

他汀类药物可降低炎症性肠病患者发生结直肠癌风险:meta分析

朱真真*,彭志强,李巧薇

广州市番禺区中心医院 脑卒中中心,广东 广州 511486

【摘要】 目的 探讨他汀类药物在降低炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)患者发生结直肠癌风险中是否有作用。**方法** 系统检索了 Pubmed、Embase、Cochrane Library、Web of Science、中国知网、维普数据库、万方数据库,筛选出2020年6月1日之前发表的符合纳入标准的文献,纳入阿托伐他汀治疗IBD的试验。使用RevMan 5.3软件对发生结直肠癌发生率进行meta分析,并用 P 检验分析其异质性。**结果** 研究最终纳入了4篇文献;共涉及13 469例IBD患者,其中接受他汀类药物治疗的有1661例,没有接受他汀类药物治疗的有11 808例。meta分析结果显示他汀类药物可降低IBD患者发生结直肠癌的风险,差别有统计学意义($OR=0.66$, 95% $CI: 0.46-0.93$, $P=0.02$);且异质性检验提示纳入文献之间异质性低($I^2=35\%$, $P=0.21$),漏斗图提示文献之间无发表偏移存在。**结论** 他汀类药物可降低IBD患者罹患结直肠癌的风险。

【关键词】 他汀类; 炎症性肠病; 结直肠癌

Association between statin use and colorectal cancer risk in IBD patients: a meta-analysis

Zhu Zhenzhen*, Peng Zhiqiang, Li Qiaowei

Department of Stroke Center, Guangzhou Panyu Central Hospital, Guangzhou 511486, Guangdong, China

【Abstract】 Objective To clarify the role of statin in reducing the risk of colorectal cancer in IBD. **Methods** A comprehensive literature search in Pubmed, Embase, Cochrane Library, Web of Science, CnKI, Viper database and Wanfang database was undertaken through June 1, 2020 looking for eligible studies. Pooled Odds Ratio (OR) estimates and 95% confidence intervals (CI s) were used to calculate estimated effect. The meta performed with RevMan 5.3 software, and the heterogeneity was analyzed with P test. **Results** Four articles involving in 13 469 patients with IBD were included in the study. Among 13 469 patients, 1661 cases were treated with statins and 11 808 were treated without statins. The result showed that statins reduced the risk of colorectal cancer in patients with IBD, and the difference was statistically significant ($OR=0.66$, 95% $CI: 0.46-0.93$, $P=0.02$). Moreover, the heterogeneity test indicated that the heterogeneity among the included literatures was low ($I^2=35\%$, $P=0.21$). Funnel plot indicated that there was no publication bias between the literatures. **Conclusions** Statin reduced the incidence risk of colorectal cancer in IBD patients.

【Key words】 Statin; Inflammatory bowel disease; Colorectal cancer

炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)是一类累及消化道的自身免疫相关的慢性非特异性炎症性疾病,至少包括溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)、克罗恩病(Crohn disease, CD)两类^[1]; IBD是一类具有发生结直肠癌高风险的疾病,研究表明IBD患者罹患结直肠癌的风险是正常人群的1~6倍^[2,3]。与散发性结直肠癌相比,IBD导致的结直肠癌在发病机制、临床表现,以及临床预后

等方面存在明显差异;这类由炎症性肠病发展而来的结直肠癌统称为炎症相关结直肠癌(colitis-associated colorectal cancer, CAC)。研究还表明确诊UC后10年的累计癌变发生率为2%,20年的癌变发生率为8%,30年的癌变发生率为18%^[4]。因此,从IBD发病到癌变过程较长有足够长的时间进行药物干预。虽然,有研究提示对氨基水杨酸钠、硫嘌呤、生物制剂、阿司匹林等等可能对IBD发展成结直肠癌有预防作用,但是到目前为止仍

*通信作者:朱真真, E-mail: gdgzyyzz@126.com

没有任何一种药物证实具有确切预防疗效^[5]。

他汀类药物(statin)是3-羟基3-甲基戊二酰辅酶A抑制剂,它是治疗高胆固醇血症和降低心血管风险最常用的药物之一。除此以外,有很多研究都发现他汀类药物可以降低使用者癌症发病率,这些癌症包括胰腺癌、胃癌、结直肠癌等^[6]。在结直肠癌方面,目前大多数的研究都是集中在散发性结直肠癌上,而他汀类药物的使用与IBD相关结直肠癌发生关系却报道不多;而且不同研究结果之间存在矛盾;样本量也相差较大^[7,8]。因此,本研究通过meta分析目前已经发表的文献,探究他汀类药物是否能够降低IBD结直肠癌的发生风险。

