

阿司匹林防治原发性肝癌的研究进展

汪永钦¹, 范宏丹², 龚建平^{2*}

¹重庆石柱县中医院普外科, 重庆

²重庆医科大学附属第二医院肝胆外科, 重庆

收稿日期: 2023年8月9日; 录用日期: 2023年9月3日; 发布日期: 2023年9月11日

摘要

原发性肝癌是最常见的恶性肿瘤之一, 其治疗在近些年取得了多方面的发展, 但对于肝癌的预防、早期诊断以及复杂性肝癌的治疗目前仍是全球关注的热点及难点问题。阿司匹林作为解热镇痛药已有百年历史, 目前有多项基础及临床研究表明, 阿司匹林对于癌症的预防及治疗有一定的作用, 其相关抗癌机制也不断被揭示, 这给了肝癌的药物及辅助治疗一个崭新的方向, 本文对阿司匹林防治原发性肝癌的研究进行综述。

关键词

原发性肝癌, 阿司匹林, 研究进展, 作用机制

Research Progress of Aspirin in Prevention and Treatment of Primary Liver Cancer

Yongqin Wang¹, Hongdan Fan², Jianping Gong^{2*}

¹Department of Surgery, Traditional Medical Hospital of Shizhu County, Chongqing

²Department of Hepatobiliary Surgery, The Second Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing

Received: Aug. 9th, 2023; accepted: Sep. 3rd, 2023; published: Sep. 11th, 2023

Abstract

Primary liver cancer is one of the most common malignant tumors, and its treatment has made progress in many aspects in recent years. However, the prevention, early diagnosis and treatment of PLC are still focal and difficult issues of global concern. Aspirin has been used as an antipyretic and analgesic for a century. At present, a number of basic and clinical studies have shown that as-

*通讯作者。

pirin has a certain effect on the prevention and treatment of cancer, and its related anti-cancer mechanisms have been continuously revealed, which gives a new direction for the medical treatment and adjuvant therapy of primary liver cancer, this article reviewed the research of aspirin in the prevention and treatment of primary liver cancer.

Keywords

Primary Liver Cancer, Aspirin, Research Progress, Mechanism

Copyright © 2023 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 前言

原发性肝癌，简称肝癌，其发病率居于全球恶性肿瘤第六位，同时也是第三大癌症死亡原因，2020年约有906万新发病例和830万例死亡病例[1]，其中肝细胞癌是肝癌中最常见的病理类型。肝癌病因多样复杂，目前认为与肝炎病毒感染、酒精、亚硝胺物质、黄曲霉素以及某些化学致癌物质等因素相关[2]。目前肝癌在我国仍有较高的发病率及死亡率，针对其治疗，除了传统的肝脏肿瘤切除手术，介入治疗、射频消融、免疫治疗、靶向治疗、热灌注治疗、肝脏移植等多种治疗方式在近些年快速发展[3]。因其发病隐匿、易转移、早期临床表现不典型等特点，多数肝癌临床确诊时已失去根治手术的机会，而姑息性手术治疗后肝癌仍有进一步发展、复发及转移的可能，免疫治疗、靶向治疗等价格高昂，目前并尚未得到普及。阿司匹林，又名乙酰水杨酸，作为非甾体抗炎药以及抗血小板药物，在临床上广泛应用于消炎止痛、心脑血管事件以及术后血栓的预防等[4]。近些年来，有关阿司匹林防治肝癌的研究进一步加深，多项体内外试验提示阿司匹林对肝癌有一定的预防和治疗作用，但其相关机制尚未完全明确，且服用阿司匹林可能出现高出血风险、药物过敏、胃肠道反应、肝肾损害等副作用和不良反应[5] [6] [7]，故针对能否将阿司匹林作为防治肝癌的辅助用药在学界仍存在一定争论。

2. 阿司匹林防治肝癌的相关临床研究进展

2.1. 阿司匹林用于肝癌预防的相关临床研究

美国 Simon 等[8]，对两项前瞻性队列研究进行汇总分析，以肝癌的发生为终点，旨在明确在一定剂量和时间范围内使用阿司匹林预防肝癌的潜在益处。结果显示，相比于非规律服用阿司匹林试验组[每周服用少于2次标准剂量(325 mg)或不服用阿司匹林]，规律服用阿司匹林试验组(每周服用2次或更多标准剂量阿司匹林)肝癌发病率显著减低。研究还显示，阿司匹林的使用与肝癌发生的负相关性呈剂量依赖性和持续时间依赖性，每周定期服用1.5片或以上标准剂量的阿司匹林片剂5年以上，肝癌的发生风险显著降低。

