

综 述

doi:10.11724/jdmu.2019.01.13

尿酸参与子痫前期发病机制的研究进展

郑东颖¹, 王丽霞¹, 向 宁¹, 乔 宠²

(1. 大连医科大学附属第二医院 妇产科, 辽宁 大连 116027; 2. 中国医科大学附属盛京医院 妇产科, 辽宁 沈阳 110000)

[摘要] 尿酸基本依赖肾脏代谢, 作为肾功能评价指标, 可以预测子痫前期病情进展。研究发现尿酸本身直接参与子痫前期发病: 在早孕期通过炎症、免疫等途径抑制滋养细胞生物学功能, 形成“浅着床”胎盘, 继而从缺血缺氧的胎盘组织中释放, 随循环通过多种途径损伤各脏器血管内皮细胞, 与子痫前期发病“二阶段”模型假说相一致。这为子痫前期有限的治疗方法提供了新的思路。

[关键词] 尿酸; 子痫前期; 滋养细胞; 血管内皮细胞

[中图分类号] R714 **[文献标志码]** A **文章编号:** 1671-7295(2019)01-0059-05

[引用本文] 郑东颖, 王丽霞, 向宁, 等. 尿酸参与子痫前期发病机制的研究进展[J]. 大连医科大学学报, 2019, 41(1): 59-63.

Research progress of uric acid in the pathogenesis of preeclampsia

ZHENG Dongying¹, WANG Lixia¹, XIANG Ning¹, QIAO Chong²

(1. Department of Obstetrics and Gynecology, the Second Affiliated Hospital of Dalian Medical University, Dalian 116027, China; 2. Department of Obstetrics and Gynecology, Shengjing Hospital of China Medical University, Shenyang 110000, China)

[Abstract] Uric acid, which is mainly depending on renal metabolism, can predict the progression of preeclampsia. Scientists realized that the uric acid itself was directly involved in the onset of preeclampsia. In the early stage of pregnancy, uric acid suppresses the biological function of trophoblast by regulation of inflammatory reaction and immune response. Blood uric acid levels was thought to relate to the damage of the vascular endothelial cell and "shallow implantation" of placenta. We reviewed the relevant research of uric acid in pathogenesis of preeclampsia and its significance in the treatment.

[Keywords] uric acid; preeclampsia; trophoblast; vascular endothelial cell

子痫前期是妊娠期高血压疾病最严重的损害状态, 多器官受累, 尤其以肾脏损伤最明显而常见^[1]。血清尿酸(uric acid, UA)基本依赖肾脏代谢, 反映肾脏功能, 可以作为判断子痫前期病情轻重的指标。当子痫前期患者开始出现临床症状后, 其血清尿酸水平随之升高, 与病情严重程度相关, 也是母儿不良预后的预测指标, 但并不是稳定的早期子痫前期发病预测指标^[2]。越来越多的研究表明, 尿酸不仅是疾病发展的生物标志物, 还直接参与高血压、血管内

皮细胞损伤、肾功能不全等子痫前期特征性病理变化的过程, 并发挥重要的致病作用^[3]。本文就尿酸参与子痫前期发病机制的研究进展进行综述。

1 尿 酸

1.1 尿酸代谢和功能

尿酸是一种分子量 168 的弱酸, 主要由人体内嘌呤, 包括细胞代谢分解的核酸和其他嘌呤类化合物, 以及食物中的嘌呤(包括动物内脏、脂肪、海鲜、

基金项目: 国家重点研发计划资助项目(2016YFC1000404); 国家自然科学基金项目(81771610); 国家自然科学基金项目(81370735); 辽宁省科学技术计划项目(201602601); 盛京自由研究者基金项目(201706); 大连市医学科学研究计划项目(1712020)

第一作者简介: 郑东颖(1986-), 女, 主治医师。E-mail: zhengdongying2017@163.com

通信作者: 乔 宠, 教授。E-mail: qiaochong2002@163.com

酒精、果糖等)代谢产生^[4]。在嘌呤降解途径中,黄嘌呤氧化还原酶(xanthine oxidoreductase, XO)在生成尿酸的同时生成超氧自由基(free radical superoxide, O_2^-),参与氧化应激损伤。XO分布在大部分组织中,但主要聚集在肝脏、小肠和血管内皮细胞^[5]。

