

他汀类药物在肾癌防治中的研究进展

姚榆, 袁艺, 张桂铭

青岛大学附属医院泌尿外科, 山东 青岛 266003

摘要: 3-羟基-3-甲基戊二酸单酰辅酶 A (HMG-CoA) 还原酶抑制剂, 通常称为他汀类药物, 因其降低内源性胆固醇的确切作用而被广泛应用于心脑血管疾病、高脂血症等的治疗。除了对胆固醇合成的抑制作用以外, 他汀类药物还具有促凋亡、抗血管生成和免疫调节作用, 可以有效阻止肿瘤细胞生长。本文主要就他汀类药物在肾癌防治中的研究进展及争议等进行综述。

关键词: 他汀类药物; 肿瘤; 肾细胞癌; 凋亡; 胆固醇; 心脑血管疾病; 高脂血症

中图分类号: R737.11 **文献标识码:** A **文章编号:** 1674-8182(2023)01-0152-04

Research progress of statins in prevention and treatment of renal cell carcinoma

YAO Yu, YUAN Yi, ZHANG Gui-ming

Department of Urology, The Affiliated Hospital of Qingdao University, Qingdao, Shandong 266003, China

Corresponding author: ZHANG Gui-ming, E-mail: zhangguiming9@126.com

Abstract: 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme-A (HMG-CoA) reductase inhibitors, commonly known as statins, are widely used in the treatment of hyperlipidemia and cardio-vascular diseases due to their precise role in reducing endogenous cholesterol. In addition to the inhibition of cholesterol synthesis, statins also have the effects of promoting apoptosis, anti-angiogenesis and immune regulation, which can effectively prevent the growth of tumor cells. This paper reviews the research progress and controversy of statins in the prevention and treatment of renal cell carcinoma.

Keywords: Statins; Tumor; Renal cell carcinoma; Apoptosis; Cholesterol; Cardio-cerebrovascular disease; Hyperlipidemia

Fund program: Natural Science Foundation of Shandong Province (ZR2021MH354); Qingdao Medical and Health Research Plan (2021-WJZD170)

肾细胞癌, 简称肾癌, 是泌尿生殖系统第二常见的恶性肿瘤, 占成人所有恶性肿瘤的 2%~3%^[1]。其发病率和死亡率以每十年 2%~3% 的速率增长^[2]。美国癌症协会的最新数据显示, 2022 年, 美国新发肾癌患者 79 000 例, 死亡肾癌患者 13 920 例, 发病率位列男性恶性肿瘤的第 6 位, 女性恶性肿瘤的第 9 位^[3]。对肾癌的治疗目前主要方法是手术切除, 但是约 25% 的患者在初次就诊时就已发现远处转移^[4], 即使行手术治疗, 术后的复发率仍然很高, 5 年生存率不足 10%^[5]。对于晚期肾癌患者, 传统的免疫治疗或放化疗的效果并不尽如人意。虽然抗血管生成类靶向药物对于肾癌的治疗有一定作用, 但对于其缓解及治愈仍然是一个挑战^[4]。他汀类药物是一种 3-羟基-3-甲基戊二酸单酰辅酶 A (HMG-CoA) 还原酶抑制剂, 以抑制胆固醇合成中的限速步骤而闻名^[6]。他汀类药物现在被广泛用于治疗高胆固醇血症患者, 在心脑血管疾病患者中广泛应用^[7]。人血浆胆固醇的来源是饮食摄入或细胞合成, 他汀类药物通过减少胆固醇生物细胞合成和诱导低密

度脂蛋白 (LDL) 受体表达的变化来降低血浆胆固醇水平^[8]。除在降低胆固醇方面的作用外, 他汀类药物已被证明可以用于预防和治疗癌症^[9]。因此, 他汀类药物的抗癌机制备受关注。其中, 研究最广泛的是甲羟戊酸途径。甲羟戊酸途径调控包括癌细胞在内的所有细胞生长, 细胞对甲羟戊酸途径的需求增多也是肿瘤发生的标志之一, 因此, 靶向阻断甲羟戊酸途径可能是他汀类药物抗肿瘤的重要机制之一^[10]。除甲羟戊酸途径之外, 他汀类药物的其他多种抗癌机制也陆续被发现。目前对他汀类药物在肿瘤防治方面的研究越来越多, 并且许多研究表明他汀类药物对肾癌的预后改善也有相关作用^[11-12]。本文就近年来有关他汀类药物在肾癌方面的应用进展及争议进行综述。

