

- Cell Biochem Biophys, 2013, 67(1): 3–13
- 5 Pateras I, Giaginis C, Tsigris C, *et al.* NF- κ B signaling at the crossroads of inflammation and atherogenesis: searching for new therapeutic links[J]. Expert Opin Ther Targets, 2014, 18(9): 1089–1101
 - 6 Collieran A, Collins PE, O'Carroll C, *et al.* Deubiquitination of NF- κ B by ubiquitin-specific protease-7 promotes transcription[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2013, 110(2): 618–623
 - 7 Cullen SJ, Ponnappan S, Ponnappan U. Proteasome inhibition up-regulates inflammatory gene transcription induced by an atypical pathway of NF- κ B activation[J]. Biochem Pharmacol, 2010, 79(5): 706–714
 - 8 Ryu MJ, Chung HS. Fucoidan reduces oxidative stress by regulating the gene expression of HO-1 and SOD-1 through the Nrf2/ERK signaling pathway in HaCaT cells[J]. Mol Med Rep 2016, 14(4): 3255–3260
 - 9 Gao L, Chen Q, Zhou X, *et al.* The role of hypoxia-inducible factor 1 in atherosclerosis[J]. J Clin Pathol, 2012, 65(10): 872–876
 - 10 Jo Y, Lee PC, Sguigna PV, *et al.* Sterol-induced degradation of HMG CoA reductase depends on interplay of two Insigs and two ubiquitin ligases, gp78 and Trc8[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2011, 108(51): 20503–20508
 - 11 Ogura M, Ayaori M, Terao Y, *et al.* Proteasomal inhibition promotes ATP-binding cassette transporter A1 (ABCA1) and ABCG1 expression and cholesterol efflux from macrophages in vitro and in vivo[J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2011, 31(9): 1980–1987
 - 12 Bernassola F, Ciechanover A, Melino G. The ubiquitin proteasome system and its involvement in cell death pathways[J]. Cell Death Differ, 2010, 17(1): 1–3
 - 13 Koepp DM. Cell cycle regulation by protein degradation[J]. Methods Mol Biol, 2014, 1170: 61–73
 - 14 Xie P, Fan Y, Zhang H, *et al.* CHIP represses myocardin-induced smooth muscle cell differentiation via ubiquitin-mediated proteasomal degradation[J]. Mol Cell Biol, 2009, 29(9): 2398–2408
 - 15 Wilck N, Fechner M, Dan C, *et al.* The effect of low-dose proteasome inhibition on pre-existing atherosclerosis in LDL receptor-deficient mice[J]. Int J Mol Sci, 2017, 18(4)
 - 16 Queisser MA, Yao D, Geisler S, *et al.* Hyperglycemia impairs proteasome function by methylglyoxal[J]. Diabetes, 2010, 59(3): 670–678
 - 17 Wang F, Lerman A, Herrmann J. Dysfunction of the ubiquitin-proteasome system in atherosclerotic cardiovascular disease[J]. Am J Cardiovasc Dis, 2015, 5(1): 83–100
 - 18 Xu J, Wang S, Zhang M, *et al.* Tyrosine nitration of PA700 links proteasome activation to endothelial dysfunction in mouse models with cardiovascular risk factors[J]. PLoS One, 2012, 7(1): e29649
 - 19 Wang Z, Guo D, Yang B, *et al.* Integrated analysis of microarray data of atherosclerotic plaques: modulation of the ubiquitin-proteasome system[J]. PLoS One, 2014, 9(10): e110288
 - 20 Versari D, Herrmann J, Gössl M, *et al.* Dysregulation of the ubiquitin-proteasome system in human carotid atherosclerosis[J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2006, 26(9): 2132–2139
 - 21 Sun R, Xiao L, Duan S. High expression of ubiquitin conjugates and NF- κ B in unstable human intracranial atherosclerotic plaques[J]. J Cell Physiol, 2012, 227(2): 784–788
 - 22 Cenci S, Oliva L, Cerruti F, *et al.* Pivotal Advance: Protein synthesis modulates responsiveness of differentiating and malignant plasma cells to proteasome inhibitors[J]. J Leukoc Biol, 2012, 92(5): 921–931

