

doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2020.06.040

View this article at: <http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.2095-6959.2020.06.040>

阿司匹林抗肝癌的作用机制及临床研究进展

费锐, 刘磊 综述 刘伟 审校

(三峡大学第一临床医学院, 三峡大学消化疾病研究所, 宜昌市中心人民医院消化内科, 湖北 宜昌 443000)

[摘要] 目前肝癌是我国和全球发病率及病死率都很高的恶性肿瘤之一, 且治疗效果差, 给患者带来了沉重的经济负担。阿司匹林作为一种古老的药物, 对包括肿瘤在内的许多疾病都有疗效。在临床回顾、基础研究中, 又发现了其对肝癌有确切的预防和治疗作用。几十年来, 关于阿司匹林抗肝癌的机制逐渐被揭示。

[关键词] 肝癌; 阿司匹林; 作用机制

Mechanism and clinical research progress of aspirin against liver cancer

FEI Rui, LIU Lei, LIU Wei

(The First College of Clinical Medical Science, China Three Gorges University; Institute of Digestive Disease, China Three Gorges University; Department of Gastroenterology, Yichang Central People's Hospital, Yichang Hubei 443000, China)

Abstract Liver cancer is one of the malignant tumors with high morbidity and mortality in the world and China with poor treatment effect, which brings a heavy economic burden to patients. As an ancient drug, aspirin has been found to have many miraculous therapeutic effects against many diseases including tumors. In clinical review and basic research, it has been found to have a definite preventive and therapeutic effect on liver cancer. For decades, mechanism of anti-hepatocarcinoma by aspirin has been gradually revealed.

Keywords liver cancer; aspirin; mechanism

目前肝癌是全球第六大癌症, 也是全球第二大癌症死亡原因^[1]。中国是肝癌大国, 肝癌患病率和病死率占全球50%^[2]。肝癌发病隐匿, 确诊时多数已到中晚期, 失去手术治疗机会, 只能采用局部介入、靶向药物、放射治疗、化学药物治疗、免疫治疗等方法, 但复发率和转移率高, 预后差^[3]。所以寻找更好的预防和治疗肝癌的

药物, 具有十分重要的临床意义。

肝癌的发病机制十分复杂, 目前仍不清楚。一般认为, 易感人群在各种致癌因素的作用下, 如肝炎病毒、黄曲霉素、污染、酒精、亚硝胺类物质、寄生虫感染、遗传学性疾病、代谢异常等, 正常肝细胞中出现癌基因激活, 抑癌基因失活, 表观遗传学改变, 持续的血管生成, 避

收稿日期(Date of reception): 2019-12-17

通信作者(Corresponding author): 刘伟, Email: liuwe@ctgu.edu.cn

基金项目(Foundation item): 国家自然科学基金(NO.31600134)。This work was supported by National Natural Science Foundation of China (31600134).

免疫摧毁, 基因组不稳定和突变, 能量代谢异常, 生长信号通路的激活以及复杂的microRNA调控等, 最终使其转变为肝癌细胞, 并形成了后者生长需要的代谢方式、微环境, 使得肝癌细胞不断生长、侵袭转移以及逃避死亡^[4]。

阿司匹林, 又称乙酰水杨酸, 是世界上三大最古老的药物之一。三千多年前, 人们在其前体水杨酸中发现了止痛的功能, 后用于治疗疟疾热。1899年, 学者在水杨酸的基础上进行结构改造, 得到了乙酰水杨酸, 随后商品化进入市场, 得到了广泛应用^[5]。至今为止, 人们已经发现了其具有多种作用, 包括退烧、消炎、预防心脑血管疾病, 预防子痫前期, 精神和神经生物疾病以及抗肿瘤等^[6], 但也存在出血、胃肠道刺激、过敏、阿司匹林抵抗等药物不良反应^[5]。

阿司匹林对肝癌的抑制作用, 已经在很多临床回顾、基础研究中得到证实^[7]。概况起来主要有三方面: 单用阿司匹林、阿司匹林联合药物、阿司匹林衍生物对肝癌的抑制作用。本文对这些研究进行梳理总结, 重点在第一方面, 后两方面仅做简单介绍。

