

• 慢病专题:癌症 •

服用阿司匹林与胆管癌发病风险的关系研究*

张志强¹, 周兴福², 冉茂慧², 代建华², 代平川², 游才虎¹, 陈虹霖³, 李培志^{1,2△}

(1. 重庆医科大学附属第二医院肝胆外科, 重庆 400010; 2. 彭水苗族土家族自治县人民医院, 重庆 409600; 3. 重庆医科大学第二临床学院, 重庆 400010)

[摘要] **目的** 探讨服用阿司匹林与胆管癌(CCA)及其 3 种亚型发病风险的关系。**方法** 选取 2012 年 1 月至 2024 年 6 月重庆医科大学附属第二医院和彭水苗族土家族自治县人民医院确诊为 CCA 的患者 380 例, 其中肝内胆管癌(iCCA)146 例、肝门部胆管癌(pCCA)95 例、远端胆管癌(dCCA)139 例。对照组为无癌症病史的患者, 共 1 166 例。采用 logistic 回归分析研究阿司匹林使用、其他风险因素和 CCA 发病风险之间的关系。**结果** 服用阿司匹林与整体 CCA 发病风险呈显著负相关[比值比(OR)=0.30, 95%可信区间(95%CI) 0.18~0.50, $P<0.001$]。进一步分析发现, 阿司匹林的使用与 iCCA、pCCA、dCCA 3 种亚型的发病风险降低均相关(OR=0.10, 95%CI 0.03~0.30, $P<0.001$; OR=0.34, 95%CI 0.14~0.86, $P<0.022$; OR=0.33, 95%CI 0.15~0.73, $P<0.006$)。胆管炎是 dCCA 的最显著风险因素(OR=81.43, 95%CI 21.03~315.37, $P<0.001$)。iCCA 和 dCCA 的发病率与肝内胆管结石相关(OR=6.10, 95%CI 1.35~27.57, $P=0.019$; OR=5.99, 95%CI 1.17~30.55, $P=0.031$); 而乙型肝炎病毒感染是 iCCA、pCCA 的风险因素(OR=4.50, 95%CI 2.57~7.88, $P<0.001$; OR=3.77, 95%CI 1.92~7.41, $P<0.001$)。**结论** 不同的风险因素对各种 CCA 危害程度不同, 服用阿司匹林可以降低 CCA 及 3 种亚型的发病风险, 为减轻 CCA 疾病负担提供了重要依据。

[关键词] 胆管癌; 阿司匹林; 肝内胆管癌; 肝门部胆管癌; 远端胆管癌

DOI:10.3969/j.issn.1009-5519.2025.10.001

中图法分类号:R735.8

文章编号:1009-5519(2025)10-2257-10

文献标识码:A

Study on the relationship between aspirin use and the risk of cholangiocarcinoma*

ZHANG Zhiqiang¹, ZHOU Xingfu², RAN Maohui², DAI Jianhua², DAI Pingchuan²,
YOU Caihu¹, CHEN Honglin³, LI Peizhi^{1,2△}

(1. Department of Hepatobiliary Surgery, the Second Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400010, China; 2. The People's Hospital of Pengshui Miao and Tujia Autonomous County, Chongqing 409600, China; 3. The Second Clinical College of Chongqing Medical University, Chongqing 400010, China)

[Abstract] **Objective** To investigate the relationship between aspirin use and the risk of cholangiocarcinoma(CCA) and its three subtypes. **Methods** A total of 380 patients with CCA diagnosed in the Second Affiliated Hospital of Chongqing Medical University and the People's Hospital of Pengshui Miao and Tujia Autonomous County were selected from January 2012 to June 2024, including 146 cases of intrahepatic cholangiocarcinoma (iCCA), 95 cases of perihilar cholangiocarcinoma (pCCA), 139 cases of distal cholangiocarcinoma (dCCA). The control group consisted of patients with no history of cancer, totaling 1 166 cases. Logistic regression was used to analyze the data to explore the association between aspirin use, other risk factors and CCA risk. **Results** Aspirin use was significantly negatively associated with the risk of developing CCA[odds ratio (OR)=0.30, 95% confidence interval (95%CI) 0.18—0.50, $P<0.001$]. Further analysis showed that aspirin use was associated with decreased risk of iCCA, pCCA and dCCA subtypes (OR=0.10, 95%CI 0.03—0.30, $P<0.001$; OR=0.34, 95%CI 0.14—0.86, $P<0.022$; OR=0.33, 95%CI 0.15—0.73, $P<0.006$). Cholangitis was the most significant risk factor for dCCA (OR=81.43, 95%CI 21.03—315.37, $P<0.001$). The incidence of iCCA and dCCA was associated with intrahepatic bile duct stones (OR=6.10, 95%CI 1.35—27.57,

* 基金项目:重庆市科卫联合医学科研面上项目(2023MSXM010)。

作者简介:张志强(1999—), 硕士研究生在读, 主要从事肝胆外科方面的工作。△ 通信作者, E-mail:lipeizhi@cqmu.edu.cn。

网络首发 [https://link.cnki.net/urlid/50.1129.R.20250821.1658.002\(2025-08-21\)](https://link.cnki.net/urlid/50.1129.R.20250821.1658.002(2025-08-21))

$P=0.019$; $OR=5.99$, $95\%CI\ 1.17-30.55$, $P=0.031$). While hepatitis B virus infection was a risk factor for iCCA and pCCA ($OR=4.50$, $95\%CI\ 2.57-7.88$, $P<0.001$; $OR=3.77$, $95\%CI\ 1.92-7.41$, $P<0.001$).

Conclusion In the Chinese population, different risk factors have different degrees of harm to various CCAs. Taking aspirin can reduce the risk of CCA and three subtypes, which provides an important basis for reducing the burden of CCA disease.

[Key words] Cholangiocarcinoma; Aspirin; Intrahepatic cholangiocarcinoma; Perihilar cholangiocarcinoma; Distal cholangiocarcinoma

胆管癌(CCA)作为仅次于肝细胞癌(HCC)的第二大类肝胆系统恶性疾病,占肝胆恶性肿瘤的10%~20%^[1]。与HCC相比,CCA更具侵袭性,同时由于起病隐匿、症状缺乏特异性,大多数患者在晚期才被确诊,因此死亡率高、预后差^[2]。CCA与多种因素有关,已经确定的风险因素包括原发性硬化性胆管炎(PSC)、胆道寄生虫、胆管囊性病变和肝胆管结石等,而乙型肝炎病毒(HBV)、化学毒物、吸烟、饮酒、肥胖和糖尿病被认为是CCA的潜在风险因素^[3-5]。CCA患者的中位生存期为2年,5年生存率仅为10%^[6]。近年来,CCA的全球发病率呈上升趋势^[7]。根据解剖位置的不同,CCA可分为肝内胆管癌(iCCA)、肝门部胆管癌(pCCA)和远端胆管癌(dCCA)^[8]。手术切除被认为是治疗CCA的首选方法。然而,只有25%的患者有机会接受手术治疗^[9-10]。因此,CCA的早期发现和预防至关重要。

