

他汀类药物抗乳腺癌作用的研究进展

戴秋月 郎吉萍 吕萍 潘杭雨 郭志刚

(南方医科大学南方医院心血管内科, 广东 广州 510515)

【摘要】 他汀类药物是一种 3-羟基-3-甲戊二酸单酰辅酶 A 还原酶抑制剂,通过抑制胆固醇生物合成中的这一限速步骤,在心血管事件的一级和二级预防中起重要作用。近年来,国内外多项研究表明,他汀类药物不仅具有降脂作用,而且还对肿瘤细胞具有抑制增殖,促进凋亡,抑制肿瘤新生血管,降低肿瘤细胞转移,增强化疗活性等作用。现就他汀类药物抗乳腺癌的作用进行综述。

【关键词】 他汀类药物;乳腺癌;心血管疾病

【DOI】 10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2021.09.003

Effect of Statins Against Breast Cancer

DAI Qiuyue, LANG Jiping, LYU Ping, PAN Hangyu, GUO Zhigang

(Department of Cardiology, Nanfang Hospital, Southern Medical University, Guangzhou 510515, Guangdong, China)

【Abstract】 Statins are 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitors, which inhibit this rate-limiting step in cholesterol biosynthesis and play an important role in primary and secondary prevention of cardiovascular events. In recent years, a number of studies at home and abroad have shown that statins not only have lipid-lowering effects, but also inhibit tumor cell proliferation, promote apoptosis, inhibit tumor angiogenesis, reduce tumor cell metastasis, enhance the activity of chemotherapy and so on. This article reviews the effects of statins against breast cancer.

【Key words】 Statins; Breast cancer; Cardiovascular diseases

他汀类药物是一种 3-羟基-3-甲戊二酸单酰辅酶 A 还原酶抑制剂,在临床上常用于降低胆固醇水平以及冠心病的预防^[1]。自从 20 世纪 80 年代批准使用他汀类药物以来,人们一直在探索他汀类药物的其他潜在作用。在 20 世纪 90 年代初,他汀类药物与非心源性死亡,尤其是肿瘤相关的死亡率引起了一些关注^[2]。近年来,基础科学和临床研究表明,他汀类药物在肿瘤的治疗中是有效的^[3-4]。乳腺癌是女性最常见的肿瘤,也是肿瘤死亡的主要原因。在 2018 年全球癌症发病率和死亡率估计报告中,乳腺癌是女性最常见的癌症,占总癌症死亡的 11.6%^[5]。有研究表明,胆固醇合成基因的高表达可独立预测乳腺癌的不良预后,在雌激素受体阳性的肿瘤中,他汀类药物具有一定的抗癌作用^[6]。

1 他汀类药物抗乳腺癌的分子基础

1.1 体外研究

他汀类药物通常用于治疗高脂血症,其通过抑制肝脏 3-羟基-3-甲戊二酸单酰辅酶 A 调节甲羟戊酸途

径,降低细胞内胆固醇水平,该途径除胆固醇外,还产生类固醇激素和非类固醇异戊二烯^[7]。他汀类药物降低细胞内胆固醇水平,使低密度脂蛋白胆固醇(low-density lipoprotein cholesterol, LDL-C)受体上调,加速血清中清除胆固醇,从而影响细胞的生长和分裂。因此,血清 LDL-C 水平的下降,降低了服用他汀类药物患者不良心血管事件的发生率^[8]。除了减少 LDL-C 的产生,阻断甲羟戊酸途径,还可以阻止胆固醇生物合成途径的其他中间体的合成,例如异戊二烯类香叶基香叶基焦磷酸(geranylgeranyl pyrophosphate, GGPP)和法尼基焦磷酸酯^[7],而这些产物是细胞信号传递、分化和增殖的关键中间体^[9]。他汀类药物降低乳腺癌风险的确切机制以及他汀类药物在预防乳腺癌方面的分子靶点尚不明确。目前他汀类药物抗乳腺癌的作用机制被认为是由几种相互关联的机制介导,主要包括 PI3K/Akt 信号通路^[10]、LKB1-AMPK-p38MAPK-p53-survivin 级联反应^[11]、胱天蛋白酶

