

阿司匹林与结直肠癌预防

Aspirin in the Prevention of Colorectal Cancer
YU Xin-rui, SONG Hui, ZHOU Li-ying

于新蕊, 宋辉, 周立颖 (白求恩医学院药理学教研室, 河北 石家庄 050081)

摘要: 已有多项研究表明阿司匹林预防用药可降低患结直肠癌的风险, 但其预防效果受诸多因素影响, 如人群特征、COX-2 表达、用药剂量、时间及肿瘤部位等。全文就阿司匹林预防结直肠癌危险的研究现状及相关影响因素作一分析。

关键词: 阿司匹林; 结直肠癌; 预防

中图分类号: R735.3⁺5; R735.3⁺7 **文献标识码:** A

文章编号: 1004-0242(2012)09-0682-04

结直肠癌(colorectal cancer, CRC)是我国及西方国家常见的恶性肿瘤, 全球每年约有60万人死于CRC^[1]。虽然目前对CRC的早期诊断和治疗已取得较大进展, 但晚期CRC的5年生存率仍不容乐观^[2], 这使得对CRC有效预防措施的研究显得尤其重要。现已有证据表明应用阿司匹林可降低CRC风险, 但阿司匹林降低CRC风险受各种因素影响, 本文就近期相关研究作一综述。

1 预防结直肠癌

Garcia-Albeniz 等^[1]对5项心血管疾病预防随机对照试验进行群体分析显示, 在8~10年间口服任何剂量的阿司匹林可使患CRC风险下降24%, 与CRC相关的死亡率下降35%; 对8项同类试验进行荟萃分析显示, 口服任何剂量的阿司匹林5年后可使包括CRC在内的所有癌症死亡风险下降21%。

Chan 等^[3]分析4项心血管疾病预防随机试验, 涉及14 000例患者, 对其长期追踪结果进行群体性分析, 口服阿司匹林5年左右可使20年间CRC死亡率降低34%; 对4项腺瘤预防随机试验中涉及的

3 000例具有结直肠腺瘤史或腺癌史的患者进行荟萃分析, 结果显示阿司匹林使腺癌复发率下降17%, 其中晚期腺癌复发率下降28%; 在对具有Lynch综合征(一种遗传性CRC综合征)患者的临床试验中, 阿司匹林显示出明显益处, 这一群体服用阿司匹林治疗至少2年, 其CRC 5年风险下降 $\geq 50\%$ 。有研究表明, 服用阿司匹林可使CRC患者生存率提高。

2 不同人群间阿司匹林降低结肠癌风险差异

阿司匹林可降低结肠癌风险, 但这种影响在不同人群间可能存在差异。

在美国分别始于1980年和1992年的两项研究中, 对139 310例受试者追踪26年, 其中1 701例发生结肠癌, 分析其体质指数(BMI)、体力、血浆中C-肽水平对阿司匹林—结肠癌关系的影响, 结果发现, 在正常体重和肥胖人群组, 规范使用阿司匹林与不用者相比, 其相对危险度(RR)为0.74~0.75; 规范使用阿司匹林时, 在低体力组的RR为0.86(95%CI: 0.66~1.11), 高体力组RR为0.67(95%CI: 0.58~0.77); 在血浆低C-肽组多变量RR为0.74 (95%CI: 0.50~1.10), 高C-肽组RR为0.65(95%CI: 0.46~0.92)。提示

收稿日期: 2012-03-06
E-mail: tll666678@sina.com

BMI、体力水平或血浆 C-肽水平不影响阿司匹林—结肠癌之间的关系^[4]。

一项大型前瞻性研究^[5],对 301 240 名受试者(平均年龄 62.8 岁,其中 26 994 名有 CRC 家族史)追踪 10 年,共有 3 894 例发生 CRC,其中有 CRC 家族史者 372 例,与不用药者相比,不管是使用阿司匹林($HR=0.91, 95\%CI:0.85\sim0.98$)还是其他非甾体类抗炎药(NSAID)($HR=0.82, 95\%CI:0.77\sim0.87$)均可降低 CRC 风险,每日服用阿司匹林可降低远端结肠癌($HR=0.84, 95\%CI:0.71\sim0.99$)和直肠癌($HR=0.76, 95\%CI:0.64\sim0.90$)风险。在有 CRC 家族史的受试者中,每日服阿司匹林可降低直肠癌风险($HR=0.38, 95\%CI:0.19\sim0.78$),但对患结肠癌风险可能没有影响。

