



(扫描二维码查看原文)

· 前沿进展 ·



李志强, 博士, 副主任医师, 科室副主任, 硕士研究生导师, 任职于商丘市第一人民医院神经内科。2016 年被医院派往意大利萨萨里大学医院研修神经内科, 擅长中西医结合预防和治疗脑梗死、脑出血、头痛、头晕和神经免疫等神经内科疑难杂症, 曾主持和参与河南省科技厅科技攻关项目 2 项, 参与国家自然科学基金 3 项。以第一作者发表 SCI 论著 3 篇, 参与发表 SCI 论文 2 篇, 发表国内核心期刊论文 10 余篇。现任中华医学会河南省神经内科专业委员会青年委员, 中国医师协会河南省神经内科专业委员会委员, 中国卒中学会河南省卒中后心理与情感障碍委员会委员, 《实用心脑血管病杂志》青年编委。

阿司匹林不耐受的研究进展

李志强, 孙林海, 董婉晴

【摘要】 阿司匹林是心脑血管疾病常用的一级和二级预防药物, 具有良好的抗血小板聚集作用, 但部分患者服用阿司匹林后引起或加重消化道症状或呼吸道症状, 导致患者不愿服用该药物, 这种现象被称为阿司匹林不耐受。目前关于阿司匹林不耐受的影响因素和机制尚不完全明确, 而明确其影响因素及机制有助于改善心脑血管疾病患者的一级预防和二级预防, 降低心脑血管疾病的发生率、致残率、复发率和死亡率。因此, 本文就有关阿司匹林不耐受的研究进行综述, 指出阿司匹林不耐受可能是心脑血管疾病患者服用阿司匹林后仍复发的重要原因, 同时分析了阿司匹林不耐受的主要表现及其机制、影响因素。

【关键词】 阿司匹林; 阿司匹林不耐受; 心脑血管疾病; 基因多态性; 综述

【中图分类号】 R 971.1 **【文献标识码】** A DOI: 10.12114/j.issn.1008-5971.2021.01.001

李志强, 孙林海, 董婉晴. 阿司匹林不耐受的研究进展 [J]. 实用心脑血管病杂志, 2021, 29 (1): 1-5. [www.syxnf.net]

LI Z Q, SUN L H, DONG W Q. Research progress of aspirin intolerance [J]. Practical Journal of Cardiac Cerebral Pneumal and Vascular Disease, 2021, 29 (1): 1-5.

Research Progress of Aspirin Intolerance LI Zhiqiang, SUN Linhai, DONG Wanqing

Department of Neurology, the First People's Hospital of Shangqiu City Affiliated to Xinxiang Medical University, Shangqiu 476100, China

Corresponding author: LI Zhiqiang, E-mail: 361960023@qq.com

【Abstract】 Aspirin is a commonly used primary and secondary preventive medicine for cardiovascular and cerebrovascular diseases. It has a good anti-platelet aggregation effect, but some patients cause or aggravate digestive or respiratory symptoms after taking aspirin, causing patients to be reluctant to take this medicine. This phenomenon is known as aspirin intolerance. At present, the influencing factors and mechanisms of aspirin intolerance are not completely clear. Clarifying their influencing factors and mechanisms can help to improve the primary prevention and secondary prevention of patients with cardiovascular and cerebrovascular diseases, and reduce the incidence, disability, recurrence and mortality of cardiovascular and cerebrovascular diseases. Therefore, this article reviews the research on aspirin intolerance, and points out that aspirin intolerance may be an important reason why patients with cardio-cerebrovascular diseases recurred after taking aspirin. At the same time, it analyzes the main manifestations and mechanisms of aspirin intolerance, as well as the influencing factors of aspirin intolerance.

【Key words】 Aspirin; Aspirin intolerance; Cardio-cerebrovascular disease; Gene polymorphism; Review

基金项目: 河南省科学技术厅科技发展计划项目 (152102310029, 202102310407); 河南省卫生和计划生育委员会医学科技攻关计划项目 (201802944)

476100 河南省商丘市, 新乡医学院附属商丘市第一人民医院神经内科

通信作者: 李志强, E-mail: 361960023@qq.com

心脑血管疾病的高发生率、高复发率、高致残率和高死亡率使其成为中国患者的主要疾病负担,且其目前是中国人群的主要死亡原因^[1]。阿司匹林在心脑血管疾病的一级、二级预防中发挥着重要作用,然而在接受阿司匹林进行一级预防和二级预防的心脑血管疾病患者中,部分患者服用阿司匹林后引起或加重胃肠道症状或呼吸道症状,导致患者不能长期规律服用阿司匹林,这种现象被称为阿司匹林不耐受,其亦可引起或加重心脑血管疾病症状。这提示阿司匹林不耐受可能是阿司匹林在心脑血管疾病的一级、二级预防中疗效欠佳的重要原因。本文针对阿司匹林不耐受的研究进行了综述,以期引起临床医师和科研工作者对阿司匹林不耐受的重视。

1 阿司匹林不耐受的沿革

1922年WIDAL等发现部分患者服用阿司匹林后出现严重哮喘,并伴有鼻窦炎和鼻息肉,其将这种现象称为阿司匹林不耐受,又称为阿司匹林敏感症,此后又被命名为Widal三联征^[2]。后来研究表明,阿司匹林不耐受可引起和加重呼吸道症状,导致鼻息肉复发率增加和哮喘症状加重^[3-4]。随着阿司匹林在临床中的广泛应用,临床医师发现部分患者服用阿司匹林可诱发和加重消化道出血和溃疡症状^[5-6]。