1 单用阿司匹林对肝癌的抑制作用

1.1 对肝癌细胞生成的作用

正常肝细胞需要经历从癌前病变到肝癌过程, 这对肝癌形成十分关键, 如能阻断这一过程, 则不会发生癌变。研究发现, 在乙型肝炎小鼠诱导的肝癌模型中, 阿司匹林能抑制肝免疫病理, 减轻肝纤维化程度, 预防或延缓肝癌的发生, 机制可能是阿司匹林能抑制血小板的生长, 后者是乙型肝炎相关性肝癌发生的关键因素^[8]。国内学者^[9-10]用二乙基亚硝胺作为致癌剂建立肝癌动物模型, 发现肝癌发生是多阶段的, 包括癌灶的诱发、癌前结节的形成、肝癌形成。在这三部曲中, 阿司匹林既可抑制癌前病灶转化为癌前结节, 又可抑制癌前结节转化为肝癌, 推测其机制可能是阿司匹林抑制环氧化酶(cyclooxygenase, COX)合成前列腺素, 特别是前列腺素E的合成, 从而诱发凋亡或调节免疫。

1.2 对肝癌细胞微环境的作用

研究^[11]发现: 在肝癌细胞的生长、存活、迁移、黏附过程中, 细胞外基质的异常构建起着十分重要的作用, 其中一个关键因素就是胶原蛋白的合成, 而脯氨酰4-羟化酶亚基 α -1(prolyl

4-hydroxylase subunit alpha 2, P4HA2)是胶原蛋白形成过程中必不可少的酶。阿司匹林通过靶向NF- κ B/p65和LMCD-AS1/let-7g轴, 抑制胶原蛋白的关键基因P4HA2的表达, 减少胶原蛋白沉积, 从而阻断异种移植小鼠中肝癌的发生。

1.3 对肝癌细胞增殖的作用

肿瘤干细胞是肿瘤细胞群体中一小部分具有自我更新和多向分化能力的细胞, 被认为是肿瘤增殖的根本原因。Thy-1是一种糖基磷脂酰肌醇锚定糖蛋白, 主要参与细胞-细胞和细胞基质的相互作用, 具有高致癌性的Thy-1⁺肝细胞被认为是潜在的肝癌干细胞。Cheng等^[12]在阿司匹林作用肝癌细胞HepG2的实验中发现: 低剂量阿司匹林可抑制 β -连环蛋白(β -catenin)活性, 并抑制G₁/S特异性周期蛋白D1转录, 进而抑制Thy-1介导的HepG2细胞增殖功能, 推测Wnt/ β -catenin信号通路可能参与Thy-1介导的HepG2细胞增殖和凋亡调控。

细胞周期调节失控也是肿瘤细胞增殖的重要原因。Sacca等^[13]用对二甲氨基偶氮苯处理雌性CF1小鼠, 发现阿司匹林喂养后肝癌模型小鼠中, 体内的细胞周期蛋白E和D1明显减少, 抑制肿瘤基因p21, p27增加, 从而阻断G₀/G₁检测点通路, 使细胞可以修复DNA。此外, 血红素加氧酶(heme oxygenase, HO)被阿司匹林诱导为HO-1, 因其具有内源性抗氧化防御机制, 故减轻了二甲氨基偶氮苯产生的活性氧对肝的损伤。

1.4 对肝癌细胞代谢的作用

代谢异常是肿瘤发生的标志之一。相关酶酰基辅酶A合成酶长链家族成员1(acyl-CoA synthetase long chain family member 1, ACSL1)在肝癌细胞脂质代谢异常中起重要作用。阿司匹林能够在mRNA和蛋白质水平下调ACSL1, 降低了HepG2细胞的NF- κ B水平, 进而降低了HepG2细胞中脂质滴、三酰甘油和胆固醇的水平^[14]。阿司匹林还可以通过促进AMP依赖的蛋白激酶(AMP-activated protein kinase, AMPK)和乙酰辅酶A羧化酶(ACC)的磷酸化激活AMPK信号通路, 上调肉碱-棕榈酰转移酶I和中链酰基辅酶A脱氢酶在mRNA和蛋白质水平的表达, 增加脂肪酸氧化来抑制肝癌细胞的生长^[15]。在糖代谢方面, Liu等^[16]的实验数据显示: 阿司匹林可以通过靶向NF- κ B或NF- κ B/HIF1 α 信号, 抑制肝癌细胞内的葡萄糖转运蛋白表达, 降低对葡萄糖的摄取, 进而降低肝癌细胞的活性氧

