

癌症、高血壓、肥胖與血管新生： 流行病學及藥物學觀點

郭 傑¹ 唐正乾^{2,3} 許世元³

新樓基督教醫院 ¹心臟內科 ²藥劑科
³國立台南護理專科學校

摘 要

癌症、高血壓的盛行率隨著年齡老化而增加，死亡率也一直是全世界或台灣地區的前茅；最近的流行病學研究顯示，癌症、高血壓與肥胖三者間有著密切的關聯，三者的共同生物活性機轉包括，血管新生、瘦素、胰島素及類胰島素生長因子等。癌細胞會藉由分泌血管生長因子如，VEGF, bFGF, TNF- α 及介白素等，誘導附近組織血管內皮細胞增殖，形成新的微血管是為血管新生；因此，血管新生為癌細胞生長及轉移所必須。流行病學研究發現，長期使用某些降血壓藥物或血糖控制藥物可能為癌症危險因子；特定降血壓藥物或胰島素分泌促進劑的血管新生作用活性，可能與細胞癌化活性有關。雖然降血壓藥物與血糖控制藥物的致癌性仍需有更多的支持證據；但無論如何，多瞭解這類藥物的細胞藥理學與癌化生理之間作用的關聯性，對於肥胖、高血壓的治療藥物與癌症的預防，是有正面的意義。畢竟，良好的血糖與血壓控制，是保障病患獲得最大利益的所在。

關鍵詞：癌症 (Cancer)
高血壓 (Hypertension)
肥胖 (Obesity)
高胰島素血症 (Hyperinsulinemia)
血管新生 (Angiogenesis)
降血壓藥 (Antihypertensives)

前言

癌症、高血壓的盛行率隨年齡老化而增加，死亡率也是全世界或台灣地區的前茅；最近的流行病學研究顯示¹，癌症、高血壓與肥胖三者間有著密切的關聯。癌細胞、缺氧狀態、受傷或病

變組織²，會藉由分泌血管生長因子，誘導組織附近的血管內皮細胞(endothelial cells)產生移行(migration)、增殖(proliferation)與管柱形成(tube formation)等作用，進而形成新的微血管是為血管新生(angiogenesis or neovascularization)。在正常的生理，血管新生是受到控制且短期存在

的，為人體組織修復及再生重建的過程，如胚胎發育、生長、傷口癒合、脂肪增生及女性經期子宮內膜建構等；另外，在某些病理組織，如癌症、發炎疾病、風濕性關節炎、肝硬化、消化性潰瘍癒合、鬱血性心臟病、乾癬及糖尿病視網膜病變與腎病變等，也都可發現血管新生。通常腫瘤體積小於 2 mm^3 可藉由擴散作用來交換氧氣、養份與代謝產物³；但體積超過這個大小時，就必須藉由新生血管的「灌注」來獲得足夠的氧氣、養份及代謝產物的排除。新生血管持續地為腫瘤細胞提供營養、氧氣及排除代謝物；另一方面，內皮細胞「旁分泌」作用產生的血管生長因子及腫瘤生長啟動因子，會作用於腫瘤細胞；同時腫瘤細胞所產生的促血管生成因子，也會刺激血管內皮細胞的增殖及生存，因此腫瘤血管內皮細胞與腫瘤細胞是相互依賴生存的。另一方面，癌細胞也藉由血流的浸潤轉移（metastasis）至其他部位；由於腫瘤新生血管的結構缺乏完整性，管壁薄弱僅有一層內皮細胞，缺乏平滑肌且基底膜變薄或缺乏，因此比成熟的血管更易被腫瘤細胞浸透；同時腫瘤細胞會釋放血漿蛋白酶原素及膠原蛋白酶，誘導組織纖維蛋白形成基質，腫瘤細胞藉由與基質形成複合物，進入血液循環，在遠離腫瘤的部位形成轉移灶。因此，血管新生為腫瘤細胞生長及轉移所必須。

血管新生

當腫瘤抑制基因（tumor suppressor gene）及調節基因（modifier gene）突變或調控失序⁴，無法有效地壓制致癌基因（oncogene），或致癌基因受病毒或致癌物的刺激活化，腫瘤細胞由沈靜轉為侵犯蔓延，且伴隨著血管新生；血管新生調控能力（angiogenic switch）的失控包括，血管生長活化因子（angiogenic activators）的活化與血管生長抑制因子（angiogenic inhibitors）的失能（表一）。完整的血管新生包括，新生血管的增殖及生成與新生血管的存活及穩定⁵⁻⁷，其中四個主要步驟（圖一）為：1. 缺氧、受傷病變組織、腫瘤細胞及其周圍結締組織分泌原血管生長信號（proangiogenic signal），與血管內皮細胞膜上的受體結合後，激活血管內皮細胞，誘導產生血管生長因

