DOI：10.12287/j.issn.2096-8965.20250203

环境因素在肝内胆管癌发生发展中作用的初步探讨

覃德龙，唐玥，李宗龙，陈家璐，汤朝晖*，全志伟

（上海交通大学医学院附属新华医院普通外科，上海 200092）

【摘要】肝内胆管癌（ICC）是一种发病率持续上升且预后不良的恶性肿瘤，其发生发展与多种环境因素密切相关。外部环境因素如寄生虫感染、胆管结石、肝炎病毒、非酒精性脂肪肝及环境毒素，以及内部环境因素如基因突变、代谢异常、炎症、肿瘤微环境及肠道菌群紊乱，均在ICC中发挥重要作用。环境因素应作为整体概念纳入肿瘤发病机制研究，而非局限于单一因素。早发型肝内胆管癌（EOICC）与环境因素的关系尤为突出，提示其在肿瘤年轻化趋势中的关键作用。基于环境因素的ICC防治策略强调一级预防，包括改善公共卫生、推广健康生活方式及控制污染等。未来研究需深入探索环境因素与ICC的分子机制，为靶向治疗和预防提供科学依据。

【关键词】肝内胆管癌；环境因素；早发型肿瘤；致癌机制；环境肿瘤学；肿瘤预防

中图分类号：R735.7，R730.2　　**文献标识码：**A　　**文章编号：**2096-8965（2025）02-0014-07

Preliminary study on the role of environmental factors in the development of intrahepatic cholangiocarcinoma

Qin Delong, Tang Yue, Li Zonglong, Chen Jialu, Tang Zhaohui*, Quan Zhiwei

(Department of General Surgery, Xinhua Hospital Affiliated to Shanghai Jiao Tong University, School of Medicine, Shanghai 200092, China)

【Abstract】Intrahepatic cholangiocarcinoma (ICC) is a malignant tumor with increasing incidence and poor prognosis. Its development is closely associated with various environmental factors. External environmental factors such as parasitic infections, bile duct stones, hepatitis viruses, non-alcoholic fatty liver disease, and environmental toxins, as well as internal environmental factors including genetic mutations, metabolic abnormalities, inflammation, tumor microenvironment, and gut microbiota dysbiosis, play significant roles in ICC. Environmental factors should be considered as a holistic concept in the study of tumor pathogenesis, rather than being limited to individual factors. The relationship between early-onset intrahepatic cholangiocarcinoma (EOICC) and environmental factors is particularly notable, highlighting the critical role of environmental factors in the trend toward younger onset of tumors. Prevention strategies for ICC based on environmental factors emphasize primary prevention, including improving public health, promoting healthy lifestyles, and controlling pollution. Future research needs to delve deeper into the molecular mechanisms linking environmental factors and

收稿日期：2025-04-07；**修回日期：**2025-05-07

基金项目：国家自然科学基金项目（81772521）；上海交通大学医学院附属新华医院院级临床研究培育基金项目（17CSK06）；上海交通大学医学院多中心临床研究项目（DLY201807）

通信作者：汤朝晖（1968-），男，安徽绩溪人，主任医师，主要从事肝、胆良恶性疾病的临床和基础研究，E-mail：tzh1236@163.com

ICC, providing a scientific basis for targeted therapies and prevention.

【Keywords】 Intrahepatic cholangiocarcinoma; Environmental factors; Early-onset tumors; Carcinogenic mechanisms; Environmental oncology; Cancer prevention

0 引言

肝内胆管癌（Intrahepatic Cholangiocarcinoma，ICC）是一种起源于肝内胆管上皮细胞的恶性肿瘤，预后极差[1]。尽管其发病机制尚未完全阐明，但大量研究表明，环境因素在其发生发展中扮演着至关重要的角色。根据现有研究，70%～90%的肿瘤发生与环境因素密切相关[2-7]，包括生活方式、污染物、职业暴露等非遗传因素。例如，吸烟和饮酒导致75%以上的食管癌或头颈癌[8-9]，饮食因素与75%的结直肠癌风险相关[10]，而幽门螺杆菌（*Helicobacter pylori*，*H. pylori*）感染可引发65%～80%的胃癌[11]。世界卫生组织在2020年强调，近半数肿瘤可以通过调整饮食等环境干预措施预防[12]。基于此，环境肿瘤学应运而生，其被定义为研究环境暴露与致癌物相互作用的学科[13-14]。