和葡萄糖消耗水平, 抑制肝癌细胞的增殖。

1.5 对肝癌细胞炎症因子的作用

在肝癌细胞的生长过程中伴随着各种炎症反应和炎症因子, 一些炎症因子可以促进肝癌生长, 如白细胞介素-6(interleukin-6, IL-6)。Brighenti等^[17]发现治疗剂量的阿司匹林, 可以阻止IL-6诱导p53表达的下调及细胞上皮间充质转化表型变化, 抵消了IL-6对小鼠肝的促肿瘤作用。

1.6 对肝癌细胞侵袭、转移的作用

侵袭、转移是恶性肿瘤的基本生物学特征, 需要充足的微血管生成和血液供应, 以及正负生长因子的调节。上皮钙黏蛋白E-catenin是一种具有正性调节因子的黏附蛋白, 常和 β -catenin形成复合物, 对细胞间黏附起重要作用, 参与肿瘤的侵袭和转移。程变巧等^[18]发现阿司匹林处理HepG2细胞后, 细胞中的 β -catenin磷酸化水平下降, E-catenin/ β -catenin复合物活性下降, 相应蛋白表达量显著下降, Wnt/ β -catenin信号通路被抑制, 肝癌细胞的黏附力也下降, 从而抑制其侵袭转移。阿司匹林治疗肝癌体内肺转移模型大鼠, 结果发现: 大鼠肺部转移结节数目较对照组明显下降, 且阿司匹林治疗组, 两种癌细胞与内皮细胞黏附的关键分子——细胞间黏附分子-1和血管细胞黏附分子-1均被显著抑制, 不涉及抑制细胞增殖和原发性肿瘤脱离, 因此可能是因为阿司匹林抑制了肺血管内皮细胞的黏附。

1.7 对肝癌细胞凋亡的作用

凋亡抵抗是肿瘤细胞不断增殖的重要原因。Hossai等^[19]用阿司匹林作用于人肝癌细胞株HepG2和HepG2细胞移植的裸鼠, 发现肝癌细胞和移植肿瘤均得到了抑制。进一步发现, 肝癌细胞内有DNA梯状结构的形成、促凋亡蛋白Bax和抑凋亡蛋白Bcl-2比值的改变、Caspase激活和相关凋亡蛋白的表达, 这些都表明阿司匹林诱导凋亡发生, 抑制了肿瘤生长。Zhao等^[20]在研究中发现: 用阿司匹林作用于肝癌细胞, 可以激活AMPK, 进而下调mTORC2(mechanistic target of rapamycin kinase complex-2)活性、AKT、ERK1/2磷酸化和MCL-1表达, 使癌细胞对阿司匹林诱导的凋亡更加敏感。

1.8 对肝癌细胞自噬的作用

自噬是实现细胞本身代谢需要和某些细胞器更新的生理活动, 但当自噬的活动程度超过生理

阈值时, 可以杀伤细胞, 产生自噬性死亡。Zhao等^[20]在研究中发现阿司匹林可能通过抑制哺乳动物雷帕霉素信号靶点, 增加丝氨酸/苏氨酸激酶UNC-51样激酶1和微管相关蛋白1轻链3A表达以诱导自噬, 从而抑制肝癌的生长。Huang等^[21]在阿司匹林对肝癌细胞株Hep3B, HepG2和SMMC-7721作用的研究中, 发现阿司匹林破坏了Bcl-2和Beclin-1之间的相互作用, 增加自噬相关蛋白LC3II/LC3I比值, 降低p62的表达, 增强这些细胞的自噬通量, 诱导细胞自噬性死亡。

2 阿司匹林联合药物对肝癌的抑制作用

如前所述, 阿司匹林存在出血、胃肠道刺激、过敏等不良反应。而抗癌药物, 也存在一定毒性、耐药性、增加转移风险等问题。于是, 人们通过联合阿司匹林和其他药物, 共同作用于肝癌, 已期达到协同效果, 并减轻不良反应。目前联合的药物中, 大致分为四类: 化学治疗(化疗)药、分子靶向药、细胞因子和其他。