子，進而誘發連鎖反應的過程包括，移行、增殖及管柱形成。參與的主要血管生長因子如，血管內皮生長因子（vascular endothelial growth factor, VEGF）及鹼性纖維母細胞生長因子（basic fibroblast growth factor, bFGF）等。2. 藉由細胞外蛋白水解酶（extracellular protease）分解細胞外基質（extracellular matrix, ECM），進而使內皮細胞分化及生長。參與此過程的細胞外蛋白水解酶包括，基質金屬蛋白酶（matrix metalloproteinases, MMP），誘導已激活的內皮細胞，促使微血管基底膜（basal lamina）的type IV collagen 開始裂解作用（degradation），誘發內皮細胞外基質的重塑（remodeling）；尿激酶-胞漿素原活化因子（urokinase-type plasminogen activator, uPA）與其受體結合，誘導內皮細胞增殖及調控移行作用；兩者（MMP 與 uPA）作用於內皮細胞，相輔相成。3. 藉由內皮細胞膜表面之整合素醣蛋白（integrin- $\alpha v \beta 3$, $\alpha v \beta 5$ ）的表現，促使MMPs 及 uPA 移行至細胞內，誘發新生血管的萌芽（sprout）作用與移行。4. 間質細胞（stromal cells）分泌促血管生成素（angiopoietins, Ang, 主要是 Ang-1, Ang-2）與內皮細胞膜上的酪氨酸激酶（tyrosine protein kinase）Tie 受體結合（主要是 Tie-1, Tie-2）⁸，增進新生血管的重塑作用，同時促進血管新生與血管內皮細胞的抗凋亡（apoptosis）並維持其功能完整性；另一方面，新生血管的內皮細胞會分泌血小板衍生生長因子（platelet derived growth factor, PDGF），共同促進新生血管成熟、穩定、存活與調節血管功能。

血管新生最重要的血管生長因子為 VEGF，會增加血漿蛋白從血管內的滲出作用，又稱為血管通透因子（vascular permeability factor, VPF），一般產生於存在有酪氨酸激酶（Flt-1 和 Flt-1/K-DR or Flk-1）受體的血管內皮細胞膜上，能刺激內皮細胞的增殖和移行，為正常生理組織修復及再生重建的過程。在某些固態腫瘤細胞如：腦脊髓膜瘤、肺癌、乳癌、消化道腫瘤、卵巢癌及泌尿道腫瘤，VEGF 均有過度表現；同時也見於某些血液惡性疾病如，淋巴瘤、多發性骨髓瘤及白血病。研究發現⁹⁻¹¹，VEGF 與 flk-1 的協同作用，會增加內皮細胞誘生型一氧化氮合成酶（in-