肝炎病毒感染是肝癌最重要的病因之一[9]。台湾 Lee 等[10]通过一项回顾性研究探讨了每日阿司匹林治疗与HBV相关肝癌发生风险的相关性，结果显示，治疗组(连续服用阿司匹林90天或以上的慢性乙型肝炎患者)肝癌5年累计发生率明显低于非治疗组(从未接受抗血小板治疗的慢性乙型肝炎患者)，而治疗组的5年累积消化性溃疡出血发生率并不显著高于非治疗组。这项长期队列研究的结果表明，每日服用阿司匹林可能与慢性乙肝感染患者发生肝癌的风险降低有关。后 Lee 等[11]进一步研究每日服

用阿司匹林治疗与 HCV 相关肝癌发生风险的相关性, 结果显示, 治疗组(连续服用阿司匹林 90 天或以上的慢性病毒性肝炎患者)肝癌 10 年累计发生率明显低于非治疗组(从未接受抗血小板治疗的慢性丙型肝炎患者), 而治疗组的 10 年累积消化道溃疡出血发生率没有显著高于未治疗组。综合以上两项研究结果可以看出, 长期规律的阿司匹林治疗与肝炎病毒相关性肝癌发病率的降低相关, 且并未伴随消化性溃疡出血风险的升高。

在韩国[12], 一项全国性的回顾性研究分析了阿司匹林的使用与合并或不合并肝硬化的慢性乙型肝炎患者的肝癌发生风险、肝病相关死亡和大出血之间的关系。研究结果显示, 阿司匹林治疗组 10 年肝癌累积发病率为 9.5%, 未治疗组为 11.3%, 然而在伴有肝硬化患者中, 阿司匹林的使用与肝癌发生风险的关联并不明显。此外, 阿司匹林的使用与大出血风险无显著相关性。研究表明, 阿司匹林的使用与成人慢性乙型肝炎患者的肝癌发生率和肝病相关死亡率的降低相关, 肝硬化状态对阿司匹林使用与肝癌风险之间的关联有着重大影响。在瑞典[13], 另一项关于慢性病毒性肝炎患者服用阿司匹林与肝癌发生率及肝病相关死亡率的关系的回顾性队列研究中, 结果显示, 服用和未服用阿司匹林组患者的肝癌 10 年累积发病率分别为 4.0%和 8.3% (HR = 0.69, 95% CI: 0.62~0.76), 10 年肝病相关死亡率分别为 11.0%和 17.9% (HR = 0.73, 95% CI: 0.67~0.81), 10 年内胃肠道出血风险分别为 7.8%和 6.9%, 差异无统计学意义。研究表明, 小剂量阿司匹林可显著降低慢性病毒性肝炎患者肝细胞癌的风险及肝病相关死亡率, 并且不会显著增加患者胃肠道出血的风险。

2.2. 阿司匹林用于肝癌辅助治疗的相关临床研究

由于肝癌的疾病特点及健康体检尚未完全普及, 部分肝癌发现时已失去根治切除手术机会, 经导管动脉栓塞(transcatheter arterial embolization, TAE)和经导管动脉化疗栓塞(transcatheter arterial chemoembolization, TACE)是治疗不能切除的肝癌的主要方法之一[14], 但 TACE 及 TAE 作为姑息性手术, 术后肝癌仍可能进一步进展。一项关于阿司匹林联合 TACE 或 TAE 治疗肝癌的回顾性分析研究结果显示[15], 在 TACE 或 TAE 治疗前, 服用与不服用阿司匹林的患者的平均胆红素水平没有差异, 在服用阿司匹林的患者中, 胆红素水平在栓塞后 1 天、1 个月和 1 年显著降低, 服用阿司匹林的患者初次栓塞后的中位总生存期较长(57 月 vs 23 月)。研究表明, 阿司匹林的使用与肝功能结果的改善和肝癌经 TACE 或 TAE 治疗后的生存率有关。在此之前, 另一项回顾性研究同样表明, 阿司匹林联合 TACE 可能改善不能切除的肝癌患者的总生存率[16]。

