慢性前列腺炎与根治性前列腺切除术后生化复发的相关性研究

曹　彬　陈　平　徐胜利　肖　和　徐德强　张新华

摘　要　目的　探讨慢性前列腺炎与根治性前列腺切除术后生化复发的相关性。**方法**　回顾性分析笔者医院自 2010 年 6 月～2016 年 6 月期间所有行腹腔镜根治性前列腺切除术患者的临床资料，根据穿刺病检结果分为慢性前列腺炎组（CP）及非慢性前列腺炎组（NCP），比较两组患者临床、病理特点、无生化复发率及无无生化复发生存期的差异。**结果**　中位随访 50 个月。171 例患者中，50 例出现生化复发，其中 CP 组 18 例（36.00%），NCP 组 22 例（18.19%），生化复发时间为 11～72 个月，平均 49 个月。CP 组术前 PSA、术前 Gleason 评分及术后 Gleason 评分均高于 NCP 组（$P<0.05$）。单因素、多因素 Cox 回归分析示慢性前列腺炎是生化复发的高危因素（HR=2.262，95% CI：1.180～4.336）。*Kaplan－Meier* 分析示 CP 组无生化复发率及无生化复发生存期明显低于 NCP 组（$P<0.05$）。**结论**　慢性前列腺炎是根治性前列腺切除术后生化复发的高危因素，慢性前列腺炎可能促进了前列腺癌的发生、发展。

关键词　前列腺癌　生化复发　慢性前列腺炎　根治性前列腺切除术

中图分类号　R6　　**文献标识码**　A　　**DOI**　10.11969/j.issn.1673-548X.2018.08.007

Association between Chronic Prostatitis and Biochemical Recurrence after Radical Prostatectomy.

Cao Bin, Chen Ping, Xu Shengli, et al. Department of Urology, Zhongnan Hospital of Wuhan University, Hubei 430071, China

Abstract　Objective　To explore the association between chronic prostatitis and biochemical recurrence after radical prostatectomy. **Methods**　The clinical data of all patients with prostate cancer who treated with laparoscopic radical prostatectomy from June 2010 to June 2016 were analyzed retrospectively. These patients were divided into chronic prostatitis group (CP) and non chronic prostatitis group (NCP), according to the result of the biopsy. Clinical and pathologic variables, biochemical recurrence－free survival rate and biochemical recurrence－free survival time were compared between the two groups. **Results**　At a median follow－up of 50 months. 171 patients met the inclusion criteria, 50 had biochemical recurrence, of which 18 (36%) in CP group and 22 (18.19%) in NCP group, the biochemical recurrence－free survival time was 11－72months, 49months on average. Patients in CP group had significantly higher preoperative PSA, preoperative and postoperative Gleason score compared to NCP group. On the univariate analysis and multivariate *Cox* analysis found that chronic prostatitis was significantly associated with biochemical recurrence (HR=2.262, 95% CI:1.180－4.336). *Kaplan－Meier* analysis found that patients in CP group had significantly lower biochemical recurrence－free survival rate and biochemical recurrence－free survival time compared to NCP group. **Conclusion**　Chronic prostatitis is a high risk factor for biochemical recurrence after radical prostatectomy, may promote the development and progression of prostate cancer.

Key words　Prostate cancer; Biochemical recurrence; Chronic prostatitis; Radical prostatectomy.

前列腺癌（prostate cancer, PCa）是泌尿生殖系统常见的恶性肿瘤，在男性所有恶性肿瘤中，其发生率高居第 2 位，其病因仍不完全清楚[1]。目前发现近 20% 的癌症由慢性感染或炎症所引发，其中包括胃癌、结肠癌、膀胱癌等，慢性炎症可能通过诱发细胞增殖，引起细胞和基因损伤，促进血管生成和组织修复从而影响肿瘤的发生、发展[2]。众多研究表明慢性前列腺炎（chronic prostatitis, CP）可能促进 PCa 的发生与发展[3～7]。Danielsetal 等[3]在一项前瞻性队列中，发现 CP 与 PCa 的发生、发展呈正相关。Cheng 等[4]在一项大型流行病学调查研究中，发现患有前列腺炎患者患 PCa 的风险显著升高。Shah 等[8]通过分析 5000 余例行 RP 患者的手术标本，发现增生性萎缩（proliferative inflammatory atrophy, PIA）可能是 CP 导致 PCa 发生的病变基础。本研究通过回顾性研究，旨在探讨 CP 与根治性前列腺切除术（radical