环境因素可分为外部和内部两大类[15-16]。外部环境因素主要包括化学污染物、辐射、病原体感染及不良生活习惯（如吸烟、饮酒）。内部环境因素则包括遗传易感性、免疫状态、代谢异常及肠道菌群等。两者的动态交互共同驱动肿瘤发生。近年早发型肿瘤发病率激增，提示环境暴露对年轻群体的影响不容忽视[17]。例如，近年来早发型肝内胆管癌（Early-Onset Intrahepatic Cholangiocarcinoma，EOICC）的发病率显著上升[18]。这一时期正是人类经济社会发生急骤变化的阶段，与肿瘤发生发展相关的环境、生活方式、微生物和肿瘤谱等因素发生了极大改变。这种时间重叠提示着环境因素在肿瘤年轻化趋势中可能发挥了复杂和多样化的作用。环境污染、生活方式改变以及肠道菌群失调等因素，可能通过慢性炎症、代谢紊乱和基因突变等机制，促进EOICC的发生。

因此，深入探讨环境因素在ICC发生发展中的作用，不仅有助于阐明其病因学机制，还为开发新的预防和干预策略提供科学依据。本文旨在结合现有研究进展，对环境因素在ICC发生发展中的作用进行初步探讨，涵盖外部环境和内部环境的影响机制，强调包括多种因素在内的、广泛的环境因素对ICC发生发展的整体影响，并特别探讨EOICC与环境因素的关系。此外，本文还提出基于环境因素干预的ICC防治策略，强调一级预防的重要性，并提出了改善公共卫生、推广健康生活方式、控制环境污染等综合干预措施。未来研究应进一步阐明环境因素与ICC的分子机制，为开发靶向治疗药物和预防策略提供科学依据。

1 ICC相关的危险环境因素及其作用机制

1.1 外部环境因素对ICC的影响

1.1.1 寄生虫

寄生虫感染，特别是肝吸虫感染，对ICC发生发展有显著影响。肝吸虫是一种食源性寄生虫，其成虫寄生在肝胆管或胆管内，引起严重的肝胆管损伤，进而导致DNA损伤，最终引发ICC[19]。据统计，肝吸虫感染者的胆管癌发病率是未感染患者的6～10倍，并且肝吸虫的感染流行程度与ICC发病率存在显著的正相关性[20]。在泰国北部肝吸虫流行最严重地区进行的研究已经证实，肝吸虫感染通过机械损伤、免疫反应和化学刺激等机制导致ICC[19]。肝吸虫及其虫卵长期、反复的慢性机械刺激引起胆管上皮腺瘤样增生和管壁结缔组织增生，同时激活Wnt/β-catenin和Notch等信号通路，促进细胞异常增殖。肝吸虫感染还会引发局部和全身性炎症反应，导致炎症因子（如IL-6、TNF-α）的过度表达，通过激活NF-κB和STAT3信号通路，抑制细胞凋亡并诱导上皮–间质转化[21]。此外，肝吸虫分泌的代谢产物和毒素（如蛋白酶和氧化应激产物）可直接损伤胆管上皮细胞的DNA，诱导基因突变和基因组不稳定性，进一步加速癌变。肝吸虫感染不仅通过直接损伤胆管上皮细胞，还通过改变肝脏微环境，如诱导慢性炎症、免疫抑制和代谢重编程，为ICC的发生提供有利条件。

1.1.2 胆管结石

胆管结石是ICC的另一个明确的高危环境因素，已经被多项研究证实[22]。胆管结石可显著增加ICC的发病率。从肝内胆管结石到ICC是一个慢性的阶梯式演变过程，此过程与结石的机械性刺激、慢性胆道炎症、胆汁淤积、胆管上皮异常增生、抑癌基因失活，及炎症因子过度表达等密切相关，是多因素作用的结果[23-24]。长期存在的胆管结石可通过抑癌基因*p16*失活、慢性炎症因子过表达、生长因子及受体过表达等生物学机制导致癌变[24]。此外，胆管结石常伴随细菌感染，细菌释放的内毒素

和外毒素通过诱导炎症因子的过度表达，并改变胆汁成分等，进一步促进胆管上皮细胞的损伤和癌变[24]。胆管结石通过多种机制协同作用，促进ICC的发生和发展，这些机制不仅包括直接的细胞损伤和炎症反应，还涉及信号通路的异常激活、基因突变和微环境的重塑，为ICC的形成提供了多重驱动力。

