

非甾体抗炎药(NSAIDs)对结直肠肿瘤的预防价值

韩鸿俊, 李彦冬*

北华大学附属医院普外二科, 吉林 吉林

收稿日期: 2025年5月9日; 录用日期: 2025年6月2日; 发布日期: 2025年6月9日

摘要

非甾体抗炎药(Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs, NSAIDs)是一类不含有甾体结构的抗炎药, 代表药物阿司匹林, 临床上主要用于心脑血管缺血性疾病的一级预防与治疗。随着近年来研究的深入, 阿司匹林能够降低结直肠肿瘤的风险甚至显著降低病人的死亡率。美国预防服务工作组(USPSTF)发布一项建议, 将低剂量阿司匹林列为成人结直肠癌等多种肿瘤的二级预防措施。阿司匹林的这种作用可能通过抑制环氧化酶、抑制NF- κ B及抑制CDH1甲基化等机制实现。本文旨在对NSAIDs预防结直肠癌及其作用机制的研究进行综述。

关键词

非甾体抗炎药, 结直肠肿瘤, 预防

The Value of Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs (NSAIDs) in the Prevention of Colorectal Cancer

Hongjun Han, Yandong Li*

The Second Department of General Surgery, Affiliated Hospital of Beihua University, Jilin Jilin

Received: May 9th, 2025; accepted: Jun. 2nd, 2025; published: Jun. 9th, 2025

Abstract

Non-steroidal anti-inflammatory Drugs (Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs, NSAIDs) are a class

*通讯作者。

文章引用: 韩鸿俊, 李彦冬. 非甾体抗炎药(NSAIDs)对结直肠肿瘤的预防价值[J]. 临床医学进展, 2025, 15(6): 530-536.
DOI: 10.12677/acm.2025.1561757

does not contain the structure of the steroidal anti-inflammatory drug, on behalf of the drug aspirin, clinically is mainly used for the primary prevention and treatment of ischemic cerebrovascular disease. With the deepening of the research in recent years, aspirin can reduce the risk of colorectal cancer or even significantly reduce mortality in patients. The U.S. Preventive Services Task Force (USPSTF) issued a recommendation for listing low-dose aspirin as a secondary prevention measure for a variety of tumors, including colorectal cancer, in adults. This effect of aspirin may be achieved through the inhibition of cyclooxygenase, NF- κ B and CDH1 methylation. The purpose of this paper is to study of NSAIDs to prevent colorectal cancer and its mechanism of action were reviewed.

Keywords

NSAIDs, Colorectal Cancer, Prevention

Copyright © 2025 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. 引言

结直肠癌(CRC)是全球第三高的癌症诊断发病率(8%), 占癌症相关死亡的 8~9%, 使其成为第三大最常见的癌症死亡原因[1]。尽管在早期诊断、内分泌治疗、分子靶向药物、新辅助化疗的发展方面取得了重大进展, 但癌症依旧是世界导致死亡的主要原因, 结直肠癌是最常见的恶性肿瘤之一。根据国家癌症中心发布的 2023 全国癌症报告显示: 2016 年我国癌症新发病例 406.4 万, 其中结直肠癌发病人数为 40.8 万, 仅次于肺癌发病人数的 82.8 万, 发病率位居第二。结直肠癌发病率越来越高, 因此对全世界人类健康形成了巨大威胁。同时我们在结直肠癌的预防方面也进展显著, 比如非甾体抗炎药对结直肠癌的预防有一定的效果。

非甾体抗炎药(NSAIDs)是一类不含有甾体结构的解热镇痛抗炎药。这类药物包括阿司匹林、氯吡格雷、布洛芬等, 该类药物具有抗炎、止痛、退热和抗凝血等作用, 其代表药物阿司匹林又名乙酰水杨酸(Acetylsalicylic Acid, ASA), 是一种水杨酸类非甾体抗炎药。它能够抑制血栓素 A₂ (Thromboxane, TXA₂) 的促血小板凝集作用, 发挥抗血小板作用[2]。阿司匹林不仅在心脑血管缺血性疾病方面效果显著, 随着研究的深入, 在结直肠癌预防方面也有不错的效果, 根据阿司匹林对大肠癌发病率和死亡率的长期影响: 5 项随机试验的 20 年随访[3]研究显示: 长期规律服用阿司匹林可以有效地降低结直肠癌发生率。本文旨在非甾体抗炎药对结直肠癌预防价值及作用机制进行综述。

