

非甾体抗炎药对于卵巢恶性肿瘤的化学预防作用

万洁 李延钦 刘国红*

(滨州医学院烟台附属医院 山东省 264100)

摘要: 卵巢恶性肿瘤是女性生殖系统三大恶性肿瘤之一,是全球女性恶性肿瘤死亡率的第八大常见原因[1]。由于卵巢位于盆腔深部,早期症状缺乏典型性且多不明显,缺少早期诊断的敏感指标,故卵巢恶性肿瘤发现时,多数已为晚期,并且快速获得的化学耐药性以及缺乏新型有效药物使得卵巢癌仍然是所有妇科癌症中最致命的癌症。尽管目前肿瘤细胞减灭术可以做到最大限度的减少肿瘤细胞,术后化疗已经使卵巢生殖细胞肿瘤的死亡率由90%降到10%,虽然取得了很大进展,但是卵巢上皮癌的5年生生存率仍然很低^[1],死亡率居妇科恶性肿瘤之首,故对于卵巢恶性肿瘤的化学预防是我们更应该进一步研究的问题。非甾体抗炎药物的化学预防作用已在多种其他实体瘤中进行了研究,并且在乳腺癌,结肠癌,头颈癌和肝癌中的化学预防试验中,化学预防的潜在有效性已经得到了证实,然而在卵巢恶性肿瘤中化学预防仍然是一个未被充分研究的领域。^[2,3]现就非甾体抗炎药对于卵巢恶性肿瘤的化学预防展开讨论。

关键词: 卵巢恶性肿瘤 非甾体抗炎药 阿司匹林 选择性COX-2抑制剂

一、非甾体抗炎药在卵巢癌中的抗癌作用分析

非甾体抗炎药是一类不含有甾体结构的抗炎药,具有抗炎、止痛等一般作用,其中影响卵巢癌发展的常用药物,包括阿司匹林和选择性 COX-2 抑制剂。[4]现已有证据清楚地表明阿司匹林和其他非甾体抗炎药对结肠癌和包括卵巢癌在内的其他恶性肿瘤具有积极作用。^[3]在诊断卵巢癌之前使用阿司匹林或选择性 COX-2 抑制剂的患者比未使用者卵巢癌特异性死亡风险低。[1]非甾体抗炎药在预防卵巢癌中的潜在作用,已经进行了许多回顾性和前瞻性研究。许多证据表明,卵巢癌的发病及卵巢癌患者的病情恶化趋势与炎症因素有关,C反应蛋白水平高的女性比C反应蛋白低的女性患卵巢癌的风险增加了近2倍[4]。非甾体类抗炎药在致癌的所有阶段均起到其相应的作用。[6]过去二十年的实验、流行病学和临床数据支持了某些非甾体抗炎药具有抗癌特性的假说。抗癌相关机制:一、有研究表明前列腺素可能在促进癌细胞生长、扩散和迁移的过程中有一定作用,非甾体抗炎药可以阻断花生四烯酸的转化并通过抑制 COX-1 和 COX-2 酶进而减少促炎前列腺素的产生。^[7]二、另一个关键机制可能非甾体抗炎药的抗血小板作用。有证据证明患有卵巢癌的妇女中有三分之一患有血小板增多症,血小板可能在卵巢癌的生长,血管生成和转移中发挥作用。另外血液中血小板与淋巴细胞的高比例与卵巢癌患者总生存率的恶化有关。三、非甾体抗炎药可诱导细胞凋亡,抑制血管生成和增强细胞免疫应答是其提高卵巢恶性肿瘤的可能的机制。但需要进一步的研究来确定分子机制,这些机制可以解释与卵巢癌女性使用后阿司匹林和 NSAID 相关的生存获益,并确定卵巢癌的特定分子亚型是否对这些影响更为敏感。在《临床癌症研究》中表明暴露于 NSAIDs 的妇女中卵巢癌的发生频率较低。^[8-10]

二、阿司匹林对于卵巢恶性肿瘤的化学预防作用分析

阿司匹林被认为可通过减少炎症来降低癌症风险。阿司匹林与结肠癌之间剂量反应关系的潜在机制被认为是通过抑制环氧合酶 1 (COX-1) 和 COX-2 酶来抑制前列腺素的合成。提示其他机制可能与卵巢癌有关阿司匹林及选择性 COX-2 抑制剂属于环氧酶抑制剂,前者属于非选择性抑制 COX 的药物,后者属于选择性抑制 COX-2 的药物,他们皆能通过抑制 COX 的抑制作用,进一步抑制肿瘤生长及转移。[4]阿司匹林,为一种非选择性非甾体抗炎药物,已成为非甾体抗炎药物中最可能用于肿瘤化学预防的药物。^[3]阿司匹林可通过减少炎症来降低癌症风险^[11]。也可通过减少血小板活化和募集而影响致癌作用^[12]。几项大型病例对照研究表明,使用阿司匹林的女性比未使用的女性患卵巢癌的风险小,尤其是小剂量高频率(每周 5 天)阿司匹林使用者患卵巢癌风险显著降低,并且观察到长期大量使用其他止痛药会使患卵巢癌的风险增加,但是这一发现仍需更多的实验去证明[4]。