索拉非尼是一种口服多激酶及多靶点抑制剂, 通过抑制肿瘤细胞增殖以及抑制肿瘤血管生成达到抗肿瘤作用, 是肝癌全身治疗的一线用药。瑞戈非尼是索拉非尼的衍生物, 与索拉非尼具有相似的毒性及生物活性, 是肝癌全身治疗的二线用药[17]。研究表明, 在索拉非尼治疗期间服用阿司匹林的晚期肝癌患者, 在总生存期、无进展生存期、疾病控制率和索拉非尼治疗后生存率方面都得到了获益[18]。另一项研究同样显示, 阿司匹林的使用可能会改善接受索拉非尼和瑞戈拉非尼治疗的晚期肝癌患者的临床结果[19]。

以上多项临床试验研究均提示阿司匹林的使用对肝癌的防治有一定的作用, 最新的 meta 分析也支持在高危人群中服用阿司匹林, 以降低肝癌和肝脏相关死亡率的发生率[20]。同时, 亦有相关 meta 分析结果显示, 阿司匹林的使用与 HBV 或 HCV 感染患者肝癌风险降低独立相关, 但消化道出血的风险可能增加[21]。由于目前阿司匹林尚未用于肝癌防治的辅助用药, 故目前大多临床研究为回顾性研究, 有一定选择偏移及信息偏移, 亟需更多的、大型的、多中心的前瞻性研究来进一步支持相关结论。在阿司匹林用药剂量、持续时间、出血风险等方面各项研究并未得出统一结论, 仍有待进一步研究, 针对不同病因、不同分期、不同治疗方式肝癌的阿司匹林作用效果也待进一步研究。

3. 阿司匹林防治肝癌的相关机制研究进展

3.1. 抑制肝癌细胞生长、增殖，调控代谢

炎症在肝癌发生发展中扮演了重要角色，环氧合酶 2 (cyclooxygenase-2, COX-2) 是其中关键的诱导酶，COX-2 主要通过诱发炎症反应、抑制凋亡、刺激肿瘤细胞生长、促进新生血管形成等多种途径参与肿瘤的发生、发展[22]。一方面，阿司匹林可通过抑制环氧合酶 - 花生四烯酸 - 前列腺素途径，减少了前列腺素合成，抑制丝裂原活化蛋白激酶的活性，阻断炎症介质的生成，并破坏了促进癌细胞生长的环境，从而抑制肝癌的生长。另一方面，阿司匹林通过抑制 COX-2，下调血管内皮生长因子与表皮生长因子受体的表达水平，从而抑制肿瘤新生血管的生成。慢性炎症是癌症发病的危险因素，炎症反应产生的某些炎症因子可促进肝癌细胞的增殖[23]。相关研究表明，治疗剂量的阿司匹林阻止了白细胞介素-6 诱导 p53 基因表达的下调和细胞系中上皮细胞 - 间充质转化表型变化的获得，增加了 p53 基因介导的细胞肿瘤抑制活性，从而能够降低癌症发病的风险[24]。细胞外基质的生物化学和生物物理特性对肿瘤细胞的完整性、营养和分化至关重要，其增加及硬化导致细胞生长、存活、迁移、粘附、血管生成增加，从而促进癌症进展。相关研究表明，阿司匹林通过抑制 NF- κ B 和 LMCD1-AS1/let-7g 靶向 P4HA2 从而抑制肝癌的生长和胶原沉积[25]。Cheng 等研究发现，阿司匹林可能抑制 β -catenin 的表达，从而引起 E-catenin 蛋白表达下降，从而抑制 Wnt/ β -catenin 信号通路，抑制了 thy-1 介导的 HepG2 细胞的增殖和凋亡[26]。在调控肝癌细胞代谢方面，阿司匹林可靶向 NF- κ B 或 NF- κ B/HIF1 α 信号通路，抑制葡萄糖转运蛋白 1 的表达，从而有氧糖酵解途径抑制肝癌细胞获能[27]。脂质代谢异常是肿瘤发生的标志，阿司匹林通过阻断 NF κ B-ACSL1 信号通路抑制肝癌细胞的异常脂质代谢，还以剂量依赖的方式抑制 HepG2 细胞和 Huh7 细胞的甘油三酯水平和胆固醇积累，而发挥抑癌作用[28]。