1 资料与方法

1.1 检索方法与策略 检索 Pubmed、Embase、Cochrane Library、Web of Science、中国知网、维普数据库、万方数据库相关文献,检索期限为2020年9月以前文献。以“炎症性肠病”“他汀类”“结直肠癌”“Inflammatory bowel disease”“Ulcerative colitis”“Crohn disease”“statin”“colorectal cancer”为中英文主题词,同时结合各自研究相关文献进行检索。

1.2 纳入标准 ①临床试验纳入患者符合IBD的诊断;②队列研究、病例对照研究描述了使用他汀类药物和结直肠癌发病率。

1.3 排除标准 ①单纯描述性研究;②单臂研究;③动物实验、基础研究、综述、病例报道等非临床试验研究;④临床数据不完整,不能提取效应指标或信息不足以评价研究的质量。

1.4 文献筛选和数据提取 按照检索策略和纳入、排除标准,由2名研究人员独立筛选文献、提取数据;然后交叉核对,遇到分歧共同讨论后决定是否纳入。提取数据包括:第一作者姓名、时间、区域或国家、研究设计类型、样本量、干预措施、药物种类剂量(如有报道)、各组结直肠癌发生人数等。

1.5 文献质量评价 纳入的研究包括回顾性病例对照研究和前瞻性队列研究,我们使用纽卡斯尔-渥太华量表(Newcastle-Ottawa scale, NOS)评估纳入研究质量和偏倚风险。高质量的研究被定义为NOS得分为7~9分。

1.6 统计分析 采用RevMan 5.3统计学软件进行数据分析;二分类变量选取比值比(OR),选用

95%CI。对纳入的所有研究进行异质性检验,以 I^2 评价异质性的程度;当 $P \geq 0.10$, $I^2 < 50\%$ 用固定效应模型进行meta分析;当 $P < 0.10$, $I^2 \geq 50\%$ 用随机效应模型。对纳入文献使用“漏斗图”分析是否存在发表偏倚。

2 结果

2.1 文献检索及纳入文献特征 最初共有230篇相关文献符合纳入标准,经过剔除重复文献和符合排除标准的文献后有4篇回顾性研究被最终纳入meta分析^[7-10],共纳入了13469例IBD患者,其中接受他汀类药物的有1661例,没有接受他汀类药物治疗的有11808例。4篇文献中使用的他汀类药物包括阿托伐他汀、辛伐他汀、洛伐他汀、匹伐他汀、普伐他汀、瑞舒伐他汀、氟伐他汀等。文献筛选流程图见图1;纳入文献的一般信息及其文献质量评价结果见表1。

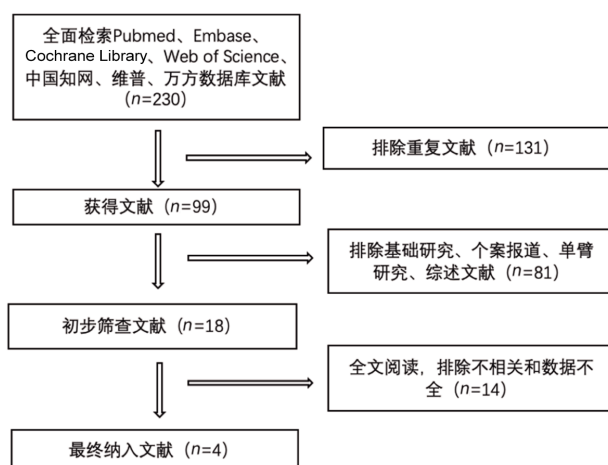


图1 文献筛选流程图

2.2 IBD患者发生结肠癌风险meta分析结果 4篇文献报道了IBD患者使用他汀类药物后发生结直肠癌的风险情况;异质性检验结果提示所纳入研究无明显异质性($P=35\%$, $P=0.21$,图2),漏斗图提示无明显发表偏移存在(图3)。因此采用固定效应模型对IBD患者的结直肠癌发生率进行meta分析,结果显示合并效应量有统计学差异($OR=0.66$, 95%CI: 0.46~0.93, $P=0.02$,图2)。

3 讨论

他汀类药物是临床上常用的降胆固醇药物之一,它可以通过对HMG-CoA还原酶的抑制,实现了有效的抗高脂血症和心脏保护作用。最近,有

表1 纳入文献质量评价

作者	年代	国家	研究设计	诊断时间	总病例数	他汀类治疗病例数	NOS 评分(分)
Samadder 等	2011	以色列	回顾性	1998—2004	60	6	7
Shah 等	2019	美国	回顾性	2005—2016	642	57	7
Ananthakrishnan 等	2016	美国	回顾性	1988—2010	10714	1376	7
Mak 等	2020	中国	回顾性	2000—2016	2053	222	7

