

## 结直肠癌化学预防的研究进展

苏斌斌, 万 军

解放军总医院 南楼消化科, 北京 100853

**摘要:** 结直肠癌是最常见的消化道恶性肿瘤, 利用天然或人工合成的化合物来预防结直肠肿瘤逐步成为研究热点。本文将着重论述具有临床潜力的结直肠癌化学预防制剂。

**关键词:** 结直肠癌; 化学预防; 肿瘤

**中图分类号:** R 735.3 **文献标志码:** A **文章编号:** 2095-5227(2014)12-1275-03 **DOI:** 10.3969/j.issn.2095-5227.2014.12.028

**网络出版时间:** 2014-10-11 17:11 **网络出版地址:** http://www.cnki.net/kcms/detail/11.3275.R.20141011.1711.006.html

### Chemoprevention for colorectal cancer

SU Bin-bin, WAN Jun

Department of Gastroenterology in South Building, Chinese PLA General Hospital, Beijing 100853, China

Corresponding author: WAN Jun. Email: wanjun301@126.com

**Abstract:** Colorectal cancer (CRC) is the most common gastrointestinal cancer. Recent research has focused on protective effects of chemopreventive agents that prevent the development of invasive CRC using pharmacological or nutritional agents. The promising preventive agents of CRC are summarized in this review.

**Key words:** colorectal cancer; chemoprevention; neoplasms

结直肠癌是最常见的消化道恶性肿瘤之一<sup>[1]</sup>。内镜筛查和腺瘤切除是预防结直肠癌的有效措施, 但医疗资源的相对匮乏及人群依从性差等问题, 限制其广泛应用。因此, 利用天然或人工合成的化合物来预防、抑制或逆转结直肠肿瘤的发生、发展, 一直是结直肠癌预防的重要目标, 并逐步成为研究热点。近年来, 大量来自流行病学、随机对照及实验室的数据提示阿司匹林具有良好的肿瘤化学预防前景, 同时也为研究其他药物的肿瘤化学预防作用打开一扇窗户。本文综述了近年来结直肠癌化学预防领域的重要临床试验结果及最新进展。

#### 1 阿司匹林

近年来, 大量的队列研究及病例对照研究提示阿司匹林与结直肠癌风险呈负相关。Baron等<sup>[2]</sup>纳入1 084例近期有结肠腺瘤病史的患者, 随机分为3组:安慰剂组、81 mg阿司匹林治疗组和325 mg阿司匹林治疗组, 经过1年随访发现, 与安慰剂治疗组相比, 使用小剂量阿司匹林治疗后, 结肠腺瘤复发的相对危险性为0.81, 同时还能够使晚期结肠肿瘤发生的相对危险性降低至0.59。阿司匹林不仅可以降低结直肠癌发病风险, 同时在辅助治疗方面也显示出良好的潜力。Bastiaannet等<sup>[3]</sup>评估阿司匹林作为辅助药物用于结直肠癌治疗的研究中发现, 与不使用阿司匹林者相比, 使用阿司匹林者生存率提高(校正RR=0.77)。结果表明, 在

结直肠癌诊断后开始或继续服用阿司匹林可降低结直肠癌总死亡率。2010年Rothwell等<sup>[4]</sup>纳入5项评估日常服用阿司匹林预防心血管事件的随机对照研究的Meta分析显示, 阿司匹林可减少24%结直肠癌风险及35%的结直肠癌相关死亡率。

尽管阿司匹林的肿瘤预防机制仍不清楚, 既往的多数研究认为其是通过抑制前列腺素环加氧酶(cyclooxygenase, COX)的活性预防癌变<sup>[5]</sup>。近年来有研究提示, 阿司匹林还可能通过非COX途径起作用<sup>[6]</sup>。目前的研究结果肯定了阿司匹林减少腺瘤和结直肠癌发生率的作用, 但由于不良反应特别是消化道出血, 目前并不被推荐作为一级预防, 但其二级预防的作用是被肯定的, 对患侵袭性腺瘤、有结直肠癌个人史或家族史的患者, 可考虑应用阿司匹林。总之, 阿司匹林作为结直肠癌的化学预防用药时需权衡其风险与收益, 且需更多临床研究来确定获益人群、初始年龄、使用时间 & 最佳剂量。

