

磷酸二酯酶 5 抑制剂与肿瘤发病关联研究的新进展

游以勒 王胜锋

北京大学公共卫生学院流行病与卫生统计学系/重大疾病流行病学教育部重点实验室,
北京 100191

通信作者:王胜锋,Email:wangshengfeng@bjmu.edu.cn

【摘要】 伴随磷酸二酯酶 5 抑制剂(PDE5Is)用药数量的逐年增加,大量人群研究提示 PDE5Is 与特定肿瘤发病风险存在潜在关联。本文针对 PDE5Is 与各种肿瘤发病风险关联及机制研究进行系统梳理,已有研究进行 Meta 分析,结果显示,使用 PDE5Is 可能与黑色素瘤($RR=1.11, 95\%CI: 1.02\sim 1.22$)、基底细胞癌($RR=1.16, 95\%CI: 1.13\sim 1.20$)发病风险增加相关,鳞状细胞癌结果尚不一致,与前列腺癌($OR=0.71, 95\%CI: 0.40\sim 1.29$)无统计学关联,对结直肠癌($RR=0.85, 95\%CI: 0.76\sim 0.95$)可能具有预防作用。建议未来针对现有研究的经验及不足开展进一步深入探索。

【关键词】 磷酸二酯酶 5 抑制剂; 肿瘤; 发病风险; 关联研究; 机制

基金项目:国家重点研发计划(2022YFC3602900);国家自然科学基金(82173616)

Progress in research of association between phosphodiesterase 5 inhibitors and cancer incidence

You Yile, Wang Shengfeng

Key Laboratory of Epidemiology of Major Diseases, Ministry of Education/Department of Epidemiology and Biostatistics, School of Public Health, Peking University, Beijing 100191, China

Corresponding author: Wang Shengfeng, Email: wangshengfeng@bjmu.edu.cn

【Abstract】 With the increased use of phosphodiesterase 5 inhibitors (PDE5Is) over the past years, several population based studies have suggested a potential association between PDE5Is and the risk for specific cancers. This paper systematically summarizes the current status of related studies. Meta-analyses on current research indicated that the use of PDE5Is might be associated with the increased risk for melanoma ($RR=1.11, 95\%CI: 1.02-1.22$) and basal cell carcinoma ($RR=1.16, 95\%CI: 1.13-1.20$), but not for prostate cancer ($OR=0.71, 95\%CI: 0.40-1.29$), and might have chemoprophylaxis effect on colorectal cancer ($RR=0.85, 95\%CI: 0.76-0.95$). However, results of squamous cell carcinoma were still inconsistent. Further exploration based on the experience and limitations of current research is suggested.

【Key words】 Phosphodiesterase 5 inhibitors; Cancer; Incidence risk; Association study; Mechanism

Fund programs: National Key Research and Development Program of China (2022YFC3602900); National Natural Science Foundation of China (82173616)

磷酸二酯酶 5 抑制剂(PDE5Is)通过抑制磷酸二酯酶 5(PDE5)分解环磷酸鸟苷(cGMP)为无生物活性的衍生物,促使 cGMP 依赖性蛋白激酶(PKG)激活、蛋白质磷酸化和细胞内 Ca^{2+} 浓度升高,最终导致平滑肌松弛^[1]。PDE5Is 包括西

地那非、他达拉非和伐地那非等,因良好的疗效和安全性而被欧洲药物管理局和美国食品药品监督管理局批准作为治疗勃起功能障碍(ED)的一线药物。目前,临床上批准的 PDE5Is 适应证还包括下尿路症状和肺动脉高压;此外,许多

DOI:10.3760/cma.j.cn112338-20230213-00072

收稿日期 2023-02-13 本文编辑 万玉立

引用格式:游以勒,王胜锋.磷酸二酯酶 5 抑制剂与肿瘤发病关联研究的新进展[J].中华流行病学杂志,2023,44(9):1486-1490. DOI: 10.3760/cma.j.cn112338-20230213-00072.

You YL, Wang SF. Progress in research of association between phosphodiesterase 5 inhibitors and cancer incidence[J]. Chin J Epidemiol, 2023, 44(9):1486-1490. DOI: 10.3760/cma.j.cn112338-20230213-00072.



