

网络出版时间: 2021-7-28 14:21 网络出版地址: <https://kns.cnki.net/kcms/detail/34.1065.r.20210728.1015.019.html>

高血压与 ccRCC 发生及病理改变的相关性研究

周睿¹ 李阳² 肖海兵³ 朱劲松¹ 汪俊虎⁴

摘要 目的 分析高血压与肾透明细胞癌(ccRcc)发病风险及病理特征的相关性。方法 回顾性分析 201 例 ccRCC 患者的相关临床资料, 1 005 例在安庆附属医院体检中心体检的正常人群作为对照组。比较两组人群在代谢综合征、吸烟等资料的差异; 应用 Logistics 多因素回归分析, 分析高血压与肾癌的相关性, 并将肾癌组分为合并高血压组(A 组)与非高血压组(B 组), 分析相关的病理资料的差异。结果 对照组与 ccRCC 组总胆固醇、三酰甘油、高密度脂蛋白、低密度脂蛋白、尿酸比较差异无统计学意义。2 组的高血压、肥胖、糖尿病、吸烟人数占比进行比较($\chi^2 = 109.318, 4.949, 4.142, 15.589, P < 0.05$) 差异有统计学意义。Logistic 回归分析提示高血压与肾癌发病风险呈正相关。A 组与 B 组的腹主动脉的动脉斑块发生率、Furman 核分级 ≤ 2 级检出率、Ki67 指数 $\leq 5\%$ 的检出率、微血管密度比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。微血管侵犯在 2 组比较($\chi^2 = 2.22, P = 0.14$) 差异无统计学意义。结论 在 ccRCC 患者中合并高血压的比例较正常人群发生率高。高血压可能参与 ccRCC 的发生及进展, 在肾癌的高危人群中需要临床合理早期干预和预防高血压。

关键词 ccRCC; 高血压; 病理特点

中图分类号 R 737.11

文献标志码 A **文章编号** 1000-1492(2021)08-1281-04
doi: 10.19405/j.cnki.issn1000-1492.2021.08.022

肾细胞癌(renal cell carcinoma, RCC)是起源于肾实质泌尿小管上皮系统的恶性肿瘤, 占肾脏恶性肿瘤的 80% ~ 90%。ccRCC(clear cell-renal cell carcinoma, ccRCC)为肾癌最为常见类型, 占比为 84%^[1]。有报道^[2]分析高血压在我国的 35 ~ 75 岁人群中发病率是 32.5%。高血压是目前作为肾癌的常见疾病合并危险因素。有研究^[3]报道肾癌患者中合并高血压的患者达 65.6%, 但高血压与肾癌的关系仍不能明确, 既往研究的推测为肿瘤机械

压迫了血管导致高血压。该研究通过回顾性分析 ccRCC 患者的临床资料及病理资料, 了解高血压在 ccRCC 患者发病机制以及病理、预后等影响。

1 材料与方法

1.1 病例资料 将 2013 年 1 月—2018 年 12 月就诊于安徽医科大学安庆附属医院及安徽医科大学第一附属医院并被诊断为 ccRCC 的患者为调查对象, 经医院伦理委员会审核通过。纳入标准: ①年龄 ≥ 18 岁; ②开放或腹腔镜手术治疗; ③术后组织标本病理学证实为 ccRCC。排除标准: ①未手术患者; ②术后病理非 ccRCC; ③术后二次复发或转移的 ccRCC。将调查对象分为高血压组与非高血压组。高血压的标准为: ①患者入院时在没有使用任何降压药物治疗的基础上安静时收缩压超过 140 mmHg 和(或)舒张压大于等于 90 mmHg。②患者既往已经确诊为高血压, 服用或未服用降压药的患者。

本研究 ccRCC 患者共 201 例, 男 112 例, 女 89 例; 年龄 25 ~ 85(58 \pm 11) 岁。分为高血压组(A 组)与非高血压组(B 组)。高血压组 98 例, 男 51 例, 女 47 例, 年龄 41 ~ 78(61 \pm 9) 岁, 非高血压组 103 例, 男 61 例, 女 42 例, 年龄 25 ~ 85(55 \pm 12) 岁。