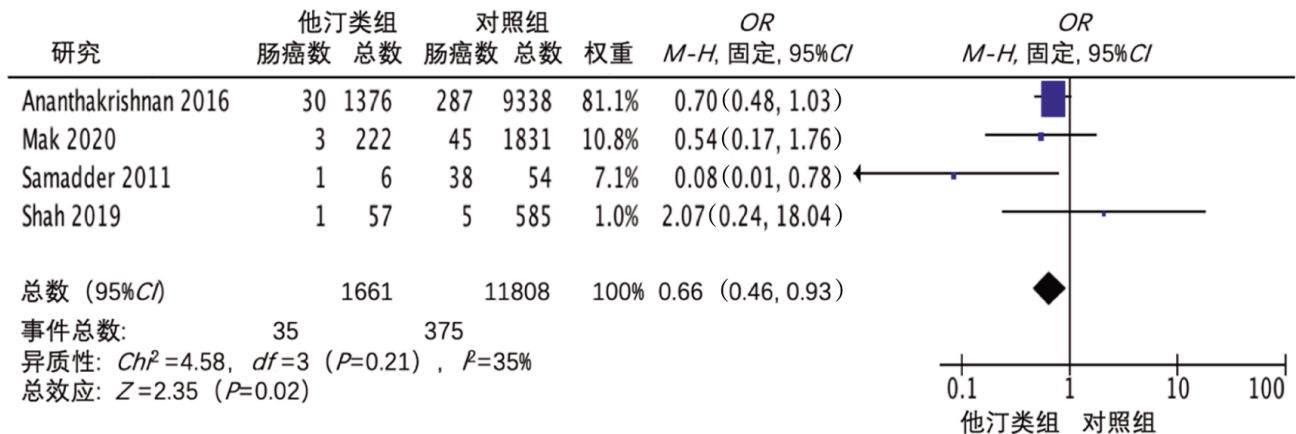


图2 他汀类药物治疗组和对照组结直肠癌发生率比较

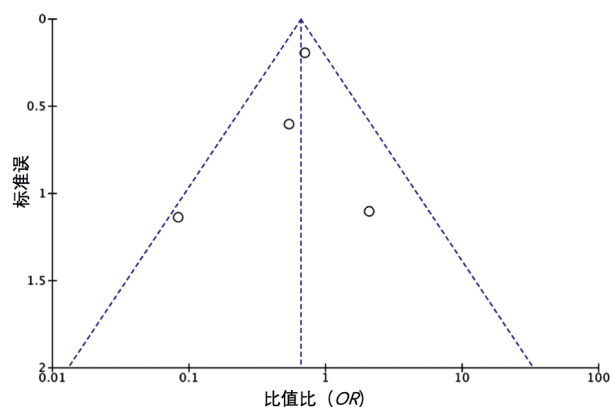


图3 漏斗图:发表偏移分析

些研究结果显示,他汀类药物除了具有降胆固醇作用外,还具有其他额外的药物效应,如诱导细胞凋亡、抗增殖、抗炎、抑制血管生成、增加一些细胞因子的抗肿瘤作用、防止肿瘤转移等^[11]。不断有研究表明他汀类药物对多种肿瘤(包括乳腺癌、前列腺癌、胰腺癌和结直肠癌等)的发生具有预防作用^[12, 13],其中,他汀类药物对结直肠癌预防研究是目前研究较多的^[11]。但是,临床试验结果却存在很大分歧,因此他汀类药物对预防结直肠癌的有效性一直存在着争议。例如,2005年发表在《新英格兰医学杂志》上的一篇纳入了2000例患者的临床研究显示使用他汀类药物5年以上患者结直肠癌风险降低50%^[14]。而Friis等^[15]研究却发现他汀类药物使用不能减少包括肝癌、结直肠癌、肺癌、乳

腺癌等肿瘤的发生风险。2014年,有一篇meta分析荟萃分析42篇关于他汀类药物和结直肠癌发生关系的临床研究;研究发现他汀类药物可以减少结直肠癌发生率($RR=0.90$, $95\%CI:0.86\sim0.95$)^[11]。但是,他汀类药物预防结直肠癌的作用还需要大样本的临床随机对照试验进一步加以证实。

目前,关于他汀类药物预防结直肠癌发生的相关研究主要集中在对散发结直肠癌的研究。如前所述,与普通人群发生散发结直肠癌的风险相比,IBD患者终生发生结直肠癌的风险较之升高了1~6倍。因此,对于IBD患者的药物预防比正常人更加重要,但是目前该方面的研究还较少,研究之间结果存在差异,而且,有些研究纳入的IBD样本量较小。本研究meta分析纳入了4篇临床研究,考察他汀类药物使用后IBD患者罹患结直肠癌风险。分析结果发现,他汀类药物可以有效减少IBD患者结直肠癌的发生率($OR=0.66$, $95\%CI:0.46\sim0.93$, $P=0.02$)。而且发表偏移和异质性都较小;荟萃分析结果可靠。