#### 2 COX-2 抑制剂

1994年, Eberhart<sup>[7]</sup>首次报道了COX-2 mRNA在结肠癌组织中的过表达。此后研究表明, COX-2过表达可能为结直肠肿瘤发生中的早期事件, 40%~50%结直肠腺瘤COX-2受体呈过表达, 受体激活后导致细胞内及细胞间一系列功能改变如血管生成、细胞增殖和凋亡抑制等, COX-2被认为是一个潜在有效的结直肠癌预防靶点<sup>[8]</sup>。一系列临床研究显示, COX-2抑制剂能显著减少结直肠腺瘤复发, 一项纳入1 561例患者的临床随机对照研究显示, 塞来昔布组(400 mg/d)3年腺瘤复发率为33.6%, 而安慰剂组49.6%, RR为0.64;3年侵袭性腺瘤发病率塞来昔布组为5.3%, 安慰剂组10.4%, RR为0.49。然而COX-2抑制剂同

收稿日期: 2014-06-18

基金项目: 国家自然科学基金项目(81370503)

Supported by the National Natural Science Foundation of China(81370503)

作者简介: 苏斌斌, 男, 在读博士, 主治医师。研究方向: 结直肠癌的预防及治疗。Email: bbsu1980@126.com

通信作者: 万军, 男, 博士生导师, 主任医师。Email: wanjun301@126.com

时也增加了心血管事件的风险,塞来昔布组心血管风险的RR为2.5,对照组为1.9<sup>[9]</sup>。尽管塞来昔布增加了心血管疾病风险,但其对于高危人群的结直肠癌预防的临床获益仍大于心血管事件风险,是目前FDA唯一批准的用于家族性腺瘤性息肉病(familial adenomatous polyposis, FAP)的高风险患者的化学预防剂<sup>[10]</sup>。

### 3 钙剂及维生素D

队列研究和病例对照研究提示,钙剂和维生素D可作为潜在的结直肠癌化学预防剂。Wu等<sup>[11]</sup>对47 344例男性和57 998例女性进行长达10~16年的随访,分析研究对象的钙摄入量,结果发现每天摄取钙超过700 mg者患结直肠癌的风险比每天钙摄入量不足500 mg者降低42%。息肉预防试验是一个多中心随机对照干预试验,共收集1 905名合格受试者,经过4年随访,结果显示服用钙补充剂和维生素D补充剂与腺瘤复发危险呈负相关(钙:OR=0.82;维生素D:OR=0.82)<sup>[12]</sup>。Newark等<sup>[13]</sup>首先提出摄入钙通过结合游离胆酸,抑制了其对肠道黏膜的增生及致癌作用,进而预防结肠癌发生的假说。后续的动物实验表明,食物中的钙对胆酸引起的肠黏膜损伤及致癌效应有一定保护作用,从而支持了前述的假设<sup>[14]</sup>。同时,钙还可通过干预细胞增殖分化、凋亡、血管形成来影响结直肠癌的发展进程<sup>[15]</sup>。

最初关于结直肠癌与维生素D关系的研究来自日光照射率对结直肠癌死亡率影响的流行病学研究。研究发现,日光照射率较高的结直肠癌患者的死亡率要明显低于阳光照射频率较低者<sup>[16]</sup>。人体维生素D主要来自于阳光照射和饮食。维生素D<sub>3</sub>经过多次转化形成1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>。1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>通过与维生素D受体(vitamin D receptor, VDR)结合发挥作用。很多研究表明癌细胞也能表达VDR,1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>与细胞内VDR激素信号分子结合成激素-受体复合物,该复合物与靶基因特定DNA序列上的激素反应元件结合后,能调控多种基因表达,从而发挥促进分化、抑制增殖、调控细胞周期及抗突变的作用<sup>[17]</sup>。Pálmer<sup>[18]</sup>等发现1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>可通过诱导E-钙黏蛋白和调节β-连环蛋白TCF-4靶基因来抑制β-连环蛋白信号途径,从而促进结直肠癌细胞的分化。此外维生素D还可以调节某些与细胞增殖和分化相关的癌基因或抑癌基因的表达<sup>[19]</sup>。