同时纳入 2018 年在安徽医科大学安庆附属医院体检中心年龄性别相匹配的, 按性别年龄的 1:5 配对的非肿瘤健康体检者 1 005 例作为对照组, 其中高血压 158 例。收集其相应临床资料。

1.2 观察指标

1.2.1 基本资料 年龄、性别、既往疾病(包括糖尿病和高血压病史)、总胆固醇(total cholesterol, TC)、三酰甘油(triglyceride, TG)、低密度脂蛋白(low-density lipoprotein, LDL)、高密度脂蛋白(high-density lipoprotein, HDL)、尿酸(uric acid, UA)、血糖、血压、动脉斑块、临床分期。

1.2.2 病理 肾癌的术后病理切片由一名病理科副主任医师重新阅片并确认其病理类型及特点。肾癌病理分类采用 2004 年 WHO 肾细胞癌的病理分类标准, 病理分级则采用 2016 年的 WHO/ISUP 的核分级标准。

2021-01-13 接收

基金项目: 国家自然科学基金(编号: 81902584)

作者单位: 安徽医科大学安庆附属医院¹ 泌尿外科、² 病理科、⁴ 体检中心, 安庆 246000

³ 安徽医科大学第一附属医院泌尿外科, 合肥 230022

作者简介: 周睿, 男, 副主任医师, 责任作者, E-mail: benzhou97@126.com

微血管密度(microvascular density, MVD)应用免疫组织化学检测肿瘤组织中Ⅷ因子相关抗原,确定肿瘤的5个血管最高密度区并在40倍显微镜下计数求平均值。微血管侵犯(microvascular invasion, MVI)阳性判定标准为微血管看见肿瘤细胞,或肿瘤细胞团中见到小动脉的肌膜结构或血管内皮细胞。Ki-67阳性标准:Ki-67免疫组化染色阳性为细胞核内出现棕黄色颗粒或染成棕褐色。低倍镜下($\times 100$)下选择10个有代表性视野,每个视野计数100个肿瘤细胞,计数阳性细胞数占百分比。

1.3 统计学处理 应用SPSS19.0统计学软件统计分析。符合正态分布的计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间均数的比较用独立样本 t 检验;计数资料采用例或百分比描述,两组资料的比较采用 χ^2 检验及精确概率法检验,单因素分析应用Logistic回归分析,等级资料采用秩和检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 肾癌组与对照组的相关临床资料比较 肾癌患者中高血压发病率与正常体检人群的基本资料的年龄均数、男女性别比例、糖尿病的发病率比较差异均无统计学意义,见表1。代谢综合征生化指标包括TC、TG、LDL、HDL、UA。其中 $TC \geq 5.72$ mmol/L、 $TG \geq 2.25$ mmol/L、 $LDL \geq 3.6$ mmol/L、 $HDL \leq 0.91$ mmol/L、 $UA \geq 428$ μ mol/L、肥胖BMI ≥ 28.0 作为异常。表1显示肾癌患者中高血压发病率为48.76%,对照组中高血压发病率为15.7%,两者比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。单因素分析中肥胖、吸烟、糖尿病在肾癌组发生率较高,差异有统计学意义($P < 0.05$)。应用Logistic回归模型,单因素分析中对肾癌患病率有明显影响的因素为自变量,

表1 肾癌与体检人群高血压基本资料
发病率比较[n(%)]

项目	对照组($n=1005$)	肾癌组($n=201$)	χ^2	P 值
男性	560(55.7)	112(55.7)	0	1
肥胖	131(13.0)	48(23.9)	15.589	0
吸烟	231(23.0)	61(30.3)	4.949	0.026
TC	38(3.8)	9(4.5)	0.217	0.641
TG	104(10.3)	21(10.4)	0.002	0.966
HDL	113(11.2)	30(14.9)	2.172	0.14
LDL	47(4.7)	9(4.5)	0.015	0.903
UA	123(12.2)	27(13.4)	0.219	0.64
高血压	158(15.7)	98(48.8)	109.318	0
糖尿病	179(17.8)	24(11.9)	4.142	0.042

