

单核苷酸多态性与阿司匹林抵抗的研究进展

李达伟 田文艳 梁程钰 陈兆基

071000 保定, 河北大学附属医院神经内科

通信作者: 田文艳, Email: t20151860@163.com

DOI: 10.3969/j.issn.1009-6574.2020.03.013

【摘要】 在破裂的动脉粥样硬化斑块溃疡上, 活化的血小板聚集导致血栓形成。阿司匹林是临床最常用的抗血小板聚集药物之一, 但是部分患者服用阿司匹林后不能有效地抑制血小板聚集, 产生阿司匹林抵抗现象, 导致血栓事件再次发生。随着分子生物学技术的飞速发展及人类基因组计划的开展, 越来越多的研究证实, 遗传因素在血栓事件中发挥着重要的作用。基因变异会对血小板功能产生影响, 导致血小板活性增加, 影响阿司匹林治疗后的残存血小板聚集。现通过回顾国内外与单核苷酸多态性导致阿司匹林抵抗有关的研究, 进一步认识了阿司匹林抵抗的遗传因素。

【关键词】 阿司匹林抵抗; 多态性, 单核苷酸; 基因; 综述

Research progress of singlenucleotide polymorphism and aspirin resistance Li Dawei, Tian Wenyan, Liang Chengyu, Chen Zhaoji

Department of Neurology, Affiliated Hospital of Hebei University, Baoding 071000, China

Corresponding author: Tian Wenyan, Email: t20151860@163.com

【Abstract】 Activated platelets accumulate on ruptured atherosclerotic plaque ulcers, leading to thrombosis. Aspirin is one of the most commonly used antiplatelet aggregation drugs in practice. However, some patients cannot effectively inhibit platelet aggregation after taking aspirin, resulting in aspirin resistance and leading to the recurrence of thrombus events. With the rapid development of molecular biology technology and the human genome project, increasing studies have confirmed that genetic factors play an essential role in thrombus events. Genetic variations can affect platelet function, lead to increased platelet activity, and affect residual platelet aggregation after aspirin treatment. This review provides a further understanding of the genetic factors of aspirin resistance by reviewing domestic and international studies on the role of single nucleotide polymorphisms in aspirin resistance.

【Key words】 Aspirin resistance; Polymorphism, single nucleotide; Genes; Review

阿司匹林通过不可逆地将环氧合酶-1的第529位丝氨酸乙酰化, 减少血栓素A₂的生成, 抑制血小板的聚集, 因此被广泛应用于心脑血管疾病一线治疗及二级预防, 然而在接受阿司匹林治疗的患者中, 2年内血栓事件复发率仍然高达18%^[1]。这部分患者可能对阿司匹林的敏感性降低, 血小板聚集不能被有效抑制, 这种现象被称之为阿司匹林抵抗(aspirin resistance, AR)。本综述回顾国内外与单核苷酸多态性导致AR有关的研究, 进一步识别AR的遗传因素。

一、AR的定义

关于AR的定义至今没有统一的标准, 一般可分为两类, 一是实验室AR, 指在体外通过不同的方法检测服用阿司匹林后患者血样中的血小板功能,

发现血小板聚集抑制率不足; 二是临床AR, 指患者长期规律服用治疗剂量的阿司匹林, 仍有一部分有血栓事件发生。

二、AR的发生机制

AR的发生机制尚不明确, 可能与患者年龄、性别、肥胖、吸烟、依从性、药物剂量、炎症因素、代谢性疾病、基因多态性、miRNA、药物相互作用、药代动力学等多种因素有关^[2-9]。基因变异会对血小板功能产生影响, 导致血小板活性增加, 影响阿司匹林治疗后的残存血小板聚集。血小板反应性的个体间差异性有显著的遗传成分, 遗传率估计在40%~60%, 并且与心肌梗死和缺血性卒中密切相关^[10-11]。

三、单核苷酸多态性与AR

单核苷酸多态性是最常见的基因变异类型, 是

指单个核苷酸的变异引起基因序列的多态性,导致基因的生物学功能发生改变,其变异形式主要包括单个碱基的缺失、置换、插入和重复。目前已发现多种基因单核苷酸多态性与AR相关,比如血小板内皮聚集体-1、环氧合酶-1、环氧合酶-2、血小板膜糖蛋白(glycoprotein, GP)受体家族(GP II b/III a、GP I a/II a、GP VI和GP I b/IX/V)等。

