用于治疗膀胱癌的局部灌注药物及新型给药系统的研究进展

邓楚夏[1,2], 刘俊峰[1,2], 卢　懿[1], 何　军[2*]
（1. 复旦大学药学院，上海 201203；2. 中国医药工业研究总院医药先进制造国家工程研究中心，上海 201203）

摘要：膀胱灌注对预防膀胱癌术后的肿瘤复发非常重要。因此，研发用于灌注给药的缓释制剂、开发高效的药物联用方式，对提高疗效、缩短给药周期、提高患者依从性等都具有重要意义。本综述对近几年用于治疗膀胱癌的膀胱灌注药物（传统抗肿瘤药、单抗、核酸药物等）及灌注用新型给药系统（脂质体、胶束、纳米粒、水凝胶等）进行了汇总，以期为膀胱内药物递送提供新思路。

关键词：膀胱癌；膀胱灌注；抗肿瘤药；灌注给药
中图分类号：R944.9　　**文献标志码**：A　　**文章编号**：1001-8255(2023)07-1026-08
DOI：10.16522/j.cnki.cjph.2023.07.006

Research Progress of Local Perfusion Drugs and Novel Drug Delivery Systems for Bladder Cancer Treatment

DENG Chuxia[1,2], LIU Junfeng[1,2], LU Yi[1], HE Jun[2*]
(*1. School of Pharmacy, Fudan University, Shanghai 201203; 2. National Advanced Medical Engineering Research Center, China State Institute of Pharmaceutical Industry, Shanghai 201203*)

ABSTRACT: Intravesical instillation is of great significance to prevent tumor recurrence after bladder cancer surgery. Therefore, developing sustained-release preparations for perfusion delivery and highly effective drug combinations plays an important role in improving the efficacy, shortening the administration period and enhancing the patient compliance. In this review, drugs (traditional antineoplastics, monoclonal antibodies, nucleic acid drugs, etc.) for bladder perfusion and novel drug delivery systems (liposomes, micelles, nanoparticles, hydrogels, etc.) for perfusion delivery used in the treatment of bladder cancer in recent years are summarized in order to provide new approaches for intravesical drug delivery.

Key Words: bladder cancer; intravesical instillation; antineoplastics; perfusion delivery

膀胱癌（bladder cancer，BC）是泌尿系统较常见的恶性肿瘤之一[1]，在尿路上皮癌中占90%以上，每年导致全球近17万人死亡[2]。根据是否侵入肌肉层，BC可分为肌层浸润性膀胱癌（muscle-invasive bladder cancer，MIBC）和非肌层浸润性膀胱癌（non-muscle-invasive bladder cancer，NMIBC）两大类，其中NMIBC占70%。NMIBC患者经尿道膀胱肿瘤切除术（transurethral resection of bladder tumor，TUR-BT）后，再辅以膀胱灌注，以达到防止肿瘤复发的目的，这也是当前NMIBC的主流治疗方式。

传统的膀胱灌注方式是在无菌操作条件下，经导尿管向患者膀胱内灌注无菌生理盐水或药物，以达到检查或治疗的目的。但药物直接暴露，会刺激膀胱黏膜，易导致化学性膀胱炎。并且，膀胱的生理功能造成药液易被稀释和代谢；尿路上皮的尿钙、膀胱表面黏膜层等作为膀胱的通透性屏障[3]，也进一步阻碍了药物的吸收。所以传统的膀胱灌注需要长期、多次给药才能起效，这也导致患者的依从性

收稿日期：2023-02-02
作者简介：邓楚夏(1998—)，女，硕士研究生，专业方向：原位膀胱癌治疗用纳米递药系统。
通信作者：何　军(1976—)，男，研究员，博士生导师，从事新型注射给药系统产业化关键技术的研究。
E-mail：chinaynhe@163.com

较差。因此，膀胱灌注对预防 BC 切除术后的肿瘤复发非常重要，研究用于膀胱灌注的缓控释制剂、开发新的用药方案，对于 BC 的辅助治疗具有重大意义。

1 BC 灌注治疗药物

1.1 传统化疗药物

如表 1 所示，传统化疗药物根据作用机制大致可分为三类：针对细胞周期的药物、造成 DNA 损伤的药物及针对细胞生长因子或细胞信号通路的药物。不同类型化疗药物联用的治疗方案也较普遍。

1.1.1 吉西他滨（GEM）

GEM 为胞嘧啶核苷衍生物，HAN 等[4]通过生理盐水、GEM、MMC 的随机对照试验（randomized controlled trial，RCT）评估了 GEM 治疗 NMIBC 的有效性和毒性，发现 GEM 可能会随着时间的推移而减少 NMIBC 的复发。目前 GEM 已是国内卡介苗（Bacille Calmette-Guérin，BCG）灌注不耐受或治疗失败后替代膀胱灌注的重要药物[5]。