(收稿日期:2017-09-25)

(修回日期:2017-11-17)

尿酸与肾功能关系的研究进展

胡竹萌 陈海冰

摘 要 高尿酸血症是继糖尿病之后的另一代谢性疾病,它与许多疾病的发生、发展相关。本综述主要阐述了在高尿酸血症或合并糖尿病、高血压时,血尿酸、尿酸排泄与蛋白尿和肾损伤的关系。现有的研究表明,不论是否合并糖尿病、高血压,血尿酸与蛋白尿和肾损伤的发生、发展均有密切关联,血尿酸可能是蛋白尿和肾损伤的独立危险因素。目前关于尿酸排泄和蛋白尿、肾损伤的研究过少,仍需要广大学者深入探寻。

关键词 蛋白尿 肾损伤 血尿酸 尿酸排泄 高尿酸血症

中图分类号 R4

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2018.08.005

基金项目:国家重点基础研究发展计划(“973”计划)项目(2012CB517700);国家自然科学基金资助项目(面上项目)(81070649)

作者单位:200233 上海交通大学附属第六人民医院内分泌代谢科、上海市糖尿病研究所、上海市糖尿病临床医学中心、上海市糖尿病重点实验室

通讯作者:陈海冰,电子信箱:chenhb@sjtu.edu.cn

高尿酸血症(hyperuricemia, HUA)是现在我国最常发生的代谢性疾病之一,部分地区 HUA 的发生率已经超过糖尿病,且其发生率呈上升趋势^[1-3]。大量研究表明,HUA 与肾脏、心脑血管疾病以及痛风、代谢综合征等疾病的发生、发展有关^[4-6]。其中 HUA 与肾脏损害关系密切,血尿酸越高,蛋白尿发生的风险明显升高。另外,还有文献表明,随着血尿酸水平的升高,肾小球滤过率(glomerular filtration rate, GFR)明显下降,发生肾衰竭的风险明显上升^[4]。这说明 HUA 可能与蛋白尿发生和 GFR 下降有关。HUA 导致肾损害的主要原因可能与过多的排出尿酸在酸性环境下容易在肾小管内形成尿酸盐结晶,从而在解剖学上对肾组织造成损伤;尿酸和尿酸盐结晶还可通过炎症反应,造成肾损伤和蛋白尿^[7]。由此可见,血尿酸的升高与肾损害密切相关,尿酸的排泄亦有可能参与了肾损害的发生和发展。本文就血尿酸、尿酸排泄与蛋白尿和 GFR 的关系进行综述。

一、血尿酸与蛋白尿

1. 合并糖尿病: Akbas 等^[8]对土耳其 645 例糖尿病患者(未区分类型)进行的横断面研究发现,伴有 HUA 的糖尿病患者尿白蛋白含量(10.02mg/g Cr)明显高于非 HUA 患者(8.77mg/g Cr , $P=0.027$)。这说明,当糖尿病合并 HUA 时,糖尿病肾病发生率增加。

另外,血尿酸升高还能预示糖尿病肾病的进展。Hovind 等^[9]在丹麦 277 例新诊断的 1 型糖尿病患者中进行的前瞻性队列研究发现,在长达 5 年的随访中,当患者出现大量白蛋白尿时,血尿酸较基线值差异有统计学意义($239.1 \pm 61.0\mu\text{mol/L}$ vs $209.4 \pm 57.8\mu\text{mol/L}$, $P=0.04$),并且,血尿酸每升高 $100\mu\text{mol/L}$,风险比(hazard ratio, HR)是 2.37。在矫正基线数个指标后,出现大量白蛋白尿时的血尿酸值仍与基线值差异有统计学意义($P=0.013$)。同时,在血尿酸最高四分位时($>249\mu\text{mol/L}$ 但在正常范围内),大量白蛋白尿发生率为 22.3%,而 3 个低四分位时则仅有 9.5%($P=0.006$)。

