

# 伴骨转移前列腺癌患者在内分泌治疗前长期小剂量口服阿司匹林的抗癌作用研究

郭鹏<sup>1</sup> 钟小明<sup>1</sup> 傅承忠<sup>1</sup>

**[摘要]** **目的:**观察伴骨转移的前列腺癌患者在内分泌治疗前长期、小剂量口服阿司匹林有无抑制前列腺癌进展的作用。**方法:**回顾性分析 2005 年 1 月~2013 年 5 月在我院接受内分泌治疗的初诊伴骨转移的前列腺癌患者的临床资料,将内分泌治疗前长期( $\geq 1$  年)、小剂量(100 mg/d)口服阿司匹林的 29 例患者纳入阿司匹林组,未口服阿司匹林的 167 例患者纳入非阿司匹林组。收集两组患者内分泌治疗前、后的相关临床资料;统计内分泌治疗后 1 年内两组各有多少患者进展到去势抵抗前列腺癌(castration resistant prostate cancer, CRPC)阶段;统计内分泌治疗后 5 年内两组患者的肿瘤特异性死亡率。**结果:**内分泌治疗前,阿司匹林组患者中患有冠心病、脑梗塞比例更高;而两组患者的其他指标,如年龄、Gleason 评分、血 PSA 值、TNM 分期等比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。阿司匹林组和非阿司匹林组患者内分泌治疗后 1 年的 C 反应蛋白(CRP)较内分泌治疗前均显著升高( $P = 0.002, P = 0.000$ ),而两组患者比较差异无统计学意义( $P = 0.756$ )。两组患者的早期 CRPC 发生率比较差异无统计学意义(27.6% vs. 34.1%,  $P = 0.490$ )。内分泌治疗后 5 年内,两组患者的前列腺癌特异性死亡率比较差异无统计学意义[75.9%(22/29) vs. 78.4%(131/167),  $P = 0.757$ ]。**结论:**伴有骨转移的前列腺癌患者,在接受内分泌治疗前,长期、小剂量口服阿司匹林并无延缓前列腺癌进展的作用。

**[关键词]** 前列腺癌;阿司匹林;去势抵抗性前列腺癌;内分泌治疗;C 反应蛋白

doi:10.13201/j.issn.1001-1420.2020.03.004

**[中图分类号]** R737.25 **[文献标志码]** A

## Efficacy of long term oral taking low dose aspirin before androgen deprivation therapy for newly diagnosed bone-metastatic prostate cancer patients

GUO Peng ZHONG Xiaoming FU Chengzhong

(Department of Urology, Neijiang First People's Hospital, Neijiang, Sichuan, 641000, China)

Corresponding author: GUO Peng, E-mail: 181759594@qq.com

**Abstract Objective:** To investigate whether long term oral taking low dose aspirin before androgen deprivation therapy(ADT) can inhibit tumor development in these newly diagnosed bone-metastatic prostate cancer patients. **Method:** From Jan. 2005 to May. 2013, 196 patients with newly diagnosed bone-metastatic prostate cancer who received ADT in our institute were enrolled in this study. Twenty-nine long-term(at least one year) oral taking low dose(100 mg/d) aspirin patients before ADT were enrolled group 1, and 167 cases who didn't take aspirin before ADT were enrolled group 2. At the same time, coherent clinical data of all the patients were collected. After being treated with ADT within 1 year, all the patients who progressed to the phase of castration resistant prostate cancer(CRPC) were accounted for. After being treated with ADT within 5 years, the 5-year prostate cancer-specific mortality of the two groups were assessed. **Result:** Before ADT, the incidence of coronary heart disease and cerebral infarction were higher in group 1 than those in group 2. There was no significant difference between the two groups especially in the age, Gleason score, serum prostate-specific antigen(PSA) level or TNM staging and so on( $P > 0.05$ ). The level of serum C-reactive protein(CRP) in two both groups increased at the 12th month after ADT( $P = 0.002, P = 0.000$ ), but there was no difference between the two groups( $P = 0.756$ ). After being treated with ADT within 1 year, the difference in the prevalence of CRPC between groups was not significant (27.6% vs. 34.1%,  $P = 0.490$ ). After being treated with ADT within 5 years, the difference in the incidence of 5-year prostate cancer-specific mortality between groups was not significant [75.9%(22/29) vs. 78.4%(131/167),  $P = 0.757$ ]. **Conclusion:** Long term oral taking low dose aspirin before ADT cannot inhibit tumor development in these newly diagnosed bone-metastatic prostate cancer patients.

