

环氧化酶抑制剂阿司匹林抵抗现象与基因多态性的研究进展

黄攀 徐敏 何晓英 易兴阳

【中图分类号】 R743 【文献标识码】 A 【文章编号】 1007-0478(2019)06-0771-03

【DOI】 10.3969/j.issn.1007-0478.2019.06.034

阿司匹林(Aspirin),即乙酰水杨酸,广泛用于脑血管疾病的各级预防,然而临床中常常发现即使正规使用阿司匹林的患者仍可发生新发脑血管事件的现象即-阿司匹林抵抗。引起阿司匹林抵抗的原因有多种,基因多态性便是其中重要的原因,因此本研究通过综述阿司匹林抵抗及基因多态性的相关研究进展,以增强临床医师的认识。

1 环氧化酶抑制剂及阿司匹林概述

1.1 环氧化酶抑制剂 环氧化酶(Cyclooxygenase, COX)又称前列腺素内氧化酶还原酶,是一种具有双重功能的酶,不仅具有环氧化酶作用还具有过氧化氢酶活性,可以催化花生四烯酸向前列腺素转化,从而达到调节雌性生殖功能和分娩、血小板聚集、心血管系统平衡的作用^[1-3]。目前已只知道 COX 包括 COX-1 和 COX-2 两种同工酶^[4](图 1),其中前者为结构型^[5],主要表达于肾、血管、胃等组织中,参与血小板聚集、血管舒缩、胃黏液分泌、胃粘膜血流及肾功能等的调节,具有调节血小板聚集、保护胃肠黏膜、调节肾血流量分布以及调节外周血管阻力^[6];后者为诱导型^[7],机体在受到各种物理化学因子刺激后可激活磷脂酶 A₂,该酶水解细胞膜磷脂生成花生四烯酸,进一步生成诱导型 COX2 再经过加氧后生成前列腺素^[8]。环氧化酶抑制剂是指对环氧化酶具有抑制作用的化合物^[9],包括两大类:一类为非特异性环氧化酶抑制剂,即可同时抑制 COX-1 和 COX-2,如阿司匹林等;第二类为特异性的 COX-2 抑制剂,如塞来考昔、塞来昔布等。

1.2 阿司匹林概述 1853 年 Gerhardt 首次用水杨酸与乙酸酐合成了乙酰水杨酸^[10],其后德国化学家费利克斯·霍夫曼使用合成的阿司匹林治疗风湿性关节炎,效果明显,由此人们逐渐认识阿司匹林并于 1899 年由德莱塞开始推广用于临床治疗,并正式将乙酰水杨酸命名为阿司匹林(Aspirin)^[11],其分子化学式为 C₉H₈O₄(图 2),相对质量 180.16。

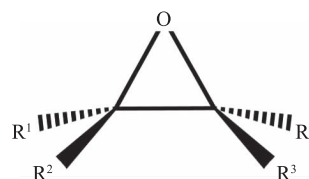


图 1 环氧化物的典型结构

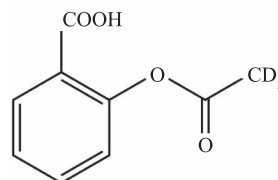


图 2 阿司匹林结构

1.3 阿司匹林抗血小板聚集机制

在抗血小板聚集方面不同阿司匹林剂量的作用机理也各不相同,低剂量的阿司匹林通过作用于前列腺素合成酶使其不能乙酰化,使得血小板环化酶处于抑制状态,该酶被抑制后其直接结果是血栓素 A₂ 生成水平明显下降,影响血小板聚集与血栓形成,从而发挥抗血小板聚集作用^[12-13],而高剂量的阿司匹林则可以通过直接抑制血管壁中的前列腺素生成,使得拮抗具有强效血小板诱导作用的血栓素 A₂ 的能力降低,进而抗血栓形成^[14]。