GEM 联用顺铂、免疫检查点抑制剂（immune checkpoint inhibitor，ICI）帕博利珠单抗（pembrolizumab）作为根治性膀胱切除术（radical cystectomy，RC）术前辅助治疗 MIBC 患者的方案能取得主要终点改善病理分期的效果，并且安全性较好[6]。

1.1.2 丝裂霉素 C（MMC）

MMC 和 GEM 均为 TUR-BT 术后治疗 NMIBC 的化疗药物[7]。由于 MMC 是细胞周期非特异性药物，因此通常与周期特异性药物联用，比如 MMC 联用阿糖胞苷（Ara-C）[8]。

1.1.3 紫杉醇（PTX）

PTX 是首个被发现的、能与微管蛋白聚合体紧密结合的药物，但疏水性和耐药性限制了其应用。当前，通常将 PTX 包载在纳米递送系统[9]中以提高载药量，然后采用药物联用的方式来平衡耐药性问题。KIKUCHI 等[10]分析，肿瘤内皮细胞（tumor-derived endothelial cell，TEC）具有促进肿瘤进展和转移的能力，可通过上调 $ABCB_1$（一种 TEC 高表达的药物外排转运蛋白）来抵抗 PTX 治疗，产生耐药性。临床试验结果表明，相较于单独使用 PTX，PTX 与 $ABCB_1$ 抑制剂（如厄达替尼）联用可减少患者体内肿瘤的生长和转移。

1.1.4 多西他赛（DTX）

DTX 的抗肿瘤机制与 PTX 类似，近几年的研究显示，DTX 与 GEM 联用有望成为 BCG 治疗 NMIBC 的替代方案[11—12]。2020 年第 115 届美国泌尿外科协会年会（AUA 2020）回顾分析了 GEM 与 PTX 序贯治疗 276 例 BCG 治疗失败 NMIBC 患者的数据，中位随访 22.9 个月，1 年无复发生存率为 60%，2 年无复发生存率为 46%，仅 3%的患者因出现不良反应而退出治疗。

2009 年 6 月至 2018 年 5 月期间，多家机构使用膀胱灌注 GEM 和 DTX 的方案治疗 NMIBC 患者（共 276 名患者）。研究数据表明，膀胱灌注 GEM 和 DTX 的联合治疗耐受性好且有效，能为 BCG 治

表 1 治疗 BC 的传统化疗药物

Tab.1 Traditional Chemotherapeutic Drugs for BC Treatment

作用机制	靶点	药物
针对细胞周期	DNA合成	叶酸类似物：甲氨蝶呤 核酸类似物：吉西他滨（gemcitabine，GEM）
	DNA解螺旋	靶向拓扑异构酶Ⅰ：伊立替康 靶向拓扑异构酶Ⅱ：依托泊苷
	细胞分裂	抑制微管蛋白的聚集：长春新碱 抑制微管蛋白的解体：多西他赛（docetaxel，DTX）、紫杉醇（paclitaxel，PTX）
破坏DNA	破坏DNA结构和功能	烷基化药物：环磷酰胺 铂类化合物：如顺铂、卡铂、奥沙利铂 抗肿瘤抗生素：多柔比星、表柔比星、丝裂霉素C（mitomycin C，MMC）
针对细胞生长因子或细胞信号通路	哺乳动物雷帕霉素靶蛋白（mTOR，mammalian target of rapamycin）	西罗莫司（sirolimus）

疗后复发性 NMIBC 患者提供持久的治疗效果[13]。ROUMIGUIÉ 等[14] 指出，DTX 与 GEM 的作用机制不同，作为单一疗法耐受性良好，并且价格实惠。这种组合可作为对 BCG 灌注无反应的 NMIBC 患者的二线治疗选择。

1.1.5 西罗莫司

西罗莫司，又称雷帕霉素，通过抑制 mTOR 来达到抗肿瘤目的：mTOR 信号转导通路通过上游激活磷脂酰肌醇 3 激酶（PI3K）和蛋白激酶 B（AKT）启动，最终导致 mTOR 复合物 1（mTORC1）或 mTOR 复合物 2（mTORC2）的激活[15]。