1. 血小板内皮聚集体-1: 血小板内皮聚集体-1在2005年首次被确定为I型细胞表面受体,在血小板和内皮细胞中高度表达,该受体磷酸化后可促进GP II b/III a纤维蛋白原受体的活化,促使其信号激活放大,引起血小板之间不可逆的聚集反应^[12-13]。不同的血小板内皮聚集体-1基因型可能影响了服用阿司匹林后的血小板聚集和血栓事件的发生。Herrera-Galeano等^[14]发现rs2768759的CC基因型与阿司匹林治疗后残余血小板聚集有关。而Würtz等^[15]、卜庆乐^[16]多个研究没有发现rs2768759与血小板聚集相关联的证据,所以rs2768759的基因分型与血小板功能是否相关有待进一步验证。Eicher等^[17]研究发现rs12566888与血小板反应性有关,提示它可能是一个有价值的治疗靶点。来自国内的一项研究也发现rs12566888等位基因G可增加汉族人群缺血性卒中患者发生AR的风险^[16]。rs12041331是目前研究和证据最多的位点,也被认为和血小板功能关联性最强。一些研究者发现携带等位基因A的患者体外激动剂诱导下的血小板聚集率相对减低^[15, 18-19],GG基因型是实验室AR的独立危险因素^[16]。而另外一些研究则显示携带等位基因A的患者血小板聚集率增高,从而增加了实验室AR的风险^[20-21]。Lewis等^[18]在接受阿司匹林治疗的冠心病患者中发现等位基因A携带者更有可能发生心血管事件或死亡。Xu等^[19]也发现经皮冠状动脉介入治疗(percutaneous coronary intervention, PCI)术后的AA型患者30d内非致死性心肌梗死、缺血性卒中风险增加了3倍。李建设等^[22]则发现纯合突变AA可增加缺血性卒中患者复发的风险。所以目前关于rs12041331实验室AR与临床AR存在矛盾,尚无统一定论,这可能与入选人群、血小板功能检测方法不同有关。

2. 环氧合酶-1: 环氧合酶-1基因位于人9号染色体长臂上q32~q33.3,包括10个内含子和11个外显子。国内外有文献报道,环氧合酶-1基因rs10306114及rs1330344位点多态性可能与AR相关。Verschuren等^[23]在1327例PCI术后患者中发

现rs10306114与心源性死亡和心肌梗死复发相关($HR=2.55$, $95\%CI=1.48 \sim 4.40$, $P=0.001$)。而Li等^[24]认为rs10306114多态性在中国人群中比较罕见,对中国人的阿司匹林反应性产生显著影响的可能性较小。曹立平等^[25]的研究纳入了859例缺血性卒中患者,设定主要终点为非致死性缺血性卒中、心肌梗死和心血管疾病死亡,结果发现rs1330344纯合子CC型患者更容易发生临床AR。李晓利等^[26]也发现在冠心病患者中,rs1330344等位基因C携带者更容易发生实验室AR。

3. 环氧合酶-2: 环氧合酶-2在生长因子、细胞因子等炎性刺激条件下诱导表达,而动脉粥样硬化也是一种慢性炎性过程,这些炎性因子可诱导并调节环氧合酶-2的表达,其表达也可通过环氧合酶-1在血小板和上皮细胞中合成的前列腺素而增强。一些研究认为环氧合酶-2启动子区rs20417多态性可能与AR相关。Sharma等^[27]对450例急性缺血性卒中患者随访3个月,结果发现C等位基因携带者更易发生AR且与预后不良有关。相反,在一项大型病例对照研究中,Cipollone等^[28]发现携带C等位基因,特别是CC型纯合子发生心肌梗死和缺血性卒中风险降低。也有研究认为此位点与AR无关,在600例心肌梗死或缺血性卒中患者和600例健康者的对照研究中,Hegener等^[29]没有发现rs20417与缺血性卒中或心肌梗死风险之间的联系。所以环氧合酶-2基因多态性与AR的关系一直颇有争议。

