

P₂Y₁₂ 抑制剂与癌症风险的相关性研究进展

陈凯磊¹ 胡闻竹¹ 苏冠华²

(1. 华中科技大学同济医学院第一临床学院, 湖北 武汉 430022; 2. 华中科技大学同济医学院附属协和医院心血管内科, 湖北 武汉 430022)

【摘要】以氯吡格雷、替格瑞洛为代表的 P₂Y₁₂ 抑制剂目前被广泛应用于心脑血管疾病的抗血小板治疗, 而血小板功能的变化可能影响肿瘤的发生发展, 因此 P₂Y₁₂ 抑制剂的应用与癌症发生风险的相关性备受关注。目前的证据显示应用 P₂Y₁₂ 抑制剂总体安全, 一般不会升高患者的癌症风险, 相反甚至可能降低癌症发生率。基础研究表明, P₂Y₁₂ 抑制剂可能通过影响血小板功能、上皮细胞-间充质转化、炎症免疫因子、肿瘤内血管新生以及血小板-肿瘤细胞相互作用等多种机制抑制肿瘤细胞的增殖和迁移。

【关键词】P₂Y₁₂ 抑制剂; 氯吡格雷; 替格瑞洛; 癌症; 急性冠脉综合征

【DOI】10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2020.08.004

Studies on Correlation Between P₂Y₁₂ Inhibitors and Cancer Risk

CHEN Kailei¹, HU Wenzhu¹, SU Guanhua²

(1. The First Clinical School, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430022, Hubei, China; 2. Department of Cardiology, Union Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430022, Hubei, China)

【Abstract】P₂Y₁₂ inhibitors, such as clopidogrel and ticagrelor, are widely used in antiplatelet therapy for cardiovascular and cerebrovascular diseases, and the changes of platelet function may affect the development and progression of tumor, so the correlation between P₂Y₁₂ inhibitors and cancer risk has attracted much attention. According to the literature review, current evidence shows that P₂Y₁₂ inhibitors are generally safe, without increasing the risk of cancer. On the contrary, they may even reduce the incidence of cancer. Basic researches show that P₂Y₁₂ inhibitors may inhibit the proliferation and migration of tumor cells by influencing platelet function, epithelial-mesenchymal transition, inflammatory and immunoregulatory factors, tumor angiogenesis and platelet-tumor cell interaction.

【Key words】P₂Y₁₂ inhibitor; Clopidogrel; Ticagrelor; Cancer; Acute coronary syndrome

P₂Y₁₂ 受体是一种七跨膜 G 蛋白偶联受体, 与 ADP 结合后, 与 Gi 蛋白偶联, 抑制腺苷酸环化酶活化和血管扩张剂刺激磷蛋白的磷酸化, 从而促进血小板聚集^[1]。以氯吡格雷、普拉格雷和替格瑞洛为代表的 P₂Y₁₂ 抑制剂目前被广泛应用于心脑血管疾病的二级预防, 同时 P₂Y₁₂ 抑制剂联合阿司匹林的双联抗血小板治疗 (dual antiplatelet therapy, DAPT) 已成为急性冠脉综合征 (acute coronary syndrome, ACS) 和经皮冠脉介入术 (percutaneous coronary intervention, PCI) 术后的基础治疗^[2]。随着 P₂Y₁₂ 抑制剂的广泛应用, 其安全性备受关注。近年来, 有研究提出 P₂Y₁₂ 抑制剂的应用可能与癌症发生风险相关^[3-6], 现对此做一综述。

1 氯吡格雷对癌症发生风险的影响

Leader 等^[7]进行的回顾性队列研究纳入 183 912 例患者, 比较了接受阿司匹林联合氯吡格雷 DAPT、阿司匹林单药疗法以及未接受任何治疗患者的癌症发生率, 结果发现长期接受阿司匹林联合氯吡格雷 DAPT 者癌症发生率比单用阿司匹林者更低 (*HR* 0.92, 95% *CI* 0.86 ~ 0.97)。纳入了西班牙 75 491 例病例的一项巢式病例对照研究显示, 使用氯吡格雷可降低结直肠癌发生率 (校正的 *OR* 0.8, 95% *CI* 0.69 ~ 0.93)^[8]。另一项针对 563 680 例 2 型糖尿病患者的回顾性队列研究同样表明氯吡格雷可有效降低结直肠癌发生率 (*HR* 0.77, 95% *CI* 0.68 ~ 0.87)^[9]。