1.1.3 肝炎

肝炎，尤其是由乙型肝炎病毒（Hepatitis B Virus，HBV）和丙型肝炎病毒（Hepatitis C Virus，HCV）引起的肝炎，与ICC的发生发展有密切联系[25]。文献证据表明乙型肝炎是ICC的明确高危因素[26-27]。HBV和HCV感染可导致慢性肝炎，长期的炎症反应会损伤肝脏组织，促进肝纤维化和肝硬化，这些都是ICC发生的危险因素。此外，HBV中的X蛋白能够促进肿瘤细胞的增殖、侵袭和转移，影响血管形成，促进细胞凋亡和代谢重组，从而发挥其致癌作用[28]。病毒感染还可导致DNA损伤和基因突变，这些突变可能影响细胞的正常功能，导致细胞癌变[29]。肝炎病毒感染还会引起免疫系统的反应，并且改变了肝脏的微环境，这种慢性炎症环境中产生的细胞因子和化学信号可促进ICC的发生和发展[30]。

1.1.4 非酒精性脂肪肝

非酒精性脂肪肝又称代谢障碍相关性脂肪性肝病（Metabolic Associated Fatty Liver Disease，MAFLD），亦被认为是ICC发病相关的高危因素[31]。根据2017年发表的一项纳入了7项病例对照研究的Meta分析[32]，MAFLD显著增加了ICC的发病风险。该研究时间跨度为1999—2014年，覆盖了MAFLD高发的亚、欧、美洲多国，共涉及5 067例患者以及129 111名健康对照者。另一项研究[33]则进一步显示，MAFLD使ICC的发病风险增加了约3倍。近年来，MAFLD相关肝细胞癌受到广泛关注，但关于MAFLD相关ICC的研究仍相对较少。鉴于MAFLD明显增加了ICC的发病风险，应该重视代谢功能障碍相关性脂肪性肝病相关ICC的研究[31]。深入探索MAFLD相关ICC的发生发展和预后的机制，有助于从全身或肝脏代谢角度重新审视肝脏慢性疾病与恶性肿瘤之间的关系。

1.2 内部环境因素对ICC的影响

1.2.1 基因突变

在分子层面，ICC的发生发展与多种基因突变有关。研究表明，*TP53*、*KRAS*、*FGFR2*、*IDH1/2*和*BAP1*等基因的突变（融合）是导致ICC发生的主要驱动[34]。目前，针对上述基因的靶向药物开发已取得较大进展，在ICC靶向治疗中发挥了重要作用。此外，近40%的ICC患者存在有靶向开发潜力的基因改变，包括抑癌基因的丢失和致癌基因的扩增[35]。这些基因突变与细胞周期、药物代谢、炎症–感染等通路相关，进一步影响ICC的发生发展。

1.2.2 代谢改变

代谢模式的改变既是肿瘤的重要特征之一，也是导致肿瘤发生发展的重要原因，因为正常的代谢模式不足以支撑肿瘤发生发展过程所需要的大量营养及能量消耗。脂代谢模式的改变是ICC发生发展过程中尤其重要的一环，脂代谢相关的研究在明确ICC的发病机制和临床诊治应用中起重要作用[36-37]。

代谢改变与肿瘤的发生发展互为因果，阐明代谢改变影响ICC的作用机制，有望为ICC的治疗干预提供新的思路。近年来，脂代谢重编程在ICC发生发展中的作用日益受到关注，特别是从脂代谢模式改变的角度理解ICC的进展机制，为探索基于脂代谢调控的靶向治疗策略提供了重要方向。进一步揭示ICC代谢重编程的分子机制并开发针对性干预措施，将有助于拓展ICC的治疗途径。值得注意的是，在相同器官和相似促癌因素作用下，不同ICC病例可呈现显著差异的脂质代谢模式，这种异质性可能与其细胞起源的多样性密切相关。研究发现，环状RNA CircMBOAT2通过改变ICC的脂质代谢谱，促进了ICC的恶性进展[38]。CircMBOAT2上调导致脂代谢中的关键酶——脂肪酸合成酶显著上调；CircMBOAT2敲减后，与对照组相比，ICC肿瘤生长显著受抑制。CircMBOAT2稳定PTBP1以促进脂肪酸合成酶mRNA的细胞质输出，改变了ICC中的脂质代谢谱并调节氧化还原稳态，从而促进肿瘤生长。