基金项目:国家自然科学基金青年项目(81900398,81700388);广东省自然科学基金面上项目(2019A151010666);广东省教育厅高水平大学建设经费南方医科大学临床研究启动计划(LC2016PY002);南方医科大学南方医院临床研究专项(2018CR051)

通信作者:郭志刚, E-mail: guozhigang126@126.com

(caspase)-3 介导的波形蛋白水解^[12]、垂体肿瘤转化基因 1 (pituitary tumor transforming gene 1, PPTG1) 表达抑制^[13]以及放射增敏作用^[14]等(见表 1)。

表 1 他汀类药物抗乳腺癌作用的体外研究

作者	年份	癌细胞系	他汀类药物	观察结果
Matusiewicz 等 ^[10]	2019	MDA-MB-231	辛伐他汀	辛伐他汀通过抑制 PI3K/Akt 信号通路诱导乳腺癌细胞凋亡
Huang 等 ^[11]	2020	MCF-7	洛伐他汀	洛伐他汀可能激活 LKB1-AMPK-p38MAPK-p53-survivin 级联反应从而导致 MCF-7 细胞死亡
Kanugula 等 ^[12]	2014	MDA-MB-231	氟伐他汀	氟伐他汀通过增加 caspase-3 介导的波形蛋白水解进而诱导乳腺癌细胞死亡
Yin 等 ^[13]	2020	MDA-MB-231	辛伐他汀	辛伐他汀对 PPTG1 表达抑制,进而抑制 MDA-MB-231 细胞的侵袭
Manda 等 ^[14]	2020	MCF-7	辛伐他汀	辛伐他汀通过放射增敏的作用影响细胞生长、克隆形成及 DNA 修复等

他汀类药物的抗肿瘤潜力取决于药物的理化性质,更确切来说取决于其亲脂性,亲脂性促进他汀类药物进入包括癌细胞在内的不同组织。对乳腺癌细胞系的几项体外研究报道表明,亲脂性他汀类药物相比于亲水性他汀类药物,有更强的抗癌功效^[15]。Yin 等^[13]的研究发现,PPTG1 是参与人乳腺癌侵袭和转移的关键基因,其在 MDA-MB-231 乳腺癌细胞系中高表达。研究发现亲脂性他汀类药物(如辛伐他汀、氟伐他汀、美伐他汀和洛伐他汀)可显著地抑制 PPTG1 的表达,而亲水性普伐他汀则无抑制作用。该研究还发现,辛伐他汀对 PPTG1 表达的抑制作用可被 GGPP 逆转,而法尼基焦磷酸酯不能逆转,这也提示 GGPP 的合成设计调节 PPTG1 的表达。Bytautaite 等^[16]评估了 4 种亲脂性他汀类药物,即洛伐他汀、美伐他汀、匹伐他汀和辛伐他汀,对两种乳腺癌细胞系(MCF-7 和 MDA-MB-231)的抗癌活性。在受试的他汀类药物中,匹伐他汀和辛伐他汀的活性最高,特别是对 MCF-7 细胞株,美伐他汀和匹伐他汀主要抑制 MDA-MB-231 和 MCF-7 细胞集落形成。所有较高浓度的化合物(EC50 值的 90%)都能抑制 MCF-7 细胞的迁移,只有较高浓度的美伐他汀和匹伐他汀才能降低 MDA-MB-231 细胞的迁移能力。

其次,他汀类药物表现出的抗癌作用也取决于肿瘤的类型,因为并非所有类型的癌细胞系都对他汀类药物敏感。Bytautaite 等^[16]的研究发现,乳腺癌细胞与成纤维细胞混合,可以更好地代表体内肿瘤微环境,MDA-MB-231 球体在 2 d 内形成致密的三维结构,而 MCF-7 球体较大,在 4 d 后只有不均匀的边缘。研究人员发现,在三维培养中相同剂量的他汀类药物对 MDA-MB-231 细胞的影响大于 MCF-7。这可能意味着他汀类药物的浓度越高,其细胞毒性作用越明显;而肿瘤的球体越小,相对较低浓度的化合物产生的作用

