

降压药物对癌症的影响

彭少怡 郭献飞 苏国海

【摘要】 高血压和癌症存在多种共同的影响因素,动脉高压是癌症患者最常见的心血管危险因素,抗肿瘤治疗常导致动脉高压。抗高血压药物与癌症的关系仍不明确,抗高血压药物可能对癌症发生、复发、癌症相关并发症和死亡率有负面影响,也可能降低癌症患者的死亡率。该文对降压药物和癌症之间的关系进行探讨。

【关键词】 降压药物;肿瘤;癌症

doi: 10.3969/j.issn.1673-6583.2023.02.009

高血压与肿瘤存在多种共同危险因素,也存在共同介导机制^[1]。37%的癌症患者存在高血压,抗肿瘤治疗是发生高血压的重要危险因素。有研究表明化学治疗前29%的癌症患者存在高血压,化疗后高血压患病率上升至36%~80%^[2],使用降压药物控制血压可以有效预防癌症患者心脑血管疾病事件的发生,改善预后。然而,近年来研究发现降压药物与癌症之间存在某种联系,不同的降压药物与不同恶性肿瘤的发病率增加有关。也有研究认为降压药与癌症的发生没有关系,甚至有研究表明降压药能提高癌症患者存活率。

1 肾素血管紧张素系统抑制剂

体外实验和动物模型对血管紧张素系统(RAS)和肿瘤转移关系的研究发现,血管紧张素Ⅱ(AngⅡ)通过增强黏附、侵袭、迁移、增殖和血管生成等促进肿瘤转移^[3]。因此,血管紧张素转换酶抑制剂(ACEI)和血管紧张素受体拮抗剂(ARB)可能通过减少AngⅡ的形成,延缓肿瘤的生长速度及肿瘤细胞的转移,但临床研究并没有得出明确的结论。

1998年1项大型的回顾性队列研究发现,长期使用ACEI对癌变有很强的保护作用,而其他类型的降压药(如钙通道阻滞剂、利尿剂、β受体阻滞剂)没有明显的效果^[4]。1项芬兰的研究评估了在1995~2005年被诊断为膀胱癌14065例患者使用降压药物与死亡风险的关系,发现在诊断膀胱癌之前使用ARB与膀胱癌死亡风险略有降低相关,这种

关联是剂量依赖性的,并且随着ARB使用剂量的增加而降低^[5]。1项大型回顾性研究发现,大肠癌患者ACEI/ARB药物的使用时间每增加1年,调整后的危险比风险降低5%,使用ACEI/ARB与较低的结直肠癌风险有关,呈持续时间-反应方式^[6]。龙林竞等^[7]的荟萃分析显示使用ACEI类药物可降低结直肠癌的发病风险,改善结直肠癌患者的预后。

尽管有不少研究发现ACEI/ARB可能对癌症的发生或预后具有保护作用,然而也有研究表明使用ACEI可能与癌症风险升高相关。美国1项大型回顾性分析发现,使用ACEI与前列腺癌风险升高相关^[8]。丹麦的1项病例对照研究发现长期使用ARB与恶性黑色素瘤的发生风险有关^[9]。

使用ACEI或ARB对肿瘤的作用效果应该是一致的,但实际观察到的结果并不支持这一推论。Hicks等^[10]的1项队列研究纳入1995—2015年期间新接受降压药治疗的992061例患者,平均随访6.4年后发现,与使用ARB相比,使用ACEI的患者肺癌发病率增加14%,使用ACEI超过10年的风险最高。也有分析指出,该研究缺少关于社会经济情况的比较。ACEI从1995年开始广泛使用,第一批非专利ARB在2010年才开始上市。因此,药物价格的差异可能在很长一段时间内影响药物选择,进而影响研究结果^[11]。韩国的1项研究对24610例患者平均随访10年,发现与使用ACEI相比,使用ARB总体癌症风险降低,ARB治疗组的癌症风险比ACEI治疗组的降低更显著,ARB使用者的癌症风险降低在男性和酗酒者中更为突出,剂量反应分析显示,长期使用ARB的患者癌症发生风险逐

渐降低^[12]。

此外,不少研究发现 ACEI/ARB 的使用与癌症风险无关。1 项荟萃分析指出 ACEI/ARB 的使用与前列腺癌风险没有显著的关系^[13]。Copland 等^[14]的 1 项大型荟萃分析发现使用 ACEI/ARB 与癌症的风险无关。