家族性腺瘤样息肉病(FAP)多发于年轻人,如果不治疗,100%会发展成 CRC 并导致死亡。一项为期 1~12 年的国际、多中心、随机、安慰剂对照试验^[6],对 206 名年龄在 10~21 岁的 FAP 患者随机给予阿司匹林(600mg/d)或安慰剂,用内镜检查直肠和乙状结肠处的息肉数量和大小。结果发现,阿司匹林可降低直肠和乙状结肠处的息肉数量(与不用阿司匹林者相比, $RR=0.77, 95\%CI:0.54\sim1.10$);也可以缩小息肉体积,治疗 1 年左右时,服用阿司匹林者和不用者,息肉体积分别为 $3.8mm^3$ 、 $5.5mm^3$ ($P=0.09$),治疗>1 年时分别为 $3.0mm^3$ 、 $6.0mm^3$ ($P=0.02$)。说明每日服 600mg 阿司匹林可降低息肉风险。

腺瘤样息肉是结直肠癌前病变,一些增生性息肉也有可能癌变。使用阿司匹林和其他 NSAID 可降低腺瘤样息肉的风险。一项基于结肠镜检查的病例对照研究探讨了阿司匹林对增生性息肉的影响,该研究包含 2 028 例息肉患者(1 529 例腺瘤样和 499 例增生样)和 3 431 例非息肉对照者。结果显示,应用小剂量阿司匹林、常规阿司匹林和阿司匹林以外的 NSAID 均可降低腺瘤样息肉的风险($OR=0.79, 95\%CI:0.66\sim0.93$; $OR=0.73, 95\%CI:0.58\sim0.90$; $OR=0.67, 95\%CI:0.53\sim0.86$)。小剂量阿司匹林也可降低增生样息肉的风险($OR=0.74, 95\%CI:0.56\sim0.97$)。规范使用任何 NSAID(每周少于 7 个剂量单位,7 个剂量单位和大于 7 个剂量单位)与腺瘤样息肉风险间存在量效关系,但在增生样息肉风险间未发现这种关系。该项研究说明应用 NSAID 可降低发

生腺瘤样息肉的风险,但规范使用阿司匹林可能与增生样息肉的发生风险无关^[7]。

3 阿司匹林与 COX-2

结直肠腺瘤是 CRC 的先兆,也是评价化学药物治疗效果的一个指标。在绝大多数 CRC 和腺瘤患者体内 COX-2 水平明显增加。COX-2 过度表达可增加在血管生成、细胞增殖、迁移以及凋亡过程中起作用的前列腺素的合成,从而与致癌作用密切相关。这一点可以解释作为 COX-2 抑制剂的阿司匹林在预防 CRC 中的效用^[8]。有研究表明,使用阿司匹林可降低 CRC 风险,提高生存率,特别是对 COX-2 过度表达的 CRC 患者^[9]。

4 阿司匹林用药剂量、时间及肿瘤部位等的关系

Burn 等^[10]研究表明,对遗传性 CRC 携带者给予阿司匹林 600mg/d,平均用药 25 个月,追踪 55.7 个月后,CRC 发生率显著降低。

针对每日服可溶性阿司匹林 1 年可显著降低结直肠腺瘤复发的研究结果,Benamouzig 等^[11]探索了每日服低剂量赖氨匹林 4 年对腺瘤复发的影响,将 272 例未长期使用阿司匹林的结直肠腺瘤患者随机分成 3 组,分别给予 160mg/d ($n=73$)、300mg/d ($n=67$)赖氨匹林和安慰剂($n=132$),追踪 4 年后,对 185 例受试者(低剂量药物组 55 例,高剂量药物组 47 例,安慰剂组 83 例)的结肠镜检查结果进行分析,与安慰剂组相比,阿司匹林组腺瘤至少复发一次的比例无差异[42/102(41%) vs 33/83(40%)],腺瘤样息肉大小也无差异($3.1\pm5.8mm^3$ vs $3.4\pm6.2mm^3$)。晚期腺瘤复发比例在阿司匹林组为 10%(10/102),在安慰剂组为 7%(7/83),无明显差异。表明口服低剂量阿司匹林 1 年可显著降低腺瘤的复发率,而服用 4 年无此作用,原因可能是阿司匹林对息肉不同生长期的作用不同。