1.2 免疫疗法（immunotherapy）的药物

肿瘤的免疫疗法是继手术切除、化疗、放疗之后新兴的第 4 种肿瘤疗法[16]，可分为非特异性和特异性被动免疫疗法。非特异性被动免疫疗法（non-specific indirect immunotherapy）以 BCG 膀胱灌注为代表，其他非特异性被动免疫疗法主要是指将在体外激活的、具有抗肿瘤活性的免疫效应细胞输入患者体内，以达到肿瘤杀伤作用。经典方法包括嵌合抗原受体 T 细胞（CAR-T）免疫治疗。特异性被动免疫疗法（specific indirect immunotherapy）则以肿瘤疫苗为主。

1.2.1 BCG 膀胱灌注

BCG 膀胱灌注是治疗 NMIBC 的经典方法，但部分患者存在不耐受或治疗失败的情况。BCG 膀胱灌注可增加膀胱癌患者肿瘤抗原特异性 αβ-T 细胞的数量，而 mTOR 抑制剂西罗莫司具有诱导 γδ-T 细胞增殖和效应功能的能力[17—18]。为提高抗肿瘤效力，可考虑 2 种药物联用的方案。通过改变 BCG 的特性还可以进一步提高药效。例如，当 BCG 表面的黏附蛋白 FimH（一种可与细胞表面的甘露糖特异性结合的细菌鞭毛末端蛋白，大肠埃希菌借此定殖于尿路上皮）过表达时[19]，BCG 对尿路上皮细胞的附着能力会得到明显增强。

1.2.2 单克隆抗体（抗体偶联靶向药）

单克隆抗体是由单一 B 细胞克隆产生的高度均一、仅针对某一特定抗原表位的抗体，在肿瘤治疗中常用作靶向药。2019 年获得美国 FDA 批准的 enfortumab vedotin（维汀 - 恩弗妥单抗，商品名 Padcev）是首个靶向连接蛋白 -4（nectin-4）的抗体偶联药物（ADC）。连接蛋白 -4 在 BC 细胞中过表达；当 Padcev 进入细胞后，先与表达连接蛋白 -4 的细胞相结合，然后将偶联物微管破坏剂单甲基奥瑞他汀 E（MMAE）内化并释放到细胞中，进而导致细胞死亡。

1.2.3 单克隆抗体（免疫检查点抑制剂）

免疫检查点是一种免疫抑制分子，在生理条件下与相应的受体或配体结合，可以抑制或耗尽活化的 T 细胞，调节免疫激活程度[20]。小部分单克隆抗体作为 ICI，旨在解除免疫抑制，从而利用人体自身的免疫系统抵御恶性肿瘤侵袭。

程序性死亡蛋白配体 -1（programmed death ligand-1，PD-L1）表达在肿瘤细胞的表面，可与淋巴细胞表面的程序性死亡蛋白 -1（programmed death-1，PD-1）相结合，然后导致淋巴细胞的死亡，从而使肿瘤细胞逃避机体免疫系统的攻击。

截至 2021 年，美国 FDA 已批准了靶向 PD-L1 的人单克隆抗体度伐利尤单抗（durvalumab）、阿维单抗（avelumab）、阿替利珠单抗（atezolizumab）；以及靶向 PD-1 的纳武利尤单抗（nivolumab）和帕博利珠单抗。纳武利尤单抗是我国批准注册的首个以 PD-1 为靶点的单抗药物，通过对接受过根治性手术的高危 MIBC 患者的临床试验可证实：纳武利尤单抗治疗组患者的无病生存期比安慰剂治疗组长[21]。

1.3 新型核酸类药物

核酸类药物可在基因水平上发挥作用，主要包括小干扰 RNA（siRNA）、信使 RNA（mRNA）、微 RNA（microRNA）等，在恶性肿瘤、病毒感染等疾病治疗中具有较大潜力[22]。

1.3.1 mRNA 药物

赖氨酸脱甲基酶（lysine demethylase 6A，KDM6A）在恶性肿瘤中经常发生突变[23]。LIU 等[24] 使用裸鼠的皮下肿瘤模型评估了 KDM6A 招募巨噬细胞的能力，发现 KDM6A 能够抑制 BC 细胞的迁移与侵袭，最终确定 KDM6A 是 BC 调控中的潜在

治疗靶点。通过黏膜黏附性纳米颗粒负载 mRNA 并将其递送至靶部位[25]，可以延长 KDM6A-mRNA 在膀胱表皮上的滞留时间、增强药物吸收与渗透，最终达到有效上调 KDM6A 水平的目的。

1.3.2 环状 RNA（circRNA）

circRNA 是一组具有封闭结构的转录物[26]，被描述为基因表达的关键调节因子。其中，膀胱相关的 circRNA-3（BCRC-3）在 BC 组织和细胞系中低表达，而它在体外和体内的异位表达可抑制 BC 细胞的增殖[27]，这可能会成为 BC 治疗的潜在靶点。