2 β 受体阻滞剂

关于 β 受体阻滞剂 (BB) 对癌症影响的研究结果相互矛盾。大多数已发表的研究表明, BB 对癌症的发生没有影响^[15]。然而,美国 1 项包括了 107 428 例患者的回顾性研究发现,相比未使用 BB,使用非选择性 BB 的肝硬化患者肝癌发生风险显著降低^[16]。1 项临床前研究也表明选择性 β₂ 受体阻滞剂延缓了中波紫外线 (UVB) 诱导癌前皮肤鳞状细胞病变的进展^[17]。动物研究显示,在接受化学诱导口腔鳞状细胞癌的小鼠中,使用普萘洛尔的小鼠较未使用小鼠口腔鳞状细胞癌的发生率降低 31%^[18]。另一方面, BB 可能通过减少癌症复发和扩散对癌症患者产生积极的影响。β- 肾上腺素能受体的 3 个亚型 β₁、β₂ 和 β₃ 存在于许多肿瘤生长和转移的部位,如脑、肺、肝、肾、肾上腺、乳腺、卵巢、前列腺、淋巴组织、骨髓和血管系统,肾上腺素和去甲肾上腺素诱导与癌症发展、转移和癌症复发有关的生长因子产生, BB 可抑制交感神经系统及其递质肾上腺素和去甲肾上腺素,减少癌症的复发与转移,抑制 β₂ 受体对调节癌症患者的预后尤为重要^[19]。非选择性 BB 和选择性 β₁ 受体阻滞剂使用频率的差异有助于解释为何有关 BB 在癌症中应用的结果相互矛盾。

非选择性 BB 普萘洛尔可能通过阻断血管内皮生长因子和碱性成纤维细胞生长因子的促血管生成信号转导,阻止婴儿血管瘤的生长。普萘洛尔成为目前治疗婴儿血管瘤的一线用药。Zhao 等^[20]的 1 项包含 9 964 例接受不同种类降压药物治疗的患者的研究发现,与未使用 BB 相比,使用 BB 的患者乳腺癌的复发率显著降低。Forrugia 等^[21]的 1 项包含 419 例接受同步放射化学治疗的食管癌患者的回顾性研究表明, BB 对无进展生存期延长表现出显著优势。Bustamante 等^[22]研究发现,普萘洛尔通过降低血管内皮生长因子水平,促使细胞凋亡或阻滞细胞周期,进而在黑色素瘤患者中有较强的抗肿瘤作用。瑞典的 1 项研究结果表明,与未使用 BB 的患者相比,结肠癌术前使用 BB 的患者在术

后 30 d 病死率及术后 1 年的存活率方面都有明显获益^[23]。

目前有少数研究发现使用 BB 与癌症的发生相关。研究发现长期 (≥5 年) 使用阿替洛尔与唇癌的发生有关,但当阿替洛尔作为单一疗法使用时,这种关系就消失了,该现象可能与阿替洛尔的光敏性有关^[24]。药物的光敏特性与其独特的化学结构有关,这些化学结构允许吸收紫外线辐射,存在紫外线辐射时,光敏药物可能会引发光毒性反应 (导致急性 DNA 损伤) 和光过敏反应 (导致慢性炎症反应),产生致癌作用^[25]。大部分 BB 都不具有光敏性。

另有报道使用 BB 与癌症患者的预后改善无明显关联。1 项纳入 10 项回顾性队列研究的荟萃分析表示,未发现使用 BB 与肺癌患者总生存期改善存在显著关联^[26]。同样,另外 1 项大型荟萃分析表明,不支持 BB 的使用与乳腺癌女性患者预后改善之间存在明显关联^[27]。Copland 等^[14]的 1 项大型荟萃分析表明没有发现 BB 的使用与任何癌症的风险相关。

