

• 综述 •

结直肠息肉化学预防药物的研究进展

沈泓婕 杨宇龙

【摘要】 结直肠息肉可以进展为结直肠癌 (CRC)，因此预防结直肠息肉的发生、进展可以减轻 CRC 的疾病负担。目前结直肠息肉的预防和治疗以结肠镜检查及结肠镜下切除为主，结直肠息肉切除后存在复发的风险。阿司匹林、舒林酸、塞来昔布、罗非昔布、二甲双胍和小檗碱等药物具有化学预防结直肠息肉的潜力。该文就结直肠息肉化学预防药物的研究进展作一综述。

【关键词】 结直肠息肉；化学预防；药物治疗

DOI: 10. 3969/j. issn. 1673-534X. 2024. 06. 002

结直肠癌 (CRC) 是全球第 3 位常见恶性肿瘤，居恶性肿瘤死亡原因第 2 位^[1]。2020 年 CRC 居中国恶性肿瘤新发病例数第 2 位，居恶性肿瘤死亡病例数第 5 位，这提示中国 CRC 的疾病负担较重^[2]。结直肠息肉是指结肠和直肠黏膜表面突出的肿块，可分为非肿瘤性息肉和肿瘤性息肉；肿瘤性息肉以腺瘤性息肉较为常见，其是 CRC 的癌前病变^[3-4]。因此，阻止结直肠息肉的发生、进展可以降低 CRC 的发病率及病死率。目前，结直肠息肉的防治以结肠镜检查及结肠镜下切除为主^[5]。然而，结直肠息肉切除后存在复发的风险，同时内镜下反复切除可引起出血、穿孔，也增加了患者的经济负担，这导致高风险人群的依从性较差。化学预防即通过对高风险人群使用天然或化学合成药物以降低结直肠息肉发生风险，或延缓结直肠息肉发生、进展，其并发症发生风险及治疗成本均相对较小，因此研究者们探索了针对结直肠息肉的化学预防药物^[6]。目前已发现多种药物均具有化学预防结直肠息肉发生的潜力，本文就结直肠息肉化学预防药物的研究进展作一综述。

1 非甾体抗炎药

非甾体抗炎药 (NSAID) 可分为非选择性环氧合酶 (COX) 抑制剂和选择性 COX 抑制剂。非选择性 COX 抑制剂主要包括阿司匹林和舒林酸，选择性 COX 抑制剂则主要包括塞来昔布和罗非昔布。

1.1 阿司匹林

阿司匹林又名乙酰水杨酸，其诞生于 19 世纪末，是一种非选择性 COX 抑制剂，目前已被广泛使用^[7]。结直肠异常隐窝灶 (ACF) 是 CRC 发生的首个阶段^[8]。Mereto 等^[9]的研究表明，阿司匹林可以显著减少小鼠肠道 ACF 的数量，这提示其可能具有化学预防结直肠息肉及 CRC 发生的作用。Sandler 等^[10]的试验将 625 例 CRC 患者随机分为阿司匹林组 (325 mg/d 阿司匹林) 和安慰剂组，结果显示切除结直肠腺瘤 (CRA) 后，阿司匹林组和安慰剂组的 CRA 复发率分别为 17% 和 27%；此外，与安慰剂组相比，阿司匹林组在接受 CRA 切除术后，CRA 复发的时间间隔较长，这提示阿司匹林可降低 CRA 的发生风险或延缓其发生，但该研究无法证实低剂量阿司匹林是否具有相同效果。Benamouzig 等^[11]的研究则发现，服用 1 年低剂量 (160 mg/d) 阿司匹林可减少 CRA 的复发，然而在持续治疗的第 4 年却未观察到这种效果，这可能与研究期间有 53 例患者退出试验有关。一项研究对比了单独使用阿司匹林与阿司匹林联合二十碳五烯酸 (EPA) 预防 CRA 发生的效果，结果显示尽管单独使用阿司匹林可减少患者的 CRA 数量，但接受阿司匹林联合 EPA 治疗的患者的 CRA 数量减少得更多，尤其以左侧结肠较为显著^[12]。

