

原发性高血压与结直肠肿瘤相关性的荟萃分析

黄博^{1,2}, 余振球¹, 杜发旺¹, 崔德军², 段锐³

1. 贵州医科大学附属医院高血压科, 贵州 贵阳 550001; 2. 贵州省人民医院消化内科;
3. 贵州省赫章县人民医院消化内科

摘要: **目的** 采用荟萃分析系统评价原发性高血压与结直肠肿瘤间的关系。**方法** 在中国知网、万方数据库、维普数据库、中华医学期刊数据库、PubMed、Web of Science、The Cochrane Library、Embase 数据库检索建库至今发表的关于原发性高血压与结直肠肿瘤关系的中英文文献。对纳入的文献进行信息提取和质量评价, 应用 RevMan 5.3 软件进行统计学分析, 绘制森林图, 同时进行敏感性和发表偏倚检测。**结果** 最终纳入文献 6 篇, 包括 5 530 369 名参与者。荟萃分析结果显示: 原发性高血压患者发生结直肠肿瘤的风险增加 ($OR=1.71$, $95\%CI$ 1.65~1.77, $P<0.001$)。敏感性分析显示结果稳定性较好, 漏斗图提示无发表偏倚。**结论** 原发性高血压与结直肠肿瘤相关。**关键词:** 高血压; 结直肠肿瘤; 荟萃分析

The correlation between essential hypertension and colorectal tumors: a meta-analysis

HUANG Bo^{1,2}, YU Zhenqiu¹, DU Fawang¹, CUI Dejun², DUAN Rui³

1. Department of Hypertension, Affiliated Hospital of Guizhou Medical University, Guiyang, Guizhou 550001, China;
2. Department of Gastroenterology, Guizhou Provincial People's Hospital; 3. Department of
Gastroenterology, Hezhang County People's Hospital, Guizhou Province

Abstract: **Objective** To evaluate the relationship between essential hypertension and the risk of colorectal tumor through a meta-analysis. **Methods** Chinese and English literatures about the relationship between essential hypertension and colorectal tumor published so far were searched in China National Knowledge Infrastructure (CNKI), Wanfang Database, VIP Database, Chinese Medical Journal Database, PubMed, Web of Science, The Cochrane Library and Embase Database. Information extraction and quality evaluation were carried out on the included documents, statistical analysis was carried out by using RevMan 5.3 software, forest map was drawn, and sensitivity and publication bias were detected. **Results** Six articles including 5 530 369 participants were finally included. Meta-analysis showed that the risk of colorectal tumor in patients with essential hypertension increased ($OR=1.71$, $95\%CI$ 1.65~1.77, $P<0.001$). The results of sensitivity analysis showed that the results were stable, and the publication bias analysis showed that there was no significant publication bias. **Conclusion** There is a correlation between essential hypertension and colorectal tumor.

Keywords: hypertension; colorectal tumor; meta-analysis

结直肠肿瘤是我国常见的恶性肿瘤之一, 早期多无特异性特征, 确诊时多处于中晚期^[1]。早期发现结直肠肿瘤高危因素, 继而进行内镜筛查可提高早诊率, 降低病死率^[2-3]。有研究发现, 血压与结直肠肿瘤发生风险具有相关性。一项大样本临床研究发现, 未经治疗的原发性高血压患者舒张压每增加 10 mmHg (1 mmHg=0.133 kPa), 结直肠癌风险增加 1%~7%^[4]。一项纳入 29 610 例结直肠癌患者的共病谱研究报道称原发性高血压是结直肠癌最常见的共病之一^[5]。一

项荟萃分析指出, 男性高血压患者患结直肠癌风险增加 13.0%, 但女性高血压与结直肠癌的发生风险无关联^[6]。Shin 等^[7]发现, 高血压增加直肠癌的发生风险。Bowers 等^[8]得出相反结论, 指出高血压与结直肠肿瘤间无关联。目前临床尚不确定高血压是否可以增加结直肠肿瘤的风险。基于此, 本研究对观察性研究进行荟萃分析, 探讨高血压与结直肠肿瘤间的关系。