阿司匹林作为一种非甾体抗炎药(NSAID),可抑制环氧化酶-1(COX-1)和COX-2的活性,主要用于预防心血管疾病^[11]。研究表明,阿司匹林对结直肠癌、乳腺癌等恶性肿瘤具有一定的预防作用,这可能与抑制COX-2的活性,进而抑制前列腺素(PG)的合成有关,而PG在炎症信号传导、细胞增殖、存活和生长中起着至关重要的作用^[12-14]。同时,一项实验研究发现,阿司匹林可通过诱导G₀/G₁期细胞周期停滞和调节周期相关蛋白来抑制CCA细胞的增殖和生长^[15]。阿司匹林对其他恶性肿瘤的预防作用,提示其是否对CCA有同样的预防作用。一项针对美国人群的大型病例对照研究发现,服用阿司匹林能够显著降低上述3种CCA的发病风险^[16]。相比之下,一项来自中国人群的小样本病例对照研究显示,服用阿司匹林与肝外CCA发病风险无关,但是,这项研究尚未区分pCCA和dCCA,也没有探讨阿司匹林与iCCA发病风险之间的关系^[17]。

因此,本病例对照研究旨在探讨服用阿司匹林与总体CCA及其3种亚型发病风险的关系,为使用阿司匹林预防CCA提供临床依据。

1 资料与方法

1.1 研究对象 2012年1月至2024年6月,共781 552例患者于重庆医科大学附属第二医院和彭水苗族土家族自治县人民医院就诊。其中,2 591例患者被确诊为CCA。纳入标准:经病理诊断确诊的原发

性CCA病例。排除标准:(1)具有恶性肿瘤病史;(2)胆管-肝细胞混合癌、壶腹部癌、转移性肝癌;(3)CCA复发或转移病例;(4)无病理诊断结果或肿块性质不清。经筛选后本研究共纳入380例CCA患者,其中146例iCCA(38.4%)、95例pCCA(25.0%)、139例dCCA(36.6%)。通过CT或MRI结合病理对CCA病例进行分类。为减少偏倚和工作量,在同一时间、同一医院随机选取无癌症病史的患者作为对照组,共1 166例患者被纳入对照组。

1.2 方法

1.2.1 研究定义 通过CT或MRI并辅以肿瘤标志物分析,对CCA进行初步诊断。其中iCCA定义为位于肝内二级胆管及以上的CCA,pCCA是定位于二级胆管和胆囊管插入总胆管之间的区域,而dCCA则局限于胆囊管起源和壶腹之间的区域。最终纳入的患者是具有病理诊断的病例,而符合预定排除标准的患者则被排除在研究之外。

1.2.2 数据收集 通过电子病历(EMR)收集研究对象的数据,年龄、性别、吸烟、饮酒情况、阿司匹林的使用情况和疾病史由专业的临床医生收集并记录。吸烟情况分为从未吸烟、既往吸烟(定义为停止吸烟≥6个月)和正在吸烟。同样,饮酒情况也被记录为从未饮酒、既往饮酒(定义为停止饮酒≥6个月)和正在饮酒。对于正在吸烟和正在饮酒的患者,进一步收集吸烟、饮酒的持续时间。疾病史包括糖尿病、高血压、冠状动脉疾病(CAD)、心房颤动(AF)、外周血管疾病(PVD)、脑血管意外(CVA)、胆道系统疾病、HBV感染、肝硬化和脂肪肝,其中胆道系统疾病包括胆囊结石、肝内胆管结石、胆总管结石、慢性胆管炎等。

1.2.3 数据定义 糖尿病和冠心病是根据世界卫生组织的诊断标准进行诊断。根据《中国高血压防治指南(2024年修订版)》^[18]确定高血压,诊断标准为静息状态下收缩压≥140 mmHg(1 mmHg=0.133 kPa)和(或)舒张压≥90 mmHg。根据《心房颤动诊断和治疗中国指南》^[19]诊断AF患者。HBV患者是指乙型肝炎表面抗原阳性。PVD、CVA、胆道系统疾病、肝硬化和脂肪肝均通过影像学技术确诊。身体质量指数(BMI)≥28 kg/m²视为肥胖。阿司匹林使用者的定义为正在服用阿司匹林,且服用时间至少6个月,并记录使用者的使用时间、频率和剂量。阿司匹林使用时间记录为<3年和≥3年,使用频率记录为每日使

用和非每日使用,使用剂量按照 EMR 数据记录。所有 CCA 患者的 TNM 分期使用美国肿瘤联合会(AJCC)分期标准^[20]进行的。丙氨酸转氨酶(ALT)、天冬氨酸转氨酶(AST)、总胆红素(TBil)和碱性磷酸酶(ALP)采用酶促方法定量,肿瘤标志物采用电化学发光免疫分析法进行测量。

所有参与者的数据收集均采用统一的数据提取表,以确保分析的一致性和准确性。本研究已获得重庆医科大学附属第二医院(科伦预审第[2022]746号)和彭水苗族土家族自治县人民医院机构审查委员会(cqskwlhyxkxym2023psxyy001)的批准。

1.3 统计学处理 符合正态分布的连续变量用 $\bar{x}\pm s$ 表示,非正态分布的连续变量以 $M(Q_1,Q_3)$,分类变量用频率和比例表示。为比较病例组和对照组的连续变量和分类变量,分别采用 Student'*t* 检验和 χ^2 检验。通过单因素和多因素 logistic 回归分析,计算 CCA 及其 3 种亚型与发病风险因素的比值比(OR)和 95%可信区间(95%CI)。此外,使用多因素 logistic 回归模型确定了阿司匹林的使用与 CCA 及其 3 种亚型之间关系的 OR 和 95%CI。多因素 logistic 回归模型中协变量的引入标准是根据临床相关性确定的。为了减少可能影响阿司匹林使用的选择偏倚和潜在混杂因素,通过倾向评分匹配将患者分为阿司匹林使用者和非使用者进行了验证。在倾向评分匹配分析中,采用 1:1 最近邻匹配法(无替代),卡钳值为倾向性评分经 logit 变换数值的标准差的 0.2 倍,并且根

据以下变量进行匹配:年龄、性别、BMI、糖尿病、高血压、CAD、CVA、AF、吸烟情况、饮酒情况、胆囊结石、肝内胆管结石、胆总管结石、慢性胆管炎、HBV 感染、肝硬化、脂肪肝。然后通过配对 logistic 分析进行数据差异性分析,纳入的变量与多因素 logistic 回归纳入的变量相同。

为了评估使用阿司匹林与 CCA 发病风险之间的关系可能会因各种人口统计学和临床特征而受到影响,本研究进行了一项预先规定的亚组分析。亚组包括性别(男 vs. 女)、年龄(<60 岁 vs. ≥60 岁)、肥胖(是 vs. 否)、糖尿病(是 vs. 否)、吸烟(从未 vs. 正在 vs. 既往)、饮酒(从未 vs. 正在 vs. 既往)、胆囊结石(是 vs. 否)、肝内胆管结石(是 vs. 否)、胆总管结石(是 vs. 否)、慢性胆管炎(是 vs. 否)、HBV 感染(是 vs. 否)、肝硬化(是 vs. 否)、阿司匹林使用时间(<3 年 vs. ≥3 年)。使用似然比检验来检验相互作用的显著性。使用 R4.3.2 统计软件对数据进行统计分析。所有 *P* 值均为双侧检验的结果,*P*<0.05 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 患者特征 病例组和对照组的中位年龄分别为 64.0 岁和 55.0 岁,性别以男性居多。在所有 CCA 病例中,肿瘤标志物 CA199 升高明显,在 iCCA、pCCA 和 dCCA 亚型中亦是如此。与 pCCA 和 dCCA 相比,iCCA 的肝功能更好,可能是因为胆道系统梗阻更少有关。见表 1。