2. 非甾体抗炎药对结直肠癌的预防作用

尽管阿司匹林被推荐用于预防和治疗结肠直肠癌, 但其益处大于风险的具体个体还没有明确的定义, 在临床对照试验方面也缺乏足够的证据支持其作用。

2.1. 阿司匹林在抗结直肠癌方面的循证医学证据

阿司匹林主要用于心脑血管缺血性疾病的治疗, 但随着研究的深入, 阿司匹林对癌症预防等方面有着较好的作用, 总体而言, 阿司匹林对结直肠癌有着显著效果。Ko-Chao 等[4]进行一项基于美国全国住院患者样本, 研究长期服用阿司匹林对结直肠癌患病率地影响。总患者量为 3,490,226 人, 长期使用阿司匹林的患者比未服用阿司匹林的患者年龄更大, 在男性, 白色人种, 体重指数超过 30 kg/m², 吸烟、酗

酒, 消化器官恶性肿瘤家族史, 并有 PCI/CABG/瓣膜手术等方面比例更大。长期服用阿司匹林与 CRC 诊断风险降低相关(OR, 0.55; 95% CI 0.53~0.57)。美国人(≥ 50 岁)长期服用阿司匹林有较低的 CRC。这种保护作用不受年龄、性别、种族、BMI 和吸烟状况的影响。最近的研究是 2017 年 Giampieri 等[5]的一项随机对照研究显示, 所有 66 例采用卡培他滨联合瑞格菲尼和 TAS-102 治疗的转移性结直肠癌病人中, 阿司匹林组的病情控制率显著高于非阿司匹林组(80%比 30%, $P < 0.001$), 并且阿司匹林组病人的生存率显著高于非阿司匹林组(14.7 比 8.7 月; HR = 0.43; 95% CI 0.26~0.72; $P = 0.0023$), 显示阿司匹林能够明显改善转移性结直肠癌预后。总体上来讲, 服用阿司匹林可以降低 CRC 的检查率、发生率、转移率等。

2.2. 对非甾体抗炎药的种类、剂量、服用时间的效果分析

非甾体抗炎药对结直肠癌的预防作用在不同情况下, 有着不同的效果, 所以我们要对非甾体抗炎药的种类, 剂量, 服用时间长短所带来的不同疗效有一定的认知。高雪芹等[6]对非甾体类抗炎药对肠息肉及结、直肠癌保护作用的病例对照研究显示: 284 例病人中肠息肉 37 例, 结肠癌 105 例, 直肠癌 142 例。对照组 66 例。NSAIDs、ASA、布洛芬、舒林酸、吡氧噻嗪及非普拉宗类可使患肠息肉、结肠癌及直肠癌的危险度明显下降, 具有保护作用, 但服用 NSAIDs 的研究对象患结直肠癌的概率更低, 即使患病, 结直肠癌也大多处于早期, 高分化阶段, 危险性较低。John A 等[7]进行的阿司匹林预防结直肠腺瘤的随机试验中, 在安慰剂组(372)中, 至少有 47.1% 的患者被诊断出一个结直肠腺瘤, 每天服用 81 毫克阿司匹林(377)中有 38.3% 的患者被诊断出一个结直肠腺瘤, 每天服用 325 毫克阿司匹林(372)中有 45.1% 的患者被诊断出一个结直肠腺瘤。相对来说, 每天服用 81 毫克阿司匹林的患者有较低概率患结直肠癌, 低剂量阿司匹林对大肠腺瘤的发生有一定的化学预防用。Sara Nafisi 等[8]采用来自挪威肠癌筛查的 50~74 岁普通人群(64,889)的柔性乙状结肠镜或粪便免疫化学测试(FIT)用以研究阿司匹林使用和检测 CRC 和两种结直肠癌前体: 腺瘤和晚期锯齿状病变(ASL)之间的关联。(三个模型: 癌症和腺瘤; 锯齿状息肉; 晚期和非晚期锯齿状息肉)与不使用阿司匹林相比, 使用阿司匹林或短期使用阿司匹林(< 3 年)与结直肠癌检测无关。长期使用阿司匹林(> 3 年)的与结肠癌 CRC 的低检出率有关。在乙状结肠镜检查组中, 长期使用阿司匹林与不使用阿司匹林相比, 对任何腺瘤、锯齿状息肉、非晚期锯齿状息肉的检出率都较低。可以得出结果, 未规律服用非甾体抗炎药或服用非甾体抗炎药时间较短(< 3 年)的患者患结直肠癌的概率较高, 而规律长期服用非甾体抗炎药(> 3 年)的研究对象患结直肠癌的概率较低。所以规律长期服用非甾体抗炎药可有效降低患结直肠癌的发生。