1 资料与方法

1.1 文献检索 在中国知网、万方数据库、维普数据库、中华医学期刊数据库、PubMed、Web of Science、

The Cochrane Library、Embase 数据库检索建库至今发表的关于原发性高血压与结直肠肿瘤关系的中英文文献。中文检索关键词: ①(主题:(原发性高血压) and 主题:(结直肠肿瘤)) and Date:*-2023; ②(主题:(原发性高血压) and 主题:(结肠肿瘤)) and Date:*-2023; ③(主题:(原发性高血压) and 主题:(直肠肿瘤)) and Date:*-2023; ④(主题:(高血压) and 主题:(结肠肿瘤)) and Date:*-2023; ⑤(主题:(高血压) and 主题:(直肠肿瘤)) and Date:*-2023。英文检索关键词: ①essential hypertension: "essential hypertension"[MeSH Terms] OR ("essential"[All Fields] AND "hypertension"[All Fields]) OR "essential hypertension"[All Fields]; ②Colorectal Neoplasm: "colorectal neoplasms"[MeSH Terms] OR ("colorectal"[All Fields] AND "neoplasms"[All Fields]) OR "colorectal neoplasms"[All Fields] OR ("colorectal"[All Fields] AND "neoplasm"[All Fields]) OR "colorectal neoplasm"[All Fields]; ③(essential hypertension) AND (Colorectal Neoplasm): ("essential hypertension"[MeSH Terms] OR ("essential"[All Fields] AND "hypertension"[All Fields]) OR "essential hypertension"[All Fields]) AND ("colorectal neoplasms"[MeSH Terms] OR ("colorectal"[All Fields] AND "neoplasms"[All Fields]) OR "colorectal neoplasms"[All Fields] OR ("colorectal"[All Fields] AND "neoplasm"[All Fields]) OR "colorectal neoplasm"[All Fields])

1.2 纳排标准 纳入标准: ①基于人群的研究; ②研究中变量为高血压; ③队列研究、对照性研究或分析性研究, 且以病理检查确诊的结直肠肿瘤作为结局变量; ④报告了高血压或血压与结直肠肿瘤的关系; ⑤中文文献为核心期刊目录内的文献。排除标准: ①重复研究; ②综述性文献、个案报告及系统评价、荟萃分析性文献; ③数据不完整的文献。

1.3 文献筛选及信息提取 由2名专职人员参照纳排标准对文献进行独立二次筛选, 若筛选结果不一致, 则共同查看分歧文献全文进行探讨, 得出统一结论; 若仍未得出统一结论, 则纳入第3方进行评估。对纳入的文献进行信息提取, 包括题目、第一作者、发表年份、研究地点、研究类型、研究人群、研究样本量、高血压或血压数据、随访时间、调整的混杂因素、用于计算危险度或风险比的原始数据。

1.4 统计学方法 应用 RevMan 5.3 软件进行统计学分析。本荟萃分析提取数据均为二分类变量, 以优势比(odds ratio, OR)为效应分析统计量, 并提供95%可信区间(95%CI)。各研究间的异质性采用 χ^2 检验判断, 结果用 I^2 值表示, 若 $I^2 \leq 50\%$ 且 $P > 0.05$, 提示纳入的各项研究间具有同质性, 采用固定效应模型进行荟萃分析; 反之则采用随机效应模型。敏感性分析采用

随机效应及固定效应模型的结果比较进行分析。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。发表偏倚检测使用 Egger 检验和漏斗图, 以 $P < 0.10$ 认为存在发表偏倚。

2 结果

2.1 文献检索结果及质量评价 通过检索获得文献109篇, 经过剔除重复, 阅读文题、摘要和全文筛选, 最终纳入6项研究, 包括5 530 369名参与者。文献筛选流程见图1, 质量评价见图2。