基金项目: 国家自然科学基金 (81700345)

通信作者: 苏冠华, E-mail: suguanhua@163.com

然而,也有研究得出不同的结论。一项囊括 6 个随机对照临床试验,共纳入 48 817 例患者的荟萃分析研究平均随访 546 d,比较了不同疗程氯吡格雷联合阿司匹林 DAPT 治疗心脑血管疾病患者的心血管相关死亡率、全因死亡率与癌症发生率^[10]。结果表明,长疗程 DAPT 与短疗程 DAPT 或单用阿司匹林相比,全因死亡率无统计学差异,癌症相关死亡率与新发癌症数也无明显差异。Serebruany 等^[11]调查了韩国 25 938 例 PCI 后患者,在接受了一年的氯吡格雷联合阿司匹林 DAPT 后分为两组,一组继续接受 18 个月 DAPT,另一组接受 18 个月的阿司匹林单药治疗。结果表明,继续接受 DAPT 组癌症发生率更高 (HR 1.221, 95% CI 1.061 ~ 1.405, $P=0.005$)。Mauri 等^[12]比较了接受 DAPT(氯吡格雷或普拉格雷联合阿司匹林)标准疗程(12 个月 DAPT+18 个月阿司匹林联合安慰剂)与延长疗程(30 个月 DAPT)治疗的冠状动脉支架植入患者的全因死亡率、癌症发生率等差异。结果显示,尽管两组患者癌症发生率无显著差异,但延长疗程组癌症相关死亡率显著高于对照组 (0.6% vs 0.3%, $P=0.02$),其中导致死亡的最常见癌症类型是肺癌,其次是前列腺癌、胰腺癌和结直肠癌。然而,当研究者剔除在纳入研究前已明确癌症诊断的受试者后,两组的癌症相关死亡率则无明显差异 (0.4% vs 0.3%, $P=0.16$)。

上述研究得出的结论不尽相同,其原因可能与研究对象、研究方法、治疗疗程以及癌症类型不同有关。氯吡格雷可能降低结直肠癌的发生率,但超过 12 个月疗程的氯吡格雷联合阿司匹林 DAPT 可能轻度增加东亚人群的癌症风险。

2 不同类型 P_2Y_{12} 抑制剂对癌症发生风险的影响

2017 年, Kotronias 等^[4]发表的一篇系统综述与荟萃分析,探讨了 P_2Y_{12} 抑制剂普拉格雷和氯吡格雷是否会增加新发癌症风险或癌症相关死亡率。该分析纳入 6 项随机对照临床试验和 3 项回顾性队列研究,囊括 282 084 例受试者。研究结果显示:使用氯吡格雷与使用普拉格雷的患者相比,癌症事件发生率并无显著差异 (OR 1.10, 95% CI 0.89 ~ 1.37);与标准剂量阿司匹林或安慰剂相比,应用噻吩吡啶类药物(普拉格雷、氯吡格雷)不增加癌症事件发生率(相比于阿司匹林 OR 1.12, 95% CI 0.80 ~ 1.56;相比于安慰剂, OR 0.92, 95% CI 0.52 ~ 1.64)。而在肝细胞癌亚组分析中,应用氯吡格雷显著降低了癌症事件发生的风险(相比于安慰剂, OR 0.27, 95% CI 0.09 ~ 0.77)。TRITON-TIMI38 研究^[13]纳入了 13 608 例择期 PCI 治

疗的中至高危 ACS 患者,受试者接受以普拉格雷 (60 mg 负荷剂量, 10 mg/d 维持剂量) 或氯吡格雷 (300 mg 负荷剂量, 75 mg/d 维持剂量) 为基础的 DAPT, 治疗疗程为 6 ~ 15 个月。研究结果显示,与氯吡格雷组相比,以普拉格雷为基础的 DAPT 可进一步显著降低缺血性心血管事件发生率,但随之也带来了更高的出血风险。该研究同时发现普拉格雷组患者结肠癌发病率高于氯吡格雷组 (0.2% vs 0.1%, $P=0.03$)。研究者认为,这可能是由于普拉格雷更强大的抗血小板作用带来更大的出血风险,使医护人员给予普拉格雷组患者更高的关注度,从而得以更早期发现肿瘤。