1 他汀类药物抗肾癌作用的机制

1.1 他汀类药物抑制肾癌细胞增殖 细胞膜的结构成分中包含胆固醇, 细胞生长的过程与胆固醇的合成途径密切相关。

DOI: 10.13429/j.cnki.cjcr.2023.01.032

基金项目: 山东省自然科学基金 (ZR2021MH354); 青岛市医药卫生科研计划 (2021-WJZD170)

通信作者: 张桂铭, E-mail: zhangguiming9@126.com

出版日期: 2023-01-20

肿瘤细胞为满足快速增殖的物质需求,加强了胆固醇的合成。他汀类药物通过抑制 HMG-CoA 还原酶能够抑制甲羟戊酸的合成,而甲羟戊酸是许多调节细胞周期产物的前体,这些产物包括多萜醇、香叶基焦磷酸(GGPP)和法尼基焦磷酸(FPP)。GGPP 和 FPP 可引起细胞内 G 蛋白 Ras 和 Rho 的异戊二烯化,该反应由法尼基转移酶(FTase) I 和香叶基转移酶(GTases) I 和 II 介导。数百种信号蛋白的定位、膜锚定和功能都取决于 Ras 和 Rho 的异戊二烯化,它们参与许多重要的细胞内信号通路,并且有广泛的调节细胞功能,例如细胞内吞、胞吐、分化、细胞骨架重排和收缩、迁移、凋亡和增殖。他汀类药物的抑制作用会耗尽细胞中的多萜醇、GGPP 和 FPP,这个过程会干扰 Ras 和 Rho 家族 GTP 酶的功能,从而阻断肿瘤细胞的增殖^[13]。Thompson 等^[14]研究表明,用辛伐他汀处理过的 VHL 缺陷的肾癌 RCC4 细胞系,随着辛伐他汀浓度增高,RCC4 细胞的增殖被抑制的程度也提高;之后又进行了克隆形成实验,外源性的增加 GGPP,去验证经过氟伐他汀处理的 RCC4 细胞中 GTP 酶的异戊二烯化能否被挽救,结果表明,外源性加入 GGPP 后,GTP 酶的异戊二烯化重现,说明他汀类药物抑制细胞增殖是通过抑制 GTP 酶异戊二烯化发挥作用。随后又使用同样的方法,Rho/Rho 相关卷曲螺旋形成蛋白激酶(ROCK)通路的活性也被外源性加入花生四烯酸产生的 ROCK 所挽救,说明他汀类药物同样对 Rho/ROCK 途径有抑制作用。

1.2 他汀类药物诱导肾癌细胞凋亡 他汀类药物可以通过抑制蛋白激酶 B/雷帕霉素靶蛋白(Akt/mTOR)通路以及调节促凋亡蛋白诱导细胞凋亡^[15]。他汀类药物可抑制抗凋亡 Bcl-2、Bcl-XL 和 Survivin 蛋白的表达,上调促凋亡 BAX 蛋白,还可直接诱导 caspase-3/7/8/9 蛋白酶生成^[16]。他汀类药物通过多种机制降低 Bcl-2 蛋白表达并激活不同的半胱氨酸蛋白酶(caspase)。活化的 caspase-8 和 caspase-10 进一步促进前 caspase-3 转化为活化的 caspase-3,从而增加裂解的聚腺苷酸二磷酸核糖聚合酶(PARP)-1 水平。此外,Bcl-2 表达降低导致对 Bax/Bak 的抑制作用降低。这些 Bax/Bak 二聚体刺激线粒体细胞色素 c 的释放,然后与前 caspase-9 结合,产生凋亡小体。凋亡小体将前 caspase-9 切割为活性 caspase-9,从而进一步激活效应因子 caspase-3。根据治疗剂量和持续时间,促凋亡蛋白和抗凋亡蛋白之间的不平衡会导致他汀类药物诱导的细胞死亡^[17]。mTOR 是介导真核细胞生长和增殖的磷酸肌醇-3-激酶(PI3K)/Akt 信号通路的重要组成部分。PI3K/Akt/mTOR 信号通路在包括肾癌在内的许多癌症中失调^[18]。Hussein-zadeh 等^[19]提出该通路的激活与肾细胞癌的转移侵袭和不良预后相关。mTOR 在肾癌细胞中存在异常表达,同时能够调控肾癌细胞的增殖,因此常常作为治疗肾癌的一个靶点^[20]。Fang 等^[21]研究表明,用辛伐他汀处理肾癌细胞系 A498 和 786-0 细胞后,肾癌细胞能够被诱导凋亡,且凋亡的发生具有剂量依赖性,又进一步证明辛伐他汀处理的肾癌细胞的凋亡及其抗转移活性伴随着 Akt/mTOR、ERK 和 JAK2/STAT3 通路的抑制。Woschek 等^[22]用辛伐他汀处理肾癌细胞