以肾癌发生为因变量,结果显示高血压、糖尿病、肥胖、吸烟均与肾癌发病风险呈正相关,见表2。

表2 肾癌的发病的危险因素的Logistic回归分析结果

项目	B	$S.E$	$Wald$	P	OR	95% CI
高血压	1.485	0.171	75.083	<0.05	4.417	3.156~6.181
肥胖	0.404	0.217	3.472	0.062	1.498	0.979~2.293
糖尿病	-0.696	0.248	7.861	0.005	0.498	0.306~0.811
吸烟	0.185	0.188	0.969	0.325	1.203	0.833~1.739

2.2 肾癌患者中高血压组与非高血压组的临床分期及病理资料比较 肾癌的临床分期(表3)在高血压组与非高血压组的秩和检验比较差异有统计学意义。肾癌高血压组(A组)患者中有73例高血压病史超过3年,比例为74.5%,CT提示腹主动脉有斑块的81例,比例为82.7%。肾癌非高血压组(B组)中CT提示腹主动脉有斑块的56例,比例是54.4%,2组比较差异有统计学意义。两组的病理资料比较见表4。2组的核分级比较结果:A组Furman分级 ≤ 2 级的有72例,占73.5%,2组比较差异有统计学意义。A组统计Ki67百分比 $\leq 5\%$ 的有71例,B组有87例,2组比较差异有统计学意义。A组MVD(36.01 ± 4.06)与B组MVD(30.08 ± 3.21) t 检验比较, $t=11.43$,差异有统计学意义。A组MVI与B组比较,差异无统计学意义。

表3 肾癌的临床分期秩和检验[n(%)]

TNM分期	高血压组 ($n=98$)	非高血压 ($n=103$)	χ^2	P 值
I	57(58.2)	75(72.8)	5.911	<0.05
II	40(40.8)	27(26.2)		
III	1(1.0)	1(1.0)		
IV	0(0)	0(0)		

表4 2组动脉斑块、核分级、Ki67、MVI比较[n(%)]

组别	有动脉斑块	Furman 分级 (≤ 2 级)	Ki67 ($\leq 5\%$)	MVI
A($n=98$)	81(82.7)	72(73.5)	71(72.4)	20(20.4)
B($n=103$)	56(54.4)	90(87.4)	87(84.5)	13(12.6)
χ^2	6.11	6.21	4.31	2.22
P 值	0.01	0.01	0.04	0.14

3 讨论

我国代谢综合征患病率逐年上升,其中高血压、糖尿病、肥胖等慢性病患者数日益增多。代谢综合征被认为与肾癌存在相关性。既往研究认为糖尿病作为肾癌的独立危险因素。但二甲双胍却能明显降

低肿瘤风险。

高血压是损害肾功能的第二位主要因素^[4],高血压组的无动脉硬化肾小球总数及总肾单位低于正常血压组^[5]。高血压会引起肾小球动脉高压,肾小动脉硬化、玻璃样变,肾组织慢性缺血、缺氧性损伤。慢性肾损伤导致干细胞反复增殖修复,易感基因损伤,如 VHL 基因突变、缺失或者 VHL 启动子区高甲基化,同时会导致缺氧诱导因子(hypoxia inducible factor, HIF)的聚集,调控肿瘤的恶性表型。低氧可以影响肾脏细胞分泌体中包裹的 miRNA 的表达^[6],诱导转化生长因子(transforming growth factor β , TGF- β)增加,促进肿瘤的发生和发展。

本研究小样本显示肾癌患者的高血压发病率显著高于正常人群。既往认为 ccRCC 的副瘤综合征导致患者高血压。但研究表明肾癌中的高血压组患者合并高血压时间超过 3 年者占 74.5%,超过 5 年的占 62.9%,随访只有 1 例患者术后血压好转。单因素分析中高血压、糖尿病、吸烟、肥胖在肾癌组中发生率较高,差异有统计学意义。Logistics 多元回归分析中提示糖尿病成为保护性因素,可能与二甲双胍的效应相关,而高血压作为肾癌的危险相关因素之一,是代谢综合征中最为突出的因素。高血压的暴露时间是动脉斑块形成的危险因素之一。推论高血压可能并非是肾癌的临床表现症状,而是参与肾癌发生发展的因素。