2019 年,一项回顾性队列研究^[14]纳入了 4 229 例曾患 ST 段抬高心肌梗死或非 ST 段抬高 ACS 患者,其中 3 530 例 (83.2%) 接受阿司匹林联合氯吡格雷 DAPT, 252 例患者 (6.0%) 接受阿司匹林联合普拉格雷 DAPT, 459 例患者 (10.8%) 接受阿司匹林联合替格瑞洛 DAPT。随访结果显示,在排除混杂因素后,替格瑞洛组癌症发生率比氯吡格雷组更低 (亚风险比 = 0.20, $P=0.028$), 普拉格雷组与氯吡格雷组无显著差异。对于接受 DAPT 疗程 <1 年的患者,替格瑞洛组癌症事件发生率显著低于氯吡格雷组 ($P=0.042$) 和普拉格雷组 ($P=0.046$);而对于接受 DAPT 疗程 >1 年的患者,替格瑞洛组癌症事件发生率较低,但与其他 P_2Y_{12} 抑制剂相比无统计学差异 (氯吡格雷组 $P=0.162$, 普拉格雷组 $P=0.649$)。

上述研究表明,不同类型的 P_2Y_{12} 抑制剂对癌症风险的影响可能存在差异。有限的证据表明,在接受 DAPT 疗程 <1 年的 ACS 患者中应用替格瑞洛的癌症风险显著低于氯吡格雷和普拉格雷。

3 P_2Y_{12} 抑制剂影响癌症发生的机制

部分研究发现氯吡格雷和替格瑞洛均具有降低癌症发生率的作用^[8-9, 14],并提出 P_2Y_{12} 抑制剂通过抗血小板功能影响癌症发生的假说^[15]。目前研究表明,血小板对癌症的影响主要通过炎症反应与免疫逃避、血小板-肿瘤细胞相互作用、促进肿瘤血管新生、促进上皮细胞-间充质转化以及募集 T 淋巴细胞等机制发挥作用^[16]。

活化的血小板释放血栓素 A_2 、前列腺素 E_2 等炎症因子,诱导肠黏膜有核细胞分泌环氧合酶-2,干扰细胞凋亡,使受干扰细胞不断积累基因突变,部分细胞突破增殖限制,升高结直肠癌风险^[17]。血小板在癌症发生过程中还发挥免疫抑制作用,其释放的转化生长因子- β (transforming growth factor- β , TGF- β) 可下调自

然杀伤细胞表面 NKG2D 的表达^[18],抑制哺乳动物雷帕霉素靶蛋白的活性^[19],从而抑制循环中自然杀伤细胞功能,使癌细胞免受其攻击^[18-19]。血小板可转移其主要组织相容性复合体 I 类分子到肿瘤细胞上^[16],使肿瘤细胞表达整合素 α IIb β 3、血小板凝血酶受体、血小板内皮细胞黏附分子/CD31、血小板型 12-脂氧合酶等血小板受体标志物形成“血小板拟态”,从而逃避免疫攻击^[20]。

血小板可以通过血小板-肿瘤细胞相互作用激活肿瘤细胞内 MAPK 通路、TGF- β /Smad 通路和核因子 κ B 通路促进肿瘤的发生、发展与转移^[21-22]。Lonsdorf 等^[23]提出,B16-F10 黑色素瘤细胞表面的整合素 α v β 3 和血小板膜糖蛋白 IIb/IIIa 是介导血小板-肿瘤细胞相互作用的重要信号分子。临床治疗剂量 10 mg/(kg·d)的替格瑞洛可通过抑制血小板膜糖蛋白 IIb/IIIa 的活化以抑制血小板-肿瘤细胞相互作用,从而显著减少小鼠 B16-F10 黑色素瘤模型与 4T1 乳腺癌模型的肺转移、肝转移^[24]。