4. 胶原受体GP I a/II a: 血管壁的内皮下基质含有多种血栓形成物质,包括胶原蛋白,与特定的胶原受体结合后介导血小板黏附、活化和聚集,其中GP I a/II a和GP VI被认为是最重要的,GP I a/II a介导血小板与胶原蛋白的初始连接,而随后的血小板活化则通过GP VI介导。GP I a基因rs1126643是研究和证据最多的位点。耿磊等^[30]在服用阿司匹林的冠心病、脑梗死及高血压患者中发现rs1126643与实验室AR的发生相关。一篇Meta分析共纳入15项研究,包括2242例患者和2408例对照,结果表明rs1126643可能是缺血性卒中的易感因素^[31]。但是也有一些研究者持有不同的观点,Macchi等^[32]和Bernardo等^[33]在服用阿司匹林单抗的冠心病患者中均没有发现AR与GP I a基因rs1126643相关。所以关于rs1126643与AR的关联,还需进一步研究验证。

5. 胶原受体GP VI: GP VI是在动脉粥样硬化斑块破裂后与内皮下胶原结合的血小板胶原受体,关

于GPⅥ的研究,rs1613662临床证据最多,其分子机制为第219位丝氨酸被脯氨酸取代。Ollikainen等^[34]发现C等位基因携带者与冠状动脉血栓形成之间存在显著相关性($OR=2.5$, $95\%CI=1.05\sim 6.2$, $P=0.02$),携带C等位基因可能增强了血小板对胶原的反应,增加了AR的风险。相反,Pandey等^[35]对207例心肌梗死患者检测发现T等位基因在实验室AR患者中频率较高。Snoep等^[36]对547例男性心肌梗死患者随访发现携带C等位基因减少了血小板的活化和聚集,也降低了临床AR的发生率,造成这种结果相反的原因可能是研究对象的不同。而另一篇Meta分析则显示rs1613662与冠状动脉血栓形成之间没有联系,因此不会影响AR的发生^[37]。

6. 纤维蛋白原受体GPⅡb/Ⅲa: GPⅡb/Ⅲa复合物是血小板表面最丰富的受体之一,由糖蛋白Ⅱb和糖蛋白Ⅲa 2个亚基组成,可将活化的血小板与纤维蛋白原和血管性血友病因子等配体结合,并使相邻的血小板相互连接,稳定血小板之间以及血小板与细胞外基质之间的相互作用,是导致血小板聚集和血栓形成的最终途径。目前有关GPⅢa基因研究较多的是rs5918双等位基因PLA1/A2多态性,其分子基础为GPⅢa基因第2外显子第1565位的胸腺嘧啶突变为胞嘧啶,导致GPⅢa第33位氨基酸的亮氨酸被脯氨酸取代^[38]。Abderrazek等^[39]在服用阿司匹林的冠心病患者中发现PLA1/PLA1基因型与实验室AR密切相关。Addad等^[40]也发现PLA1/PLA1型冠心病患者在1年内发生临床AR的风险显著增加,且预后不良。然而,最近一篇Meta分析包含了24项研究及7168例冠心病患者,结果显示携带PLA2基因型患者的实验室AR发生率与PLA1/PLA1基因型患者相似,且携带PLA2基因型患者与PLA1/PLA1基因型患者临床AR发生率无显著差异^[41]。而国内的一些研究者发现PLA1/PLA2多态性在中国人群中很少见,不太可能是影响AR的因素^[24,42-43]。

关于GPⅡb基因研究较多的是HPA-3(rs5911),其分子机制为第843位异亮氨酸被丝氨酸取代,导致蛋白结构及功能改变。Xue等^[44]在服用阿司匹林治疗的冠心病患者中发现携带C等位基因更容易发生实验室AR。刘杰等^[45]认为携带等位基因b(C)的缺血性卒中患者更容易发生实验室AR,基因型bb(CC)与临床AR密切相关。