2.1 联合化疗药物

阿司匹林联合三氧化砷(As_2O_3)能抑制Nrf2-HO-1途径, 导致活性氧蓄积, 增加肝癌细胞对 As_2O_3 的敏感性^[22]; 阿司匹林联合五氟尿嘧啶时, 阿司匹林可下调COX-2及Bcl-2的表达, 增加细胞色素C的释放及caspase-9的活性来诱导肝癌细胞凋亡^[23]; 而阿司匹林联合阿霉素时, 小剂量阿司匹林就能阻滞细胞周期, 促进凋亡^[24]。同时阿司匹林还能调节miR-491/ABCG2信号通路, 增强了肝癌细胞对阿霉素的敏感性^[25]。

2.2 联合分子靶向药物

索拉非尼是目前治疗肝癌的代表性分子靶向药物, 主要通过抑制血管内皮生长因子受体、血小板源性生长因子受体阻断肿瘤血管生成, 阻断Raf/MEK/ERK信号转导通路抑制肿瘤细胞增殖。阿司匹林与其联用后, 可通过抑制mTORC1信号和PI3K/AKT、MAPK/ERK途径发挥协同作用^[26]。另外, 阿司匹林还能抑制6-磷酸果糖-2激酶/果糖-2,6-二磷酸酶3(PFKFB3)的过度表达, 减轻索拉非尼治疗肝癌中的抵抗效应, 提高治疗敏感性^[27]。

2.3 联合细胞因子

Nutlin-3是一种新的抗肿瘤化合物, 它可打破p53与癌基因mdm2的结合, 并再次聚集p53, 产生

抗肿瘤作用。与阿司匹林联用后,能靶向bcl2/Bax信号通路,促进细胞凋亡,故显著提高抗肿瘤作用^[28]。Navitoclax是一种bcl-2/bcl-xL抑制剂,因与肿瘤中的高表达抗凋亡蛋白mcl-1亲和力较低,限制了其应用,而阿司匹林能显著抑制肿瘤细胞中MCL-1的表达。两者联用时,肝癌细胞中细胞色素C的释放增多,并激活caspase-9和caspase-3以及PARP的剪切,显著增强其对肝癌细胞活性的抑制和凋亡的诱导^[14]。而在联合干扰素IFN- α 时,阿司匹林通过Janus激酶1(JAK1)磷酸化,激活转录激活子(signal transducer and activator of transcription 1, STAT1)的磷酸化,使促凋亡基因上调和抗凋亡基因下调,促进Bax的表达和caspase-3的激活,使肝癌细胞对IFN- α 诱导的凋亡更敏感^[29]。

2.4 联合其他

和二甲双胍联用时,阿司匹林能促进其抑制肝癌HepG2细胞中AMPK的活化(磷酸化AMPK蛋白表达)和mTOR蛋白的表达,阻滞细胞G₂/M期细胞周期,诱导Caspase依赖性凋亡,增强 β -连环蛋白的细胞膜定位,增加HepG2细胞的同型黏附力,降低转移潜能^[30]。

3 阿司匹林衍生物对肝癌的抑制作用

通过对阿司匹林进行改造得到的相关衍生物,也具有抗肝癌的作用,同时能起到减少用量或减轻不良反应的效果。1)改造药物分子结构,如多种癌症化疗的关键药物伊立替康(CPT-11),在肝中激活可成活性小代谢物7-乙基-10-羟基喜树碱(sn38),sn38对多种癌症也有很高的抗增殖能力,且药效是CPT-11的100~1 000倍,但水溶性差,治疗窗很窄,限制了其在临床上的应用。Chen等^[31]设计新型SN38阿司匹林前药,能同时释放SN38和阿司匹林,其中一种前药化合物4b,活性比CPT-11增加了152倍,对肝癌细胞有明显的抗癌活性,能抑制肝癌细胞的迁徙转移,故明显降低不良反应的发生率。2)改造药物作用方式。纳米载体属于新型药物递送系统,具有增强渗透和滞留效应及长循环的优势。申亚萍^[32]研究阿司匹林与五氟尿嘧啶的共载纳米粒,发现其能下调NF- κ B活性,抑制COX-2表达,减少前列腺素E₂合成,进而激活线粒体凋亡途径,抑制肝癌细胞的增殖和侵袭转移,并诱导凋亡。如应用于临床,可以明显减少常规药物带来的选择性差、稳定性低的弊端。