更多是与细胞间的黏附作用相关。

1.2 体内临床前研究

他汀类药物除了具有体外抗肿瘤的作用外,在各种动物癌症模型中均具有体内抗肿瘤的作用。Wang 等^[17]评估了 7 种他汀类药物(匹伐他汀、辛伐他汀、氟伐他汀、碘伐他汀、阿托伐他汀、普伐他汀和瑞舒伐他汀)对乳腺肿瘤细胞活力的功效。结果表明,三种药物(匹伐他汀、辛伐他汀和氟伐他汀)显著减少了乳腺癌细胞的数量,且匹伐他汀对乳腺癌细胞的抑制最有效。该研究还发现,在小鼠模型中,匹伐他汀在乳腺肿瘤的抑制以及溶骨性胫骨的骨保护中具有双重作用。基于质谱分析发现,与肿瘤生长的安慰剂组相比,与脂质代谢和胆固醇合成相关的挥发性有机化合物升高。这一研究说明,他汀类药物不仅具有降低肿瘤的功效,而且还通过调节内质网、脂质代谢、破骨细胞的成熟以及成骨细胞的分化和生理变化起到骨骼保护的作用。

Ma 等^[18]报道了阿托伐他汀作为抗肿瘤药物对荷瘤小鼠乳腺肿瘤的作用,每日注射 10 mg/kg 阿托伐他汀的小鼠的肿瘤体积和肿瘤重量较对照组均减少,且阿托伐他汀治疗组肿瘤体积及重量的减少对应于肿瘤组织中抑癌基因 PTEN 和结合蛋白 RhoB 的信使 RNA 和蛋白表达水平的升高。RhoB 的低表达与乳腺癌患者的预后不良相关[$HR = 0.74 (0.66 \sim 0.83), P = 7e^{-8}$]。在另一项研究中,口服辛伐他汀可增加 PTEN 表达并诱导小鼠乳腺癌细胞凋亡^[19]。Campbell 等^[20]的研究表明,每天口服辛伐他汀或氟伐他汀后,在携带 ErbB2 转化的乳腺癌小鼠中观察到了显著的抗肿瘤作用。即两种他汀类药物都显著抑制了体内肿瘤的生长,但氟伐他汀比辛伐他汀更有效。对这些乳腺肿瘤的免疫组织化学研究表明,体内抗肿瘤的作用归因于他汀类药物诱导肿瘤细胞的增殖即肿瘤细胞 Ki67

染色减少,以及肿瘤细胞存活率的下降即细胞裂解的 caspase-3 染色增加。

2 他汀类药物对乳腺癌的化学预防作用

早期的荟萃分析结果不支持他汀类药物对乳腺癌的保护作用,但这一结论因患者随访时间相对较短而受到限制^[21]。最早报道他汀类药物与乳腺癌风险之间呈负相关是 2008 年发表在 *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 杂志上的一项回顾性队列研究^[22],这项研究的对象是 2003 年登记的 2 141 例女性乳腺癌患者,结果发现服用脂溶性他汀类药物 1 年以上的雌激素受体阴性女性,乳腺癌的相对发生率降低 ($OR = 0.63, 95\% CI 0.43 \sim 0.92, P = 0.02$)。随后许多病例对照或队列研究也证实了这些发现,证明了他汀类药物对降低乳腺癌发病率及死亡风险的作用。其中 Borgquist 等^[23]和 Langballe 等^[24]的研究成果具有重要意义。

Borgquist 等^[23]研究共纳入了 20 559 例乳腺癌患者,并将这些患者分为诊断乳腺癌前他汀类药物使用者,诊断乳腺癌后他汀类药物使用者以及不使用他汀类药物者。结果发现,与不使用或不定期使用他汀类药物相比,诊断前定期使用他汀类药物与乳腺癌相关死亡风险较低相关 ($HR = 0.77, 95\% CI 0.63 \sim 0.95, P = 0.014$),而诊断后使用他汀类药物者与不使用他汀类药物者相比,乳腺癌相关死亡风险较低 ($HR = 0.83, 95\% CI 0.75 \sim 0.93, P = 0.001$)。该研究表明,无论他汀类药物是在诊断前还是诊断后使用,在确诊为乳腺癌的女性患者中,使用他汀类药物与降低乳腺癌相关风险和总体死亡率有关。Langballe 等^[24]研究是从丹麦乳腺癌组织的数据库中纳入了 52 723 例非转移性乳腺癌女性患者,根据患者使用他汀类药物的时间、