上述研究均提示阿司匹林具有预防结直肠息肉发生的作用，研究表明阿司匹林的化学预防作用主要与其不可逆地下调 COX-1 和 COX-2 的表达，从而抑制前列腺素的合成、Wnt/ β -连环蛋白信号通路、炎症反应、免疫系统、血小板活化有关^[13]。此外，

作者单位：330000 南昌大学第四临床医学院 (沈泓婕)；
330000 南昌大学附属康复医院消化内科 (杨宇龙)

通信作者：杨宇龙，Email: ndkfyyyl@163.com

Zhao 等^[14]的动物实验表明,阿司匹林可使 CRC 模型小鼠肠道有益菌富集,其通过调节小鼠肠道微生物预防 CRC 的发生。但也有研究表明,CRC 高风险人群需要使用阿司匹林 10 年以上才可降低 CRC 发生风险;使用阿司匹林 1 年后,虽然结直肠息肉的发病率降低了,但停药后发病率会再次升高;此外,阿司匹林的最佳剂量也尚未明确^[15-16]。综上所述,尽管阿司匹林可预防结直肠息肉发生,但其可引发不良反应,未来需进一步探讨阿司匹林与其他药物联合使用是否可以减少不良反应的发生,并探索其最佳剂量和用药时机。

1.2 舒林酸

一项针对 189 例无息肉和接受息肉切除术的受试者的研究发现,与安慰剂组相比,舒林酸组(每日 300 mg)的 ACF 数量显著减少,总息肉和腺瘤的数量均减少;与安慰剂组中接受息肉切除术的受试者相比,舒林酸组中接受息肉切除术的受试者的总息肉和腺瘤数量减少较多,这提示舒林酸对于散发性结直肠息肉具有预防作用^[17]。此外,关于家族性腺瘤性息肉病(FAP)的研究表明,舒林酸可减少 FAP 患者的结直肠息肉数量;舒林酸联合依氟鸟氨酸则可延缓 FAP 患者结直肠息肉的进展,从而推迟患者的手术时间,提高患者的生活质量^[18-19]。然而,由于舒林酸可以同时抑制 COX-1、COX-2 的表达,其可导致患者出现胃出血、消化道溃疡等不良反应,需要引起重视。Davis 等^[20]的研究发现,与单独使用舒林酸相比,舒林酸联合磷脂酰胆碱可减轻 Apc^{min/+}小鼠的胃部炎症反应、胃黏膜增生及溃疡,磷脂酰胆碱可减轻舒林酸对小鼠胃黏膜的损伤,并且不会影响舒林酸对息肉的预防作用,其他 NSAID 也适用于该疗法。然而,上述研究的治疗时间仅为 3 周,因此该研究结论还需进行长周期的前瞻性研究验证。

1.3 塞来昔布和罗非昔布

塞来昔布和罗非昔布均为选择性 COX-2 抑制剂。在 CRC 进展过程中,COX-2 表达水平升高,塞来昔布和罗非昔布均可通过下调 COX-2 表达以影响 CRC 细胞的增殖、侵袭及血清前列腺素 E2 水平^[21]。Bertagnolli 等^[22]的研究纳入了接受 CRA 切除术的受试者,随访 3 年后,与安慰剂组相比,塞来昔布组的 CRA 复发率较低,但发生心血管事件的风险却较高,这提示尽管塞来昔布可防止 CRA 复发,但不适宜长期使用。另一项随机对照试验

