

· 系统综述/Meta 分析 ·

他汀类药物与结直肠癌相关性的 Meta 分析

戚家豪¹ 魏俊妮¹ 张振君² 东靓¹ 张丽³ 董丽³ 毛盈颖⁴ 雷立健¹ 胡晓琴¹
白文启⁵

¹山西医科大学公共卫生学院流行病学教研室,太原 030001; ²山西省肿瘤医院医务科,太原 030001; ³太原市中心医院消化科 030001; ⁴浙江中医药大学公共卫生学院流行病学教研室,杭州 310053; ⁵山西省肿瘤医院结直肠肛门外科,太原 030001

通信作者:胡晓琴, Email:huxiaoqin.love@163.com; 白文启, Email:326498302@qq.com

【摘要】目的 探讨他汀类药物与结直肠癌间的关系,为结直肠癌的预防提供循证医学依据。
方法 系统检索中国知网(CNKI)、万方数据知识服务平台(Wanfang data)、PubMed 和 Cochrane Library 数据库中从 2000 年 1 月至 2020 年 1 月所有他汀类药物与结直肠癌研究的文献,按照纳入排除标准选择文献,并用纽卡斯尔-渥太华量表和 Jadad 评分进行评价。采用 Revman 5.0 和 Stata 12.1 软件进行 Meta 分析。
结果 共纳入 31 篇文献,162 万受试者参与。病例对照研究($RR=0.93, 95\%CI: 0.88\sim 0.98$)、队列研究($RR=0.75, 95\%CI: 0.63\sim 0.88$)和随机对照试验研究($RR=0.79, 95\%CI: 0.65\sim 0.97$)均显示他汀类药物对结直肠癌具有一定保护作用;服用他汀类药物<5 年($RR=0.86, 95\%CI: 0.76\sim 0.96$)、日均服用剂量 $\geq 34 \text{ mg}$ ($RR=0.81, 95\%CI: 0.66\sim 0.98$)和服用脂溶性他汀类药物($RR=0.86, 95\%CI: 0.74\sim 0.99$)会降低结直肠癌发生风险。
结论 他汀类药物对结直肠癌有一定的预防作用。

【关键词】 他汀类药物; 结直肠肿瘤; Meta 分析

基金项目: 国家自然科学基金(81803326, 81602917); 山西省应用基础研究项目(201801D221265); 山西省研究生教育改革研究课题(2020YJJG134)

A Meta-analysis on association between statins and colorectal cancer

Qi Jiahao¹, Wei Junni¹, Zhang Zhenjun², Dong Liang¹, Zhang Li³, Dong Li³, Mao Yingying⁴, Lei Lijian¹, Hu Xiaoqin¹, Bai Wenqi⁵

¹Department of Epidemiology, School of Public Health, Shanxi Medical University, Taiyuan 030001, China; ²Division of Medical Affairs, Shanxi Cancer Hospital, Taiyuan 030001, China; ³Department of Gastroenterology, Taiyuan Central Hospital, Taiyuan 030001, China; ⁴Department of Epidemiology, School of Public Health, Zhejiang Traditional Chinese Medical University, Hangzhou 310053, China;

⁵Department of Colorectal and Anal Surgery, Shanxi Cancer Hospital, Taiyuan 030001, China

Corresponding authors: Hu Xiaoqin, Email: huxiaoqin.love@163.com; Bai Wenqi, Email: 326498302@qq.com

[Abstract] **Objective** To explore the association between statins and colorectal cancer and provide evidence for the prevention of colorectal cancer. **Methods** Literatures about statins and colorectal cancer published from January 2000 to January 2020 were retrieved from CNKI, Wanfang data, PubMed and Cochrane Library database. The literatures which met the inclusion criteria were collected, and the Newcastle-Ottawa Scale and Jadad score were used to assess the studies. Meta-analysis was performed with statistical software Revman 5.0 and Stata 12.1. **Results** A total of 31 studies, involving more than 1.62 million subjects, were included in the analysis. The case-control study ($RR=0.93, 95\%CI: 0.88\sim 0.98$), the cohort study ($RR=0.75, 95\%CI: 0.63\sim 0.88$) and the randomized controlled trial ($RR=0.79, 95\%CI: 0.65\sim 0.97$) showed moderate protective effect of

DOI: 10.3760/cma.j.cn112338-20200119-00045

收稿日期 2020-01-19 本文编辑 万玉立

引用本文: 戚家豪, 魏俊妮, 张振君, 等. 他汀类药物与结直肠癌相关性的 Meta 分析[J]. 中华流行病学杂志, 2021, 42(2): 343-350. DOI: 10.3760/cma.j.cn112338-20200119-00045.



statins. Using statin <5 years ($RR=0.86$, 95%CI: 0.76-0.96), average daily dosage ≥ 34 mg ($RR=0.81$, 95%CI: 0.66-0.98) and lipid-soluble statins ($RR=0.86$, 95%CI: 0.74-0.99) also had preventive effect on colorectal cancer; while lovastatin ($RR=1.07$, 95%CI: 1.00-1.14) increased the risk of colorectal cancer. **Conclusion** Statins have protective effect on colorectal cancer.