综上所述, 非甾体抗炎药相对其他药物而言, 有较好的预防价值肠癌发生的效果, 低剂量的阿司匹林对结直肠癌预防效果要优于高剂量阿司匹林, 长期使用阿司匹林要比短期使用阿司匹林和不适用阿司匹林对结直肠癌的检出率低。总之, 长期服用低剂量非甾体抗炎药可有效预防结直肠癌的发生。

2.3. ASA 对家族性腺瘤性息肉病(FAP)和结肠癌复发率的预防作用

家族性腺瘤性息肉病(FAP)是一种非常罕见的常染色体显性遗传性疾病, 其特征是在大肠中发生许多腺瘤。据报道, 有一半的患者在 40 岁时结直肠息肉发展为腺癌[9]。仅有两篇研究对 ASA 给与家族性腺瘤性息肉病(FAP)患者的预防提出了依据。Hideki Ishikawa 等[10]对 34 名日本人进行关于家族性腺瘤性息肉病(FAP)临床试验研究, 与阿司匹林组(17 人)相比, 安慰剂组(17 人)的结直肠息肉平均直径的增加往往更大, 反应比¹为 2.33(95%置信区间: 0.72~7.55)。干预后, 阿司匹林组息肉数量小于安慰组, 阿司匹林组的息肉高度有更大的下降趋势, 反应比为 2.0。John Burn 等[11]对有家族性腺瘤性息肉病(FAP)的 133 例患者进行临床实验研究发现, 与非阿司匹林组相比, 阿司匹林组中最大息肉的大小显著减少, 阿司匹林组比非阿司匹林组总立方最密堆积(CCP, 增殖状态评估)增加 37% ($P^{1/4} < 0.05$), Ki67 (mib1 阳性细胞

¹ 反应比: 阿司匹林反应率(息肉减少的受试者数量/总数)/安慰剂反应率(息肉减少的受试者数量/总数)。

数)结果无统计学意义($P^{1/4} > 0.05$)。对于已经进行结直肠癌手术的患者,要防止结直肠癌的复发,阿司匹林也有一定的作用。Robert S 等[12]对 635 名既往结直肠癌患者进行研究分析,大多数结直肠癌是由良性腺瘤引起的,腺瘤已被用作预防试验的替代终点。在腺瘤数量方面,阿司匹林组(317)的平均($\pm$ SD)数量低于安慰剂组(318) (0.30 ± 0.87 vs. 0.49 ± 0.99 , $P = 0.003$)。阿司匹林组发生新的腺瘤的相对风险明显低于安慰剂组(相对风险为 0.65; 95%置信区间为 0.46 至 0.91)。阿司匹林组检测首次腺瘤的时间比安慰剂组长(检测新息肉的危险比 0.64; 95%置信区间 0.43 至 0.94; $P = 0.022$)。每日使用阿司匹林与显著降低既往结直肠癌患者结直肠腺瘤的发生率相关,阿司匹林延缓了腺瘤的发生。RICHARD 等[13]招募了 945 名志愿者(6 月前做过腺瘤切除手术),其中 853 人(90.3%)接受了二次结肠镜检查,比较阿司匹林和非阿司匹林治疗患者的腺瘤复发风险,从安慰剂组的 28.9%,降低到阿司匹林治疗患者的 22.8%(相对风险为 0.79, 95%置信区间为 0.63~0.99)。出现进展性结肠直肠腺瘤中 9.4%在服用阿司匹林的患者中,15%出现在服用安慰剂的患者中(相对风险为 0.63, 95%置信区间为 0.43~0.91)。总之,试验表明,在接受结肠镜监测的结直肠腺瘤患者中,服用阿司匹林(300 mg/day)而不是叶酸(0.5 mg/day)可以降低腺瘤复发的风险,对晚期腺瘤的效果更大。刘军[14]等对口服阿司匹林预防结直肠腺瘤术后复发的临床研究进行了一项病例对照研究,实验组 132 患者,口服阿司匹林(100 mg/天);对照组 132 患者,服用维生素 C (100 mg/天)。两年内实验组复发率 7.7%小于对照组复发率 23.1% ($\chi^2 = 4.727$, $P = 0.020$)。而在息肉的组织学类型、息肉的大小、部位、个数、息肉的不典型增生程度及不良病理学特征方面并未见统计学差异。对于预期寿命可能复发的患者,高龄并不是停止腺瘤监测的原因[15]。对接受手术后的 427 例患者进行随访观察,较年轻的受者(年龄在 50 岁或以下),复发率为 19%; 20 例复发性腺瘤中有 18 例位于结肠远端。对于老年受试者(年龄超过 70 岁),复发率为 35%, 25 例复发性腺瘤中有 16 例发生在结肠近端。另外结果还显示首次筛查时切除的腺瘤的数量($P < 0.001$)被确定为复发的独立危险因素。