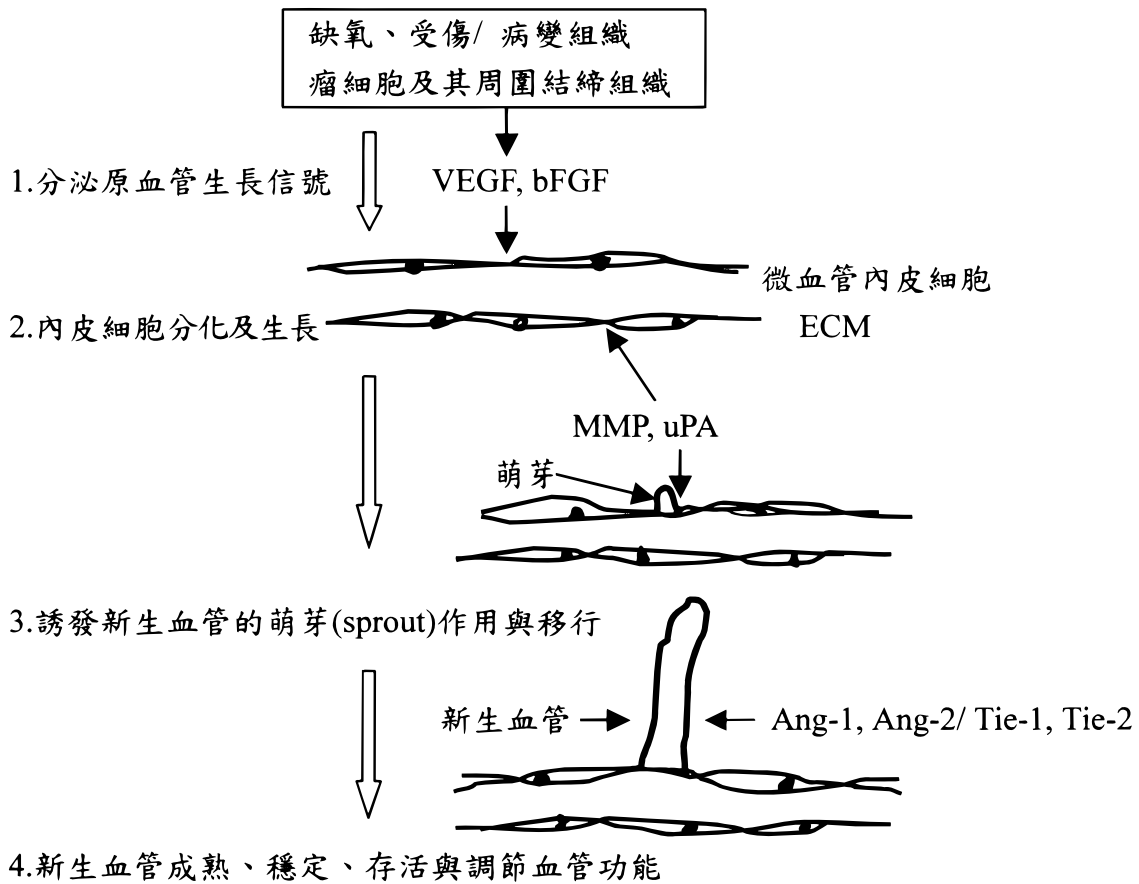
表一：血管生長因子與血管抑制因子

血管生長因子	血管抑制因子
aFGF / bFGF	Angioarrestin
Angiogenin	Angiostatin (plasminogen fragment)
Angiopoietin-1/ Angiopoietin-2	Antiangiogenic antithrombin III
Angiotensin-II	Cartilage-derived inhibitor (CDI)
Bradykinin	CD59 complement fragment
COX-2	Endostatin (collagen XVIII fragment)
Del-1	Fibronectin fragment
Estrogen	Gro-betaHeparinases
Follistatin	Heparin hexasaccharide fragment
Granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF)	Human chorionic gonadotropin (hCG)
Hepatocyte growth factor (HGF) /scatter factor (SF)	Interferon $\alpha / \beta / \gamma$
Interleukins (IL-4, IL-6, IL-8, IL-13)	Interferon inducible protein (IP-10)
Integrin $\alpha v \beta 3$ / Integrin $\alpha v \beta 5$	Interleukins (IL-10, IL-12)
IGF-1	Kringel 5 (plasminogen fragment)
Leptin	Metalloproteinase inhibitors (TIMPs)
Midkine	2-Methoxyestradiol
MMPs (MMP-1, MMP-2, MMP-9)	Placental ribonuclease inhibitor
NO	Plasminogen activator inhibitor
Pleiotrophin (PTN)	Platelet factor-4 (PF4)
Progranulin	Prolactin 16kD fragment
Proliferin	Proliferin-related protein (PRP)
Platelet-derived endothelial cell growth factor (PD-ECGF)	Retinoids
Platelet-derived growth factor-BB (PDGF-BB)	Suramin
Placental growth factor	Thalidomide
PGE ₁ , PGE ₂	Thrombospondins (TSP-1, TSP-2)
Transforming growth factor- α (TGF- α)	Transforming growth factor- β (TGF-b)
Tunica internal endothelial cell kinase (Tie-2)	Tetrahydrocortisol-S
TNF- α	Vasculostatin
Vascular endothelial growth factor (VEGF)	Vasostatin (calreticulin fragment)

摘自 reference 1, 5, 6, 14, 15, 48, 58. 經修飾

ducible nitric oxide synthase, iNOS) 的表現產生 NO，進而激活環氧酶(COX) 誘發前列腺環素如，PGE₁、PGE₂ 及 PGF₂ α 的合成，COX-2 的表現與 VEGF 及 PDGF 的表現有顯著相關，也與 Bcl-2 的表現有關；最近研究發現，VEGF 與腫瘤 p53 基因蛋白有密切關聯。COX-2 的表現增加，會藉由 PGE₂ 為介質，刺激 VEGF 分泌及腫瘤細胞的抗凋亡機制，促進腫瘤血管新生、腫瘤細胞轉移能力及降低凋亡速率，為血管新生的重要機轉，此機轉會被 COX-2 抑制劑所減低。巨噬細胞在血管新生過程亦扮演重要關鍵¹²，腫瘤細胞快速增殖導致其缺氧，進而促使缺氧誘導轉錄因子 (hypoxia-inducible transcription factor, HIF) 與巨噬細胞激活的介白素 (interleukin) 如，

IL-6、IL-8 及腫瘤壞死因子 (tumor necrosis factor- α , TNF- α) 大量表現，促成腫瘤細胞血管新生與抗凋亡作用；HIF 在腫瘤細胞也會誘發 VEGF、Ang-2、Tie-1/Tie-2 及 NOS 的表現，因此可作為侵襲性腫瘤的標記。bFGF 也是分布廣泛的生長因子之一，在胚胎發育、組織癒合扮演重要作用，能刺激與調節血管內皮細胞、上皮細胞、成肌細胞、成骨細胞和神經膠質細胞等源於中胚層、神經外胚層的細胞分化增殖。正常情況下，bFGF 與細胞外基質的肝素化合物鍵結而儲存其中，當在組織癒合、慢性炎症與血管新生時 bFGF 會游離釋出；同時乳癌、肝癌、胃十二指腸癌等也會有高表現。因此 VEGF 與 bFGF 被認為是目前評估某些固態癌症病程的參數中，最重



圖一：血管新生的四個主要步驟

要的血管新生因子。

1971年¹³，Dr. Judah Folkman 首度提出「長期給予抗血管新生藥物，可使癌細胞長期維持於休止 (dormancy) 狀態，不致持續惡化」的癌細胞餓死理論。近年來，抗血管新生療法已成為癌症治療的主要研究課題¹⁴，與先前以腫瘤為標靶導向的治療相比較，有其優點：1. 可用於多種固態腫瘤的治療 (特別是轉移癌)，因血管新生為其共通性。2. 抗血管新生藥物選擇性破壞腫瘤新生血管，而不破壞身體其他正常的內皮細胞，同時部分被破壞的細胞組織可能造成腫瘤微血管的栓塞，導致腫瘤細胞死亡。3. 直接作用血管內皮細胞，無需穿透血管，沒有因分子大而不能進入腫瘤的問題。4. 腫瘤新生血管內皮細胞，較少有突變的問題發生，且其他正常血管內皮細胞也沒有發生突變的問題。目前，抗血管新生藥物大致