3.2. 促进肝癌细胞凋亡、自噬

细胞自噬与细胞凋亡作为细胞程序性死亡机制与肝癌的发生发展有密切联系，当两者的目标均为促进细胞死亡时，两者可为协同及互补作用[29]。体外试验表明，阿司匹林通过 Wnt/ β -catenin 信号通路对 HepG2 细胞增殖表现出时间和浓度依赖的抑制作用[30]。阿司匹林还可抑制细胞生长和诱导细胞凋亡，包括 DNA 梯状结构、Bax/Bcl-2 比值的改变、Caspase 的激活和相关蛋白的表达，从而诱导凋亡的发生[31]。而阿司匹林诱导自噬主要依赖于 Beclin-1 蛋白的表达，阿司匹林通过激活 JNK 促使 Bcl-2 磷酸化，破坏了 Bcl-2 和 Beclin-1 之间的相互作用，游离出 Beclin-1 蛋白与 Vps34 形成复合物，从而诱导更多肝癌细胞自噬，检测可发现自噬标志物 LC3ii/LC3i 明显升高[32]。阿司匹林还可能通过抑制 mTOR 信号靶点，增加 UNC-51 样激酶-1 和微管相关蛋白 1 轻链 3A 来诱导自噬[33]。尽管自噬机制对肝癌进展有一定的抑制作用，但当肝癌进展到一定程度时，自噬对于癌细胞的存活有一定促进作用。一方面，自噬可以通过维持氧化代谢或促进糖酵解来增强肿瘤细胞存活率，进而对肝癌的进展起促进作用，另一方面，肿瘤细胞通过自噬获得能量，提高其生存以及促进向外迁移的能力，且自噬还可以诱导细胞黏附信号的改变，进而促进肿瘤细胞的侵袭和迁移，故自噬作用在肝癌发生及进展中有着双向作用[34]。细胞自噬与凋亡之间存在一定的转换机制，在凋亡缺陷的肝癌中，细胞自噬可作为一种死亡方式诱导肝癌细胞的死亡，自噬与凋亡的转化作用可能与肿瘤的转移、代谢、微环境以及肿瘤耐药存在一定的联系[29]。

3.3. 抑制肝癌细胞侵袭、转移

在肝癌的侵袭和转移中，细胞间黏附分子-1 (intercellular cell adhesion molecule-1, ICAM-1) 和血管细胞黏附分子-1 (vascular cell adhesion molecule-1, VCAM-1) 在癌细胞与内皮细胞的粘附中起着重要作用。阿

司匹林通过抑制 ICAM-1 和 VCAM-1 从而阻止癌细胞血管侵袭及转移。同样, 上皮钙黏蛋白 E-catenin 可与 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, 前文已述, Wnt/ β -catenin 信号通路可能调控 HepG2 细胞增殖和凋亡, 然而阿司匹林还可能抑制 β -catenin 的表达, 从而引起 E-catenin 蛋白表达下降, 从而抑制 Wnt/ β -catenin 信号通路, 抑制了 thy-1 介导的 HepG2 细胞的侵袭[35]。

3.4. 与其他抗癌药物的协同作用

当阿司匹林联合或辅助与其他肝癌相关抗癌药物时, 可以起到一定的协同作用, 包括减低抗癌药物的相关毒性, 降低耐药性, 增加抗癌药物与癌细胞亲和力、降低阿司匹林相关副作用等。当阿司匹林与靶向药物索拉非尼联用时, 能从多个方面发挥协同作用。一方面, 阿司匹林和索拉非尼联合应用通过抑制 mTORC1 信号和 PI3K/AKT、MAPK/ERK 途径显示出协同作用[36], 同时阿司匹林和索拉非尼通过同时沉默 ACSL4 和诱导 GADD45B 表达实现协同治疗作用[37]。另一方面, 高糖酵解和 PFKFB3 过度表达在索拉非尼耐药中起主导作用, 阿司匹林通过抑制 PFKFB3 的过度表达, 减轻肝细胞癌对索拉非尼的抵抗效应, 提高药物敏感性[38]。抗肿瘤化合物 nutlin-3 联合阿司匹林通过上调 HepG2 细胞和体内 Bax 的表达增强低剂量阿司匹林的凋亡效应, nutlin-3 在阿司匹林抗肿瘤治疗中的协同作用有助于通过靶向 Bcl-2/Bax 信号通路减少阿司匹林的用量, 减少不良事件的发生[39]。联用三氧化二砷时, 阿司匹林通过抑制 Nrf2-HO-1 途径从而导致活性氧蓄积, 增强三氧化二砷对 HepG2 细胞的凋亡诱导能力, 进而增加 HepG2 细胞对三氧化二砷的敏感性[40]。联用阿霉素时, 阿司匹林通过调节 miR-491/ABCG2 信号通路增强 SP 细胞对阿霉素的敏感性[41]。