**Key words** prostate cancer; aspirin; castrate-resistant prostate cancer; androgen deprivation therapy; C-reactive protein

<sup>1</sup>内江市第一人民医院泌尿外科(四川内江,641000)

通信作者:郭鹏, E-mail:181759594@qq.com

在我国,大多数前列腺癌患者在就诊时,已伴有骨转移,失去根治手术机会,只能选择内分泌治疗。内分泌治疗能延长患者的生存时间,但内分泌治疗也存在如下的问题:①经过一段时间的病情缓解后,前列腺癌会进展到去势抵抗型前列腺癌(castration resistant prostate cancer, CRPC)阶段,此时治疗极其棘手,预后极差。②内分泌治疗后,会导致患者处于高凝状态以及血脂、血糖、骨代谢异常;使患者出现或者加重原有的动脉粥样硬化,进而导致心绞痛、心肌梗塞、脑梗塞等发病风险增加,严重威胁患者生活质量和生存率<sup>[1-6]</sup>。阿司匹林是一种被使用了上百年的非甾体类解热镇痛药,已证实具有对抗患者高凝状态、防止血栓形成;减轻动脉粥样硬化,减少心脑血管事件发生率;同时还具有抑制肿瘤生长等药理作用<sup>[7]</sup>。且已有报道,长期服用阿司匹林可以降低前列腺癌的发病率<sup>[8-10]</sup>。

在临床上,经常遇到初诊时即伴有骨转移的前列腺癌患者,其由于需预防心脑血管疾病(心绞痛、心肌梗塞、脑梗塞等疾病)已长期( $\geq 1$ 年)服用小剂量(100 mg/d)阿司匹林;那么此类患者是否可以从阿司匹林中获益,导致其内分泌治疗进展到CRPC阶段所需时间更长、5年肿瘤特异性死亡率更低,目前未见相关报道。本研究回顾性分析2005年1月~2013年5月在我院接受内分泌治疗的初诊伴骨转移的前列腺癌患者的临床资料,现报告如下。

## 1 资料与方法

### 1.1 临床资料

入选标准:①自2005年1月~2013年5月在我院初次就诊的患者,既往未接受过放疗、化疗或者激素治疗;②前列腺穿刺活检确诊为前列腺腺癌;③初诊时行ECT骨扫描提示已伴有骨转移;④明确诊断后,患者接受了最大限度雄激素阻断(maximal androgen blockade, MAB)治疗;⑤患者治疗开始时对去势治疗敏感;⑥去势治疗后,患者血清睾酮水平 $< 50$  ng/dL;⑦患者内分泌治疗后随访时间 $\geq 5$ 年。

排除标准:①伴有其他恶性肿瘤的患者;②资料不全的患者;③内分泌治疗后5年内失访的患者;④内分泌治疗开始后才服用阿司匹林的患者;⑤前列腺癌确诊前不规律服用阿司匹林的患者。

我院MAB治疗的具体方案为:手术去势/醋酸戈舍瑞林皮下注射3.6 mg/月或醋酸亮丙瑞林皮下注射3.75 mg/月+长期口服比卡鲁胺胶囊50 mg/d。我科建立了前列腺癌患者专项随访登记表,随访方式主要为电话随访和门诊随访。随访项目主要包括肛门指检、血常规、C反应蛋白(CRP)、