1.4 小结

表 2 总结了可应用于膀胱灌注的三大类药物。免疫疗法虽有一定的突破，但高昂的价格使其难以推广；核酸类药物虽有巨大潜力，但数据较少，需要进一步研究。因此，当前临床上主要使用传统化疗药物以及 BCG 进行膀胱灌注。

2 膀胱灌注用新型给药系统

2.1 纳米递送系统

2.1.1 脂质体（liposomes）

脂质体与细胞膜的组成相似，常用来提高疏水性药物的载药量和渗透性，其表面经过修饰后还可以提高治疗 BC 的选择性。YOON 等[28]将西罗莫司包载在经叶酸修饰的脂质体中，由于叶酸受体是在肿瘤细胞膜表面高度表达的糖蛋白膜受体，是肿瘤特异性药物递送的有效靶点，因此增加了脂质体的靶向性。

2.1.2 胶束（micelles）

胶束是由两亲性嵌段共聚物在水溶液中自组装形成的、具有壳 - 核结构的纳米团聚体[29]，其亲水性外壳和纳米级粒径有助于药物在体内的释放与在靶部位的富集[30]。但胶束易受体内环境的影响，发生结构破坏而提前释放药物。将纳米胶束引入水凝胶网络中获得的复合体，不仅能增强水凝胶的机械性能、自愈性能和化学性能，还可以延长药物的释放时间，改善胶束的稳定性[31]。

2.1.3 介孔二氧化硅纳米粒子（mesoporous silica nanoparticles，MSN）

MSN 是较为新颖的纳米载体，物理性能独特，外部表面还可进行精确修改，以增加对恶性肿瘤细胞的选择性[32]。研究人员通过逐层接枝的方法将树枝状大分子聚（酰胺）- 胺（PAMAM）修饰在 MSN 的表面，观察到 MSN 的黏附性能、释药特性可通过树枝状大分子的层数进行控制，这对开发应用于 BC 治疗的黏附给药系统具有重要意义[33]。

有研究[34—35]创新性地设计了脲酶驱动的 3D 球形纳米马达。纳米马达的外表面修饰有聚乙二醇（PEG）和抗成纤维细胞生长因子受体 3（FGFR3）的抗体，可以靶向 BC 细胞。马达的动力来源是尿素，而这是尿液中本身就具有的成分，在尿素存在的情况下，脲酶催化尿素转变为 NH_3 和 CO_2，为纳米马达提供了推进力，这样可以提高抗体和抗原之间相互作用的机会。试验结果表明，纳米马达对 BC 的诊断和靶向治疗具有巨大的潜力。

2.2 可灌注水凝胶

医用可降解水凝胶是指被灌注入人体后经过一段时间能逐渐被分解成无毒的小分子物质并排出体外，或者能被人体吸收和代谢的制剂。由于水凝胶递药系统具有无毒、亲水性、生物相容性、可降解性等特点，目前已被广泛用作细胞支架和药物载体[36]。膀胱的生理特点削弱了传统灌注治疗的有

表 2 治疗 BC 的常用药物

Tab.2 Commonly Used Therapeutic Agents for BC Treatment

类别	作用机制	优点	缺点
传统化疗药物	针对细胞周期 破坏DNA 针对细胞生长因子	价格便宜；临床数据丰富；用药安全性高	膀胱黏膜直接受到刺激，易导致化学性膀胱炎；伴随着尿频、尿急、尿痛；需要多次给药
免疫疗法药物	非特异性被动免疫 特异性被动免疫	整体不良反应比化疗药物小；一旦起效，就可能让晚期患者长期存活，甚至临床痊愈	制备技术复杂；产品价格昂贵，只有部分患者有经济能力尝试；尚不普及，未能满足市场需求
新型核酸类药物	mRNA circRNA	整体不良反应理论上比化疗药物小	制备技术复杂；尚在开发中；临床数据极少

效性，而基于水凝胶的药物递送系统将彻底改变制剂中药物向膀胱病变部位递送的状况[37—38]。

2.2.1 温敏性水凝胶

天然温敏性凝胶材料主要包括纤维素、壳聚糖（CS），合成材料主要包括聚（*N*-异丙基丙烯酰胺）（PNIPAAm）、泊洛沙姆、PEG等。膀胱灌注使用的温敏性水凝胶主要为升温型，存在最低临界共溶温度（lower critical solution temperature，LCST），即在低温状态下为液体，给药后因用药部位温度升高而快速转变成半固态，形成具有高含水量（>90%）的三维结构[39—40]。升温型温敏性水凝胶的典型材料为PNIPAAm；但PNIPAAm本身不会降解，一般的做法是将PNIPAAm接枝于可降解的高分子链中。

