

咖啡对肾癌与肾结石的影响

张佳翔 谷欣权

吉林大学中日联谊医院 吉林长春 130000

吉林大学中日联谊医院 吉林长春 130000

摘要：咖啡是全球最受欢迎和消费最广泛的饮料之一，因为它对中枢神经系统的刺激作用以及它的味道和香气。咖啡是800多种挥发性化合物的复杂混合物，而咖啡因是其中的主要成分。在过去的几年里，由于其更广为人知的药理学，咖啡逐渐转向对健康不那么负面的位置。例如，一杯咖啡中的咖啡因似乎通过拮抗腺苷受体来发挥其大部分作用。流行病学研究和实验研究中的新方法表明，喝咖啡可能有助于预防几种慢性疾病，包括2型糖尿病和肝病。大多数前瞻性队列研究并未发现咖啡消费与心血管疾病风险显著增加有关。还有证据表明，在某些方面，不含咖啡因的咖啡可能具有与普通咖啡相似的好处，这表明除了咖啡因外，其他成分也有助于保护健康。对于饮用适量咖啡（3-4杯/天，提供300-400毫克/天的咖啡因）的成年人，几乎没有健康风险的证据，但有一些健康益处的证据^[1]。值得一提的是已经有许多学者研究了咖啡与肾脏疾病的关联，本文简单介绍咖啡与肾结石及肾癌的关联。

关键词：咖啡；肾癌；肾结石；分子机制

一、咖啡减少肾结石发病风险

肾结石是由化学晶体[草酸钙(CaOx)、磷酸钙等]在肾脏内沉积引起的常见疾病。肾结石的切除可以通过冲击波碎石术、输尿管镜检查、经皮肾镜取石术和其他外科手术来完成^[2-5]。然而，结石碎石后复发率很高。有研究表明50%的结石形成者在取石后10年内复发结石^[6, 7]。因此，制定有效的策略来防止新的或复发的结石形成至关重要。近年来从生活习惯入手来预防肾结石已经成为一个热门话题。而有文献表明，咖啡因的摄入极有可能会减少结石的发生风险^[8]。而咖啡因是通过何种机制减少结石的发生呢？据以往文献可知泌尿系结石是由矿化晶体在肾脏内沉积引起的，这些晶体后来变成结石。草酸钙单水合物(COM)是结石基质中最常见的矿化晶体。而减少结石发生一种策略是直接调节COM结晶、晶体生长、晶体聚集和晶体粘附到肾小管上皮细胞

上^[9-11]。有研究表明，草酸钙单水合物(COM)晶体结合蛋白(例如膜联蛋白A1、 α -烯醇化酶、热休克蛋白90(HSP90))在肾小管上皮细胞的顶膜上作为潜在的晶体受体，对COM晶体粘附在细胞的顶端表面、管内COM晶体保留以及随后的结石形成具有重要作用。有趣的是，这些潜在的COM晶体受体的表达可能被结石调节剂或风险因素改变。例如，高钙状态增加了肾小管上皮细胞顶膜上的表面膜联蛋白A1，而高草酸盐条件增加了肾小管上皮细胞顶膜上的表面 α -烯醇化酶^[12-15]。而Peerapen, P等人则通过一项体外实验表明，咖啡因不会影响总草酸钙单水合物(COM)结晶产物(即晶体质量)和晶体生长。然而，它可以通过增加钙的分泌或排泄来减少细胞内钙的储存，导致膜联蛋白A1从顶膜转位到细胞质中，最终降低肾小管上皮细胞的COM晶体结合能力。这些体外数据至少可以部分解释含咖啡因饮料的消费与肾结石形成风险降低的关联^[16]。然而即使有来自这些体外研究的证据，也需要更深入的信息和知识来了解咖啡因对肾结石形成的预防作用。此外，不含咖啡因的咖啡也与肾结石发病率降低有关，这一事实导致了另一种假设，即咖啡中的其他生物活性化合物(例如三角碱)也可能对肾结石疾病产生类似的保护作用。因此，肾结石研究领域需要更多的研究，以达到预防新发和复发性肾结石形