系 Caki-1 和 KTC-26 后发现细胞的 G1/G0 期显著增加,S 期降低,通过激活 caspase-3 和切割 PARP 诱导细胞凋亡,而通过在辛伐他汀治疗的肾细胞癌细胞中加入 MA 或 GGPP,则会消除辛伐他汀诱导的凋亡效应。Woodard 等^[23]研究显示,氟伐他汀能够阻断 Akt 的磷酸化或激活,导致 mTOR 下游靶物 p70 核糖体蛋白 S6(p70 S6)激酶的活性被抑制,进而导致程序性细胞死亡 4(PDCD4)表达的上调,PDCD4 是一种肿瘤抑制蛋白,对翻译启动因子 eIF4A 具有抑制作用,从而促进细胞凋亡。

1.3 他汀类药物对肾癌细胞迁移和侵袭的影响 他汀类药物不但可以通过阻断 G 蛋白的异戊二烯化实现抑制细胞增殖和诱发细胞凋亡的过程,还能够影响肿瘤细胞的迁移和侵袭。Fang 等^[21]用 siRNA 敲除 A498 细胞中的 Akt 和 ERK 的表达后,细胞侵袭和迁移受到明显抑制,而干扰后的 A498 细胞更能促进辛伐他汀对其的侵袭迁移作用的抑制。而后又通过验证表明白细胞介素(IL)-6 激活 JAK2/STAT3 通路的磷酸化,有利于肾癌的侵袭和转移,辛伐他汀能够抑制 IL-6 从而发挥抑制肾癌细胞转移和侵袭的作用。Engers 等^[24]报道 Rac1 是一种小的 GTP 结合蛋白,其能在人肾癌细胞侵袭中产生作用。激活的 Rac1 通过上调 TIMP-1 和 TIMP-2 来抑制人肾癌细胞系 ClearCa-28 的侵袭。Horiguchi 等^[25]检测了 Rac1 磷酸化水平的变化,发现氟伐他汀显著降低了 Rac1 的磷酸化,并显著抑制了体外肾癌细胞的侵袭性。Qiu 等^[26]研究表明辛伐他汀通过 DDX5/DUSP5 通路可以体外抑制肾癌细胞的活力、迁移和侵袭。

2 他汀类药物对肾癌发病率的影响

尽管他汀类药物在肿瘤发展中的保护作用存在合理的机制,但评估他汀类药物使用与癌症风险之间关联的流行病学研究一直存在争议。当前陆续开展了大量基于大规模人群的他汀类药物抗肿瘤作用的观察性研究,此类研究表明,他汀类药物可降低人群的肾癌发病率并改善预后。Khurana 等^[27]进行的一项在退伍军人中肾癌发病率和他汀类药物使用之间关系的研究,在 483 733 名研究对象中,34% 研究对象服用过他汀类药物,1 446 例被诊断为肾癌的患者中他汀类药物使用率只有 29.9%。他汀类药物的使用与肾癌患病风险降低显著相关($OR=0.52,95\% CI 0.45\sim 0.60$)。Liu 等^[28]在卫生专业人员随访中进行了他汀类药物使用与肾癌风险的随访,纳入 80 782 名女性和 37 869 名男性分别进行 14 年和 16 年的随访,最终确定 277 例肾癌病例(164 例女性和 113 例男性),在排除高血压这一混杂因素后,他汀类药物应用与女性肾癌风险降低显著相关。

但也有研究显示,他汀类药物的使用并没有使肾癌风险降低。Pottegård 等^[29]在基于 2002 年至 2012 年间丹麦所有经组织学验证的肾癌病例($n=4 606$)进行了一项全国性病例对照研究,结果并未发现长期使用他汀类药物对肾癌有化学预防作用的证据。类似的研究中都得出了相同的结论^[30-32]。因此,他汀类药物对于肾癌的预防作用停留在基础实验和某