血小板内含有许多促血管生成因子,如血小板衍生生长因子、血管内皮生长因子、碱性成纤维生长因子和胰岛素样生长因子等,这些细胞因子可诱导肿瘤浸润的血管生成,促进肿瘤微环境内癌症相关的周细胞和成纤维细胞的增殖与分化^[16,25-26]。血小板还可分泌血管生成素-1 和 5-羟色胺以进一步稳定肿瘤内血管^[16,27],从而促进癌症发生发展。P₂Y₁₂ 抑制剂通过抗血小板功能降低血浆中血管内皮生长因子水平,抑制肿瘤新生血管形成^[28]。Mezouar 等^[29]提出氯吡格雷可下调组织因子表达水平,以抑制新生血管以及血栓形成,并抑制胰腺癌小鼠体内癌细胞的生长与转移。

上皮细胞-间充质转化在某些类型癌症的发生发展中起重要作用,其发生往往伴随着基底膜的选择性缺失、Wnt 信号通路的下调与 E-钙黏蛋白的表达减少^[30]。血小板释放的 TGF- β 、前列腺素 E₂ 和血小板衍生生长因子也在上皮细胞-间充质转化中起到重要作用^[21,31]。Guillem-Llobat 等^[31]报道替格瑞洛与 HT29 人结肠癌细胞、血小板共同培养时,E-钙黏蛋白表达下调和上皮细胞-间充质转化受到干扰,HT29 人结肠癌细胞增强的迁移能力被抑制。

调节性 T 淋巴细胞可诱导肿瘤细胞 TGF- β 、白介素-10 表达升高,促进肿瘤发生与发展^[32-33]。而活化的血小板可上调血管内皮细胞 P-选择素表达,从而促进调节性 T 淋巴细胞在肿瘤部位的募集^[32]。而替格瑞洛和氯吡格雷可降低 P-选择素的表达以减小肿瘤

体积,降低癌症转移风险^[29,34]。在慢性乙型肝炎小鼠模型中,血小板可通过促进乙型肝炎病毒特异性 CD8⁺ T 淋巴细胞在肝内聚集,从而加速免疫介导的肝损伤以及肝细胞癌的发生。在乙型肝炎慢性期应用氯吡格雷可同时减少乙型肝炎病毒特异性 CD8⁺ T 淋巴细胞和非特异性炎症细胞的肝内聚集,延缓肝纤维化与肝细胞癌的发生^[35]。

Brott 等^[36]发现过大剂量[180 mg/(kg·d)]的替格瑞洛可增加雌性大鼠中子宫腺癌发生率,同时降低乳腺和垂体肿瘤发生率。这种升高效应是在远远超出目前临床所用药物剂量的条件下观察到的。另一项为期 2 年的大鼠致癌性研究则发现,远高于临床剂量 300 mg/(kg·d)的普拉格雷会增加大鼠患肝细胞腺瘤的风险^[37]。

上述研究表明,P₂Y₁₂ 抑制剂可通过多种机制作用于血小板或肿瘤细胞,从而影响肿瘤的发生与转移。应用过大剂量的 P₂Y₁₂ 抑制剂可能升高某些类型肿瘤的发生风险。

4 结语与展望

综上所述,目前的证据显示应用 P₂Y₁₂ 抑制剂总体安全,一般不会升高患者的癌症风险,相反甚至可能降低癌症发生率。部分研究可能由于研究对象、研究方法、治疗疗程以及癌症类型的不同,抑或是混杂因素的影响,得出不一致的结论。对于这些研究结果,应当谨慎分析对待。临床上超过 12 个月疗程的 DAPT 可能轻度增加东亚人群的癌症风险,需综合评估风险和获益后谨慎决策。基础研究表明,P₂Y₁₂ 抑制剂可能通过影响血小板功能、上皮细胞-间充质转化、炎症免疫因子、肿瘤内血管新生以及血小板-肿瘤细胞相互作用等多种机制抑制肿瘤细胞的增殖和迁移。P₂Y₁₂ 抑制剂对癌症风险的影响及其机制仍有待于进一步开展大规模的前瞻性临床研究和深入的基础研究明确。