2.4. 结直肠癌非甾体抗炎药治疗获益的预测及可能预测指标

Patrignani 等[16]比较低剂量阿司匹林(100 mg/day, 持续 7 天)对 40 名接受 CRC 筛查的患者对给药后 7 h 和 24 h 环氧合酶(COX)-1)乙酰化程度的影响。在两组中,结肠和直肠黏膜中(平均 64%)的 COX-1 显著降低($P < 0.01$) (平均 75%)。这种效应与前列腺素 PGE2 水平和磷酸化的 S6 (p-S6)水平分别平均降低 46% ($P < 0.01$)和 35% ($P < 0.05$)相关。直肠黏膜 p-S6/S6 水平与 PGE2 显著($P < 0.01$)相关。低剂量阿司匹林在人结直肠黏膜中产生 COX-1 的长期乙酰化和 p-S6 的下调,这种作用会干扰早期结直肠癌的发生。可以认为 pS6 作为直肠癌非甾体抗炎药的预测指标。Enric 等[17]评价 PIK3CA 突变作为结直肠癌非甾体抗炎药治疗获益的预测指标, pik3ca 突变显示 KRAS 突变频率增加,诊断后定期服用阿司匹林可以延长突变型 PIK3CA 大肠癌患者的生存时间[18]。主要目的是验证肿瘤 PIK3CA 突变对无复发生存期(RFS)的影响。次要目的是根据 PIK3CA 突变评估 COX-2 抑制对总生存率(OS)的影响。在缺乏 PIK3CA 突变的肿瘤患者中,研究期间 681 名未使用阿司匹林的患者中 RFS (无复发生存期)事件数为 151 例,111 名经常服用阿司匹林的患者中为 22 例。在 pik3ca 突变的肿瘤队列中,90 例未使用阿司匹林的患者中有 23 例出现结直肠癌复发,而 14 例经常使用阿司匹林的患者没有复发。分析证实,肿瘤 PIK3CA 突变与使用阿司匹林治疗 RFS 之间存在显著的相互作用。据报道,在肿瘤 COX-2 表达高水平的患者中使用阿司匹林的益处更大[19],定期服用阿司匹林似乎可以降低 COX-2 过度表达的结直肠癌的风险,但不能降低 COX-2 表达较弱或不表达的结直肠癌的风险[20]。没有证据表明血浆 LXA4 (血浆脂质蛋白 A4)或 RvD1 (溶解蛋白 D1)与结直肠腺瘤发生风险降低相关[18],但提示 LXA4 可能在男性和女性之间存在差异。Marilena 等[21]设计了一项随机、II 期、双盲、安慰剂对照、多中心、 2×2 因子生物标志物研究,使用低剂量阿司匹林 I~III 期结直肠癌患者进行三级预防,实验对象是手术后,160 名 I~III 期结直肠癌患者。主要终点生物

标志物是结肠近端和远端未受影响黏膜中核因子 κ B (NF- κ B) IHC 表达的变化。NF- κ B 并不是一个有效的结直肠癌临床终点,但在肿瘤的起始和进展中起着关键作用,并且已知在结直肠癌中持续地被激活[22]。其他生物标志物包括:1) 循环 IL-6、CRP、VEGF 的测量;2) 组织中 pS6K、p53、 β -连环蛋白、PI3K 的 IHC 表达;3) 评估 1 年后腺瘤的发生情况。为了能够更广泛地采用以阿司匹林为基础的化学预防策略需要人类数据来明确最佳剂量和作用模式,David 等[23]来实现这一目标。将目标人群分为对照组,低剂量阿司匹林组(81 mg/day),高剂量阿司匹林组(325 mg/day)。首要观察目标:尿中前列腺素代谢物(PGE-M)²;次要观察目标:血浆 MIC-1³、一种炎症生物标志物;TCF7L2/TCF4 结合在结肠上皮细胞的 8q24 CRC 风险位点;唾液和粪便中与结直肠癌相关的细菌群和产品。