2 阿司匹林抵抗及基因多态性

阿司匹林作用广泛,除抗血小板聚集作用之外,还具有解热镇痛、抗炎、抗肿瘤等多重作用,其中抗血小板聚集是其最主要的作用之一,目前阿司匹林已被列为心脑血管二级防治的基石药物^[15]。然而,荟萃分析显示约有 8.2% 的患者即使应用阿司匹林仍会发生新的血管事件^[16-17],这种现象被称作临床阿司匹林抵抗。此外,通过实验室检查发现某些患者服用阿司匹林后仍不能抑制血栓素 A₂ 的产生称作生化阿司匹林抵抗^[18]。目前,有研究显示导致阿司匹林抵抗的原因较多如药物依从性差及药物剂量不足^[19]、非环氧化酶-1 介导的血小板活化^[20]、合并肥胖及吸氧等危险因素^[21]、基因的多态性等,其中基因多态性是目前阿司匹林抵抗研究的热点。基因多态性是指在一个生物群体中同时和经常存在两种或多种不连续的变异型或基因型或等位基因,目前研究已发现血小板糖蛋白 GPIa、GPIb 基因、COX 基因(COX-1

基金项目:四川省应用基础研究计划(面上项目)(18YYJC0614);国家“十一五”科技支撑重大专项基金资助项目(2006BAI04A02);四川省应用基础研究计划项目(2014JC0166);四川省卫生厅资助项目(110368)

作者单位:618000 四川省德阳市人民医院神经内科[黄攀 易兴阳(通信作者)];德阳市第二人民医院康复科(徐敏);西南医科大学附属医院神经内科(何晓英)

基因及 COX-2 基因)、PTGS1 基因等基因多态性与阿司匹林抵抗有关。

2.1 COX 基因

COX 基因中 COX-1 基因与 COX-2 基因在阿司匹林作用途径中发挥不同作用,因此以上两种基因的多态性改变均可能会引起阿司匹林抵抗现象发生^[22]。COX-1 基因扮演着管家基因的角色,其基因定位于人类第 9 号染色体长臂 32-33.3 区带上,长度约 22 kb,其分子结构有 10 个内含子与 11 个外显子组成^[23]。目前研究发现 COX-1 基因 5 端非编码区常见突变位点有 A-842G、G-1498A、A1201G、T1794C、G-10006A、A-918G、A-707G 等。有研究显示在阿司匹林抵抗患者中 60% 存在 -842A-G 等位基因突变,而非阿司匹林抵抗的患者中发生上述位点突变的概率仅为 17%,提示 -842A-G 等位基因突变与阿司匹林抵抗关系密切^[24];基础研究发现该基因位点发生多态性改变会导致血栓素 B2 表达水平和血小板聚集能力明显增加,导致血栓形成风险增加^[25]。另有研究表明 -1676A-G 突变可增加冠心病患者阿司匹林抵抗的风险($OR = 1.82, 95\% CI = 1.13 \sim 2.92, P = 0.01$)^[26]。此外,还有研究显示携带 -50C-T 基因突变型人群服用阿司匹林发生结直肠息肉风险小于未服用阿司匹林的患者^[27];进一步研究显示可能是由于该基因多态性干扰了阿司匹林的遗传药理学效应,然而也有荟萃分析表明 -50C-T 基因多态性与阿司匹林无关^[28],推测其原因可能是环境因素也可能影响阿司匹林抵抗现象,因此应当在研究过程中校正环境因素后方能得出真实的试验结论。COX-2 的基因多态性也可引起阿司匹林抵抗现象发生,COX-2 基因定位于人类 1 号染色体长臂 25.5-25.3 区带上^[29],其启动子序列中的 -765 位点上可有 GC 型及 CC 型两种基因型,其中 CC 型患者血小板和内皮细胞中 COX-2 mRNA 的表达水平明显升高,导致 COX-2 蛋白生成增加,进而引起阿司匹林抵抗,提示 -765CC 型患者可能发生不良血管事件风险较高^[30-31]。然而,也有研究认为 -765G-C 基因多态性与血管疾病无明显相关性,并分析其原因可能与样本量大小及纳入的研究对象不一样有关。