尿酸基本依赖于肾脏排泄,在健康个体中保持较低水平($< 6.0 \text{ mg/dL}$),并发挥重要生物学作用^[6]。尿酸既可以在某种环境中发挥益处,如作为抗氧化剂清除体内过氧化物、羟自由基以及单线态氧,并保证超氧化物歧化酶的活性^[7],又可以产生伤害,如作为促氧化剂抑制抗坏血酸等抗氧化剂活性,但究竟这种抗氧化和促氧化作用如何发生和转换,仍存在争议^[8]。尿酸还具有免疫调节功能,调控单核细胞趋化蛋白1(monocyte chemoattractant protein-1)^[9]、IL-1 β 、IL-6、TNF- α 等细胞因子表达^[5,7]。

1.2 尿酸在妊娠期的代谢特点

雌激素是促尿酸排泄剂,在绝经后女性和男性中,尿酸水平偏高。在妊娠妇女中,尿酸水平首先降低25%~35%,与高雌激素水平、血容量增加、肾小球滤过率增加有关,然后逐渐升高,在妊娠足月与非妊娠妇女中,血清浓度相同($4 \sim 6 \text{ mg/dL}$)^[10-11]。

1.3 尿酸的争议性作用

有研究认为,尿酸可以作为重要的抗氧化剂,保护心血管免受氧化应激损伤^[12]。尿酸可以通过阻止过氧硝酸盐介导的蛋白亚硝基化、脂质和蛋白过氧化以及四氢生物蝶呤失活,起到清除自由基和金属离子转运整合剂的作用^[8]。健康受试者服用可溶性尿酸后,体内活性氧(reactive oxygen species, ROS)产生减少^[13]。但临床实践和实验室研究表明,尿酸更多是发挥促氧化等致病作用。已经确定尿酸在痛风和肾结石发病中起关键作用,而且血清中高尿酸水平与高血压、冠心病、慢性心血管疾病、慢性肾脏疾病、糖尿病发病密切相关,上述疾病如果合并高尿酸血症,给予促尿酸排泄剂后,病情均得到改善或缓解^[11]。

同时,许多实验室研究从机制上证明尿酸的促氧化损伤作用。氧化应激反应是细胞暴露于尿酸环境中的初始反应。尿酸通过介导ROS产生,造成一氧化氮生成失衡、肾素-血管紧张素系统激活、胰岛素抵抗以及脂肪堆积。高尿酸血症的动物模型可以逐渐发展出高血压症状,并且氧化应激反应增加,通过抗氧化剂治疗,高血压症状缓解。同时,大部分的细胞实验,包括血管内皮细胞、肾小管细胞、肝细胞、脂肪细胞等,均表现出尿酸的氧化应激损伤作

用^[14-18]。

2 高尿酸血症与子痫前期

早在19世纪初,就有关于子痫前期患者血清尿酸升高的报道,并与母儿预后相关。但是,到底高尿酸血症(Hyperuricemia)在子痫前期发病中发挥着什么样的作用,至今仍无定论。讨论高尿酸血症与子痫前期的关系,必然要从子痫前期的发病机制着手,虽然子痫前期发病机制不明,但目前,最被广泛认同的是二阶段模型假说。在第一阶段,也就是妊娠早期,滋养细胞浸润过浅引起子宫螺旋动脉重铸障碍,随着妊娠进展,绒毛间隙供血减少造成胎盘缺血缺氧。在第二阶段,胎盘释放毒性因子进入母体循环,弥漫性损伤母体血管内皮细胞,累及多个系统器官,引起母体一系列临床症状^[19-20]。所以,本文从尿酸对早孕期滋养细胞的作用和对血管内皮细胞的作用来阐述高尿酸血症与子痫前期的关系。

2.1 尿酸对滋养细胞的作用

研究发现,发生子痫前期的妊娠妇女,早在妊娠第10周,也就是浸润表型细胞滋养细胞使子宫螺旋动脉重铸并最终替代血管内皮细胞的过程中,就已经出现高尿酸血症^[21]。Bainbridge等^[22]研究者在体外实验中,使用不同浓度的尿酸($0 \sim 7 \text{ mg/dL}$)处理滋养细胞,并检测滋养细胞侵袭能力的变化,同时在滋养细胞-血管内皮细胞单层共培养模型中,检测不同浓度尿酸处理后,共培养模型中滋养细胞层浸润及向血管内皮细胞层集聚情况的改变。结果表明,尿酸浓度越高,滋养细胞的浸润能力越下降,同时在血管内皮细胞层集聚减少。进而,研究者使用子痫前期患者的血清处理共培养模型后,发现较正常妊娠妇女血清处理后,滋养细胞的集聚减少,并且这种减少可以通过使用尿酸酶(uricase)处理后逆转。该研究表明,在早孕期,尿酸就已经通过改变滋养细胞行为和子宫螺旋动脉重铸参与子痫前期发病。