表 1 病例组和对照组的基线特征比较

项目	病例组				对照组(<i>n</i> =1 166)	<i>P</i>
	整体(<i>n</i> =380)	iCCA(<i>n</i> =146)	pCCA(<i>n</i> =95)	dCCA(<i>n</i> =139)		
年龄[<i>M</i> (<i>Q</i> ₁ , <i>Q</i> ₃),岁]	64.0(55.0,70.0)	63.5(55.0,69.0)	61.0(55.0,69.0)	66.0(57.0,72.0)	55.00(44.0,68.0)	<0.001
性别[<i>n</i> (%)]						0.291
女	162(42.6)	57(39.0)	44(46.3)	61(43.9)	550(47.2)	
男	218(57.4)	89(61.0)	51(53.7)	78(56.1)	616(52.8)	
身体质量指数[<i>M</i> (<i>Q</i> ₁ , <i>Q</i> ₃),kg/m ²]	22.4(20.2,24.3)	22.6(20.7,24.6)	22.7(20.5,24.6)	22.0(19.8,23.7)	24.0(21.6,26.4)	<0.001
糖尿病[<i>n</i> (%)]	51(13.4)	26(17.8)	10(10.5)	15(10.8)	167(14.3)	0.265
吸烟情况[<i>n</i> (%)]						0.078
从未	260(68.4)	98(67.1)	69(72.6)	93(66.9)	879(75.4)	
正在	98(25.8)	36(24.7)	23(24.2)	39(28.1)	235(20.2)	
既往	22(5.8)	12(8.2)	3(3.2)	7(5.0)	52(4.5)	
饮酒情况[<i>n</i> (%)]						<0.001
从未	295(77.6)	118(80.8)	72(75.8)	105(75.6)	1 027(88.1)	
正在	66(17.4)	18(12.3)	20(21.1)	28(20.1)	113(9.7)	
既往	19(5.0)	10(6.8)	3(3.2)	6(4.3)	26(2.2)	
胆道疾病[<i>n</i> (%)]						
胆囊结石	78(20.5)	29(19.9)	19(20.0)	30(21.6)	105(9.0)	<0.001

续表 1 病例组和对照组的基线特征比较						
项目	病例组				对照组(<i>n</i> = 1 166)	<i>P</i>
	整体(<i>n</i> = 380)	iCCA(<i>n</i> = 146)	pCCA(<i>n</i> = 95)	dCCA(<i>n</i> = 139)		
肝内胆管结石	25(6.6)	14(9.6)	3(3.2)	8(5.8)	4(0.3)	<0.001
胆总管结石	23(6.1)	12(8.2)	3(3.2)	8(5.8)	10(0.9)	<0.001
慢性胆管炎	48(12.6)	15(10.3)	9(9.5)	24(17.3)	9(0.8)	<0.001
乙型肝炎病毒感染[<i>n</i> (%)]	64(16.8)	35(24.0)	17(17.9)	12(8.6)	58(5.0)	<0.001
肝硬化[<i>n</i> (%)]	64(16.8)	29(19.9)	15(15.8)	20(14.4)	8(0.7)	<0.001
TNM 分期[<i>n</i> (%)]						—
Ⅰ期	68(17.9)					
Ⅱ期	112(29.5)					
Ⅲ期	154(40.5)					
Ⅳ期	46(12.1)					
丙氨酸转氨酶[<i>M</i> (<i>Q</i> ₁ , <i>Q</i> ₃)]	80.0(35.0,189.5)	36.5(20.0,87.0)	145.0(75.5,245.6)	107.0(46.3,215.5)	20.0(14.0,30.0)	<0.001
天冬氨酸转氨酶[<i>M</i> (<i>Q</i> ₁ , <i>Q</i> ₃)]	79.0(37.8,160.3)	41.5(26.0,88.3)	113.0(69.5,205.0)	97.0(51.9,163.0)	21.0(18.0,28.0)	<0.001
总胆红素[<i>M</i> (<i>Q</i> ₁ , <i>Q</i> ₃)]	69.9(14.8,180.0)	15.1(9.8,30.9)	159.3(64.3,241.7)	132.2(26.6,217.4)	11.1(8.6,15.1)	<0.001
碱性磷酸酶[<i>M</i> (<i>Q</i> ₁ , <i>Q</i> ₃)]	275.5(142.8,505.0)	149.0(96.0,252.3)	362.0(262.5,610.5)	354.0(229.0,580.5)	71.0(59.0,88.0)	<0.001
糖类抗原 125[<i>M</i> (<i>Q</i> ₁ , <i>Q</i> ₃)]	25.5(16.2,79.4)	32.2(18.6,143.2)	20.8(13.7,44.8)	23.0(16.1,69.8)	—	—
糖类抗原 199[<i>M</i> (<i>Q</i> ₁ , <i>Q</i> ₃)]	205.8(40.5,1 000.0)	136.7(17.9,1 000.0)	318.2(94.2,1 000.0)	194.6(54.1,1 000.0)	—	—
甲胎蛋白[<i>M</i> (<i>Q</i> ₁ , <i>Q</i> ₃)]	4.0(2.8,5.6)	3.8(2.8,5.8)	3.9(2.8,5.2)	4.0(2.5,5.3)	—	—
癌胚抗原[<i>M</i> (<i>Q</i> ₁ , <i>Q</i> ₃)]	2.8(2.0,5.4)	2.8(1.9,5.9)	2.8(2.0,4.8)	2.9(2.0,5.6)	—	—
高血压[<i>n</i> (%)]	109(28.7)	45(30.8)	24(25.3)	40(28.8)	345(29.6)	0.808
冠状动脉疾病[<i>n</i> (%)]	44(11.6)	10(6.9)	11(11.6)	23(16.6)	191(16.4)	0.016
脑血管意外[<i>n</i> (%)]	21(5.5)	5(3.4)	5(5.3)	11(7.9)	107(9.2)	0.074
心房颤动[<i>n</i> (%)]	8(2.1)	2(1.4)	2(2.1)	4(2.9)	17(1.5)	0.621
外周血管疾病[<i>n</i> (%)]	24(6.3)	8(5.5)	7(7.4)	9(6.5)	86(7.4)	0.848
脂肪肝[<i>n</i> (%)]	28(7.4)	16(11.0)	6(6.3)	6(4.3)	188(16.1)	<0.001
阿司匹林使用情况[<i>n</i> (%)]						
使用人数	29(7.6)	7(4.8)	8(8.4)	14(10.1)	171(14.7)	0.002
使用时间						0.161
<3 年	15(51.7)	4(57.1)	5(62.5)	6(42.9)	55(32.2)	
≥3 年	14(48.3)	3(42.9)	3(37.5)	8(57.1)	116(67.8)	
使用剂量[<i>n</i> (%)]						0.001
50 mg	2(6.9)	0	0	2(14.3)	2(1.2)	
100 mg	27(93.1)	7(100.0)	8(100.0)	12(85.7)	168(98.2)	
200 mg	0	0	0	0	1(0.6)	
使用频率[<i>n</i> (%)]						0.480
每日使用	26(89.7)	7(100.0)	7(87.5)	12(85.7)	161(94.2)	
非每日使用	3(10.3)	0	1(12.5)	2(14.3)	10(5.8)	

注：—表示无此项。

2.2 CCA 及其亚型的风险因素 采用单因素 logistic 回归分析结果表明,吸烟、饮酒、胆道结石、慢性胆管炎、乙型肝炎和肝硬化与 CCA 发生相关,见表 2。多因素分析结果显示,慢性胆管炎和肝硬化是 CCA 排名前 2 位的风险因素(*OR* = 19.85,95%*CI* 7.78~