2.2 血小板膜糖蛋白

血小板聚集的基础为血小板活化,而血小板活化的基础是 GPIa/IIa 与胶原结合。有研究显示 GPIa 基因中的 -807 位点的核苷酸序列与 GPIa/IIa 分子数目具有明显的相关性^[32],TT 型与 TC 型患者 GPIa/IIa 分子数目明显高于 CC 型导致 TT 型与 CC 型患者对胶原的结合能力增加,血小板活化聚集能力增加,发生阿司匹林抵抗现象。此外,还有研究显示 TT 基因型还可导致 GPIa/IIa 受体密度的增加,进而引起阿司匹林抵抗^[33]。Moshfegh 等^[34]研究发现非致命性心肌梗死的发生与 GPIa-807T-C 等位基因显著相关。血小板活化的最后共同通路是 GPIIb/IIIa 受体,GPIIb 基因中第 2 个外显子序列发生变化时可导致亮氨酸翻译为转变为脯氨酸^[35]。目前,荟萃分析表明存在以上基因突变的稳定性冠心病患者存在着明显的发生急性缺血性心血管事件的风险明显高于非突变患者^[36],其可能原因是带有脯氨酸的 GPIIb/IIIa 对纤维蛋白原的结合能力增加,导致血小板的聚集率上升。然而,目前血小板糖蛋白基因多态性与阿司匹林

抵抗相关性还没有定论,有待进一步的研究证实。

2.3 血小板内皮细胞凝集素受体 1 (PEAR1) 基因

目前对于该基因多态性的研究较多的位点主要包括 rs12041331 及 rs12566888^[37]。卜等^[38]研究发现中国汉族人群缺血性脑血管事件患者发生阿司匹林抵抗与血小板内皮细胞凝集素受体 1 基因位点 rs12041331 及 rs12566888 有关,且 rs12041331GG 基因型是发生阿司匹林抵抗的独立危险因素。此外,血小板内皮细胞凝集素受体 1 基因突变纯合型还是造成冠心病经皮冠状动脉介入术后阿司匹林抵抗的重要原因,影响此类患者的预后^[39]。

2.4 其他基因

多耐药基因 1 的表达产物是 P-糖蛋白,该蛋白有 ATP 依赖性跨膜转运活性,可将药物转运至细胞外,是细胞获得耐药性。有研究发现带有 TT 型多耐药基因的人群比带有 CC 型及 CT 型基因的人群发生阿司匹林抵抗的风险小^[40]。血栓素 A2 是血小板聚集、血栓形成过程中的重要物质,其与血栓素 A2 受体结合后方能发挥作用,而促细胞血栓素 A2 受体基因是血栓素 A2 受体的编码基因,有研究发现还有 CC 型突变的患者中约 81.8% 患者发生阿司匹林低反应性,而非 CC 型患者发生阿司匹林低反应性的概率约为 62.4%。此外,尚有研究发现尿苷二磷酸葡萄糖醛酸基转移酶^[41]、白三烯 C4 合成酶^[42]等的基因多态性也与阿司匹林抵抗有关。

综上所述,阿司匹林抵抗现象临床常见,仍是心脑血管疾病复发的重要原因之一,重视基因多态性与阿司匹林的关系以及深入研究其中的机制有助于开发针对阿司匹林抵抗现象的新药;如今虽发现阿司匹林与众多基因多态性可能存在相关性,但其具体机制尚未明确及统一,有待于后期更多大样本、多中心、前瞻性的研究证实。

参 考 文 献

- [1] 侯飞,车宏伟,张宇佳,等.阿司匹林临床应用研究进展[J].中国药物评价,2018,35(05):349-352.
- [2] 佟玉.低剂量阿司匹林在辅助生殖技术中不同时期的应用研究[D].大连:大连医科大学,2011.
- [3] 张文琼,刘东亮,胡新荣,等.ACS 抗血小板治疗进展[J].空军医学杂志,2018,34(05):351-354.
- [4] Algutkar AS, Crews BC, Rowlinson SW, et al. Biochemically based design of cyclooxygenase-2(COX-2)inhibitors: facile conversion of nonsteroidal anti-inflammatory drugs to potent and high-ly selective COX-2 inhibitors[J]. Proc Nati Acad Sci, 2000, 97(2): 925-930.
- [5] Kang X, Chen G, Cao WJ, et al. Cyclooxygenase-1 and its selective inhibitors: Research progress and perspectives[J]. Chin J Antibio, 2016, 10(41): 727-734.
- [6] Radi ZA, Khan NK. Effects of cyclooxygenase inhibition on the gastrointestinal tract[J]. Exp Toxicol Pathol, 2006, 58(2/3): 163-173.
- [7] Yang Y, Sun R, Cao YH. Research progress on the effect of selective COX-2 inhibitors on cardiovascular diseases[J]. J Pharm Res, 2016, 35(01): 41-45.
- [8] Kang YJ, Mbonye UR, Delong CJ, et al. Regulation of intracellular cyclooxygenase levels by gene transcription and protein degradation[J]. Prog Lipid Res, 2007, 46(2): 108-125.