[Key words] Statins; Colorectal neoplasm; Meta-analysis

Fund programs: National Natural Science Foundation of China (81803326, 81602917); Applied Basic Research Program of Shanxi Province (201801D221265); Research Project of Postgraduate Education Reform in Shanxi Province (2020YJJG134)

结直肠癌(colorectal cancer)是消化道最常见的恶性肿瘤,也是世界上常见肿瘤之一。在全球范围内,结直肠癌的发病率和死亡率分别位居世界第三和第二位^[1]。在我国,结直肠癌发病率已上升至恶性肿瘤的第三位,每年新发病例超17万,且近年发病率呈明显上升趋势,新发病例数以每年4%的速度增长^[2],已经成为危害我国居民健康的重大公共卫生问题。因此,探寻有效的结直肠癌预防措施成为该领域的研究热点。除了改善饮食结构和采用先进的早期诊断技术,药物预防也被认为是预防结直肠癌的有效措施之一。

他汀类药物是世界范围内使用非常广泛的一类药物^[3],目前常用于高胆固醇血症患者、动脉粥样硬化性心血管疾病患者以及血脂异常人群^[4]。一项基于改善中国心血管疾病护理项目(The Improving Care for Cardiovascular Disease in China Project)的研究共纳入6 523名急性冠状动脉患者,其中91.8%的患者接受了他汀类药物的治疗^[5]。多项研究结果表明,他汀类药物对心血管疾病发病率和死亡率的一级和二级预防作用是有效的^[6-7]。他汀类药物具有多效性,可能对癌症发生风险有影响,并在癌症的化学预防中发挥作用^[8],但关于他汀类药物与结直肠癌的关系依然没有足够的证据来证实^[9]。大量流行病学研究报道了他汀类药物与结直肠癌的关系,从风险降低47%至风险增加7%,结果不相一致。因此,本研究系统地检索了国内外数据库中关于他汀类药物与结直肠癌的相关研究并进行Meta分析,以评估他汀类药物与结直肠癌发生风险的相关性,从而为结直肠癌的预防提供循证医学依据。

资料与方法

1. 文献检索:系统检索中国知网(CNKI)、万方数据知识服务平台(Wanfang data)、PubMed 和 Cochrane Library 数据库中所有他汀类药物与结直

肠癌研究的文献,检索时间自2000年1月至2020年1月。中文检索词:“他汀类药物”“阿托伐他汀”“辛伐他汀”“普伐他汀”“瑞舒伐他汀”“洛伐他汀”“结直肠癌”“结肠癌”“直肠癌”“结直肠肿瘤”。英文检索词为:“statins”“atorvastatin”“simvastatin”“pravastatin”“rosuvastatin”“lovastatin”“colorectal cancer”“colon cancer”“rectal cancer”“colorectal tumor”。此外,辅助采用文献追溯法,尽可能查找到相关文献。

2. 文献纳入排除标准:纳入标准:①文献内容涉及他汀类药物与结直肠癌发病风险相关性的研究;②文献研究类型为病例对照研究、队列研究或随机对照试验(randomized controlled trials, RCT)研究;③可直接或间接计算OR值或危险度比(RR)值及其95%CI。排除标准:①动物研究和细胞实验研究;②同一课题组重复文献,选取数据最新最全的一次报道;③综述类文献;④研究内容为结直肠癌预后。

3. 文献质量评价标准:病例对照研究和队列研究采用纽卡斯尔-渥太华(the Newcastle-Ottawa Scale, NOS)量表评价文章质量,NOS量表主要从3个方面进行评价:①研究人群的选择(4分);②组间的可比性(2分);③结果评价(3分)。总分共9分,0~4分为低质量研究,5~9分为高质量研究。RCT研究用Jadad评分量表进行评定,从随机化(4分)、盲法(2分)以及随访(1分)进行测评。总分7分,1~3分为低质量研究,4~7分为高质量研究。