凝血常规、肝肾功能、血清前列腺特异性抗原(PSA)、泌尿系彩超或者盆腔MRI、ECT骨扫描等。具体方案为:内分泌治疗开始后第1年内每个月复查1次血PSA,如患者血PSA稳定或呈不断下降趋势,则1年后每3个月复查1次血PSA;当患者出现血PSA水平持续升高时,则随访时间相应缩短。内分泌治疗开始后第1年,每3个月复查1次血常规、凝血常规、CRP、肝肾功能;以后则每6个月复查1次。如患者出现排尿困难症状缓解后再次加重、肛门坠胀不适、骨痛或骨痛缓解后再次加重等情况,则相应完善泌尿系彩超或盆腔MRI、ECT骨扫描等检查。经上述标准筛查后,共有196例患者纳入本研究。

### 1.2 方法

将内分泌治疗前长期( $\geq 1$ 年)、小剂量(100 mg/d)口服阿司匹林的患者纳入阿司匹林组( $n=29$ ),将未口服阿司匹林的患者纳入非阿司匹林组( $n=167$ )。分别记录2组患者的临床资料,包括年龄、内分泌治疗前的CRP值、血红蛋白(Hb)值、血小板数目(PLT)、凝血酶原时间(PT)、活化部分凝血活酶时间(APTT)、PSA、前列腺体积、高血压的比例、糖尿病的比例、Gleason评分、TNM分期等。见表1。

表1 两组患者内分泌治疗前临床资料

项目	例, $\bar{x} \pm s$		P
	阿司匹林组 ( $n=29$ )	非阿司匹林组 ( $n=167$ )	
年龄/岁	76.79 $\pm$ 8.83	73.71 $\pm$ 8.36	0.071
PSA/(ng·mL <sup>-1</sup> )			0.476
<20	2	4	
20~99	6	31	
$\geq 100$	21	132	
TNM分期			0.632
T <sub>2</sub>	3	9	
T <sub>3</sub>	22	134	
T <sub>4</sub>	4	24	
Hb/(g·L <sup>-1</sup> )	120.72 $\pm$ 17.47	118.52 $\pm$ 22.98	0.624
前列腺体积/mL	62.30 $\pm$ 31.65	61.81 $\pm$ 31.79	0.937
Gleason评分/分	7.62 $\pm$ 1.21	7.47 $\pm$ 1.14	0.524
CRP/(mg·L <sup>-1</sup> )	5.10 $\pm$ 3.32	5.84 $\pm$ 3.86	0.328
PT/s	10.92 $\pm$ 0.55	10.83 $\pm$ 0.67	0.444
APTT/s	28.43 $\pm$ 1.00	28.13 $\pm$ 0.96	0.119
PLT/( $\times 10^9 \cdot L^{-1}$ )	169.61 $\pm$ 25.41	174.75 $\pm$ 19.16	0.306
高血压(是/否)	16/13	76/91	0.336
糖尿病(是/否)	5/24	31/136	0.865
冠心病(是/否)	12/17	21/146	0.000
脑梗塞(是/否)	9/20	19/148	0.012
锶治疗(是/否)	22/7	137/30	0.433

当内分泌治疗满 12 个月时,记录两组患者的 PLT、PT、APTT、CRP 等指标。分别记录两组患者中,各有多少例在内分泌治疗开始后 1 年内进展到 CRPC 阶段。根据 2016 年欧洲泌尿外科学会指南,CRPC 的诊断标准为:睾酮维持在去势水平( $< 50 \text{ ng/dL}$  或  $< 1.7 \text{ nmol/L}$ ),出现生化复发(连续 3 次间隔 1 周检测血 PSA 值上升超过最低值的  $> 50\%$ ;并且升高绝对值  $> 2 \text{ ng/mL}$ )或出现影像学进展(骨扫描证实出现 2 个及以上的新的骨转移病灶或影像学证实的软组织转移病灶。)

统计内分泌治疗 5 年内,两组患者中各有多少例死于前列腺癌,计算其 5 年前列腺癌特异性死亡率。

### 1.3 统计学方法

采用 SPSS 17.0 统计软件对数据进行分析。计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示;计量资料服从正态分布且方差齐性时,采用  $t$  检验;资料不服从正态分布或者方差不齐时,则采用秩和检验。计数资料则转化为四格表后采用卡方检验。以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

