

血管紧张素 II 受体拮抗药不增加肿瘤发生风险

【作者】 张永珍 宋瑞 崔鸣

北京大学第三医院心内科 (北京 100191)

【摘要】 一项荟萃分析提示使用血管紧张素 II 受体拮抗药 (ARBs) 与新发癌症风险轻度增加相关。新近 FDA 公布的审查结果和新发表的研究 (2 项荟萃分析、2 项观察性队列研究和 1 项注册研究) 并未证实两者之间具有相关性, FDA 结论为使用 ARBs 不增加新发肿瘤的风险。使用 ARBs 的益处超过其风险, 有适应证可继续使用。本文主要对 ARBs 与发生肿瘤风险之间的关系、可能机制和临床证据加以讨论。

【关键词】 ARBs; 肿瘤; 风险; 荟萃分析

【中图分类号】 R732; R739.9

【文献标志码】 A

【文章编号】 1672-3384 (2012) -02-0006-03

No increase in risk of cancer with angiotensin receptor blockers

【Writers】 Zhang Yong-zhen Song Rui Cui Ming

【Abstract】 A partial meta-analysis has suggested a potential link between the use of angiotensin receptor blockers (ARBs) and an increased risk of cancer. Recently, FDA review and several subsequent published studies (two meta-analyses generally similar to the FDA analysis, two observational cohort studies, and one registered study) failed to confirm the alarming findings of the first. The FDA has concluded that treatment with an ARBs medication does not increase a patient's risk of developing cancer. The present article states that the benefits derived from the use of ARBs outweigh the potential risks, and that the use of these drugs should be maintained according to present indications. The potential mechanisms, the biological plausibility, and the clinical evidence that rule out such hypotheses are discussed here.

指南推荐使用血管紧张素 II (Ang II) 受体拮抗药 (ARBs) 治疗高血压、心力衰竭、急性冠状动脉综合征和糖尿病肾病等疾病。2010 年 6 月 Sipahi 等^[1]的一项荟萃分析表明, 使用 ARBs 与新发癌症风险轻度

增加相关, 同年 7 月美国食品药品监督管理局 (FDA)^[2]和欧盟药品管理局 (EMA)^[3]先后在其官方网站上宣布, 要对 ARB 类药物是否与癌症发生风险升高相关的问题展开审查。新近 FDA 公布的审查结果^[4]和

(上接第 5 页)

1389-1394.

[36] Hao Z, Liu M, Liu Z, et al. Huperzine A for vascular dementia [J]. Cochrane Database Syst Rev, 2009; CD007365.

[37] Birks J. Cholinesterase inhibitors for Alzheimer's disease [J]. Cochrane Database Syst Rev, 2006; CD005593.

[38] Emre M. Switching cholinesterase inhibitors in patients with Alzheimer's disease [J]. Int J Clin Pract Suppl, 2002; 64: 72.

[39] Qaseem A, Snow V, Cross JT, Jr, et al. Current pharmacologic treatment of dementia: a clinical practice guideline from the American College of Physicians and the American Academy of Family Physicians [J]. Ann Intern Med, 2008, 148: 370-378.

[40] Sevilla C, Jimenez-Caballero PE, Alfonso V. Orally disintegrating donepezil: are the main caregivers of patients with Alzheimer's disease more satisfied with this formulation of donepezil than with the traditional one? [J]. Rev Neurol, 2009, 49: 451-457.

新发表的 5 项分析^[5-6]或研究^[7-9]在心血管疾病和肾小球肾炎两个层面却得出了明显不同的结论,使用 ARBs 治疗不增加肿瘤发生的风险。本文介绍 ARBs 与发生肿瘤风险之间关系的研究现状。

1 ARBs 增加肿瘤发生风险?

1.1 问题的提出

2010 年 6 月 Sipahi 等^[1]为评估服用 ARBs 是否有增加肿瘤的风险,对 9 项随机临床对照试验(94570 例)进行了荟萃分析,其中服用 ARBs 者占 57%,所服 ARBs 涉及临床上常用的 7 种,其中替米沙坦占 85.7%,其他包括氯沙坦、缬沙坦、厄贝沙坦、奥美沙坦、依普沙坦和坎地沙坦;对照病例占 43%,其中安慰剂占对照病例的 49%,平均(或中位)随访时间 1.9~4.8 年。结果发现与对照病例相比,服用 ARBs 者罹患肿瘤的风险增加 8%(7.2%对 6.0%,RR:1.08,95% CI:1.01~1.15),在涉及实体器官的研究中,仅新发肺癌发生率显著增加,达 25%(0.9%对 0.7%,RR:1.25,95% CI:1.05~1.49)。但癌症病死率并无明显增加(1.8%对 1.6%)。