3. 阿司匹林对结直肠癌的主要作用机制

3.1. 阿司匹林在 COX 生物途径的作用

阿司匹林改变最显著的途径之一是由环加氧酶(COX)催化的,也被称为前列腺素内过氧化物合成酶(PTGS)。COX 通过 COX-1 和 COX-2 两种亚型介导从细胞膜花生四烯酸中生成前列腺素。COX-2 通过促炎与促增值:激活 EP 受体(EP1-4),激活 PI3K/Akt 和 MAPK 通路,抑制细胞凋亡,促进增殖;血管生成:上调 VEGF 和 FGF 表达;免疫抑制:PGE₂诱导 Treg 细胞分化和 MDSCs 募集,抑制 CD8⁺ T 细胞活性;促进肿瘤血管生成包括结直肠癌在内的许多癌症组织中过表达,导致前列腺素的过度产生,特别是促进癌细胞生长的前列环素和 PGE2 [20] [24] [25]。然而,有报道称,COX-2 并不是在所有的癌症组织中都有表达,而阿司匹林是一种较弱的 COX-2 抑制剂[26]。相比之下,阿司匹林是一种血小板 COX-1 的不可逆抑制剂(由于该药物具有独特的能力酰化酶催化口袋中的丝氨酸残基),这是血小板活化所需的 COX 亚型[27]-[29],COX-1 在正常肠黏膜中组成性表达,部分研究提示其可能通过血小板活化促进肿瘤转移,NSAIDs 对 COX-1 的抑制可能减少血小板介导的微环境重塑。

3.2. 阿司匹林在非 COX 生物途径的作用

NF- κ B 作为一个转录因子蛋白家族,许多参与免疫、炎症反应及与细胞凋亡有关的分子均受其调控,Mitali Chatto padhyay 等研究了在体内和体外试验中 NSAIDs 对 NF- κ B 的抑制,指出 NF- κ B 抗凋亡、促细胞增殖和免疫激活功能是导致正常细胞恶变的潜在因素。一氧化氮-阿司匹林能降低 NF- κ B 蛋白水平,同时阿司匹林亦可抑制 HT-29 人结肠癌细胞生长[30]。其他被阿司匹林诱导酰化改变的非 COX 生物途径包括:Ras/Raf、细胞外信号相关激酶(ERK)/MAPkinase、NF- κ B 和 MTOR 以及 trap 诱导的细胞凋亡[31]-[33]。此外,据报道,阿司匹林可注入 WNT、环 amp 蛋白激酶 A (cAMP-PKA)和 β -连环蛋白信号通路,从而抑制肿瘤发生[34]。因此,阿司匹林在上述酰化依赖和 COX 不依赖途径中的关键酶的独特能力可能有助于该药物显著的意想不到的抗癌活性。

4. 总结

结直肠癌发病率日益提高,已经日益威胁到人民的生命健康,目前结直肠癌的治疗方法已经极大丰

² 我们之前已经证明,阿司匹林对结直肠癌的影响,至少部分是通过抑制前列腺素内过氧化物合成酶-2 (PTGS-2; 或环氧合酶(COX)-2)来介导的,催化前列腺素 E2 (PGE2)的产生,导致诱导增殖、迁移和侵袭,促进血管生成,凋亡抵抗和调节肿瘤内的细胞和体液免疫。我们通过测量尿液中的主要代谢物 PGE-M (11-羟基-,9,15-二氧基-,2,3,4,5-四烷醇-前列腺素-1,20-二氧基酸)来估计前列腺素的整体张力。该方法被广泛认为是定量体内系统 PGE2 产生的最有效的方法。诊断前的 PGE-M 水平与结直肠癌和腺瘤的风险相关。观测是否阿司匹林可抑制 PGE-M 的产生显示低腺瘤风险。

³ 循环炎症细胞因子 MIC-1 [也称为生长分化因子 15 (GDF-15)、胎盘骨形态发生蛋白(PLAB)、前列腺来源因子(PDF)], MIC-1 也与癌症有关,包括前列腺癌、甲状腺癌、胰腺癌和结肠癌、和复发性腺瘤。实验证据表明, MIC-1 作为人类转化生长因子- β (TGF β 1)超家族的成员,可能在癌变中发挥特定的作用。血浆 MIC-1 作为一种生物标志物的潜力,以确定可能从阿司匹林中获不同化学预防益处的人群亚群。需要进行随机研究来确定阿司匹林(81 mg/day 或 325 mg/day)是否能特异性地降低 MIC-1 的水平致较低的结直肠肿瘤发生率。

