



萊克多巴胺與人體癌症之相關性評估報告

徐麗娟^a、汪徽五^b、吳雅琪^b、高純琇^a

背景

國內允許進口美國牛肉含萊克多巴胺，且其含量不得超過 0.01ppm。萊克多巴胺是乙型受體素的一種，乙型受體素即為 β 腎上腺受體素(beta-adrenoceptor agonist)，當年禮來公司研發此產品原欲開發為氣喘用藥，但後續發現萊克多巴胺對心血管之作用較對氣管之作用明顯，因此不適用於治療氣喘。一般而言，β 腎上腺受體素主要透過 β-1 受體對心血管產生作用，透過 β-2 受體對支氣管產生擴張作用，可知萊克多巴胺對 β-1 受體的作用較對 β-2 受體的作用明顯，由後期一些實驗室數據也可獲得證實。

近日有報導指出含瘦肉精之美國牛肉恐引起癌症轉移，此份報導引述多篇文獻，但這些文獻皆非使用萊克多巴胺，而是使用其他 β 腎上腺受體素如 isoproterenol，且 isoproterenol 在文獻中使用於動物之劑量遠遠高於臨床上之治療劑量。另引述一些流行病學之研究，指出與 β 腎上腺受體素有相反作用之 β 腎上腺拮抗劑可能有抑制癌症轉移之效果，藉以推論乙型受體素可能引起癌症。詳讀各文獻資料後，發現這些推論不僅有許多瑕疵，且未論及其他不同結論之文獻，恐有誤導消費者之嫌，並引起不必要之恐慌。茲將 β 腎上腺受體素及 β 腎上腺拮抗劑之動物實驗及流行病學資料分段摘要及評論，以正視聽。

國內已上市乙型受體素動物致癌性結果

目前在國內外有多種乙型受體素 (β 腎上腺受體素)藥品在臨床上使用，在藥品研發時的動物試驗顯示，在高劑量下，可能因 β 腎上腺活性刺激導致動物良性平滑肌瘤，但與人體相關性未知。目前在該類藥物的上市後安全性評估中，並未有相關的重大安全性疑慮產生。

表一：國內已上市 β 腎上腺受體素及萊克多巴胺動物致癌性結果

| Beta-agonist | 動物致癌性試驗結果 |
|---------------------------------------|--|
| Albuterol AccuNeb 吸入劑 ¹ | SD 大鼠 2 年致癌性試驗，給予口服 Albuterol 2 mg/kg 以上，劑量相關的 mesovarium 良性肌瘤發生率增加。可被非選擇性 β-腎上腺素受體拮抗劑 propranolol 併用給阻斷。 CD-1 小鼠 18 個月致癌性試驗，給予口服 Albuterol 達 500 mg/kg |