4 争议

虽然有众多证据表明阿司匹林对肝癌有抑制作用,但仍有少量研究显示不同结果。Futakuchi等^[33]发现用二乙基亚硝胺和n-亚硝基吗啡胆碱序贯治疗诱导高转移性肝癌大鼠模型中,两种NF- κ B抑制剂——己酮可可碱和N-乙酰-L-半胱氨酸都能显著减低肝癌肺部转移性结节的数量,但阿司匹林并没有显著影响。另外,何志旭等^[34]用过氧化氢诱导肝癌细胞SMMC-7721凋亡和坏死,用阿司匹林进行干预后,细胞凋亡和坏死效应减少,提示阿司匹林具有一定的保护作用,机制可能与阿司匹林增加肝癌中的铁蛋白有关。

5 阿司匹林防治肝癌的临床研究

在细胞表型^[26,29,35]和动物实验^[11,19,36]层面,阿司匹林防治肝癌的分子机制已经得到充分的阐述^[7-8,37]。近年来,阿司匹林抗肿瘤也逐步进入临床试验^[38-40]。经动脉化疗栓塞术(transarterial chemoembolization, TACE)是治疗不能切除的肝细胞癌的主要方法。但由于肿瘤进展或治疗失败,其疗效有限。复旦大学中山医院的回顾性研究^[41]发现:阿司匹林联合TACE可改善不可切除肝癌患者的生存期。同时,国外学者^[42]也发现:阿司匹林的使用与肝癌TACE后患者肝功能和生存率的改善有关。亚洲属于肝癌高发区,韩国一项以近50万人群为基础的队列研究^[43]发现:阿司匹林使用者的肝癌风险低于非阿司匹林使用者,并且阿司匹林对年轻人、男性或病毒性肝炎患者有显著的化学预防作用。美国两项前瞻性队列研究的汇总^[44]分析提示常规使用阿司匹林[每周 ≥ 2 标准剂量(325 mg)片]可降低肝癌风险,呈现剂量依赖性,并且随着持续时间的增加,肝癌风险显著降低,揭示阿司匹林抑制肝癌发生的机制可能有助于肝癌一级预防策略的制定。在中国,肝癌的主要病因是乙肝病毒感染^[45-46]。抗病毒治疗不能消除慢性乙型肝炎患者的肝细胞癌风险,而且对大多数乙型肝炎病毒(HBV)携带者不适用。台湾一项全国性队列研究^[47]探讨每日阿司匹林治疗与乙型肝炎相关肝癌风险的关系,发现每日阿司匹林治疗可降低乙肝相关肝癌的风险。另外阿司匹林可显著降低丙型肝炎病毒携带者的肝细胞癌风险^[48]。同时,包含近300万名参与者的一项荟萃分析^[49]结果显示,服用阿司匹林的参与者患肝癌的风险显著降低。总之,每天服用低剂量阿司匹林可能降

低所有癌症的发病率, 整体癌症发病率即使降低10%, 也可以大大拓宽低剂量阿司匹林预防性日常治疗的适应证^[50]。

6 结语

综上所述, 阿司匹林可在肿瘤发生发展的多阶段进行预防和治疗, 体现其抑制肝癌作用机制的复杂性。阿司匹林可作为肝癌药物防治一个崭新的方向。目前对其的机制研究仍集中在分子、细胞、动物水平, 需要更多的大型、多中心、前瞻性及时随机对照双盲临床试验验证^[51]。若应用临床治疗肝癌, 阿司匹林的用药剂量、时间、方式有待进一步明确, 避免出现各种药物不良反应。阿司匹林可能有促进肝癌生长, 抑制凋亡的作用, 这方面的机制需要进一步探讨。总之, 阿司匹林这个百年经典老药, 在治疗肝癌方面已经展现出新的活力。相信不久的将来, 其抗肝癌机制被逐渐揭示, 再次造福人类。