Viazzi 等^[10]同样也进行了相应的队列研究,但结果与 Hovind 等^[9]的研究有所差异。Viazzi 等^[10]在意大利多个糖尿病中心进行的前瞻性队列研究则发现,14267 例 2 型糖尿病患者中,基线时患者均没有蛋白尿或肾功能损伤,在 4 年的随访中,26% 患者出现了白蛋白尿。同时有 HUA 和代谢综合征组患者出现白蛋白尿的概率(32%, $P=0.005$)明显大于 HUA 不伴

有代谢综合征组(24%),无 HUA 伴有代谢综合征组(27%)和无 HUA 不伴有代谢综合征组(23%)的患者。这提示 HUA 与代谢综合征共同作用,提高了 2 型糖尿病患者白蛋白尿的发生率,而单独 HUA 并不能作为 2 型糖尿病患者白蛋白尿的独立危险因素。

De Cosmo 等^[11]的研究也得出了相似的结果。他们在意大利多个诊所,共计 13964 例 2 型糖尿病患者长达 4 年的前瞻性队列研究中发现,当患者仅存在白蛋白尿而不存在 GFR 下降时,白蛋白尿的发生率与患者血尿酸水平没有明显关系。只有当同时存在白蛋白尿和 GFR 下降时,白蛋白尿的发生率才与血尿酸水平正相关。这也说明血尿酸升高并不能作为 2 型糖尿病患者白蛋白尿的独立危险因素。

我国也有一些研究探讨了糖尿病蛋白尿和血尿酸的关系。上海市糖尿病研究所在一项共 3212 例的横断面研究发现,不论男性或女性,2 型糖尿病合并 HUA 的患者发生糖尿病肾病的概率(68.3%)均显著大于未合并 HUA 的糖尿病患者(41.5%, $P=0.000$),且随着血尿酸的升高,糖尿病肾病的发生率也增加($P=0.000$)。并且,HUA 患者尿微量白蛋白含量显著大于非 HUA 患者($P=0.000$)^[12]。而在矫正混杂因素之后,血尿酸值仍和尿蛋白呈正相关($P=0.000$)。这项研究提示,血尿酸是糖尿病肾病发生的一项独立危险因素。黄莹芝等^[13]的横断面研究同样发现,2 型糖尿病患者中,患有大量白蛋白尿的患者血尿酸水平($334.23 \pm 113.82\mu\text{mol/L}$)明显高于没有白蛋白尿($261.47 \pm 89.11\mu\text{mol/L}$)和仅有微量白蛋白尿的患者($243.58 \pm 63.93\mu\text{mol/L}$, $P<0.05$)。

根据以上研究结果可得知,糖尿病患者蛋白尿与血尿酸可能相关。糖尿病合并高尿酸血症患者,其微量白蛋白尿发生率增高,并且随着血尿酸的升高微量白蛋白尿的发生率也跟着升高。同时,血尿酸升高能提示糖尿病肾病的进展,合并代谢综合征时能更好地预示糖尿病蛋白尿的发生。但单独的 HUA 可能并不能作为糖尿病患者蛋白尿的独立危险因素。

2. 合并高血压: Lee 等^[14]的横断面研究发现,在韩国 6771 例患有高血压前期的患者中,不论男女,同时伴有微量白蛋白尿的患者,其血尿酸水平(男性 $387\mu\text{mol/L}$, 女性 $286\mu\text{mol/L}$)显著高于不伴有微量白蛋白尿的患者的血尿酸(男性 $371\mu\text{mol/L}$, $P=0.017$; 女性 $262\mu\text{mol/L}$, $P=0.006$);而血压正常的人群,是否患有微量白蛋白尿与血尿酸水平没有明显关系。随着血尿酸升高,患有高血压前期的患者同时患有微

