

阿司匹林与癌症预防

Aspirin and Cancer Prevention
YU Xin-rui, ZHOU Li-ying

于新蕊, 周立颖 (中国人民解放军白求恩军医学院, 河北 石家庄 050081)

摘要:研究表明阿司匹林可显著降低结直肠癌发病风险, 对子宫内膜癌、膀胱癌、神经胶质瘤无预防作用, 而可能降低乳腺癌、肺癌、胰腺癌、前列腺癌、皮肤癌等发病危险。全文对阿司匹林与相关癌症预防间关系进行分析。

关键词:阿司匹林; 癌症; 发病风险; 乳腺癌; 肺癌; 胰腺癌; 前列腺癌

中图分类号:R730.1 **文献标识码:**A **文章编号:**1004-0242(2012)07-0515-04

1899年问世的阿司匹林是经典的非甾体抗炎药(NSAID), 早期主要用于治疗发热、头痛、神经痛、肌肉痛、风湿热、急性风湿性关节炎及类风湿性关节炎等, 但随着研究的深入, 其临床新用途不断被发现, 尤其是20世纪70年代阿司匹林抑制血小板聚集、抗血栓形成作用的阐明, 使之被广泛用于预防心脑血管血栓性疾病, 并被公认为是目前防治心脑血管事件的基石。人们在使用阿司匹林预防心脑血管疾病的过程中还发现它能降低一些癌症的发病率及死亡率, 由此, 阿司匹林与癌症预防间的关系又成为研究焦点。目前多项研究已证实阿司匹林能降低结直肠癌的发病率, 但对其他癌症的影响结论尚不一致。本文对近几年有关阿司匹林与结直肠癌以外的其他癌症预防之间关系的研究作一综述。

1 乳腺癌

一项在美国始于1995年针对黑人女性的研究^[1], 对59 000名研究对象追踪至2007年, 确认发生1 275例乳腺癌, 调整诸如年龄、教育、体质指数、雌激素使用、吸烟等因素后, 评估乳腺癌发病率比(IRR)和95%CI, 结果显示使用过阿司匹林与使用阿司匹林5年以上时IRR分别为0.79(95%CI: 0.66~0.95)、0.68(95%CI: 0.50~0.92), 说明阿司匹林对乳腺

癌的发生有一定预防作用。

另一项1996~2001年间在美国进行的病例对照研究^[2], 受试对象35~79岁, 其中乳腺癌患者1 170例, 对照组2 115例。询问两组阿司匹林使用情况, 对其评估发现使用阿司匹林可降低乳腺癌发病危险(调整后OR=0.80, 95%CI: 0.68~0.94); 其中每天使用阿司匹林2片以上者危险性下降显著(OR=0.74, 95%CI: 0.61~0.90); 成年人终生使用阿司匹林可降低乳腺癌危险(每月用药10d以上, 调整后OR=0.68, 95%CI: 0.46~1.00)。

一项评估阿司匹林与绝经后乳腺癌的关系是否与肿瘤的激素受体水平有关的研究^[3], 从1992年对26 580名绝经后妇女进行问卷调查, 至2005年, 发生1 581例乳腺癌。与不用阿司匹林者相比, 常规使用阿司匹林的妇女乳腺癌发病风险下降(RR=0.80; 95%CI: 0.71~0.90), 而且随用药次数增加发病风险下降更明显(相对于不用阿司匹林者, 每周使用阿司匹林6次以上者RR=0.71, $P<0.001$)。该研究结果还显示阿司匹林使绝经后妇女乳腺癌发病风险下降不受肿瘤受体状态的影响。

Maspin是由正常乳腺细胞产生的一种42kD蛋白质, 在动物模型中能抑制乳腺癌的入侵和转移。曾有报道乳腺癌患者服用阿司匹林可通过刺激全身NO的生成而修复Maspin的合成。一项研究^[4]探讨了阿司匹林对乳腺癌转移发生率的影响, 35名年龄在41~65岁、已接受化疗、放疗和/或手术治疗的女