临床前研究表明 PDE5Is 在癌症、糖尿病、心功能不全、阿尔茨海默病等疾病中具有潜在的治疗作用^[1]。

伴随用药数量的逐年增加,人群研究提示西地那非可能会增加黑色素瘤和基底细胞癌的发病风险^[2],细胞实验研究也提示西地那非可能通过 cGMP-PKG1 通路促进黑色素瘤细胞的生长和迁移^[3],但缺乏剂量反应关系的证据。同时,也有研究提示 PDE5Is 可能会降低结直肠癌发病风险^[4],动物实验研究也提示提高肠道 cGMP 水平可以通过靶向早期癌变阶段来减少肠道肿瘤的发生^[5],但一项研究认为 ED 患者中并无关联^[6]。近些年,陆续在 *JAMA*^[7]、*Gastroenterology*^[4]、*Eur Urol* 等^[8]杂志发表了源自美国、英国、瑞典、丹麦等地万级至百万级样本量的皮肤癌、结直肠癌相关的大规模人群研究。本文通过系统梳理 PDE5Is 与肿瘤发病风险的关联研究,总结现有研究的经验及不足,为未来

开展研究提供思路和参考。

1. PDE5Is 与肿瘤发病关联研究现状:

(1)皮肤癌:共有 9 项(其中 1 项为基于药品不良反应自发表报系统的数据挖掘^[9],表 1 未列入)人群研究关注 PDE5Is 与黑色素瘤、基底细胞癌、鳞状细胞癌的发病风险关联(表 1)。研究数据源主要依赖欧美等地区的大型电子医疗数据、保险索赔数据和临床研究数据;设计类型以队列研究(尤其前瞻性队列研究)和病例对照研究为主。

2017 年,汇集 2 项队列研究^[10-11]和 2 项病例对照研究^[7,12]的 Meta 分析显示,使用 PDE5Is 与黑色素瘤($RR=1.11$, $95\%CI: 1.02\sim 1.22$)、基底细胞癌($RR=1.16$, $95\%CI: 1.13\sim 1.20$)发病风险增加相关^[16];随后在上述 5 项研究基础上补充纳入同一项队列研究^[8]的 4 项 Meta 分析皆支持这一结论^[17-20],同时显示与鳞状细胞癌($OR=1.04$, $95\%CI: 0.78\sim$

表 1 磷酸二酯酶 5 抑制剂(PDE5Is)与皮肤癌(前 8 项)、结直肠癌(后 5 项)发病风险关联研究的基本信息

作者,发表年份	国家	人群来源	研究设计	样本量(名)	暴露	结局
Li 等 ^[10] ,2014	美国	2000-2010 年 HPFS	前瞻性队列研究	25 848	基线前近期(3 个月内)或曾经使用西地那非的自我报告	MEL 发病风险增加; BCC 未发现关联; SCC 未发现关联
Loeb 等 ^[7] ,2015	瑞典	2006-2012 年 SPDR、SMR	病例对照研究	24 390	确诊前≥1 年 PDE5Is 处方记录	MEL 发病风险增加; BCC 发病风险增加
Lian 等 ^[8] ,2016	英国	1998-2014 年 CPRD	前瞻性队列研究	142 983	基线前未使用且基线后首次使用 PDE5Is 的 1 年后	MEL 未发现关联; BCC 未发现关联; SCC 未发现关联
Matthews 等 ^[11] ,2016	英国	1999-2014 年 CPRD ^a	前瞻性匹配队列研究	706 037	首次 PDE5Is 处方记录前随访时间≥1 年	MEL 发病风险增加; BCC 发病风险增加
Pottegård 等 ^[12] ,2016	丹麦	2000-2012 年 DNHR	病例对照研究	77 495	确诊 1 年前 PDE5Is 处方记录≥2 次	MEL 未发现关联
Pottegård 等 ^[12] ,2016	美国	2000-2014 年 KPNC 电子健康记录	病例对照研究	32 279	确诊 1 年前 PDE5Is 处方记录≥2 次	MEL 未发现关联
Shkoliar 等 ^[13] ,2018	美国	2007-2015 年美国私人保险 THMS 索赔数据库	回顾性队列研究	3 396 689	PDE5Is 处方记录	MEL 发病风险增加; BCC 发病风险增加; SCC 发病风险增加
Christie 等 ^[2] ,2019	美国	1998-2017 年 VINCI 数据库	回顾性匹配队列研究	2 548 548	PDE5Is 处方记录	MEL 发病风险增加; BCC 发病风险增加
Matthews 等 ^[11] ,2016	英国	1999-2014 年 CPRD	回顾性队列研究	706 037	首次 PDE5Is 处方记录前随访时间≥1 年	CRC 发病风险降低
Huang 等 ^[4] ,2019	瑞典	2005-2015 年 SHDR、SPDR 中 BCRN 男性患者	回顾性队列研究	36 020	首次 PDE5Is 处方记录≥2 次 1 年后且排除 BCRN 确诊 5 年前的使用	CRC 发病风险降低
Cea Soriano 和 García Rodríguez ^[6] ,2020	英国	2000-2011 年 THIN 中 ED 患者	病例对照研究	1 059	PDE5Is 处方记录	目前/最近/过去使用 ^b CRC 未发现关联
Sutton 等 ^[14] ,2020	美国	2001-2016 年 VINCI 数据库中 ED 患者	回顾性队列研究	221 538	PDE5Is 处方记录≥2 次	CRC 发病风险降低
Zhang 等 ^[15] ,2021	美国	2000-2010 年 HPFS	前瞻性队列研究	18 123	基线前使用西地那非的自我报告	相较非 ED 患者,ED 患者使用与未使用:常规腺瘤和锯齿状病变息肉未发现关联