量白蛋白尿的概率也跟着上升(男性 $P=0.003$; 女性 $P=0.032$), 而血压正常的人群, 微量白蛋白尿的发生率与尿酸的升高没有明显趋势。

Ofori 等^[15]则研究了高血压患者白蛋白尿的发生与尿酸的关系。在尼日利亚 130 例初诊原发性高血压患者和 65 例年龄、性别匹配健康志愿者中的横断面研究表明, 高血压组的尿酸水平 ($379.7 \pm 109.2 \mu\text{mol/L}$) 要显著高于对照组 ($296.9 \pm 89.8 \mu\text{mol/L}$, $P=0.000$)。同时伴有 HUA 的高血压患者罹患微量白蛋白尿的概率 (54.1%) 要高于非 HUA 患者 (24.6% , $P=0.001$), 并且, 微量白蛋白尿患者微量白蛋白尿排泄率随着尿酸水平的增加而直线上升 ($r=0.529$, $P=0.000$), 在矫正了年龄、BMI、血压等因素后结果仍未改变。

寇惠娟等^[16]的横断面研究则发现, 在西安 338 例高血压患者中, 控制了收缩压、年龄、血脂等因素后, 高血压伴有 HUA 的患者, 其尿微量白蛋白水平 (33.0mg/L) 显著高于仅患有高血压的患者 (11.1mg/L , $P=0.000$), HUA 是高血压患者微量白蛋白尿的独立危险因素。由以上研究结果可得出, 在原发性高血压和高血压前期患者中, 尿酸均可能是微量白蛋白尿的独立危险因素。

3. 单纯 HUA 尿蛋白水平与尿酸水平关系: Chang 等^[17]在台湾社区 1829 例中老年体检人 (≥ 40 岁) 中进行的前瞻性队列研究结果表明, 不论是男性还是女性, HUA 患者的 ACR 值 (男性 $28.8 \pm 42.4 \text{mg/g}$, 女性 $39.4 \pm 57.9 \text{mg/g}$) 均显著高于非 HUA 患者 (男性 $16.6 \pm 28.4 \text{mg/g}$, $P=0.000$; 女性 $16.8 \pm 31.3 \text{mg/g}$, $P=0.000$)。同时, 在矫正了混杂因素后, 尿酸与 $\ln(\text{ACR})$ 独立相关 ($\beta=0.194$, $P=0.01$), 矫正后尿酸每升高 1mg/dl , 白蛋白尿的风险增加 42% 。而在其中 993 例完成 4 年随访的患者中, 入选时即患有 HUA 的患者 4 年中发现 $\text{ACR} > 30 \text{mg/g}$ 的概率显著高于非 HUA 患者 ($P < 0.01$), 同时, 随着时间的推移, 罹患微量白蛋白尿的人越来越多, HUA 患者微量白蛋白尿的发生率增长速度明显快过非 HUA 患者。

刘华等^[18]在北京的研究发现, 65 例不伴有糖尿病、高血压或高血脂等其他疾病的单纯 HUA 患者, 12h 尿微量白蛋白含量 ($58.6 \pm 37.8 \mu\text{g/min}$) 明显高于 60 名非 HUA 对照 ($17.2 \pm 12.0 \mu\text{g/min}$, $P < 0.01$)。从以上研究结果可得知, 单纯高尿酸血症患者微量白蛋白尿的发生率显著高于尿酸正常者; 而且, 尿酸高者将来发生微量白蛋白尿的可能性高于

尿酸正常者。HUA 是蛋白尿发生、发展的独立危险因素。

二、尿酸排泄与蛋白尿

赵芳雅^[19]在上海市糖尿病临床中心 3454 例糖尿病患者中进行了一项横断面研究发现, 随着尿酸排泄分数 (fraction excretion of uric acid, FEUA) 的升高, 糖尿病患者白蛋白尿水平也升高 ($P < 0.05$); 合并白蛋白尿的糖尿病患者, FEUA 较其他糖尿病患者高 ($P < 0.05$)。根据 FEUA 对 HUA 进行分类, 发现排泄减少的糖尿病患者, 不论是否合并 HUA, 发生蛋白尿的危险度均无明显变化; 而合成增多的糖尿病患者, 不论是否合并 HUA, 发生蛋白尿的危险度均显著增加, 排泄减少的患者 $\text{OR} = 1.993$ ($P=0.000$), 合成增多的患者 $\text{OR} = 17.757$ ($P=0.000$)。因此可以得出结论, 糖尿病患者白蛋白尿水平可能和患者 FEUA 水平有关, FEUA 越高, 排泄白蛋白尿含量越高。