内分泌治疗前,阿司匹林组患者中患有冠心病、脑梗塞的比例更高。此外,两组患者在年龄、Gleason 评分、TNM 分期等方面比较差异均无统计学意义,见表 1。阿司匹林组的患者在内分泌治疗开始前,口服阿司匹林的中位时间为 2.6(1.1~5.7)年。内分泌治疗开始后,阿司匹林组患者继续服用阿司匹林。两组患者内分泌治疗前、内分泌治疗后 1 年时的 PLT、PT、APTT 比较差异均无统计学意义。阿司匹林组和非阿司匹林组患者内分泌治疗后 1 年时的 CRP 较内分泌治疗前均显著升高( $P=0.002, P=0.000$ ),两组比较差异无统计学意义( $P=0.756$ )。见表 2。内分泌治疗后 1 年内,阿司匹林组有 8 例(8/29)进展到 CRPC 阶段,非阿司匹林组有 57 例(57/167)进展到 CRPC 阶段,两组早期 CRPC 发生率比较差异无统计学意义(27.6% vs. 34.1%,  $P=0.490$ )。内分泌治疗后 5 年内,两组患者的前列腺癌特异性死亡率比较差异无统计学意义[75.9%(22/29) vs. 78.4%(131/167),  $P=0.757$ ]。

## 3 讨论

在实验室以及动物试验中,均发现活化的血小板促进了肿瘤细胞的远处转移。其可能的机制包括:①活化的血小板释放了大量的促血管生成因子。②在血液循环中与肿瘤细胞形成了血小板-肿瘤细胞复合体,协助肿瘤细胞逃脱免疫细胞的监视、清除<sup>[11-13]</sup>。理论上血小板活化被抑制后,能抑制肿瘤的进展以及转移。已证实,临床上用来预防

心血管疾病的小剂量阿司匹林(80 mg/d)已具有足够的抑制血小板活化的能力<sup>[14]</sup>。但是,在临床中,应用阿司匹林能否降低非转移性前列腺癌的特异性死亡率还存在很大争议,目前的几个大样本的临床研究得出的结果并不一致。

表 2 两组患者内分泌治疗后 12 个月时的相关指标  
例,  $\bar{x} \pm s$

指标	阿司匹林组 ( $n=29$ )	非阿司匹林组 ( $n=167$ )	$P$
CRP/( $\text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$ )	7.79 $\pm$ 3.59 <sup>1)</sup>	8.05 $\pm$ 4.32 <sup>2)</sup>	0.756
PT/s	10.95 $\pm$ 0.57	10.87 $\pm$ 0.67	0.514
APTT/s	28.49 $\pm$ 0.71	28.25 $\pm$ 0.98	0.206
PLT/( $\times 10^9 \cdot \text{L}^{-1}$ )	167.90 $\pm$ 25.25	175.43 $\pm$ 19.29	0.135
CRPC(是/否)	8/21	57/110	0.490

与内分泌治疗前比较,<sup>1)</sup> $P=0.002$ ;与内分泌治疗前比较,<sup>2)</sup> $P=0.000$ 。

Downer 等<sup>[15]</sup>发现在诊断前列腺癌前,长期( $\geq 1$ 年)、小剂量服用阿司匹林可以降低致死性前列腺癌的发病风险;而另外 3 个大样本的研究则发现,在明确前列腺癌诊断前,长期小剂量口服阿司匹林并不能降低非转移性前列腺癌患者的特异性死亡率<sup>[16-18]</sup>。对于明确前列腺癌诊断后,才开始服用阿司匹林,7 个临床研究则得出了不同的结论。4 项研究发现,对于高危前列腺癌患者、接受了前列腺癌根治术的患者、接受了放疗的患者,待诊断明确后,再服用阿司匹林可以降低前列腺癌特异性死亡率,最高可降低 51%<sup>[19-22]</sup>。而另 2 个研究则发现在前列腺癌诊断明确后,再服用阿司匹林并不能降低前列腺癌特异性死亡率<sup>[17,23]</sup>。而在 Assayag 等<sup>[18]</sup>的研究中,他们纳入了 15 000 多例非转移性前列腺癌患者,却发现诊断明确后再服用阿司匹林的患者,其死亡风险反而较未使用者提高了 46%。在这些大样本的研究中,研究对象都是非转移性前列腺癌患者,且所有作者均未对上述结论做出进一步的解释,即阿司匹林为何不能降低/增加患者的肿瘤特异性死亡率。