^a 財團法人醫藥品查驗中心 執行長室

^b 財團法人醫藥品查驗中心 新藥科技組



| | |
|---|--|
| | <p>(140 倍治療劑量)，未發現致癌性。 黃金倉鼠 22 個月致癌性試驗，給予口服 Albuterol 達 50 mg/kg (20 倍治療劑量)，未發現致癌性。 無基因毒性。</p> |
| Bambuterol US FDA 無上市藥品 | 中文仿單無相關資訊 |
| Fenoterol US FDA 無上市藥品 ² | <p>CD-1 鼯鼠 78 週致癌性試驗，給予口服 Fenoterol 0, 25, 50, 100 mg/kg，未發現臨床藥物毒性症狀。高劑量組，增加心、肺重量、支氣管腫瘤、心肌炎發生率。在鼯鼠背景值，自發性支氣管腫瘤發病率高。雌性鼯鼠子宮腫瘤發生率增加，無劑量相關性，與藥物機轉受體有關，在大鼠的結果與其他 β adrenergic 藥物類似。</p> <p>SD 大鼠 2 年致癌性試驗，給予口服 Fenoterol 0, 25, 50, 100 mg/kg，雌鼠低/高劑量組 mesovarium 良性肌瘤發生率增加。<u>與其他 β adrenergic 藥物類似。</u></p> |
| Indacaterol ³ | <p>轉殖基因鼯鼠口服及大鼠吸入長期試驗，未發現 Indacaterol 有顯著增加大鼠或小鼠的腫瘤形成。</p> <p>雌性大鼠 mesovarium 良性肌瘤發生率增加(治療劑量 270 倍)。<u>與其他 β adrenergic 藥物類似。人體相關性未知。</u></p> <p>CB6F1/TgrasH2 半合子鼯鼠 26 週口服致癌性試驗，未發現 Indacaterol 有顯著增加腫瘤形成(治療劑量 36000 倍)。 無基因毒性</p> |
| Procaterol US FDA 無上市藥品 | SD 大鼠 2 年致癌性試驗，出現卵巢間膜腫，此型腫瘤為大鼠所特有，而且為各種 β -2 興奮劑長期間投與所造成 ¹³ |
| Salmeterol ADVAIR DISKUS 複方吸入劑 ^{11,12} | <p>18 個月 CD 鼯鼠致癌性試驗，Salmeterol 口服劑量在 1.4 mg/kg 以上(成人和兒童 MRHD 血漿 AUC 值的 20 倍)，引起與劑量相關的平滑肌增生、膽囊腺增生症、子宮肌瘤、卵巢囊腫發生率增加。在 0.2 mg/kg 沒有發現腫瘤(成人和兒童 MRHD 血漿 AUC 值的 3 倍)。</p> <p>24 個月 SD 大鼠口服和吸入致癌性試驗，Salmeterol 口服劑量在 0.68 mg/kg 以上(成人和兒童 MRHD 體表面積的 55 和 22 倍)，引起 mesovarian 肌瘤和卵巢囊腫的發生率增加。在 0.21 mg/kg 沒有發現腫瘤(成人和兒童 MRHD 體表面積的 15 和 8 倍)。<u>與其他 β- adrenergic 藥物類似。人體相關性未知。</u></p> <p>無基因毒性</p> |
| Terbutaline US FDA 有核准四個藥品，但網站無可參考的仿單 ⁴ | <p>SD 大鼠 2 年致癌性試驗，皮下注射給予 terbutaline 50 mg/kg (治療劑量 810 倍)以上，雌鼠 mesovarium 良性肌瘤發生率增加，有劑量效應。與其他 β adrenergic 藥物類似。</p> <p>CD-1 鼯鼠 21 個月致癌性試驗，給予口服 terbutaline 達 200 mg/kg (1600 倍治療劑量)，未發現致癌性。 無基因毒性</p> |



| | |
|--------------------------|---|
| Ractopamine ⁵ | 萊克多巴胺不是直接的致癌物質。 未列在 IARC、NTP、ACGIH 或 OSHA 致癌物質名單中。 高劑量下，在小鼠和大鼠誘導的良性肌瘤（平滑肌腫瘤），可能由於 beta-adrenergic 活性所致。 |
|--------------------------|---|

近年文獻發表有關乙型受體素 (β 腎上腺受體素) 及 β 腎上腺拮抗劑在動物試驗之結果

美國加州大學洛杉磯分校(UCLA)醫學院專家們曾於 2010 年在 Cancer Research 發表一篇論文⁶，該篇文獻研究全身性生理狀態與乳癌轉移的相關性，利用活體內螢光造影技術觀察經內分泌激活對活體內原位乳腺癌轉移小鼠模型的影響。壓力誘導的神經內分泌激活對原發腫瘤生長無顯著影響，卻增加遠端組織淋巴結和肺的腫瘤轉移，這作用由 β 腎上腺訊號(β-adrenergic signalling)調控，給予 β 腎上腺拮抗劑 propranolol (0.5 mg)可阻斷壓力誘導的巨噬細胞浸潤，並抑制腫瘤擴散到遠處組織。該研究亦發現使用極高劑量之乙型受體素 Isoproterenol，小鼠使用每公斤體重 10 mg 劑量，將促使乳癌產生遠方轉移。Isoproterenol 臨床上之成人單次使用劑量通常為靜脈注射 0.01-0.06 mg。

β-adrenergic signalling 調控腫瘤轉移的試驗是在極高劑量之 Isoproterenol 下進行，其他乙型受體素影響調控腫瘤轉移的角色仍待進一步研究，初步判定，低劑量下的乙型受體素對調控腫瘤轉移影響不大。