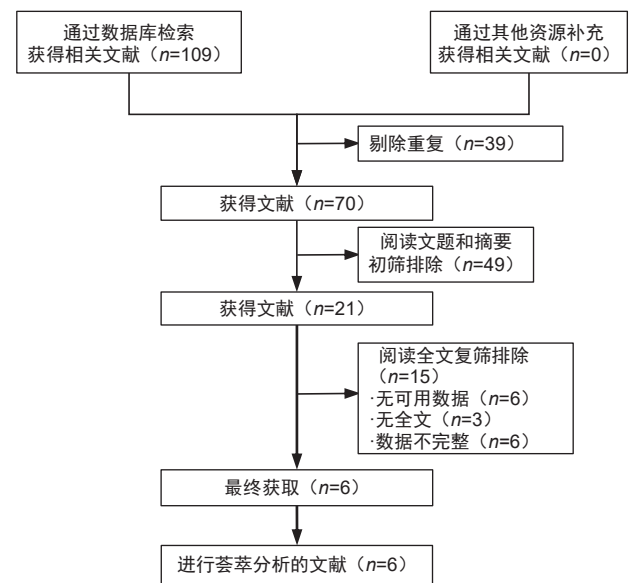


图1 文献筛选流程图

2.2 纳入文献的基本资料 纳入研究^[7, 9-13]的基本资料见表1。所有研究的结局指标都对年龄进行了调整。

2.3 荟萃分析结果 各研究间存在异质性($I^2=90\%$, $P < 0.05$), 故进行随机效应模型分析。结果显示, 原发性高血压患者发生结直肠肿瘤的风险增加($OR=1.71$, $95\%CI 1.65 \sim 1.77$, $P < 0.001$), 见图3。

2.4 敏感性分析 通过随机效应及固定效应模型结果的比较分析敏感性。随机效应模型分析结果($OR=1.71$, $95\%CI 1.65 \sim 1.77$)及固定效应模型分析结果($OR=1.67$, $95\%CI 1.39 \sim 2.00$)差异较小, 提示结果稳健性佳。

2.5 发表偏倚 Egger 检验结果显示, 纳入文献无显著发表偏倚(随机效应模型, $t=0.820$, $P=0.430$; 固定效应模型, $t=0.670$, $P=0.511$), 漏斗图结果也显示, 纳入文献无显著发表偏倚, 见图4。

3 讨论

高血压是心脑血管疾病的主要危险因素, 但越来越多的证据表明高血压与恶性肿瘤发生关系密切^[14]。

欧洲癌症与营养前瞻性调查报告称,高血压患者患癌症风险升高1%~5%^[4]。一项队列研究报道,血压每增加10 mmHg,男性患癌症的风险增加4%~9%^[15]。最近对观察性研究的荟萃分析报告也指出,高血压患者患子宫内膜癌、前列腺癌、肾癌和食管癌的风险更高^[16]。