收稿日期: 2012-01-03
E-mail: tll666678@sina.com

性乳腺癌患者,每日饭后服用 75mg/70kg 体重的阿司匹林肠衣片,共 3 年。用药 24h 后测定血浆 NO 和 Maspin 水平,每月经肿瘤学专家确定是否转移,必要时进行活检。结果表明,服用阿司匹林的患者 24h 后其 Maspin 水平从 $0.95 \pm 0.04 \text{ nM}$ 增加至 $4.63 \pm 0.05 \text{ nM}$,并维持了 3 年。说明接受抗肿瘤治疗的乳腺癌患者口服阿司匹林可显著降低肿瘤转移率。

上述研究表明阿司匹林可降低乳腺癌的发病风险,但也有专家认为包括阿司匹林在内的非甾体抗炎药对乳腺癌的预防作用微乎其微^[5]。

2 肺 癌

阿司匹林与肺癌发病风险之间的关系目前未得到一致结论。

一项荟萃分析^[6]涉及 4 309 例肺癌病例(诊断时平均年龄 65 岁,45%为腺癌,22%为鳞状细胞癌)和 58 301 名非病例对照。在对照组,过去用过 NSAID 者占 34%(约 81%使用阿司匹林),其中男性肺癌危险下降 26%(95%CI: 8%~41%),但女性危险增加 3%(95%CI: -11%~30%)。在男性,吸烟者的危险下降高于非吸烟者,鳞状细胞癌高于腺癌。表明包括阿司匹林在内的 NSAID 可降低男性肺癌发病风险,尤其是对吸烟者。

另一项荟萃分析^[7]涉及 20 266 名肺癌病例分析,阿司匹林对肺癌发病的影响,其群体研究的 RR 为 0.96(95%CI:0.78~1.19),病例对照研究的 OR 为 0.87(95%CI:0.69~1.09)。如果限定每周使用 7 片阿司匹林,则 OR 为 0.80(95%CI:0.67~0.95)。说明每周 7 片阿司匹林能显著降低肺癌发病风险。

还有一项荟萃分析^[8]探讨了使用阿司匹林与肺癌危险之间的关系,将 6 项病例对照研究和 9 项前瞻性群体研究资料综合分析,使用阿司匹林与肺癌危险的 OR 为 0.86(95%CI:0.76~0.98)。进一步分析群体研究发现两者之间无明显关系(RR=0.97;95%CI: 0.87~1.08),而在病例对照研究中两者却显著相关(OR=0.74,95%CI:0.57~0.99)。从研究方法的质量角度进行分析,阿司匹林在 8 项低质量的研究中对肺癌有明显预防作用(OR=0.82;95%CI:0.68~0.99),而在 7 项高质量的研究中未显示有预防作用(OR=0.90,95%CI:0.76~1.07)。此项分析总体表明,使用阿

司匹林与肺癌发病风险间无明显相关性。

3 胰腺癌

Anderson 等^[9]对 1992~1999 年间 28 283 名绝经后妇女进行前瞻性研究,探讨阿司匹林及其他 NSAID 的使用与胰腺癌发病率之间的关系,随访 7 年共发生 8 例胰腺癌,多因素调整后显示使用阿司匹林者较未使用者胰腺癌发病风险降低(RR=0.57;95%CI:0.36~0.90),并且随着阿司匹林使用频率的增加胰腺癌发病风险降低($P=0.005$)。

Tan 等^[10]对 2004 年 4 月至 2010 年 9 月间在 Mayo 诊所就医的 904 例胰腺癌患者进行评估,并选取 1 224 名在年龄、性别方面均匹配的健康人作对照,结果显示每月服用阿司匹林 1d 以上者相比不服用者或低于 1d 者,可显著降低胰腺癌发病危险(OR=0.74,95%CI: 0.60~0.91, $P=0.005$),即使是服用低剂量阿司匹林预防心血管疾病也呈现保护作用(OR=0.67,95%CI: 0.49~0.92, $P=0.013$)。进一步分析表明这种关系不受胰腺癌状态、吸烟或体质指数的影响。