4. 总结与展望

近年来, 越来越多的试验研究提示阿司匹林对多种癌症有一定的防治作用, 其抗癌机制也不断被揭示, 而阿司匹林应用于肝癌的防治这一热点话题, 也备受学界关注。多项研究表明阿司匹林在降低肝癌患病率、改善肝癌预后、提高肝癌患者生存率等方面有着重要意义。其相关机制多样复杂, 阿司匹林通过抑制肝癌细胞生长、增殖, 调控代谢, 促进肝癌细胞凋亡、自噬, 抑制肝癌细胞侵袭、转移以及与其他抗癌药物发挥协同作用等多方面抑制肝癌的发生发展。现目前, 阿司匹林的应用针对不同病因、不同人群、不同类型肝癌、不同基础疾病的患者, 尚未有明确的定论及指南指导, 且阿司匹林的用药剂量、持续时间等仍有待进一步明确。在未来, 需要更多的临床研究和实验数据来支持相关结论及指导用药。

参考文献

- [1] Sung, H., Ferlay, J., Siegel, R.L., et al. (2021) Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, **71**, 209-249. <https://doi.org/10.3322/caac.21660>
- [2] Llovet, J.M., Kelley, R.K., Villanueva, A., et al. (2021) Hepatocellular Carcinoma. *Nature Reviews Disease Primers*, **7**, Article No. 6. <https://doi.org/10.1038/s41572-020-00240-3>
- [3] Yang, C., Zhang, H., Zhang, L., et al. (2023) Evolving Therapeutic Landscape of Advanced Hepatocellular Carcinoma. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*, **20**, 203-222. <https://doi.org/10.1038/s41575-022-00704-9>
- [4] Hybiak, J., Broniarek, I., Kiryczynski, G., et al. (2020) Aspirin and Its Pleiotropic Application. *European Journal of Pharmacology*, **866**, Article ID: 172762. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2019.172762>
- [5] Garcia, R.L., Martin-Perez, M., Hennekens, C.H., Rothwell, P.M. and Lanan, A. (2016) Bleeding Risk with Long-Term Low-Dose Aspirin: A Systematic Review of Observational Studies. *PLOS ONE*, **11**, e160046. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0160046>
- [6] Laidlaw, T.M. and Cahill, K.N. (2017) Current Knowledge and Management of Hypersensitivity to Aspirin and NSAIDs. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*, **5**, 537-545.