50.64,*P* < 0.001;*OR* = 21.20,95%*CI* 9.73~46.17,*P* < 0.001)。此外,CCA 的发病风险与正在饮酒(*OR* = 2.27,95%*CI* 1.51~3.42,*P* < 0.001)、胆囊结石(*OR* = 3.63,95%*CI*.49~5.29,*P* < 0.001)、肝内胆管结石(*OR* = 5.74,95%*CI* 1.61~20.38,*P* < 0.001)、

HBV 感染($OR = 3.12, 95\%CI\ 2.01 \sim 4.85, P < 0.001$)相关。正在吸烟($OR = 1.20, 95\%CI\ 0.85 \sim 1.69, P = 0.300$)、既往吸烟($OR = 1.16, 95\%CI\ 0.57 \sim 2.35, P = 0.679$)、既往饮酒($OR = 2.22, 95\%CI\ 0.98 \sim 5.03, P = 0.057$)与 CCA 的发病风险无统计学意义,而糖尿病和肥胖与 CCA 的发展无关。见表 3。

为了解 CCA 3 种亚型的风险因素,对每种亚型与对照组进行多因素 logistic 回归分析。结果显示,慢性胆管炎是导致 dCCA 的最显著风险因素($OR = 81.43, 95\%CI\ 21.03 \sim 315.37, P < 0.001$),同时也是 iCCA($OR = 11.07, 95\%CI\ 2.49 \sim 49.15, P = 0.002$)和 pCCA($OR = 29.75, 95\%CI\ 4.99 \sim 177.53, P < 0.001$)的风险因素之一。肝硬化仍然与 3 种 CCA 亚型的风险增加相关:iCCA($OR = 19.36, 95\%CI\ 7.73 \sim 48.45, P < 0.001$)、pCCA($OR = 23.20, 95\%CI\ 8.72 \sim 61.73, P < 0.001$)和 dCCA($OR = 26.66, 95\%CI\ 10.44 \sim 68.08, P < 0.001$)。胆囊结石与 iCCA、pCCA、dCCA 3 种亚型的风险呈正相关($OR = 3.37, 95\%CI\ 1.94 \sim 5.83, P < 0.001$; $OR = 3.51, 95\%CI\ 1.87 \sim 6.59, P < 0.001$; $OR = 3.94, 95\%CI\ 2.28 \sim 6.80, P < 0.001$)。iCCA 和 dCCA 的发病率与肝内胆管结石相关($OR = 6.10, 95\%CI\ 1.35 \sim 27.57, P = 0.019$; $OR = 5.99, 95\%CI\ 1.17 \sim 30.55,$

$P = 0.031$)。HBV 感染是 iCCA 和 pCCA 的风险因素($OR = 4.50, 95\%CI\ 2.57 \sim 7.88, P < 0.001$; $OR = 3.77, 95\%CI\ 1.92 \sim 7.41, P < 0.001$)。本研究还发现,糖尿病和肥胖仍与 3 种 CCA 亚型中任何一种的发病无关,但肥胖与 dCCA 呈负相关($OR = 0.31, 95\%CI\ 0.12 \sim 0.82, P = 0.018$)。正在饮酒对 pCCA($OR = 3.09, 95\%CI\ 1.56 \sim 6.14, P = 0.001$)和 dCCA($OR = 2.60, 95\%CI\ 1.45 \sim 4.66, P = 0.001$)的发病风险产生正向的作用。与总体 CCA 的研究结果一致,正在吸烟、既往吸烟和既往饮酒与 iCCA、pCCA 或 dCCA 的发病风险没有统计学意义($P > 0.05$)。见表 3。

2.3 服用阿司匹林对 CCA 发病风险的影响 对整体 CCA 病例进行多因素分析发现,服用阿司匹林与 CCA 发病风险的降低显著相关($OR = 0.30, 95\%CI\ 0.18 \sim 0.50, P < 0.001$)。当按 CCA 亚型进行分析时,iCCA、pCCA 和 dCCA 的发病风险降低与阿司匹林的使用存在显著关联($OR = 0.10, 95\%CI\ 0.03 \sim 0.30, P < 0.001$; $OR = 0.34, 95\%CI\ 0.14 \sim 0.86, P < 0.022$; $OR = 0.33, 95\%CI\ 0.15 \sim 0.73, P < 0.006$)。见表 3。倾向性评分调整匹配(PSM)分析进一步证实这一关联($OR = 0.33, 95\%CI\ 0.13 \sim 0.85, P = 0.020$),见表 4。PSM 分析后阿司匹林使用者和非使用者的临床特征差异较小,见表 5。

表 2 CCA 和各亚型的单因素 logistic 回归分析

因素	CCA		iCCA		pCCA		dCCA	
	<i>OR</i> (95% <i>CI</i>)	<i>P</i>	<i>OR</i> (95% <i>CI</i>)	<i>P</i>	<i>OR</i> (95% <i>CI</i>)	<i>P</i>	<i>OR</i> (95% <i>CI</i>)	<i>P</i>
肥胖	0.36(0.22~0.60)	<0.001	0.51(0.26~0.99)	0.047	0.30(0.11~0.84)	0.022	0.26(0.10~0.64)	0.004
糖尿病	0.93(0.66~1.30)	0.661	1.30(0.82~2.04)	0.263	0.70(0.36~1.38)	0.308	0.72(0.41~1.27)	0.258
正在吸烟	1.41(1.07~1.85)	0.014	1.37(0.91~2.07)	0.127	1.25(0.76~2.04)	0.381	1.57(1.05~2.34)	0.028
既往吸烟	1.43(0.85~2.40)	0.175	2.07(1.07~4.01)	0.031	0.73(0.22~2.41)	0.612	1.27(0.56~2.88)	0.564
正在饮酒	2.03(1.46~2.83)	<0.001	1.39(0.81~2.36)	0.229	2.52(1.48~4.30)	<0.001	2.42(1.53~3.84)	<0.001
既往饮酒	2.54(1.39~4.66)	0.002	3.35(1.58~7.11)	0.002	1.65(0.49~5.57)	0.423	2.26(0.91~5.61)	0.080
胆囊结石	2.61(1.90~3.59)	<0.001	2.50(1.59~3.94)	<0.001	2.53(1.47~4.34)	<0.001	2.78(1.77~4.37)	<0.001
肝内胆管结石	20.46(7.07~59.18)	<0.001	30.81(10.00~94.97)	<0.001	9.47(2.09~42.96)	0.004	17.74(5.27~59.72)	<0.001
胆总管结石	7.45(3.51~15.80)	<0.001	10.35(4.39~24.42)	<0.001	3.77(1.02~13.94)	0.047	7.06(2.74~18.20)	<0.001
慢性胆管炎	18.59(9.03~38.27)	<0.001	14.72(6.32~34.30)	<0.001	13.45(5.21~34.77)	<0.001	26.83(12.18~59.10)	<0.001
HBV 感染	3.87(2.65~5.64)	<0.001	6.02(3.79~9.57)	<0.001	4.16(2.31~7.49)	<0.001	1.81(0.94~3.45)	0.074
肝硬化	29.32(13.91~61.78)	<0.001	35.88(16.03~80.29)	<0.001	27.14(11.17~65.92)	<0.001	24.33(10.49~56.43)	<0.001
阿司匹林	0.48(0.32~0.73)	<0.001	0.29(0.13~0.64)	0.002	0.54(0.25~1.12)	0.098	0.65(0.37~1.16)	0.145