有五類¹⁵：1. 抑制腫瘤細胞或其周圍結締組織分泌血管生長因子的藥物如，干擾素 (interferon) 可抑制腫瘤細胞分泌bFGF。2. 抑制原血管生長因子與受體結合的藥物如，suramin (治療非洲錐蟲病/昏睡病) 可抑制bFGF及PDGF。3. 阻斷內皮細胞內部的訊息傳遞，抑制其對血管生長因子反應的藥物如，angiostatin、endostatin及thrombospondin。4. 抑制基底膜酵素的活性，干擾周邊結締組織基質代謝的藥物如，MMP抑制劑-marimastat、prinomastat及neovastat。5. 其他血管新生抑制的藥物如，COX-2抑制劑、fumagillin類似物及integrin標靶藥物等。新的證據顯示¹⁶⁻¹⁷，抗血管新生療法也會有抗藥性產生的問題，腫瘤細胞之異質性 (heterogeneity) 除了抗化學藥物之能力，也包括對血管依存程度或其誘發血管新生機轉之異質性 (heterogeneity in vascu-

lar-dependence and angiogenic pathway)；因此，抗血管新生複方藥物 (combination antiangiogenic agents therapy) 與合併其他療法如：手術、放射線治療或化學治療，或將可避免與延緩產生具抗血管新生藥物之腫瘤細胞。

癌症／高血壓

流行病學觀點

癌症與高血壓的盛行率都隨著年齡老化而增加，兩者間存有一些共同的危險因子如，抽煙、飲酒、肥胖與高鈉鹽的攝取等。至今雖無確切證據說明¹⁸，到底癌症與高血壓兩者是共生 (coexistence) 或是巧合 (coincidental) 的疾病。證據卻顯示¹⁹⁻²³，高血壓與癌症的相關性如：吸煙的男性高血壓患者，罹患肺癌機率增加；脂質代謝異常/高膽固醇血症的乳癌患者，高血壓的發生率大幅增加；固醇類賀爾蒙有關的癌症如，前列腺癌、子宮內膜癌及乳癌等患者，與高收縮血壓或高舒張血壓的高血壓性疾患有密切關係；高血壓會增加罹患腎細胞腎癌的長期風險，若能有效改善其高血壓狀況，則罹患腎細胞腎癌的機率會降低。依流行病學分析²⁴⁻²⁵，高血壓患者罹患下述癌症的風險會增高包括，肺癌、乳癌、前列腺癌、大腸直腸癌及子宮內膜等。世界衛生組織 (WHO) 統計指出²⁶，2000 年全球癌症的死亡人數占死亡總人數的 13% 以上，且每年有 1 千萬以上的新個案發生，在某些已開發或開發中國家，癌症死亡率更高達死亡總人數的 1/4 以上，且大多數癌症患者都有共生疾病的狀況，其中大於 50% 合併有心血管疾病，主要為高血壓。

藥物學觀點

血管新生也是高血壓的病理表現，與正常血壓者比較，高血壓患者 VEGF 顯著增高，且 bFGF 與 TNF- α 也明顯偏高^{5,8,19,24}。內皮細胞一氧化氮合成酶 (eNOS) 為血管的平衡調節 (homeostasis) 機制²⁷，會被緩動素 (bradykinin) 所激活，表現於血管內皮及呼吸道內皮細胞，誘發 NO 產生。NO 在高血壓與癌症為首要共同病理角色；VEGF、bFGF 與 TNF- α 會誘導 NO 生成，同時 NO 能夠且會加強 VEGF、bFGF 與 TNF- α 的血管新生作用，另一方面，修飾從巨噬

細胞所分泌的細胞素 (cytokine) 如，IL-6、IL-8 大量表現；與正常血壓者比較，高血壓會激活內皮細胞增加 IL-6、IL-8 與 TNF- α 的表現，導致嗜中性球 (neutrophil) 與單核球 (monocyte) 黏附及移行。研究顯示²⁸，肺癌/原發肺性高血壓 (primary pulmonary hypertension) 患者，可發現嗜中性球、單核球、NO 與 eNOS 的高表現。腎素-血管張力素系統 (renin-angiotensin system) 與心血管疾病的病程有密切關係，也是高血壓與癌症的另一個共同病理角色。血管張力素原 (angiotensinogen) 經腎素及血管張力素轉換酶 (ACE) 的作用，轉換成 angiotensin-II，藉由 angiotensin-II 與第 1 型血管張力素 (angiotensin type-1, AT1) 受體的作用，升高血壓；同時，低密度脂蛋白膽固醇 (LDL-C)²⁹⁻³¹，也會調升 (up-regulate) 位於延腦吻端腹外側核 (rostral ventrolateral medulla, RVLM) AT1 受體之數量與活性，造成血壓升高。研究發現³²⁻³³，在某些癌症可發現 angiotensin-II 與 AT1 的高表現如，胰臟癌、腎細胞癌等，且 angiotensin-II 與 AT1 受體兩者均有血管新生作用。Angiotensin-II 會誘導 VEGF，隨後參與以 VEGF 為介質的腫瘤生長及血管新生過程；AT1 受體的高表現會加強腫瘤細胞誘發的巨噬細胞滲濾作用，使得器官組織 VEGF 升高，加速腫瘤生長及血管新生。

ACEI 不只降低 angiotensin-II 表現，進而抑制血管新生，也導致對原癌基因 c-myc、c-fos 的表現產生抑制作用，同時減少醛固酮的分泌；相反的，也會使 bradykinin 的表現增加，進而誘發炎症反應與血管新生作用。一項針對第 1 型糖尿病病患的臨床試驗發現³⁴⁻³⁵，服用 lisinopril，會抑制脈絡膜血管新生作用，因而減緩視網膜病變的病程；另有研究指出³⁷⁻³⁸，治療劑量的 atenolol、diltiazem 及 enalapril 並無血管新生作用；然而 captopril 與 perindopril 則有抑制腫瘤血管新生作用，同時治療劑量的 perindopril 被證明對肝細胞癌具有抑制 VEGF 表現與血管新生，但低劑量的 perindopril 與 indapamide 卻會誘發血管新生；quinaprilat (quinapril 活性代謝物) 有促進血管新生作用。其他有血管新生作用的降血壓藥包括³⁹⁻⁴⁰，prazosin 及 amlodipine，兩者於藥物治療期間均