可能是结直肠肿瘤的危险因素。但本荟萃分析仅纳入6项研究,结果可能仍不足以推断原发性高血压与结直肠肿瘤间的因果关系。但有研究指出,人体摄入的胆碱、L-肉碱、磷脂酰胆碱和甜菜碱可被结直肠肿瘤患者失调的肠道微生物群代谢生成三甲胺,后在肝脏中被快速氧化成氧化三甲胺(trimethylamine oxide, TMAO), TMAO可通过激活蛋白激酶C糖核糖核酸样内质网激酶及其下游活性氧/钙/钙调素依赖性蛋白激酶II(calcium/calmodulin-dependent protein kinase II, CaMK II)/磷脂酶Cβ₃(phospholipase C β₃, PLCβ₃)/Ca²⁺通路增强血管紧张素(angiotensin II, Ang II)诱导的血管收缩,增加高血压发生风险^[19]。高血压与结直肠肿瘤的关系,目前尚不清楚结直肠肿瘤的发生是与抗高血压药还是与原发性高血压本身相关。韩国一项大型研究报道称,接受血管紧张素受体阻滞药治疗的患者肿瘤发病率较低,但日本的一项研究指出,血管紧张素受体阻滞药可促进肿瘤血管生成^[20]。另一方面,目前也无证据表明任何类型的抗高血压药会增加患者发生肿瘤的风险,因此,抗高血压药和结直肠肿瘤的争议还将继续。此外,本荟萃分析仅分析了高血压疾病本身,未对患者是否服用抗高血压药进行分析,因此结直肠肿瘤与原发性高血压本身或抗高血压药之间的因果关系尚不清楚。而关于原发性高血压本身与结直肠肿瘤关系的直接研究目前尚缺乏,但已有研究指出原发性高血压慢性炎症反应在胃肠道肿瘤的进展中扮演着至关重要的角色,慢性炎症反应可通过激活炎症细胞,募集炎症信号分子参与肿瘤相关炎症反应,进而促进胃肠肿瘤细胞的侵袭与转移^[21],为高血压本身与结直肠肿瘤关系的探讨提供了新思路。因此,后期还需进行相关的基础研究和更多、更高质量的临床研究,以进一步探讨原发性高血压与结直肠肿瘤的相关性。

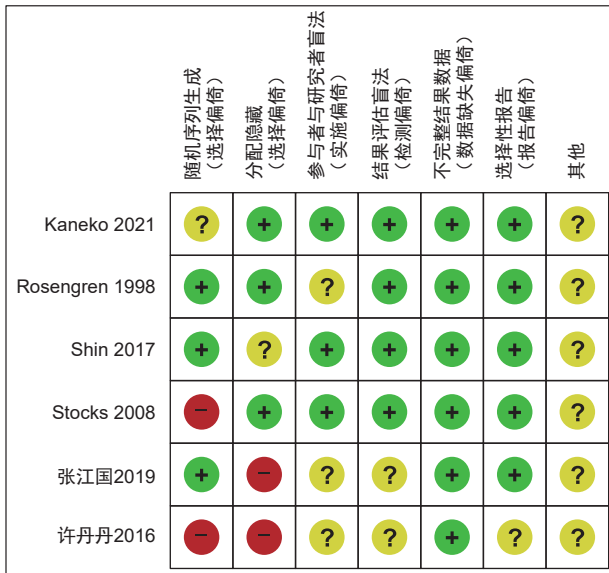
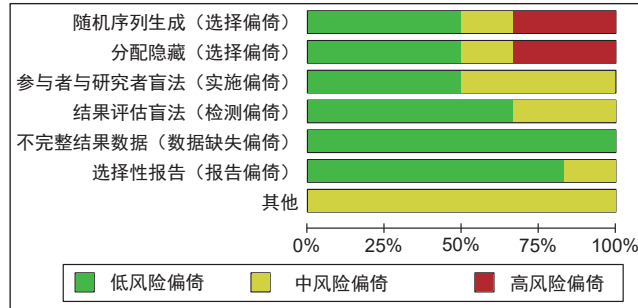


图2 纳入研究偏倚风险图

既往有研究指出,高血压可使结直肠癌风险增加9%~11%^[17-18]。本荟萃分析探讨了原发性高血压与结直肠癌风险间的关系,结果表明原发性高血压使结直肠癌风险增加,与上述研究结果一致。通过随机效应及固定效应模型结果比较进行敏感性分析,结果显示差异性较小,表明结果稳健性较好,提示原发性高血压