另有一篇 Barron 等人於 2012 年發表的文獻指出，相對作用於 β-1 腎上腺受體的 β 腎上腺拮抗劑 atenolol 對癌症轉移並無抑制效果，進而認為造成癌症轉移及血管新生之機制可能是透過 β-2 腎上腺受體產生作用。

β 腎上腺拮抗劑在癌症預防之臨床研究

2010 年，英國諾丁漢大學醫學院、約翰凡季斯特癌症研究中心與德國威騰大學免疫研究院的專家共同發表一篇論文⁷，追蹤將近 466 名乳癌患者 10 年，結果發現：使用 β 腎上腺拮抗劑以治療高血壓的乳癌病人，不管在癌症的轉移率和 10 年死亡率方面，都顯著比沒有使用該類藥物的乳癌病人好，其中，癌症轉移率少了 57%；而 10 年乳癌死亡率少了 71%。但此篇研究屬回溯性、非隨機 cohort study，主要疑慮是 (1) 選擇偏差(selection bias) 及 (2) 不同用藥組基礎特徵不相當(treatment group non-comparable)，這兩者若存在易導致試驗出現偽陽性(false-positive)的結果。隨後陸續又有 5 篇藥物流行病學文獻探討 β 腎上腺拮抗劑與乳癌之相關性研究，這些研究的結果有些顯示 β 腎上腺拮抗劑可能可預防乳癌之轉移，但亦有 2 篇顯示無預防乳癌復發或死亡之效果，即使有些研究顯示 β 腎上腺拮抗劑可能可預防乳癌之轉移，亦須考量這些藥物流行病學研究有其



侷限，例如不同組別之病人特性、疾病嚴重度、合併疾病或併用藥物可能不盡相同，而這些因素皆可能影響乳癌之復發或轉移，目前仍需要良好控制之對照組臨床試驗才能確認β腎上腺拮抗劑是否可預防乳癌之轉移。

表二：β腎上腺拮抗劑在癌症預防之臨床研究⁸

| 作者 | 研究族群 | 組別 | 結果 |
|-------------------------|---|---|--|
| Powe et al. 2010 | 1987-1994 至諾丁漢市立醫院就診之乳癌第一或第二期病患，追蹤 10 年 | 使用 B 型腎上腺拮抗劑的高血壓及乳癌病患(43 人) 未使用 B 型腎上腺拮抗劑乳癌病患(423 人) | 癌症轉移率少了 57%；而 10 年乳癌死亡率率少了 71% |
| Ganz et al. 2011 | Kaiser Permanente Northern California Cancer Registry with a diagnosis of early-stage invasive breast cancer between 1997 and 2000. | 1779 乳癌病患中有 137 人使用 ACEI，204 人使用 B-blocker，66 人使用 ACEI 加上 B-blocker | B-blocker 降低乳癌復發率 14%，乳癌死亡率 24% 但皆未達統計意義，對整體死亡率則無影響 |
| Melhem-Bertrandt et al. | Breast Cancer Management System Database at The University of Texas MD Anderson Cancer Center between 1995-2007 | 102 使用 B-blocker 之乳癌病患 1311 未使用 B-blocker 之乳癌病患 | B-blocker 顯著降低乳癌復發率 48%，降低死亡率 36%，但未達統計意義。 對 ER-positive 病患之復發率或死亡率無影響。 |
| Barron et al. 2011 | national cancer registry and prescription refill data from Ireland to identify 5801 women with a diagnosis of stage I-IV invasive breast cancer between 2001 and 2006 | 70 人使用 propranolol 525 人使用 atenolol 4738 人未使用 B-blocker | propranolol 降低乳癌死亡率 81%，且降低乳癌惡化機率。 atenolol 則無影響 |
| Shah et al. 2011 | DIN-LINK primary care database 3462 women with a primary diagnosis of breast (n = 984), colorectal (n = 619), lung (n = 436), oesophagus (n = 159), | 1406 人服用 B-blocker 2056 人服用其他降壓藥 | B-blocker 對整體死亡率無影響 |



| | | | |
|--------------------|--|--|--|
| | ovarian(148), pancreas (n = 140), prostate (n = 759), renal (n = 124) or stomach (n = 93) cancer between 1997 and 2006 | | |
| Sendur et al. 2011 | age-matched retrospective analysis of breast cancer outcomes | 88 人使用 metoprolol 456 人未使用 metoprolol | metoprolol 對 3 年乳癌無疾病存活期或 5 年整體存活期皆無影響 |