参考文献

- [1] Ballerini P, Dovizio M, Bruno A, et al. P₂Y₁₂ receptors in tumorigenesis and metastasis[J]. *Front Pharmacol*, 2018, 9:66.
- [2] 闫伟国, 杨树森. 围术期新型抗血小板及抗凝药物管理[J]. *心血管病学进展*, 2018, 39(5):776-780.
- [3] Serebrany VL, Cherepanov V, Cabrera-Fuentes HA, et al. Solid cancers after antiplatelet therapy: confirmations, controversies, and challenges[J]. *Thromb Haemost*, 2015, 114(6):1104-1112.
- [4] Kotronias R, Kwok C, Wong C, et al. Cancer event rate and mortality with thienopyridines: a systematic review and meta-analysis[J]. *Drug Saf*, 2017, 40(3):229-240.
- [5] Kaufmann CC, Lyon AR, Wojta J, et al. Is P₂Y₁₂ inhibitor therapy associated with an increased risk of cancer? [J]. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother*,

- 2019,5(2):100-104.
- [6] Fierro JJ, Cave B, Khouzam RN. P₂Y₁₂ inhibitors: do they increase cancer risk? [J]. *Ann Transl Med*, 2019, 7(17):409.
 - [7] Leader A, Zelikson-Saporta R, Pereg D, et al. The effect of combined aspirin and clopidogrel treatment on cancer incidence [J]. *Am J Med*, 2017, 130(7):826-832.
 - [8] Rodríguez-Miguel A, García-Rodríguez LA, Gil M, et al. Clopidogrel and low-dose aspirin, alone or together, reduce risk of colorectal cancer [J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2019, 17(10):2024-2033.
 - [9] Kuan YC, Huang KW, Lin CL, et al. Effects of aspirin or clopidogrel on colorectal cancer chemoprevention in patients with type 2 diabetes mellitus [J]. *Cancers*, 2019, 11(10):1468-1483.
 - [10] Elmariah S, Doros G, Benavente OR, et al. Impact of clopidogrel therapy on mortality and cancer in patients with cardiovascular and cerebrovascular disease: a patient-level meta-analysis [J]. *Circ Cardiovasc Interv*, 2018, 11(1):e005795.
 - [11] Serebruany VL, Kim MH, Cabrera-Fuentes HA, et al. Mortality and cancer after 12 versus 30 months dual antiplatelet therapy: The Korean Outcomes Registry Evaluating Antithrombotics (KOREA) [J]. *Thromb Haemost*, 2017, 117(5):934-939.
 - [12] Mauri L, Elmariah S, Yeh RW, et al. Causes of late mortality with dual antiplatelet therapy after coronary stents [J]. *Eur Heart J*, 2016, 37(4):378-385.
 - [13] Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, et al. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes [J]. *N Engl J Med*, 2007, 357(20):2001-2015.
 - [14] Raposeiras-Roubín S, Abu-Assi E, Muñoz-Pousa I, et al. Risk of cancer after an acute coronary syndrome according to the type of P₂Y₁₂ inhibitor [J]. *Thromb Res*, 2019, 174:51-58.
 - [15] Stegner D, Dütting S, Nieswandt B. Mechanistic explanation for platelet contribution to cancer metastasis [J]. *Thromb Res*, 2014, 133(suppl 2):S149-S157.
 - [16] Xu XR, Yousef GM, Ni H. Cancer and platelet crosstalk: opportunities and challenges of aspirin and other antiplatelet agents [J]. *Blood*, 2018, 131(16):1777-1789.
 - [17] Patrignani P, Patrono C. Aspirin and cancer [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2016, 68(9):967-976.
 - [18] Kopp HG, Placke T, Salih HR. Platelet-derived transforming growth factor-beta down-regulates NKG2D thereby inhibiting natural killer cell antitumor reactivity [J]. *Cancer Res*, 2009, 69(19):7775-7783.
 - [19] Viel S, Marçais A, Guimaraes FS, et al. TGF- β inhibits the activation and functions of NK cells by repressing the mTOR pathway [J]. *Sci Signal*, 2016, 9(415):ra19.
 - [20] Tímar J, Tóvári J, Rásó E, et al. Platelet-mimicry of cancer cells: epiphenomenon with clinical significance [J]. *Oncology*, 2005, 69(3):185-201.