在中国,由于国情的不同,大多数前列腺癌患者就诊时,已伴有骨转移。通过本研究,我们发现,在内分泌治疗开始前,长期小剂量口服阿司匹林并不能延缓该类患者肿瘤的进展,也不能降低肿瘤的特异性死亡率。这与在非转移性前列腺癌患者中观察到的结果相一致。为何与实验室以及动物试验中得出的结论不一致,我们推测可能与以下因素有关:①内分泌治疗前已长期服用阿司匹林的患者,尽管其血小板活性已被有效抑制,但肿瘤细胞可能通过其他机制出现了远处(骨)转移,并进一步



浸润、生长。这从两组患者内分泌治疗前、内分泌治疗1年后,其CRP浓度并无差异可以间接推断。CRP主要是由肝脏合成的一种急性非特异性的炎症标志物,它是一种反应炎症进程的敏感指标。很多情况(炎症、肿瘤进展、风湿热等)都可以导致血CRP浓度升高。已有研究证实<sup>[24-26]</sup>,CRP浓度在前列腺癌患者中,较前列腺增生患者明显增高;分期晚、伴有远处转移的患者较分期早、无转移的患者浓度明显增高。在本研究中,尽管阿司匹林组患者,在诊断前列腺癌前已长期使用阿司匹林,但入院时检测其CRP浓度,与未使用阿司匹林的患者却无明显差异。内分泌治疗后1年,两组患者的CRP浓度与入院时相比,均显著升高,考虑可能与患者肿瘤进展、血脂代谢异常、血糖代谢异常等诸多因素有关。但两组患者CRP浓度仍无显著差异,这也可以从侧面证明两组患者机体内的肿瘤进展程度类似,或者说炎症反应程度类似。②伴有骨转移的晚期前列腺癌患者,如果对内分泌治疗敏感,其在治疗开始后的一段时间内,病情将获得明显的缓解,但其最终都将进展到CRPC阶段。CRPC的发生机制极其复杂;目前认为可能与雄激素受体(AR)基因突变、AR基因扩增和超表达、AR辅活化因子的超表达、肿瘤内雄激素合成、异常激酶途径激活及产生持续活化作用的雄激素受体剪接变体(AR-Vs)等有关<sup>[27]</sup>。单纯通过抑制COX-2,阿司匹林可能无法起到抑制肿瘤进展的作用。

综上所述,伴有骨转移的晚期前列腺癌患者,在内分泌治疗前长期、小剂量服用阿司匹林并无延缓前列腺癌进展的作用。然而,由于本研究为回顾性研究,阿司匹林组患者例数较少。所以还需要大样本、多中心的研究来进一步证实该结论。