但是,由于一些客观原因,本研究仍有一定局限性,首先,文献纳入较少,其次,本研究纳入的研究研究均为回顾性研究;回顾性研究文献质量相对较低。综合上述,本研究提示他汀类药物可降低IBD患者罹患结直肠癌的风险;但其最终结论需要大样本的随机对照研究加以证实。

参考文献

- [1] COLLABORATORS GBDIBD. The global, regional, and national burden of inflammatory bowel disease in 195 countries and territories, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017 [J]. *Lancet Gastroenterol Hepatol*, 2020, 5(1):17–30.
- [2] LEWIS JD, DEREN JJ, LICHTENSTEIN GR. Cancer risk in patients with inflammatory bowel disease[J]. *Gastroenterol Clin North Am*, 1999, 28(2):459–477, x.
- [3] JESS T, SIMONSEN J, JORGENSEN KT, et al. Decreasing risk of colorectal cancer in patients with inflammatory bowel disease over 30 years [J]. *Gastroenterology*, 2012, 143 (2):375–381 e371.
- [4] EADEN JA, ABRAMS KR, MAYBERRY JF. The risk of colorectal cancer in ulcerative colitis: a meta-analysis[J]. *Gut*, 2001, 48(4):526–535.
- [5] EHRLICH AC, PATEL S, MEILLIER A, et al. Chemoprevention of colorectal cancer in inflammatory bowel disease[J]. *Expert Rev Anticancer Ther*, 2017, 17(3):247–255.
- [6] GRAY RT, COLEMAN HG, HUGHES C, et al. Statin use and survival in colorectal cancer: Results from a population-based cohort study and an updated systematic review and meta-analysis[J]. *Cancer Epidemiol*, 2016, 45:71–81.
- [7] ANANTHAKRISHNAN AN, CAGAN A, CAI T, et al. Statin Use Is Associated With Reduced Risk of Colorectal Cancer in Patients With Inflammatory Bowel Diseases [J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2016, 14(7):973–979.
- [8] SHAH SC, GLASS J, GIUSTINO G, et al. Statin Exposure Is Not Associated with Reduced Prevalence of Colorectal Neoplasia in Patients with Inflammatory Bowel Disease [J]. *Gut Liver*, 2019, 13(1):54–61.
- [9] SAMADDER NJ, MUKHERJEE B, HUANG SC, et al. Risk of colorectal cancer in self-reported inflammatory bowel disease and modification of risk by statin and NSAID use [J]. *Cancer*, 2011, 117(8):1640–1648.
- [10] MAK JWY, SO J, TANG W, et al. Cancer risk and chemoprevention in Chinese inflammatory bowel disease patients: a population-based cohort study [J]. *Scand J Gastroenterol*, 2020, 55(3):279–286.
- [11] LIU Y, TANG W, WWANG J, et al. Association between statin use and colorectal cancer risk: a meta-analysis of 42 studies [J]. *Cancer Causes Control*, 2014, 25(2):237–249.
- [12] JANG HJ. Can Statin Prevent the Risk of Colorectal Cancer in Patients with Inflammatory Bowel Disease? [J]. *Gut Liver*, 2019, 13(2):138–139.
- [13] JANG HJ, HONG EM, PARK SW, et al. Statin induces apoptosis of human colon cancer cells and downregulation of insulin-like growth factor 1 receptor via proapoptotic ERK activation[J]. *Oncol Lett*, 2016, 12(1):250–256.
- [14] POYNTER JN, GRUBER SB, HIGGINS PD, et al. Statins and the risk of colorectal cancer[J]. *N Engl J Med*, 2005, 352(21):2184–2192.
- [15] FRIIS S, POULSEN AH, JOHNSEN SP, et al. Cancer risk among statin users: a population-based cohort study [J]. *Int J Cancer*, 2005, 114(4):643–647.

(上接第 211 页)

- [9] MOON R C, LASTRAPES L, WIER J, et al. Preoperative Transversus Abdominis Plane (TAP) Block with Liposomal Bupivacaine for Bariatric Patients to Reduce the Use of Opioid Analgesics[J]. *Obes Surg*, 2019, 29(4): 1099–1104.
- [10] DELL R B, HOLLERAN S, RAMAKRISHNAN R. Sample size determination[J]. *ILAR J*, 2002, 43(4): 207–213.
- [11] HÉBERT-BLOUIN M N, SPINNER R J, BISHOP A T, et al. Reconstructive procedures for the upper extremity, Chung K C, Yang L J-S, McGillicuddy J E, editor, *Practical Management of Pediatric and Adult Brachial Plexus Palsies*, New York: Elsevier Inc., 2012: 249–270.
- [12] KUTHIALA G, CHAUDHARY G. Ropivacaine: A review of its pharmacology and clinical use [J]. *Indian J Anaesth*, 2011, 55 (2): 104–110.