三、尿酸与肾功能

1. 合并糖尿病: Viazzi 等^[10]在意大利多个中心的 14267 例 2 型糖尿病患者的 4 年随访中发现, 基线时所有患者 GFR 均 $> 60 \text{ml}/(\text{min} \cdot 1.73 \text{m}^2)$, 经过 4 年后, 14% 的患者出现 GFR 下降 [$< 60 \text{ml}/(\text{min} \cdot 1.73 \text{m}^2)$]。伴有 HUA 的患者出现 GFR 下降的概率 (41%) 显著大于非 HUA 患者 (24% , $P=0.000$)。矫正了混杂因素后, 基线时就患有 HUA 是出现 GFR 下降的独立危险因素 ($\text{OR} = 1.26$, $P=0.001$)。Cosmo 等^[11]的研究得出了类似的结果。

宣艳艳^[20]在 991 例没有异常白蛋白尿的住院 2 型糖尿病患者的横断面研究中发现, 患有 HUA 的糖尿病患者其 GFR 降低的发生率较没有 HUA 的患者高 (33.4% vs 18.1%)。在矫正了混在因素后, 患有 HUA 的糖尿病患者发生肾功能损伤的风险要比非 HUA 患者高 1.009 倍 ($P=0.000$, $\text{OR} = 1.009$)。欧淑萍等^[21]对深圳 163 例老年糖尿病患者 (≥ 60 岁) 的研究发现, 同时患有 HUA 的患者其肾病指数最高 (245.32 ± 45.61), 与不患有 HUA 的糖尿病患者 (64.01 ± 20.5) 比较, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。以上研究表明, 糖尿病患者肾损伤与尿酸相关, HUA 可能是糖尿病肾功能损伤的一个独立危险因素。

2. 合并高血压: 梁穗等^[22]在 60 例 60 岁以上的老年男性高血压患者的调查中发现, 高血压合并 HUA 患者的 GFR 水平 [$55.30 \pm 15.71 \text{ml}/(\text{min} \cdot 1.73 \text{m}^2)$], 显著低于非 HUA 的高血压患者的 GFR

水平 $[60.07 \pm 14.98 \text{ ml}/(\text{min} \cdot 1.73 \text{ m}^2)]$, $P = 0.026$ 。并且当以 $\text{GFR} \leq 50 \text{ ml}/(\text{min} \cdot 1.73 \text{ m}^2)$ 作为标准判断是否有肾损伤时,合并有 HUA 的高血压患者低 GFR 水平的检出率(37.8%)远远高于非 HUA 的高血压患者(23.4%, $P = 0.022$)。王燕萍等^[23]的研究结果也与之类似,针对 140 例高血压患者研究发现,合并有 HUA 的患者的血压、血肌酐均较非 HUA 患者有显著性增高($P < 0.05$),并且通过回归分析发现,血尿酸是胱抑素 C 的独立危险因素。有关合并高血压时,血尿酸导致肾损伤的文献较少,但由以上研究可以得出结论,血尿酸与高血压患者的肾损伤有关,血尿酸可能是高血压肾损伤的一个独立危险因素。

3. 单纯 HUA 尿蛋白水平与血尿酸水平关系: Mota 等^[24]在罗马尼亚 2717 例居民的横断面研究中发现,以是否患有慢性肾脏病(chronic kidney diseases, CKD)作为因变量,在 Logistic 回归分析中, HUA 的 $\text{OR} = 2.81$,仅次于肾脏病家族史的 $\text{OR} = 5.37$ (其他纳入因素分别是年龄、超重、腹型肥胖、高血压、糖尿病、高胆固醇血症、高甘油三酯血症、高低密度脂蛋白血症、低高密度脂蛋白血症和代谢综合征)。Chang 等^[17]对中国台湾地区 1829 例中老年体检人(≥ 40 岁)进行研究发现, HUA 患者的 eGFR 水平[男性 $64.7 \pm 18.7 \text{ ml}/(\text{min} \cdot 1.73 \text{ m}^2)$, 女性 $65.7 \pm 21.0 \text{ ml}/(\text{min} \cdot 1.73 \text{ m}^2)$]均显著低于非 HUA 患者[男性 $75.9 \pm 17.3 \text{ ml}/(\text{min} \cdot 1.73 \text{ m}^2)$, $P = 0.000$; 女性 $79.1 \pm 20.9 \text{ ml}/(\text{min} \cdot 1.73 \text{ m}^2)$, $P = 0.000$]。