强度以及对侧乳腺癌的发生进行分析。结果发现,诊断后使用他汀类药物与对侧乳腺癌风险降低略相关 ($HR = 0.88, 95\% CI 0.73 \sim 1.05$),而诊断后长期使用他汀类药物与对侧乳腺癌的风险降低相关 ($HR = 0.64, 95\% CI 0.43 \sim 0.96$)。同时,根据他汀类药物使用强度及使用时间进行分层发现,与长期(>5 年)和高强度($\geq 1 DDD/d$)使用他汀类药物相比,长期(>5 年)和低强度(<1 DDD/d)使用他汀类药物者的对侧乳腺癌风险显著降低 ($HR = 0.46, 95\% CI 0.26 \sim 0.83$)。

其他研究也观察到了类似的结果,并得到了荟萃分析的支持^[25]。在一项包含 11 项前瞻性研究,12 项病例对照研究和 9 项随机临床试验,涉及 83 919 例患者的荟萃分析中,报告了他汀类药物的使用与乳腺癌风险之间的关系。该分析发现,诊断前他汀类药物的使用与乳腺癌死亡率呈显著负相关(总体生存期: $HR = 0.68, 95\% CI 0.54 \sim 0.84$; 疾病特异性生存期: $HR = 0.72, 95\% CI 0.53 \sim 0.99$),诊断后使用他汀类药物与乳腺癌特异性生存期呈显著负相关 ($HR = 0.65, 95\% CI 0.43 \sim 0.98$)^[26]。而另一项包含 10 项研究,包括 75 684 例患者的荟萃分析发现,他汀类药物的使用与提高患者无复发生存有关 ($HR = 0.64, 95\% CI 0.53 \sim 0.79$),并且这种无复发生存的益处仅限于脂溶性他汀类药物 ($HR = 0.72, 95\% CI 0.59 \sim 0.89$),使用他汀类药物也提高了癌症特异性存活率,尽管这种关系的精度比较低 ($HR = 0.70, 95\% CI 0.46 \sim 1.06$)^[27]。另外两项研究^[28-29]也同样证实,服用他汀类药物能降低肿瘤患者的死亡率(表 2)。

表 2 评估他汀类药物在乳腺癌中作用的近期荟萃分析

临床试验和受试者数量	年份	目的	结果
7 项随机临床试验和 9 项观察性研究 ^[21]	2005	他汀类药物的使用与乳腺癌风险之间的关联	服用他汀类药物不会显著影响乳腺癌风险
5 项研究,60 911 例患者 ^[26]	2015	明确他汀类药物的使用与乳腺癌死亡率的关系	他汀类药物的使用与乳腺癌死亡率之间存在显著负相关(总体生存期: $HR = 0.68, 95\% CI 0.54 \sim 0.84$)
39 项队列研究,990 649 例参与者 ^[28]	2015	他汀类药物的使用与肿瘤患者死亡率的关联	使用他汀类药物与未使用者相比,诊断后的全因死亡率 HR 为 0.81 ($95\% CI 0.72 \sim 0.91$);通过癌症类型分层,三大癌症型亚组大肠癌、前列腺癌和乳腺肿瘤都从他汀类药物的使用中受益
8 项队列研究,124 669 例参与者 ^[29]	2016	他汀类药物的使用与乳腺癌复发和死亡风险的关联	他汀类药物使用组复发 ($OR = 0.79, I^2 = 38\%$) 和死亡 ($OR = 0.84, I^2 = 8.58\%$) 的风险显著降低