耶鲁大学的研究者在该研究基础上,发现尿酸可以激活滋养细胞Nod样受体(nod-like receptor, NLR),使炎性体(inflammasome)活化,炎性体作为一种蛋白平台,调控细胞内IL-1 β 产生,在母胎界面发挥重要免疫调控作用,与子痫前期、胎儿生长受限等妊娠异常疾病有关^[23-24]。

可见,尿酸在早孕期通过炎症、免疫等途径抑制滋养细胞生物学功能,形成“浅着床”胎盘,参与子痫前期发病的第一阶段。

2.2 尿酸对血管内皮细胞的作用

高尿酸血症通过肾素 - 血管紧张素系统激活、血管平滑肌细胞生物学行为改变、一氧化氮合成水平减低、机体氧化应激反应、动员血管内皮祖细胞减少等方式,对血管内皮细胞产生影响。

2.2.1 肾素 - 血管紧张素系统

YU 等^[16]研究发现,尿酸可能通过激活肾素 - 血管紧张素系统,参与氧化应激反应,造成血管内皮细胞损伤。结果显示,尿酸在 6 mg/dL 浓度下可以造成人脐静脉血管内皮细胞(HUVECs)衰老,升至 9 mg/dL 就可以导致 HUVEC 发生凋亡,而这种促衰老与凋亡作用可以通过给予丙磺舒、依那普利、替米沙坦发生逆转。在 HUVEC 接触尿酸的前 5 分钟内,活性氧的产生明显增加,并且 N - 乙酰半胱氨酸或抗氧化剂可以改善尿酸的促衰老与凋亡作用。尿酸还可以上调血管紧张素原、血管紧张素转换酶、血管紧张素 II 受体从而增加血管紧张素 II 的表达。同时还有研究发现,尿酸可以通过这种激活肾素 - 血管紧张素系统,参与氧化应激反应的途径,刺激血管平滑肌细胞增生,加重血管痉挛状态,同时,丝裂原活化蛋白激酶(mitogen - activated protein, MAP - kinase)途径也参与其中^[25]。

2.2.2 一氧化氮(nitric oxide, NO)

NO 是血管内皮细胞释放的血管松弛因子,其水平下降可以导致内皮功能受损,出现高血压等疾病^[26]。氧化剂可以通过直接作用或与 NO 底物酶解离,降低 NO 水平^[27]。Gersch 等^[28]发现,尿酸可以与 NO 发生迅速而不可逆的反应,产生 6 - 氨基尿嘧啶并消耗 NO,并且这种反应优先于过氧硝酸盐、过氧化氢这两种氧化剂,还可以被谷胱甘肽还原剂逆转。该研究证明尿酸可以通过降低 NO 水平,损伤血管内皮细胞。进而有日本学者发现, HUVEC 存在 4 种尿酸转运体(uric acid transporters, UATs),尿酸盐可以通过转运体激活,使内皮细胞型一氧化氮合酶(eNOS)磷酸化减少,进而降低 NO 生成。该过程可以被苯溴马隆、洛沙坦、厄贝沙坦这些药物逆转^[29]。

2.2.3 氧化应激损伤

Sánchez - Lozada 等^[30]将人主动脉血管内皮细胞经可溶性尿酸处理后,使用氧化应激指标,包括 NO、线粒体密度、ATP 产量、顺乌头酸酶(aconitase) - 2 及烯酰辅酶 A 水合酶 - 1(enoyl Co - A hydratase - 1)水平,以及线粒体中顺乌头酸酶 - 2 的表达量,观察尿酸与氧化应激反应之间的关系。结果表明,使用尿酸处理后,线粒体量和 ATP 生成均减少,并且顺乌头酸酶 - 2 和烯酰辅酶 A 水合

酶 - 1 的表达降低,在尿酸酶抑制剂造成的大鼠模型中,线粒体 DNA 损伤严重。该研究给出了尿酸参与氧化应激反应,损伤血管内皮的证据。

2.2.4 血管内皮祖细胞(endothelial progenitor cells, EPCs)