表明,在停用塞来昔布或安慰剂后 12 个月接受复查的患者中,与安慰剂组相比,塞来昔布组(每日 400 mg)的总体 CRA 复发率和晚期 CRA 复发率均较低;与无晚期 CRA 病史者相比,有晚期 CRA 病史者的晚期 CRA 复发率降低较显著^[23]。荟萃分析表明,塞来昔布可降低晚期 CRA 复发风险^[24]。孙根林等^[25]的回顾性研究也发现,塞来昔布可抑制结直肠炎性息肉和 CRA 复发。Baron 等^[26]的研究发现,每日服用 25 mg 罗非昔布可显著降低有 CRA 病史者的 CRA 复发率,但在研究期间,有部分受试者发生了严重心血管及消化道不良事件。虽然塞来昔布和罗非昔布均具有预防结直肠息肉的作用,但其可增高严重心血管及消化道不良事件的发生风险,因此一般不推荐结直肠息肉患者使用选择性 COX-2 抑制剂。未来需进一步探索解决选择性 COX-2 抑制剂安全性问题的方法。

2 二甲双胍

二甲双胍是一种双胍衍生物,自 20 世纪起被广泛用于治疗 2 型糖尿病,其远期安全性较好且价格低廉^[27]。Hosono 等^[28]的动物实验发现,二甲双胍可以通过激活单磷酸腺苷活化蛋白激酶(AMPK)以抑制小鼠肠道中 ACF 的生成及其大小,并可预防结直肠息肉。Marks 等^[29]的回顾性研究发现,对于 2 型糖尿病患者,二甲双胍的使用与 CRA 复发率降低有关,并且当二甲双胍的剂量增加时,两者的相关性增强。Higurashi 等^[30]的一项针对接受过 CRA 或结直肠息肉切除术的非糖尿病患者的研究发现,与安慰剂组相比,接受每日 250 mg 二甲双胍的患者的总息肉(CRA 和增生性息肉)复发率、CRA 患病率均显著降低,息肉数量显著减少;此外,仅有 15 例患者出现了轻微不良反应(如腹痛、腹泻、便秘和皮疹等),没有患者因服药依从性差而退出试验。

上述研究结果提示,二甲双胍可预防结直肠息肉且安全性较好。近年来,研究者们发现二甲双胍可以调控机体内多种机制,其可通过激活 AMPK 从而抑制哺乳动物雷帕霉素靶点(mTOR)抑制蛋白合成、诱导细胞周期停滞、抗血管生成;此外,二甲双胍还可抑制肿瘤细胞存活和促炎症基因等^[31]。二甲双胍在预防结直肠息肉方面具有较大潜力,但未来需开展研究周期较长的前瞻性研究以评估二甲双胍的最佳剂量和用药时机。

3 小檗碱

小檗碱又名黄连素,其是一种苜基异喹啉生物碱,可从黄连根茎提取。周军挺等^[32]的动物实验发现,小檗碱可通过诱导 p38 信号通路的激活,从而促进小鼠 CRC 细胞凋亡和自噬,进而抑制 CRC 细胞的增殖。研究发现,小檗碱可通过增加在小鼠肠道中生成短链脂肪酸的有益菌、减少致病菌,从而抑制炎症反应、修复肠道屏障、维持肠道稳态,降低 CRC 的发生风险^[33-34]。Sun 等^[35]的研究表明,小檗碱可抑制 Hedgehog 信号通路、CRC 细胞的增殖及迁移、诱导 CRC 细胞凋亡及细胞周期阻滞,并且其对正常细胞无毒性。上述研究结果均提示小檗碱具有预防 CRC 发生的作用。

Chen 等^[36]的研究将接受过 CRA 切除术的患者随机分为小檗碱组和安慰剂组,随访 2 年后,小檗碱组和安慰剂组的 CRA 复发率分别为 36% 和 47%,晚期 CRA 复发率分别为 3% 和 6%;此外,小檗碱组的结直肠总息肉样病变(CRA 和结直肠锯齿状病变)复发率为 43%,安慰剂组则为 55%,这提示小檗碱可降低 CRA 及息肉样病变的复发风险。另一项荟萃分析也表明,小檗碱可预防 CRA 复发,且发生不良反应的风险较低^[37]。尽管上述研究结果均提示小檗碱具有作为结直肠息肉化学预防药物的潜力,但目前相关研究较少。此外,小檗碱不易溶于水,口服后不易吸收,故其生物利用度较低。未来需进一步探讨小檗碱预防结直肠息肉的效果及安全性,并寻找提升其生物利用度的方法。