李玲琴等^[25]的研究也得出了类似的结果,针对 252 例男性 HUA 患者和 157 例年龄匹配的健康对照志愿者进行调查发现, HUA 患者的 GFR 水平较健康对照组有显著性降低($P < 0.05$),同时,在 HUA 组中,随着年龄的增长, GFR 显著性降低($F = 10.939$, $P = 0.000$),而在对照组中,只有 65 岁以上老年人的 GFR 水平才与年轻人的差异有统计学意义。

Li 等的一项包含 13 个研究、190718 例受试者的 Meta 分析则提示,当血尿酸升高时,慢性肾脏病的发生率也随之上升($\text{OR} = 1.15$, 95% $\text{CI}: 1.05 \sim 1.25$)。并且,不论在男性还是女性中,血尿酸均是新发慢性肾脏病的一个独立危险因素($\text{OR} = 2.35$, 95% $\text{CI}: 1.59 \sim 3.46$)。以上研究结果均可见,在不合并其他疾病时,肾损害的发生也和血尿酸紧密相关,血尿酸可能是肾损害的一个独立危险因素。

综上所述,血尿酸与蛋白尿和肾损害密切相关。

不论是糖尿病、高血压前期还是只有 HUA 的患者,血尿酸的升高都会极大促进蛋白尿的发生、发展,并降低肾功能水平。因此,控制血尿酸,应该作为所有人都需要长期坚持的一项保持身体健康的措施。目前,关于蛋白尿、肾损伤和尿尿酸排泄的研究仍过少,需要广大学者更进一步的挖掘和探索。

参考文献

- 杜慧,陈顺乐,王元,等. 上海市黄浦区社区高尿酸血症与痛风流行病学调查[J]. 中华风湿病学杂志,1998,2(2): 16-19
- 邵继红,莫宝庆,喻荣彬,等. 南京市社区人群高尿酸血症与痛风的流行病学调查[J]. 疾病控制杂志,2003,7(4): 305-308
- 吴炜戎,郭阶明,杨薇,等. 广州市社区痛风和高尿酸血症患病现状调查[J]. 中华全科医学,2008,7: 728-729
- Iseki K, Ikemiya Y, Inoue T, et al. Significance of hyperuricemia as a risk factor for developing esrd in a screened cohort[J]. Am J Kidney Dis, 2004, 44(4): 642-650
- Levine W, Dyer AR, Shekelle RB, et al. Serum uric acid and 11.5-year mortality of middle-aged women: findings of the chicao heart association detection project in industry[J]. J Clin Epidemiol, 1989, 42(3): 257-267
- Wang T, Bi Y, Xu M, et al. Serum uric acid associates with the incidence of type 2 diabetes in a prospective cohort of middle-aged and elderly chinese[J]. Endocrine, 2011, 40(1): 109-116
- 徐玮,陈卫东. 高尿酸血症对肾损伤的机制研究进展[J]. 安徽医学, 2017, 38(5): 665-667
- Akbas EM, Timuroglu A, Ozcecek A, et al. Association of uric acid, atherogenic index of plasma and albuminuria in diabetes mellitus[J]. Int J Clin Exp Med, 2014, 7(12): 5737-5743
- Hovind P, Rossing P, Tarnow L, et al. Serum uric acid as a predictor for development of diabetic nephropathy in type 1 diabetes: an inception cohort study[J]. Diabetes, 2009, 58(7): 1668-1671
- Viazzi F, Piscitelli P, Giorda C, et al. Metabolic syndrome, serum uric acid and renal risk in patients with t2d[J]. PLoS One, 2017, 12(4): e0176058
- De Cosmo S, Viazzi F, Pacilli A, et al. Serum uric acid and risk of ckd in type 2 diabetes[J]. Clin J Am Soc Nephrol, 2015, 10(11): 1921-1929
- Yan D, Tu Y, Jiang F, et al. Uric acid is independently associated with diabetic kidney disease: a cross-sectional study in a chinese population[J]. PLoS One, 2015, 10(6): e0129797
- 黄芝,郭法平,叶山东. 2 型糖尿病患者血尿酸水平与尿清蛋白排泄的关系[J]. 安徽医学, 2012, 33(2): 176-178
- Lee JE, Kim YG, Choi YH, et al. Serum uric acid is associated with microalbuminuria in prehypertension[J]. Hypertension, 2006, 47(5): 962-967
- Ofori SN, Odia OJ. Serum uric acid and target organ damage in essential hypertension[J]. Vasc Health Risk Manag, 2014, 10: 253-261