注:^a结束日期选择原因:2014 年 8 月 1 日起英国国家卫生服务体系对西地那非处方的规定发生了重大变化(详见英国国家医疗服务体系 2014 年第 1625 号);^b目前/最近/过去使用:最近一次确诊前 90 d 内/91~365 d 内/365 d 以上使用;HPFS:美国卫生专业人员随访研究;SPDR:瑞典处方药登记;SMR:瑞典 MEL 登记;CPRD:英国临床实践研究数据链;DNHR:丹麦全国健康登记;KPNC:美国凯泽永久北加州;THMS:特鲁温健康参保者资料库;VINCI:美国退伍军人事务部信息学和计算基础设施;SHDR:瑞典医院出院登记;BCRN:良性结直肠肿瘤;THIN:英国健康改善网络;ED:勃起功能障碍;CRC:结直肠癌;MEL:黑色素瘤;BCC:基底细胞癌;SCC:鳞状细胞癌

1.37)无统计学关联^[17],但是一项补充纳入 2 项大规模队列研究^[2,13]的 Meta 分析显示,鳞状细胞癌($OR=1.07, 95\%CI: 1.01\sim 1.13$)发病风险亦增加^[21]。

(2)结直肠癌:目前共有 5 项人群研究关注 PDE5Is 与结直肠癌的发病风险关联(表 1)。研究数据源、设计类型均与皮肤癌类似,其中 1 项侧重关注 PDE5Is 与结直肠癌癌前病变(常规腺瘤和锯齿状病变息肉)的发病风险关联^[15]。

2021 年,汇集 3 项队列研究^[4,11,14]和 1 项病例对照研究^[6]的 Meta 分析显示,使用 PDE5Is 人群结直肠癌发病风险显著降低($RR=0.85, 95\%CI: 0.76\sim 0.95$),且与药物类型无统计学关联($RR=1.00, 95\%CI: 0.98\sim 1.02$)^[22]。现有研究基本提示 PDE5Is 具有预防结直肠癌的作用,且存在剂量反应关系证据。如随着 PDE5Is 累计使用剂量^[4]或处方数量^[14]的增加,结直肠癌发病风险持续降低,存在明显线性关系;用药时长超过 5 年的发病风险显著降低($RR=0.63, 95\%CI: 0.59\sim 0.68$)^[22]。

(3)前列腺癌:现有 3 项人群研究关注 PDE5Is 与前列腺癌的发病风险关联。研究数据源主要来自美国,设计类型与皮肤癌类似,其中 Machen 等^[23]在 Chavez 等^[24]的基础上进行了完善。2019 年,汇集 1 项队列研究^[24]和 2 项病例对照研究^[23,25]的 Meta 分析显示,使用 PDE5Is 与前列腺癌发病风险增加无统计学关联($OR=0.71, 95\%CI: 0.40\sim 1.29$)^[26]。尽管先前研究提示了 PDE5Is 的预防作用($OR=0.4, 95\%CI: 0.3\sim 0.5$)^[24],但后续研究均认为并无关联^[23,25]。

(4)其他肿瘤:对肾上腺偶发瘤,2010 年一次会议摘要提到的一项小型回顾性研究发现,32 例每月 4 次、至少持续 30 个月使用 PDE5Is 的 ED 患者中出现 5 例肾上腺偶发瘤(无功能肾上腺腺瘤),其中 4 例使用西地那非、1 例使用他达拉非;鉴于肾上腺偶发瘤的发病率约为 6%,认为使用 PDE5Is 可能与肾上腺新发肿瘤病变相关($P=0.03$),有待更大规模的人群研究确证^[27]。除上述肿瘤外,目前尚未发现与其他肿瘤的人群关联研究。

