　列线图风险预测模型构建　基于年龄、二次 TURBT、NE 及 CRP 构建预测 NMIBC 患者 BCG 灌注治疗后复发的列线图风险预测模型，见图 1。

2.4　模型的预测价值及临床决策效益分析　ROC 曲线显示列线图风险预测模型的曲线下面积（*AUC*）为 0.868（95%*CI*：0.805~0.931），取临界值时，列线图风险预测模型的敏感度、特异度分别为 0.818、0.790，见图 2。重复抽样 1 000 次进行内部验证，结果显示调整偏差后的预测曲线趋于理想曲线，一致性指数为 0.734。该模型在阈值概率区间（0.02 ～ 0.83）内具有临床净收益，见图 3 ～ 4。

3　讨论

近年来，我国膀胱癌新发病例数及死亡率呈增长态势，其中 NMIBC 占比高达 70%～ 80% [11]。NMIBC 肿瘤局限于黏膜层或黏膜下层，早期 TURBT 联合术后 BCG 膀胱灌注治疗已成为中高危 NMIBC 的标准治疗方案[12]。然而，BCG 灌注治疗存在显著的个体化疗效差异，30%～ 40%的患者因治疗抵抗或复发需接受二次 TURBT、化疗药物灌注甚至根治性膀胱切除术，不仅增加患者经济负担与心理压力，更导致膀胱功能丧失、生活质量下降及肿瘤特异性死亡风险升高 [13-14]。此外，BCG 灌注治疗失败后，肿瘤生物学行为可能发生恶性转化，复发肿瘤常伴随病理分级升高、浸润深度增加及多灶性生长，显著缩短患者无进展生存期与总生存期 [15]。因此，探索精准、便捷的疗效预测工具以识别 BCG 治疗低

表 1　NMIBC 患者 BCG 灌注治疗后复发的单因素分析

指标		复发组（n=33）	未复发组（n=105）	χ^2（t）值	P 值
性别[例（%）]	男	18（54.55）	50（47.62）	0.48	＞0.05
	女	15（45.45）	55（52.38）		
年龄[例（%）]	＞60 岁	27（81.82）	54（51.43）	14.16	＜0.05
	≤60 岁	6（18.18）	51（48.57）		
体质量指数（kg/m^2）		21.60±2.28	21.96±1.78	（0.83）	＞0.05
吸烟史[例（%）]	有	11（33.33）	38（36.19）	0.09	＞0.05
	无	22（66.67）	67（63.81）		
高血压[例（%）]	有	12（36.36）	36（34.29）	0.05	＞0.05
	无	21（63.64）	69（65.71）		
糖尿病[例（%）]	有	6（18.18）	20（19.05）	0.01	＞0.05
	无	27（81.82）	85（80.95）		
膀胱癌家族史[例（%）]	有	3（9.09）	5（4.76）	0.86	＞0.05
	无	30（90.91）	100（95.24）		
二次 TURBT[例（%）]	是	9（27.27）	67（63.81）	13.55	＜0.05
	否	24（72.73）	38（36.19）		
T 分期[例（%）]	Ta	12（36.36）	44（41.90）	0.71	＞0.05
	T1	19（57.58）	52（49.52）		
	Tis	2（6.06）	9（8.57）		
AUA 膀胱癌复发危险分级[例（%）]	中危	8（24.24）	31（29.52）	0.35	＞0.05
	高危	25（75.76）	74（70.48）		
肿瘤直径[例（%）]	＞3 cm	21（63.64）	48（45.71）	3.23	＞0.05
	≤3 cm	12（36.36）	57（54.29）		
肿瘤数量[例（%）]	单发	14（42.42）	68（64.76）	5.20	＜0.05
	多发	19（57.58）	37（35.24）		
病理分级[例（%）]	低级别	15（45.45）	69（65.71）	4.33	＜0.05
	高级别	18（54.55）	36（34.29）		
白细胞计数[例（%）]	＞9.5×10^9/L	18（54.55）	49（46.67）	0.62	＞0.05
	≤9.5×10^9/L	15（45.45）	56（53.33）		
NE[例（%）]	＞6.3×10^9/L	23（69.70）	38（36.19）	11.43	＜0.05
	≤6.3×10^9/L	10（30.30）	67（63.81）		
淋巴细胞计数[例（%）]	＞3.2×10^9/L	21（63.64）	78（74.29）	1.41	＞0.05
	≤3.2×10^9/L	12（36.36）	27（25.71）		
血小板计数[例（%）]	＞125×10^9/L	23（69.70）	81（77.14）	0.75	＞0.05
	≤125×10^9/L	10（30.30）	24（22.86）		
血红蛋白[例（%）]	＞130 g/L	24（72.73）	83（79.05）	0.58	＞0.05
	≤130 g/L	9（27.27）	22（20.95）		
C 反应蛋白[例（%）]	＞3 mg/L	25（75.76）	41（39.05）	13.56	＜0.05
	≤3 mg/L	8（24.24）	64（60.95）		