4 其他化学预防药物

除上述药物以外,还有一些其他结直肠息肉化学预防药物尚处于研究阶段。Tokudome 等^[38]的研究发现 n-3 多不饱和脂肪酸对 CRC 发生具有一定的预防作用,但该研究存在一定局限性(如研究周期较短、样本量较小等)。Liu 等^[39]的研究发现,单独使用维生素 D 和维生素 D 联合钙剂均可上调 APC 基因、 β -连环蛋白的表达,从而预防 CRA 的发生。然而,荟萃分析表明,补充维生素 D 与晚期 CRA 和结直肠锯齿状息肉的关联无统计学意义^[40]。Gao 等^[41]的研究表明,每日补充 1 mg 叶酸可降低 CRA 发生率,尤其是左侧结肠 CRA 及晚期 CRA。另有研究表明,尽管较高的血清甲基叶酸水平可降低结直肠锯齿状息肉的发生风险,但其与总体 CRA 发生风险的关联无统计学意义^[42]。尽管以上药物均可发挥预防结直肠息肉的作用,但目前相

关研究较少,其作用机制尚未明确,未来需进一步研究以明确其效果及作用机制。

5 小结与展望

结直肠息肉可进展为 CRC,预防结直肠息肉有利于减轻 CRC 的疾病负担。目前,结直肠息肉的化学预防药物已陆续被研发,除阿司匹林、舒林酸、塞来昔布、罗非昔布和二甲基胍外,小檗碱也在预防结直肠息肉方面展现出一定的潜力。然而,目前的研究存在一定局限性,未来需开展长周期、大样本量的前瞻性研究以探索结直肠息肉化学预防药物的效果。此外,未来还可进一步探索中医药领域,寻找预防结直肠息肉的新药。

参考文献

- 1 Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA Cancer J Clin, 2021, 71(3): 209-249.
- 2 Cao W, Chen HD, Yu YW, et al. Changing profiles of cancer burden worldwide and in China: a secondary analysis of the global cancer statistics 2020[J]. Chin Med J (Engl), 2021, 134(7): 783-791.
- 3 Lambert R, Kudo SE, Vieth M, et al. Pragmatic classification of superficial neoplastic colorectal lesions[J]. Gastrointest Endosc, 2009, 70(6): 1182-1199.
- 4 Shussman N, Wexner SD. Colorectal polyps and polyposis syndromes[J]. Gastroenterol Rep (Oxf), 2014, 2(1): 1-15.
- 5 覃弦, 宋军, 侯晓华. 结直肠息肉内镜下诊断及治疗进展 [J]. 中华消化内镜杂志, 2021, 38(12): 1040-1046.
- 6 Heer E, Ruan Y, Mah B, et al. The efficacy of chemopreventive agents on the incidence of colorectal adenomas: A systematic review and network meta-analysis[J]. Prev Med, 2022, 162: 107169.
- 7 Hybiak J, Broniarek I, Kiryczynski G, et al. Aspirin and its pleiotropic application[J]. Eur J Pharmacol, 2020, 866: 172762.
- 8 方瑄, 陈洪生, 李国东, 等. 异常隐窝灶治疗的研究进展 [J]. 实用肿瘤学杂志, 2019, 33(4): 376-379.
- 9 Mereto E, Frencia L, Ghia M. Effect of aspirin on incidence and growth of aberrant crypt foci induced in the rat colon by 1,2-dimethylhydrazine[J]. Cancer Lett, 1994, 76(1): 5-9.
- 10 Sandler RS, Halabi S, Baron JA, et al. A randomized trial of aspirin to prevent colorectal adenomas in patients with previous colorectal cancer[J]. N Engl J Med, 2003, 348(10): 883-890.
- 11 Benamouzig R, Uzzan B, Deyra J, et al. Prevention by daily soluble aspirin of colorectal adenoma recurrence: 4-year results of the APACC randomised trial[J]. Gut, 2012, 61(2): 255-261.
- 12 Hull MA, Sprange K, Hepburn T, et al. Eicosapentaenoic acid and aspirin, alone and in combination, for the prevention of colorectal adenomas (seAFOod Polyp Prevention trial): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, 2 × 2 factorial trial[J]. Lancet, 2018, 392(10164): 2583-2594.
- 13 Drew DA, Cao Y, Chan AT. Aspirin and colorectal cancer: the