### 4 抗氧化剂

大量证据支持氧化应激及活性氧的遗传毒性,其在肿瘤发生、发展过程中的重要作用已被证实<sup>[20]</sup>。其中活性氧被认为是内源性DNA损伤的主要来源,其在机体或细胞内的聚集易造成碱基互换、DNA断裂、DNA加合物形成、姐妹染色体交换、染色体基因突变等一系列生物学后果,进而诱导细胞癌变<sup>[21]</sup>。因此,抗氧化剂被认为可通过减少活性氧所引起的基因损伤,从而减少癌症的发病率。然而目前的循证医学证据并未显示抗氧化剂(包括维生素A、C和E,β-胡萝卜素和硒等)有助于减少结肠腺瘤的复发和结直肠癌死亡率的风险<sup>[22]</sup>。其中,β-胡萝卜素甚至被认为可能增加某些肿瘤的死亡率<sup>[23]</sup>。

### 5 ω-3多不饱和脂肪酸

高脂饮食被认为可增加结直肠癌的风险。然而,不同类型的脂肪对于肿瘤的效应是不同的。动物实验表明,富含ω-6脂肪酸的玉米油能加速AOM诱导的小鼠结直肠癌的发生,而富含ω-3脂肪酸的鱼油可抑制AOM诱导的结直肠癌<sup>[24]</sup>。ω-3多不饱和脂肪酸属亚麻酸类必需脂肪酸,主要包括α-亚麻酸(alpha-linolenic acid, ALA)、二十碳五烯酸(eicosapentaenoic acid, EPA)和二十二碳六烯酸(docosahexaenoic acid, DHA)。一项来自美国的研究显示,增加ω-3多不饱和脂肪酸摄入可以降低远端结直肠癌在白人种人中发生的危险性<sup>[25]</sup>。实验观察中发现,EPA可以降低家族性腺瘤性息肉病中息肉的数量和减小体积,实验中病人连续服用6个月EPA制剂后发现EPA对FAP有效,并且EPA作用效果在一定程度上与选择性COX-2抑制剂相似<sup>[26]</sup>。随着人们对ω-3多不饱和脂肪酸的研究的深入,发现其抑制肿瘤的作用是涉及多因素、多层次相互关联的复杂过程。例如ω-3多不饱和脂肪酸可通过改变免疫细胞的膜磷脂构成,进而提高免疫细胞的活性和功能,增强宿主对肿瘤细胞免疫监视和杀伤作用<sup>[27]</sup>。另有研究表明,ω-3多不饱和脂肪酸可上调Caspase表达,能有效诱导肿瘤细胞凋亡,抑制肿瘤细胞的增殖<sup>[28]</sup>。

### 6 益生菌

人体消化道内的微生物细胞数量大约为10<sup>14</sup>个,构成复杂,至少有1 000个不同种类<sup>[29]</sup>。在对肠道菌群的比较研究中发现,结直肠癌患者存在显著的菌群失调,运用高通量测序技术发现结直肠癌患者的肿瘤组织肠黏膜和周围正常组织肠黏膜的菌群存在很大差异<sup>[30-31]</sup>。流行病学研究亦提示,较高的含有双歧杆菌和乳酸杆菌的发酵奶制品摄入量与较低的结直肠癌发病率相关<sup>[32]</sup>。有研究显示,对于结直肠肿瘤切除术后的患者,干酪乳杆菌能降低伴中重度异型增生的结直肠肿瘤发生率<sup>[33]</sup>。目前对于其机制的研究主要集中在减轻肠道炎症性反应、增强免疫应答及降低肠内致癌物质含量等几方面<sup>[34]</sup>。

### 7 噻唑烷二酮

噻唑烷二酮(thiazolidinedione, TZD)类化合物是一类具有2,4-噻唑烷二酮构的化合物,如环格列酮、吡格列酮、曲格列酮、罗格列酮等。噻唑烷二酮作为一类胰岛素增敏剂,广泛应用于调节脂代谢和胰岛素抵抗。目前认为噻唑烷二酮类药物是过氧化物酶体增殖激活受体(peroxisome proliferator-activated receptors, PPAR $\gamma$ )高亲和力的人工合成配体。近年来,大量研究表明,PPAR $\gamma$  mRNA及其编码蛋白在各种肿瘤细胞或组织中呈高表达,PPAR $\gamma$ 配体可通过相关机制抑制肿瘤细胞生长<sup>[35]</sup>。Sunami等<sup>[36]</sup>的研究显示了曲格列酮对结肠癌细胞系HT-29的增殖具有抑制作用,并可强烈抑制金属蛋白酶-7的产生,显著降低了HT-29细胞克隆株与细胞外层黏连蛋白、基质蛋白及IV型胶原酶的粘连,显示了TZD类药物对结肠癌细胞浸润转移的抑制作用。此外,其他潜在的抗肿瘤机制还包括诱导细胞凋亡,阻滞细胞周期,促进细胞分化,抑制细胞间黏附等<sup>[37]</sup>。