表 3 与表 4 中肿瘤的临床分期及病理核分级比较差异有统计学意义。Kim et al^[7]采用多因素回归分析提示肿瘤生存预后的主要因素包括手术方式、病理分期、核分级。

Ki67 在 M 期最高,是肿瘤增殖的标志物。指数越高代表肿瘤增殖越迅速,肾癌的 Ki67 指数的均位数为 5.34%^[8]。本研究两组 Ki67 指数比较差异有统计学意义。Ki67 指数越高越易出现上皮间质化(epithelial to mesenchymal transition, EMT),而 EMT 在肿瘤的发生、转移中发挥着不可或缺的作用^[9]。

本研究肾癌的 MVD 在高血压组的密度大于非高血压组。肿瘤的 MVD 与肾癌的组织学分型、分级有明显相关性。随着微血管密度的增加,TNM 分期增高^[10]。表 3 的 TNM 分期比较,差异有统计学提示高血压可能参与 ccRCC 的进展。

本研究 2 组的 MVI 比较,差异无统计学意义。MVI 是肿瘤突破血管屏障早期转移的表现。Bengió et al^[11]研究 221 例患者 MVI 不是非转移性肾癌转移和死亡的独立预测因子。年龄校正 Charlson 合并

症指数得分高的肾癌患者更易合并高血压($P < 0.05$)^[12]。

综合分析认为高血压作为一个长期持久的独立因素,促进血管内皮细胞损伤,诱发动脉斑块发生,导致肾小管上皮细胞慢性炎症缺血缺氧损伤,诱导炎症细胞因子,肾小管上皮干细胞反复修复后基因损伤,诱导肿瘤的发生发展,MVD 及 Ki67 增高,肿瘤上皮间质化程度增加。在肾癌的高危人群中需要临床合理早期干预和预防高血压。

高血压可能导致肾癌的发生,但得出这样的结论还需要进一步研究。因为:① 高血压类型不同对脏器的损伤存在差异;② 降压药本身增加肿瘤发病的风险。如厄贝沙坦含 N-二甲基亚硝胺与 N-亚硝基可能致癌。所以仍需大样本对照试验进一步评估。本研究的局限性有:① 医院电子病历系统的更替导致病例的部分选择性偏倚;② 本研究属于回顾性研究,样本量较小,仅包括已手术的患者,优点在于肾癌的病理类型诊断明确;③ 本组病例总数较少,对高血压的具体类型未能进一步分类研究。

参考文献

- [1] El-Shorbagy S H, Alshenawy H A. Diagnostic utility of vimentin, CD117, cytokeratin-7 and caveolin-1 in differentiation between clear cell renal cell carcinoma, chromophobe renal cell carcinoma and oncocytoma[J]. J Microsc Ultrastruct, 2017, 5(2): 90-6.
- [2] Lewington S, Lacey B, Clarke R, et al. The burden of hypertension and associated risk for cardiovascular mortality in China[J]. JAMA Intern Med, 2016, 176(4): 524-32.
- [3] Kriegmair M C, Mandel P, Porubsky S, et al. Metabolic syndrome negatively impacts the outcome of localized renal cell carcinoma[J]. Horm Cancer, 2017, 8(2): 127-34.
- [4] Tsai B C, Hsieh D J, Lin W T, et al. Functional potato bioactive peptide intensifies Nrf2-dependent antioxidant defense against renal damage in hypertensive rats[J]. Food Res Int, 2020, 129: 108862.
- [5] Kanzaki G, Puelles V G, Cullen-McEwen L A, et al. New insights on glomerular hyperfiltration: a Japanese autopsy study[J]. JCI Insight, 2017, 2(19): e94334.
- [6] 晏子友, 万鸣宏, 杨林, 等. 缺氧环境下肾小管上皮细胞分泌体中自噬相关 microRNA 表达量的研究[J]. 安徽医科大学学报, 2020, 55(1): 56-9.
- [7] Kim S H, Park B, Hwang E C, et al. Retrospective multicenter long-term follow-up analysis of prognostic risk factors for recurrence-free, metastasis-free, cancer-specific, and overall survival after curative nephrectomy in non-metastatic renal cell carcinoma[J]. Front Oncol, 2019, 9: 859.
- [8] Kikuchi H, Abe T, Matsumoto R, et al. Nephrometry score correlated with tumor proliferative activity in T1 clear cell renal cell car-