被發現VEGF的高表現。研究證實⁴¹⁻⁴³，長期使用某些降血壓藥品會增加罹患癌症風險包括，thiazide 利尿劑會增加腎細胞腎癌的風險；短效鈣離子阻斷劑併用留鉀 (potassium-sparing) 利尿劑會增加乳癌的風險；reserpine 增加乳癌的風險；鈣離子阻斷劑在動物模式試驗具抗凋亡作用，且被觀察到與腫瘤的生長促進有極密切關係。但也有研究指出⁴⁴，鈣離子阻斷劑與ACEI並不會增加罹患癌症的風險。

癌症／肥胖

流行病學觀點

美國癌症協會 (American Cancer Society) 研究報告顯示⁴⁵，在美國有20% 女性及14% 男性的癌症死亡與肥胖或過重有關，且癌症的死亡相對風險隨著身體質量指數 (BMI) 增加而增高，若能有效改善體重，則每年能減少9萬個癌症致死病例。肥胖或過重 (BMI > 40) 比體位適中 (BMI=18.5-24.9) 女性的癌症死亡率高出62%，男性則高出52%。同時發現，肥胖的女性罹患乳腺癌、子宮癌及卵巢癌等的機率比體位適中者多出三倍；男性肥胖者主要為結腸癌、直腸癌及前列腺癌的罹患率增加。2004年WHO發表統計⁴⁶⁻⁴⁷，全球癌症病例的1/4 ~ 1/3 與肥胖或過重有關，推估至少11% 大腸結腸癌及9 ~ 11% 停經後乳房癌與肥胖有直接關係，同時，高脂肪飲食會增加罹患結腸癌、乳癌、子宮癌、腎臟癌、食道癌、胰臟癌、膽囊癌、肝癌及胃癌的風險。肥胖已成為主要致癌因素之一，但不當的減肥反而會使免疫功能下降，因此可能會增加致癌的危險。

藥物學觀點

肥胖的賀爾蒙效應⁴⁸⁻⁵⁰，會使體內賀爾蒙改變包括，瘦素 (leptin)、固醇類賀爾蒙、胰島素及類胰島素生長因子 (insulin-like growth factor, IGF) 等。脂肪細胞分泌瘦素，會抑制腦內神經多肽 Y (Neuropeptide Y, NP-Y) 的分泌，降低食慾；同時經由促交感神經活性，調控代謝反應、血管新生和神經訊息傳遞等。另一方面，刺激位於內臟脂肪的 β_3 -adrenergic 受體，增加能量消耗。肥胖 (脂肪過多) 導致瘦素抗性增高，因而降低瘦素受體的作用，造成血清瘦素增

多，進而增強微血管的通透性，同時對bFGF及VEGF的激化血管新生有加成作用；研究證實⁵¹⁻⁵⁴，瘦素的高表現可作為某些腫瘤標記，包括前列腺癌、乳癌、大腸直腸癌與子宮內膜癌等。同時瘦素影響絨毛膜性腺刺激素，減少雄激素但不影響雌激素分泌；雌激素比雄激素更易與腫瘤細胞表面受體結合⁵⁵⁻⁵⁶，活化細胞內訊息路徑，同時誘導bFGF及VEGF分泌，因而激化血管新生作用，進而促使乳癌細胞生長與轉移。另一方面，肥胖／胰島素阻抗，會造成高胰島素血症，增加脂肪細胞內雌激素的生合成與降低性激素結合蛋白的濃度，導致雌激素的生體利用率增加，進而增加生殖系統癌症的風險。正常生理下，IGF會促進肝臟及肌肉蛋白質的生合成，也會抑制細胞凋亡作用，同時也作為雌激素致癌活性的調節及替代因子；研究證實⁵⁷⁻⁵⁸，高胰島素血症會促使IGF結合蛋白-3 (IGFBP-3) 的血中濃度降低，導致IGF的高表現，進而增加乳癌、前列腺癌、大腸直腸癌與肺癌的風險⁵⁹⁻⁶⁰。因此，肥胖時間持續愈久，賀爾蒙效應誘發的腫瘤細胞刺激機率也大幅增加。

最近一項前瞻性試驗-韓國癌症預防研究(KCPS)報告證實⁶¹，糖尿病或空腹血糖高者的癌症發生率和死亡率皆普遍增高。同時發現⁶²⁻⁶⁴，此研究族群設定之BMI雖遠小於以往其他西方研究族群所設定的數值，卻也同樣顯示，空腹血糖、糖尿病與腫瘤發生率及死亡率的相關性，由此研究結果不難看出，高胰島素血症與致癌風險增加有密切關聯性。另有研究指出⁶⁵⁻⁶⁶，metformin能抑制leptin的表現，因而降低MMP-2的表現與抑制血管內皮細胞的增殖作用；PPAR- γ 受體活化劑如⁶⁷⁻⁶⁹，rosiglitazone與pioglitazone，對VEGF的激活反應及由cytokin所誘發COX-2的表現有抑制作用，進而抑制血管新生，同時也抑制某些腫瘤標記的表現如，胃癌、大腸直腸癌等。更有研究指出⁷⁰，第2型糖尿病人單獨服用sulfonylureas藥品或給予外源性 (exogenous) 胰島素者，與服用metformin者比較，其發生與癌症相關的死亡率有增加的趨勢。肥胖／過重／新陳代謝徵候或因治療藥物誘發之高胰島素血症，可說是導致腫瘤發生的主要因素，因此改善高胰