除了PNIPAAm分子以外，近年来发展了多种温敏性的三嵌段和星状聚合物，此类高分子具有长链烷基，普遍具有双亲性，对温度变化非常敏感。例如，聚氧乙烯和聚氧丙烯的嵌段共聚物（PEO-PPO-PEO）为典型的温敏性水凝胶基质，主要商业化产品为Pluronic F127（泊洛沙姆407，以下简称P407）。文献[28]报道将西罗莫司脂质体分散在P407水凝胶中制备成复合凝胶；SHAWKY等[41]也在温敏性水凝胶中分散、包载了槲皮素的固体脂质纳米粒（SLN）。除P407之外，CS与β-甘油磷酸钠（β-GP）也是常见的温敏性凝胶辅料。有研究[42—43]使用CS、β-GP和Fe_3O_4磁性纳米颗粒成功制备了一种兼具磁性和温敏性双重特性的原位成型沉淀（*in situ* forming depot，ISFD）系统以提高凝胶对特定部位的靶向性。

2.2.2 离子触发性水凝胶

通过离子间相互交联形成的水凝胶主要是指聚电解质与带相反电荷的多价离子通过键合作用形成水凝胶（又称为离子包埋型水凝胶）。

海藻酸钠是一种天然的、带负电基团（—COO^-）的亲水性多聚糖，易与二价阳离子如Ca^{2+}、Mg^{2+}、Fe^{2+}、Ba^{2+}、Sr^{2+}等交联形成水凝胶。另一种典型材料为结冷胶，这是一种来源于少动鞘氨醇单胞菌的微生物多糖，具有高透明性、耐高温性、耐酸性等功能特性。GUHASARKAR等[44]开发了一个可生物降解的脂质体-离子触发性复合凝胶系统（LP-Gel），用于向膀胱灌注疏水药物PTX。以结冷胶为主成分的水凝胶能增强载体对尿道黏蛋白层的附着力，同时，载药脂质体被均匀分散于水凝胶基质中，随着凝胶的缓慢侵蚀而逐渐被释放。LP-Gel在大鼠和人类BC细胞中均表现出明显的细胞毒性，相较于单独的脂质体溶液，该脂质体复合凝胶还增加了药物对膀胱壁的渗透性。原子力显微镜检测结果显示，LP-Gel灌注7 d后，在小鼠的膀胱表皮仍能检出凝胶残留，作用时间远高于游离药物（仅几小时），这表明LP-Gel具有用于膀胱灌注的潜力。

2.2.3 pH敏感性水凝胶

pH敏感性水凝胶含有大量可解离基团，其胶凝是通过电荷间相互排斥作用导致分子链伸展与相互缠绕而产成的。pH敏感性水凝胶能通过响应环境pH值的微小变化而触发自身溶胀以启动药物的释放[45]，但近几年的相关研究较少。

2.2.4 漂浮性水凝胶

黏附性水凝胶可能会存在堵塞尿道的情况；此外，长时间的附着还可能引发膀胱刺激症状，导致患者疼痛。对此，一些研究团队开发了可产生微泡的漂浮性水凝胶：以透明质酸（HA）为凝胶强度调节剂、碳酸氢钠为浮动剂，并通过Box-Behnken设计优化水凝胶处方[46]。由于碳酸氢钠在偏酸性的环境下能发生反应而释放CO_2，这样就能使凝胶不再黏附于膀胱表皮，而是漂浮在尿液中。类似的，利用体温和膀胱的微酸环境释放气体的浮动剂还有碳酸氢铵和全氟正戊烷（PFP）。

2.2.5 小结

如图1所示，水凝胶制剂的主要工作原理分为3种：一是均匀地黏附在膀胱表皮，形成释药层；二是在手术切除肿瘤的部位重点给药，利用重力或外加磁场的作用增加凝胶的靶向性；最后是为了防止凝胶堵塞尿路而设计的漂浮性水凝胶制剂，通过不断产生微小气体而漂浮在尿液环境中。

3 总结与展望

表3总结了用于BC治疗的新型给药系统的优

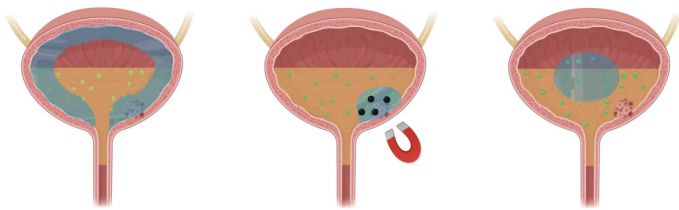
缺点。总体来说，纳米递送载体、水凝胶药物贮库的发展都为 BC 治疗带来了新的机遇。但单独的纳米给药系统易受体内环境影响，不稳定，而水凝胶又对疏水性药物的荷载量有限。因此，将纳米给药系统引入水凝胶中制备为复合凝胶制剂的方案日益受到人们的关注。