(下转第 28 页)

Blum 等^[18]认为白细胞介素 - 15 (interleukin - 15, IL - 15) 与 RP 后无生化复发生存期有关, 可作为生化复发的独立预测因子。

本研究的几点不足: ①所研究患者例数偏少, 随访时间偏短, 与实际 BCR 存在偏差, CP 组患者高危因素相对较多, 对无生化复发生存期及无生化复发生存率等预后指标有一定影响, 可能对研究结果产生干扰; ②其他可能与 BCR 相关的因素, 如体重指数、PSA 倍增时间等因素未纳入研究, 需要进一步的整理和分析; ③未进一步分析 PCa 特异性病死率及骨转移情况等预后相关因素。综上所述, 慢性前列腺炎是 PCa 根治术后 BCR 的高危因素, 慢性前列腺炎可能促进了 PCa 的发生、发展。

参考文献

- Center MM, Jemal A, Lortet - Tieulent J, *et al.* International variation in prostate cancer incidence and mortality rates[J]. *Eur Urol*, 2012, 61(6): 1079 - 1092
- Coussens L M, Werb Z. Inflammation and cancer[J]. *Nature*, 2002, 420(6917): 860 - 867
- Daniels NA, Ewing SK, Zmuda JM, *et al.* Correlates and prevalence of prostatitis in a large community - based cohort of older men[J]. *Urology*, 2005, 66(5): 964 - 970
- Cheng I, Witte JS, Jacobsen SJ, *et al.* Prostatitis, sexually transmitted diseases, and prostate cancer: the california men's health study[J]. *PLoS One*, 2010, 5: e87361
- Drake JM, Strohbehn G, Bair TB, *et al.* ZEB1 enhances transendothelial migration and represses the epithelial phenotype of prostate cancer cells[J]. *Mol Biol Cell*, 2009, 20(8): 2207 - 2217
- De Nunzio C, Kramer G, Marberger M, *et al.* The controversial relationship between benign prostatic hyperplasia and prostate cancer: the role of inflammation[J]. *Eur Urol*, 2011, 60(1): 106 - 117
- Irani J, Goujon J M, Ragni E, *et al.* High - grade inflammation in prostate cancer as a prognostic factor for biochemical recurrence after radical prostatectomy[J]. *Urology*, 1999, 54(3): 467 - 472