注:*OR* 表示比值比;95%*CI* 表示 95%可信区间;HBV 表示乙型肝炎病毒。

表 3 CCA 和各亚型的多因素 logistic 回归分析

因素	CCA		iCCA		pCCA		dCCA	
	<i>OR</i> (95% <i>CI</i>)	<i>P</i>	<i>OR</i> (95% <i>CI</i>)	<i>P</i>	<i>OR</i> (95% <i>CI</i>)	<i>P</i>	<i>OR</i> (95% <i>CI</i>)	<i>P</i>
肥胖	0.41(0.24~0.70)	0.001	0.55(0.26~1.17)	0.121	0.39(0.14~1.09)	0.072	0.31(0.12~0.82)	0.018
糖尿病	0.92(0.61~1.39)	0.682	1.60(0.92~2.75)	0.093	0.72(0.33~1.59)	0.419	0.52(0.26~1.07)	0.077
正在吸烟	1.20(0.85~1.69)	0.300	1.46(0.88~2.40)	0.143	0.83(0.44~1.57)	0.566	1.31(0.78~2.19)	0.309

续表 3 CCA 和各亚型的多因素 logistic 回归分析

因素	CCA		iCCA		pCCA		dCCA	
	OR(95%CI)	P	OR(95%CI)	P	OR(95%CI)	P	OR(95%CI)	P
既往吸烟	1.16(0.57~2.35)	0.679	1.80(0.72~4.49)	0.209	0.32(0.05~2.06)	0.228	1.22(0.41~3.64)	0.721
正在饮酒	2.27(1.51~3.42)	<0.001	1.60(0.84~3.04)	0.153	3.09(1.56~6.14)	0.001	2.60(1.45~4.66)	0.001
既往饮酒	2.22(0.98~5.03)	0.057	2.06(0.69~6.17)	0.198	1.30(0.19~9.04)	0.789	2.61(0.78~8.73)	0.118
胆囊结石	3.63(2.49~5.29)	<0.001	3.37(1.94~5.83)	<0.001	3.51(1.87~6.59)	<0.001	3.94(2.28~6.80)	<0.001
肝内胆管结石	5.74(1.61~20.38)	0.007	6.10(1.35~27.57)	0.019	3.70(0.56~24.30)	0.174	5.99(1.17~30.55)	0.031
胆总管结石	0.95(0.28~3.23)	0.931	3.45(0.73~16.21)	0.117	0.14(0.01~1.58)	0.113	0.20(0.04~1.07)	0.060
慢性胆管炎	19.85(7.78~50.64)	<0.001	11.07(2.49~49.15)	0.002	29.75(4.99~177.53)	<0.001	81.43(21.03~315.37)	<0.001
HBV 感染	3.12(2.01~4.85)	<0.001	4.50(2.57~7.88)	<0.001	3.77(1.92~7.41)	<0.001	1.14(0.50~2.60)	0.746
肝硬化	21.20(9.73~46.17)	<0.001	19.36(7.73~48.45)	<0.001	23.20(8.72~61.73)	<0.001	26.66(10.44~68.08)	<0.001
阿司匹林	0.30(0.18~0.50)	<0.001	0.10(0.03~0.30)	<0.001	0.34(0.14~0.86)	0.022	0.33(0.15~0.73)	0.006

注:OR 表示比值比;95%CI 表示 95%可信区间;HBV 表示乙型肝炎病毒。

表 4 PSM 分析后的配对 logistic 回归分析

因素	系数	标准误	Z	P	OR(95%CI)
阿司匹林	-1.11	0.48	-2.30	0.020	0.33(0.13~0.85)
肥胖	-21.43	16 759.24	0.00	1.000	0.00(0.00~Inf)
糖尿病	-1.90	1.38	-1.38	0.170	0.15(0.01~2.23)
正在吸烟	0.31	0.69	0.45	0.660	1.36(0.35~5.29)
正在饮酒	0.55	0.62	0.88	0.380	1.73(0.51~5.89)
胆囊结石	0.50	0.90	0.55	0.580	1.65(0.28~9.68)
肝内胆管结石	13.62	40 192.97	0.00	1.000	821 995.44(0.00~Inf)
胆总管结石	-0.08	1.73	-0.04	0.960	0.93(0.03~27.72)
慢性胆管炎	3.24	1.83	1.77	0.080	25.50(0.71~914.17)
HBV 感染	-1.38	1.71	-0.80	0.420	0.25(0.01~7.22)
肝硬化	NA	0	NA	NA	NA

注:OR 表示比值比;95%CI 表示 95%可信区间;Inf 表示无穷大;NA 表示不适用;HBV 表示乙型肝炎病毒。

为探讨其他因素对阿司匹林与 CCA 发病风险的关联是否具有修饰效应,本研究进行了亚组分析。由于大多数阿司匹林使用者的使用频率为每日使用,使用剂量为 100 mg,故未将这 2 种因素进行亚组分析。除了糖尿病($P_{\text{interaction}}=0.006$)、慢性胆管炎($P_{\text{interaction}}=$

0.006)和阿司匹林使用时间($P_{\text{interaction}}=0.045$),其他亚组在阿司匹林对 CCA 发病风险之间没有明显差异,见表 5。患有糖尿病($OR=0.15,95\%CI 0.05\sim 0.38,P<0.001$)和慢性胆管炎($OR=0.02,95\%CI 0.00\sim 0.12,P<0.001$)与未患糖尿病($OR=0.69,95\%CI 0.43\sim 1.08,P=0.119$)和无慢性胆管炎($OR=0.45,95\%CI 0.28\sim 0.70,P=0.001$)患者相比,使用阿司匹林具有更明显的抑制作用。然而,无法计算阿司匹林使用时间的 OR 值,见图 1,这可能是由于本研究中阿司匹林使用者的数量有限。同时,鉴于大多数阿司匹林使用者每天服用 100 mg,本研究中也没有对使用剂量进行剂量-反应关系分析。