当前，BC 的标准治疗手段仍是 TUR-BT 后辅以膀胱灌注，但传统的灌注方式治疗效果有限，而且给药周期长、次数多。本研究对近几年用于膀胱灌注的药物及新型缓控释载体材料进行了汇总，以期为 BC 的治疗方案设计提供新思路，减轻患者的痛苦。在此基础上提出以下 3 个具有潜力的方案。

首先，设计新型药物载体。用水溶液进行灌注虽然是当前临床上的常用方式，但疗效有限。通过比较纳米给药系统和水凝胶的优缺点（如表 3 所示）可见，若将二者结合起来，便可优势互补，使更多的药物联用方案能得以实现。此载体互补的方案尚没有足够的临床试验结果支撑，因此有待进一步研究。

其次是构建更多药物联用的组合方案。除了联用具有协同作用的化疗药物，还可以将不同作用机制的药物进行优化组合，如将化疗药物与 ICI 联用、化疗药物与特殊作用的酶联用等，这样的药物联用组合还有很大挖掘的潜力。

最后是寻找新的制剂表面修饰物。大多数的载体材料都可以进行表面修饰以增加靶向性和敏感性，若能在修饰物上有所发现和突破，相信 BC 的原位灌注研究也会有巨大的进步。



A—水凝胶黏附于膀胱表皮；B—水凝胶聚集于切除部位；C—水凝胶漂浮于尿液。

膀胱壁；切除部位；治疗药物；水凝胶；尿液；磁性材料；磁体。

图 1　水凝胶作为药物贮库的工作原理

Fig.1　Working Principles of Hydrogels as Drug Reseviors

表 3　应用于 BC 治疗的新型给药系统

Tab.3　New Drug Delivery Systems Applied to Treat BC

分类	剂型	优点	缺点
纳米载体	脂质体 胶束 MSN	提高疏水性药物的水溶性；表面经修饰后可提高靶向性 外部表面可以精确修改；具有治疗恶性肿瘤的潜力	载药量有限；易受到体内环境的影响，发生结构破坏而提前释药；上市药品少
水凝胶	温敏性 离子性 pH响应性	黏附性强，增加药物的有效作用时间；避免药物过快释放；释药时间长；生物相容性好	易堵塞尿路；暂无用于膀胱灌注的上市制剂
	漂浮性	避免尿路梗阻	与药物的接触不够紧密；相较于黏附性凝胶，更易被排出

参考文献：

[1] SIEGEL R L, MILLER K D, WAGLE N S, *et al*. Cancer statistics, 2023 [J]. *CA Cancer J Clin*, 2023, **73**(1): 17-48.

[2] PATEL V G, OH W K, GALSKY M D. Treatment of muscle-invasive and advanced bladder cancer in 2020 [J]. *CA Cancer J Clin*, 2020, **70**(5): 404-423.

[3] YOON H Y, YANG H M, KIM C H, *et al*. Current status of the development of intravesical drug delivery systems for the treatment of bladder cancer [J]. *Expert Opin Drug Deliv*,

2020, **17**(11): 1555-1572.

[4] HAN M A, MAISCH P, JUNG J H, *et al*. Intravesical gemcitabine for non-muscle invasive bladder cancer [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2021, **6**(6): CD009294.

[5] RODRIGUEZ K M, KATES M. Novel intravesical gemcitabine delivery system (TAR-200) for neoadjuvant treatment of MIBC: context is everything [J]. *Nat Rev Urol*, 2022, **19**(10): 579-580.

[6] ROSE T L, HARRISON M R, DEAL A M, *et al*. Phase II study of gemcitabine and split-dose cisplatin plus pembrolizumab as neoadjuvant therapy before radical cystectomy in patients with muscle-invasive bladder cancer [J]. *J Clin Oncol*, 2021, **39**(28): 3140-3148.

[7] 彭　磊, 蒙春杨, 李金泽, 等. 吉西他滨较丝裂霉素治疗TURBT后非肌层浸润性膀胱癌的复发率低、毒副作用小: 基于随机对照试验的荟萃分析[J]. 中国全科医学, 2021, **24**(23): 2978-2984.

[8] MIYATA Y, TSURUSAKI T, HAYASHIDA Y, *et al*. Intravesical mitomycin C (MMC) and MMC+cytosine arabinoside for non-muscle-invasive bladder cancer: a randomised clinical trial [J]. *BJU Int*, 2022, **129**(4): 534-541.