4. 数据提取:由2名研究人员独立进行文献筛选、数据提取和质量评价工作,最终结果由2名研究人员交叉核对,意见不一致时,咨询第三方专家。提取文献数据:①文献的基本信息(包括发表刊物、第一作者、发表年份和地区);②研究类型;③纳入分析的研究对象类型、总例数、各组出现结直肠癌结局的频数;④使用他汀类药物的时间、剂量和种类;⑤研究效应指标:OR值、RR值及其95%CI。

5. 统计学分析:将纳入文献根据研究设计类

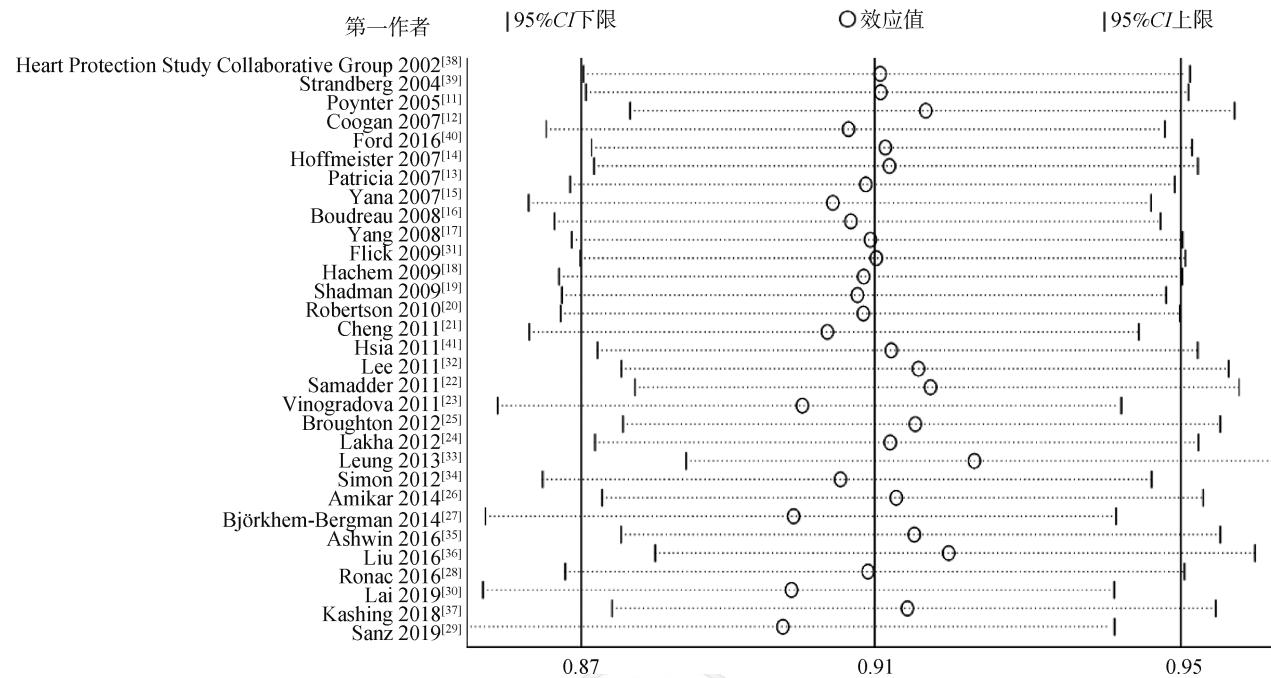


图3 他汀类药物与结直肠癌关系的敏感性分析

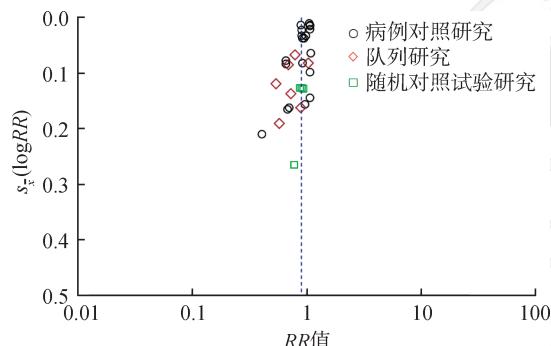


图4 他汀类药物与结直肠癌关系的Meta分析漏斗图

本研究结论与2014年Lytras等^[51]的Meta分析结论一致,即他汀类药物对结直肠癌有一定预防作用。与该文相比,本研究不仅更新了文献,对纳入文献质量进行评价,更重要的是对他汀类药物服用时间、剂量和药物种类进行了分组分析,从而为预防性服用他汀类药物提供了更为详实的参考依据。本研究纳入的研究间异质性较大,考虑其主要原因是不同研究对他汀类药物的使用标准不统一,如部分文献定义为他汀类药物6个月内至少处方2次^[30,34,52],还有部分文献定义为服用他汀类药物>100 d^[12,31]。其次,本研究纳入研究的人群来自多个国家,研究对象的遗传背景差异较大,而遗传易感性在结直肠癌的患病中起着重要作用^[53],且有研究表明基因多态性会改变他汀类药物对结直肠癌的预防作用^[54]。尽管本研究按欧美地区($RR=0.84$)和