一项研究^[12]分析了使用 NSAID 与 CRC 风险之间的关系,2 279 例 CRC 患者,2 907 例对照者入组,将受试对象分为低剂量阿司匹林组(75mg),非阿司匹林 NSAID 组和任意 NSAID 组,每周用药>4

片并使用1个月以上。共有354例(15.5%)患者服用低剂量阿司匹林与526例(18.1%)对照比较,服用低剂量阿司匹林可降低CRC风险($OR=0.78, 95\%CI:0.65\sim0.92, P=0.004$),用药时间越长,益处越明显。这说明即使是低剂量阿司匹林(75mg/d)对CRC也有预防作用。

一项对4项随机阿司匹林/安慰剂对照试验(平均治疗6.0年)的追踪研究^[13]显示,平均追踪18.3年时,14033名受试者中有391例(2.8%)发生CRC。分析发现,阿司匹林使20年内结肠癌风险下降(发病率 $HR=0.76, 95\%CI:0.60\sim0.96, P=0.02$;死亡率 $HR=0.65, 95\%CI:0.48\sim0.88, P=0.005$),但对直肠癌无影响(发病率 $HR=0.90, 95\%CI:0.63\sim1.30, P=0.58$;死亡率 $HR=0.80, 95\%CI:0.50\sim1.28, P=0.35$)。进一步分析显示,阿司匹林可降低近侧结肠癌风险(发病率 $HR=0.45, 95\%CI:0.28\sim0.74, P=0.001$;死亡率 $HR=0.34, 95\%CI:0.18\sim0.66, P=0.001$),但对末端结肠癌无影响(发病率 $HR=1.10, 95\%CI:0.73\sim1.64, P=0.66$;死亡率 $HR=1.21, 95\%CI:0.66\sim2.24, P=0.54$);而且随着疗程的延长,这种益处更明显,如使用阿司匹林 ≥ 5 年能使近侧结肠癌风险下降大约70%(发病率 $HR=0.35, 95\%CI:0.20\sim0.63$;死亡率 $HR=0.24, 95\%CI:0.11\sim0.52, P<0.0001$),同时还能降低直肠癌风险(发病率 $HR=0.58, 95\%CI:0.36\sim0.92, P=0.02$;死亡率 $HR=0.47, 95\%CI:0.26\sim0.87, P=0.01$)。阿司匹林75~300mg/d给药5年,20年内致命性CRC危险绝对降低1.76%($95\%CI:0.61\sim2.91, P=0.001$),剂量 $>75mg/d$ 益处并未增加。但对一项荷兰的TIA试验长期追踪表明,30mg/d剂量比283mg/d发生致命性CRC的风险要高($OR=2.02, 95\%CI:0.70\sim6.05, P=0.15$)。该项研究说明长期服用 $>75mg/d$ 剂量的阿司匹林可降低CRC的远期发病率和死亡率,尤其是对通过乙状结肠镜检查或结肠镜检查均无法有效预防的近端结肠癌效果最明显。

一项前瞻性研究^[14]探讨了长期应用阿司匹林和NSAID在CRC预防中的作用。从1980年至2000年6月1日,对82911名女性进行追踪研究(前瞻性研究),追踪20年,共发生962例CRC。规范服用阿司匹林的妇女(≥ 2 片/周,325mg/片)与不规范使用者相比,CRC的多变量RR为0.77($95\%CI:0.67\sim0.88$);但即使用药10年,这种风险下降也並不显著

($P<0.001$)。服用阿司匹林的益处可能与剂量有关:与不用药者相比,每周服用0.5~1.5标准片者发生CRC的多变量RR为1.10($95\%CI:0.92\sim1.31$),服用2~5片者RR为0.89($95\%CI:0.73\sim1.10$),服用6~14片者RR为0.78($95\%CI:0.62\sim0.97$),而 >14 片者RR为0.68($95\%CI:0.49\sim0.95$)。每周服用阿司匹林 >14 片并持续10年以上的女性发生CRC的多变量RR为0.47($95\%CI:0.31\sim0.71$)。但较大的胃肠道出血事件(每1000人年)也与剂量有关:不使用阿司匹林者RR为0.77,每周0.5~1.5片者RR为1.07,每周6~14片者RR为1.40,每周 >14 片者RR为1.57。这项研究说明长期规范使用阿司匹林可降低CRC风险,但使用10年以上才可见显著益处,每周使用14片以上风险下降最大,但胃肠道出血的风险也会增加。