3 钙离子通道阻滞剂

钙离子是许多细胞内生理生化过程的第二信使,还参与多种病理过程,包括细胞凋亡、分化、代谢和基因转录的改变,在肿瘤进展过程中起着至关重要的作用。钙离子通道阻滞剂 (CCB) 可以抑制细胞凋亡,可能导致肿瘤的发生,促进肿瘤进展。1 项纳入 145 553 名年龄在 50~79 岁的绝经后妇女的大型研究发现,在 13.8 年的随访期内,使用 CCB 的绝经后妇女患胰腺癌的风险增加 33%,这项研究只在绝经后妇女中进行,不能推广到普通人群^[15]。另 1 项研究发现肾乳头状细胞癌的发生与长期使用利尿剂或 CCB 有关,该研究亚组分析样本量不足,仍需要大规模研究验证^[28]。Yang 等^[29]的 1 项纳入 1 418 407 例患者的荟萃分析显示,使用 CCB 有增加前列腺癌总体风险的趋势,使用 CCB 累积持续时间也可能与前列腺癌的总风险呈正相关,该研究中使用 CCB<5 年的患者前列腺癌的总风险增加 8%,而使用时间为 5~10 年的患者总风险则增加 13%。以色列 1 项中位随访时间为 6.2 年的研究显示,与使用其他抗高血压药物相比,使用 CCB 与肺癌风险增加相关,且随着 CCB 累积使用时间的延长,风险逐渐增加^[30]。

使用 CCB 在另一些肿瘤患者中表现出有益

的影响。1 项临床前研究显示 CCB 抑制了卵巢癌症干细胞中的 AKT 和 ERK 信号通路,下调了 3 个 L 型和 T 型钙通道基因在卵巢癌症干细胞中的表达,降低了卵巢癌症干细胞的干细胞样特性,抑制卵巢癌症干细胞的活力和增殖能力,表明 CCB 可能是预防卵巢癌复发的潜在药物^[31]。Santala 等^[5]的研究表明使用 CCB 与膀胱癌患者死亡风险降低相关,且这种关联呈剂量依赖性。周程等^[32]的体外研究表明硝苯地平可以诱导 Huh-7 细胞自噬小体形成进而抑制肝癌细胞增殖。

另有研究表明 CCB 的使用对肿瘤患者没有影响。Cho 等^[33]的 1 项回顾性研究显示使用 CCB 不会对上皮卵巢癌患者产生有益的影响。英国 1 项包含 23 699 例乳腺癌患者的队列研究表明使用 CCB 与乳腺癌患者死亡率的增加无关^[34]。Brasky 等^[35]1 项随访时间为 12 年的研究显示,使用 CCB 与乳腺癌风险的增加无关,且不会影响绝经后妇女的乳腺癌风险。

4 利尿剂

利尿剂致癌的可能机制目前仅有少数报道。噻嗪类利尿剂产生的亚硝胺类化合物已被确定为肿瘤促进因子,另外噻嗪类药物可诱导远端肾小管细胞凋亡。有许多噻嗪类利尿剂是光敏性,可能导致皮肤癌。有研究发现噻嗪类药物与恶性黑色素瘤^[36-37]、皮肤基底细胞癌和鳞状细胞癌以及唇癌^[38]有显著关系。丹麦的 1 项基于人群的病例对照研究表明,氢氯噻嗪累积使用剂量超过 37.5 g 与侵袭性鳞状细胞癌风险增加相关,使用氢氯噻嗪还使原位鳞状细胞癌的风险升高^[39]。然而,上述研究数据来自欧洲,均为白人群体,本身具有发生皮肤癌的高危因素,噻嗪类药物在其他群体中是否存在相同的风险还需进一步研究。

保钾利尿剂螺内酯可能与前列腺癌风险降低有关。瑞典的 1 项包括 31 591 例患者的研究表明,螺内酯可与类固醇受体非选择性结合发挥抗雄激素作用,使用螺内酯的男性患者前列腺癌的风险降低,该项实验未观察到噻嗪类利尿剂与前列腺癌的关联^[40]。加拿大的 1 项研究对中位年龄为 72 岁的男性新发心力衰竭患者随访 2.7 年,发现使用螺内酯显著降低患者前列腺癌的发病率^[41]。芬兰 1 项大型队列研究表明利尿剂的使用可降低膀胱癌患者的死亡风险^[5]。

此外,尽管螺内酯有类雌激素作用,但使用螺

内酯对乳腺癌患者的复发率没有影响^[42]。英国的 1 项队列研究表明,使用袢利尿剂呋塞米与降低食管癌或胃癌患者的癌症特异性死亡率无关^[43]。

5 小结

高血压和肿瘤有相同或相似的危险因素,相互影响。许多患者,特别是老年患者,常出现 2 种疾病并存的情况。随着医学的进步,癌症患者生存期更长,其心血管疾病的发病率逐渐增加。必须加强使用降压药物患者的肿瘤筛查和风险评估。肿瘤心脏病学是肿瘤学和心脏病学交叉学科,在这一领域的深入研究可能会改善临床高血压和肿瘤患者的长期生存和预后。