島素血症的發生或可減少罹患癌症的風險；然而到底致癌的風險，是因糖尿病疾病本身或是其治療藥物所誘發，其中疑慮，仍需有更多的證據來釐清，但卻給臨床工作者有另一層次的思考研究空間。

結語

高血壓與肥胖會增加罹患癌症的風險，研究證實，良好的血壓控制與減重確實會降低長期罹患癌症的風險。優質的飲食習慣、持續的健康運動與良好生活習性的養成，不只是良好控制血壓、體重與血糖的最基本原則，同時也可減少相當程度罹患乳癌、子宮癌、結腸直腸癌的長期風險。但不恰當的血壓、體重或血糖上下波動，卻會促進血管生長因子與賀爾蒙效應，產生極為不良的影響。然而，血糖控制藥物、降血壓治療藥物與罹患癌症風險的關係，似乎陷入「蛋生雞」的迷失，仍有許多需要研究探討的空間。唯一能確信的是，良好的血糖與血壓控制，是保障病患獲得最大利益的所在。

參考文獻

1. National Cancer Institute: Cancer, facts obesity and cancer: questions and answers. March 16, 2004. Available at: http://www.cis.nci.nih.gov/fact3_70.htm.
2. Pluda JM. Tumor-associated angiogenesis: mechanisms, clinical implications, and therapeutic strategies. *Semin Oncol* 1997; 24: 203-18. Available at: <http://www.angioworld.com/pluda.htm>.
3. Cao Y. Therapeutic potentials of angiostatin in the treatment of cancer. *Haematologica* 1999; 84: 643-50.
4. Folkman J, Kalluri R. Cancer without disease. *Nature* 2004; 427: 787.
5. Ray A, Ray S, Koner BC. Hypertension, cancer and angiogenesis: relevant epidemiological and pharmacological aspects. *Indian J Pharmacol* 2004; 36: 341-7.
6. Fox SB, Gasparini G, Harris AL. Angiogenesis: pathological, prognostic, and growth-factor pathways and their link to trial design and anticancer drugs. *Lancet Oncol* 2001; 2: 278-89.
7. Jordan RCK, Macabeo-Ong M, Shiboski CH, et al. Overexpression of matrix metalloproteinase-1 and -9 mRNA is associated with progression of oral dysphasia to cancer. *Clin Cancer Res* 2004; 10: 6460-5.
8. Nadar SK, Blann AD, Lip GYH. Plasma and platelet-derived vascular endothelial growth factor and angiopoietin-1 in hypertension: effects of antihypertensive therapy. *J Intern Med* 2004; 256: 331-7.
9. Cianchi F, Cortesini C, Fantappiè O, et al. Cyclooxygenase-2 activation mediates the proangiogenic effect of nitric oxide in colorectal cancer. *Clin Cancer Res* 2004; 10: 2694-704.
10. Leahy KM, Koki AT, Masferrer JL. Role of cyclooxygenases in angiogenesis. *Curr Med Chem* 2000; 7: 1163-70.
11. Ackerman WE, Zhang XL, Rovin BH, Kniss DA. Modulation of cytokine-induced cyclooxygenase 2 expression by PPAR γ ligands through NF (κ)B signal disruption in human WISH and amnion cells. *Biol Reprod* 2005; 73: 527-35.
12. Rak J, Yu JL, Kerbel RS, Coomber BL. What do oncogenic mutations have to do with angiogenesis/vascular dependence of tumors? *Cancer Res* 2002; 62: 1931-4.
13. Folkman J. Tumor angiogenesis: therapeutic implications. *NEJM* 1971; 285: 1182-6.
14. Nanda A, St Croix B. Tumor endothelial markers: new targets for cancer therapy. *Curr Opin Oncol* 2004; 16: 44-9.
15. Jain RK. Normalizing tumor vasculature with anti-angiogenic therapy: a new paradigm for combination therapy. *Nat Med* 2001; 987-9.
16. Eberhard A, Kahlert S, Goede V, et al. Heterogeneity of angiogenesis and blood vessel maturation in human tumors: implications for antiangiogenic tumor therapies. *Cancer Res* 2000; 1388-93.
17. Yu JL, Rak JW, Carmeliet P, et al. Heterogeneous vascular dependence of tumor cell populations. *Am J Pathol* 2001; 158: 1325-34.
18. Hamet P. Cancer and hypertension: an unresolved issue. *Hypertension* 1996; 28: 321-4.
19. Soler M, Chatenoud L, Negri E, et al. Hypertension and hormone-related neoplasms in women. *Hypertension* 1999; 34: 320-5.
20. Felmeden DC, Lip GY. Antihypertensive therapy and cancer risk. *Drug Saf* 2001; 24: 727-39.
21. Perron L, Bairati I, Harel F, Meyer F. Antihypertensive drug use and the risk of prostate cancer (Canada). *Cancer Causes Control* 2004; 15: 535-41.
22. Chow WH, Gridley G, Fraumeni JF, Jarvholm JB. Obesity, hypertension, and the risk of kidney cancer in men. *NEJM* 2000; 343: 1305-11.
23. Liaw KI, Linet MS, McLaughlin JK, et al. Possible relation between hypertension and cancers of the renal pelvis and ureter. *Int J Cancer* 1997; 70: 265-8.
24. Grossman E, Messerli FH, Boyko V, Goldbourt U. Is there an association between hypertension and cancer mortality? *Am J Med* 2002; 112: 479-86.
25. Stumpe KO. Hypertension and the risk of cancer: is there new evidence? *J Hypertens* 2002; 20: 565-7.
26. Shibuya K, Mathers CD, Boschi-Pinto C, Lopezand AD, Murray CJL. Global and regional estimates of cancer mortality and incidence by site: II. results for the global burden of disease 2000. *BMC Cancer* 2002; 2: 37.
27. Kiefer FN, Neysari S, Humar R, et al. Hypertension and angiogenesis. [Abstract] *Curr Pharm Des* 2003; 9: 1733-44.