1.2.3 肿瘤微环境

肿瘤微环境是指肿瘤细胞及其周围的免疫细胞、间质细胞、细胞外基质及活性介质构成的生态内环境，在ICC的发生和发展中起着至关重要的作用，其复杂性及多样性是造成免疫逃逸、促成肿瘤发展的关键环节。肿瘤微环境中的细胞群及其分泌的因子相互作用，导致细胞癌变、增殖、侵袭和转移。例如，ICC中的肿瘤微环境可以通过促进炎症、免疫逃避和细胞外基质重塑等机制支持肿瘤生长[39]。炎症细胞如巨噬细胞和中性粒细胞在肿瘤微环境中的活动可以促进肿瘤细胞的增殖和存活，同时抑制免疫系统对肿瘤的攻击。

ICC肿瘤微环境领域的一项研究[40]发现，脂代谢中的重要代谢基因*ALOX5*在ICC中显著上调，其上调可通过PI3K途径募集肿瘤相关巨噬细胞调节ICC免疫微环境，最终导致ICC的进展与侵袭。M2型巨噬细胞在ALOX5的调控下募集到肿瘤组织周围，进而引起ICC肿瘤微环境的重塑，最终导致ICC细胞生长能力、侵袭性显著增加。在ICC细胞中脂代谢关键基因*ALOX5*表达上调，其下游代谢产物LTB4分泌增多，与TAM表面的BLT1/BLT2结合，激活PI3K通路并促进TAM迁移，从而促进ICC进展。

1.3 内环境因素与外环境因素的协同作用

近年来，尽管环境肿瘤学领域吸引了越来越多研究机构和学者的关注，但该领域的研究依然处于发展的早期阶段。目前，对于肿瘤发生与发展中内外环境因素相互作用的系统性研究及其内在机制的探索，仍存在诸多未填补的空白。此外，大部分与肿瘤相关的环境危险因素的识别和筛查，目前还停留在流行病学研究的初步阶段。从机制上说，ICC在内外环境因素的共同影响下，经过一系列复杂的机制，最终导致肿瘤的发生和进展。单独研究某一因素的影响作用，显然是不够全面的。关于ICC中内外环境因素导致肿瘤发生发展的协同作用，尚未有成熟的研究可供参考。在此，笔者结合本团队过往关于该领域的研究与认识，对其做初步探讨。

ICC的发生与发展是一个复杂的过程，涉及多种内外环境因素的相互作用。尽管内外环境因素共同影响肿瘤的发生发展、具有协同作用，但更进一步看，外环境因素对肿瘤的影响往往都需要通过内环境因素才能发生。环境致癌因素通过多种机制影响肿瘤的发生发展，有学者提出了人类环境致癌因素的10个关键特征[41]，包括直接DNA损伤、基因组不稳定性、表观遗传调控、氧化应激、免疫抑制、信号通路异常、细胞永生化等强调了环境因素在内环境稳态失衡中的核心作用，为理解环境致癌机制提供了理论框架。可以看出，不论何种环境因素，致癌的关键在于是否会导致内环境产生足以打破原有稳态的致癌驱动。内环境因素，如遗传易感性、代谢异常和慢性炎症，为肿瘤的形成提供了基础条件。而外环境因素，包括寄生虫感染、有害化学物质暴露以及病毒感染等，通过影响内环境因素，进一步促进了肿瘤的发展。因此，虽然外部环境因素在肿瘤发生中起着触发作用，但内部环境因素在肿瘤发生和发展的机制上起着决定性的作用，是理解和治疗ICC的关键。

此外，既往ICC危险因素的研究大多聚焦于某一个具体因素，视角较为局限，忽略了ICC病因的复杂性。考虑到ICC是一种高度异质的恶性肿瘤，其发病可能是在多种不同因素的驱动下所导致的，因此，应该将包括内外环境因素作为一个整体的“环境因素”概念，探究广泛的环境因素改变在ICC发病中的重要作用，而不仅仅是局限于单一的因素。基于环境肿瘤学的理念，探究多种环境因素改变对ICC发病的驱动机制，有望为理解ICC发生发展提供全新的视角，推动相关研究进入新的高度。