7. 血管性血友病因子(vWF)受体GPIb α : 当血管内皮细胞受损伤时,血小板膜表面的GPIb-IX-V受体复合物通过vWF与内皮下胶原结合,导致血

小板在损伤部位的黏附,这是动脉粥样硬化斑块破裂后血小板血栓形成的第一步。GPⅠb/IX/V由4个亚基组成:分别是GPⅠb α 、GPⅠb β 、GPⅤ和GPⅨ,而vWF的结合位点包含在GPⅠb α 亚基内,具有高度多态性。截至目前发现GPⅠb α 基因有Kozak序列C-5T、HPA-2和VNTR 3种多态性。HPA-2多态性是由于第161位密码子(rs6065)蛋氨酸被苏氨酸取代,VNTR多态性是由数量不等的串联重复序列按分子质量递减顺序产生4种不同的GPⅠb亚型而产生的,每一次重复都会导致13个氨基酸序列的增加。而HPA-2与VNTR多态性处于完全连锁不平衡状态。带有1个或2个重复序列与161C等位基因密切相关,而带有3个或4个重复序列与161T等位基因密切相关。Cervera等^[46]的研究纳入了82例白种人缺血性卒中患者,根据4个GPⅠb α 亚型的结构大小将VNTR基因型命名为A、B、C、D,结果证实BC基因型与临床AR相关。C-5T(rs2243093)是位于GPⅠb基因上游的Kozak序列的第5个碱基对,Al-Azzam等^[47]的研究包含了584例服用阿司匹林的患者,结果显示15.8%的患者出现AR,且C-5T多态性与实验室AR相关。

四、基因相互作用与AR

虽然有很多研究证实了多种基因单核苷酸多态性可以影响阿司匹林的反应性,但是有一些研究认为单个基因及位点对阿司匹林反应性的影响是局限的,AR可能是由多种基因多态性共同决定的。一项国内的研究纳入了426例急性轻型缺血性卒中患者,发现P2Y₁₂(rs16863323)和GPⅢa(rs2317676)之间存在基因交互作用,共同影响了抗血小板药物反应性和缺血性卒中复发、心肌梗死、死亡等临床结局^[48]。另一项纳入850例缺血性卒中患者的研究发现,环氧合酶-2(rs20417)、P2Y₁(rs1371097)、GPⅢa(rs2317676)3种基因变异的相互作用导致了患者发生AR^[49]。因此,多基因组合分析可能有助于进一步了解AR的遗传风险因素,这为研究AR发生的遗传机制提供了新的思路。

五、实验室AR与临床AR的矛盾

上述多个研究证实了单核苷酸多态性与AR的关联,但是有些实验室结果和临床结局相互矛盾。Lewis等^[18]和Xu等^[19]发现在冠心病的患者中,血小板内皮聚集受体-1基因rs12041331等位基因A携带者比GG纯合子显著增加了心血管事件、缺血性卒中以及死亡的风险,但是其研究发现携带等位基因A的患者血小板聚集率减低,这与临床血栓事件发

生率增加矛盾。Voorra等^[50]的研究纳入了15 203例心血管疾病患者,规律服用阿司匹林6个月后进行随访,分析包括血小板内皮聚集受体-1、环氧合酶-1、GP II b、GP III a、GP I b α 、GP VI等基因,结果显示多个基因与实验室AR相关,但是规律服用阿司匹林并携带实验室AR相关基因的患者不具有更高的临床AR风险。因此目前还没有足够的证据表明可以将体外实验室结果直接用于推断临床情况,体内血栓形成是一个极其复杂的过程,使用基因检测结果指导临床抗血小板治疗的合理性还需进一步证实。

六、小结

阿司匹林治疗过程中的抗血小板疗效显示出相当大的个体差异性,在过去的十几年中,针对AR的遗传因素做了大量的研究,尽管这些研究增加了相关认识,但导致血小板功能改变的基因和机制尚无统一论,且遗传因素在多大程度上影响了AR仍不明确。包括研究设计、入选人群多样性、血小板功能检测方法、其他一些混杂变量以及AR的定义方式等多种因素可能导致了研究结果的差异和矛盾。所以,可能需要更深入、更广泛的研究来解释基因型与表型之间的关联,从而将实验室结果转化到临床当中,进一步指导抗血小板药物的个体化治疗。

利益冲突 文章所有作者共同认可文章无相关利益冲突

作者贡献声明 资料整理及论文撰写为李达伟,选题设计及论文修改为田文艳,资料收集为梁程钰、陈兆基

参 考 文 献

[1] Mason PJ, Jacobs AK, Freedman JE. Aspirin resistance and atherothrombotic disease[J]. J Am Coll Cardiol, 2005, 46(6): 986-993. DOI: 10.1016/j.jacc.2004.08.070.

[2] Cai G, Zhou W, Lu Y, et al. Aspirin resistance and other aspirin-related concerns[J]. Neurol Sci, 2016, 37(2): 181-189. DOI: 10.1007/s10072-015-2412-x.