3 他汀类药物与乳腺癌治疗

乳腺癌的治疗手段主要包括手术治疗、放射治疗(放疗)、化学疗法、内分泌治疗和靶向治疗^[30]。他汀类药物抗肿瘤作用的临床前研究强调,必须抑制微摩尔浓度才能抑制肿瘤细胞增殖,而这种浓度在临床实

践中无法达到。考虑到这一事实,他汀类药物作为单一疗法用于乳腺癌的治疗值得商榷,但它们与化疗药物、放疗或内分泌治疗的协同作用似乎是乳腺癌治疗的可行策略。

胆固醇血液水平与乳腺癌发病率之间存在直接

关联,高水平的低密度脂蛋白会促进乳腺癌细胞的增殖,并诱导不利于乳腺癌预后的基因改变^[31]。在雌激素受体阴性的乳腺癌患者中,长期口服他汀类药物患者的乳腺癌发病风险降低了 72%^[32]。最近的研究表明,唑来膦酸盐与他汀类药物联合使用显著降低了通过单一药物途径达到有意义的抗肿瘤作用所需的浓度(细胞活力降低 50%,凋亡增加 4 倍; $P<0.05$)^[33]。在 519 例接受术后放疗的Ⅲ期乳腺癌患者中,非他汀类组患者的 2 年和 5 年控制率分别为 76%和 69%,他汀类组患者分别为 92%和 85%。他汀类药物与接受辅助放疗的Ⅲ期乳腺癌患者的局部复发率显著降低有关^[34]。

此外,与非癌症对照组相比,暴露于具有潜在心脏毒性的乳腺癌治疗(包括蒽环类、曲妥珠单抗和放疗)以及自身因素的共同作用下,患者患心血管疾病的风险增加。发生心血管疾病的患者的总体预后明显变差,从长远来看,心血管死亡甚至超过癌症死亡的风险。因此,在癌症治疗开始时应同时建立心脏保护策略,他汀类药物的使用变得尤为关键。临床前研究表明,他汀类药物的抗氧化和抗炎特性可能使他汀类药物对蒽环类药物治疗的患者具有心脏保护作用^[35]。另一项针对 40 例蒽环类药物治疗各种癌症患者的小型临床试验表明,与安慰剂组相比,每天 40 mg 阿托伐他汀治疗,与左室射血分数降低幅度较小,左室舒张末期和收缩末期直径的增加幅度较小相关($P<0.0001$, $P=0.021$, $P=0.001$)^[36]。除蒽环类药物外,曲妥珠单抗是另一种用于治疗人表皮生长因子受体 2 阳性乳腺癌患者的有效药物,但与心脏功能发生障碍的风险有关。最近一项回顾性病例对照研究,评估了人表皮生长因子受体 2 阳性乳腺癌患者连续接受曲妥珠单抗治疗后,接触他汀类药物是否会降低左室射血分数并降低心脏毒性的发生率。结果表明,同时使用他汀类药物与降低心脏毒性风险相关^[37]。在另一项临床研究中,放疗期间每天两次局部使用 1%阿托伐他汀凝胶能减轻接受治疗患者的瘙痒、乳腺水肿和疼痛^[38]。

4 小结与展望

随着乳腺癌逐年提高的发病率和逐渐年轻化的发病年龄,寻找新的治疗方法逐渐成为乳腺癌的研究热点。越来越多的研究证实了他汀类药物在乳腺癌治疗中的潜在作用,但进一步了解他汀类药物抗乳腺癌的机制,以及针对他汀类药物开展新的疗法仍需深入研究。

参考文献

[1] Sacks FM, Pfeffer MA, Moye LA, et al. The effect of pravastatin on coronary

events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. Cholesterol and Recurrent Events Trial investigators [J]. *N Engl J Med*, 1996, 335(14):1001-1009.