- [9] 史小四,郭喆,叶林,等. 环氧化酶抑制剂的临床应用进展[J]. 医药导报,2008,12(27):1491-1493.
- [10] Fuster V, Sweeny JM. Aspirin a historical and contemporary therapeutic overview[J]. *Circulation*, 2011, 123(7):768-778.
- [11] Sneader W. The discovery of aspirin: a reappraisal[J]. *Br Med J*, 2000, 321(7276):1591-1594.
- [12] Simmons DL, Botting RM, Hla T. Cyclooxygenase isozymes; the biology of prostaglandin synthesis and inhibition[J]. *Pharmacol Rev*, 2004, 56(3):387-437.
- [13] Chang CC, Chuang CL, Lee WS, et al. Selective cyclooxygenase-1 inhibition improves collateral vascular reactivity in biliary cirrhotic rats[J]. *Journal of the Chinese Medical Association*, 2013, 76(10):557-563.
- [14] Li S, Liu B, Luo W, et al. Role of cyclooxygenase-1 and-2 in endothelium-dependent contraction of atherosclerotic mouse abdominal aortas[J]. *Clin Exper Pharm Physiol*, 2016, 43(1):67-74.
- [15] 中华医学会心血管病学分会, 中华心血管病杂志编辑委员会. 抗血小板治疗中国专家共识[J]. *中华心血管病杂志*, 2013, 41(3):183-194.
- [16] Lordkipanidze M, Pharand C, Schampaert EA, et al. A comparison of six major platelet function tests to determine the prevalence of aspirin resistance in patients with stable coronary artery disease[J]. *Eur Heart J*, 2007, 28(14):1702-1708.
- [17] Roger VL, Go AS, Lloyd-Jones DM, et al. Heart disease and stroke statistics—2011 update: a report from the American Heart Association[J]. *Circulation*, 2011, 123(4):e18-e209.
- [18] Kuliczkowski W, Witkowski A, Polonski L, et al. Interindividual variability in the response to oral antiplatelet drugs: a position paper of the working group on antiplatelet drugs resistance appointed by the Section of Cardiovascular Interventions of the Polish Cardiac Society, endorsed by the working group on Thrombosis of the European Society of Cardiology [J]. *Eur Heart J*, 2009, 30(4):426-435.
- [19] Awa K, Satoh H, Hori S, et al. Prediction of time-dependent interaction of aspirin with ibuprofen using a pharmacokinetic/pharmacodynamic model[J]. *J Clin Pharm Ther*, 2012, 37(4):469-474.
- [20] Loscalzo J. Nitric oxide insufficiency, platelet activation, and arterial thrombosis[J]. *Circ Res*, 2001, 88(8):756-762.
- [21] Santilli F, Vazzana N, Liani R, et al. Platelet activation in obesity and metabolic syndrome[J]. *Obes Rev*, 2012, 13(1):27-42.
- [22] Parodi G, Marcucci R, Valenti R, et al. High residual platelet reactivity after clopidogrel loading and long-term cardiovascular events among patients with acute coronary syndromes undergoing PCI[J]. *JAMA*, 2011, 306(11):1215-1223.
- [23] Kosaka T, Miyata A, Ihara H, et al. Characterization of the human gene (PTGS2) encoding prostaglandin-endoperoxide synthase 2[J]. *Eur J Biochem*, 1994, 221(3):889-897.
- [24] Lepäntalo A, Mikkelsen J, Reséndiz JC, et al. Polymorphisms of COX-1 and GP VI associate with the antiplatelet effect of aspirin in coronary artery disease patients[J]. *Thromb Haemost*, 2006, 95(2):253-259.
- [25] Maree AO, Curtin RJ, Chubb A, et al. Cyclooxygenase-1 haplotype modulates platelet response to aspirin[J]. *J Thromb Haemost*, 2005, 3(10):2340-2345.