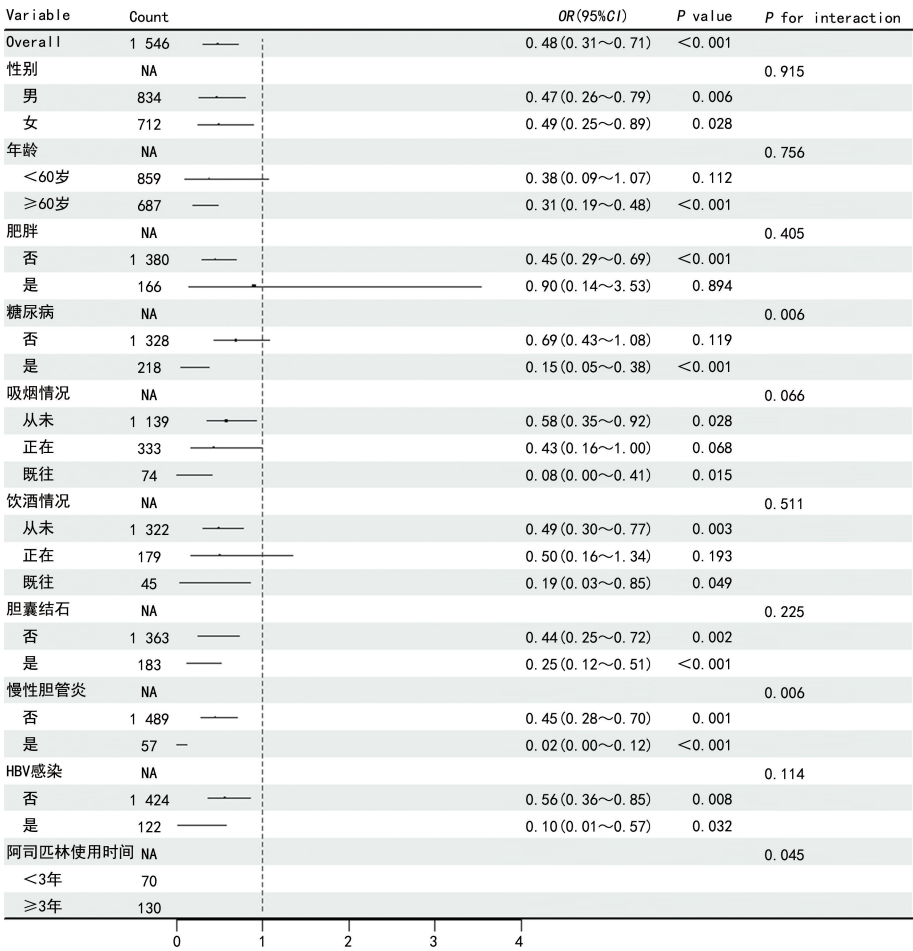
2.4 敏感性分析 为评估阿司匹林对 CCA 的保护作用是否因年龄和性别而异,将研究对象以年龄 <60 岁和 ≥ 60 岁进行分层,分析结果表明,服用阿司匹林对 <60 岁和 ≥ 60 岁的人群都有益($OR=0.11,95\%CI 0.02\sim 0.66,P=0.016$; $OR=0.26,95\%CI 0.15\sim 0.45,P<0.001$),见表 6。服用阿司匹林均可降低男性和女性患 CCA 的风险($OR=0.29,95\%CI 0.14\sim 0.60,P<0.001$; $OR=0.30,95\%CI 0.14\sim 0.65,P=0.002$),见表 7。

表 5 PSM 分析后阿司匹林使用者和非使用者的基线特征

项目	阿司匹林使用者($n=148$)	阿司匹林非使用者($n=148$)	P	SMD
年龄($\bar{x}\pm s$,岁)	68.80 $\pm$ 11.32	69.02 $\pm$ 10.56	0.861	0.020
性别[n(%)]			0.483	0.095
女	62(41.9)	69(46.6)		
男	86(58.1)	79(53.4)		
身体质量指数($\bar{x}\pm s,\text{kg}/\text{m}^2$)	23.55 $\pm$ 3.28	23.56 $\pm$ 3.36	0.963	0.005
糖尿病[n(%)]	49(33.1)	42(28.4)	0.450	0.103
高血压[n(%)]	88(59.5)	91(61.5)	0.812	0.041
冠状动脉疾病[n(%)]	92(62.2)	92(62.2)	1.000	<0.001

续表 5 PSM 分析后阿司匹林使用者和非使用者的基线特征

项目	阿司匹林使用者(<i>n</i> = 148)	阿司匹林非使用者(<i>n</i> = 148)	<i>P</i>	<i>SMD</i>
脑血管意外[<i>n</i> (%)]	44(29.7)	43(29.1)	1.000	0.015
心房颤动[<i>n</i> (%)]	9(6.1)	5(3.4)	0.411	0.128
外周血管疾病[<i>n</i> (%)]	9(6.1)	8(5.4)	1.000	0.029
吸烟情况[<i>n</i> (%)]			0.948	0.038
从未	104(70.3)	103(69.6)		
正在	30(20.3)	32(21.6)		
既往	14(9.5)	13(8.8)		
饮酒情况[<i>n</i> (%)]			0.913	0.050
从未	123(83.1)	122(82.4)		
正在	17(11.5)	19(12.8)		
既往	8(5.4)	7(4.7)		
胆道疾病[<i>n</i> (%)]				
胆囊结石	40(27.0)	32(21.6)	0.343	0.126
肝内胆管结石	1(0.7)	2(1.4)	1.000	0.067
胆总管结石	7(4.7)	4(2.7)	0.539	0.107
慢性胆管炎	9(6.1)	6(4.1)	0.596	0.093
乙型肝炎病毒感染[<i>n</i> (%)]	7(4.7)	8(5.4)	1.000	0.031
肝硬化[<i>n</i> (%)]	2(1.4)	4(2.7)	0.680	0.096
脂肪肝[<i>n</i> (%)]	24(16.2)	21(14.2)	0.746	0.056



注:OR 表示比值比;95%CI 表示 95%可信区间;HBV 表示乙型肝炎病毒。

图 1 亚组分析图

表 6 按年龄分层的多因素 logistic 回归分析

因素	<60 岁		≥60 岁	
	OR (95%CI)	P	OR (95%CI)	P
肥胖	0.35(0.15~0.84)	0.019	0.60(0.28~1.26)	0.174
糖尿病	1.04(0.46~2.36)	0.931	0.66(0.41~1.08)	0.096
正在吸烟	1.84(1.14~2.99)	0.013	0.87(0.51~1.50)	0.623
既往吸烟	6.01(1.49~24.15)	0.012	0.52(0.22~1.25)	0.146
正在饮酒	3.05(1.70~5.48)	<0.001	1.84(1.00~3.37)	0.050
既往饮酒	1.57(0.31~7.88)	0.580	2.79(1.02~7.65)	0.046
胆囊结石	4.15(2.17~7.94)	<0.001	2.85(1.77~4.60)	<0.001
肝内胆管结石	5.19(0.90~29.95)	0.066	8.23(0.86~78.89)	0.068
胆总管结石	*	*	1.14(0.33~3.98)	0.837
慢性胆管炎	*	*	9.93(3.58~27.54)	<0.001
乙型肝炎病毒感染	5.02(2.75~9.13)	<0.001	2.39(1.20~4.76)	0.013
肝硬化	26.15(8.37~81.68)	<0.001	16.04(5.33~48.23)	<0.001
阿司匹林	0.11(0.02~0.66)	0.016	0.26(0.15~0.45)	<0.001

注:OR 表示比值比;95%CI 表示 95%可信区间;* 表示无法分析。

表 7 按性别分层的多因素 logistic 回归分析

变量	男		女	
	OR (95%CI)	P	OR (95%CI)	P
肥胖	0.40(0.20~0.80)	0.009	0.39(0.16~0.98)	0.046
糖尿病	0.76(0.42~1.37)	0.358	1.10(0.60~1.99)	0.758
正在吸烟	1.28(0.87~1.89)	0.216	0.71(0.15~3.42)	0.672
既往吸烟	1.39(0.66~2.90)	0.387	*	*
正在饮酒	2.05(1.33~3.16)	0.001	11.81(2.31~60.32)	0.003
既往饮酒	1.81(0.77~4.24)	0.174	*	*
胆囊结石	3.56(2.02~6.27)	<0.001	3.80(2.28~6.35)	<0.001
肝内胆管结石	14.28(1.14~179.08)	0.039	4.31(0.94~19.67)	0.059
胆总管结石	0.57(0.10~3.34)	0.535	1.37(0.25~7.63)	0.720
慢性胆管炎	19.95(5.09~78.26)	<0.001	23.24(6.08~88.84)	<0.001
乙型肝炎病毒感染	3.18(1.87~5.42)	<0.001	3.25(1.47~7.20)	0.004
肝硬化	19.18(7.19~51.15)	<0.001	25.28(7.03~90.93)	<0.001
阿司匹林	0.29(0.14~0.60)	<0.001	0.30(0.14~0.65)	0.002