[9] BARANI M, HOSSEINIKHAH S M, RAHDAR A, *et al*. Nanotechnology in bladder cancer: diagnosis and treatment [J]. *Cancers* (Basel), 2021, **13**(9): 2214.

[10] KIKUCHI H, MAISHI N, ANNAN D A, *et al*. Chemotherapy-induced IL8 upregulates MDR_1/$ABCB_1$ in tumor blood vessels and results in unfavorable outcome [J]. *Cancer Res*, 2020, **80**(14): 2996-3008.

[11] PAREEK T, PARMAR K, SHARMA A P, *et al*. Quality of life, efficacy, and safety of sequential intravesical gemcitabine + docetaxel versus BCG for non-muscle invasive urinary bladder cancer: a pilot study [J]. *Urol Int*, 2022, **106**(8): 784-790.

[12] MEEKS J J, SEXTON W J, CLARK P E. Sequential chemotherapy with gemcitabine and docetaxel: breaking the chains of Bacillus Calmette-Guérin [J]. *J Urol*, 2022, **208**(3): 526-527.

[13] STEINBERG R L, THOMAS L J, BROOKS N, *et al*. Multi-institution evaluation of sequential gemcitabine and docetaxel as rescue therapy for nonmuscle invasive bladder cancer [J]. *J Urol*, 2020, **203**(5): 902-909.

[14] ROUMIGUIÉ M, BLACK P C. Sequential gemcitabine plus docetaxel is the standard second-line intravesical therapy for BCG-unresponsive non-muscle-invasive bladder cancer: pro [J]. *Eur Urol Focus*, 2022, **8**(4): 1117-1120.

[15] HUAN J, GRIVAS P, BIRCH J, *et al*. Emerging roles for mammalian target of rapamycin (mTOR) complexes in bladder cancer progression and therapy [J]. *Cancers* (Basel), 2022, **14**(6): 1555.

[16] 王　乐. 肿瘤免疫疗法及临床应用的研究进展[J]. 河北医药, 2022, **44**(16): 2520-2525.

[17] JI N, MUKHERJEE N, SHU Z J, *et al*. γδ T cells support antigen-specific αβ T cell-mediated antitumor responses during BCG treatment for bladder cancer [J]. *Cancer Immunol Res*, 2021, **9**(12): 1491-1503.

[18] JI N, MUKHERJEE N, REYES R M, *et al*. Rapamycin enhances BCG-specific γδ T cells during intravesical BCG therapy for non-muscle invasive bladder cancer: a randomized, double-blind study [J]. *J Immunother Cancer*, 2021, **9**(3): e001941.

[19] ZHANG Y, HUO F, CAO Q, *et al*. FimH confers mannose-targeting ability to Bacillus Calmette-Guerin for improved immunotherapy in bladder cancer [J]. *J Immunother Cancer*, 2022, **10**(3): e003939.

[20] 施鸿金, 范志楠, 阳　晶, 等. 免疫检查点抑制剂在肌层浸润性膀胱癌新辅助免疫治疗中的应用研究进展[J]. 山东医药, 2022, **62**(6): 86-90.

[21] BAJORIN D F, WITJES J A, GSCHWEND J E, *et al*. Adjuvant nivolumab versus placebo in muscle-invasive urothelial carcinoma [J]. *N Engl J Med*, 2021, **384**(22): 2102-2114.

[22] 董志辉, 许小丁. 核酸药物研究进展及挑战[J]. 实用医学杂志, 2022, **38**(11): 1305-1308.

[23] TRAN N, BROUN A, GE K. Lysine demethylase KDM6A in differentiation, development, and cancer [J]. *Mol Cell Biol*, 2020, **40**(20): e00341-20.

[24] LIU L, CUI J, ZHAO Y, *et al*. KDM6A-ARHGDIB axis blocks metastasis of bladder cancer by inhibiting Rac1 [J]. *Mol Cancer*, 2021, **20**(1): 77.

[25] KONG N, ZHANG R, WU G, *et al*. Intravesical delivery of *KDM6A*-mRNA via mucoadhesive nanoparticles inhibits the metastasis of bladder cancer [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2022, **119**(7): e2112696119.

[26] GHAFOURI-FARD S, NAJAFI S, HUSSEN B M, *et al*. The role of circular RNAs in the carcinogenesis of bladder cancer [J]. *Front Oncol*, 2022, **12**: 801842.

[27] LIU F, ZHANG H, XIE F, *et al*. Hsa_circ_0001361

promotes bladder cancer invasion and metastasis through miR-491-5p/MMP9 axis [J]. *Oncogene*, 2020, **39**(8): 1696-1709.