- [26] Fan L, Cao J, Liu L, et al. Frequency, risk factors, prognosis, and genetic polymorphism of the cyclooxygenase-1 gene for aspirin resistance in elderly Chinese patients with cardiovascular disease[J]. *Gerontology*, 2013, 59(2):122-131.
- [27] Halushka MK, Walker LP, Halushka PV. Genetic variation in cyclooxygenase 1: Effects on response to aspirin[J]. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, 2003, 73(1):122-130.
- [28] Ulrich CM, Bigler J, Sparks R, et al. Polymorphisms in PTGS1 (= COX-1) and risk of colorectal polyps[J]. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2004, 13(5):889-893.
- [29] Kosaka T, Miyata A, Ihara H, et al. Characterization of the human gene (PTGS2) encoding prostaglandin-endoperoxide synthase 2[J]. *Eur J Biochem*, 1994, 221(3):889-897.
- [30] Cambria-Kiely JA, Gandhi PJ. Aspirin resistance and genetic polymorphisms[J]. *J Thromb Thrombolysis*, 2002, 14(1):51-58.
- [31] 杨蓉, 焦洁茹, 蔡伟, 等. 阿司匹林抵抗与基因多态性的相关性研究[J]. *诊断学理论与实践*, 2009, 8(6):623-626.
- [32] Kunicki TJ, Kritzik M, Annis DS, et al. Hereditary variation in platelet integrin alpha 2 beta 1 density is associated with two silent polymorphisms in the alpha 2 gene coding sequence[J]. *Blood*, 1997, 89(6):1939-1943.
- [33] Homoncik M, Jilma B, Hergovich N, et al. Monitoring of aspirin (ASA) pharmacodynamics with the platelet function analyzer PFA-100[J]. *Thromb Haemost*, 2000, 83(2):316-321.
- [34] Moshfegh K, Willemin WA, Redondo M, et al. Association of two silent polymorphisms of platelet glycoprotein I a/II a receptor with risk of myocardial infarction: a case-control study [J]. *Lancet*, 1999, 353(9150):351-354.
- [35] Verschuren JJ, Trompet S, Wessels JA, et al. A systematic review on pharmacogenetics in cardiovascular disease: is it ready for clinical application? [J]. *Eur Heart J*, 2012, 33(2):165-U148.
- [36] Goodman T, Ferro A, Sharma P. Pharmacogenetics of aspirin resistance: a comprehensive systematic review[J]. *Br J Clin Pharmacol*, 2008, 66(2):222-232.
- [37] Wurtz M, Nissen PH, Grove EL, et al. Genetic determinants of on-aspirin platelet reactivity: focus on the influence of PEAR1 [J]. *PLoS One*, 2014, 9(10):e111816.
- [38] 卜庆乐. PEAR1 基因多态性增加中国汉族人群缺血性脑卒中患者阿司匹林抵抗易感性[D]. 青岛: 青岛大学, 2017.
- [39] 王向杰, 许青宗, 宋金玲, 等. PEAR1 基因多态性与冠心病 PCI 术后阿司匹林抵抗及预后的关系[J]. *中国临床研究*, 2018, 31(3):308-312.
- [40] Peng LL, Zhao YQ, Zhou ZY, et al. Associations of MDR1, TBXA2R, PLA2G7, and PEAR1 genetic polymorphisms with the platelet activity in Chinese ischemic stroke patients receiving aspirin therapy[J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2016, 37(11):1442-1448.
- [41] Jalil NJ, Bannur Z, Derahman A, et al. The implication of the polymorphisms of COX-1, UGT1A6, and CYP2C9 among cardiovascular disease patients treated with aspirin[J]. *Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*, 2015, 18(3):474-483.
- [42] Sanak M, Simon HU, Szczeklik AC. 4(sup) synthase promoter polymorphism and risk of aspirin-induced asthma[J]. *Lancet*, 350(9091):1599-1600.