2 从EOICC的角度剖析环境因素对肿瘤发生发展的影响

近年来，ICC的发病年龄出现了年轻化的趋势，国际上将确诊时年龄≤50岁的这部分ICC称为EOICC（早发型ICC），相应地把确诊时年龄>50岁的称为晚发性ICC（Late-Onset Intrahepatic Cholangiocarcinoma，LOICC）[42]。相关研究已经证明，EOICC与LOICC是两类截然不同的疾病类型，二者在流行病学、临床病理特征、预后结局，以及分子表达谱等方面存在显著差异[42-43]。EOICC的流行病学特征显示出与环境因素变化的显著相关性。过去30年间，EOICC发病率呈显著上升趋势[18]，而这与同期环境质量的改变呈明显同步性。这种现象在工业化进程快速的地区尤为突出。例如，中国EOICC病例占所有ICC的比例为22%[43]，显著高于日本3%～4%的平均水平[44]。这种时空分布特征提示了环境相关因素可能在EOICC发生发展中扮演重要角色。

EOICC通常缺乏LOICC所具有的经典风险因素，如原发性硬化性胆管炎、肝内胆管结石、寄生虫感染等。相反，吸烟、病毒感染、胆囊结石等环境相关的因素占比较高。另外，早发性胃肠道肿瘤的发病也被证实与环境和生活方式相关。从致病机制角度看，环境污染物通过多重途径影响肝内胆管上皮细胞的生物学行为。空气污染物中的多环芳烃和重金属等成分可经呼吸道进入人体循环系统，受污染水源中的有毒物质则直接作用于消化系统。这些外源性毒物在肝脏代谢过程中产生的活性氧簇可导致胆管上皮细胞DNA损伤，同时通过激活NF-κB等炎症通路诱发慢性胆管炎。值得注意的是，EOICC患者中合并乙肝病毒感染的比例显著高于LOICC患者，提示病毒感染与环境污染物可能产生协同致癌效应。在代谢因素方面，现代生活

方式改变导致的肥胖和糖尿病等代谢紊乱疾病，与非酒精性脂肪性肝病的发生发展密切相关，其潜在机制可能涉及脂肪毒性诱导的胆管上皮细胞凋亡障碍，以及脂肪组织分泌的促炎因子创造的肿瘤微环境。此外，胰岛素抵抗相关的高胰岛素血症可能通过激活IGF-1受体通路，促进胆管上皮细胞的异常增殖。最新研究开始关注环境因素对胆管微生物组的影响[45]。虽然目前针对EOICC的肠道菌群研究较少，但目前的主流观点认为，饮食、生活方式、环境和微生物组跟早发型癌症发病率增高密切相关[46]。已有证据表明胆管系统的局部菌群紊乱是造成肿瘤发生的重要原因[47]。

可以看出，环境因素对EOICC的发生发展有重要影响，并且这种影响可能呈现出多维度、多靶点的特征。目前对于这种影响的具体机制尚不明确，相关研究较少，有待后续进一步阐明。此外，未来研究也需要进一步揭示EOICC发病的时空分布特征，并明确特定环境危险因素与EOICC发生发展的剂量–效应关系和时间–效应关系，为肿瘤精准预防提供基础。

3 基于环境因素干预的肿瘤防治策略探讨

随着环境肿瘤学的持续发展，在不断阐明环境因素影响肿瘤发生发展相关机制的基础上，通过多学科交叉融合，将有助于实现环境肿瘤的实时动态监测、预警和干预管理，识别高危人群，探索环境肿瘤的危险因素，建立肿瘤防治的新模式。这种防治模式的核心在于通过环境干预管理，实现肿瘤的一级预防，从而有效降低发病率。

一级预防是指在肿瘤发生之前，通过采取有效措施减少或消除已知的肿瘤危险因素，以显著降低恶性肿瘤的发病率，从而减轻社会的肿瘤负担并提高医疗经济效益。据统计，全球53%的癌症死亡是可以避免的，其中2/3可以通过一级预防实现[48]。这一数据凸显了环境干预在肿瘤防治中的重要性。基于一级预防的理念，通过识别环境因素相关的ICC高危人群并实施个性化的环境干预策略，有望从源头上减少ICC的发病数，减轻全社会的疾病负担。具体而言，针对ICC的外部环境因素，改善公共卫生条件是减少寄生虫感染风险的关键措施，特别是在肝吸虫病高发地区，加强寄生虫防控和卫生教育尤为重要。此外，推广健康的生活方式，如减少饮酒和吸烟，可以有效降低与生活习惯相关的ICC风险。同时，控制环境污染，减少人群暴露于环境毒素（如工业化学品和职业致癌物）的机会，也是预防ICC的重要策略。在内部环境因素的干预方面，通过药物或生活方式的改变，调节代谢途径和肠道菌群的平衡，能够从代谢和免疫角度降低ICC的发生风险。例如，针对非酒精性脂肪肝患者的代谢干预不仅可以改善肝脏健康，还可能预防ICC。此外，针对基因突变和肿瘤微环境的靶向治疗为ICC的早期干预提供了新的方向。