#### [参考文献]

- 1 Cervi D, Pak B, Venier NA, et al. Micronutrients attenuate progression of prostate cancer by elevating the endogenous inhibitor of angiogenesis, Platelet Factor-4 [J]. *BMC Cancer*, 2010, 10(1): 258.
- 2 Lu YL, Kuang L, Zhu H, et al. Changes in aortic endothelium ultrastructure in male rats following castration, replacement with testosterone and administration of 5 $\alpha$ -reductase inhibitor [J]. *Asian J Androl*, 2007, 9(6): 843-847.
- 3 Saylor PJ, Keating NL, Smith MR. Prostate cancer survivorship: prevention and treatment of the adverse effects of androgen deprivation therapy [J]. *J Gen Intern Med*, 2009, 24(2): S389-394.
- 4 Basaria S. Prostate cancer: cardiovascular mortality and androgen deprivation [J]. *Nat Rev Urol*, 2009, 6(5): 252-253.
- 5 Kintzel PE, Chase SL, Schultz LM, et al. Increased risk of metabolic syndrome, diabetes mellitus, and cardiovascular disease in men receiving androgen deprivation therapy for prostate cancer [J]. *Pharmacotherapy*, 2008, 28(12): 1511-1522.
- 6 杜晚林, 黄国华, 杨春林, 等. 前列腺癌雄激素剥夺治疗对胰岛功能和糖代谢的影响 [J]. *临床泌尿外科杂志*, 2019, 34(8): 609-612.
- 7 Cyrus T, Sung S, Zhao L, et al. Effect of low-dose aspirin on vascular inflammation, plaque stability, and atherogenesis in low-density lipoprotein receptor-deficient mice [J]. *Circulation*, 2002, 106(10): 1282-1287.
- 8 Jacobs EJ, Rodriguez C, Mondul AM, et al. A large cohort study of aspirin and other nonsteroidal anti-inflammatory drugs and prostate cancer incidence [J]. *J Natl Cancer Inst*, 2005, 97(13): 975-980.
- 9 Dasgupta K, Di Cesar D, Ghosn J, et al. Association between nonsteroidal anti-inflammatory drugs and prostate cancer occurrence [J]. *Cancer J*, 2006, 12(2): 130-135.
- 10 Roberts RO, Jacobson DJ, Girman CJ, et al. A population-based study of daily nonsteroidal anti-inflammatory drug use and prostate cancer [J]. *Mayo Clin Proc*, 2002, 77(3): 219-225.
- 11 Gay LJ, Felding-Habermann B. Contribution of platelets to tumour metastasis [J]. *Nat Rev Cancer*, 2011, 11(2): 123-134.
- 12 Goubran HA, Burnouf T, Radosevic M, et al. The platelet-cancer loop [J]. *Eur J Intern Med*, 2013, 24(5): 393-400.
- 13 朱岩, 杨宪法, 牛远杰, 等. 术前外周血血小板计数及血小板与淋巴细胞的比值与肾细胞癌预后的关系 [J]. *临床泌尿外科杂志*, 2019, 34(7): 522-528.
- 14 Rao GH, Fareed J. Aspirin prophylaxis for the prevention of thrombosis: expectations and limitations [J]. *Thrombosis*, 2012, 2012: 104707.
- 15 Downer MK, Allard CB, Preston MA, et al. Regular Aspirin Use and the Risk of Lethal Prostate Cancer in the Physicians' Health Study [J]. *Eur Urol*, 2017, 72(5): 821-827.
- 16 Flahavan EM, Bennett K, Sharp L, et al. A cohort study investigating aspirin use and survival in men with prostate cancer [J]. *Ann Oncol*, 2014, 25(1): 154-159.
- 17 Cardwell CR, Flahavan EM, Hughes CM, et al. Low-dose aspirin and survival in men with prostate cancer: a study using the UK Clinical Practice Research Datalink [J]. *Cancer Causes Control*, 2014, 25(1): 33-43.
- 18 Assayag J, Pollak MN, Azoulay L. The use of aspirin and the risk of mortality in patients with prostate cancer [J]. *J Urol*, 2015, 193(4): 1220-1225.
- 19 Choe KS, Cowan JE, Chan JM, et al. Aspirin use and the risk of prostate cancer mortality in men treated with prostatectomy or radiotherapy [J]. *J Clin Oncol*, 2012, 30(28): 3540-3544.