注：NMIBC 为非肌层浸润性膀胱癌，BCG 为卡介苗，NE 为中性粒细胞绝对计数，TURBT 为经尿道膀胱肿瘤切除术，AVA 为美国泌尿外科协会

表 2　变量赋值表

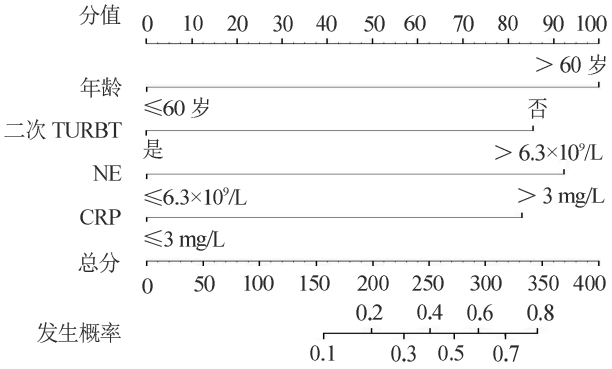
变量	赋值
复发	复发=1，未复发=0
年龄	＞60 岁=1，≤60 岁=0
二次 TURBT	否=1，是=0
肿瘤数量	多发=1，单发=0
病理分级	高级别=1，低级别=0
中性粒细胞绝对计数	＞6.3×10^9/L=1，≤6.3×10^9/L=0
C 反应蛋白	＞3 mg/L=1，≤3 mg/L=0

注：TURBT 为经尿道膀胱肿瘤切除术

效患者，对于优化 NMIBC 个体化治疗策略、改善预后意义重大。

本研究通过单因素和多因素分析确定了年龄、二次 TURBT、NE 和 CRP 是 NMIBC 患者 BCG 灌注治疗后复发的影响因素（均 P ＜ 0.05）。年龄在肿瘤疾病进程中的影响较为复杂，可能与机体整体机能衰退、细胞修复能力下降以及对 BCG 免疫应答的改变等多种因素有关。未进行二次 TURBT 增加复

发风险，这提示了彻底切除肿瘤组织对于减少复发的重要性，二次 TURBT 可能有助于清除首次手术残留的肿瘤细胞，改善患者预后[16-17]。NE 作为固有免疫效应细胞，可通过以下机制参与肿瘤免疫逃逸及治疗抵抗：(1) 分泌精氨酸酶-1、活性氧等介质抑制 T 细胞活化，削弱 BCG 诱导的抗肿瘤免疫应答；(2)释放基质金属蛋白酶重塑肿瘤微环境，促进血管生成及肿瘤细胞播散；(3) 与肿瘤相关巨噬细胞、髓系抑制细胞等形成免疫抑制网络，抑制细胞毒性 T 淋巴细胞及自然杀伤细胞功能[18-19]。CRP 水平升高可通过促进白细胞介素-6/信号转导与转录激活因子 3 信号通路激活、诱导上皮-间质转化等机制加速肿瘤进展[20]。基于上述因素，本研究构建了列线图风险预测模型，其 *AUC* 达 0.868，表明模型准确度良好；较高的灵敏度(0.818)与特异度(0.790)则意味着模型能够较好地识别与区分复发和未复发患者。调整偏差后的预测曲线与理想曲线较为一致，一致性指数为 0.734，进一步说明模型的预测能力较为稳定可靠。在阈值概率区间内展现出显著正净收益特性并且超过了两条无效线，这体现了模型在临床决策中的潜在价值。



注：TURBT 为经尿道膀胱肿瘤切除术，NE 为中性粒细胞计数，CRP 为 C 反应蛋白

图 1　列线图风险预测模型

但本研究为单中心、回顾性设计，样本量相对有限，特别是复发组仅 33 例，使模型可能存在过拟合风险，其普适性及稳定性有待更大规模、多中心的前瞻性队列加以验证。且本研究纳入的炎症指标为治疗前单时点检测值，虽能反映基线炎症状态，但无法捕捉治疗过程中炎症水平的动态演变及其与疗效的交互影响。此外，本研究识别出的重要风险因素“未进行二次 TURBT”值得深入探讨。二次 TURBT 的临床决策通常基于首次手术的充分性评估，如肿瘤是否完整切除、基底切缘情况、病理高危特征(T1 期、高级别)等。未进行二次 TURBT 患者复发风险显著增高，一方面印证了指南推荐的合理性，另一方面也提示，是否进行二次 TURBT 这一决策本身，可能间接筛选出了一组肿瘤生物学行为更激进、或局部微环境更不利于免疫治疗的患者群体，且 NE 与 CRP 这两个全身性炎症指标同样为独立危险因素。由此可推测，基线炎症水平升高的患者，其肿瘤局部可能存在着更为显