1.2 ARBs 肿瘤发生风险增加的可能解释

ARBs 能够增加肿瘤发生风险的机制尚不清楚。Sipahi 等^[1]认为可能是 ARBs 治疗期间,血管紧张素 II 水平升高激动未被阻滞的 AT₂受体,进而诱导肿瘤血管新生。然而,关于 AT₂受体在肿瘤中的作用尚在争论,抑癌或促癌与实验模型和癌症的类型有关,目前的资料倾向于刺激 AT₂受体具有抗肿瘤效应,机制可能是 AT₂受体激动通过干扰血管内皮生长因子或内皮一氧化氮合酶(VEGF/eNOS)介导的内皮细胞迁移和血管形成而发挥抗血管新生作用^[10-11]。但也有不一致的报道,认为在病理情况下 AT₂受体可获得 AT₁受体样的表型,诱导血管收缩或血管新生而不是血管扩张或抗血管新生^[10]。

分析与 ARBs 相关的其他可能对肿瘤具有影响的因素发现,没有证据显示 ARBs 是通过血管紧张素 1-7、N-乙酰-丝氨酸-天冬氨酸-赖氨酸-脯氨酸

(Ac-SDKP)和肾素等途径增加肿瘤发生的风险^[10]。

曾有报道降压药物利血平、钙拮抗药和噻嗪类利尿药等有增加新发肿瘤的风险,但在调整混杂因素后这种关联不再存在,也未得到生化实验和流行病学资料的支持,因此,Sipahi 等的结果可能是荟萃分析的混淆所致^[10]。

2 ARBs 不增加肿瘤发生的风险?

FDA^[4]在试验水平(trial-level)对 31 项随机对照临床试验(156000 例)进行了比较完善的荟萃分析,随机分成 ARB 组(84461 例)和非 ARB 组(71355 例),平均随访 39 个月,每 100 患者年新发肿瘤的发生率分别为 1.82 和 1.84,服用 ARBs 患者发生肿瘤的相对风险为 0.99(95% CI:0.92~1.06),不管选择何种统计学方法[随机效应(random effects)或固定效应(fixed effects)]或何种对照(所有对照、仅安慰剂对照或其他药物对照),所得出的估计风险相似。亦未发现 ARBs 与癌症死亡(RR:1.04,95% CI:0.96~1.13)、乳腺癌(RR:1.06,95% CI:0.90~1.23)、肺癌(RR:1.07,95% CI:0.89~1.29)和前列腺癌(RR:1.05,95% CI:0.95~1.17)之间具有任何关联,由此得出结论,使用 ARBs 并不增加肿瘤发生的风险。

新近发表的 2 项荟萃分析^[5-6]和 2 项观察性队列研究^[7-8]亦未发现使用 ARBs 会增加肿瘤发生的风险。Chin 等^[9]对注册的经肾脏活检证实的 3288 例肾小球肾炎患者,分析了使用肾素-血管紧张素-醛固酮系统(RAAS)阻滞药物与癌症发生率及癌症病死率的关系,发现与不用 RAAS 阻滞药物患者相比,单用 ARBs、单用血管紧张素转换酶抑制剂(ACEI)和 ACEI 与 ARBs 联用患者肿瘤的发生率无明显差别(1.2%对 0.7%,0.4%和 1.2%);而癌症的病死率则明显降低(2.1%对 0.0%,0.4%和 0.3%),表明 ARB 类药物不但不增加肾小球肾炎患者发生癌症的风险,反而显著降低癌症的病死率^[9]。