作者简介：张佳翔(1998.9—)，男，汉族，陕西西安人，吉林大学中日联谊医院泌尿外科在读硕士，研究方向：泌尿外科疾病。

通讯作者：谷欣权，男，主任医师，吉林大学中日联谊医院泌尿外科一病区主任，博士生导师，电子信箱：guxq@jlu.edu.cn。

成的最终目标^[8]。

二、咖啡减少肾癌发生的风险

肾癌，典型的“三联征”表现为血尿、腰痛和肿块。但随着影像学技术的发展，只有少数患者表现为典型的三联征，大多数患者则是通过影像学体检发现的。肾癌是一种全球发病率不断上升的疾病，估计每年有40万新发病例，全球死亡率每年接近17.5万例。目前的预测表明，发病率在未来十年将继续增加，这凸显了应对这一重大全球卫生趋势的紧迫性。肾癌的主要危险因素，包括糖尿病、吸烟、肥胖、高血压和职业接触有害物质等^[17]。而近期有研究表明咖啡可以减低肾癌的发病风险，咖啡降低肾癌发生的机制尚未完全阐明，目前以下机制可能与咖啡降低肾癌的风险相关。细胞凋亡是一种程序性细胞死亡，对于组织稳态的正常发育和维持至关重要，其特征是细胞质收缩和核凝聚。迄今为止，已经描述了死亡受体通路和线粒体通路，许多治疗药物通过诱导凋亡细胞死亡来消除肿瘤细胞。Min Jung Choi等人通过体外研究表明咖啡中的咖啡醇（Cafestol）能够诱导肾癌Caki细胞的凋亡，咖啡醇是咖啡豆中的主要化合物之一，咖啡醇主要通过1.降低Caki细胞线粒体膜电位2.半胱氨酸蛋白酶（Caspase3）的激活3.细胞色素C的释放4.下调抗凋亡蛋白（Bcl-2、Bcl-xl、Mcl-1和CFLIP）5.AKT磷酸化来诱导肾癌Caki细胞凋亡从而减少肾癌的发生^[18]。此外，咖啡摄入量与更高的胰岛素敏感性和较低的2型糖尿病风险有关，这是另一个肾癌危险因素^[19]。最后，咖啡摄入可以通过增加尿量来稀释肾上皮细胞中致癌物的浓度^[20]。由此可见咖啡有极大可能预防肾癌，然而此类实验较少，需要更多观察性研究和实验来进一步明确咖啡和肾癌的关系。

综上所述，适量的咖啡摄入极可能减少肾结石和肾癌的发生风险，然而鉴于目前临床数据有限，其确切的关系及机制还有待进一步研究。咖啡作为一种廉价且受大众喜爱的饮品已被越来越多的领域发现对健康有益，有文献表示咖啡可以减少心脑血管疾病和糖尿病的发生^[21]。更有文献表明咖啡可能与多种癌症呈负相关^[22]。随着现在人们健康观念的提高，越来越多的人开始注重平时的生活习惯，而咖啡有待于在未来被进一步挖掘其成分与预防人类相关疾病的关联。

参考文献

[1]Nieber K. The Impact of Coffee on Health. *Planta*

Med. 2017 Nov;83(16):1256–1263. doi: 10.1055/s-0043-115007. Epub 2017 Jul 4. PMID: 28675917.

[2]Barnela SR, Soni SS, Saboo SS, Bhansali AS. Medical management of renal stone. *Indian J Endocrinol Metab* 2012;16:236 – 9.

[3]Knoll T, Buchholz N, Wendt-Nordahl G. Extracorporeal shockwave lithotripsy vs. percutaneous nephrolithotomy vs. flexible ureterorenoscopy for lower-pole stones. *Arab J Urol* 2012;10:336 – 41.

[4]El Hussein T, Buchholz N. The role of open stone surgery. *Arab J Urol* 2012;10:284 – 8.

[5]Srisubut A, Potisat S, Lojanapiwat B, Setthawong V, Laopaiboon M. Extracorporeal shock wave lithotripsy (ESWL) versus percutaneous nephrolithotomy (PCNL) or retrograde intrarenal surgery (RIRS) for kidney stones. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;CD007044.

[6]Ferraro P. M., Curhan G. C., D'Addessi A. & Gambaro G. Risk of recurrence of idiopathic calcium kidney stones: analysis of data from the literature. *J Nephrol* (2016).

[7]Hyams E. S. & Matlaga B. R. Economic impact of urinary stones. *Transl. Androl Urol.* 3, 278 – 283 (2014).