些回顾性研究中,随机化的对照研究未显示疗效。彭渝等^[33]分析可能的原因,一是使用他汀类药物后,细胞内胆固醇减少,裂解并释放胆固醇调节元件结合蛋白(SREBPs),上调HMG-CoA还原酶(HMG-CoA reductase, HMGCR)促进胆固醇的生物合成,从而抵消了他汀类药物带来的获益;二是HMGCR在所有生长的细胞中均处于活跃状态,并不是肿瘤细胞所特有的代谢方式。因此,HMGCR可能并不是一个有效的抗肿瘤靶点。

3 他汀类药物对于肾癌患者预后的改善作用

Boegemann等^[34]在一项共557例转移性肾癌患者接受一线舒尼替尼治疗的研究中,发现他汀类药物使用者较不使用者的无进展生存期(PFS)显著延长,且客观缓解率(ORR)有更好的趋势。McKay等^[35]在一项II期和III期转移性肾癌临床试验数据的汇总中分析了他汀类药物使用者或非使用者并接受舒尼替尼、索拉非尼、阿昔替尼或西罗莫司等治疗患者的总生存期(OS)和PFS。在总体人群中,他汀类药物使用者的OS显著长于非使用者(中位数25.6个月对18.9个月; $HR=0.80, 95\%CI:0.66\sim0.97, P=0.025$)。Neumann等^[36]共纳入388例接受局部手术治疗的肾癌患者,在对肿瘤病理标本的组织微阵列进行免疫组织化学染色以检测Ki-67并进行半定量评估后,发现他汀类药物的使用与OS改善显著相关($P=0.009$),同时发现在使用他汀类药物的患者中,Ki-67的表达显著降低($P=0.013$)。Ki-67是一种众所周知的增殖标志物,并且Ki-67被证明可以独立预测癌症进展^[37]。Hamilton等^[38]在对1995年至2010年于纪念斯隆-凯特琳癌症中心接受部分或根治性肾切除术治疗的2608例局限性肾癌患者的队列研究中确认,699例(27%)在手术中使用了他汀类药物,与非使用者相比,他汀类药物的使用使术后进展风险降低33%($HR=0.67, 95\%CI:0.47\sim0.96, P=0.028$)。Haddad等^[39]纳入行局部肾癌手术的850例患者,回顾性记录了他汀类药物的使用情况,非使用者的5年无复发生存率(RFS)为77.9%,而使用者为87.6%($P=0.004$)。然而Nayan等^[40]对2000年至2014年在一家三级学术中心接受肾切除术的893名单侧M₀肾癌患者进行了回顾性分析,259例(29%)在手术前服用了他汀类药物,中位随访时间为47个月,他汀类药物的使用与无病生存期、癌症特异性生存期或OS均无显著相关性。因此,有关他汀类药物是否有改善肾癌患者预后的作用还需大规模前瞻性随机临床对照研究进一步探讨。

综上所述,他汀类药物是最初开发用于治疗心血管疾病的一类降脂药物。而近些年来,他汀类药物的抗肿瘤特性却持续受到了更多关注,随着对他汀类药物的深入研究,其抗肿瘤的机制已经在许多细胞实验和动物实验中被证实,虽然他汀类药物在临床研究中预防肾癌发病及改善预后的结果存在一些争议,但多数临床研究仍肯定了它在肾癌中的抗肿瘤特性,未来更需要多中心、前瞻性的临床研究来提供充分的临床证据去观察他汀类药物在肾癌中的疗效,以及更多基础研究向实际应用的转化。