2. 方法学层面存在的问题:尽管现有关联较为清晰,但因果推断仍存诸多争议。以原始研究最多的皮肤癌为例,方法学层面存在 3 点局限。

(1)缺乏剂量反应关系的证据:就 PDE5Is 片剂数量而言,对基底细胞癌,发病风险随片剂数量俱增^[2];但对黑色素瘤,仅一项研究提示使用 ≥ 25 片者发病风险显著增加($HR=1.34, 95\%CI: 1.04\sim 1.72$)^[8],Meta 分析显示高低剂量发病风险并无差异^[16],甚至一项研究发现随着使用量级的增加,发病风险先升后降,最大剂量反而具有保护作用($OR=0.81, 95\%CI: 0.77\sim 0.86$)^[2]。就 PDE5Is 处方数量而言,对黑色素瘤,一项研究提示使用 ≥ 7 次处方者发病风险显著增加($HR=1.30, 95\%CI: 1.01\sim 1.69$)^[8],但同一数据库更大规模研究却未能验证这一发现^[11],其他研究亦未见关联^[7,19]。就肿瘤分期而言,Meta 分析显示使用 PDE5Is 人群原位黑色素瘤发病风险增加且高于局部黑色素瘤^[16,21],非局限性黑色素瘤发病风险反而降低^[12,20-21];此前研究也发现,黑色素瘤

0、I 期发病风险增加,II~IV 期发病风险反而降低^[7]。

(2)存在尚未调整的残余混杂:现有研究多调整了年龄、BMI、吸烟状况、查尔森合并症指数、其他疾病诊断和地理位置,但不少研究未能考虑最高文化程度、社会经济地位、年就诊次数等,日晒^[10]和性别^[13]也极少涉及。以日晒因素为例,黑色素瘤、基底细胞癌、日光性角化病的共同危险因素是日晒,黑色素瘤、非黑色素瘤皮肤癌分别与间歇日晒、慢性日晒密切相关^[17],而使用 PDE5Is 与日光性角化病($HR=1.21, 95\%CI: 1.17\sim 1.25$)发病风险同样相关^[11]。此外,较高的文化程度、社会经济地位与 PDE5Is、恶性黑色素瘤发病风险均相关^[7];使用 PDE5Is 人群年就诊次数更多^[2],且较低分期的黑色素瘤发病率更高^[12]。

(3)暴露的初始定义与后续变化欠考虑:对暴露的初始定义,病例对照研究中,Pottegård 等^[12]考虑到近期药物使用与癌症发展因果关系甚微^[28],忽略了确诊前 1 年内开具的处方,Loeb 等^[7]发现仅在确诊前 1 年内首次使用 PDE5Is 的男性黑色素瘤发病风险显著增高($OR=1.27, 95\%CI: 1.09\sim 1.48$);Lian 等^[8]考虑了暴露作用的潜伏期(即首次 PDE5Is 处方 1 年后才认为暴露)以最小化检出症候偏倚。对用药信息的后续变化,Li 等^[10]最早研究仅于 2000 年有一次自我报告用药信息,后续研究通过电子医疗数据获取 PDE5Is 处方数量、片剂数量,然而仅有少数研究更新处方数量、用药时长累积的结局^[11],探索剂量和时间反应关系^[11,13]。

其余肿瘤研究也存在类似的问题,如吸烟、饮食等结直肠癌混杂因素无法获取^[4];样本量相对较小^[6,23],把握度不足;随访时间较短^[25](4 年),而前列腺癌潜伏期较长甚至终生未被发现^[29]。

3. 人群层面受限于 PDE5Is 的特殊情况也存在 3 点不足。

(1)不同亚型 PDE5Is 的使用差异:就 PDE5Is 上市时间而言,西地那非于 1998 年上市,他达拉非和伐地那非则于 2003 年上市;不少研究起始时间早于 2003 年,造成一段长达 5 年的西地那非独占市场的研究时期,而不同亚型 PDE5Is 之间可能存在风险差异。以皮肤癌为例,对黑色素瘤,使用 200~499 片他达拉非者发病风险($OR=2.05, 95\%CI: 1.10\sim 3.84$)明显高于使用 200~499 片西地那非($OR=1.44, 95\%CI: 0.99\sim 2.11$)和 ≥ 500 片西地那非($OR=1.39, 95\%CI: 0.58\sim 3.32$)^[12];不同亚型 PDE5Is 中,使用他达拉非者发病风险最高,且较西地那非发病更早而病死率更低^[9];然而,一项 Meta 分析却显示,仅有西地那非与黑色素瘤发病风险增加相关($OR=1.16, 95\%CI: 1.03\sim 1.30$)^[21]。

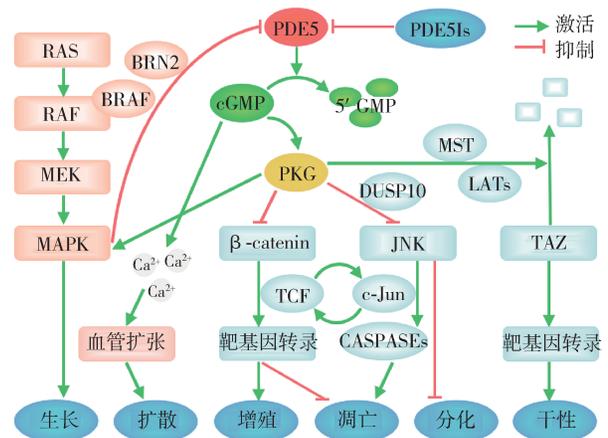
(2)不同地区或种族的情况复杂:就 PDE5Is 使用地区而言,西地那非、他达拉非和伐地那非皆率先于美国上市,其他国家和地区使用滞后且处方管制各有不同。以前列腺癌为例,北美地区使用者更多且前列腺癌发病风险更低^[25],可能归因于北美地区管制较为宽松,而其他地区只有在适应症(如 ED)更严重的情况下方可使用,面临更多与前列腺癌相关的危险因素(如 ED 患者的吸烟、肥胖和冠状动脉疾