富, 但对结直肠癌的预防越来越重要。以阿司匹林为代表的非甾体抗炎药对结直肠癌发生的预防有良好的效果。服用阿司匹林可以降低 CRC 的检查率、发生率、转移率, 又对非甾体抗炎药的种类、剂量、服用时间多个角度分析其对结直肠癌发生的重要影响。有结直肠癌家族史或 ASA 家族性腺瘤性息肉病的特殊人群建议长期有规律地服用非甾体抗炎药, 同时有结直肠癌病史的患者也应长期规律服用非甾体抗炎药, 但是对于凝血功能障碍等血液疾病的患者, 对于非甾体抗炎药有相关过敏史的患者要禁用或慎用。目前对于非甾体抗炎药预防结直肠癌尚未普及, 至于具体效果仍需要更多的临床证据。我们不仅要聚焦于单纯的阿司匹林预防结直肠癌, 同时也要关注非甾体抗炎药的其他效果, 比如非甾体抗炎药对心血管系统的影响。对于患有心血管疾病或血液病的复杂人群我们需要为其制定具体详细的治疗方案, 我们也要参考其他的预防结直肠癌的措施, 进行多角度预防治疗。总之对于相关的方案, 我们仍需加深研究。

本综述表明非甾体抗炎药对结直肠癌的发生有一定的预防价值, 又阐述了相关观察指标以便于进一步做相关研究。然而, 为了更好地描述非甾体抗炎药对结直肠癌预防的价值及临床上对相关研究的应用, 更好地为患者服务, 仍需要进一步的研究。

参考文献

- [1] Siegel, R.L., Miller, K.D., Wagle, N.S. and Jemal, A. (2023) Cancer Statistics, 2023. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, **73**, 17-48. <https://doi.org/10.3322/caac.21763>
- [2] 徐璟, 孙国平. 低剂量阿司匹林预防结直肠癌的研究进展[J]. 安徽医药, 2019, 23(9): 1697-1700.
- [3] Rothwell, P.M., Wilson, M., Elwin, C., Norrving, B., Algra, A., Warlow, C.P., *et al.* (2010) Long-Term Effect of Aspirin on Colorectal Cancer Incidence and Mortality: 20-Year Follow-Up of Five Randomised Trials. *The Lancet*, **376**, 1741-1750. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(10\)61543-7](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(10)61543-7)
- [4] Lee, K., Chung, K., Chen, H., Cheng, K., Wu, K. and Song, L. (2023) Potential Beneficial Effects of Long-Term Aspirin Use on the Prevalence of Colorectal Cancer: A Population-Based Study of the US Nationwide Inpatient Sample. *Cancer Causes & Control*, **35**, 477-486. <https://doi.org/10.1007/s10552-023-01803-x>
- [5] Giampieri, R., Restivo, A., Pusceddu, V., Del Prete, M., Maccaroni, E., Bittoni, A., *et al.* (2017) The Role of Aspirin as Antitumoral Agent for Heavily Pretreated Patients with Metastatic Colorectal Cancer Receiving Capecitabine Monotherapy. *Clinical Colorectal Cancer*, **16**, 38-43. <https://doi.org/10.1016/j.clcc.2016.07.011>
- [6] 高雪芹, 孙素玲, 孙方利, 等. 非甾体类抗炎药对肠息肉及结、直肠癌保护作用的病例对照研究[J]. 中华预防医学杂志, 2002(5): 45-48.
- [7] Baron, J.A., Cole, B.F., Sandler, R.S., Haile, R.W., Ahnen, D., Bresalier, R., *et al.* (2003) A Randomized Trial of Aspirin to Prevent Colorectal Adenomas. *New England Journal of Medicine*, **348**, 891-899. <https://doi.org/10.1056/nejmoa021735>
- [8] Nafisi, S., Randel, K.R., Støer, N.C., Veierød, M.B., Hoff, G., Holme, Ø., *et al.* (2023) Association between Use of Low-Dose Aspirin and Detection of Colorectal Polyps and Cancer in a Screening Setting. *Digestive and Liver Disease*, **55**, 1126-1132. <https://doi.org/10.1016/j.dld.2023.01.156>
- [9] Iwama, T., Tamura, K., Morita, T., Hirai, T., Hasegawa, H., Koizumi, K., *et al.* (2004) A Clinical Overview of Familial Adenomatous Polyposis Derived from the Database of the Polyposis Registry of Japan. *International Journal of Clinical Oncology*, **9**, 308-316. <https://doi.org/10.1007/s10147-004-0414-4>
- [10] Ishikawa, H., Wakabayashi, K., Suzuki, S., Mutoh, M., Hirata, K., Nakamura, T., *et al.* (2012) Preventive Effects of Low-dose Aspirin on Colorectal Adenoma Growth in Patients with Familial Adenomatous Polyposis: Double-Blind, Randomized Clinical Trial. *Cancer Medicine*, **2**, 50-56. <https://doi.org/10.1002/cam4.46>
- [11] Burn, J., Bishop, D.T., Chapman, P.D., Elliott, F., Bertario, L., Dunlop, M.G., *et al.* (2011) A Randomized Placebo-Controlled Prevention Trial of Aspirin and/or Resistant Starch in Young People with Familial Adenomatous Polyposis. *Cancer Prevention Research*, **4**, 655-665. <https://doi.org/10.1158/1940-6207.capr-11-0106>
- [12] Sandler, R.S., Halabi, S., Baron, J.A., Budinger, S., Paskett, E., Keresztes, R., *et al.* (2003) A Randomized Trial of Aspirin to Prevent Colorectal Adenomas in Patients with Previous Colorectal Cancer. *New England Journal of Medicine*, **348**, 883-890. <https://doi.org/10.1056/nejmoa021633>
- [13] Logan, R.F.A., Grainge, M.J., Shepherd, V.C., Armitage, N.C. and Muir, K.R. (2008) Aspirin and Folic Acid for the Prevention of Recurrent Colorectal Adenomas. *Gastroenterology*, **134**, 29-38. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2007.10.014>