- promise of precision chemoprevention[J]. *Nat Rev Cancer*, 2016, 16(3): 173-186.
- 14 Zhao R, Coker OO, Wu J, et al. Aspirin reduces colorectal tumor development in mice and gut microbes reduce its bioavailability and chemopreventive effects[J]. *Gastroenterology*, 2020, 159(3): 969-983. e4.
- 15 Zhang Y, Chan AT, Meyerhardt JA, et al. Timing of aspirin use in colorectal cancer chemoprevention: a prospective cohort study[J]. *J Natl Cancer Inst*, 2021, 113(7): 841-851.
- 16 Downing A, Fenton H, Nickerson C, et al. Colorectal polyp outcomes after participation in the seAFOod polyp prevention trial: Evidence of rebound elevated colorectal polyp risk after short-term aspirin use[J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2023, 58(6): 562-572.
- 17 Takayama T, Nagashima H, Maeda M, et al. Randomized double-blind trial of sulindac and etodolac to eradicate aberrant crypt foci and to prevent sporadic colorectal polyps[J]. *Clin Cancer Res*, 2011, 17(11): 3803-3811.
- 18 Neuhaan TM, Haub K, Steinke-Lange V, et al. Long-term chemoprevention in patients with adenomatous polyposis coli: an observational study[J]. *Fam Cancer*, 2022, 21(4): 463-472.
- 19 Balaguer F, Stoffel EM, Burke CA, et al. Combination of sulindac and eflornithine delays the need for lower gastrointestinal surgery in patients with familial adenomatous polyposis: post hoc analysis of a randomized clinical trial[J]. *Dis Colon Rectum*, 2022, 65(4): 536-545.
- 20 Davis JS, Kanikarla-Marie P, Gagea M, et al. Sulindac plus a phospholipid is effective for polyp reduction and safer than sulindac alone in a mouse model of colorectal cancer development[J]. *BMC Cancer*, 2020, 20(1): 871.
- 21 Zhang Z, Ghosh A, Connolly PJ, et al. Gut-restricted selective cyclooxygenase-2 (COX-2) inhibitors for chemoprevention of colorectal cancer[J]. *J Med Chem*, 2021, 64(15): 11570-11596.
- 22 Bertagnolli MM, Eagle CJ, Zauber AG, et al. Celecoxib for the prevention of sporadic colorectal adenomas[J]. *N Engl J Med*, 2006, 355(9): 873-884.
- 23 Thompson PA, Ashbeck EL, Roe DJ, et al. Celecoxib for the prevention of colorectal adenomas: results of a suspended randomized controlled trial[J]. *J Natl Cancer Inst*, 2016, 108(12): djw151.
- 24 Veettil SK, Teerawattanapong N, Ching SM, et al. Effects of chemopreventive agents on the incidence of recurrent colorectal adenomas: a systematic review with network meta-analysis of randomized controlled trials[J]. *Onco Targets Ther*, 2017, 10: 2689-2700.
- 25 孙根林, 王建荣, 游善喜. 塞来昔布治疗结肠息肉的研究[J]. *实用临床医药杂志*, 2016, 20(19): 141-142.
- 26 Baron JA, Sandler RS, Bresalier RS, et al. A randomized trial of rofecoxib for the chemoprevention of colorectal adenomas[J]. *Gastroenterology*, 2006, 131(6): 1674-1682.
- 27 Trigg CR, Mohammed I, Bshesh K, et al. Metformin: Is it a drug for all reasons and diseases?[J]. *Metabolism*, 2022, 133: 155223.
- 28 Hosono K, Endo H, Takahashi H, et al. Metformin suppresses azoxymethane-induced colorectal aberrant crypt foci by activating AMP-activated protein kinase[J]. *Mol Carcinog*, 2010, 49(7): 662-671.