EPCs 可以由受损伤的器官产生,参与损伤血管的修复,并随血液循环产生远端影响,与子痫前期发病过程相关^[31]。尿酸同样可以从缺血组织中产生。在急性肾缺血的小鼠模型中,外周循环出现一过性尿酸水平升高,同时 EPC 动员增加,但是在使用尿酸抑制剂处理的慢性高尿酸血症小鼠模型中,这种 EPC 的动员明显减缓。该实验提示,一过性尿酸升高可能作为生理性内源性调控因子,动员 EPC,发挥肾脏保护作用,但是在慢性高尿酸血症的小鼠模型中,这种保护作用会丧失^[32]。

以上分子机制互相联系,共同发挥作用。另外,还有 SLC22A12^[33]等多种基因,Notch^[34]等多种信号通路,以及非编码 RNA^[35]参与尿酸对血管内皮细胞的作用。

由此推测,尿酸可能从缺血缺氧的胎盘组织中释放,随循环通过多种途径损伤各脏器血管内皮细胞,参与子痫前期发病第二阶段。

3 小结

既往观点认为,子痫前期患者尿酸升高单纯是由于肾脏损伤后清除率下降引起的,但是目前研究表明,尿酸升高与滋养细胞浸润能力下降,血管内皮细胞损伤相关^[36]。

综上所述,目前关于高尿酸血症与子痫前期发病关系的观点是:早孕期升高的血清尿酸水平可以抑制滋养细胞浸润和替代血管内皮细胞,参与子宫螺旋动脉重铸不足,导致胎盘缺血缺氧。尿酸进一步由缺血缺氧胎盘组织释放后随循环粘附于血管内皮细胞,参与氧化应激损伤,进而造成多器官功能障碍,尤以富集的肾脏和肝脏损伤为重。这种关系符合二阶段模型假说,同时,从尿酸的致病作用角度,可以解释子痫前期为何以肝、肾功能损伤为重;为何极易合并妊娠期糖尿病、代谢综合征等疾病;为何子痫前期远期易发生高血压及心脑血管疾病^[37]。

但是,该领域的研究仍相对不足,比如仍无法阐明初始环节 - 早孕期尿酸升高的原因,尚没有安全有效的药物逆转尿酸导致的妊娠早期滋养细胞浸润不足,也无法解释早孕期未发生高尿酸血症的子痫前期患者为何发病,以及尿酸作为抗氧化剂的保护作用为何失效等。但是,如果未来进一步研究子痫

前期的动物模型能否通过使用抑制尿酸的药物使病情缓解,或者结合尿酸易受食物摄入影响的特点,观察动物模型妊娠期饮食尿酸水平是否对后续子痫前期模型建立产生影响,也许就可以为子痫前期的治疗提供一种新的思路,甚至可能通过控制饮食摄入,达到缓解病情的目的,那么尿酸与子痫前期,经过这二百多年的时间,可能会有诊断价值之外的新关系。

参考文献:

- [1] Armaly Z, Jadaon JE, Jabbour A, et al. Preeclampsia: Novel Mechanisms and Potential Therapeutic Approaches [J]. *Front Physiol*,2018,9:973.
- [2] Pereira KN, Knoppka CK, Da SJ. Association between uric acid and severity of pre - eclampsia [J]. *Clin Lab*,2014,60(2):309 - 314.
- [3] Khaliq OP, Konoshita T, Moodley J, et al. The Role of Uric Acid in Preeclampsia: Is Uric Acid a Causative Factor or a Sign of Preeclampsia? [J]. *Curr Hypertens Rep*,2018,20(9):80.
- [4] Murea M, Tucker BM. The physiology of uric acid and the impact of end - stage kidney disease and dialysis [J]. *Semin Dial*,2019,32(1):47 - 57.
- [5] El RR, Tallima H. Physiological functions and pathogenic potential of uric acid: A review [J]. *J Adv Res*,2017,8(5):487 - 493.
- [6] Mende C. Management of Chronic Kidney Disease: The Relationship Between Serum Uric Acid and Development of Nephropathy [J]. *Adv Ther*,2015,32(12):1177 - 1191.
- [7] Nery RA, Kahlow BS, Skare TL, et al. Uric acid and tissue repair [J]. *Arq Bras Cir Dig*,2015,28(4):290 - 292.
- [8] Kang DH, Ha SK. Uric Acid Puzzle: Dual Role as Anti - oxidant and Pro - oxidant [J]. *Electrolyte Blood Press*,2014,12(1):1 - 6.
- [9] Kanellis J, Watanabe S, Li JH, et al. Uric acid stimulates monocyte chemoattractant protein - 1 production in vascular smooth muscle cells via mitogen - activated protein kinase and cyclooxygenase - 2 [J]. *Hypertension*,2003,41(6):1287 - 1293.
- [10] Bainbridge SA, Roberts JM. Uric acid as a pathogenic factor in preeclampsia [J]. *Placenta*,2008,29 (Suppl A):S67 - S72.
- [11] Sharaf EDU, Salem MM, Abdulazim DO. Uric acid in the pathogenesis of metabolic, renal, and cardiovascular diseases: A review [J]. *J Adv Res*,2017,8(5):537 - 548.
- [12] Pasalic D, Marinkovic N, Feher - Turkovic L. Uric acid as one of the important factors in multifactorial disorders - facts and controversies [J]. *Biochem Med (Zagreb)*,2012,22(1):63 - 75.
- [13] Waring WS, Webb DJ, Maxwell SR. Systemic uric acid administration increases serum antioxidant capacity in healthy volunteers [J]. *J Cardiovasc Pharmacol*,2001,38(3):365 - 371.
- [14] Mishima M, Hamada T, Maharani N, et al. Effects of Uric Acid on the NO Production of HUVECs and its Restoration by Urate Lowering Agents [J]. *Drug Res (Stuttg)*,2016,66(5):270 - 274.
- [15] Petrasek J, Iracheta - Vellve A, Saha B, et al. Metabolic danger signals, uric acid and ATP, mediate inflammatory cross - talk between hepatocytes and immune cells in alcoholic liver disease [J]. *J Leukoc Biol*,2015,98(2):249 - 256.
- [16] Yu MA, Sanchez - Lozada LG, Johnson RJ, et al. Oxidative stress with an activation of the renin - angiotensin system in human vascular endothelial cells as a novel mechanism of uric acid - induced endothelial dysfunction [J]. *J Hypertens*,2010,28(6):1234 - 1242.
- [17] Sodhi K, Hilgefert J, Banks G, et al. Uric Acid - Induced Adipocyte Dysfunction Is Attenuated by HO - 1 Upregulation: Potential Role of Antioxidant Therapy to Target Obesity [J]. *Stem Cells Int*,2016,2016:8197325.
- [18] Ryu ES, Kim MJ, Shin HS, et al. Uric acid - induced phenotypic transition of renal tubular cells as a novel mechanism of chronic kidney disease [J]. *Am J Physiol Renal Physiol*,2013,304(5):F471 - F480.
- [19] Redman CW, Sargent IL. Latest advances in understanding preeclampsia [J]. *Science*,2005,308(5728):1592 - 1594.
- [20] Smyth A, Ronco C, Garovic VD. Preeclampsia: a Cardio-renal Syndrome in Pregnancy [J]. *Curr Hypertens Rep*,2017,19(2):15.
- [21] Masoura S, Makedou K, Theodoridis T, et al. The involvement of uric acid in the pathogenesis of preeclampsia [J]. *Curr Hypertens Rev*,2015,11(2):110 - 115.
- [22] Bainbridge SA, Roberts JM, von Versen - Hoyneck F, et al. Uric acid attenuates trophoblast invasion and integration into endothelial cell monolayers [J]. *Am J Physiol Cell Physiol*,2009,297(2):C440 - C450.
- [23] Mulla MJ, Myrtolli K, Potter J, et al. Uric acid induces trophoblast IL - 1beta production via the inflammasome: implications for the pathogenesis of preeclampsia [J]. *Am J Reprod Immunol*,2011,65(6):542 - 548.
- [24] Mulla MJ, Salmon JE, Chamley LW, et al. A role for uric acid and the Nalp3 inflammasome in antiphospholipid antibody - induced IL - 1beta production by human first trimester trophoblast [J]. *PLoS One*,2013,8(6):e65237.
- [25] Corry DB, Eslami P, Yamamoto K, et al. Uric acid stimulates vascular smooth muscle cell proliferation and oxida-