亚洲地区($RR=0.77$)进行分组分析,仍未很好控制异质性。再者,他汀类药物的服用有明显的社会和经济差异^[52,55],社会经济地位较高的人更可能服用他汀类药物,这也是造成异质性的潜在因素之一。本研究Egger检验和漏斗图结果显示无明显的发表偏倚,敏感性分析结果较为稳定。

本研究存在局限性。首先,各研究间样本量差异较大,虽然整体结果较为稳定,但可能会影响亚组分析结果的稳定性;其次,纳入的文献大都来自欧美地区,其他地区的文献报道较少;再者,无法对原始文献中他汀类药物的累计剂量统一标准后进行分析,不能推断服用他汀类药物的累计剂量对结直肠癌的影响;此外,本次分析纳入的研究自2000年至今,对于2000年之前的文章未纳入分析;最后,纳入文献中仅有2篇报道他汀类药物的不良反应,无法评估长期服用他汀类药物的安全性。

综上所述,本次Meta分析结果提示,服用脂溶性他汀类药物<5年、日均剂量≥34 mg可降低结直肠癌发生风险。然而,由于缺少高质量的RCT研究,服用他汀类药物的不良反应报道较少,有关他汀类药物服用最佳剂量和疗程、长期服用他汀类药物的不良反应等内容,还需进一步研究,以便为预防性服用他汀类药物预防结直肠癌发生提供更为可靠详实的依据。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