综合来看，基于环境因素的ICC防治策略需要多层次的干预措施。在公共卫生层面，加强环境监测和污染控制是基础；在个体层面，推广健康生活方式和早期筛查是关键；在科研层面，深入探索环境致癌机制并开发靶向干预手段是未来发展的重点。通过多学科协作和综合干预，有望在降低ICC发病率的同时，提高患者的生活质量和生存率。未来，随着环境肿瘤学研究的不断深入和精准医学技术的发展，基于环境因素的肿瘤防治策略将更加完善和高效，为ICC及其他环境相关肿瘤的防控提供新的思路和方法。

4 总结及展望

环境因素在ICC的发生发展中扮演着重要角色，其通过多途径、多层次的协同作用促进肿瘤的形成和进展。内外环境因素的相互作用共同构成了ICC复杂的病因网络。近年来，EOICC的发病率显著上升，提示环境因素在年轻化趋势中可能发挥了更加复杂和多样化的作用。环境污染、生活方式改变以及肠道菌群失调等因素，可能通过慢性炎症、代谢紊乱和基因突变等机制，促进EOICC的发生。未来研究应进一步探索这些环境因素与EOICC之间的具体机制，为开发新的预防和干预策略提供科学依据。

尽管已明确了部分环境危险因素及其作用机制，但环境肿瘤学领域仍存在许多未解之谜。例如，环境因素如何通过表观遗传修饰调控ICC的发生发展？基因–环境相互作用在ICC中的具体机制是什么？代谢重编程如何影响ICC的进展和预后？这些问题亟待进一步探索。未来研究应重点关注以下几个方面：首先，深入探索环境因素与ICC的分子机制，特别是基因–环境相互作用和代谢重编程的具体途径，为开发新的治疗靶点提供理论基础。其次，开发基于环境危险因素的ICC早期诊断标志物，提高早期筛查和诊断的准确性，从而改善患者预后。此外，针对环境相关致癌机制，开发新的靶向治疗药物和干预策略，为ICC患者提供更有效的治疗选择。

在预防策略方面，应加强环境肿瘤的一级预防，通过改善公共卫生条件、推广健康生活方式和减少环境暴露，降低ICC的发病率。例如，在肝吸虫病高发地区加强寄生虫防控，减少饮酒和吸烟等不良生活习惯，以及严格控制工业污染和职业暴露等。最后，整合流行病学、分子生物学、环境科学和临床医学等多学科力量，构建环境肿瘤防治的新模式。通过多学科合作，可以更全面地理解环境因素在ICC中的作用机制，为开发综合防治策略提供科学依据。

通过机制研究、早期诊断、靶向干预、预防策略和多学科合作等多方面的努力，有望为ICC的预防、诊断和治疗提供新的思路和方法，最终降低ICC的发病率和死亡率。相信随着环境肿瘤学研究的不断深入，未来将在ICC的防治领域取得更多突破性进展。

参考文献

[1] 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.

[2] XUE Y, WANG L, ZHANG Y, et al. Air pollution: A culprit of lung cancer[J]. J Hazard Mater, 2022, 434: 128937.

[3] NARAYANAN D L, SALADI R N, FOX J L. Ultraviolet radiation and skin cancer[J]. Int J Dermatol, 2010, 49(9): 978-986.

[4] DOLL R, PETO R. The causes of cancer: Quantitative estimates of avoidable risks of cancer in the United States today[J]. J Natl Cancer Inst, 1981, 66(6): 1191-1308.

[5] TAUBES G. Epidemiology faces its limits[J]. Science, 1995, 269(5221): 164-169.

[6] WU S, POWERS S, ZHU W, et al. Substantial contribution of extrinsic risk factors to cancer development [J]. Nature, 2016, 529(7584): 43-47.

[7] ASHFORD N A, BAUMAN P, BROWN H S, et al. Cancer risk: Role of environment[J]. Science, 2015, 347 (6223): 727.

[8] GOLDSTEIN B Y, CHANG S C, HASHIBE M, et al. Alcohol consumption and cancers of the oral cavity and pharynx from 1988 to 2009: An update[J]. Eur J Cancer Prev, 2010, 19(6): 431-465.

[9] SHEIKH M, POUSTCHI H, POURSHAMS A, et al. Individual and combined effects of environmental risk factors for esophageal cancer based on results from the Golestan cohort study[J]. Gastroenterology, 2019, 156 (5): 1416-1427.