参考文献

1. 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.
2. Ding C, Fu X, Zhou Y, et al. Disease burden of liver cancer in China from 1997 to 2016: an observational study based on the Global Burden of Diseases[J]. *BMJ Open*, 2019, 9(4): e025613.
3. Liu CY, Chen KE, Chen PJ. Treatment of liver cancer[J]. *Cold Spring Harb Perspect Med*, 2015, 5(9): a021535.
4. Pan H, Fu X, Huang W. Molecular mechanisms of liver cancer[J]. *Anticancer Agents Med Chem*, 2011, 11(6): 493-499.
5. Awtry EH, Loscalzo J. Aspirin[J]. *Circulation*, 2000, 101(10): 1206-1218.
6. Hybiak J, Broniarek I, Kiryczyński G, et al. Aspirin and its pleiotropic application[J]. *European journal of pharmacology*, 2019:172762.
7. Xia H, Hui KM. Emergence of aspirin as a promising chemopreventive and chemotherapeutic agent for liver cancer[J]. *Cell Death Dis*, 2017, 8(10): e3112.
8. 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.
9. 汤晴, 贺东芒, 朱天义. 阿司匹林对鼠肝癌前结节的抑制作用[J]. *中国公共卫生*, 2004, 20(11): 62-63.
10. TANG Qing, HE dongmang, ZHU Tianyi. Inhibitory effects of ASA on evolution of preneoplastic lesion into nodules in rat hepatocarcinogenesis[J]. *Chinese Journal of Public Health*, 2004, 20(11): 62-63.
11. 汤晴, 朱天义. 阿司匹林对鼠肝细胞癌形成抑制作用的实验研究[J]. *中国实用内科杂志*, 2005, 25(12): 1110-1111.
12. TANG Qing, ZHU Tianyi. Experimental study on the inhibitory effect of the formation of rat hepatocarcinoma by aspirin[J]. *Chinese Journal of Practical Internal Medicine*, 2005, 25(12): 1110-1111.
13. Wang T, Fu X, Jin T, et al. Aspirin targets P4HA2 through inhibiting NF-kappaB and LMCD1-AS1/let-7g to inhibit tumour growth and collagen deposition in hepatocellular carcinoma[J]. *EBioMedicine*, 2019, 45: 168-180.
14. Cheng B, Jiang Y, Zhu Q, et al. Wnt/ β -catenin aids in regulating the proliferation of hepG2 cells mediated by thy-1[J]. *Genet Mol Res*, 2014, 13(3): 5115-5127.
15. Sacca P, Caballero F, Batlle A, et al. Cell cycle arrest and modulation of HO-1 expression induced by acetyl salicylic acid in hepatocarcinogenesis[J]. *Int J Biochem Cell Biol*, 2004, 36(10): 1945-1953.
16. Yang G, Wang Y, Feng J, et al. Aspirin suppresses the abnormal lipid metabolism in liver cancer cells via disrupting an NFkappaB-ACSL1 signaling[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2017, 486(3): 827-832.
17. He Z, Peng Y, Duan W, et al. Aspirin regulates hepatocellular lipid metabolism by activating AMPK signaling pathway[J]. *J Toxicol Sci*, 2015, 40(1): 127-136.
18. Liu YX, Feng JY, Sun MM, et al. Aspirin inhibits the proliferation of hepatoma cells through controlling GLUT1-mediated glucose metabolism[J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2019, 40(1): 122-132.
19. Brighenti E, Giannone FA, Fornari F, et al. Therapeutic dosages of aspirin counteract the IL-6 induced pro-tumorigenic effects by slowing down the ribosome biogenesis rate[J]. *Oncotarget*, 2016, 7(39): 63226-63241.
20. 程变巧, 林伟国, 朱琪, 等. 阿司匹林调控Wnt/ β -catenin信号通路抑制肝癌侵袭[J]. *临床医药文献电子杂志*, 2018, 5(7): 13-15.
21. CHENG Bianqiao, LIN Weiguo, ZHU Qi, et al. Aspirin regulates Wnt / β - catenin signaling pathway to inhibit the invasion of liver cancer[J]. *Journal of Clinical Medical Literature (Electronic Edition)*, 2018, 5(7): 13-15.
22. Hossain MA, Kim DH, Jang JY, et al. Aspirin induces apoptosis in vitro and inhibits tumor growth of human hepatocellular carcinoma cells in a nude mouse xenograft model[J]. *Int J Oncol*, 2012, 40(4): 1298-1304.
23. Zhao Q, Wang Z, Wang Z, et al. Aspirin may inhibit angiogenesis and induce autophagy by inhibiting mTOR signaling pathway in murine hepatocarcinoma and sarcoma models[J]. *Oncol Lett*, 2016, 12(4): 2804-2810.
24. Huang Z, Fang W, Liu W, et al. Aspirin induces Beclin-1-dependent