- Shah R, Mucci NR, Amin A, *et al.* Postatrophic hyperplasia of the prostate gland: neoplastic precursor or innocent bystander? [J]. *Am J Pathol*, 2001, 158(5): 1767 - 1773
- Cookson MS, Aus G, Burnett AL, *et al.* Variation in the definition of biochemical recurrence in patients treated for localized prostate cancer: the American Urological Association Prostate Guidelines for Localized Prostate Cancer Update Panel report and recommendations for a standard in the reporting of surgical outcomes[J]. *J Urol*, 2007, 177(2): 540 - 545
- Nickel JC, True LD, Krieger JN, *et al.* Consensus development of a histopathological classification system for chronic prostatic inflammation[J]. *BJU Int*, 2001, 87(9): 797 - 805
- Shacter E, Weitzman SA. Chronic inflammation and cancer[J]. *Oncology: Williston Park*, 2002, 16(2): 217 - 226, 229 - 232
- Klink JC, Banez LL, Gerber L, *et al.* Intratumoral inflammation is associated with more aggressive prostate cancer[J]. *World J Urol*, 2013, 31(6): 1497 - 1503
- 高旭, 王海峰, 方梓宇, 等. 前列腺癌根治术后生化复发的危险因素——单中心 301 例临床分析[J]. *中华泌尿外科杂志*, 2014, 35(3): 191 - 194
- Diaz M, Peabody J O, Kapoor V, *et al.* Oncologic outcomes at 10 years following robotic radical prostatectomy[J]. *Eur Urol*, 2015, 67(6): 1168 - 1176
- Quintar AA, Goncalves BF, Taboga SR, *et al.* The mongolian gerbil (*Meriones unguiculatus*) as a model for inflammation - promoted prostate carcinogenesis[J]. *Cell Biol Int*, 2017, 33: 791 - 810
- Tang L, Li X, Wang B, *et al.* Prognostic value of neutrophil - to - lymphocyte ratio in localized and advanced prostate cancer: a systematic review and meta - analysis[J]. *PLoS One*, 2016, 11: e01539814
- Nonomura N, Takayama H, Nakayama M, *et al.* Infiltration of tumour - associated macrophages in prostate biopsy specimens is predictive of disease progression after hormonal therapy for prostate cancer[J]. *BJU Int*, 2011, 107(12): 1918 - 1922
- Blum DL, Koyama T, M'Koma AE, *et al.* Chemokine markers predict biochemical recurrence of prostate cancer following prostatectomy[J]. *Clin Cancer Res*, 2008, 14(23): 7790 - 7797

(收稿日期: 2017 - 10 - 31)

(修回日期: 2017 - 11 - 10)

(上接第 17 页)

- 寇惠娟, 韩振华, 董新, 等. 高血压高尿酸血症患者与肾损害的关系[J]. *陕西医学杂志*, 2016, 45(4): 415 - 416
- Chang HY, Lee PH, Lei CC, *et al.* Hyperuricemia is an independent risk factor for new onset micro - albuminuria in a middle - aged and elderly population: A prospective cohort study in taiwan[J]. *PLoS One*, 2013, 8(4): e61450
- 刘华, 林娜. 高尿酸血症患者早期肾损害特点[J]. *中国老年学杂志*, 2015, 20(12): 3312 - 3313
- 赵芳雅. 糖尿病并高尿酸血症的流行及尿酸排泄与肾功能关系的研究[D]. 上海: 上海交通大学, 2015
- 宣艳艳. 尿蛋白阴性的 2 型糖尿病患者中高尿酸血症和肾功能减退的关系[D]. 杭州: 浙江大学, 2015
- 欧淑萍, 林萍华. 高尿酸血症对老年糖尿病肾病早期患者肾功能

的影响[J]. *中国慢性病预防与控制*, 2015, (12): 940 - 941

- 梁穗, 李自成, 李虹. 利用肾小球滤过率评估高尿酸血症对老年男性高血压病患者肾功能的影响[J]. *广东医学*, 2014, 35(6): 859 - 861
- 王燕萍, 艾学云, 李智萍, 等. 高尿酸血症与高血压早期肾损害的相关性及其护理[J]. *中国实用医药*, 2014, 35: 156 - 157
- Mota E, Popa SG, Mota M, *et al.* Prevalence of chronic kidney disease and its association with cardio - metabolic risk factors in the adult romanian population: the predator study[J]. *Int Urol Nephrol*, 2015, 47(11): 1831 - 1838
- 李玲琴, 青玉凤, 周畅, 等. 无症状高尿酸血症对男性肾功能的影响[J]. *山东医药*, 2015, 55(4): 8 - 10

(收稿日期: 2017 - 10 - 19)

(修回日期: 2017 - 11 - 15)