基金项目：国家自然科学基金资助项目（210700145）

作者单位：430071　武汉大学中南医院泌尿外科

通讯作者：张新华，主任医师，教授，博士生导师，电子信箱：zhangxinhuad@163.com

prostatectomy, RP)后生化复发(biochemical recurrence, BCR)之间的关系。

对象与方法

1. 研究对象:回顾性分析自 2010 年 6 月 ~2016 年 6 月笔者医院 186 例行腹腔镜前列腺癌根治术(laparoscopic radical prostatectomy, LRP)的患者资料。排除失访或术前辅助内分泌治疗或放化疗或临床病理资料不足者,余 171 例患者纳入研究进行评估。所有患者术前均行穿刺活检病理确诊,并行腹腔镜 PCa 根治术,均为经腹膜外途径。根据穿刺病检结果是否合并 CP 分为 CP 组(51 例)及 NCP 组(120 例),两组临床及病理等特点比较详见表 1。

表 1 两组患者基本信息及临床、病理特点对比

项目	CP 组	NCP 组	*P*
n	50	121	
年龄			>0.05
中位数(范围)	66.5(51 ~76)	66.0(53 ~76)	
$\bar{x} \pm s$	66.61 ± 6.79	66.44 ±6.28	
PSA(ng/ml)			<0.05
中位数(范围)	52.66(5.15 ~84.73)	15.5(4.16 ~91.80)	
平均值 ± 标准差	31.92 ±23.03	23.25 ±20.79	
临床分期[*n*(%)]			>0.05
≤T_2a	30(60)	78(64.46)	>0.05
T_2b	9(18)	19(15.70)	>0.05
≥T_2c	11(22)	24(19.84)	<0.05
术前 Gleason 评分[*n*(%)]			<0.05
≤6	21(42)	65(53.72)	>0.05
7	11(22)	20(23.14)	<0.05
≥8	19(38)	36(29.75)	
术后 Gleason 评分[*n*(%)]			>0.05
≤6	15(30)	46(38.02)	>0.05
7	13(26)	34(28.10)	<0.05
≥8	22(44)	41(33.88)	>0.05
切缘阳性[*n*(%)]	11(22)	18(14.88)	>0.05
神经受累[*n*(%)]	9(18)	13(10.74)	>0.05
精囊受累[*n*(%)]	7(14)	14(11.57)	>0.05
淋巴结阳性[*n*(%)]	2(4)	8(6.61)	>0.05
生化复发[*n*(%)]	18(36)	22(18.18)	<0.05
随访时间(月)			
中位数(范围)	49(11 ~82)	51(11 ~83)	
$\bar{x} \pm s$	48.62 ±19.68	49.12 ±20.38	>0.05

2. 观察指标:记录患者术前、术后临床病理资料和随访资料。包括患者临床特点(年龄、术前 PSA 水平、术前 Gleason 评分、临床 TNM 分期)、病例特点(手术切缘阳性、精囊阳性、术后 Gleason 评分、淋巴结转移)、每次随访 PSA 值及 BCR 情况。

3. 随访:随访主要内容及随访方案按 2014 年版中国泌尿外科疾病诊疗指南推荐方案进行,记录术后是否出现 BCR 及复发时间,随访截止时间为 2017 年 9 月 30 日。CP 组 56 例随访 50 例,失访 6 例。NCP 组 130 例随访 121 例,失访 9 例。无生化复发生存时间按月计算,以手术日至末次随访时间为准,随访终点为出现 BCR,BCR 定义:PR 后连续两次随机血清 PSA≥0.2ng/ml[9]。

4. 病理诊断:术前前列腺穿刺标本及术后组织标本,由笔者医院病理科专家独立进行评估,慢性前列腺炎的诊断依据国际前列腺炎病理诊断分级标准[10]。PCa 的临床分期采用美国癌症联合委员会 2002 TNM 分期系统,分级采用 Gleason 评分系统。

5. 统计学方法:采用 SPSS 19.0 统计学软件进行统计分析。选择 PSA、Gleason 评分、临床分期、病理特点(手术切缘阳性、精囊侵犯、淋巴结转移情况)作为自变量进行量化赋值,年龄不赋值(表 2)。两组间均数比较采用独立样本 *t* 检验,结果用均数 ± 标准差($\bar{x} \pm s$)表示;两组间率的比较采用 χ^2 检验。采用 *COX* 回归模型行单因素分析和多因素分析;*Kapla – Meier* 法绘制无生化复发生存曲线并计算无生化复发

生存期，以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

表 2　两组患者临床及病理特点量化赋值

项目	量化赋值表			
	0	1	2	3
术前 PSA(ng/ml)		<10	10～20	> 20
临床分期		$<T_2b$	T_2b	$>T_2b$
Gleason 评分		2～6	7	8～10
是否伴有 CP	否	是		
是否淋巴结阳性	否	是		
是否精囊侵犯	否	是		
是否切缘阳性	否	是		
是否神经侵犯	否	是		