病等)抵消 PDE5Is 潜在的预防作用。不同地区人群之间也可能存在发病风险差异,如 PDE5Is 相关黑色素瘤发病风险仅在欧洲地区人群中显著增加,美国人群则未发现统计学关联^[17,21];然而,现有研究数据源皆基于西方发达国家人群数据,而发展中国家也存在大量使用人群,现有研究结论可能不适用于其他种族或地区^[20]。

(3)不同性别、适应症的的代表性不足:就 PDE5Is 使用对象而言,PDE5Is 最早批准用于治疗 ED,使用对象绝大多数为男性且伴有 ED,造成女性使用研究极少(仅一项研究提示性别差异^[13])、适应症偏倚(即所治疾病本身可能影响研究结论)和一般人群外推性不明。如此前研究发现,仅在良性结直肠肿瘤确诊前使用 PDE5Is 发病风险更低^[4],提示潜在的适应症偏倚尚未厘清;仅对 ED 患者,大规模(221 538 名研究对象)回顾性队列研究支持 PDE5Is 的预防作用^[14],而后续研究又认为并无关联^[6,15]。此外,不少研究纳入人群皆伴有一定基础病变(如良性结直肠肿瘤^[4]、ED^[6,14,15,24]);以 Chavez 等^[24]最早的前列腺癌研究为例,纳入者皆为 ED 患者,且并非所有对象都接受了前列腺活检而存在漏诊风险,后续研究尽管得以多次强制性活检,但研究人群 PDE5Is 使用率较低,代表性仍受限^[25]。

4. PDE5Is 与肿瘤发病关联的可能机制:尽管现有研究存在争议,但机制研究为上述风险关联皆提供了微观证据。PDE5Is 通过抑制 PDE5 的降解作用,导致 cGMP 水平升高,激活 PKG,提高 Ca^{2+} 水平。现有实验室证据主要揭示 5 条肿瘤关联通路,其中第 1 条为双重机制,第 2 条为致癌机制,后 3 条为抗癌机制,且存在正反馈环路:①cGMP- Ca^{2+} 通路:胞质 Ca^{2+} 增多导致细胞收缩性增强、血管扩张,一方面促进黑色素瘤的侵袭和转移^[30],另一方面促进循环灌注、降低缺血缺氧所致肿瘤发病风险。②cGMP-PKG-MAPK 通路:cGMP 通过 PKG1 增强 MAPK 活性,从而促进黑色素瘤生长和迁移^[3]。与此同时,MAPK 通路 BRAF 突变通过转录因子 BRN2 抑制 PDE5 的表达,激活 cGMP- Ca^{2+} 通路^[30];MAPK 活性与 cGMP 水平的交互促进受限于 PDE5 的降解作用^[3],而 PDE5Is 打破这一制约,显著增强黑色素瘤发展的正反馈。③cGMP-PKG- β -连环蛋白通路:PKG 通过降低 β -连环蛋白水平,导致与 TCF 结合减少,靶基因转录活性降低,抑制细胞增殖、诱导细胞凋亡,从而抑制结直肠癌的生长^[31]。④cGMP-PKG-JNK 通路:PKG2 通过双重特异性蛋白磷酸酶 10 抑制 JNK 活性、促进杯状细胞标志物 MUC2 表达,抑制细胞凋亡和增殖,促进杯状细胞分化^[32],从而减少瘤变和息肉数量,维持肠上皮细胞稳态^[5]。与此同时,c-Jun 转录与 TCF 表达相互调控,建立起连接 β -连环蛋白通路 with JNK 通路的正反馈环路^[33]。⑤cGMP-PKG-TAZ 通路:PKG2 通过 MST 和 LATs 降解 TAZ,导致靶基因转录活性降低,肿瘤细胞干性降低,促进细胞分化,从而抑制前列腺癌的生长和转移^[34]。此外,PDE5Is 通过 PKG 和转录因子 CREB,增强酪氨酸酶表达,导致黑色素合成增多^[35],从而显著促进黑色素瘤的发展^[36];通过提高射精频率,可能减少前列腺腺泡中致癌分泌