## 8 结语

肿瘤化学预防的概念于1976年首次提出,即采用安全有效的化学药物来预防癌症高危人群发生肿瘤。随着研究的深入,目前已证明多种化学药物能有效抑制癌前病变进展和或降低肿瘤侵袭性。但是作为肿瘤化学预防需长期服用,不仅要求药物专一有效,更重要的是安全无毒,因此需要更多临床试验来进行化学预防剂的风险-收益评估。

## 参考文献

- 1 Jemal A, Bray F, Center MM, et al. Global cancer statistics [J]. *CA Cancer J Clin*, 2011, 61 (2): 69-90.
- 2 Baron JA, Cole BF, Sandler RS, et al. A randomized trial of aspirin to prevent colorectal adenomas [J]. *N Engl J Med*, 2003, 348 (10): 891-899.
- 3 Bastiaannet E, Sampieri K, Dekkers OM, et al. Use of aspirin postdiagnosis improves survival for colon cancer patients [J]. *Br J Cancer*, 2012, 106 (9): 1564-1570.
- 4 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.
- 5 Ghosh N, Chaki R, Mandal V, et al. COX-2 as a target for cancer chemotherapy [J]. *Pharmacol Rep*, 2010, 62 (2): 233-244.
- 6 Dovizio M, Bruno A, Tacconelli S, et al. Mode of action of aspirin as a chemopreventive agent [J]. *Recent Results Cancer Res*, 2013, 191: 39-65.
- 7 Eberhart CE, Coffey RJ, Radhika A, et al. Up-regulation of cyclooxygenase 2 gene expression in human colorectal adenomas and adenocarcinomas [J]. *Gastroenterology*, 1994, 107 (4): 1183-1188.
- 8 Sahin IH, Hassan MM, Garrett CR. Impact of non-steroidal anti-inflammatory drugs on gastrointestinal cancers: current state-of-the science [J]. *Cancer Lett*, 2014, 345 (2): 249-257.
- 9 Arber N, Eagle CJ, Spicak J, et al. Celecoxib for the prevention of colorectal adenomatous polyps [J]. *N Engl J Med*, 2006, 355 (9): 885-895.
- 10 Bertagnolli MM, Eagle CJ, Zauber AG, et al. Celecoxib for the prevention of sporadic colorectal adenomas [J]. *N Engl J Med*, 2006, 355 (9): 873-884.
- 11 Wu K, Willett WC, Fuchs CS, et al. Calcium intake and risk of colon cancer in women and men [J]. *J Natl Cancer Inst*, 2002, 94 (6): 437-446.
- 12 Hartman TJ, Albert PS, Snyder K, et al. The association of calcium and vitamin D with risk of colorectal adenomas [J]. *J Nutr*, 2005, 135 (2): 252-259.
- 13 Newmark HL, Wargovich MJ, Bruce WR. Colon cancer and dietary fat, phosphate, and Calcium: a hypothesis [J]. *J Natl Cancer Inst*, 1984, 72 (6): 1323-1325.
- 14 Pence BC. Role of Calcium in colon cancer prevention: experimental and clinical studies [J]. *Mutat Res*, 1993, 290 (1): 87-95.
- 15 Dai W, Bai Y, Hebda L, et al. Calcium deficiency-induced and TRP channel-regulated IGF1R-PI3K-Akt signaling regulates abnormal epithelial cell proliferation [J]. *Cell Death Differ*, 2014, 21 (4): 568-581.
- 16 Garland CF, Garland FC. Do sunlight and vitamin D reduce the likelihood of colon cancer? [J]. *Int J Epidemiol*, 1980, 9 (3): 227-231.
- 17 Xu J, Li W, Ma J, et al. Vitamin D - pivotal nutraceutical in the regulation of cancer metastasis and angiogenesis [J]. *Curr Med Chem*, 2013, 20 (33): 4109-4120.
- 18 Pá lmer HG, González-Sancho JM, Espada J, et al. Vitamin D (3) promotes the differentiation of colon carcinoma cells by the induction of E-cadherin and the inhibition of beta-catenin signaling [J]. *J Cell Biol*, 2001, 154 (2): 369-387.
- 19 Moukayed M, Grant WB. Molecular Link between vitamin D and cancer prevention [J]. *Nutrients*, 2013, 5 (10): 3993-4021.
- 20 Bhattacharyya A, Chattopadhyay R, Mitra S, et al. Oxidative stress: an essential factor in the pathogenesis of gastrointestinal mucosal diseases [J]. *Physiol Rev*, 2014, 94 (2): 329-354.