三、选择性COX-2抑制剂在卵巢恶性肿瘤化学预防作用分析

前列腺素过氧化物合成酶即环氧合酶,是一种限速酶,在花生四烯酸转化为前列腺素各种产物时起限速作用。许多研究表明,COX-2 在肿瘤早期阶段表达明显升高,不仅具有早期诊断的价值,还可以作为患者不良预后的一个指标,COX-2 蛋白在许多人类肿瘤中高表达,参与肿瘤的生长、侵袭、及转移。有研究表明,抑制环氧合酶 2 (COX-2) 导致局部前列腺素的下调,这可能导致与表面上皮细胞凋亡的下游介质相互作用。抑制优势卵泡上皮内膜的破裂。同时也被证明可有效抑制卵巢癌细胞系的生长并增加其凋亡,特别是吲哚美辛。有实验表明,选择性 COX-2 抑制剂如美洛昔康的作用较强,与一线抗卵巢癌药物一顺铂作用相似。[13, 14]

四、小结

在考虑化学预防性干预措施时,风险和收益分析变得至关重要。任何化学预防策略的实质是,必须用毒性非常低的药物治疗大量健康个体,以使可接受数量的不良反应成为预防其他不良反应(卵巢癌)的理由。卵巢癌的终生发病率仅为 1.4%至 1.7% (10),因此在这种情况下,只有非常有效且安全的药物才是合适的。但是对于高风险亚人群,例如那些在 BRCA1 和 BRCA2 基因中带有突变的亚人群,这些人与卵巢癌相关的终生风险可能高达 39%。这些妇女代表了更有可能从预防干预中受益的人群。据我们所知,尚未进行过此类研究,未来的试验应集中在针对这种高风险人群。虽然诊断卵巢恶性肿瘤后使用阿司匹林能提高患者生存率,但是没有足够证据证明不同标准剂量和低剂量阿司匹林的使用对生存率的影响。因此,我们需要做更多关于非甾体抗炎药对癌症预防的研究来确定最低有效剂量,如开始治疗的年龄,剂量,最佳治疗持续时间等。^[13-15]

References:

- [1]Merritt, M.A., et al., Pre-diagnosis and post-diagnosis use of common analgesics and ovarian cancer prognosis (NHS/NHSII): a cohort study. *Lancet Oncol*, 2018. 19(8): p. 1107-1116.
- [2]Barnes, M.N., et al., Paradigms for Primary Prevention of Ovarian Carcinoma. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 2002. 52(4): p. 216-225.
- [3]Cuzick J, O.F.B.J., Aspirin and non-steroidal anti-inflammatory drugs for cancer prevention: an international consensus statement[J]. *The Lancet. Oncology*, 2009. 10(5): p. 501-507.
- [4]Barnard, M.E., et al., Association of Analgesic Use With Risk of Ovarian Cancer in the Nurses' Health Studies. *JAMA Oncology*, 2018. 4(12): p. 1675.
- [5]Pereg, D. and M. Lishner, Non-steroidal anti-inflammatory drugs for the prevention and treatment of cancer. *J Intern Med*, 2005. 258(2): p. 115-23.

(下转第 12 页)

(上接第 5 页)

[6]Liggett, J.L., et al., Anti-tumor activity of non-steroidal anti-inflammatory drugs: cyclooxygenase-independent targets. *Cancer Lett*, 2014. 346(2): p. 217-24.

[7]Stone, R.L., et al., Paraneoplastic thrombocytosis in ovarian cancer. *N Engl J Med*, 2012. 366(7): p. 610-8.

[8]Allensworth, S.K., et al., Evaluating the prognostic significance of preoperative thrombocytosis in epithelial ovarian cancer. *Gynecol Oncol*, 2013. 130(3): p. 499-504.

[9]Davis, A.N., V. Afshar-Kharghan and A.K. Sood, Platelet effects on ovarian cancer. *Semin Oncol*, 2014. 41(3): p. 378-84.

[10]Ness, R.B. and C. Cottreau, Possible role of ovarian epithelial inflammation in ovarian cancer. *J Natl Cancer Inst*, 1999. 91(17): p. 1459-67.

[11]Capone, M.L., et al., Pharmacodynamic interaction of naproxen

with low-dose aspirin in healthy subjects. *J Am Coll Cardiol*, 2005. 45(8): p. 1295-301.

[12]辛兵与吉凯强, 非甾体类消炎药对卵巢癌抑制作用的研究. *中华肿瘤防治杂志*, 2015. 22(16): 第 1266-1269+1291 页.

[13]王薇等, 不同非甾体消炎药抑制人卵巢癌细胞裸鼠种植瘤的研究. *肿瘤药学*, 2018. 8(03): 第 333-336 页.

[14]Webb, P.M., Does aspirin have a role in management of ovarian cancer? *Lancet Oncol*, 2018. 19(8): p. 1011-1012.

通讯作者: 刘国红, 女, 汉族, 1968 - 09, 博士, 主任医师, 妇科, 滨州医学院烟台附属医院, 264100

第一作者: 万洁, 女, 汉族, 1987-08, 硕士研究生, 妇科, 滨州医学院烟台附属医院, 264100

第二作者: 李延钦, 男, 汉族, 1990-05, 硕士研究生, 滨州医学院烟台附属医院, 264100