[3] 国娟, 吴宇卉, 王珏, 等. 阿司匹林抵抗与缺血性脑卒中的研究进展[J]. 卒中与神经疾病, 2019, 26(4): 481-484. DOI: 10.3969/j.issn.1007-0478.2019.04.029.

[4] Vasudeva K, Chaurasia P, Singh S, et al. Genetic Signatures in Ischemic Stroke: Focus on Aspirin Resistance[J]. CNS Neurol Disord Drug Targets, 2017, 16(9): 974-982. DOI: 10.2174/1871527316666171002115633.

[5] 邹晓昭, 赵铁夫. 阿司匹林抵抗的研究进展[J]. 中国医药, 2017, 12(2): 309-312. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4777.2017.02.038.

Zou XZ, Zhao TF. Research progress of aspirin resistance[J]. China Medicine, 2017, 12(2): 309-312.

[6] 于霄霖, 杨苏民. 阿司匹林抵抗相关影响因素的研究进展[J]. 中国医药, 2019, 14(2): 301-303. DOI: 10.3760/j.issn.1673-4777.2019.02.037.

Yu XL, Yang SM. Research progress in the factors affecting

aspirin resistance[J]. China Medicine, 2019, 14(2): 301-303.

[7] Floyd CN, Ferro A. Mechanisms of aspirin resistance[J]. Pharmacol Ther, 2014, 141(1): 69-78. DOI: 10.1016/j.pharmthera.2013.08.005.

[8] Ardeshtna D, Khare S, Jagadish PS, et al. The dilemma of aspirin resistance in obese patients[J]. Ann Transl Med, 2019, 7(17): 404. DOI: 10.21037/atm.2019.07.52.

[9] 肖雨尘, 马丽萍. 阿司匹林抵抗危险因素研究进展[J]. 临床军医杂志, 2018, 46(5): 592-595. DOI: 10.16680/j.1671-3826.2018.05.23.

[10] Roberts R, Stewart AF. Genes and coronary artery disease: where are we[J]. J Am Coll Cardiol, 2012, 60(18): 1715-1721. DOI: 10.1016/j.jacc.2011.12.062.

[11] Snoep JD, Hovens MM, Eikenboom JC, et al. Association of laboratory-defined aspirin resistance with a higher risk of recurrent cardiovascular events: a systematic review and meta-analysis[J]. Arch Intern Med, 2007, 167(15): 1593-1599. DOI: 10.1001/archinte.167.15.1593.

[12] Nanda N, Bao M, Lin H, et al. Platelet endothelial aggregation receptor 1 (PEAR1), a novel epidermal growth factor repeat-containing transmembrane receptor, participates in platelet contact-induced activation[J]. J Biol Chem, 2005, 280(26): 24680-24689. DOI: 10.1074/jbc.M413412000.

[13] Kauskot A, Di Michele M, Luyen S, et al. A novel mechanism of sustained platelet α IIb β 3 activation via PEAR1 [J]. Blood, 2012, 119(17): 4056-4065. DOI: 10.1182/blood-2011-11-392787.

[14] Herrera-Galeano JE, Becker DM, Wilson AF, et al. A novel variant in the platelet endothelial aggregation receptor-1 gene is associated with increased platelet aggregability[J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2008, 28(8): 1484-1490. DOI: 10.1161/ATVBAHA.108.168971.

[15] Würtz 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. DOI: 10.1371/journal.pone.0111816.

[16] 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.

[17] Eicher JD, Xue L, Ben-Shlomo Y, et al. Replication and hematological characterization of human platelet reactivity genetic associations in men from the Caerphilly Prospective Study (CaPS) [J]. J Thromb Thrombolysis, 2016, 41(2): 343-350. DOI: 10.1007/s11239-015-1290-7.

[18] Lewis JP, Ryan K, O'Connell JR, et al. Genetic variation in PEAR1 is associated with platelet aggregation and cardiovascular outcomes[J]. Circ Cardiovasc Genet, 2013, 6(2): 184-192. DOI: 10.1161/CIRCGENETICS.111.964627.

[19] Xu K, Ye S, Zhang S, et al. Impact of Platelet Endothelial Aggregation Receptor-1 Genotypes on Platelet Reactivity and Early Cardiovascular Outcomes in Patients Undergoing Percutaneous Coronary Intervention and Treated With Aspirin and Clopidogrel[J]. Circ Cardiovasc Interv, 2019, 12(5): e007019. DOI: 10.1161/CIRCINTERVENTIONS.118.007019.