[10] KEUM N, GIOVANNUCCI E. Global burden of colorectal cancer: Emerging trends, risk factors and prevention strategies[J]. Nat Rev Gastroenterol Hepatol, 2019, 16(12): 713-732.

[11] YANG L, KARTSONAKI C, YAO P, et al. The relative and attributable risks of cardia and non-cardia gastric cancer associated with Helicobacter pylori infection in China: A case-cohort study[J]. Lancet Public Health, 2021, 6 (12): e888-e896.

[12] WORLD HEALTH ORGANIZATION. WHO report on cancer: Setting priorities, investing wisely and providing care for all[M]. Geneva: World Health Organization, 2020.

[13] KHUDOLEĬ V V, MIZGIREV I V. [Trends and perspectives in environmental oncology][J]. Vopr Onkol, 1997, 43(1): 116-119.

[14] 李玉民, 刘杰 . 环境肿瘤学的发展及现状[J]. 兰州大学学报(医学版), 2023, 49(10): 1-9.

[15] WU S, ZHU W, THOMPSON P, et al. Evaluating intrinsic and non-intrinsic cancer risk factors[J]. Nat Commun, 2018, 9(1): 3490.

[16] WILD C P. The exposome: From concept to utility[J]. Int J Epidemiol, 2012, 41(1): 24-32.

[17] UGAI T, SASAMOTO N, LEE H Y, et al. Is early-onset cancer an emerging global epidemic? Current evidence and future implications[J]. Nat Rev Clin Oncol, 2022, 19 (10): 656-673.

[18] DANPANICHKUL P, NG C H, TAN D J H, et al. The global burden of early-onset biliary tract cancer: Insight from the global burden of disease study 2019[J]. J Clin Exp Hepatol, 2024, 14(2): 101320.

[19] SIVANAND A, TALATI D, KALARIYA Y, et al. Associations of liver fluke infection and cholangiocarcinoma: A scoping review[J]. Cureus, 2023, 15(10): e46400.

[20] CLEMENTS O, ELIAHOO J, KIM J U, et al. Risk factors for intrahepatic and extrahepatic cholangiocarcinoma: A systematic review and meta-analysis[J]. J Hepatol, 2020, 72(1): 95-103.

[21] SMOUT M J, LAHA T, CHAIYADET S, et al. Mechanistic insights into liver-fluke-induced bile-duct cancer[J]. Trends Parasitol, 2024, 40(12): 1183-1196.

[22] 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.

[23] LI J, LU J, LV S, et al. Linoleic acid pathway disturbance contributing to potential cancerization of intrahepatic bile duct stones into intrahepatic cholangiocarcinoma[J]. BMC Gastroenterol, 2022, 22(1): 269.

[24] 魏妙艳, 吕立升, 汤朝晖, 等. 肝内胆管结石合并肝内胆管癌的研究进展[J]. 中华肝脏外科手术学电子杂志, 2016, 5(4): 201-205.

[25] 林培艺, 周学平, 陈志升, 等. HBV相关肝内胆管细胞癌致病机制的研究进展[J]. 中华肝胆外科杂志, 2014, 20(8): 617-620.

[26] FRAGKOU N, SIDERAS L, PANAS P, et al. Update on the association of hepatitis B with intrahepatic cholangiocarcinoma: Is there new evidence?[J]. World J Gastroenterol, 2021, 27(27): 4252-4275.

[27] LI M, LI J, LI P, et al. Hepatitis B virus infection increases the risk of cholangiocarcinoma: A meta-analysis and systematic review[J]. J Gastroenterol Hepatol, 2012, 27(10): 1561-1568.

[28] WANG C, YANG W, YAN H X, et al. Hepatitis B virus X (HBx) induces tumorigenicity of hepatic progenitor cells in 3, 5-diethoxycarbonyl-1, 4-dihydrocollidine-treated HBx transgenic mice[J]. Hepatology, 2012, 55(1): 108-120.

[29] AN J, KIM D, OH B, et al. Comprehensive characterization of viral integrations and genomic aberrations in HBV-infected intrahepatic cholangiocarcinomas[J]. Hepatology, 2022, 75(4): 997-1011.

[30] SHEN Y, XU S, YE C, et al. Proteomic and single-cell landscape reveals novel pathogenic mechanisms of HBV-infected intrahepatic cholangiocarcinoma[J]. iScience, 2023, 26(2): 106003.