- [14] 刘军, 赵妙, 何均辉, 等. 口服阿司匹林预防结直肠腺瘤行内镜切除术后复发的临床研究[J]. 消化肿瘤杂志(电子版), 2016, 8(2): 81-85.
- [15] Pommergaard, H., Burcharth, J., Rosenberg, J. and Raskov, H. (2016) Advanced Age Is a Risk Factor for Proximal Adenoma Recurrence Following Colonoscopy and Polypectomy. *Journal of British Surgery*, **103**, e100-e105. <https://doi.org/10.1002/bjs.10069>
- [16] Patrignani, P., Sacco, A., Sostres, C., Bruno, A., Dovizio, M., Piazzuelo, E., *et al.* (2017) Low-Dose Aspirin Acetylates Cyclooxygenase-1 in Human Colorectal Mucosa: Implications for the Chemoprevention of Colorectal Cancer. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, **102**, 52-61. <https://doi.org/10.1002/cpt.639>
- [17] Domingo, E., Church, D.N., Sieber, O., Ramamoorthy, R., Yanagisawa, Y., Johnstone, E., *et al.* (2013) Evaluation of *pik3ca* Mutation as a Predictor of Benefit from Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drug Therapy in Colorectal Cancer. *Journal of Clinical Oncology*, **31**, 4297-4305. <https://doi.org/10.1200/jco.2013.50.0322>
- [18] Fedirko, V., McKeown-Eyssen, G., Serhan, C.N., Barry, E.L., Sandler, R.S., Figueiredo, J.C., *et al.* (2017) Plasma Lipoxin A₄ and Resolvin D1 Are Not Associated with Reduced Adenoma Risk in a Randomized Trial of Aspirin to Prevent Colon Adenomas. *Molecular Carcinogenesis*, **56**, 1977-1983. <https://doi.org/10.1002/mc.22629>
- [19] Chan, A.T. (2009) Aspirin Use and Survival after Diagnosis of Colorectal Cancer. *JAMA*, **302**, 649-658. <https://doi.org/10.1001/jama.2009.1112>
- [20] Chan, A.T., Ogino, S. and Fuchs, C.S. (2007) Aspirin and the Risk of Colorectal Cancer in Relation to the Expression of COX-2. *New England Journal of Medicine*, **356**, 2131-2142. <https://doi.org/10.1056/nejmoa067208>
- [21] Petrer, M., Paleari, L., Clavarezza, M., Puntoni, M., Caviglia, S., Briata, I.M., *et al.* (2018) The ASAMET Trial: A Randomized, Phase II, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multicenter, 2 × 2 Factorial Biomarker Study of Tertiary Prevention with Low-Dose Aspirin and Metformin in Stage I-III Colorectal Cancer Patients. *BMC Cancer*, **18**, Article No. 1210. <https://doi.org/10.1186/s12885-018-5126-7>
- [22] Yu, H., Yu, L., Yang, Y., Luo, H., Yu, J., Meier, J.J., *et al.* (2003) Increased Expression of RelA/Nuclear Factor- κ B Protein Correlates with Colorectal Tumorigenesis. *Oncology*, **65**, 37-45. <https://doi.org/10.1159/000071203>
- [23] Drew, D.A., Chin, S.M., Gilpin, K.K., Parziale, M., Pond, E., Schuck, M.M., *et al.* (2017) Aspirin Intervention for the Reduction of Colorectal Cancer Risk (ASPIRED): A Study Protocol for a Randomized Controlled Trial. *Trials*, **18**, Article No. 50. <https://doi.org/10.1186/s13063-016-1744-z>