[20] 陈静静, 田京辉, 徐炳欣, 等. PEAR1基因多态性与缺血性脑卒中患者阿司匹林反应相关性研究[J]. 食品与药品, 2019, 21(3): 195-198. DOI: 10.3969/j.issn.1672-979X.2019.03.007.

Chen JJ, Tian JH, Xu BX, et al. Correlation between PEAR1

- Gene Polymorphism and Aspirin Response in Patients with Ischemic Stroke [J]. *Food and Drug*, 2019, 21(3): 195-198.
- [21] 鲁燕, 徐炳欣, 郭明拴. PEAR1 基因多态性对冠心病患者阿司匹林抗血小板作用的影响与相关性分析 [J]. *中国循证心血管医学杂志*, 2019, 11(2): 188-191. DOI: 10.3969/j.issn.1674-4055.2019.02.15.
- Lu Y, Xu BX, Guo MS. Effect of PEAR1 gene polymorphism on aspirin antiplatelet activity in patients with coronary heart disease and its correlation analysis [J]. *Chin J Evid Based Cardiovas Med*, 2019, 11(2): 188-191.
- [22] 李建设, 孟轲, 赵剑婷, 等. PEAR1 基因多态性对长期服用阿司匹林脑梗死患者复发的影响 [J]. *中国实用神经疾病杂志*, 2017, 20(20): 26-29. DOI: 10.3969/j.issn.1673-5110.2017.20.006.
- Li JS, Meng K, Zhao JT, et al. The effects of PEAR1 gene polymorphisms on recurrence of stroke in long-term taking aspirin patients with cerebral infarction [J]. *Chinese Journal of Practical Nervous Diseases*, 2017, 20(20): 26-29.
- [23] Verschuren JJ, Boden H, Wessels JA, et al. Value of platelet pharmacogenetics in common clinical practice of patients with ST-segment elevation myocardial infarction [J]. *Int J Cardiol*, 2013, 167(6): 2882-2888. DOI: 10.1016/j.ijcard.2012.07.020.
- [24] Li Q, Chen BL, Ozdemir V, et al. Frequency of genetic polymorphisms of COX1, GPIIIa and P2Y1 in a Chinese population and association with attenuated response to aspirin [J]. *Pharmacogenomics*, 2007, 8(6): 577-586. DOI: 10.2217/14622416.8.6.577.
- [25] Cao L, Zhang Z, Sun W, et al. Impacts of COX-1 gene polymorphisms on vascular outcomes in patients with ischemic stroke and treated with aspirin [J]. *Gene*, 2014, 546(2): 172-176. DOI: 10.1016/j.gene.2014.06.023.
- [26] 李晓利, 曹剑, 范利, 等. 中国老年心脑血管疾病患者阿司匹林抵抗与环氧酶-1 单体型关联分析 [J]. *中国应用生理学杂志*, 2012, 28(3): 225-229. DOI: 10.13459/j.cnki.ciap.2012.03.015.
- Li XL, Cao J, Fan L, et al. Correlation analysis of aspirin resistance and cyclooxygenase-1 haplotype in old Chinese patients with cardio-cerebrovascular diseases [J]. *Chinese Journal of Applied Physiology*, 2012, 28(3): 225-229.
- [27] Sharma V, Kaul S, Al-Hazzani A, et al. Association of COX-2 rs20417 with aspirin resistance [J]. *J Thromb Thrombolysis*, 2013, 35(1): 95-99. DOI: 10.1007/s11239-012-0777-8.
- [28] Cipollone F, Toniato E, Martinotti S, et al. A polymorphism in the cyclooxygenase 2 gene as an inherited protective factor against myocardial infarction and stroke [J]. *JAMA*, 2004, 291(18): 2221-2228. DOI: 10.1001/jama.291.18.2221.
- [29] Hegener HH, Diehl KA, Kurth T, et al. Polymorphisms of prostaglandin-endoperoxide synthase 2 gene, and prostaglandin-E receptor 2 gene, C-reactive protein concentrations and risk of atherothrombosis: a nested case-control approach [J]. *J Thromb Haemost*, 2006, 4(8): 1718-1722. DOI: 10.1111/j.1538-7836.2006.02054.x.
- [30] 耿磊, 李永霞, 杨开超, 等. GP I a 基因 C807T 及 P2Y1 基因 A1622G 二态性与阿司匹林抵抗的相关性研究 [J/CD]. *中华临床医师杂志(电子版)*, 2013, (13): 5772-5776. DOI: 10.3969/cma.j.issn.1674-0785.2013.13.021.
- Geng L, Li YX, Yang KC, et al. Correlation between aspirin resistance and GP I a gene C807T and P2Y1 gene A1622G dimorphism [J/CD]. *Chin J Clinicians(Electronic Edition)*, 2013, (13): 5772-5776.