注:OR 表示比值比;95%CI 表示 95%可信区间;* 表示无法分析。

3 讨 论

本病例对照研究表明,服用阿司匹林与 CCA 及其 3 种亚型的发病风险降低有关。此外,本研究还对 CCA 的发病风险因素进行了分析,慢性胆管炎、肝硬化、饮酒、胆道结石、HBV 感染等与 CCA 的发病风险具有正相关的关系。

慢性胆管炎和肝硬化会导致整体 CCA 的发病风险增加约 20 倍,并被确定为 3 种亚型的风险因素。其中,慢性胆管炎可使 iCCA 的发病风险增加约 80 倍,是 iCCA 最显著的风险因素。一项 meta 分析提示,胆总管结石和胆囊结石可能会导致 iCCA 的发生(OR=11.79,95%CI 4.17~33.35;OR=2.00,95%CI 1.16~3.42),研究内异质性 $I^2=78.5\%$ ^[21]。然

而,本研究只发现胆囊结石与 CCA 及其 3 种亚型的发生有关,未观察到胆总管结石与 CCA 发病的相关性。本研究还发现,糖尿病和肥胖与 CCA 的发病风险升高无关,而肥胖与 dCCA 的发病呈负相关,这与既往的研究结论不一致^[22-23]。美国的一项大型病例对照研究也发现,肥胖与 iCCA 的发病风险呈负相关,其原因可能是其 BMI 值不是在患者健康时记录的,而是在癌症导致体重减轻后所记录的^[16]。同时也可能与饮食习惯相关,不良饮食习惯会导致体重增加和糖尿病的发生^[24]。

本研究显示,服用阿司匹林与整体 CCA 的发病风险降低 70%有关,且分别与 iCCA、pCCA 和 dCCA 呈负相关。阿司匹林可预防多种恶性肿瘤,包括结肠

直肠癌、乳腺癌、HCC 等^[13-14, 25]。研究还表明,服用阿司匹林与降低胃癌、肺癌、胰腺癌、食管癌和白血病的发病风险有关^[26]。这些发现为本研究提供了理论支持。然而,阿司匹林抑制癌症发展的具体机制尚未明确。目前最广为接受的机制是阿司匹林通过抑制 COX-2 的表达和减少 PG 的合成来发挥抗炎作用^[27]。此外,一项实验研究表明,阿司匹林可通过 miR-340-5p/cyclin D1 轴诱导 G₀/G₁ 期细胞周期阻滞,进而抑制部分 CCA 细胞系的细胞增殖和肿瘤生长^[15]。

在整体 CCA 的多因素分析中,服用阿司匹林的 OR 值为 0.30,与美国一项研究的结果相似,该研究报告的 AOR 值为 0.34(95%CI 0.30~0.39, $P < 0.001$)^[16]。英国的一项病例对照研究也显示,服用阿司匹林与 CCA 的发生呈负相关($OR = 0.45, 95\%CI 0.22 \sim 0.92, P < 0.05$)^[28]。为考虑潜在的混杂因素,本研究进行了 PSM 分析,服用阿司匹林的 OR 值变为 0.33(95%CI 0.13~0.85, $P = 0.020$),与 PSM 分析前的结果相似,且 PSM 分析后的阿司匹林使用者与非阿司匹林使用者之间的临床特征差异很小。此外,一项相关研究的 meta 分析表明,服用阿司匹林可将患 CCA 的风险降低 44%($OR = 0.56, 95\%CI 0.32 \sim 0.96, P = 0.04$)^[29],进一步证实了阿司匹林的使用与 CCA 发病风险的降低密切相关。本研究亚组分析显示,阿司匹林对糖尿病和慢性胆管炎患者的作用更大,可能给这类 CCA 患者带来更大的收益。通过研究这些相互作用,旨在确定在降低 CCA 发病风险方面可能从阿司匹林中获益较多或较少的特定人群。同时,敏感性分析证实,在年龄 < 60 岁和 ≥ 60 岁的人群中,以及男性和女性之间,服用阿司匹林与 CCA 发病风险的降低均显著相关,这进一步验证了本研究结果的可靠性。

本研究结果显示,服用阿司匹林可使 iCCA、pCCA 和 dCCA 亚型的发病风险分别降低 90%、66% 和 67%。本研究在中国人群中发现了服用阿司匹林与降低 3 种亚型 CCA 发病风险之间存在关联。此前,LIU 等^[17]在上海人群中探讨了阿司匹林的使用与肝外 CCA 的风险关系,并没有统计学意义($OR = 0.48, 95\%CI 0.19 \sim 1.19$)。该研究并未区分 pCCA 和 dCCA,也未将 iCCA 纳入研究。当然,当本研究得出 iCCA 的 OR 值为 0.10 时,发现在 iCCA 组中,阿司匹林的使用率不到 5%,这可能是导致这一结果的原因之一。这一发现值得进一步研究,需要更大的样本量来验证这一结果。

本研究探讨了 CCA 的发病风险因素,发现了 3 种亚型相同或不同的发病风险因素,并确定了每种风险因素与 iCCA、pCCA 和 dCCA 的相关程度。此外,本研究还发现了阿司匹林对 CCA 及其 3 种亚型的保护作用,这对减轻 CCA 的疾病负担具有重要意义。阿司匹林预防癌症的意义是广泛的,本研究为越来越

多的证据增添了新的内容,这些证据表明阿司匹林在降低 CCA 亚型风险方面具有潜在作用,尤其是在糖尿病和胆管炎患者等特定人群中作用更明显。

当然,本研究存在一定的局限性。首先,ROTHWELL 等^[30]报道称,每天服用至少 75 mg 的阿司匹林可降低大肠癌的发病率。此外,LØFLING 等^[31]也报道服用 75 mg 的低剂量阿司匹林可降低患乳腺癌的风险。遗憾的是,由于大多数受试者使用的阿司匹林剂量为 100 mg,本研究未能进行剂量-反应关系分析。这为今后的研究提供了一个机会,以深入探讨阿司匹林在预防 CCA 方面的最佳剂量方案。其次,在全部 CCA 群体中,阿司匹林使用者的人数相对较少,未达到最初估计的样本量,这可能导致了阿司匹林对 iCCA 如此显著的保护作用。再次,在病例组和对照组中,某些已确定的 CCA 发病风险因素(如 PSC、胆管囊实性病变和肝寄生虫感染等)并不多见^[32]。因此,不得不放弃将这些疾病纳入分析中,而选择胆管炎来替代 PSC。最后,由于病例组和对照组的用药情况信息不全,本研究没有考虑其他药物对阿司匹林保护作用的潜在影响,如他汀类药物和其他 NSAID 等^[33-34]。

综上,本研究证明了服用阿司匹林与所有 CCA 亚型的发病风险降低有关,这可能是通过阿司匹林的抑制炎症特性介导的。此外,本研究还证实了 3 种 CCA 亚型不同的发病风险因素,强调了早期识别和预防这些恶性肿瘤的重要性。然而,本研究并未涉及阿司匹林的最佳预防剂量。未来的研究应旨在确定阿司匹林在降低 CCA 发病风险方面的治疗窗口期,这将有助于临床更深入地了解阿司匹林作为 CCA 预防药物的潜力。