- [2] Jacobs D, Blackburn H, Higgins M, et al. Report of the conference on low blood cholesterol: mortality associations [J]. *Circulation*, 1992, 86(3):1046-1060.
- [3] Shao JY, Lee FP, Chang CL, et al. Statin-based palliative therapy for hepatocellular carcinoma [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2015, 94(42):e1801.
- [4] Wolfe AR, Debeb BG, Lacerda L, et al. Simvastatin prevents triple-negative breast cancer metastasis in pre-clinical models through regulation of FOXO3a [J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2015, 154(3):495-508.
- [5] Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries [J]. *CA Cancer J Clin*, 2018, 68(6):394-424.
- [6] Kimbung S, Lettierio B, Feldt M, et al. High expression of cholesterol biosynthesis genes is associated with resistance to statin treatment and inferior survival in breast cancer [J]. *Oncotarget*, 2016, 7(37):59640-59651.
- [7] Liao JK. Isoprenoids as mediators of the biological effects of statins [J]. *J Clin Invest*, 2002, 110(3):285-288.
- [8] Collins R, Reith C, Emberson J, et al. Interpretation of the evidence for the efficacy and safety of statin therapy [J]. *Lancet*, 2016, 388(10059):2532-2561.
- [9] Liao JK, Laufs U. Pleiotropic effects of statins [J]. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*, 2005, 45:89-118.
- [10] Matusiewicz L, Filip-Psurska B, Psurski M, et al. EGFR-targeted immunoliposomes as a selective delivery system of simvastatin, with potential use in treatment of triple-negative breast cancers [J]. *Int J Pharm*, 2019, 569:118605.
- [11] Huang SW, Chyuan IT, Shiue C, et al. Lovastatin-mediated MCF-7 cancer cell death involves LKB1-AMPK-p38MAPK-p53-survivin signalling cascade [J]. *J Cell Mol Med*, 2020, 24(2):1822-1836.
- [12] Kanugula AK, Dhople VM, Völker U, et al. Fluvastatin mediated breast cancer cell death: a proteomic approach to identify differentially regulated proteins in MDA-MB-231 cells [J]. *PLoS One*, 2014, 9(9):e108890.
- [13] Yin L, He Z, Yi B, et al. Simvastatin suppresses human breast cancer cell invasion by decreasing the expression of pituitary tumor-transforming gene 1 [J]. *Front Pharmacol*, 2020, 11:574068.
- [14] Manda K, Juerß D, Fischer P, et al. Simvastatin treatment varies the radiation response of human breast cells in 2D or 3D culture [J]. *Invest New Drugs*, 2021, 39(3):658-669.
- [15] Beckwith CH, Brufsky A, Oltvai ZN, et al. Statin drugs to reduce breast cancer recurrence and mortality [J]. *Breast Cancer Res*, 2018, 20(1):144.
- [16] Bytautaite M, Petrikaite V. Comparative study of lipophilic statin activity in 2D and 3D in vitro models of human breast cancer cell lines MDA-MB-231 and MCF-7 [J]. *Onco Targets Ther*, 2020, 13:13201-13209.
- [17] Wang L, Wang Y, Chen A, et al. Pitavastatin slows tumor progression and alters urine-derived volatile organic compounds through the mevalonate pathway [J]. *FASEB J*, 2019, 33(12):13710-13721.
- [18] Ma Q, Gao Y, Xu P, et al. Atorvastatin inhibits breast cancer cells by downregulating PTEN/AKT pathway via promoting Ras homolog family member B (RhoB) [J]. *Biomed Res Int*, 2019, 2019:3235021.
- [19] Ahern TP, Lash TL, Damkier P, et al. Statins and breast cancer prognosis: evidence and opportunities [J]. *Lancet Oncol*, 2014, 15(10):e461-e468.
- [20] Campbell MJ, Esserman LJ, Zhou Y, et al. Breast cancer growth prevention by statins [J]. *Cancer Res*, 2006, 66(17):8707-8714.
- [21] Bonovas S, Filioussi K, Tsavaris N, et al. Use of statins and breast cancer: a meta-analysis of seven randomized clinical trials and nine observational studies [J]. *J Clin Oncol*, 2005, 23(34):8606-8612.
- [22] Kumar AS, Benz CC, Shim V, et al. Estrogen receptor-negative breast cancer is less likely to arise among lipophilic statin users [J]. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2008, 17(5):1028-1033.