本研究的局限性:①本荟萃分析纳入的研究数目少;②研究人群的选择、校正因素存在差异,可能影响纳入研究间的异质性。

综上所述,当前证据表明原发性高血压与结直肠肿瘤存在相关性,但仍需要通过进一步的研究进行验证。

表1 纳入文献的基本资料

纳入研究(年份)	国家	样本量(例)	年龄(岁)	随访时间(年)	RR/OR/HR(95%CI)	校正因素
Rosengren ^[10] (1998)	瑞典	7 396	47~55	19~24	RR: 1.56(0.67~3.60)	年龄
Stocks ^[9] (2008)	瑞典	325	61.9	19	OR: 1.74(1.17~2.58)	年龄、性别、体重指数
Shin ^[7] (2017)	韩国	408 931		9	HR: 1.99(1.89~2.11)	年龄、性别、吸烟、饮酒、活动、收入
许丹丹 ^[12] (2016)	中国	417	60~88		OR: 3.00(1.66~5.41)	性别、吸烟、饮酒、总胆固醇、冠心病、白细胞、血糖等
张江国 ^[11] (2019)	中国	109		0.5	HR: 5.42(2.19~13.40)	年龄、体重指数、吸烟、糖尿病、药物使用等
Kaneko ^[13] (2021)	日本	2 220 112	30~60	10	HR: 0.93(0.85~1.01)	年龄、性别、肥胖、高腰围、糖尿病、血脂异常、既往心肌梗死、吸烟、饮酒、身体不活动、非最佳饮食行为和阿司匹林使用

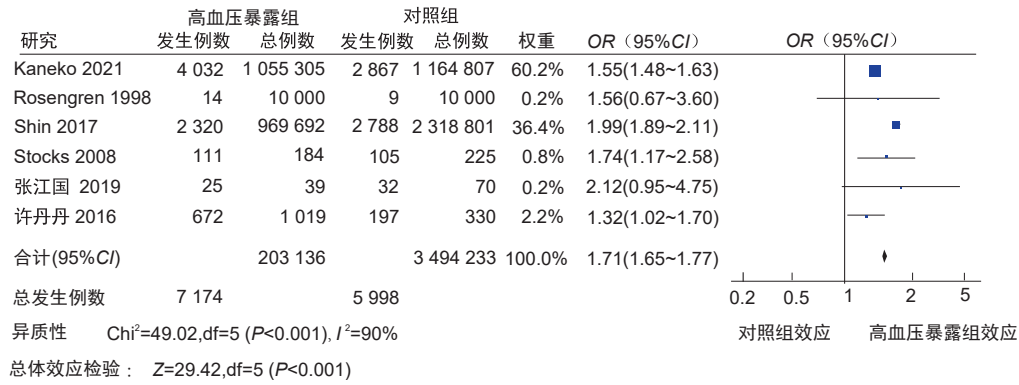


图3 原发性高血压与结直肠肿瘤发生风险相关性的森林图

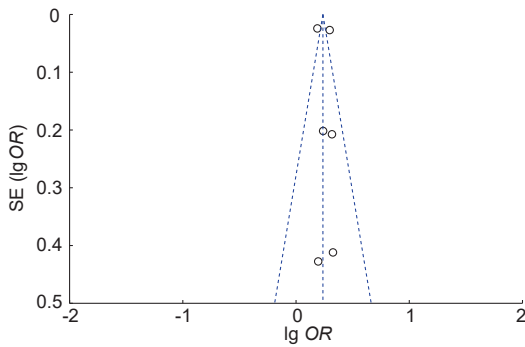


图4 原发性高血压与结直肠肿瘤发生风险之间关系的漏斗图

本主题国内外已有的结论

- 原发性高血压患者结直肠肿瘤发生风险高于血压正常人群。

本文特色与见解

- 通过荟萃分析,明确了原发性高血压患者发生结直肠肿瘤的风险增加。

参考文献

[1] Dekker E, Tanis PJ, Vleugels J, et al. Colorectal cancer[J]. Lancet, 2019, 394(10207): 1467-1480.

[2] 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.

[3] Sedlak JC, Yilmaz ÖH, Roper J. Metabolism and colorectal cancer[J]. Annu Rev Pathol, 2023, 18(3): 467-492.