- of colorectal cancer in a population-based electronic health records study[J/OL]. *Scientific Reports*, 2019, 9(1): 13560. DOI:10.1038/s41598-019-49877-5.
- [30] Lai SW, Kuo Yh, Fang CW, et al. Statins therapy and colorectal cancer risk[J]. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*, 2019, 29(12):1429-1430. DOI:10.1016/j.numecd.2019.09.011.
- [31] Flick ED, Habel LA, Chan KA, et al. Statin use and risk of colorectal cancer in a cohort of middle-aged men in the US: a prospective cohort study[J]. *Drugs*, 2009, 69(11): 1445-1457. DOI:10.2165/00003495-200969110-00004.
- [32] Lee JE, Baba Y, Ng K, et al. Statin use and colorectal cancer risk according to molecular subtypes in two large prospective cohort studies[J]. *Cancer Prev Res*, 2011, 4(11): 1808-1815. DOI:10.1158/1940-6207.CAPR-11-0113.
- [33] Leung HW, Chan AL, Lo D, et al. Common cancer risk and statins: a population-based cohort study in a Chinese population[J]. *Expert Opin Drug Saf*, 2013, 12(1): 19-27. DOI:10.1517/14740338.2013.744392.
- [34] Simon MS, Rosenberg CA, Rodabough RJ, et al. Prospective analysis of association between use of statins or other lipid-lowering agents and colorectal cancer risk[J]. *Ann Epidemiol*, 2012, 22(1): 17-27. DOI: 10.1016/j.annepidem.2011.10.006.
- [35] Ashwin N, Ananthakrishnan A, Andrew C, 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. DOI:10.1016/j.cgh.2016.02.017.
- [36] Liu JC, Hao WR, Hu YP, et al. Statins dose-dependently exert a significant chemopreventive effect on colon cancer in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a population-based cohort study[J]. *Oncotarget*, 2016, 7(40): 65270-65283. DOI:10.18632/oncotarget.11263.
- [37] Kashling C, Chen L, Chan EW, et al. Statins reduce the progression of non-advanced adenomas to colorectal cancer: a postcolonoscopy study in 187 897 patients[J]. *Gut* gutjnl, 2018, 68(11): 1979-1985. DOI: 10.1136/gutjnl-2018-317714.
- [38] Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20 536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial [J]. *Lancet*, 2002, 360(9326): 7-22. DOI:10.1016/S0140-6736(02)09327-3.
- [39] Strandberg TE, Pyörälä K, Cook TJ, et al. Mortality and incidence of cancer during 10-year follow-up of the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S) [J]. *Lancet*, 2004, 364(9436): 771-777. DOI: 10.1016/S0140-6736(04)16936-5.
- [40] Ford I, Murray H, Packard CJ, et al. Long-Term Safety and Efficacy of Low-Density Lipoprotein Cholesterol with Statin Therapy: 20-Year Follow-Up of West of Scotland Prevention Study[J]. *Circulation*, 2016, 133(11):1073-1080. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.115.019014.
- [41] Hsia J, MacFadyen JG, Monyak J, et al. Cardiovascular event reduction and adverse events among subjects attaining low-density lipoprotein cholesterol <50 mg/dl with rosuvastatin[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2011, 57(16):1666-1675. DOI:10.1016/j.jacc.2010.09.082.
- [42] Zaleska M, Mozenska O, Bil J. Statins use and cancer: an update[J]. *Future Oncol*, 2018, 14(15): 1497-1509. DOI: 10.2217/fon-2017-0543.
- [43] Weverling-Rijnsburger AW, Blauw GJ, Lagaay AM, et al. Total cholesterol and risk of mortality in the oldest old[J]. *Lancet*, 1997, 350(9085):1119-1123. DOI:10.1016/S0140-6736(97)04430-9.
- [44] Notarnicola M, Messa C, Pricci M, et al. Up-regulation of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase activity in left-sided human colon cancer[J]. *Anticancer Res*, 2004, 24(6):3837-3838. DOI:10.1001/j.3837-38.2004.
- [45] Narisawa T, Morotomi M, Fukaura Y, et al. Chemoprevention by pravastatin, a 3-hydroxy-3- methylglutarylcoenzyme A reductase inhibitor, of N-methyl-N-nitrosourea-induced colon carcinogenesis in F344 rats[J]. *Jpn J Cancer Res*, 1996, 87(8): 798-804. DOI: 10.1111/j. 1349-7006.1996.tb02103.x.
- [46] Lim T, Lee I, Kim J, et al. Synergistic effect of simvastatin plus radiation in gastric cancer and colorectal cancer: Implications of BIRC5 and connective tissue growth factor [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2015, 93(2):316-325. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2015.05.023.
- [47] Ishikawa S, Hayashi H, Kinoshita K, et al. Statins inhibit tumor progression via an enhancer of zeste homolog 2-mediated epigenetic alteration in colorectal cancer[J]. *Int J cancer*, 2014, 135(11): 2528-2536. DOI: 10.1002/ijc.28672.
- [48] Qi XF, Kin DH, Yoon YS, et al. Involvement of oxidative stress in simvastatin induced apoptosis of murine CT26 colon carcinoma cells[J]. *Toxicol Lett*, 2010, 199(3): 277-287. DOI:10.1016/j.toxlet.2010.09.010.
- [49] Rutledge B, Desai P, Liu S, et al. The association between statins and colorectal cancer stage in the women's health initiative[J]. *Mol Clin Oncol*, 2019, 11(3): 252-258. DOI: 10.392/moc.2019.1895.
- [50] Adhyaru BB, Jacobson TA. Safety and efficacy of statin therapy[J]. *Nat Rev Cardiol*, 2018, 15(12): 757-769. DOI: 10.1038/s41569-018-0098-5.
- [51] Lytras T, Nikolopoulos G, Bonovas S. Statins and the risk of colorectal cancer: an updated systematic review and meta-analysis of 40 studies[J]. *World J Gastroenterol*, 2014, 20(7):1858-1870. DOI:10.3748/wjg.v20.i7.1858.
- [52] Thomsen RW, Johnsen SP, Olesen AV, et al. Socioeconomic gradient in use of statins among Danish patients: Population-based crosssectional study[J]. *Br J Clin Pharmacol*, 2005, 60(5): 534-542. DOI: 10.1111/j.1365-2125.2005.02494.x.
- [53] Markowitz SD, Bertagnolli MM. Molecular origins of cancer: molecular basis of colorectal cancer[J]. *N Engl J Med*, 2009, 361(25): 2449-2460. DOI: 10.1056/NEJMra0804588.
- [54] Lipkin SM, Chao EC, Moreno V, et al. Genetic variation in 3-hydroxy-3-methylglutaryl CoA reductase modifies the chemopreventive activity of statins for colorectal cancer [J]. *Cancer Prev Res (Phila)*, 2010, 3(5): 597-603. DOI: 10.1158/1940-6207.CAPR-10-0007.
- [55] Bonovas S, Sitaras NM. Statins and cancer risk: a confounded association[J]. *Gastroenterology*, 2009, 137(2): 740-746. DOI:10.1053/j.gastro.2009.02.088.