刘丽燕等^[11]认为非选择性的 COX-2 抑制剂(包括阿司匹林)可能对胰腺癌的发生与进展存在抑制作用。

4 前列腺癌

阿司匹林对前列腺癌的影响,目前研究结论不一致。

一项基于人口的病例对照研究^[12]探讨了阿司匹林与前列腺癌发病风险之间的关系。该研究分析了 2002 年 1 月 1 日至 2005 年 12 月 31 日间的 1 001 例前列腺癌患者以及 942 名年龄相当者的资料,发现当时服用阿司匹林者与不服用者相比前列腺癌发病危险下降 21%(95%CI:0.65~0.96)。长期服用阿司匹林(>5 年,OR=0.76,95%CI:0.61~0.96)和日服小剂量阿司匹林(OR=0.71,95%CI:0.56~0.90)均能降低前列腺癌危险。

另一项研究^[13]涉及参与维生素和生活方式研究的男性共 34 132 名,年龄 50~76 岁,结果表明使用包括低剂量阿司匹林、常规阿司匹林在内的 NSAID

与前列腺癌发病危险之间没有关系。

5 皮肤癌

阿司匹林是否能预防皮肤癌的发生,目前研究结论不一致。

一项研究^[14]涉及 1 484 名参与者,其中 535 例患有鳞状细胞癌(SCC),487 例患有基底细胞癌(BCC),其余 462 名为对照。结果表明,NSAID 尤其是阿司匹林可使 SCC 发病风险显著下降,特别是 p53 阳性(OR=0.29,95%CI:0.11~0.79)或伴 PTCH 缺失的杂合性患者(OR=0.35,95%CI:0.13~0.96)。此研究结果说明阿司匹林可降低 SCC 发病危险并影响其分子亚型。

一项病例对照研究^[15]涉及 400 名皮肤黑色素瘤(CM)患者及 600 名年龄、性别匹配的对照者,其中一半为男性(平均年龄 60 岁)。对一些因素调整后发现,使用任何 NSAID 超过 5 年者与少用 NSAID 者相比,可显著降低发生黑色素瘤的危险(调整后 OR=0.57,95%CI:0.43~0.77),进一步分析证实,这种危险的降低主要与继续使用阿司匹林有关(>5 年,调整后 OR=0.51,95%CI:0.35~0.75)。说明长期使用 NSAID,尤其是阿司匹林,可显著降低发生黑色素瘤的危险。

一项研究^[16]涉及 327 例黑色素瘤病例和 119 例对照,相对未使用阿司匹林者,阿司匹林使用者未调整 OR 为 0.85(95%CI:0.45~1.69),调整后 OR 为 1.45(95%CI:0.44~4.74)。表明阿司匹林不能降低黑色素瘤发生的危险。

一项对美国放射专家人群进行的追踪研究^[17],评估了使用 NSAID 与发生基底细胞癌(BCC)之间的关系。在接受问卷的 58 213 人中,2 291 人发生 BCC,调整年龄、性别、日照时间等因素后,结果表明使用 NSAID (包括阿司匹林)与继发 BCC 间无关(HR=1.04,95%CI:0.92~1.16)。