- 21 Valko M, Leibfritz D, Moncol J, et al. Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease [J]. *Int J Biochem Cell Biol*, 2007, 39 (1): 44-84.
- 22 Stone WL, Krishnan K, Campbell SE, et al. The role of antioxidants and pro-oxidants in colon cancer [J]. *World J Gastrointest Oncol*, 2014, 6 (3): 55-66.
- 23 Fortmann SP, Burda BU, Senger CA, et al. Vitamin and mineral supplements in the primary prevention of cardiovascular disease and cancer: An updated systematic evidence review for the U.S. Preventive Services Task Force [J]. *Ann Intern Med*, 2013, 159 (12): 824-834.
- 24 Reddy BS, Burill C, Rigotty J. Effect of diets high in omega-3 and omega-6 fatty acids on initiation and postinitiation stages of colon carcinogenesis [J]. *Cancer Res*, 1991, 51 (2): 487-491.
- 25 Kim S, Sandler DP, Galanko J, et al. Intake of polyunsaturated fatty acids and distal large bowel cancer risk in whites and African Americans [J]. *Am J Epidemiol*, 2010, 171 (9): 969-979.
- 26 West NJ, Clark SK, Phillips RK, et al. Eicosapentaenoic acid reduces rectal polyp number and size in familial adenomatous polyposis [J]. *Gut*, 2010, 59 (7): 918-925.
- 27 Robinson LE, Clandinin MT, Field CJ. R3230AC rat mammary tumor and dietary long-chain (n-3) fatty acids change immune cell composition and function during mitogen activation [J]. *J Nutr*, 2001, 131 (7): 2021-2027.
- 28 Bommareddy A, Arasada BL, Mathees DP, et al. Chemopreventive effects of dietary flaxseed on colon tumor development [J]. *Nutr Cancer*, 2006, 54 (2): 216-222.
- 29 Irraz á bal T, Belcheva A, Girardin SE, et al. The multifaceted role of the intestinal microbiota in colon cancer [J]. *Mol Cell*, 2014, 54 (2): 309-320.
- 30 Kostic AD, Gevers D, Pedamallu CS, et al. Genomic analysis identifies association of Fusobacterium with colorectal carcinoma [J]. *Genome Res*, 2012, 22 (2): 292-298.
- 31 Castellarin M, Warren RL, Freeman JD, et al. Fusobacterium nucleatum infection is prevalent in human colorectal carcinoma [J]. *Genome Res*, 2012, 22 (2): 299-306.
- 32 Pala V, Sieri S, Berrino F, et al. Yogurt consumption and risk of colorectal cancer in the Italian European prospective investigation into cancer and nutrition cohort [J]. *Int J Cancer*, 2011, 129 (11): 2712-2719.
- 33 Ishikawa H, Akedo I, Otani T, et al. Randomized trial of dietary fiber and Lactobacillus casei administration for prevention of colorectal tumors [J]. *Int J Cancer*, 2005, 116 (5): 762-767.
- 34 Jobin C. Probiotics and ileitis: could augmentation of TNF/NF κ B activity be the answer? [J]. *Gut Microbes*, 2011, 1 (3): 196-199.
- 35 Robbins GT, Nie D. PPAR gamma, bioactive lipids, and cancer progression [J]. *Front Biosci (Landmark Ed)*, 2012, 17: 1816-1834.
- 36 Sunami E, Tsuno NH, Kitayama J, et al. Decreased synthesis of matrix metalloproteinase-7 and adhesion to the extracellular matrix proteins of human colon cancer cells treated with troglitazone [J]. *Surg Today*, 2002, 32 (4): 343-350.
- 37 Imchen T, Manasse J, Min KW, et al. Characterization of PPAR dual ligand MCC-555 in AOM-induced colorectal tumorigenesis [J]. *Exp Toxicol Pathol*, 2013, 65 (6): 919-924.