物的残留,从而降低前列腺癌发病风险^[37]。见图 1。



注:①环磷酸鸟苷(cGMP)- Ca^{2+} 通路:PDE5:磷酸二酯酶-5;②cGMP-cGMP 依赖性蛋白激酶(PKG)-丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)通路:ERK:细胞外信号调节激酶;MEK:MAPK 和 ERK 激酶;③cGMP-PKG- β -连环蛋白通路: β -连环蛋白;TCF:T 细胞因子;④cGMP-PKG-c-Jun 氨基末端激酶(JNK)通路:JDUSP10:双重特异性蛋白磷酸酶 10;CASPASEs:含半胱氨酸的天冬氨酸蛋白水解酶;⑤cGMP-PKG-TAZ 通路及说明:MST:哺乳动物不育系 20 样激酶;LATs:大肿瘤抑制激酶;TAZ:转录调节蛋白 1;干性:干细胞活性

图 1 磷酸二酯酶-5 抑制剂(PDE5Is)与肿瘤发病风险关联的机制

5. 总结与展望:现有观察性研究提示,使用 PDE5Is 与黑色素瘤、基底细胞癌发病风险增加相关,鳞状细胞癌结果尚不一致,而与前列腺癌无统计学关联,可能具有结直肠癌化学预防作用。但需注意,因果推断时,仍存在混杂因素调整不充分^[4,12]、用药信息未考虑时序变化^[6,10,17]、研究人群代表性不足^[6,14,15,24]等局限,仍待大规模前瞻性研究或随机对照试验的验证。未来研究开展面临至少 3 项机遇:①随着“万艾可”专利到期,用药成本骤降、市场规模扩张,可能弱化社会经济地位等因素的混淆。②随着 PDE5Is 适应症(如下尿路症状、肺动脉高压^[1])的拓展,女性和非 ED 男性 PDE5Is 使用者日益增多,同时跨国数据库合作日益紧密,有助于在更多人群中的验证。③随着健康医疗大数据的开发,基于观察性健康医疗数据科学与信息学计划等数据库,针对不同国家和地区人群开展相关研究已具备基础。在此基础上,现提出后续研究的 3 个潜在方向:①继续关注皮肤癌的残余混杂、结直肠癌的适应症偏倚、前列腺癌的研究不足等局限,进一步探索剂量^[4,8,14]和时间^[22]反应关系、肿瘤分期^[4,7,12,16,20]的因果佐证;其中,剂量反应关系可能不是简单的线性关系^[2]。②基于跨国数据库和健康医疗大数据,针对不同亚型 PDE5Is、地区或种族、性别和适应症的人群开展外推性验证。③现有不少针对不同肿瘤开展的研究数据源相同^[2,10,14,15],验证了基于同一数据库挖掘不同肿瘤的可行性,因此,未来基于大数据挖掘 PDE5Is 与肿瘤整体发病风险关联也值得尝试。