3 结论及展望

3.1 使用 ARBs 不增加肿瘤发生的风险

对 ARBs 与新发肿瘤风险的关注主要是由

Sipahi 等^[1]的一项荟萃分析所引发,但该分析存在以下 6 个方面的缺陷^[1,10]:①所选择的试验并非以研究肿瘤作为主要临床终点评估的试验。②没有任何相关试验患者的个体资料,无法考证肿瘤进展的时间(因为肿瘤具有潜伏期)。③选择的每项试验对肿瘤的评判标准不统一,研究设计与分析并无肿瘤学专家的参与,亦未对肿瘤发生的任何风险因素进行调整。④缺乏生物学似真性(biological plausibility),吸烟是肺癌最强力的危险因素,明显增加肺癌的风险需要 > 10 年,而其所选择试验的最长随访时间仅为 5 年。⑤所得结果主要是由 ONTARGET 所驱动,该试验仅替米沙坦与雷米普利联用患者肿瘤的发生风险高于单用雷米普利患者,TRANSCEND 和 PROFESS 两项试验表明,替米沙坦与安慰剂对照肿瘤的发生率相似。⑥方法学值得商榷,至少有 16 项涉及 ARB 的大规模国际临床试验没有被选择,若加入 VALUE 的资料就不会得出 ARBs 增加肿瘤发生风险的结果。新近 FDA 公布的审查结果^[4]和新发表的 5 项分析^[5-6]或研究^[7-9]一致表明,使用 ARBs 不增加新发肿瘤的风险。就安全性而言,益处明显大于风险,只要有适应证,医师和患者可以放心地使用 ARB 类药物^[12]。

3.2 没必要再进行大规模前瞻性随机临床试验

FDA 比较完善的荟萃分析也存在一定的缺陷:①与 Sipahi 一样也是在试验水平进行分析,而不是在患者水平(patient-level analysis),FDA 有权利从试验承办方获取患者的个体信息,这一点令人费解;不过,FDA 则认为患者水平的分析并不会比完善的试验水平荟萃分析提供更多的有益信息。②缺乏蓄积使用 ARBs 与癌症发生风险之间的信息,在检查药物或其他环境因素(如辐射)的致癌风险时,显得更为重要。新近发表的 2 项观察性队列研究^[7-8]和 1 项注册研究^[9]虽然存在一定程度的混淆因素,但弥补了试验水平荟萃分析的不足。在患者水平进行了分析,结果与 FDA 公布的审查结果

完全一致,ARBs 不增加肿瘤发生的风险。因此,没有必要浪费资源再进行前瞻性随机试验。

【参考文献】

- [1] Sipahi I, Debanne SM, Rowland DY, et al. Angiotensin-receptor blockade and risk of cancer: meta-analysis of randomized controlled trials[J]. Lancet Oncol, 2010, 11: 627-636.
- [2] US Food and Drug Administration. Angiotensin receptor blockers (ARBs): ongoing safety review for cancer risk[EB/OL]. <http://www.fda.gov>. Accessed July 15, 2010.
- [3] European Medicines Agency. Monthly report: Committee for Medical Products for Human Use (CHMP) [EB/OL]. <http://www.ema.europa.eu>. Accessed July 2, 2010.
- [4] US Food and Drug Administration. FDA Drug Safety Communication: No increase in risk of cancer with certain blood pressure drugs – Angiotensin Receptor Blockers[EB/OL]. <http://www.fda.gov>. Accessed June 2, 2011.
- [5] The ARB Trialists Collaboration. Effects of telmisartan, irbesartan, valsartan, candesartan, and losartan on cancers in 15 trials enrolling 138769 individuals[J]. J Hyperten, 2011, 29: 623-635.
- [6] Bangalore S, Kumar S, Kjeldsen SE, et al. Antihypertensive drugs and risk of cancer: network meta-analyses and trial sequential analyses of 324168 participants from randomised trials[J]. Lancet Oncol, 2011, 12: 65-82.
- [7] Pasternak B, Svanström H, Callréus T, et al. Use of Angiotensin receptor blockers and the risk of cancer[J]. Circulation, 2011, 123: 1729-1736.
- [8] Huang CC, Chan WL, Chen YC, et al. Angiotensin II Receptor Blockers and Risk of Cancer in Patients with Systemic Hypertension[J]. Am J Cardiol, 2011, 107: 1028-1033.
- [9] Chin HJ, Oh SW, Goo HS, et al. Effect of RAAS Inhibition on the Incidence of Cancer and Cancer Mortality in Patients with Glomerulonephritis[J]. J Korean Med Sci, 2011, 26: 59-66.
- [10] Volpe M, Azizi M, Danser AHJ, et al. Twisting arms to angiotensin receptor blockers/antagonists: the turn of cancer[J]. Eur Heart J, 2011, 32: 19-22.
- [11] Willis LM, El-Remessy AB, Somanath PR, et al. Angiotensin receptor blockers and angiogenesis: clinical and experimental evidence[J]. Clin Sci, 2011, 120: 307-319.
- [12] Volpe M, Morqanti A. 2010 Position Paper of the Italian Society of Hypertension (SIIA): Angiotensin receptor blockers and risk of cancer[J]. High Blood Press Cardiovasc Prev, 2011, 18: 37-40.