28. Yoshiji H, Kuriyama S, Kawata M, et al. The angiotensin-I-converting enzyme inhibitor perindopril suppresses tumor growth and angiogenesis: possible role of the vascular endothelial growth factor. *Clin Cancer Res* 2001; 7: 1073-8.
29. Kovacic P, Jacintho JD. Mechanisms of carcinogenesis: focus on oxidative stress and electron transfer. *Curr Med Chem* 2001; 8: 773-96.
30. Gago-Dominguez M, Castelao JE, Yuan JM, Ross RK, Yu MC. Lipid peroxidation: a novel and unifying concept of the etiology of renal cell carcinoma. *Cancer Causes Control* 2002; 13: 287-93.
31. Houben MP, Louwman WJ, Tijssen CC, et al. Hypertension as a risk factor for glioma? Evidence from a population-based study of comorbidity in glioma patients. *Ann Oncol* 2004; 15: 1256-60.
32. Suganuma T, Ino K, Shibata K, et al. Functional expression of the angiotensin II type1 receptor in human ovarian carcinoma cells and its blockade therapy resulting in suppression of tumor invasion, angiogenesis, and peritoneal dissemination. *Clin Cancer Res* 2005; 11: 2686-94.
33. Ichiki T. Role of renin angiotensin system in angiogenesis: it is still elusive. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004; 24: 622-4.
34. Chaturvedi N, Sjolie AK, Stephenson JM, et al. Effect of lisinopril on progression of retinopathy in normotensive people with type 1 diabetes. The EUCLID study group. *Lancet* 1998; 351: 28-31.
35. Grossman E, Messerli FH, Goldbourt U. Antihypertensive therapy and the risk of malignancies. *Eur Heart J* 2001; 22: 1343-52.
36. Pahor M, Furberg CD. Is the use of some calcium antagonists linked to cancer? Evidence from recent observational studies. *Drugs Aging* 1998; 13: 99-108.
37. Hole DJ, Gillis CR, McCallum IR, et al. Cancer risk of hypertensive patients taking calcium antagonists. *J Hypertens* 1998; 16: 119-24.
38. Lindberg G, Lindblad U, Low-Larsen B, et al. Use of calcium channel blockers as antihypertensives in relation to mortality and cancer incidence: a population-based observational study. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2002; 11: 493-7.
39. Kumamoto H, Okamoto H, Watanabe M, et al. Beneficial effect of myocardial angiogenesis on cardiac remodeling process by amlodipine and MCI-154. *Am J Physiol* 1999; 276: 1117-23.
40. Pell JP, Walsh D, Norrie J, et al. Outcomes following coronary artery bypass grafting and percutaneous transluminal coronary angioplasty in the stent era: a prospective study of all 9890 consecutive patients operated on in Scotland over a two year period. *Heart* 2001; 85: 662-6.
41. Choi MY, Jee SH, Sull JW, Nam CM. The effect of hypertension on the risk for kidney cancer in Korean men. *Kidney Int* 2005; 67: 647-52.
42. Messerli FH. Risk factors for renal cell carcinoma: hypertension or diuretics? *Kidney Int* 2005; 67: 774-5.
43. Lindberg G, Ulf Lindblad U, Löw-Larsen B, et al. Use of calcium channel blockers as antihypertensives in relation to mortality and cancer incidence: a population-based observational study. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2002; 11: 493-7.
44. Lindholm LH, Anderson H, Ekblom T, et al. Relation between drug treatment and cancer in hypertensives in the Swedish trial in old patients with hypertension 2: a 5-year, prospective, randomised, controlled trial. *Lancet* 2001; 358: 539-44.
45. Calle EE, Rodriguez C, Walker-Thurmond K, Thun M J. Overweight, obesity, and mortality from cancer in a prospectively studied cohort of U.S. adults. *NEJM* 2003; 348: 1625-38.
46. World Health Organization: Global action against cancer. March 26, 2004. Available at: <http://www.who.int/cancer/media/GlobalActionCancerEnglfull.pdf>
47. Adami Hans-Olov, Trichopoulos D. Obesity and mortality from cancer. *NEJM* 2003; 348: 1623-4.
48. Rose DP, Komninou D, Stephenson GD. Obesity, adipocytokines, and insulin resistance in breast cancer. *Obes Rev* 2004; 5: 153-65.
49. Cao R, Brakenhielm E, Wahlestedt C, Thyberg J, Cao Y. Leptin induces vascular permeability and synergistically stimulates angiogenesis with FGF-2 and VEGF. *PNAS* 2001; 98: 6390-5.
50. Park HY, Kwon HM, Lim HJ, et al. Potential role of leptin in angiogenesis: leptin induces endothelial cell proliferation and expression of matrix metalloproteinases in vivo and in vitro. *Exp Mol Med* 2001; 33: 95-102.
51. Frankenberry KA, Somasundar P, McFadden DW, Vona-Davis LC. Leptin induces cell migration and the expression of growth factors in human prostate cancer cells. *Amjsurg* 2004; 188: 560-5.
52. Mydlo JH, Kanter JL, Kral JL, Macchia RJ. The role of obesity and diet in urological carcinogenesis. *BJU Int* 1999; 84: 225-34.
53. Stattin P, Palmqvist R, Soderberg S, et al. Plasma leptin and colorectal cancer risk: a prospective study in Northern Sweden. *Oncol Rep* 2003; 10: 2015-21.
54. Ishikawa M, Kitayama J, Nagawa H. Enhanced expression of leptin and leptin receptor (OB-R) in human breast cancer. *Clin Cancer Res* 2004; 10: 4325-31.
55. Losordo DW, Isner JM. Estrogen and angiogenesis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2001; 21: 6-12.
56. Heaney AP, Horwitz GA, Wang ZY, Singson R, Melmed S. Early involvement of estrogen-induced pituitary tumor transforming gene and fibroblast growth factor expression in prolactinoma pathogenesis. *Nat Med* 1999; 5: 1317-21.
57. Holdaway IM, Mason B, Lethaby A, et al. Serum insulin-like growth factor-1 and insulin-like growth factor binding protein-3 following chemotherapy for advanced breast cancer. *ANZ J Surg* 2003; 73: 905-8.
58. LeRoith D, Roberts CT Jr. The insulin-like growth factor system and cancer. *Cancer Lett* 2003; 195: 127-37.
59. Mathur SP, Landen CP, Datta SM, et al. Insulin-like growth factor II in gynecological cancers: a preliminary study. *AJRI* 2003; 49: 113-9.
60. Thordarson G, Slusher N, Leong H, et al. Insulin-like growth