利益冲突 所有作者声明无利益冲突

参 考 文 献

- [1] Samidurai A, Xi L, Das A, et al. Beyond erectile dysfunction: cGMP-specific phosphodiesterase 5 inhibitors for other clinical disorders[J]. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*, 2023, 63: 585-615. DOI: 10.1146/annurev-pharmtox-040122-034745.
- [2] Christie A, Vera PL, Higgins M, et al. Erectile dysfunction medications and skin cancer: an analysis in US veterans[J]. *Urology*, 2019, 126: 116-120. DOI: 10.1016/j.urology.2019.01.025.
- [3] Dhayade S, Kaesler S, Sinnberg T, et al. Sildenafil potentiates a cGMP-dependent pathway to promote melanoma growth[J]. *Cell Rep*, 2016, 14(11): 2599-2610. DOI: 10.1016/j.celrep.2016.02.028.
- [4] Huang WQ, Sundquist J, Sundquist K, et al. Use of phosphodiesterase 5 inhibitors is associated with lower risk of colorectal cancer in men with benign colorectal neoplasms[J]. *Gastroenterology*, 2019, 157(3): 672-681. e4. DOI: 10.1053/j.gastro.2019.05.012.
- [5] Sharman SK, Islam BN, Hou YL, et al. Cyclic-GMP-elevating agents suppress polyposis in *APC^{mm}* mice by targeting the preneoplastic epithelium[J]. *Cancer Prev Res (Phila)*, 2018, 11(2): 81-92. DOI: 10.1158/1940-6207.CAPR-17-0267.
- [6] Cea Soriano L, García Rodríguez LA. No association between use of phosphodiesterase 5 inhibitors and colorectal cancer in men with erectile dysfunction[J]. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*, 2020, 29(5): 605-608. DOI: 10.1002/pds.5000.
- [7] Loeb S, Folkvaljon Y, Lambe M, et al. Use of phosphodiesterase type 5 inhibitors for erectile dysfunction and risk of malignant melanoma[J]. *JAMA*, 2015, 313(24): 2449-2455. DOI: 10.1001/jama.2015.6604.
- [8] Lian Y, Yin H, Pollak MN, et al. Phosphodiesterase type 5 inhibitors and the risk of melanoma skin cancer[J]. *Eur Urol*, 2016, 70(5): 808-815. DOI: 10.1016/j.eururo.2016.04.035.
- [9] 王燕霞, 李正红, 陈爱华, 等. 磷酸二酯酶-5 抑制剂相关黑色素瘤不良反应 2 161 例[J]. *药品评价*, 2022, 19(5): 312-316. DOI: 10.19939/j.cnki.1672-2809.2022.05.15.
- [10] Wang YX, Li ZH, Chen AH, et al. 2 161 cases of adverse reactions of melanoma associated with phosphodiesterase-5 inhibitors[J]. *Drug Eval*, 2022, 19(5): 312-316. DOI: 10.19939/j.cnki.1672-2809.2022.05.15.
- [11] Li WQ, Qureshi AA, Robinson KC, et al. Sildenafil use and increased risk of incident melanoma in US men: a prospective cohort study[J]. *JAMA Intern Med*, 2014, 174(6): 964-970. DOI: 10.1001/jamainternmed.2014.594.
- [12] Matthews A, Langan SM, Douglas IJ, et al. Phosphodiesterase type 5 inhibitors and risk of malignant melanoma: matched cohort study using primary care data from the UK clinical practice research datalink[J]. *PLoS Med*, 2016, 13(6): e1002037. DOI: 10.1371/journal.pmed.1002037.
- [13] Pottegård A, Schmidt SAJ, Olesen AB, et al. Use of sildenafil or other phosphodiesterase inhibitors and risk of melanoma[J]. *Br J Cancer*, 2016, 115(7): 895-900. DOI: 10.1038/bjc.2016.248.
- [14] Shkolyar E, Li SF, Tang J, et al. Risk of melanoma with phosphodiesterase type 5 inhibitor use among patients with erectile dysfunction, pulmonary hypertension, and lower urinary tract symptoms[J]. *J Sex Med*, 2018, 15(7): 982-989. DOI: 10.1016/j.jsxm.2018.05.002.
- [15] Sutton SS, Magagnoli J, Cummings TH, et al. The association between phosphodiesterase-5 inhibitors and colorectal cancer in a national cohort of patients[J]. *Clin Transl Gastroenterol*, 2020, 11(6): e00173. DOI: 10.14309/ctg.000000000000173.
- [16] Zhang YW, Lo CH, Giovannucci EL. Phosphodiesterase 5 inhibitor use and risk of conventional and serrated precursors of colorectal cancer[J]. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2021, 30(2): 419-421. DOI: 10.1158/1055-9965.EPI-20-1126.
- [17] Loeb S, Ventimiglia E, Salonia A, et al. Meta-analysis of the association between phosphodiesterase inhibitors (PDE5Is) and risk of melanoma[J]. *J Natl Cancer Inst*, 2017, 109(8): dx086. DOI: 10.1093/jnci/djx086.
- [18] Tang HL, Wu WT, Fu SS, et al. Phosphodiesterase type 5 inhibitors and risk of melanoma: a meta-analysis[J]. *J Am Acad Dermatol*, 2017, 77(3): 480-488. e9. DOI: 10.1016/j.jaad.2017.04.1129.
- [19] Wang J, Shen YG, Wang JN, et al. Relation of phosphodiesterase type 5 inhibitors and malignant melanoma: a meta-analysis and systematic review[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(28): 46461-46467. DOI: 10.18632/oncotarget.17518.