- <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2016.10.021>
- [7] Ren, W., Wang, W. and Guo, Y. (2022) Analysis of Adverse Reactions of Aspirin in Prophylaxis Medication Based on FAERS Database. *Computational and Mathematical Methods in Medicine*, **2022**, Article ID: 7882277. <https://doi.org/10.1155/2022/7882277>
- [8] Simon, T.G., Ma, Y., Ludvigsson, J.F., *et al.* (2018) Association between Aspirin Use and Risk of Hepatocellular Carcinoma. *JAMA Oncology*, **4**, 1683-1690. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2018.4154>
- [9] Devarbhavi, H., Asrani, S.K., Arab, J.P., *et al.* (2023) Global Burden of Liver Disease: 2023 Update. *Journal of Hepatology*, **79**, 516-537. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2023.03.017>
- [10] Lee, T.Y., Hsu, Y.C., Tseng, H.C., *et al.* (2019) Association of Daily Aspirin Therapy with Risk of Hepatocellular Carcinoma in Patients with Chronic Hepatitis B. *JAMA Internal Medicine*, **179**, 633-640. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2018.8342>
- [11] Lee, T.Y., Hsu, Y.C., Tseng, H.C., *et al.* (2020) Association of Daily Aspirin Therapy with Hepatocellular Carcinoma Risk in Patients with Chronic Hepatitis C Virus Infection. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, **18**, 2784-2792. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2020.04.036>
- [12] Jang, H., Lee, Y.B., Moon, H., *et al.* (2022) Aspirin Use and Risk of Hepatocellular Carcinoma in Patients with Chronic Hepatitis B with or without Cirrhosis. *Hepatology*, **76**, 492-501. <https://doi.org/10.1002/hep.32380>
- [13] Simon, T.G., Duberg, A.S., Aleman, S., *et al.* (2020) Association of Aspirin with Hepatocellular Carcinoma and Liver-Related Mortality. *The New England Journal of Medicine*, **382**, 1018-1028. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1912035>
- [14] Chang, Y., Jeong, S.W., Jang, J.Y. and Kim, Y.J. (2020) Recent Updates of Transarterial Chemoembolization in Hepatocellular Carcinoma. *International Journal of Molecular Sciences*, **21**, Article 8165. <https://doi.org/10.3390/ijms21218165>
- [15] Boas, F.E., Brown, K.T., Ziv, E., *et al.* (2019) Aspirin Is Associated with Improved Liver Function after Embolization of Hepatocellular Carcinoma. *American Journal of Roentgenology*, **213**, 1-7. <https://doi.org/10.2214/AJR.18.20846>
- [16] Li, J.H., Wang, Y., Xie, X.Y., *et al.* (2016) Aspirin in Combination with TACE in Treatment of Unresectable HCC: A Matched-Pairs Analysis. *American Journal of Cancer Research*, **6**, 2109-2116.
- [17] Xing, R., Gao, J., Cui, Q. and Wang, Q. (2021) Strategies to Improve the Antitumor Effect of Immunotherapy for Hepatocellular Carcinoma. *Frontiers in Immunology*, **12**, Article 783236. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.783236>
- [18] Ielasi, L., Tovoli, F., Tonnini, M., *et al.* (2021) Beneficial Prognostic Effects of Aspirin in Patients Receiving Sorafenib for Hepatocellular Carcinoma: A Tale of Multiple Confounders. *Cancers*, **13**, Article 6376. <https://doi.org/10.3390/cancers13246376>
- [19] Casadei-Gardini, A., Rovesti, G., Dadduzio, V., *et al.* (2021) Impact of Aspirin on Clinical Outcome in Advanced HCC Patients Receiving Sorafenib and Regorafenib. *HPB*, **23**, 915-920. <https://doi.org/10.1016/j.hpb.2020.09.024>
- [20] Tan, R.Z.H., Lockart, I., Shaheed, C.A. and Danta, M. (2021) Systematic Review with Meta-Analysis: The Effects of Non-Steroid Anti-Inflammatory Drugs and Anti-Platelet Therapy on the Incidence and Recurrence of Hepatocellular Carcinoma. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, **54**, 356-367. <https://doi.org/10.1111/apt.16515>
- [21] Li, X., Wu, S. and Yu, Y. (2020) Aspirin Use and the Incidence of Hepatocellular Carcinoma in Patients with Hepatitis B Virus or Hepatitis C Virus Infection: A Meta-Analysis of Cohort Studies. *Frontiers in Medicine*, **7**, Article 569759. <https://doi.org/10.3389/fmed.2020.569759>
- [22] Pu, D., Yin, L., Huang, L., *et al.* (2021) Cyclooxygenase-2 Inhibitor: A Potential Combination Strategy with Immunotherapy in Cancer. *Frontiers in Oncology*, **11**, Article 637504. <https://doi.org/10.3389/fonc.2021.637504>
- [23] Leone, V., Ali, A., Weber, A., *et al.* (2021) Liver Inflammation and Hepatobiliary Cancers. *Trends in Cancer*, **7**, 606-623. <https://doi.org/10.1016/j.trecan.2021.01.012>
- [24] Brighenti, E., Giannone, F.A., Fornari, F., *et al.* (2016) Therapeutic Dosages of Aspirin Counteract the IL-6 Induced Pro-Tumorigenic Effects by Slowing Down the Ribosome Biogenesis Rate. *Oncotarget*, **7**, 63226-63241. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.11441>
- [25] Wang, T., Fu, X., Jin, T., *et al.* (2019) Aspirin Targets P4HA2 through Inhibiting NF- κ B and LMCD1-AS1/let-7g to Inhibit Tumour Growth and Collagen Deposition in Hepatocellular Carcinoma. *EBioMedicine*, **45**, 168-180. <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2019.06.048>
- [26] Cheng, B.Q., Jiang, Y., Zhu, Q. and Li, W.G. (2014) Wnt/ β -Catenin Aids in Regulating the Proliferation of hepG2 Cells Mediated by thy-1. *Genetics and Molecular Research*, **13**, 5115-5127. <https://doi.org/10.4238/2014.July.7.4>
- [27] Liu, Y.X., Feng, J.Y., Sun, M.M., *et al.* (2019) Aspirin Inhibits the Proliferation of Hepatoma Cells through Controlling GLUT1-Mediated Glucose Metabolism. *Acta Pharmacologica Sinica*, **40**, 122-132. <https://doi.org/10.1038/s41401-018-0014-x>