利益冲突 无

参考文献

- [1] Labochka D, Moszczuk B, Kukwa W, et al. Mechanisms through which diabetes mellitus influences renal cell carcinoma development and treatment; a review of the literature[J]. Int J Mol Med, 2016, 38(6): 1887-1894.
- [2] Solarek W, Czamecka AM, Escudier B, et al. Insulin and IGFs in renal cancer risk and progression[J]. Endocr Relat Cancer, 2015, 22(5): R253-R264.
- [3] Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE, et al. Cancer statistics, 2022[J]. CA Cancer J Clin, 2022, 72(1): 7-33.
- [4] Barata PC, Ornstein MC, Garcia JA. The evolving treatment landscape of advanced renal cell carcinoma in patients progressing after VEGF inhibition[J]. J Kidney Cancer VHL, 2017, 4(2): 10-18.
- [5] Powles T, Staehler M, Ljungberg B, et al. Updated EAU guidelines for clear cell renal cancer patients who fail VEGF targeted therapy[J]. Eur Urol, 2016, 69(1): 4-6.
- [6] Osmak M. Statins and cancer: current and future prospects[J]. Cancer Lett, 2012, 324(1): 1-12.
- [7] 郭雷生,丁守坤,韩跃刚,等.他汀类药物强化治疗对首诊冠心病的糖尿病患者血脂和动脉内皮功能的影响[J].中华实用诊断与治疗杂志,2020,34(6):631-634.
Guo LS, Ding SK, Han YG, et al. Effect of intensive statin on the lipids and arterial endothelial function in diabetic patients with initially diagnosed coronary heart disease[J]. J Chin Pract Diagn Ther, 2020, 34(6): 631-634.
- [8] Jiang W, Hu JW, He XR, et al. Statins: a repurposed drug to fight cancer[J]. J Exp Clin Cancer Res, 2021, 40(1): 241.
- [9] Göbel A, Rauner M, Hofbauer LC, et al. Cholesterol and beyond-The role of the mevalonate pathway in cancer biology[J]. Biochim Biophys Acta Rev Cancer, 2020, 1873(2): 188351.
- [10] Juarez D, Fruman DA. Targeting the mevalonate pathway in cancer[J]. Trends Cancer, 2021, 7(6): 525-540.
- [11] Nielsen SF, Nordestgaard BG, Bojesen SE. Statin use and reduced cancer-related mortality[J]. N Engl J Med, 2013, 368(6): 576-577.
- [12] Kaffenberger SD, Lin-Tsai O, Stratton KL, et al. Statin use is associated with improved survival in patients undergoing surgery for renal cell carcinoma[J]. Urol Oncol, 2015, 33(1): 21. e11-21. e17.
- [13] Roy M, Kung HJ, Ghosh PM. Statins and prostate cancer: role of cholesterol inhibition vs. prevention of small GTP-binding proteins[J]. Am J Cancer Res, 2011, 1(4): 542-561.
- [14] Thompson JM, Alvarez A, Singha MK, et al. Targeting the mevalonate pathway suppresses VHL-deficient CC-RCC through an HIF-dependent mechanism[J]. Mol Cancer Ther, 2018, 17(8): 1781-1792.
- [15] Spampinato C, De Maria S, Sarnataro M, et al. Simvastatin inhibits cancer cell growth by inducing apoptosis correlated to activation of Bax and down-regulation of BCL-2 gene expression[J]. Int J Oncol, 2012, 40(4): 935-941.