- autophagy of human hepatocellular carcinoma cell[J]. *Eur J Pharmacol*, 2018, 823: 58-64.
22. 胡亚男, 谷仕艳, 张遵真. 阿司匹林增加人肝癌细胞对三氧化二砷敏感性的实验研究及机制探讨[J]. *四川大学学报(医学版)*, 2016, 47(2): 159-163.
- HU Yanan, GU Shiyang, ZHANG Zunzhen. The experiment study and mechanism of aspirin enhances cellular sensitivity of hepatocellular carcinoma cell line to arsenic trioxide[J]. *Journal of Sichuan University (Medical Science Edition)*, 2016, 47(2): 159-63
23. 翟西雷. 阿司匹林联合5-氟尿嘧啶对肝癌细胞的影响[D]. 泰山: 泰山医学院, 2014.
- ZHAI Xilei. Effect of aspirin combined with 5-fluorouracil on hepatoma cells[D]. Taishan: Taishan Medical College, 2014.
24. Hossain MA, Kim DH, Jang JY, et al. Aspirin enhances doxorubicin-induced apoptosis and reduces tumor growth in human hepatocellular carcinoma cells in vitro and in vivo[J]. *Int J Oncol*, 2012, 40(5): 1636-1642.
25. Xie ZY, Liu MS, Zhang C, et al. Aspirin enhances the sensitivity of hepatocellular carcinoma side population cells to doxorubicin via miR-491/ABCG2[J]. *Biosci Rep*, 2018, 38(6): BSR20180854.
26. Sun D, Liu H, Dai X, et al. Aspirin disrupts the mTOR-Raptor complex and potentiates the anti-cancer activities of sorafenib via mTORC1 inhibition[J]. *Cancer Lett*, 2017, 406: 105-115.
27. Li S, Dai W, Mo W, et al. By inhibiting PFKFB3, aspirin overcomes sorafenib resistance in hepatocellular carcinoma[J]. *Int J Cancer*, 2017, 141(12): 2571-2584.
28. Miao R, Xu X, Wang Z, et al. Synergistic effect of nutlin-3 combined with aspirin in hepatocellular carcinoma HepG2 cells through activation of Bcl-2/Bax signaling pathway[J]. *Mol Med Rep*, 2018, 17(3): 3735-3743.
29. Li T, Dong ZR, Guo ZY, et al. Aspirin enhances IFN-alpha-induced growth inhibition and apoptosis of hepatocellular carcinoma via JAK1/STAT1 pathway[J]. *Cancer Gene Ther*, 2013, 20(6): 366-374.
30. Abdelmonsif DA, Sultan AS, El-Hadidy WF, et al. Targeting AMPK, mTOR and beta-catenin by combined metformin and aspirin therapy in HCC: an appraisal in Egyptian HCC patients[J]. *Mol Diagn Ther*, 2018, 22(1): 115-127.
31. Chen Z, Luo Y, Fang A, et al. Synthesis of novel SN38-aspirin prodrugs for the treatment of hepatocellular carcinoma[J]. *Turkish Journal of Chemistry*, 2018, 42(3): 929-39.
32. 申亚萍. 5-氟尿嘧啶和阿司匹林共载纳米粒抗肝癌作用及其机制研究[D]. 锦州: 锦州医科大学, 2018.
- SHEN Yaping. The anti-hepatoma effect and mechanism of 5-fluorouracil and aspirin loaded nanoparticles[D]. Jinzhou: Jinzhou Medical University; 2018.
33. Futakuchi M, Ogawa K, Tamano S, et al. Suppression of metastasis by nuclear factor kB inhibitors in an in vivo lung metastasis model of chemically induced hepatocellular carcinoma[J]. *Cancer Sci*, 2004, 95(1): 18-24.
34. 何志旭, 廖清奎, 罗春化, 等. 阿司匹林对过氧化氢诱导肝癌细胞凋亡和坏死的抑制作用及其机制[J]. *中华消化杂志*, 2002, 22(11): 19-22.
- HE Zhixu, LIAO Qingkui, LUO Chunhua, et al. The mechanism of inhibitory effect of aspirin on hydrogen peroxide-induced apoptosis and necrosis in hepatoma cells[J]. *Chinese Journal of digestion*, 2002, 22(11): 19-22.
35. Li G, Zhang S, Fang H, et al. Aspirin overcomes Navitoclax-resistance in hepatocellular carcinoma cells through suppression of Mcl-1[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2013, 434(4): 809-814.
36. Lu L, Sun HC, Zhang W, et al. Aspirin minimized the pro-metastasis effect of sorafenib and improved survival by up-regulating HTATIP2 in hepatocellular carcinoma[J]. *PLoS One*, 2013, 8(5): e65023.
37. Alfonso L, Ai G, Spitale RC, et al. Molecular targets of aspirin and cancer prevention[J]. *Br J Cancer*, 2014, 111(1): 61-67.
38. Cuzick J, Otto F, Baron JA, et al. Aspirin and non-steroidal anti-inflammatory drugs for cancer prevention: an international consensus statement[J]. *Lancet Oncol*, 2009, 10(5): 501-507.
39. Jacobs EJ, Newton CC, Gapstur SM, et al. Daily aspirin use and cancer mortality in a large US cohort[J]. *J Natl Cancer Inst*, 2012, 104(16): 1208-1217.
40. Cao Y, Nishihara R, Wu K, et al. Population-wide impact of long-term use of aspirin and the risk for cancer[J]. *JAMA Oncol*, 2016, 2(6): 762-769.
41. Li JH, Wang Y, Xie XY, et al. Aspirin in combination with TACE in treatment of unresectable HCC: a matched-pairs analysis[J]. *Am J Cancer Res*, 2016, 6(9): 2109-2116.
42. Boas FE, Brown KT, Ziv E, et al. Aspirin is associated with improved liver function after embolization of hepatocellular carcinoma[J]. *AJR Am J Roentgenol*, 2019, 213(3): 1-7.
43. Hwang IC, Chang J, Kim K, et al. Aspirin use and risk of hepatocellular carcinoma in a national cohort study of Korean adults[J]. *Sci Rep*, 2018, 8(1): 4968.
44. Simon TG, Ma Y, Ludvigsson JF, et al. Association between aspirin use and risk of hepatocellular carcinoma[J]. *JAMA Oncol*, 2018, 4(12): 1683-1690.
45. 刘磊, 费锐, 全巧云, 等. 乙型肝炎病毒表面抗原调控Fas介导的肝癌细胞株凋亡[J]. *华中科技大学学报(医学版)*, 2018, 47(4): 388-393.
- LIU Lei, FEI Rui, TONG Qiaoyun, et al. Regulation of Fas-mediated apoptosis of hepatoma cell line by hepatitis B virus surface antigen[J]. *Acta Medicinæ Universitatis Scientiæ et Technologiæ Huazhong*, 2018, 47(4): 388-393.
46. 杨智, 全巧云, 刘伟. 乙型肝炎病毒e抗原抑制Fas介导的肝细胞