- 29 Marks AR, Pietrofesa RA, Jensen CD, et al. Metformin use and risk of colorectal adenoma after polypectomy in patients with type 2 diabetes mellitus[J]. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2015, 24(11): 1692-1698.
- 30 Higurashi T, Hosono K, Takahashi H, et al. Metformin for chemoprevention of metachronous colorectal adenoma or polyps in post-polypectomy patients without diabetes: a multicentre double-blind, placebo-controlled, randomised phase 3 trial[J]. *Lancet Oncol*, 2016, 17(4): 475-483.
- 31 Jaromy M, Miller JD. Pharmacologic mechanisms underlying antidiabetic drug metformin's chemopreventive effect against colorectal cancer[J]. *Eur J Pharmacol*, 2021, 897: 173956.
- 32 周军挺, 王丽, 吴婷, 等. 小檗碱抗人结肠腺癌的作用及其机制[J]. *中草药*, 2017, 48(3): 519-525.
- 33 Deng J, Zhao L, Yuan X, et al. Pre-administration of berberine exerts chemopreventive effects in AOM/DSS-induced colitis-associated carcinogenesis mice via modulating inflammation and intestinal microbiota[J]. *Nutrients*, 2022, 14(4): 726.
- 34 Yan S, Chang J, Hao X, et al. Berberine regulates short-chain fatty acid metabolism and alleviates the colitis-associated colorectal tumorigenesis through remodeling intestinal flora[J]. *Phytomedicine*, 2022, 102: 154217.
- 35 Sun Q, Yang H, Liu M, et al. Berberine suppresses colorectal cancer by regulation of Hedgehog signaling pathway activity and gut microbiota[J]. *Phytomedicine*, 2022, 103: 154227.
- 36 Chen YX, Gao QY, Zou TH, et al. Berberine versus placebo for the prevention of recurrence of colorectal adenoma: a multicentre, double-blinded, randomised controlled study[J]. *Lancet Gastroenterol Hepatol*, 2020, 5(3): 267-275.
- 37 Fang S, Guo S, Du S, et al. Efficacy and safety of berberine in preventing recurrence of colorectal adenomas: A systematic review and meta-analysis[J]. *J Ethnopharmacol*, 2022, 282: 114617.
- 38 Tokudome S, Kuriki K, Yokoyama Y, et al. Dietary n-3/long-chain n-3 polyunsaturated fatty acids for prevention of sporadic colorectal tumors: a randomized controlled trial in polypectomized participants[J]. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*, 2015, 94: 1-11.
- 39 Liu S, Barry EL, Baron JA, et al. Effects of supplemental calcium and vitamin D on the APC/ β -catenin pathway in the normal colorectal mucosa of colorectal adenoma patients[J]. *Mol Carcinog*, 2017, 56(2): 412-424.
- 40 Emmanouilidou G, Kalopitas G, Bakaloudi DR, et al. Vitamin D as a chemopreventive agent in colorectal neoplasms. A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials[J]. *Pharmacol Ther*, 2022, 237: 108252.
- 41 Gao QY, Chen HM, Chen YX, et al. Folic acid prevents the initial occurrence of sporadic colorectal adenoma in Chinese older than 50 years of age: a randomized clinical trial[J]. *Cancer Prev Res (Phila)*, 2013, 6(7): 744-752.
- 42 Rees JR, Morris CB, Peacock JL, et al. Unmetabolized folic acid, tetrahydrofolate, and colorectal adenoma risk[J]. *Cancer Prev Res (Phila)*, 2017, 10(8): 451-458.

(收稿日期: 2023-12-26)

(本文编辑: 严靖)