 - [21] Labelle M, Begum S, Hynes RO. Direct signaling between platelets and cancer cells induces an epithelial-mesenchymal-like transition and promotes metastasis [J]. *Cancer Cell*, 2011, 20(5):576-590.
 - [22] Janowska-Wieczorek A, Wysoczynski M, Kijowski J, et al. Microvesicles derived from activated platelets induce metastasis and angiogenesis in lung cancer [J]. *Int J Cancer*, 2005, 113(5):752-760.
 - [23] Lonsdorf AS, Krämer BF, Fahrleitner M, et al. Engagement of α IIb β 3 (GP IIb/IIIa) with α v β 3 integrin mediates interaction of melanoma cells with platelets: a connection to hematogenous metastasis [J]. *J Biol Chem*, 2012, 287(3):2168-2178.
 - [24] Gebremeskel S, LeVatte T, Liwski RS, et al. The reversible P₂Y₁₂ inhibitor ticagrelor inhibits metastasis and improves survival in mouse models of cancer [J]. *Int J Cancer*, 2015, 136(1):234-240.
 - [25] Li N. Platelets in cancer metastasis: to help the "villain" to do evil [J]. *Int J Cancer*, 2016, 138(9):2078-2087.
 - [26] Jovani M, Chan AT. Do Aspirin and clopidogrel follow the same road toward prevention of colorectal cancer? [J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2019, 17(10):1945-1947.
 - [27] Ho-Tin-Noé B, Goerge T, Cifuni SM, et al. Platelet granule secretion continuously prevents intratumor hemorrhage [J]. *Cancer Res*, 2008, 68(16):6851-6858.
 - [28] Bambace NM, Levis JE, Holmes CE. The effect of P2Y-mediated platelet activation on the release of VEGF and endostatin from platelets [J]. *Platelets*, 2010, 21(2):85-93.
 - [29] Mezouar S, Darbousset R, Dignat-George F, et al. Inhibition of platelet activation prevents the P-selectin and integrin-dependent accumulation of cancer cell microparticles and reduces tumor growth and metastasis in vivo [J]. *Int J Cancer*, 2015, 136(2):462-475.
 - [30] Thiery JP, Acloque H, Huang RY, et al. Epithelial-mesenchymal transitions in development and disease [J]. *Cell*, 2009, 139(5):871-890.
 - [31] Guillem-Llobat P, Dovizio M, Bruno A, et al. Aspirin prevents colorectal cancer metastasis in mice by splitting the crosstalk between platelets and tumor cells [J]. *Oncotarget*, 2016, 7(22):32462-32477.
 - [32] Nasti TH, Bullard DC, Yusuf N. P-selectin enhances growth and metastasis of mouse mammary tumors by promoting regulatory T cell infiltration into the tumors [J]. *Life Sci*, 2015, 131:11-18.
 - [33] Zeng L, O'Connor C, Zhang J, et al. IL-10 promotes resistance to apoptosis and metastatic potential in lung tumor cell lines [J]. *Cytokine*, 2010, 49(3):294-302.
 - [34] Gareau AJ, Brien C, Gebremeskel S, et al. Ticagrelor inhibits platelet-tumor cell interactions and metastasis in human and murine breast cancer [J]. *Clin Exp Metastasis*, 2018, 35(1-2):25-35.
 - [35] Sitia G, Aiolfi R, di Lucia P, et al. Antiplatelet therapy prevents hepatocellular carcinoma and improves survival in a mouse model of chronic hepatitis B [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2012, 109(32):E2165-E2172.
 - [36] Brott DA, Andersson HAS, Stewart J, et al. A peripherally restricted P₂Y₁₂ receptor antagonist altered rat tumor incidences with no human relevance; mode of action consistent with dopamine agonism [J]. *Toxicol Rep*, 2014, 1:1202-1212.
 - [37] Buckley LA, Sanbuissho A, Starling JJ, et al. Nonclinical assessment of carcinogenic risk and tumor growth enhancement potential of prasugrel, a platelet-inhibiting therapeutic agent [J]. *Int J Toxicol*, 2012, 31(4):317-325.

收稿日期:2020-02-21