参 考 文 献

- [1] Narayan V, Thompson EW, Demissei B, et al. Mechanistic biomarkers informative of both cancer and cardiovascular disease: JACC State-of-the-Art review[J]. J Am Coll Cardiol, 2020, 75(21):2726-2737.
- [2] Małyszko J, Małyszko M, Kozłowski L, et al. Hypertension in malignancy—an underappreciated problem[J]. Oncotarget, 2018, 9(29):20855-20871.
- [3] Ishikane S, Takahashi-Yanaga FM. The role of angiotensin II in cancer metastasis: Potential of renin-angiotensin system blockade as a treatment for cancer metastasis[J]. Biochem Pharmacol, 2018, 151:96-103.
- [4] Wu CN, Wu SC, Chen WC, et al. Angiotensin II receptor blockers and oral squamous cell carcinoma survival: a propensity-score-matched cohort study[J]. PLoS One, 2021, 16(12):e0260772.
- [5] Santala EEE, Kotsar A, Veitonmäki T, et al. Risk of urothelial cancer death among People using antihypertensive drugs—a cohort study from Finland[J]. Scand J Urol, 2019, 53(4):185-192.
- [6] Cheung KS, Chan EW, Seto WK, et al. ACE (angiotensin-converting enzyme) inhibitors/angiotensin receptor blockers are associated with lower colorectal cancer risk: a territory-wide study with propensity score analysis[J]. Hypertension, 2020, 76(3):968-975.
- [7] 龙林竞, 曹国丽, 李玉婷, 等. 血管紧张素转换酶抑制剂/血管紧张素受体拮抗剂治疗与消化系统肿瘤关系的 Meta 分析[J]. 中国循证医学杂志, 2017, 17(9):1051-1059.
- [8] Smith L, Parris C, Veronese N, et al. Cross-sectional associations between angiotensin-converting enzyme inhibitor use and cancer diagnosis in US adults[J]. Clin Exp Med, 2020, 20(3):409-416.
- [9] Dakoutrou M, Alexopoulos A, Miligkos M, et al. Atenolol treatment for severe infantile hemangiomas: comparison with a propranolol group of our centre[J]. J Eur Acad Dermatol Venereol, 2019, 33(5):e199-e200.
- [10] Hicks BM, Filion KB, Yin H, et al. Angiotensin converting