- [20] Deng T, Duan X, Liu B, et al. Association between phosphodiesterase type 5 inhibitors use and risk of melanoma: a meta-analysis[J]. *Neoplasma*, 2018, 65(2): 216-221. DOI: 10.4149/neo_2018_170111.N23.
- [21] Feng SJ, Zhou L, Liu QY, et al. Are phosphodiesterase type 5 inhibitors associated with increased risk of melanoma?: a systematic review and meta-analysis[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2018, 97(3): e9601. DOI: 10.1097/MD.0000000000009601.
- [22] Lu YP, Fan SJ, Liang Z, et al. Phosphodiesterase type 5 inhibitors and risk of skin cancers in men: a meta-analysis and trial sequential analysis involving 7, 479, 852 subjects[J]. *World J Mens Health*, 2021, 39(4): 683-696. DOI: 10.5534/wjmh.200082.
- [23] Bhagavathula AS, Tesfaye W, Vidyasagar K. Phosphodiesterase type 5 inhibitors use and risk of colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis[J]. *Int J Colorectal Dis*, 2021, 36(12): 2577-2584. DOI: 10.1007/s00384-021-04022-5.
- [24] Machen GL, Rajab MH, Pruszynski J, et al. Phosphodiesterase type 5 inhibitors usage and prostate cancer: a match-paired analysis[J]. *Transl Androl Urol*, 2017, 6(5): 879-882. DOI: 10.21037/tau.2017.06.02.
- [25] Chavez AH, Scott Coffield K, Hasan Rajab M, et al. Incidence rate of prostate cancer in men treated for erectile dysfunction with phosphodiesterase type 5 inhibitors: retrospective analysis[J]. *Asian J Androl*, 2013, 15(2): 246-248. DOI: 10.1038/aja.2012.162.
- [26] Jamnagerwalla J, Howard LE, Vidal AC, et al. The association between phosphodiesterase type 5 inhibitors and prostate cancer: results from the REDUCE study[J]. *J Urol*, 2016, 196(3): 715-720. DOI: 10.1016/j.juro.2016.03.172.
- [27] Wu YG, Qu XF, Wang Y, et al. Effect of phosphodiesterase type 5 inhibitors on prostate cancer risk and biochemical recurrence after prostate cancer treatment: a systematic review and meta-analysis[J]. *Andrologia*, 2019, 51(2): e13198. DOI: 10.1111/and.13198.
- [28] Drenidis DG, Loannis II, Deliveliotis C, et al. 203 the effect of phosphodiesterase type 5-a inhibitors chronic use on the adrenal glands[J]. *Eur Urol Suppl*, 2010, 9(2): 95. DOI: 10.1016/S1569-9056(10)60206-0.
- [29] Burstein HJ, Schwartz RS. Molecular origins of cancer[J]. *N Engl J Med*, 2008, 358(5): 527. DOI: 10.1056/NEJMe0800065.
- [30] 陈雨良, 严维刚. 前列腺潜伏癌的尸检研究[J]. *中华泌尿外科杂志*, 2022, 43(3): 229-233. DOI: 10.3760/cma.j.cn112330-20210326-00153.
- [31] Chen YL, Yan WG. Autopsy studies of latent prostate cancer[J]. *Chin J Urol*, 2022, 43(3): 229-233. DOI: 10.3760/cma.j.cn112330-20210326-00153.
- [32] Arozarena I, Sanchez-Laorden B, Packer L, et al. Oncogenic BRAF induces melanoma cell invasion by downregulating the cGMP-specific phosphodiesterase PDE5A[J]. *Cancer Cell*, 2011, 19(1): 45-57. DOI: 10.1016/j.ccr.2010.10.029.
- [33] Piazza GA, Ward A, Chen X, et al. PDE5 and PDE10 inhibition activates cGMP/PKG signaling to block Wnt/ β -catenin transcription, cancer cell growth, and tumor immunity[J]. *Drug Discov Today*, 2020, 25(8): 1521-1527. DOI: 10.1016/j.drudis.2020.06.008.
- [34] Wang R, Kwon IK, Singh N, et al. Type 2 cGMP-dependent protein kinase regulates homeostasis by blocking c-Jun N-terminal kinase in the colon epithelium[J]. *Cell Death Differ*, 2014, 21(3): 427-437. DOI: 10.1038/cdd.2013.163.
- [35] Sancho R, Nateri AS, de Vinuesa AG, et al. JNK signalling modulates intestinal homeostasis and tumorigenesis in mice[J]. *EMBO J*, 2009, 28(13): 1843-1854. DOI: 10.1038/emboj.2009.153.
- [36] Liu NH, Mei L, Fan XY, et al. Phosphodiesterase 5/protein kinase G signal governs stemness of prostate cancer stem cells through Hippo pathway[J]. *Cancer Lett*, 2016, 378(1): 38-50. DOI: 10.1016/j.canlet.2016.05.010.
- [37] Zhang XD, Yan GR, Ji J, et al. PDE5 inhibitor promotes melanin synthesis through the PKG pathway in B16 melanoma cells[J]. *J Cell Biochem*, 2012, 113(8): 2738-2743. DOI: 10.1002/jcb.24147.
- [38] Noonan FP, Zaidi MR, Wolnicka-Glubisz A, et al. Melanoma induction by ultraviolet A but not ultraviolet B radiation requires melanin pigment[J]. *Nat Commun*, 2012, 3: 884. DOI: 10.1038/ncomms1893.
- [39] Rider JR, Wilson KM, Sinnott JA, et al. Ejaculation frequency and risk of prostate cancer: updated results with an additional decade of follow-up[J]. *Eur Urol*, 2016, 70(6): 974-982. DOI: 10.1016/j.eururo.2016.03.027.