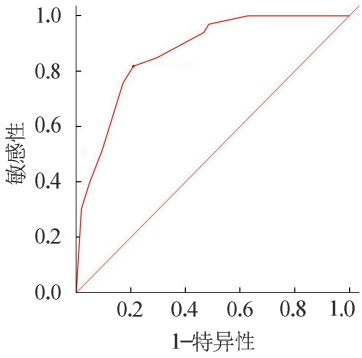


图 2　列线图风险预测模型的 ROC 曲线

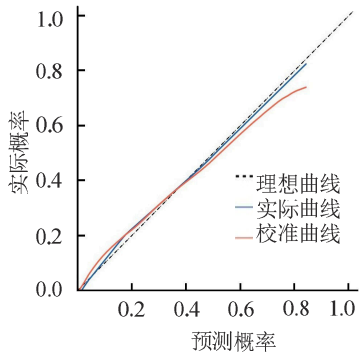


图 3　列线图风险预测模型的校准曲线

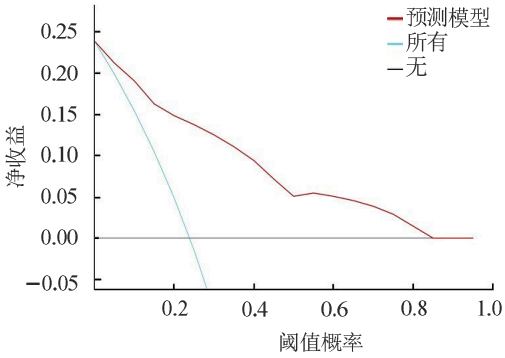


图 4　列线图风险预测模型的决策曲线

表 3　多因素 Logistic 回归分析

变量	*β*值	*SE* 值	Waldχ^2 值	*P* 值	*OR* 值(95%*CI*)	*VIF*
年龄	1.770	0.612	8.365	＜0.05	5.872(1.769 ～ 19.486)	1.031
二次 TURBT	1.756	0.554	10.028	＜0.05	5.788(1.952 ～ 17.158)	1.025
肿瘤数量	0.696	0.540	1.665	＞0.05	2.007(0.697 ～ 5.780)	
病理分级	1.043	0.547	3.631	＞0.05	2.838(0.971 ～ 8.298)	
NE	1.741	0.559	9.713	＜0.05	5.701(1.908 ～ 17.036)	1.012
C 反应蛋白	1.747	0.560	9.735	＜0.05	5.737(1.915 ～ 17.189)	1.014

注：TURBT 为经尿道膀胱肿瘤切除术，NE 为中性粒细胞计数

著的慢性炎症或免疫抑制微环境，这种微环境或许不仅直接削弱了 BCG 疗效，也可能与首次 TURBT 后残余病灶存在或快速再生有关，从而使得这部分患者更需要、或更能从二次 TURBT 的彻底减瘤中获益。未来研究可进一步探索 NE、CRP 等基线炎症指标与二次 TURBT 手术指征、术后病理发现之间的关联，以揭示其背后潜在的生物学联系。

综上所述，本研究初步证实了基于基线 NE 与 CRP 水平构建的预测模型对 NMIBC 患者 BCG 灌注治疗后复发具有良好的预测效能。未来研究或可从以下方向进行深入研究：开展多中心前瞻性研究以进行外部验证；探索将动态炎症指标、分子标志物与影像学特征等多维度信息整合至模型中；并深入探讨炎症微环境与手术完整性间交互作用，以不断优化 NMIBC 风险管理及治疗策略。

利益冲突 所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明 范文涛，朱德胜：实验操作，论文撰写，数据分析；范文涛，徐旻：研究指导，论文修改，经费支持

参 考 文 献

[1] Olislagers M, de Jong F C, Rutten V C, et al. Molecular biomarkers of progression in non-muscle-invasive bladder cancer-beyond conventional risk stratification[J]. Nat Rev Urol, 2025, 22(2): 75-91.

[2] 王以金,唐静,杨超,等. 小剂量注射吉西他滨联合经尿道膀胱肿瘤电切术治疗中高危非肌层浸润性膀胱癌的临床研究[J]. 中国药物警戒,2024,21(9):1044-1050.