- [24] Cha, Y.I. and DuBois, R.N. (2007) NSAIDs and Cancer Prevention: Targets Downstream of COX-2. *Annual Review of Medicine*, **58**, 239-252. <https://doi.org/10.1146/annurev.med.57.121304.131253>
- [25] Chulada, P.C., Loftin, C.D., Winn, V.D., Young, D.A., Tian, H.F., Eling, T.E., *et al.* (1996) Relative Activities of Retrovirally Expressed Murine Prostaglandin Synthase-1 and -2 Depend on Source of Arachidonic Acid. *Archives of Biochemistry and Biophysics*, **330**, 301-313. <https://doi.org/10.1006/abbi.1996.0257>
- [26] Drew, D.A. and Chan, A.T. (2021) Aspirin in the Prevention of Colorectal Neoplasia. *Annual Review of Medicine*, **72**, 415-430. <https://doi.org/10.1146/annurev-med-060319-120913>
- [27] Wargovich, M.J., Jimenez, A., McKee, K., Steele, V.E., Velasco, M., Woods, J., *et al.* (2000) Efficacy of Potential Chemopreventive Agents on Rat Colon Aberrant Crypt Formation and Progression. *Carcinogenesis*, **21**, 1149-1155. <https://doi.org/10.1093/carcin/21.6.1149>
- [28] VANE, J.R. (1971) Inhibition of Prostaglandin Synthesis as a Mechanism of Action for Aspirin-Like Drugs. *Nature New Biology*, **231**, 232-235. <https://doi.org/10.1038/newbio231232a0>
- [29] Vane, J.R. (1983) Adventures and Excursions in Bioassay—The Stepping Stones to Prostacyclin. *Postgraduate Medical Journal*, **59**, 743-758. <https://doi.org/10.1136/pgmj.59.698.743>
- [30] Chattopadhyay, M., Goswami, S., Rodes, D.B., Kodala, R., Velazquez, C.A., Boring, D., *et al.* (2010) No-Releasing NSAIDs Suppress NF- κ B Signaling *in Vitro* and *in Vivo* through S-Nitrosylation. *Cancer Letters*, **298**, 204-211. <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2010.07.006>
- [31] Guo, J., Zhu, Y., Yu, L., Li, Y., Guo, J., Cai, J., *et al.* (2021) Aspirin Inhibits Tumor Progression and Enhances Cisplatin Sensitivity in Epithelial Ovarian Cancer. *PeerJ*, **9**, e11591. <https://doi.org/10.7717/peerj.11591>
- [32] Guo, H., Liu, J., Ben, Q., Qu, Y., Li, M., Wang, Y., *et al.* (2016) The Aspirin-Induced Long Non-Coding RNA OLA1P2 Blocks Phosphorylated STAT3 Homodimer Formation. *Genome Biology*, **17**, Article No. 24. <https://doi.org/10.1186/s13059-016-0892-5>
- [33] Wu, Y., Wang, X., Xu, F., Zhang, L., Wang, T., Fu, X., *et al.* (2020) The Regulation of Acetylation and Stability of HMGA2 via the HBXIP-Activated Akt-PCAF Pathway in Promotion of Esophageal Squamous Cell Carcinoma Growth. *Nucleic Acids Research*, **48**, 4858-4876. <https://doi.org/10.1093/nar/gkaa232>
- [34] Drew, D.A. and Chan, A.T. (2021) Aspirin in the Prevention of Colorectal Neoplasia. *Annual Review of Medicine*, **72**, 415-430. <https://doi.org/10.1146/annurev-med-060319-120913>