- [31] Wu G, Xi Y, Yao L, et al. Genetic polymorphism of ITGA2 C807T can increase the risk of ischemic stroke [J]. *Int J Neurosci*, 2014, 124(11): 841-851. DOI: 10.3109/00207454.2013.879718.
- [32] Macchi L, Christiaens L, Brabant S, et al. Resistance in vitro to low-dose aspirin is associated with platelet PIA1 (GP IIIa) polymorphism but not with C807T(GP Ia/IIa) and C-5T Kozak (GP Ibalpha) polymorphisms [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2003, 42(6): 1115-1119. DOI: 10.1016/s0735-1097(03)00921-5.
- [33] Bernardo E, Angiolillo DJ, Ramirez C, et al. Lack of association between gene sequence variations of platelet membrane receptors and aspirin responsiveness detected by the PFA-100 system in patients with coronary artery disease [J]. *Platelets*, 2006, 17(8): 586-590. DOI: 10.1080/09537100600881412.
- [34] Ollikainen E, Mikkelsson J, Perola M, et al. Platelet membrane collagen receptor glycoprotein VI polymorphism is associated with coronary thrombosis and fatal myocardial infarction in middle-aged men [J]. *Atherosclerosis*, 2004, 176(1): 95-99. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2004.03.021.
- [35] Pandey CP, Misra A, Negi MPS, et al. Aspirin & clopidogrel non-responsiveness & its association with genetic polymorphisms in patients with myocardial infarction [J]. *Indian J Med Res*, 2019, 150(1): 50-61. DOI: 10.4103/ijmr.IJMR_782_17.
- [36] Snoep JD, Gaussem P, Eikenboom JC, et al. The minor allele of GP6 T13254C is associated with decreased platelet activation and a reduced risk of recurrent cardiovascular events and mortality: results from the SMILE-Platelets project [J]. *J Thromb Haemost*, 2010, 8(11): 2377-2384. DOI: 10.1111/j.1538-7836.2010.04018.x.
- [37] Ni W, He J, Wang H, et al. Association of Platelet Membrane Glycoprotein HPA-2a/b, GP VI T13254C, and GP Ib α VNTR Polymorphisms with Risk of Coronary Artery Disease: A Meta-Analysis [J]. *Biomed Res Int*, 2017, 2017: 1538750. DOI: 10.1155/2017/1538750.
- [38] Würtz M, Kristensen SD, Hvas AM, et al. Pharmacogenetics of the antiplatelet effect of aspirin [J]. *Curr Pharm Des*, 2012, 18(33): 5294-5308. DOI: 10.2174/138161212803251907.
- [39] Abderrazek F, Chakroun T, Addad F, et al. The GPIIIa PIA polymorphism and the platelet hyperactivity in Tunisian patients with stable coronary artery disease treated with aspirin [J]. *Thromb Res*, 2010, 125(6): e265-e268. DOI: 10.1016/j.thromres.2010.01.011.
- [40] Addad F, Elalamy I, Chakroun T, et al. Platelet glycoprotein IIIa (platelet antigen 1/platelet antigen 2) polymorphism and 1-year outcome in patients with stable coronary artery disease [J]. *Blood Coagul Fibrinolysis*, 2010, 21(7): 674-678. DOI: 10.1097/MBC.0b013e32833e47c1.
- [41] Wang J, Liu J, Zhou Y, et al. Association among PIA1/A2 gene polymorphism, laboratory aspirin resistance and clinical outcomes in patients with coronary artery disease: An updated meta-analysis [J]. *Sci Rep*, 2019, 9(1): 13177. DOI: 10.1038/s41598-019-49123-y.
- [42] 王林, 黄永高, 张意仲, 等. 环氧酶-1、P2Y1、GP I a 及 GP III a 基因多态性与阿司匹林抵抗的相关性研究 [J]. *中国全科医学*, 2015, 18(15): 1832-1835. DOI: 10.3969/j.issn.1007-9572.2015.15.021.
- Wang L, Huang YG, Zhang YZ, et al. Correlation Between