結論

臨床上有好幾種乙型受體素用於治療氣喘或慢性阻塞性肺病，這些藥物已有不少動物試驗顯示只有極高劑量會在小鼠或大鼠產生良性平滑肌瘤，但未顯示基因毒性或致癌性，並無人體使用資料顯示會造成人體癌症或影響癌症病人之復發率或死亡率。雖有文獻指出極高量之 Isoproterenol 可促使小鼠乳癌之轉移，然其劑量遠遠高於臨床使用劑量，且未有研究發現其他之乙型受體素在臨床使用劑量會造成癌症轉移。

雖然有些藥物流行病學研究顯示 β 腎上腺拮抗劑可能可預防乳癌之轉移，但亦有研究顯示無影響，因此 β 腎上腺拮抗劑是否可預防乳癌之轉移或降低死亡率尚無定論。綜合以上論述，目前並無證據顯示長期食用含合法限量萊克多巴胺容易引起癌症或造成癌症轉移。原因如下：

- (1) 臨床使用之乙型受體素，並未顯示基因毒性或致癌性。雖有文獻指出極高量之 Isoproterenol 可促使小鼠乳癌之轉移，然其劑量遠遠高於臨床使用劑量，且未有研究發現萊克多巴胺會造成癌症轉移。
- (2) 與乙型受體素有相反作用之 β 腎上腺拮抗劑是否可預防乳癌之轉移或降低死亡率尚無定論，目前認為相對作用於 β -1 腎上腺受體的 β 腎上腺拮抗劑 atenolol 對癌症轉移並無抑制效果。更無法因此推論乙型受體素會促使癌症轉移。
- (3) 高劑量萊克多巴胺對 β -1 受體的作用(如心血管作用)較對 β -2 受體的作用(如支氣管擴張作用)明顯，牛肉中萊克多巴胺之限量乃依食品長期食用之安全考量，根據動物長期食用且無明顯心血管作用之劑量再取 100 之安全係數，預期此極低含量在人體並無作用。



參考文獻

1. http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2011/020949s024lbl.pdf 美國 AccuNeb 吸入劑(Albuterol)仿單
2. http://www.boehringer-ingelheim.ca/content/dam/internet/opu/ca_EN/documents/humanhealth/product_monograph/DuoventPMEN1112.pdf 加拿大 Duovant (Fenoterol)仿單
3. http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2012/022383s002lbl.pdf 美國 ARCAPTA 吸入劑(Indacaterol)仿單
4. <http://www.rxlist.com/terbutaline-sulfate-drug/warnings-precautions.htm> Terbutaline Sulfate 網路仿單資料
5. <http://en.wikipedia.org/wiki/Ractopamine> Ractopamine 維基百科資訊
6. <http://cancerres.aacrjournals.org/content/early/2010/09/03/0008-5472.CAN-10-0522> The Sympathetic Nervous System Induces a Metastatic Switch in Primary Breast Cancer (Cancer Res; 70(18); 7042–52.)
7. <http://www.impactjournals.com/oncotarget/index.php?journal=oncotarget&page=article&op=view&path%5B%5D=197> Beta-Blocker Drug Therapy Reduces Secondary Cancer Formation in Breast Cancer and Improves Cancer Specific Survival (Oncotarget 2010; 1: 628-638)
8. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3349076/> Beta-adrenergic blocking drugs in breast cancer: a perspective review
9. <http://www.plosone.org/article/info%3Adoi%2F10.1371%2Fjournal.pone.0060021> Targeting of Beta Adrenergic Receptors Results in Therapeutic Efficacy against Models of Hemangioendothelioma and Angiosarcoma
10. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3248132/> Beta-adrenergic signaling, a novel target for cancer therapy?
11. http://us.gsk.com/products/assets/us_advair.pdf ADVAIR DISKUS (fluticasone propionate and salmeterol) Inhalation powder)之 GSK 美國版本仿單
12. http://us.gsk.com/products/assets/us_advair_hfa.pdf ADVAIR HFA (fluticasone propionate and salmeterol) Inhalation Aerosol 之 GSK 美國版本仿單
13. Meptin®-Mini tablet 衛署藥製字第 043700 號 中文仿單