参考文献

- [1] PATEL T. Increasing incidence and mortality of primary intrahepatic cholangiocarcinoma in the United States[J]. Hepatology, 2001, 33(6):1353-1357.
- [2] ELVEVI A, LAFFUSA A, SCARAVAGLIO M, et al. Clinical treatment of cholangiocarcinoma: an updated comprehensive review [J]. Ann Hepatol, 2022, 27(5): 100737.
- [3] TYSON G L, EL-SERAG H B. Risk factors for cholangiocarcinoma[J]. Hepatology, 2011, 54(1):173-184.
- [4] SHAIB Y H, EL-SERAG H B, NOOKA A K, et al. Risk factors for intrahepatic and extrahepatic cholangiocarcinoma: a hospital-based case-control study[J]. Am J Gastroenterol, 2007, 102(5):1016-1021.
- [5] GUPTA A, DIXON E. Epidemiology and risk factors: intrahepatic cholangiocarcinoma[J]. Hepatobil Surg Nutr, 2017, 6(2):101-104.
- [6] ILYAS S I, GORES G J. Pathogenesis, diagnosis, and management of cholangiocarcinoma [J]. Gastroenterology, 2013, 145(6):1215-1129.

[7] BANALES J M, MARIN J J G, LAMARCA A, et al. Cholangiocarcinoma 2020: the next horizon in mechanisms and management[J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2020, 17(9): 557-588.

[8] RAZUMILAVA N, GORES G J. Cholangiocarcinoma[J]. *Lancet*, 2014, 383(9935): 2168-2179.

[9] MANTHOPOULOU E, RAMAI D, DHAR J, et al. Cholangiocarcinoma in the Era of Immunotherapy[J]. *Vaccines (Basel)*, 2023, 11(6): 1062.

[10] BORAKATI A, FROGHI F, BHOGAL R H, et al. Liver transplantation in the management of cholangiocarcinoma: evolution and contemporary advances[J]. *World J Gastroenterol*, 2023, 29(13): 1969-1981.

[11] CHAN A T, OGINO S, FUCHS C S. Aspirin and the risk of colorectal cancer in relation to the expression of COX-2 [J]. *N Engl J Med*, 2007, 356(21): 2131-2142.

[12] LI X Y, SHI Z W, ZHAO D, et al. writing group of 2019 Chinese expert consensus statement on aspirin application in primary prevention of cardiovascular disease. 2019 Chinese expert consensus statement on aspirin application in primary prevention of cardiovascular disease [J]. *Chin Med J (Engl)*, 2020, 133(10): 1221-1223.

[13] DREW D A, CHAN A T. Aspirin in the prevention of colorectal neoplasia[J]. *Annu Rev Med*, 2021, 72: 415-430.

[14] BAKIERZYNSKA M, CULLINANE M C, REDMOND H P, et al. Prophylactic aspirin intake and breast cancer risk. A systematic review and meta-analysis of observational cohort studies [J]. *Eur J Surg Oncol*, 2023, 49(10): 106940.

[15] SHI T, GONG J, FUJITA K, et al. Aspirin inhibits cholangiocarcinoma cell proliferation via cell cycle arrest in vitro and in vivo[J]. *Int J Oncol*, 2021, 58(2): 199-210.

[16] CHOI J, GHOZ H M, PEERAPHATDIT T, et al. Aspirin use and the risk of cholangiocarcinoma[J]. *Hepatology*, 2016, 64(3): 785-796.

[17] LIU E, SAKODA L C, GAO Y T, et al. Aspirin use and risk of biliary tract cancer: a population-based study in Shanghai, China[J]. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2005, 14(5): 1315-1318.

[18] 中国高血压防治指南修订委员会, 高血压联盟(中国), 中国医疗保健国际交流促进会高血压病学分会, 等. 中国高血压防治指南(2024 年修订版)[J]. *中华高血压杂志(中英文)*, 2024, 32(7): 603-700.

[19] 中华医学会心血管病学分会, 中国生物医学工程学会心律分会. 心房颤动诊断和治疗中国指南[J]. *中华心血管病杂志*, 2023, 51(6): 572-618.

[20] American Joint Committee on Cancer. *AJCC Cancer Staging Manual*[M]. 8th ed. Berlin: Springer Science + Business Media, LLC, 2017.

[21] CAI H, KONG W T, CHEN C B, et al. Cholelithiasis and the risk of intrahepatic cholangiocarcinoma: a meta-analysis of observational studies[J]. *BMC Cancer*, 2015, 15: 831.

[22] GRAINGE M J, WEST J, SOLAYMANI-DODARAN M, et al. The antecedents of biliary cancer: a primary care case-control study in the United Kingdom[J]. *Br J Cancer*, 2009, 100(1): 178-180.

[23] CHAITEERAKIJ R, YANG J D, HARMSSEN W S, et al. Risk factors for intrahepatic cholangiocarcinoma: association between metformin use and reduced cancer risk[J]. *Hepatology*, 2013, 57(2): 648-655.

[24] REYNOLDS A, MANN J. Update on nutrition in diabetes management[J]. *Med Clin North Am*, 2022, 106(5): 865-879.

[25] SIMON T G, MA Y, LUDVIGSSON J F, et al. Association between aspirin use and risk of hepatocellular carcinoma[J]. *JAMA Oncol*, 2018, 4(12): 1683-1690.

[26] TSOI K K F, HO J M W, CHAN F C H, et al. Long-term use of low-dose aspirin for cancer prevention: a 10-year population cohort study in Hong Kong[J]. *Int J Cancer*, 2019, 145(1): 267-273.

[27] ZHA S, YEGNASUBRAMANIAN V, NELSON W G, et al. Cyclooxygenases in cancer: progress and perspective [J]. *Cancer Lett*, 2004, 215(1): 1-20.

[28] BURR N E, TALBOYS R J, SAVVA S, et al. Aspirin may prevent cholangiocarcinoma: a case-control study from the United kingdom[J]. *Dig Dis Sci*, 2014, 59(7): 1567-1572.

[29] LAPUMNUAYPOL K, TIU A, THONGPRAYOON C, et al. Effects of aspirin and non-steroidal anti-inflammatory drugs on the risk of cholangiocarcinoma: a meta-analysis[J]. *QJM*, 2019, 112(6): 421-427.

[30] ROTHWELL P M, FOWKES F G, BELCH J F, et al. Effect of daily aspirin on long-term risk of death due to cancer: analysis of individual patient data from randomised trials[J]. *Lancet*, 2011, 377(9759): 31-41.

[31] LØFLING L, STØER N C, NAFISI S, et al. Low-dose aspirin and risk of breast cancer: a Norwegian population-based cohort study of one million women[J]. *Eur J Epidemiol*, 2023, 38(4): 413-426.

[32] BLECHACZ B, GORES G J. Cholangiocarcinoma: advances in pathogenesis, diagnosis, and treatment [J]. *Hepatology*, 2008, 48(1): 308-321.

[33] LIU Z, ALSAGGAF R, MCGLYNN K A, et al. Statin use and reduced risk of biliary tract cancers in the UK clinical practice research datalink[J]. *Gut*, 2019, 68(8): 1458-1464.

[34] WU T, LENG J, HAN C, et al. The cyclooxygenase-2 inhibitor celecoxib blocks phosphorylation of Akt and induces apoptosis in human cholangiocarcinoma cells[J]. *Mol Cancer Ther*, 2004, 3(3): 299-307.