结　　果

中位随访 50 个月。171 例 PCa 患者中，50 例出现 BCR，BCR 时间为 11～72 个月，平均时间 49 个月。CP 组 50 例中 18(36%)例出现 BCR；NCP 组 121 例中 22(18.19%)例出现 BCR。CP 组 1、3、5 年无生化复发率分别为 98.00%、92.00%、68.00%，NCP 组分别为 99.17%、97.52%、88.43%。两组患者临床及病理特点对比详见表 1，其中 CP 组术前 PSA、术前 Gleason 评分、术后 Gleason 评分及 BCR 率均高于 NCP 组($P<0.05$)，余指标比较差异均无统计学意义($P>0.05$)。单因素 *COX* 分析示，术前 PSA、术前 Gleason 评分、术后 Gleason 评分、临床分期、手术切缘阳性、临床分期、精囊侵犯、淋巴结阳性、切缘阳性、神经受累与 BCR 有关($P<0.05$)，与患者年龄无关(表 3)。多因素 *Cox* 分析示，术前 PSA、CP、术前 Gleason 评分、术后 Gleason 评分、淋巴结阳性、临床分期是影响 BCR 的主要因素，对以上各变量进行调整后，提示 CP 与 BCR 有关(HR = 2.262，95% CI：1.180～4.336，表 4)。*Kaplan－Meier* 法分析显示 CP 组无生化复发生存期为 64.15±3.23 个月(95% CI：57.82～70.49 个月)，低于 NCP 组的 72.66±1.82 个月(95% CI：69.10～76.21 个月)，*Log－rank* 时序检验显示两组间差异有统计学意义($\chi^2=3.898$，$P=0.048$)。无生化复发生存曲线显示 CP 组无 BCR 生存率明显低于 NCP 组(图 1)。

表 3　根治性前列腺切除术后生化复发的单因素分析结果

项目	单因素分析		
	HR	95% CI	*P*
年龄	1.004	0.957～1.053	0.869
术前 PSA(vs PSA<10)			0.005
10～20	3.814	1.063～13.677	0.040
>20	6.633	2.003～21.961	0.002
术前 Gleason 评分(vs <7)			0.001
7	2.062	0.546～7.786	0.286
≥8	8.060	2.451～26.502	0.001
伴有慢性前列腺炎(vs 阴性)	2.018	1.088～3.745	0.026
术后 Gleason 评分(vs <7)			0.001
7	2.062	0.546～7.786	0.286
≥8	8.060	2.451～26.502	0.001
TNM 分期(vs $<T_2b$)			0.001
T_2b	4.097	1.773～9.469	0.001
$>T_2b$	9.279	4.254～20.243	0.001
切缘阳性(vs 阴性)	3.098	1.634～5.873	0.001
淋巴结阳性(vs 阴性)	9.503	4.284～21.082	0.001
精囊侵犯(vs 阴性)	5.570	2.886～10.750	0.001
神经侵犯(vs 阴性)	6.770	3.421～13.397	0.001

讨　　论

大量研究表明慢性炎症与肿瘤关系密切[2, 11]。CP 在 RP 后前列腺标本中十分常见，众多流行病学及病理学证据表明 CP 与 PCa 发生、发展存在一定的相关性。尽管如此，目前国内外有关慢性前列腺炎与 RP 后 BCR 研究报道较少，研究证据不足，二者是否相关仍存在一定争议。本研究通过比较两组患者临床、病理特点及无生化复发率等方面差异，发现 CP 组患者具有更高的术前 PSA 水平、术前 Gleason 评分、术后 Gleason 评分、临床 TNM 分期、手术切缘阳性率、精囊阳性率及淋巴结转移率，其中术前 PSA 水平、术前 Gleason 评分及术后 Gleason 评分 3 项指标组

表 4 根治性前列腺切除术后生化复发的多因素分析

项目	多因素分析		
	HR	95% CI	*P*
伴有 CP(vs 阴性)	2.262	1.180 ~ 4.336	0.014
术前 PSA(vs PSA < 10)			0.001
10 ~ 20	9.469	1.159 ~ 77.387	0.036
> 20	17.646	2.227 ~ 139.822	0.007
TNM 分期(vs $<T_2b$)			0.001
T_2b	3.837	1.659 ~ 8.873	0.002
$>T_2b$	5.890	2.463 ~ 14.087	0.001
术前 Gleason 评分(vs <7)			0.004
7	5.000	1.177 ~ 19.160	0.036
≥8	5.280	1.472 ~ 18.200	0.007
术后 Gleason 评分(vs <7)			0.004
7	5.056	1.287 ~ 19.860	0.020
≥8	5.428	1.582 ~ 18.620	0.007
淋巴结阳性(vs. 阴性)	4.570	1.738 ~ 12.017	0.002