- [16] Iannelli F, Lombardi R, Milone MR, et al. Targeting mevalonate pathway in cancer treatment: repurposing of statins[J]. *Recent Pat Anticancer Drug Discov*, 2018, 13(2): 184-200.
- [17] Ahmadi M, Amiri S, Pecic S, et al. Pleiotropic effects of statins; a focus on cancer[J]. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*, 2020, 1866(12): 165968.
- [18] Benjamin D, Colombi M, Moroni C, et al. Rapamycin passes the torch: a new generation of mTOR inhibitors[J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2011, 10(11): 868-880.
- [19] Husseinzadeh HD, Garcia JA. Therapeutic rationale for mTOR inhibition in advanced renal cell carcinoma[J]. *Curr Clin Pharmacol*, 2011, 6(3): 214-221.
- [20] Pal SK, Quinn DI. Differentiating mTOR inhibitors in renal cell carcinoma[J]. *Cancer Treat Rev*, 2013, 39(7): 709-719.
- [21] Fang ZQ, Tang YQ, Fang JJ, et al. Simvastatin inhibits renal cancer cell growth and metastasis via AKT/mTOR, ERK and JAK2/STAT3 pathway[J]. *PLoS One*, 2013, 8(5): e62823.
- [22] Woschek M, Kneip N, Jurida K, et al. Simvastatin reduces cancerogenic potential of renal cancer cells via geranylgeranyl pyrophosphate and mevalonate pathway [J]. *Nutr Cancer*, 2016, 68(3): 420-427.
- [23] Woodard J, Sassano A, Hay N, et al. Statin-dependent suppression of the Akt/mammalian target of rapamycin signaling cascade and programmed cell death 4 up-regulation in renal cell carcinoma[J]. *Clin Cancer Res*, 2008, 14(14): 4640-4649.
- [24] Engers R, Springer E, Michiels F, et al. Rac affects invasion of human renal cell carcinomas by up-regulating tissue inhibitor of metalloproteinases(TIMP)-1 and TIMP-2 expression[J]. *J Biol Chem*, 2001, 276(45): 41889-41897.
- [25] Horiguchi A, Sumitomo M, Asakuma J, et al. 3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme a reductase inhibitor, fluvastatin, as a novel agent for prophylaxis of renal cancer metastasis [J]. *Clin Cancer Res*, 2004, 10(24): 8648-8655.
- [26] Qiu Y, Zhao YK, Wang H, et al. Simvastatin suppresses renal cell carcinoma cells by regulating DDX5/DUSP5 [J]. *Scand J Urol*, 2021, 55(4): 337-343.
- [27] Khurana V, Caldito G, Ankem M. Statins might reduce risk of renal cell carcinoma in humans: case-control study of 500 000 veterans [J]. *Urology*, 2008, 71(1): 118-122.
- [28] Liu W, Choueiri TK, Cho E. Statin use and the risk of renal cell carcinoma in 2 prospective US cohorts[J]. *Cancer*, 2012, 118(3): 797-803.
- [29] Pottg ard A, Clark P, Friis S, et al. Long-term use of statins and risk of renal cell carcinoma: a population-based case-control study [J]. *Eur Urol*, 2016, 69(5): 877-882.
- [30] Jacobs EJ, Newton CC, Thun MJ, et al. Long-term use of cholesterol-lowering drugs and cancer incidence in a large United States cohort[J]. *Cancer Res*, 2011, 71(5): 1763-1771.
- [31] Chiu HF, Kuo CC, Kuo HW, et al. Statin use and the risk of kidney cancer: a population-based case-control study [J]. *Expert Opin Drug Saf*, 2012, 11(4): 543-549.
- [32] Zhang XL, Liu M, Qian J, et al. Statin use and risk of kidney cancer: a meta-analysis of observational studies and randomized trials [J]. *Br J Clin Pharmacol*, 2014, 77(3): 458-465.
- [33] 彭渝,周福祥,梁后杰.靶向肿瘤胆固醇代谢:机遇与挑战[J].*肿瘤代谢与营养电子杂志*,2022,9(1):12-17.
Peng Y, Zhou FX, Liang HJ. Targeting cholesterol metabolism in cancer: opportunities and challenges [J]. *Electron J Metab Nutr Cancer*, 2022, 9(1): 12-17.
- [34] Boegemann M, Schlack K, Rink M, et al. Effect of comorbidities/comedications on sunitinib outcomes for metastatic renal cell carcinoma: the STAR-TOR registry [J]. *Future Oncol*, 2020, 16(35): 2939-2948.
- [35] McKay RR, Lin X, Albiges L, et al. Statins and survival outcomes in patients with metastatic renal cell carcinoma[J]. *Eur J Cancer*, 2016, 52: 155-162.
- [36] Neumann E, Klaiber P, Freitag K, et al. Assessment of concomitant non-oncologic medication in patients with surgically treated renal cell carcinoma: impact on prognosis, cell-cycle progression and proliferation[J]. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2019, 145(7): 1835-1843.
- [37] Yang C, Zhang J, Ding M, et al. Ki67 targeted strategies for cancer therapy[J]. *Clin Transl Oncol*, 2018, 20(5): 570-575.
- [38] Hamilton RJ, Morilla D, Cabrera F, et al. The association between statin medication and progression after surgery for localized renal cell carcinoma[J]. *J Urol*, 2014, 191(4): 914-919.
- [39] Haddad AQ, Jiang L, Cadeddu JA, et al. Statin use and serum lipid levels are associated with survival outcomes after surgery for renal cell carcinoma[J]. *Urology*, 2015, 86(6): 1146-1152.
- [40] Nayan M, Finelli A, Jewett MAS, et al. Statin use and kidney cancer outcomes: a propensity score analysis[J]. *Urol Oncol Semin Orig Investig*, 2016, 34(11): 487.e1-487.e6.

收稿日期:2022-03-31 修回日期:2022-06-22 编辑:李方