6 头颈部癌

目前仅有一项研究显示使用阿司匹林可明显降低头颈部癌发病危险(OR=0.75,95%CI:0.58~0.96)^[18]。

7 子宫内膜癌

一项前瞻性群体研究^[19]在对 82 971 名妇女使用阿司匹林情况追踪 24 年间,有 747 例侵袭性子官内膜癌发生。调整体质指数、绝经后雌激素(PMH)使用等因素后,显示阿司匹林的应用情况与子官内膜癌发病风险无关(用过阿司匹林者:RR=1.03,95%CI:0.83~1.27;使用阿司匹林>10 年者:RR=1.01,95%CI:0.78~1.30;累积平均使用>7 片/周者:RR=1.10,95%CI:0.84~1.44)。但是,单项分析表明,对于肥胖的妇女(BMI \geq 30kg/m²),使用阿司匹林者的子官内膜癌发病危险降低(多变量调整 RR=0.66,95%CI:0.46~0.95),尤其是绝经后从未用过 PMH 的肥胖妇女发病危险降低幅度最大(多变量调整 RR=0.43,95%CI:0.26~0.73)。

意大利一项在 1992~2006 年间进行的多中心病例对照研究^[20],涉及 442 例经组织学确诊的子官内膜癌患者,676 例因其他原因住院的女性患者作对照,分析两组使用阿司匹林的情况,病例组定期服用阿司匹林者 28 例(6.3%),对照组为 46 例(6.8%),病例组较对照组发病风险无降低(OR=0.65,95%CI:0.37~1.11)。进一步分析用药持续时间、开始用药时的年龄、用药次数等因素,均表明服用阿司匹林对子官内膜癌的危险无确切影响,即使是对肥胖超重的女性。

8 膀胱癌

Daugherty 等^[21]对 3 项大型研究进行分析,以判断应用 NSAID 和膀胱癌之间的关系,分析对象共 508 842 例,其中 2 489 例伴发膀胱癌。结果发现规范服用(>2 次/周)阿司匹林以外的 NSAID 者较不用者危险下降(HR=0.92,95%CI:0.81~1.04),而且这种下降仅限于不吸烟者(HR=0.58,95%CI:0.41~0.83),规范服用阿司匹林与膀胱癌发病危险间无明显相关(HR=1.04,95%CI:0.94~1.15)。

9 神经胶质瘤

Daugherty 等^[22]对包括 341 例伴发神经胶质瘤(264 例为成角质细胞瘤)患者在内的 302 767 名个

体资料进行分析,与不用药者相比,规范使用阿司匹林(>2次/周)与神经胶质瘤(HR=1.16,95%CI:0.87~1.56)或成胶质细胞瘤(HR=1.17,95%CI:0.83~1.64)发病风险无关。

从以上研究结果看,阿司匹林对头颈部癌影响的研究较少。对子宫内膜癌、膀胱癌、神经胶质瘤无预防作用,可能可降低乳腺癌、肺癌、胰腺癌、前列腺癌、皮肤癌发病危险,但是真正要作为这些癌症的化学预防药在临床使用仍然还需要进行更加广泛、深入的研究。

参考文献:

[1] Bosco JL,Palmer JR,Boggs DA,et al.Regular aspirin use and breast cancer risk in US Black Women [J].Cancer Causes Control,2011,22(11):1553-1561.

[2] Brasky TM,Bonner MR,Moysich KB,et al.Non-steroidal anti-inflammatory drug(NSAID) use and breast cancer risk in the Western New York Exposures and Breast Cancer (WEB) Study [J]. Cancer Causes Control,2010,21 (9): 1503-1512.

[3] Bardia A,Olson JE,Vachon CM,et al.Effect of aspirin and other NSAIDs on postmenopausal breast cancer incidence by hormone receptor status:results from a prospective cohort study[J].Breast Cancer Res Treat,2011,126(1):149-155.

[4] Bhattacharyya M,Girish GV,Ghosh R,et al.Acetyl salicylic acid (aspirin) improves synthesis of maspin and lowers incidence of metastasis in breast cancer patients [J]. Cancer Sci,2010,101(10):2105-2109.

[5] Cuzick J,DeCensi A,Arun B,et al.Preventive therapy for breast cancer:a consensus statement [J].Lancet Oncol, 2011,12(5):496-503.