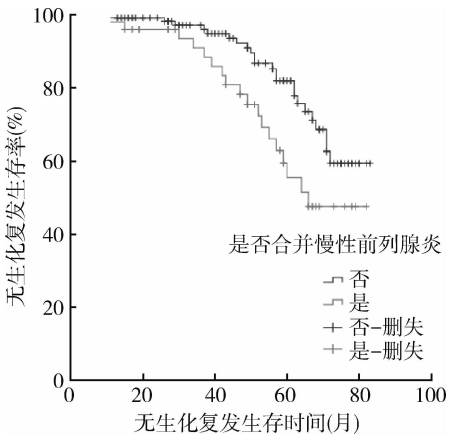

图 1 根治性前列腺切除术后无生化复发生存曲线

间差异有统计学意义($P < 0.05$),而以上指标与 RP 后患者预后密切相关,这与 Klink 等[12]研究结果相似,其发现前列腺炎症级别越高,临床及病理特点相对越差,高级别炎症组患者其阳性切缘率、包膜穿透率及精囊浸润率越高($P < 0.05$)。CP 组 1、3、5 年无 BCR 率(98.00%、92.00%、68.00%)低于 NCP 组(99.17%、97.52%、88.43%,$P < 0.05$),初步表明慢性前列腺炎与 RP 后 BCR 相关。

本研究行单因素 *COX* 回归分析发现,术前 PSA、术前 Gleason 评分、术后 Gleason 评分、临床分期、手术切缘阳性、临床分期、精囊侵犯、淋巴结阳性、切缘阳性、神经受累)与根治术后 BCR 有关($P < 0.05$),而与患者年龄无关,这与国内外文献报道基本相同[13, 14]。慢性前列腺炎亦与 BCR 有关($P < 0.05$),与 Irani 等[7]及 Klink 等[12]研究结果相似。Irani 等[7]通过分析 161 例行 RP 的 PCa 患者资料,发现前列腺炎症程度越高,其 BCR 率越高,提示高级别炎症是 BCR 的独立危险因素,其缺点在于高级别炎症患者例数较少以及未对病理特点进行分析。Klink 等行单因素 Cox 分析发现,显著的炎症级别与 BCR 有关(HR = 2.08,95% CI:1.02 ~ 4.24),在多因素分析中,未发现二者相关,作者推测前列腺炎是 BCR 的重要预测因素。本研究进一步行多因素 *COX* 回归分析,为排除术前 Gleason 评分、术前 PSA、术后 Gleason 评分、临床分期等变量之间的相互影响,对上述变量进行调整后,结果显示 CP 与 RP 后 BCR 有关(HR = 2.262,95% CI:1.180 ~ 4.336),进一步证实慢性前列腺炎是 RP 后 BCR 相关的独立风险因素,此外本研究行 *Kaplan – Meier* 分析发现 CP 组无 BCR 生存率明显低于 NCP 组,CP 组无 BCR 生存期为 64.15 ± 3.23 个月(95% CI:57.82 ~ 70.49),低于 NCP 组的 72.66 ± 1.82 个月(95% CI:69.10 ~ 76.21),提示伴有慢性前列腺炎的 PCa 预后更差,CP 可能促进了 PCa 的发生、发展,伴有 CP 的 PCa 患者更应该重视其出现 BCR 可能。

一些基础研究为以上结论提供更多证据。Quintar 等[15]通过建立慢性前列腺炎大鼠模型,发现前列腺慢性炎症可增加大鼠腹叶前列腺发生癌前病变可能性,最终诱发恶变。另有一些研究发现,前列腺炎症促进 PCa 的发生、发展与炎性细胞和炎性因子的参与有关,Tang 等[16]发现中性粒细胞与淋巴细胞比例较高者,其总生存期更低(HR = 1.628,95% CI:1.41 ~ 1.80);Nonomur 等[17]发现肿瘤相关性巨噬细胞(tumour – associated macrophage,TAM)与前列癌进展相关,其数量越高,PCa 发生进展可能性就越高。

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

1 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

2 Coussens L M, Werb Z. Inflammation and cancer[J]. Nature, 2002, 420(6917):860-867

3 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

4 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

5 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

6 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

7 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

8 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

9 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

10 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

11 Shacter E, Weitzman SA. Chronic inflammation and cancer[J]. Oncology: Williston Park, 2002,16(2):217-226, 229-232

12 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

13 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

14 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

15 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

16 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

17 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

18 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)

16 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

17 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

18 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

19 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

20 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

21 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

22 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

23 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

24 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 predatorr study[J]. Int Urol Nephrol,2015, 47(11): 1831-1838

25 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)