[31] 李宗龙, 陈家璐, 唐玥, 等. 重视代谢功能障碍相关性脂肪性肝病相关肝内胆管癌的研究[J]. 中国普通外科杂志, 2024, 33(2): 176-183.

[32] WONGJARUPONG N, ASSAVAPONGPAIBOON B, SUSANTITAPHONG P, et al. Non-alcoholic fatty liver disease as a risk factor for cholangiocarcinoma: A systematic review and meta-analysis[J]. BMC Gastroenterol, 2017, 17(1): 149.

[33] PETRICK J L, YANG B, ALTEKRUSE S F, et al. Risk factors for intrahepatic and extrahepatic cholangiocarcinoma in the United States: A population-based study in SEER-Medicare[J]. PLoS One, 2017, 12(10): e0186643.

[34] HARDING J J, KHALIL D N, FABRIS L, et al. Rational development of combination therapies for biliary tract cancers[J]. J Hepatol, 2023, 78(1): 217-228.

[35] MERTERS J, LAMARCA A. Integrating cytotoxic, targeted and immune therapies for cholangiocarcinoma [J]. J Hepatol, 2023, 78(3): 652-657.

[36] 童焕军, 汤朝晖, 全志伟. 肝内胆管癌异常脂质代谢研究进展[J]. 中华肝脏外科手术学电子杂志, 2020, 9(6): 501-506.

[37] 魏妙艳, 汤朝晖, 全志伟. 代谢在肝内胆管癌发病机制及临床诊治中的研究进展[J]. 世界华人消化杂志, 2017, 25(33): 2929-2937.

[38] YU X, TONG H, CHEN J, et al. CircRNA MBOAT2 promotes intrahepatic cholangiocarcinoma progression and lipid metabolism reprogramming by stabilizing PTBP1 to facilitate FASN mRNA cytoplasmic export[J]. Cell Death Dis, 2023, 14(1): 20.

[39] MA L, HERNANDEZ M O, ZHAO Y, et al. Tumor cell biodiversity drives microenvironmental reprogramming in liver cancer[J]. Cancer Cell, 2019, 36(4): 418-430.e6.

[40] CHEN J, TANG Y, QIN D, et al. ALOX5 acts as a key role in regulating the immune microenvironment in intrahepatic cholangiocarcinoma, recruiting tumor-associated macrophages through PI3K pathway[J]. J Transl Med, 2023, 21(1): 923.

[41] SMITH M T, GUYTON K Z, GIBBONS C F, et al. Key characteristics of carcinogens as a basis for organizing data on mechanisms of carcinogenesis[J]. Environ Health Perspect, 2016, 124(6): 713-721.

[42] TSILIMIGRAS D I, HAN X, GUGLIELMI A, et al. Early onset intrahepatic cholangiocarcinoma: Clinical characteristics, oncological outcomes, and genomic / transcriptomic features[J]. Ann Surg Oncol, 2024, 31(5): 3087-3097.

[43] 覃德龙, 唐玥, 李宗龙, 等. 早发型肝内胆管癌的临床病理学特征及预后分析[J]. 中华外科杂志, 2025, 63(6): 500-507.

[44] ARIAKE K, UNNO M, YOSHIDA H, et al. Risk factors and characteristics of young patients with the biliary tract carcinoma: Results of a project study for biliary surgery by the Japanese Society of Hepato-Biliary-Pancreatic Surgery [J]. J Hepatobiliary Pancreat Sci, 2020, 27(9): 571-580.

[45] WANG Y, WANG Y, ZHAO Q, et al. Impact of low-level exposure to antibiotics on bile acid homeostasis in adults: Implication for human safety thresholds[J]. Ecotoxicol Environ Saf, 2024, 279: 116451.

[46] POMYEN Y, CHAISAINGMONGKOL J, RABIBHADANA S, et al. Gut dysbiosis in Thai intrahepatic cholangiocarcinoma and hepatocellular carcinoma[J]. Sci Rep, 2023, 13(1): 11406.

[47] MIMA K, HAMADA T, INAMURA K, et al. The microbiome and rise of early-onset cancers: Knowledge gaps and research opportunities[J]. Gut Microbes, 2023, 15(2): 2269623.

[48] FRICK C, RUMGAY H, VIGNAT J, et al. Quantitative estimates of preventable and treatable deaths from 36 cancers worldwide: a population-based study[J]. Lancet Glob Health, 2023, 11(11): e1700-e1712.