[6] McCormack VA,Hung RJ,Brenner DR,et al.Aspirin and NSAID use and lung cancer risk:a pooled analysis in the International Lung Cancer Consortium (ILCCO)[J].Cancer Causes Control,2011,22(12):1709-1720.

[7] Xu J,Yin Z,Gao W,et al.Meta-analysis on the association between nonsteroidal anti-inflammatory drug use and lung cancer risk[J].Clin Lung Cancer,2012,13(1):44-51.

[8] Oh SW,Myung SK,Park JY,et al.Aspirin use and risk for lung cancer:a meta-analysis [J].Ann Oncol,2011,22(11): 2456-2465.

[9] Anderson KE,Johnson TW,Lazovich D,et al.Association between nonsteroidal anti-inflammatory drug use and the incidence of pancreatic cancer [J].J Natl Cancer Inst, 2002,94(15):1168-1171.

[10] Tan XL,Reid-Lombardo KM,Bamlet WR,et al.Aspirin,

nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAID),acetaminophen,and pancreatic cancer risk:a clinic-based case-control study[J].Cancer Prev Res(Phila),2011,4(11): 1835-1841.

[11] 刘丽燕,高苏俊,李雷.环氧合酶-2及其抑制剂在胰腺癌血管靶向治疗中的作用 [J]. 中国新药杂志,2011,20 (10):874-878.

[12] Salinas CA,Kwon EM,FitzGerald LM,et al.Use of aspirin and other nonsteroidal antiinflammatory medications in relation to prostate cancer risk[J].Am J Epidemiol,2010,172 (5):578-590.

[13] Brasky TM,Velicer CM,Kristal AR,et al.Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and prostate cancer risk in the VITamins And Lifestyle(VITAL) cohort[J].Cancer Epidemiol Biomarkers Prev,2010,19(12):3185-3188.

[14] Torti DC,Christensen BC,Storm CA,et al.Analgesic and nonsteroidal anti-inflammatory use in relation to non-melanoma skin cancer:a population-based case-control study[J].J Am Acad Dermatol,2011,65(2):304-312.

[15] Curiel-Lewandrowski C,Nijsten T,Gomez ML,et al.Long-term use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs decreases the risk of cutaneous melanoma:results of a United States case-control study [J].J Invest Dermatol,2011,131 (7): 1460-1468.

[16] Jeter JM,Bonner JD,Johnson TM,et al.Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and risk of melanoma [J].J Skin Cancer,2011,2011:598571.

[17] Cahoon E,Rajaraman P,Alexander B,et al.Use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs and risk of basal cell carcinoma in the united states radiologic technologists study[J].Int J Cancer,2012,130(12):2939-2948.

[18] Wilson JC,Anderson LA,Murray LJ,et al.Non-steroidal anti-inflammatory drug and aspirin use and the risk of head and neck cancer:a systematic review [J].Cancer Causes Control,2011,22(5):803-810.

[19] Viawanathan AN,Feskanich D,Schernhammer ES,et al. Aspirin,NSAID,and acetaminophen use and the risk of endometrial cancer[J].Cancer Res,2008,68(7):2507-2513.

[20] Bosetti C,Bravi F,Talamini R,et al.Aspirin and risk of endometrial cancer:a case-control study from Italy[J].Eur J Cancer Prev,2010,19(5):401-403.

[21] Daugherty SE,Pfeiffer RM,Siquardson AJ,et al.Nons- teroidal antiinflammatory drugs and bladder cancer;a pooled analysis[J].Am J Epidemiol,2011,173(7):721-730.

[22] Daugherty SE,Moore SC,Pfeiffer RM,et al.Nonsteroidal antiinflammatory drugs and glioma in the National Institutes of Health-AARP Diet and Health Study cohort [J]. Cancer Prev Res(Phila),2011,4(12):2027-2034.