- tive stress via the vascular renin – angiotensin system[J]. *J Hypertens*, 2008, 26(2): 269 – 275.
- [26] Forstermann U, Xia N, Li H. Roles of Vascular Oxidative Stress and Nitric Oxide in the Pathogenesis of Atherosclerosis[J]. *Circ Res*, 2017, 120(4): 713 – 735.
- [27] Pinheiro LC, Tanus – Santos JE, Castro MM. The potential of stimulating nitric oxide formation in the treatment of hypertension [J]. *Expert Opin Ther Targets*, 2017, 21(5): 543 – 556.
- [28] Gersch C, Pali SP, Kim KM, et al. Inactivation of nitric oxide by uric acid [J]. *Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids*, 2008, 27(8): 967 – 978.
- [29] Mishima M, Hamada T, Maharani N, et al. Effects of Uric Acid on the NO Production of HUVECs and its Restoration by Urate Lowering Agents [J]. *Drug Res (Stuttg)*, 2016, 66(5): 270 – 274.
- [30] Sánchez – Lozada LG, Lanaspá MA, Cristóbal – García M, et al. Uric acid – induced endothelial dysfunction is associated with mitochondrial alterations and decreased intracellular ATP concentrations [J]. *Nephron Exp Nephrol*, 2012, 121(3 – 4): e71 – e78.
- [31] Attar A, Monabati A, Parsanezhad ME. Endothelial progenitor cell subsets and preeclampsia: Findings and controversies [J]. *J Chin Med Assoc*, 2017, 80(10): 615 – 622.
- [32] Patschan D, Patschan S, Gobe GG, et al. Uric acid heralds ischemic tissue injury to mobilize endothelial progenitor cells [J]. *J Am Soc Nephrol*, 2007, 18(5): 1516 – 1524.
- [33] Sugihara S, Hisatome I, Kuwabara M, et al. Depletion of Uric Acid Due to SLC22A12 (URAT1) Loss – of – Function Mutation Causes Endothelial Dysfunction in Hypouricemia [J]. *Circ J*, 2015, 79(5): 1125 – 1132.
- [34] Xie H, Sun J, Chen Y, et al. EGCG Attenuates Uric Acid – Induced Inflammatory and Oxidative Stress Responses by Medicating the NOTCH Pathway [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2015, 2015: 214836.
- [35] Hong Q, Yu S, Geng X, et al. High Concentrations of Uric Acid Inhibit Endothelial Cell Migration via miR – 663 Which Regulates Phosphatase and Tensin Homolog by Targeting Transforming Growth Factor – beta1 [J]. *Microcirculation*, 2015, 22(4): 306 – 314.
- [36] Martin AC, Brown MA. Could uric acid have a pathogenic role in pre – eclampsia? [J]. *Nat Rev Nephrol*, 2010, 6(12): 744 – 748.
- [37] Weissgerber TL, Milic NM, Turner ST, et al. Uric Acid: A Missing Link Between Hypertensive Pregnancy Disorders and Future Cardiovascular Disease? [J]. *Mayo Clin Proc*, 2015, 90(9): 1207 – 1216.

(收稿日期: 2018 – 09 – 10; 修回日期: 2018 – 12 – 27)

(上接第 40 页)

- [18] Berg KD, Roder MA, Brasso K, et al. Primary Gleason pattern in biopsy Gleason score 7 is predictive of adverse histopathological features and biochemical failure following radical prostatectomy [J]. *Scand J Urol*, 2014, 48(2): 168 – 176.
- [19] Koh WJ, Greer BE, Abu – Rustum NR, et al. Uterine Sarcoma, Version 1. 2016 Featured Updates to the NCCN Guidelines [J]. *J Natl Compr Canc Netw*, 2015, 13(11): 1321 – 1331.
- [20] 陈亚辉, 聂品, 江文. 前列腺癌骨转移的预测因素 [J]. *南方医科大学学报*, 2016, 36(2): 205 – 209.
- [21] 林军明, 刘家明, 周扬, 等. 前列腺癌骨转移的特点及其相关危险因素分析 [J]. *解放军医学杂志*, 2017, 42(8): 707 – 711.
- [22] 张海洋, 金讯波. 前列腺癌的诊治 [J]. *泌尿外科杂志 (电子版)*, 2013, 5(3): 49 – 54.

(收稿日期: 2018 – 08 – 29; 修回日期: 2018 – 12 – 28)