- factor (IGF)-I obliterates the pregnancy-associated protection against mammary carcinogenesis in rats: evidence that IGF-I enhances cancer progression through estrogen receptor- α activation via the mitogen-activated protein kinase pathway. *Breast Cancer Res* 2004; 6: R423-36.
61. Jee SH, Ohrr H, Sull JW, et al. Fasting serum glucose level and cancer risk in Korean men and women. *JAMA* 2005; 293: 194-202.
62. Cooney KA, Gruber SB. Hyperglycemia, obesity, and cancer risks on the horizon. *JAMA* 2005; 293: 235-6.
63. Mayor. Raised glucose concentrations and diabetes are associated with cancer risk. *BMJ* 2005; 330: 111.
64. Krone CA, Ely JTA. Controlling hyperglycemia as an adjunct to cancer therapy. *Integr Cancer Ther* 2005; 4: 25-31.
65. Goetze S, Bungenstock A, Czupalla C, et al. Leptin induces endothelial cell migration through Akt, which is inhibited by PPAR γ -ligands. *Hypertension* 2002; 40: 748-55.
66. Li L, Mamputu JC, Wiernsperger N, Renier G. Signaling pathways involved in human vascular smooth muscle cell proliferation and matrix metalloproteinase-2 expression induced by leptin: inhibitory effect of metformin. [Abstract] *Diabetes* 2005; 54: 2227-34.
67. Leung WK, Bai AHC, Chan VYW, et al. Effect of peroxisome proliferator activated receptor (γ) ligands on growth and gene expression profiles of gastric cancer cells. *Gut* 2004; 53: 331-8.
68. Meissner M, Stein M, Urbich C, et al. PPAR (α) activators inhibit vascular endothelial growth factor receptor-2 expression by repressing Sp1-dependent DNA binding and transactivation. *Circ Res* 2004; 94: 324-32.
69. Slattery ML, Murtaugh MA, Sweeney C, et al. PPAR, energy balance, and associations with colon and rectal cancer. *Nutr Cancer* 2005; 51: 155-61.
70. Stein J. Increased cancer-related mortality for patients with type 2 diabetes who use sulfonylureas or exogenous insulin compared to metformin. Presented at the American Diabetes Association's 65th annual scientific (ADA). June 14, 2005. Available at: <http://www.pslgroup.com/dg/24e366.htm>.

Cancer, Hypertension, Obesity and Angiogenesis : Epidemiological and Pharmacological Aspects

Kuo Chieh¹, Chang-Chen Tang^{2,3}, and Shih-Yuan Hsu³

¹Cardiology, ²Pharmacy, Sin-Lau Christian Hospital, Tainan city, Taiwan

³Division of Pharmacology, National Tainan Institute of Nursing, Tainan city, Taiwan

Cancer and hypertension are two leading diseases in Taiwan for years. Often they coexist with some common predisposing factors in patients e.g., obesity and ageing. The common biologic mechanisms involved among cancer, hypertension and obesity are angiogenesis, leptin, insulin, insulin-like growth factor and steroid hormones. An abnormal angiogenesis is a common pathological feature, which may be induced by proangiogenic factors e.g., bFGF, VEGF, TNF- α and few interleukins. A number of epidemiological studies have found that the use of antihypertensives, antidiabetics may associate with risk of cancer, and they also have showed some proangiogenic activity on certain antihypertensives and insulin secretagogues. However, a better understanding of common cell biology and the relationship among hyperinsulinemia, hypertension and malignancy may be helpful in elucidating more preventive and therapeutic avenues to manage obesity, hypertension and cancer. (*J Intern Med* Taiwan 2005; 16: 260-268)