(下转第 791 页)

- cardiac structure and function[J]. *Eur Heart J*, 2020, 41(9):1006-1020.
- [8] Nagai T, Iwakami N, Nakai M, et al. Effect of intravenous carperitide versus nitrates as first-line vasodilators on in-hospital outcomes in hospitalized patients with acute heart failure: insight from a nationwide claim-based database[J]. *Int J Cardiol*, 2019, 280:104-109.
- [9] Kittleson MM. Nesiritide and me[J]. *Circ Heart Fail*, 2018, 11(8):e005440.
- [10] Singh A, Laribi S, Teerlink JR, et al. Agents with vasodilator properties in acute heart failure[J]. *Eur Heart J*, 2017, 38(5):317-325.
- [11] Lisy O, Huntley BK, McCormick DJ, et al. Design, synthesis, and actions of a novel chimeric natriuretic peptide; CD-NP[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2008, 52(1):60-68.
- [12] Lee CY, Huntley BK, McCormick DJ, et al. Cenderitide: structural requirements for the creation of a novel dual particulate guanylyl cyclase receptor agonist with renal-enhancing in vivo and ex vivo actions [J]. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother*, 2016, 2(2):98-105.
- [13] Ichiki T, Schirger JA, Huntley BK, et al. Cardiac fibrosis in end-stage human heart failure and the cardiac natriuretic peptide guanylyl cyclase system: regulation and therapeutic implications [J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2014, 75:199-205.
- [14] Martínez-Martínez E, Brugnolaro C, Ibarrola J, et al. CT-1(cardiotrophin-1)-Gal-3(galectin-3) axis in cardiac fibrosis and inflammation[J]. *Hypertension*, 2019, 73(3):602-611.
- [15] Martin FL, Sangaralingham SJ, Huntley BK, et al. CD-NP: a novel engineered dual guanylyl cyclase activator with anti-fibrotic actions in the heart[J]. *PLoS One*, 2012, 7(12):e52422.
- [16] Dickey DM, Potter LR. Dendroaspis natriuretic peptide and the designer natriuretic peptide, CD-NP, are resistant to proteolytic inactivation[J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2011, 51(1):67-71.
- [17] Munawar A, Ali SA, Akrem A, et al. Snake venom peptides: tools of biodiversity [J]. *Toxins (Basel)*, 2018, 10(11):474.
- [18] Ng XW, Huang Y, Liu KL, et al. Investigation of cenderitide controlled release platforms for potential local treatment of cardiovascular pathology[J]. *J Pharm Sci*, 2014, 103(5):1400-1410.
- [19] Ng XW, Huang Y, Chen HH, et al. Cenderitide-eluting film for potential cardiac patch applications[J]. *PLoS One*, 2013, 8(7):e68346.
- [20] Kawakami R, Lee CYW, Scott C, et al. A human study to evaluate safety, tolerability, and cyclic GMP activating properties of cenderitide in subjects with stable chronic heart failure[J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2018, 104(3):546-552.
- [21] Chen Y, Harty GJ, Huntley BK, et al. CRRL269: a novel designer and renal-enhancing pGC-A peptide activator [J]. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 2018, 314(3):R407-R414.
- [22] Chen Y, Harty GJ, Zheng Y, et al. CRRL269: a novel particulate guanylyl cyclase a receptor peptide activator for acute kidney injury[J]. *Circ Res*, 2019, 124(10):1462-1472.
- [23] Menon A, Hong L, Savio-Galimberti E, et al. Electrophysiologic and molecular mechanisms of a frameshift NPPA mutation linked with familial atrial fibrillation [J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2019, 132:24-35.
- [24] McKie PM, Cataliotti A, Huntley BK, et al. A human atrial natriuretic peptide gene mutation reveals a novel peptide with enhanced blood pressure-lowering, renal-enhancing, and aldosterone-suppressing actions [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2009, 54(11):1024-1032.
- [25] Chen Y, Schaefer JJ, Iyer SR, et al. Long-term blood pressure lowering and cGMP-activating actions of the novel ANP analog MANP [J]. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 2020, 318(4):R669-R676.
- [26] McKie PM, Cataliotti A, Ichiki T, et al. M-atrial natriuretic peptide and nitroglycerin in a canine model of experimental acute hypertensive heart failure: differential actions of 2 cGMP activating therapeutics [J]. *J Am Heart Assoc*, 2014, 3(1):e000206.
- [27] Chen HH, Neutel JM, Smith DH, et al. A first-in-human trial of a novel designer natriuretic peptide ZD100 in human hypertension [J]. *J Am Soc Hypertens*, 2016, 10(4):e23.