- [28] Yang, G., Wang, Y., Feng, J., *et al.* (2017) Aspirin Suppresses the Abnormal Lipid Metabolism in Liver Cancer Cells via Disrupting an NF κ B-ACSL1 Signaling. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, **486**, 827-832. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2017.03.139>
- [29] Garcia-Pras, E., Fernandez-Iglesias, A., Gracia-Sancho, J. and Fernández-Iglesias, A. (2021) Cell Death in Hepatocellular Carcinoma: Pathogenesis and Therapeutic Opportunities. *Cancers*, **14**, Article 48. <https://doi.org/10.3390/cancers14010048>
- [30] Yuan, Z., Zhao, J., Wang, Z., *et al.* (2020) Effects of Aspirin on Hepatocellular Carcinoma and Its Potential Molecular Mechanism. *JBUON*, **25**, 981-986.
- [31] Hossain, M.A., Kim, D.H., Jang, J.Y., *et al.* (2012) Aspirin Induces Apoptosis *in vitro* and Inhibits Tumor Growth of Human Hepatocellular Carcinoma Cells in a Nude Mouse Xenograft Model. *International Journal of Oncology*, **40**, 1298-1304. <https://doi.org/10.3892/ijo.2011.1304>
- [32] Huang, Z., Fang, W., Liu, W., *et al.* (2018) Aspirin Induces Beclin-1-Dependent Autophagy of Human Hepatocellular Carcinoma Cell. *European Journal of Pharmacology*, **823**, 58-64. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2018.01.031>
- [33] Zhao, Q., Wang, Z., Wang, Z., *et al.* (2016) Aspirin May Inhibit Angiogenesis and Induce Autophagy by Inhibiting mTOR Signaling Pathway in Murine Hepatocarcinoma and Sarcoma Models. *Oncology Letters*, **12**, 2804-2810. <https://doi.org/10.3892/ol.2016.5017>
- [34] Wong, M.M., Chan, H.Y., Aziz, N.A., *et al.* (2021) Interplay of Autophagy and Cancer Stem Cells in Hepatocellular Carcinoma. *Molecular Biology Reports*, **48**, 3695-3717. <https://doi.org/10.1007/s11033-021-06334-9>
- [35] 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.
- [36] Sun, D., Liu, H., Dai, X., *et al.* (2017) Aspirin Disrupts the mTOR-Raptor Complex and Potentiates the Anti-Cancer Activities of Sorafenib via mTORC1 Inhibition. *Cancer Letters*, **406**, 105-115. <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2017.06.029>
- [37] Xia, H., Lee, K.W., Chen, J., *et al.* (2017) Simultaneous Silencing of ACSL4 and Induction of GADD45B in Hepatocellular Carcinoma Cells Amplifies the Synergistic Therapeutic Effect of Aspirin and Sorafenib. *Cell Death Discovery*, **3**, Article No. 17058. <https://doi.org/10.1038/cddiscovery.2017.58>
- [38] Li, S., Dai, W., Mo, W., *et al.* (2017) By Inhibiting PFKFB3, Aspirin Overcomes Sorafenib Resistance in Hepatocellular Carcinoma. *International Journal of Cancer*, **141**, 2571-2584. <https://doi.org/10.1002/ijc.31022>
- [39] Miao, R., Xu, X., Wang, Z., *et al.* (2018) Synergistic Effect of Nutlin-3 Combined with Aspirin in Hepatocellular Carcinoma HepG2 Cells through Activation of Bcl-2/Bax Signaling Pathway. *Molecular Medicine Reports*, **17**, 3735-3743. <https://doi.org/10.3892/mmr.2017.8346>
- [40] 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.
- [41] Xie, Z.Y., Liu, M.S., Zhang, C., *et al.* (2018) Aspirin Enhances the Sensitivity of Hepatocellular Carcinoma Side Population Cells to Doxorubicin via miR-491/ABCG2. *Bioscience Reports*, **38**, BSR20180854. <https://doi.org/10.1042/BSR20180854>