- stone manipulation[J]. *J Urol*, 2002, 168(1):46-50.
- 2 Kabeya Y, Kato K, Tomita M, et al. Associations of insulin resistance and glycemic control with the risk of kidney stones[J]. *Intern Med*, 2012, 51(7):699-705.
  - 3 Weinberg AE, Patel CJ, Chertow GM, et al. Diabetic severity and risk of kidney stone disease[J]. *Eur Urol*, 2014, 65(1):242-247.
  - 4 陈星, 王国民, 郭剑明. 代谢综合征与肾结石关系的研究进展[J]. *复旦学报(医学版)*, 2013, 40(6):752-756.
  - 5 Eisner BH, Porten SP, Bechis SK, et al. Diabetic kidney stone formers excrete more oxalate and have lower urine pH than nondiabetic stone formers[J]. *J Urol*, 2010, 183(6):2244-2248.
  - 6 Abate N, Chandalia M, Cabo-chan AJ, et al. The metabolic syndrome and uric acid nephrolithiasis: novel features of renal manifestation of insulin resistance[J]. *Kidney Int*, 2004, 65(2):386-392.
  - 7 潘铁军. 泌尿系结石微创手术治疗进展[J]. *临床泌尿外科杂志*, 2014, 29(7):563-566.
  - 8 徐宏伟, 金承俊, 阎俊, 等. 经皮肾镜取石术的研究现状及并发症防治策略[J]. *临床泌尿外科杂志*, 2014, 29(2):174-177.
  - 9 Takazawa R, Kitayama S, Tsujii T. Successful outcome of flexible ureteroscopy with holmium laser lithotripsy for renal stones 2 cm or greater[J]. *Int J Urol*, 2012, 19(3):264-267.
  - 10 黄建林, 廖勇, 安宇, 等. 组合式输尿管软镜钬激光碎石术治疗 2 cm 以上肾结石 36 例疗效观察[J]. *实用医院临床杂志*, 2016, 13(1):64-66.
  - 11 Dolan RD, Mensorley ST, Mcmillan DC, et al. Attitudes of surgeons to the use of postoperative markers of the systemic inflammatory response following elective surgery[J]. *Ann Med Surg(Lond)*, 2017, 21:14-19.
  - 12 Watt DG, Horgan PG, Mcmillan DC. Routine clinical markers of the magnitude of the systemic inflammatory response after elective operation: a systematic review[J]. *Surgery*, 2015, 157(2):362-380.
  - 13 Marks JB. Perioperative management of diabetes[J]. *Am Fam Physician*, 2003, 67(1):93-100.

(收稿日期:2018-09-26)

(上接第 187 页)

- 20 Grytli HH, Fagerland MW, Fosså SD, et al. Association between use of beta-blockers and prostate cancer-specific survival: a cohort study of 3 561 prostate cancer patients with high-risk or metastatic disease [J]. *Eur Urol*, 2014, 65(3):635-641.
- 21 Jacobs CD, Chun SG, Yan J, et al. Aspirin improves outcome in high risk prostate cancer patients treated with radiation therapy[J]. *Cancer Biol Ther*, 2014, 15(6):699-706.
- 22 Jacobs EJ, Newton CC, Stevens VL, et al. Daily aspirin use and prostate cancer-specific mortality in a large cohort of men with nonmetastatic prostate cancer[J]. *J Clin Oncol*, 2014, 32(33):3716-3722.
- 23 Dhillon PK, Kenfield SA, Stampfer MJ, et al. Aspirin use after a prostate cancer diagnosis and cancer survival in a prospective cohort[J]. *Cancer Prev Res(Phila)*, 2012, 5(10):1223-1228.
- 24 Nakashima J, Tachibana M, Horiguchi Y, et al. Serum interleukin 6 as a prognostic factor in patients with prostate cancer[J]. *Clin Cancer Res*, 2000, 6(7):2702-2706.
- 25 Kim Y, Jeon Y, Lee H, et al. The Prostate Cancer Patient Had Higher C-Reactive Protein Than BPH Patient [J]. *Korean J Urol*, 2013, 54(2):85-88.
- 26 Arthur R, Williams R, Garmo H, et al. Serum inflammatory markers in relation to prostate cancer severity and death in the Swedish AMORIS study[J]. *Int J Cancer*, 2018, 142(11):2254-2262.
- 27 Watson PA, Arora VK, Sawyers CL. Emerging mechanisms of resistance to androgen receptor inhibitors in prostate cancer[J]. *Nat Rev Cancer*, 2015, 15(12):701-711.

(收稿日期:2018-12-10)