收稿日期:2021-01-16

(上接第 779 页)

- [23] Borgquist S, Broberg P, Tojjar J, et al. Statin use and breast cancer survival—A Swedish nationwide study[J]. *BMC Cancer*, 2019, 19(1):54.
- [24] Langhelle R, Cronin-Fenton D, Dehlendorff C, et al. Statin use and risk of contralateral breast cancer: a nationwide cohort study[J]. *Br J Cancer*, 2018, 119(10):1297-1305.
- [25] Liu B, Yi Z, Guan X, et al. The relationship between statins and breast cancer prognosis varies by statin type and exposure time: a meta-analysis[J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2017, 164(1):1-11.
- [26] Wu QJ, Tu C, Li YY, et al. Statin use and breast cancer survival and risk: a systematic review and meta-analysis [J]. *Oncotarget*, 2015, 6(40):42988-43004.
- [27] Manthavadi S, Shrestha A, Madhusudhana S. Impact of statin use on cancer recurrence and mortality in breast cancer: a systematic review and meta-analysis [J]. *Int J Cancer*, 2016, 139(6):1281-1288.
- [28] Zhong S, Zhang X, Chen L, et al. Statin use and mortality in cancer patients: systematic review and meta-analysis of observational studies[J]. *Cancer Treat Rev*, 2015, 41(6):554-567.
- [29] Mansourian M, Haghighi-Javanmard S, Eshraghi A, et al. Statins use and risk of breast cancer recurrence and death: a systematic review and meta-analysis of observational studies[J]. *J Pharm Pharm Sci*, 2016, 19(1):72-81.
- [30] 中国抗癌协会乳腺癌专业委员会. 中国抗癌协会乳腺癌诊治指南与规范(2019年版)[J]. *中国癌症杂志*, 2019, 29(8):609-680.
- [31] Guan X, Liu Z, Zhao Z, et al. Emerging roles of low-density lipoprotein in the development and treatment of breast cancer[J]. *Lipids Health Dis*, 2019, 18(1):137.
- [32] Kumar AS, Esserman LJ. Statins: health-promoting agents show promise for breast cancer prevention[J]. *Clin Breast Cancer*, 2005, 6(5):455-459.
- [33] Göbel A, Thiele S, Browne AJ, et al. Combined inhibition of the mevalonate pathway with statins and zoledronic acid potentiates their anti-tumor effects in human breast cancer cells[J]. *Cancer Lett*, 2016, 375(1):162-171.
- [34] Lacerda L, Reddy JP, Liu D, et al. Simvastatin radiosensitizes differentiated and stem-like breast cancer cell lines and is associated with improved local control in inflammatory breast cancer patients treated with postmastectomy radiation [J]. *Stem Cells Transl Med*, 2014, 3(7):849-856.
- [35] Caron J, Nohria A. Cardiac toxicity from breast cancer treatment: can we avoid this?[J]. *Curr Oncol Rep*, 2018, 20(8):61.
- [36] Acar Z, Kale A, Turgut M, et al. Efficiency of atorvastatin in the protection of anthracycline-induced cardiomyopathy [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2011, 58(9):988-989.
- [37] Calvillo-Argüelles O, Abdel-Qadir H, Michalowska M, et al. Cardioprotective effect of statins in patients with HER2-positive breast cancer receiving trastuzumab therapy[J]. *Can J Cardiol*, 2019, 35(2):153-159.
- [38] Ghasemi A, Ghashghai Z, Akbari J, et al. Topical atorvastatin 1% for prevention of skin toxicity in patients receiving radiation therapy for breast cancer: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial[J]. *Eur J Clin Pharmacol*, 2019, 75(2):171-178.

收稿日期:2020-03-17