[4] Christakoudi S, Kakourou A, Markozannes G, et al. Blood pressure and risk of cancer in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition[J]. Int J Cancer, 2020, 146(10): 2680-2693.

[5] Qiu H, Wang L, Zhou L, et al. Comorbidity patterns in patients newly diagnosed with colorectal cancer: network-based study[J]. JMIR Public Health Surveill, 2023, 9(5): e41999.

[6] Xuan K, Zhao T, Sun C, et al. The association between hypertension and colorectal cancer: a meta-analysis of observational studies[J]. Eur J Cancer Prev, 2021, 30(1): 84-96.

[7] Shin CM, Han K, Lee DH, et al. Association among obesity, meta-

bolic health, and the risk for colorectal cancer in the general population in Korea using the national health insurance service-national sample cohort[J]. Dis Colon Rectum, 2017, 60(11): 1192-1200.

[8] Bowers K, Albanes D, Limburg P, et al. A prospective study of anthropometric and clinical measurements associated with insulin resistance syndrome and colorectal cancer in male smokers[J]. Am J Epidemiol, 2006, 164(7): 652-664.

[9] Stocks T, Lukanova A, Johansson M, et al. Components of the metabolic syndrome and colorectal cancer risk; a prospective study[J]. Int J Obes (Lond), 2008, 32(2): 304-314.

[10] Rosengren A, Himmelmalm A, Wilhelmsen L, et al. Hypertension and long-term cancer incidence and mortality among Swedish men[J]. J Hypertens, 1998, 16(7): 933-940.

[11] 张江国, 汪之沫. 代谢及肿瘤相关因素在结直肠癌切除术后患者异时性腺瘤发生中的作用研究[J]. 重庆医学, 2019, 48(19): 3287-3291.

[12] 许丹丹, 王茹瑶, 刘蕊, 等. 老年结直肠癌的危险因素及与循环 IGF-1 水平的相关性研究[J]. 天津医科大学学报, 2016, 22(5): 424-427.

[13] Kaneko H, Yano Y, Itoh H, et al. Untreated hypertension and subsequent incidence of colorectal cancer: analysis of a nationwide epidemiological database[J]. J Am Heart Assoc, 2021, 10(22): e022479.

[14] Xie L, Wu K, Xu N, et al. Hypertension is associated with a high risk of cancer[J]. J Hum Hypertens, 1999, 13(5): 295-301.

[15] Stocks T, Van Hemelrijck M, Manjer J, et al. Blood pressure and risk of cancer incidence and mortality in the metabolic syndrome and cancer project[J]. Hypertension, 2012, 59(4): 802-810.

[16] Hidayat K, Du X, Zou SY, et al. Blood pressure and kidney cancer risk: meta-analysis of prospective studies[J]. J Hypertens, 2017, 35(7): 1333-1344.

[17] Esposito K, Chiodini P, Capuano A, et al. Colorectal cancer association with metabolic syndrome and its components: a systematic review with meta-analysis[J]. Endocrine, 2013, 44(3): 634-647.

[18] Seretis A, Cividini S, Markozannes G, et al. Association between blood pressure and risk of cancer development: a systematic review and meta-analysis of observational studies[J]. Sci Rep, 2019, 9(1): 8565.

[19] Jiang S, Shui Y, Cui Y, et al. Gut microbiota dependent trimethylamine N-oxide aggravates angiotensin II-induced hypertension[J]. Redox Biol, 2021, 46: 102115.

[20] Matsui S, Sobue T, Zha L, et al. Long-term antihypertensive drug use and risk of cancer: the Japan Public Health Center-based prospective study[J]. Cancer Sci, 2021, 112(5): 1997-2005.

[21] Dolan RD, McMillan DC. The prevalence of cancer associated systemic inflammation: implications of prognostic studies using the Glasgow Prognostic Score[J]. Crit Rev Oncol Hematol, 2020, 150(6): 102962.