- 凋亡[J]. 华中科技大学学报(医学版), 2019, 48(2): 143-148.
- YANG Zhi, TONG Qiaoyun, LIU Wei. Inhibition of Fas-mediated hepatocyte apoptosis by hepatitis B virus e antigen[J]. Acta Medicinæ Universitatis Scientiæ et Technologiæ Huazhong, 2019, 48(2): 143-148.
47. Lee TY, Hsu YC, Tseng HC, et al. Association of daily aspirin therapy with risk of hepatocellular carcinoma in patients with chronic hepatitis B[J]. JAMA Intern Med, 2019, 179(5): 633-640.
48. Liao YH, Hsu RJ, Wang TH, et al. Aspirin decreases hepatocellular carcinoma risk in hepatitis C virus carriers: a nationwide cohort study[J]. BMC Gastroenterol, 2020, 20(1): 6.
49. Wang S, Yu Y, Ryan PM, et al. Association of aspirin therapy with risk of hepatocellular carcinoma: A systematic review and dose-response analysis of cohort studies with 2.5 million participants[J]. Pharmacol Res, 2019, 151: 104585.
50. Thun MJ, Jacobs EJ, Patrono C. The role of aspirin in cancer prevention[J]. Nat Rev Clin Oncol, 2012, 9(5): 259-267.
51. Carrat F. Statin and aspirin for prevention of hepatocellular carcinoma: what are the levels of evidence?[J]. Clin Res Hepatol Gastroenterol, 2014, 38(1): 9-11.

本文引用: 费锐, 刘磊, 刘伟. 阿司匹林抗肝癌的作用机制及临床研究进展[J]. 临床与病理杂志, 2020, 40(6): 1572-1578. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2020.06.040

Cite this article as: FEI Rui, LIU Lei, LIU Wei. Mechanism and clinical research progress of aspirin against liver cancer[J]. Journal of Clinical and Pathological Research, 2020, 40(6): 1572-1578. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2020.06.040