[3] 汪洋,庞玮挺,杨伟锋,等. 1 470 nm 激光经尿道膀胱肿瘤整块切除术与经尿道膀胱肿瘤切除术治疗非肌层浸润性膀胱癌的安全性和有效性比较[J]. 中国内镜杂志,2025,31(1):80-85.

[4] 徐忠乐,席俊华,张艳斌. 基于 CTU 三维模式下肿瘤体积对非肌层浸润性膀胱癌复发的预测模型[J]. 微创泌尿外科杂志,2024,13(5):324-328.

[5] 张成波,刘佳杰,王以金,等. 血清 sB7-H3 与非肌层浸润性膀胱癌患者 TUBRT 后膀胱内注射卡介苗治疗应答和预后的关系[J]. 临床肿瘤学杂志,2024,29(11):1074-1079.

[6] 王凯剑,黄尉,李威,等. 血清 IL-10 水平判断卡介苗膀胱灌注治疗 T1 非肌层浸润性膀胱癌预后的价值[J]. 武警医学,2024,35(10):860-866.

[7] Grande E, Arranz J A, de Santis M, et al. Atezolizumab plus chemotherapy versus placebo plus chemotherapy in untreated locally advanced or metastatic urothelial carcinoma (IMvigor130): Final overall survival analysis results from a randomised, controlled, phase 3 study[J]. Lancet Oncol, 2024, 25(1): 29-45.

[8] 檀结,毕满华,郭志文,等. 非肌层浸润性膀胱癌患者外周血NLR、中性粒细胞与血红蛋白乘积与术后预后的关系[J]. 检验医学与临床,2024,21(10):1472-1477.

[9] 戚宇,王杭,郭剑明,等. 膀胱灌注卡介苗治疗中高危非肌层浸润性膀胱癌疗效预测模型的建立[J]. 复旦学报(医学版),2023,50(6):810-819.

[10] Giugliano R P, Gencer B, Wiviott S D, et al. Prospective evaluation of malignancy in 17, 708 patients randomized to ezetimibe versus placebo: Analysis from IMPROVE-IT[J]. JACC CardioOncol, 2020, 2(3): 385-396.

[11] 莫淳皓,陈传健,张少龙,等. 膀胱癌根治性膀胱切除术联合 Mainz Pouch Ⅱ代膀胱术后的预后风险回顾性观察研究[J]. 中国肿瘤临床,2025,52(2):75-80.

[12] 严沁,潘玉龙,席翔,等. 经尿道膀胱肿瘤电切术后吉西他滨与卡介苗交替膀胱灌注对老年高危非肌层浸润性膀胱癌患者预后的影响分析[J]. 实用医院临床杂志,2022,19(5):89-91.

[13] 张梦菲,赵秋香,孙囡囡,等. 卡介苗、铜绿假单胞菌交替膀胱灌注预防高危非肌层浸润性膀胱癌术后复发的疗效及安全性[J]. 现代肿瘤医学,2023,31(5):890-894.

[14] 赵攀,李明东,王昭翔,等. 卡介苗膀胱灌注预防中、高危非肌层浸润性膀胱癌复发的疗效及安全性[J]. 现代泌尿外科杂志,2020,25(8):702-707.

[15] 宋家璈,应毅蝶,柳文强,等. 非肌层浸润性膀胱癌患者卡介苗膀胱灌注后不良反应对疗效的预测作用分析[J]. 临床泌尿外科杂志,2022,37(6):413-417.

[16] 蒋书算,曹健,韩惟青,等. 非肌层浸润性膀胱癌首次电切术后肿瘤残余及二次电切术后复发相关因素分析[J]. 临床泌尿外科杂志,2021,36(4):264-269.

[17] 豆鹏,钟鑫,陈荣,等. 高危非肌层浸润性膀胱癌首次电切术后肿瘤残余及二次电切术后复发相关危险因素分析[J]. 临床泌尿外科杂志,2023,38(12):898-904,909.

[18] Walther K A, Groger S, Vogler J A H, et al. Inflammation indices in association with periodontitis and cancer[J]. Periodontol 2000, 2024, 96(1): 281-315.

[19] Rosenberg J E, Powles T, Sonpavde G P, et al. EV-301 long-term outcomes: 24-month findings from the phase III trial of enfortumab vedotin versus chemotherapy in patients with previously treated advanced urothelial carcinoma[J]. Ann Oncol, 2023, 34(11): 1047-1054.

[20] 王治帮,何宽,谢彝忠. 胃癌根治术前患者 C 反应蛋白-白蛋白比对早期复发的预测价值[J]. 肿瘤代谢与营养电子杂志,2021,8(1):58-61.

收稿日期：2025-10-10

（本文编辑：吴迪汉）