- enzyme inhibitors and risk of lung cancer: population based cohort study[J]. *BMJ*, 2018, 363:k4209.
- [11] Cronin-Fenton D. Angiotensin converting enzyme inhibitors and lung cancer[J]. *BMJ*, 2018, 363:k4337.
- [12] Jung MH, Lee JH, Lee CJ, et al. Effect of angiotensin receptor blockers on the development of cancer: a nationwide cohort study in Korea[J]. *J Clin Hypertens (Greenwich)*, 2021, 23(4):879-887.
- [13] Cao L, Zhang S, Jia CM, et al. Antihypertensive drugs use and the risk of prostate cancer: a meta-analysis of 21 observational studies[J]. *BMC Urol*, 2018, 18(1):17.
- [14] Copland E, Canoy D, Nazarzadeh M, et al. Antihypertensive treatment and risk of cancer: an individual participant data meta-analysis[J]. *Lancet Oncol*, 2021, 22(4):558-570.
- [15] Wang ZS, White DL, Hoogeveen R, et al. Anti-hypertensive medication use, soluble receptor for glycation end products and risk of pancreatic cancer in the women's health initiative study[J]. *J Clin Med*, 2018, 7(8):197.
- [16] Wijarnpreecha K, Li F, Xiang Y, et al. Nonselective beta-blockers are associated with a lower risk of hepatocellular carcinoma among cirrhotic patients in the United States[J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2021, 54(4):481-492.
- [17] Lu K, Bhat M, Peters S, et al. Suppression of beta 2 adrenergic receptor actions prevent UVB mediated cutaneous squamous cell tumorigenesis through inhibition of VEGF-A induced angiogenesis[J]. *Mol Carcinog*, 2021, 60(3):172-178.
- [18] Cecilio HP, Valente VB, Pereira KM, et al. Beta-adrenergic blocker inhibits oral carcinogenesis and reduces tumor invasion[J]. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2020, 86(5):681-686.
- [19] Mravec B, Horvathova L, Hunakova L. Neurobiology of cancer: the role of β -Adrenergic receptor signaling in various tumor environments[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(21):7958.
- [20] Zhao Y, Wang QY, Zhao X, et al. Effect of antihypertensive drugs on breast cancer risk in female hypertensive patients: Evidence from observational studies[J]. *Clin Exp Hypertens*, 2018, 40(1):22-27.
- [21] Farrugia MK, Ma SJ, Mattson DM, et al. Concurrent β -blocker use is associated with improved outcome in esophageal cancer patients who undergo chemoradiation: a retrospective matched-pair analysis[J]. *Am J Clin Oncol*, 2020, 43(12):889-894.
- [22] Bustamante P, Miyamoto D, Goyeneche A, et al. Beta-blockers exert potent anti-tumor effects in cutaneous and uveal melanoma[J]. *Cancer Med*, 2019, 8(17):7265-7277.
- [23] Ahl R, Matthiessen P, Fang X, et al. β -blockade in rectal cancer surgery: a simple measure of improving outcomes[J]. *Ann Surg*, 2020, 271(1):140-146.
- [24] Morales DR, Pacurariu A, Slattery J, et al. Association between hydrochlorothiazide exposure and different incident skin, lip and oral cavity cancers: a series of population-based nested case-control studies[J]. *Br J Clin Pharmacol*, 2020, 86(7):1336-1345.
- [25] Su KA, Habel LA, Achacoso NS, et al. Photosensitizing antihypertensive drug use and risk of cutaneous squamous cell carcinoma[J]. *Br J Dermatol*, 2018, 179(5):1088-1094.
- [26] Lei Z, Yang WY, Zuo Y. Beta-blocker and survival in patients with lung cancer: a meta-analysis[J]. *PLoS One*, 2021, 16(2):e0245773.
- [27] Li CR, Li T, Tang RW, et al. β -Blocker use is not associated with improved clinical outcomes in women with breast cancer: a meta-analysis[J]. *Biosci Rep*, 2020, 40(6):BSR20200721.
- [28] Colt JS, Hofmann JN, Schwartz K, et al. Antihypertensive medication use and risk of renal cell carcinoma[J]. *Cancer Causes Control*, 2017, 28(4):289-297.
- [29] Yang H, Yu YH, Hu XP, et al. Association between the overall risk of prostate cancer and use of calcium channel blockers: a systematic review and meta-analysis[J]. *Clin Ther*, 2020, 42(9):1715-1727.e2.
- [30] Rotshild V, Azoulay L, Feldhamer I, et al. calcium channel blockers and the risk for lung cancer: a population-based nested case-control study[J]. *Ann Pharmacother*, 2019, 53(5):445-452.
- [31] Lee H, Kim JW, Kim DK, et al. Calcium channels as novel therapeutic targets for ovarian cancer stem cells[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(7):2327.
- [32] 周程, 汪光亮, 潘光玉, 等. 硝苯地平促进肝癌细胞Huh-7自噬小体形成并上调Beclin1的表达[J]. *中国药理学通报*, 2022, 38(2):228-233.
- [33] Cho MA, Jeong SY, Sohn I, et al. Impact of angiotensin receptor blockers, beta blockers, calcium channel blockers and thiazide diuretics on survival of ovarian cancer patients[J]. *Cancer Res Treat*, 2020, 52(2):645-654.
- [34] Busby J, Mills K, Zhang SD, et al. Postdiagnostic calcium channel blocker use and breast cancer mortality: a population-based cohort study[J]. *Epidemiology*, 2018, 29(3):407-413.
- [35] Brasky TM, Krok-Schoen JL, Liu JM, et al. Use of calcium channel blockers and breast cancer risk in the women's health initiative[J]. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2017, 26(8):1345-1348.
- [36] Pottegård A, Pedersen SA, Schmidt SAJ, et al. Association of hydrochlorothiazide use and risk of malignant melanoma[J]. *JAMA Intern Med*, 2018, 178(8):1120-1122.
- [37] Williams NM, Vincent LT, Rodriguez GA, et al. Antihypertensives and melanoma: an updated review[J]. *Pigment Cell Melanoma Res*, 2020, 33(6):806-813.
- [38] Pottegård A, Hallas J, Olesen M, et al. Hydrochlorothiazide use is strongly associated with risk of lip cancer[J]. *J Intern Med*, 2017, 282(4):322-331.
- [39] Adalsteinsson JA, Muzumdar S, Waldman R, et al. Association between hydrochlorothiazide and the risk of in situ and invasive squamous cell skin carcinoma and basal cell carcinoma: A population-based case-control study[J]. *J Am Acad Dermatol*, 2021, 84(3):669-675.