对1997~2002年间诊断为CRC的患者(年龄20~74岁)进行追踪研究^[15],在诊断为CRC之前已使用NSAID者,与不用者比较,死亡率下降20%($HR=0.97, 95\%CI:0.65\sim0.97$),尤其是近侧疾病死亡率下降明显($HR=0.55, 95\%CI:0.37\sim0.82$)。这种关系可能与用药时间有关,用药时间越长,死亡率越低。该项研究说明在诊断出CRC之前就已规范使用NSAID的患者生存率提高,尤其是近侧疾病患者和长期用药者。

综合以上研究,长期服用阿司匹林确实能降低CRC的风险,但其预防效果受诸多因素影响^[16],而且其预防CRC的最佳剂量、持续用药时间、作用机制以及效益—风险评估等还需进一步深入研究。

参考文献:

- [1] Garcia-Albeniz X, Chan AT. Aspirin for the prevention of colorectal cancer [J]. Best Pract Res Clin Gastroenterol, 2011, 25(4-5):461-472.
- [2] 周平,段新星,刘剑.大肠癌的化学预防[J].国际肿瘤学杂志, 2011, 38(3):224-227.
- [3] Chan AT, Arber N, Burn J, et al. Aspirin in the chemoprevention of colorectal neoplasia: an overview [J]. Cancer Prev Res, 2012, 5(2):164-178.
- [4] ZHANG X, Smith-Warner SA, Chan AT, et al. Aspirin use, body mass index, physical activity, plasma C-peptide, and colon cancer risk in US health professionals [J]. Am J Epidemiol, 2011, 174(4):459-467.
- [5] Ruder EH, Laiyemo AO, Graubard BI, et al. Non-steroidal

- anti-inflammatory drugs and colorectal cancer risk in a large, prospective cohort [J]. *Am J Gastroenterol*, 2011, 106(7):1340–1350.
- [6] Burn J, Bishop DT, Chapman PD, et al. A randomized placebo-controlled prevention trial of aspirin and/or resistant starch in young people with familial adenomatous polyposis[J]. *Cancer Prev Res (Phila)*, 2011, 4(5):655–665.
- [7] Murff HJ, Shrubsole MJ, Chen Z, et al. Nonsteroidal anti-inflammatory drug use and risk of adenomatous and hyperplastic polyps[J]. *Cancer Prev Res (Phila)*, 2011, 4(11):1799–1807.
- [8] Zubiaurre L, Bujanda Fernández de Pierola L. Aspirin in the prevention of colorectal cancer[J]. *Gastroenterol Hepatol*, 2011, 34(5):337–345.
- [9] Giovannucci E, Chan AT. Role of vitamin and mineral supplementation and aspirin use in cancer survivors[J]. *J Clin Oncol*, 2010, 28(26):4081–4085.
- [10] Burn J, Gerdes AM, Macrae F, et al. Long-term effect of aspirin on cancer risk in carriers of hereditary colorectal cancer: an analysis from the CAPP2 randomised controlled trial[J]. *Lancet*, 2011, 378(9809):2081–2087.
- [11] Benamouzig R, Uzzan B, Deyra J, et al. Prevention by daily soluble aspirin of colorectal adenoma recurrence: 4-year results of the APACC randomized trial[J]. *Gut*, 2012, 61(2):255–261.
- [12] Din FV, Theodoratou E, Farrington SM, et al. Effect of aspirin and NSAIDs on risk and survival from colorectal cancer[J]. *Gut*, 2010, 59(12):1670–1679.
- [13] Rothwell PM, Wilson M, Elwin CE, et al. Long-term effect of aspirin on colorectal cancer incidence and mortality: 20-year follow-up of five randomised trials [J]. *Lancet*, 2010, 376(9754):1741–1750.
- [14] Chan AT, Giovannucci EL, Meyerhardt JA, et al. Long-term use of aspirin and nonsteroidal anti-inflammatory drugs and risk of colorectal cancer[J]. *JAMA*, 2005, 294(8):914–923.
- [15] Coghill AE, Newcomb PA, Campbell PT, et al. Prediagnostic non-steroidal anti-inflammatory drug use and survival after diagnosis of colorectal cancer[J]. *Gut*, 2011, 60(4):491–498.
- [16] Avivi D, Moshkowitz M, Detering E, et al. The role of low-dose aspirin in the prevention of colorectal cancer[J]. *Expert Opin Ther Targets*, 2012, 16(Suppl 1):s51–s62.