[28] YOON H Y, CHANG I H, GOO Y T, *et al*. Intravesical delivery of rapamycin via folate-modified liposomes dispersed in thermo-reversible hydrogel [J]. *Int J Nanomedicine*, 2019, **14**: 6249-6268.

[29] MANJAPPA A S, KUMBHAR P S, DISOUZA J I, *et al*. Polymeric mixed micelles: improving the anticancer efficacy of single-copolymer micelles [J]. *Crit Rev Ther Drug Carrier Syst*, 2019, **36**(1): 1-58.

[30] QIN X, XU Y, ZHOU X, *et al*. An injectable micelle-hydrogel hybrid for localized and prolonged drug delivery in the management of renal fibrosis [J]. *Acta Pharm Sin B*, 2021, **11**(3): 835-847.

[31] 曾 妮, 蒋林芮, 苗青山, 等. 聚合物胶束-水凝胶复合体的制备及作为生物医用材料的应用研究进展[J]. 生物医学工程学杂志, 2021, **38**(3): 609-620.

[32] BARKAT A, BEG S, PANDA S K, *et al*. Functionalized mesoporous silica nanoparticles in anticancer therapeutics [J]. *Semin Cancer Biol*, 2021, **69**: 365-375.

[33] WANG B, ZHANG K, WANG J, *et al*. Poly(amidoamine)-modified mesoporous silica nanoparticles as a mucoadhesive drug delivery system for potential bladder cancer therapy [J]. *Colloids Surf B Biointerface*s, 2020, **189**: 110832.

[34] HORTELÃO A C, CARRASCOSA R, MURILLO-CREMAES N, *et al*. Targeting 3D bladder cancer spheroids with urease-powered nanomotors [J]. *ACS Nano*, 2019, **13**(1): 429-439.

[35] HORTELAO A C, SIMÓ C, GUIX M, *et al*. Swarming behavior and *in vivo* monitoring of enzymatic nanomotors within the bladder [J]. *Sci Robot*, 2021, **6**(52): eabd2823.

[36] LIN Y, HE D, HU H, *et al*. Polydimethylsiloxane (PDMS)-containing hydrogels prepared by micellar copolymerization in aqueous media [J]. *Mater Lett*, 2020, **263**: 127251.

[37] LV J, WU G, LIU Y, *et al*. Injectable dual glucose-responsive hydrogel-micelle composite for mimicking physiological basal and prandial insulin delivery [J]. *Sci China Chem*, 2019, **62**(5): 637-648.

[38] QIU H, GUO H, LI D, *et al*. Intravesical hydrogels as drug reservoirs [J]. *Trends Biotechnol*, 2020, **38**(6): 579-583.

[39] 管 丽, 张自鹏, 刘永军, 等. 注射用温敏凝胶在肿瘤局部治疗中的应用[J]. 中国医药工业杂志, 2020, **51**(9): 1091-1098.

[40] HUANG H, QI X, CHEN Y, *et al*. Thermo-sensitive hydrogels for delivering biotherapeutic molecules: a review [J]. *Saudi Pharm J*, 2019, **27**(7): 990-999.

[41] SHAWKY S, MAKLED S, AWAAD A, *et al*. Quercetin loaded cationic solid lipid nanoparticles in a mucoadhesive *in situ* gel − a novel intravesical therapy tackling bladder cancer [J]. *Pharmaceutics*, 2022, **14**(11): 2527.

[42] 孙晓亮. 壳聚糖磁性温敏凝胶作为丝裂霉素载体改善膀胱肿瘤灌注治疗的研究[D]. 济南: 山东大学博士学位论文, 2017.

[43] SUN X, SONG X, GUO P, *et al*. Improvement of the bladder perfusion curative effect through tight junction protein degradation induced by magnetic temperature-sensitive hydrogels [J]. *Front Bioeng Biotechnol*, 2022, **10**: 958072.

[44] GUHASARKAR S, MORE P, BANERJEE R. Urothelium-adherent, ion-triggered liposome-in-gel system as a platform for intravesical drug delivery [J]. *J Control Release*, 2017, **245**: 147-156.

[45] 张 瑜, 张泗达, 丁秀仿, 等. pH敏感型水凝胶在药物递送中的研究进展[J]. 材料导报, 2022, **36**(S1): 518-522.

[46] GOO Y T, YANG H M, KIM C H, *et al*. Optimization of a floating poloxamer 407-based hydrogel using the Box-Behnken design: *in vitro* characterization and *in vivo* buoyancy evaluation for intravesical instillation [J]. *Eur J Pharm Sci*, 2021, **163**: 105885.