[8]Peerapen P, Thongboonkerd V. Caffeine in Kidney Stone Disease: Risk or Benefit? *Adv Nutr.* 2018 Jul 1;9(4):419–424. doi: 10.1093/advances/nmy016. PMID: 30032225; PMCID: PMC6054181.

[9]Kanlaya R., Singht N. & Thongboonkerd V. EGCG decreases binding of calcium oxalate monohydrate crystals onto renal tubular cells via decreased surface expression of alpha-enolase. *J Biol. Inorg. Chem.* 21, 339 – 346 (2016).

[10]Chutipongtanate S. & Thongboonkerd V. Phosphate inhibits calcium oxalate crystal growth and crystallization through reducing free calcium ions: a morphological analysis and calcium consumption assay. *Clin. Chem. Lab Med.* 50, 1697 – 1698 (2012).

[11]Ferraro P. M., Taylor E. N., Gambaro G. & Curhan G. C. Caffeine intake and the risk of kidney stones. *Am. J Clin. Nutr.* 100, 1596 – 1603 (2014).

[12]Chutipongtanate S., Fong-ngern K., Peerapen P. & Thongboonkerd V. High calcium enhances calcium oxalate crystal binding capacity of renal tubular cells via increased surface annexin A1 but impairs their proliferation and healing.

J Proteome. Res. 11, 3650 – 3663 (2012).

[13]Kanlaya R., Fong-ngern K. & Thongboonkerd V. Cellular adaptive response of distal renal tubular cells to high-oxalate environment highlights surface alpha-enolase as the enhancer of calcium oxalate monohydrate crystal adhesion. J Proteomics 80C, 55 – 65 (2013).

[14]Fong-ngern K., Sueksakit K. & Thongboonkerd V. Surface heat shock protein 90 serves as a potential receptor for calcium oxalate crystal on apical membrane of renal tubular epithelial cells. J Biol. Inorg. Chem. 21, 463 – 474 (2016).

[15]Changtong C. et al. In vitro evidence of the promoting effect of testosterone in kidney stone disease: A proteomics approach and functional validation. J Proteomics 144, 11 – 22 (2016).

[16]Peerapen, P. and Thongboonkerd, V. Caffeine prevents kidney stone formation by translocation of apical surface annexin A1 crystal-binding protein into cytoplasm: In vitro evidence. Sci. Rep. 6, 38536; doi: 10.1038/srep38536 (2016).

[17]Cirillo L, Innocenti S, Becherucci F. Global epidemiology of kidney cancer. Nephrol Dial Transplant. 2024 May 31;39(6):920–928. doi: 10.1093/ndt/gfae036. PMID: 38341277.

[18]Choi MJ, Park EJ, Oh JH, Min KJ, Yang ES, Kim

YH, Lee TJ, Kim SH, Choi YH, Park JW, Kwon TK. Cafestol, a coffee-specific diterpene, induces apoptosis in renal carcinoma Caki cells through down-regulation of anti-apoptotic proteins and Akt phosphorylation. Chem Biol Interact. 2011 Apr 25;190(2–3):102–8. doi: 10.1016/j.cbi.2011.02.013. Epub 2011 Feb 18. PMID: 21334318.

[19]Van Dam RM, Feskens EJ. (2002) Coffee consumption and risk of type 2 diabetes mellitus. Lancet. 360: 1477 – 8.

[20]Lee JE, Hunter DJ, Spiegelman D, et al. (2007) Intakes of coffee, tea, milk, soda and juice and renal cell cancer in a pooled analysis of 13 prospective studies. Int J Cancer. 121: 2246 – 53.

[21]Ranheim T, Halvorsen B. Coffee consumption and human health—beneficial or detrimental?—Mechanisms for effects of coffee consumption on different risk factors for cardiovascular disease and type 2 diabetes mellitus. Mol Nutr Food Res. 2005 Mar;49(3):274–84. doi: 10.1002/mnfr.200400109. PMID: 15704241.

[22]Nigra AD, Teodoro AJ, Gil GA. A Decade of Research on Coffee as an Anticarcinogenic Beverage. Oxid Med Cell Longev. 2021 Sep 15;2021:4420479. doi: 10.1155/2021/4420479. PMID: 34567408; PMCID: PMC8460369.