- cinoma[J]. *Urol Oncol* ,2019 ,37(5) : 301.
- [9] 张涛,张涛涛,吴旺宇,等. 吸烟对肾癌细胞上皮间质-转化的影响及意义[J]. *安徽医科大学学报* ,2019 ,54(11) : 1760-5
- [10] Ruiz-Saurí A ,García-Bustos V ,Granero E ,et al. Distribution of vascular patterns in different subtypes of renal cell carcinoma. a morphometric study in two distinct types of blood vessels [J]. *Pathol Oncol Res* ,2018 ,24(3) : 515-24.
- [11] Bengió R G ,Arribillaga L C ,Epelde J ,et al. Evaluation of microvascular invasion as a prognostic factor in the progression of non-metastatic renal cancer[J]. *Cent European J Urol* ,2018 ,71(4) : 386-90.
- [12] Kang H W ,Kim S M ,Kim W T ,et al. The age-adjusted Charlson comorbidity index as a predictor of overall survival of surgically treated non-metastatic clear cell renal cell carcinoma[J]. *J Cancer Res Clin Oncol* ,2020 ,146(1) : 187-96.

Correlation between hypertension and the risk of clear cell renal cell carcinoma and pathological variation

Zhou Rui¹ , Li Yang² , Xiao Haibin³ , et al

(¹Dept of Urology ,²Dept of Pathology ,Anqing Municipal Hospital Affiliated Anhui Medical University , Anqing 246000 ,³Dept of Urology ,The First Affiliated Hospital of Anhui Medical University ,Hefei 230022)

Abstract **Objective** To investigate the correlation between hypertension and the risk and pathological changes of renal clear cell carcinoma. **Methods** The clinical data of 201 patients undergoing renal clear cell carcinoma surgery and renal pathology were retrospectively analyzed in this study. According to the ratio of age and sex ,1 005 normal people who underwent physical examination in the physical examination center of Anqing Municipal Hospital were used as the control group. The differences in metabolic syndrome , smoking were compared between the two groups. By using Logistics multi-factor regression analysis , the correlation between hypertension and renal cancer was analyzed , and the renal cancer group was divided into the hypertensive group (group A) and the non-hypertensive group (group B) , and the differences of relevant pathological data were analyzed. **Results** There was no significant difference in total cholesterol , triglyceride , high-density lipoprotein (HDL) , low-density lipoprotein (LDL) and uric acid between the two groups. Hypertension , smoking , diabetes and obesity prevalence in two groups were compared ($\chi^2 = 109.318$, 4.949 , 4.142 , 15.589; $P < 0.05$) , and the differences were statistically significant. Logistic regression analysis suggested that hypertension was positively correlated with the risk of renal cancer. There were statistical differences between the two groups in the incidence of arterial plaque in the abdominal aorta of the two groups , the incidence of clinical stage , Furman nuclear grade \leq grade 2 detection rate , Ki67 index $\leq 5\%$ detection rate , microvascular density ($P < 0.05$) . There was statistically meaningless in microvascular invasion. **Conclusion** The incidence of hypertension in patients with renal clear cell carcinoma is higher than that in the normal population. Hypertension may be an associated factor involved in the development and progression of renal clear cell carcinoma. Early reasonable intervention and prevention of hypertension are recommended in the high-risk population of renal carcinoma.

Key words clear cell renal cell carcinoma; hypertension; pathological feature