- Aspirin Resistance and Gene Polymorphisms of COX-1, P2Y1, GP I a and GP III a [J]. Chinese General Practice, 2015, 18(15): 1832-1835.
- [43] 山媛, 崔小丽, 蒋锋, 等. 血小板膜糖蛋白 II b、III a 基因多态性与急性缺血性脑卒中的关系研究 [J]. 实用心脑血管病杂志, 2019, 27(3): 35-39. DOI: 10.3969/j.issn.1008-5971.2019.03.007.
- Shan Y, Cui XL, Jiang F, et al. Relationship between Gene Polymorphism of Platelet Membrane Glycoprotein II b, III a and Acute Ischemic Stroke [J]. Practical Journal of Cardiac Cerebral Pneumal and Vascular Disease, 2019, 27(3): 35-39.
- [44] Xue M, Yang X, Yang L, et al. rs5911 and rs3842788 Genetic Polymorphism, Blood Stasis Syndrome, and Plasma TXB2 and hs-CRP Levels Are Associated with Aspirin Resistance in Chinese Chronic Stable Angina Patients [J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2017, 2017: 9037094. DOI: 10.1155/2017/9037094.
- [45] 刘杰, 李新, 王林, 等. 阿司匹林抵抗、血小板膜糖蛋白 II b HPA-3 基因多态性与缺血性卒中复发的相关性 [J]. 国际脑血管病杂志, 2015, 23(2): 86-90. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4165.2015.02.002.
- Liu J, Li X, Wang L, et al. Correlation of aspirin resistance, gene polymorphism of platelet membrane glycoprotein II b HPA-3 and recurrent ischemic stroke [J]. Int J Cerebrovasc Dis, 2015, 23(2): 86-90.
- [46] Cervera A, Tàssies D, Obach V, et al. The BC genotype of the VNTR polymorphism of platelet glycoprotein Iba is overrepresented in patients with recurrent stroke regardless of aspirin therapy [J]. Cerebrovasc Dis, 2007, 24(2/3): 242-246. DOI: 10.1159/000104485.
- [47] Al-Azzam SI, Alzoubi KH, Khabour OF, et al. The contribution of platelet glycoproteins (GPIa C807T and GPIb C-5T) and cyclooxygenase 2 (COX-2G-765C) polymorphisms to platelet response in patients treated with aspirin [J]. Gene, 2013, 526(2): 118-121. DOI: 10.1016/j.gene.2013.04.083.
- [48] Yi X, Zhou Q, Wang C, et al. Platelet receptor Gene (P2Y12, P2Y1) and platelet glycoprotein Gene (GPIIIa) polymorphisms are associated with antiplatelet drug responsiveness and clinical outcomes after acute minor ischemic stroke [J]. Eur J Clin Pharmacol, 2017, 73(4): 437-443. DOI: 10.1007/s00228-017-2198-2.
- [49] Yi X, Wang C, Zhou Q, et al. Interaction among COX-2, P2Y1 and GPIIIa gene variants is associated with aspirin resistance and early neurological deterioration in Chinese stroke patients [J]. BMC Neurol, 2017, 17(1): 4. DOI: 10.1186/s12883-016-0788-8.
- [50] Voora D, Horton J, Shah SH, et al. Polymorphisms associated with in vitro aspirin resistance are not associated with clinical outcomes in patients with coronary artery disease who report regular aspirin use [J]. Am Heart J, 2011, 162(1): 166-172. DOI: 10.1016/j.ahj.2011.03.026.

(收稿日期: 2020-01-13)

(本文编辑: 戚红丹)

· 消息 ·

《神经疾病与精神卫生》杂志在线采编系统启用公告

为了更好地服务于广大读者、作者及审稿专家,方便查询论文信息、投稿、询稿及审稿,提高杂志工作效率,《神经疾病与精神卫生》编辑部已开通期刊采编系统。系统入口位于我刊官方网站(www.ndmh.com)首页。作者投稿,请首先在本刊网站在线注册账号,以该账号登录稿件采编系统投稿,并可随时了解稿件编审进度。如您在操作中碰到任何问题,请与编辑部联系(010-83191160)。

本刊编辑部