传统阿司匹林不耐受的定义仅是指阿司匹林引起的过敏反应,没有系统地阐述其他生理系统相关不耐受情况,有极大的时代局限性。根据最新的阿司匹林不耐受定义,其大致分为两型:(1)服用阿司匹林后引起的过敏反应;(2)在质子泵抑制剂治疗(既往存在胃肠道症状或无)的基础上,服用阿司匹林仍引起胃肠道症状,致使患者或临床医师不愿意服用或开具阿司匹林进行预防^[7]。

2 阿司匹林不耐受的发病率

在正常人群中,阿司匹林不耐受引起过敏反应的发生率为0.3%^[8],但在患有鼻息肉的人群中其发生率可高达43.79%^[9]。有关消化系统阿司匹林不耐受发生率尚未有权威的流行病学调查结果,但有研究表明,服用小剂量阿司匹林患者使用抗溃疡药物的比例为65.2%^[10];也有研究表明,具有胃肠道不良反应的药物也可能会导致出血性十二指肠溃疡^[11],这些均从侧面表明了消化系统阿司匹林不耐受发生风险极高。值得注意的是,目前临床医师对于阿司匹林不耐受的认识比较浅显,另外较轻微的胃肠道症状如胃灼热、反酸等容易被忽视,从而导致消化系统阿司匹林不耐受的确诊率较临床实际诊断率低,进而造成阿司匹林不耐受被临床医师和科研工作者所忽视。

3 阿司匹林不耐受的主要表现及其机制

阿司匹林可通过作用于环氧合酶(cyclooxygenase, COX)而导致花生四烯酸(arachidonic acid, AA)代谢发生改变,表现为白三烯(leukotrienes, LT)C₄的过量生成和前列腺素(prostaglandin, PG)E₂的产生不足,进而可导致促炎因子和抗炎因子失衡,而促炎因子产生过量会引起过敏反应,抗炎因子产生不足会导致消化系统炎症。

3.1 阿司匹林不耐受引起过敏反应 AA由磷脂酶A₂(phospholipase A₂, PLA₂)催化而来,可通过COX、脂氧合酶(lipoxygenase, LOX)、细胞色素P450(cytochrome

P450, CYP450)途径生成多种代谢产物,而阿司匹林阻断了COX途径,使AA经LOX途径代谢的产物如LTB₄和 δ -6, 8, 11, 14-二十碳四烯酸(hydroxyeicosatetraenoic acid, HETE)等增多,进而转化成过量的LTC₄,从而引起支气管收缩等过敏反应。

3.2 阿司匹林不耐受引起胃肠道溃疡、出血等消化系统疾病 目前关于阿司匹林不耐受导致胃肠道溃疡、出血等消化系统疾病机制研究较少,有学者认为可能机制如下:(1)阿司匹林可抑制PG的合成,损伤胃黏膜屏障,而促进细胞毒性物质LT等的释放,从而进一步损伤胃肠道黏膜屏障;(2)阿司匹林破坏了胃黏膜疏水屏障;(3)阿司匹林可抑制碳酸氢盐的分泌,减弱黏液-碳酸氢盐的屏障保护作用;(4)阿司匹林在胃肠道酸性条件下(pH值<3.5)时可发生去离子化,从而激活胃蛋白酶原并增加胃蛋白酶的活性。以上4种原因综合作用可引发消化道出血和溃疡^[12-15]。

4 阿司匹林不耐受的影响因素

4.1 遗传因素

4.1.1 COX途径相关基因 AA经由COX作用代谢生成PG,其中PGH₂再经过血栓烷合酶1(thromboxane-A synthase 1, TBXAS1)催化发生异构化反应进而生成血栓烷A₂(thromboxane A₂, TXA₂),TXA₂与血栓烷A₂受体(thromboxane A₂ receptor, TBXA₂R)结合后可发挥促血小板聚集和支气管收缩作用。在此途径中任一相关基因(COX-1、COX-2、TBXAS1、TBXA₂R)发生突变均可导致PG或TXA₂活性或代谢发生改变,从而引起阿司匹林不耐受。

有研究表明,COX-1(rs1330344, T-1676C)可以改变转录因子[珠蛋白转录因子1(globin transcription factor 1, GATA-1)、CdxA]的结合位点,由此导致COX-1的活性降低,使具有血小板聚集作用的TXA₂和具有胃黏膜保护作用的PG生成减少,进而引起消化道溃疡和出血^[16-17]。

COX-2(-765G > C, rs20417)是最近发现的一种位于启动子区域的基因突变类型,其破坏了刺激蛋白Sp1(stimulatory protein 1, Sp1)的结合位点,并导致体外COX-2启动子活性降低,最终引起消化道溃疡和出血,其机制同COX-1^[18-19]。

TBXAS1(rs6962291)可导致TBXAS1的活性升高,使催化的PGH₂转化为TXA₂,而过量的TXA₂可诱导血小板聚集和支气管平滑肌收缩,从而导致阿司匹林不耐受^[20]。

TBXA₂R*c.908T > C可导致翻译的TBXA₂R蛋白发生缺陷,而存在缺陷的TBXA₂R蛋白不能与TXA₂结合,致使血小板不能正常聚集和发挥止血作用,从而引起消化道出血和溃疡^[21]。TBXA₂R基因c.795T > C(rs1131882)和c.924T > C(rs4523)位于外显子中,其突变虽然不会影响核苷酸序列,但可通过改变启动子或增强子活性来增强转录和翻译,进而增加TXA₂的支气管收缩作用,导致过敏反应^[22]。

4.1.2 LOX途径相关基因 当AA经LOX途径代谢时,其在5-脂氧合酶(5-lipoxygenase, ALOX5)、5-脂氧合酶激活蛋白(5-lipoxygenase activating protein, ALOX5AP)的作用下产生不稳定的LTA₄,然后白三烯C₄合酶(leukotriene C₄

synthase, LTC4S) 将 LTA4 与谷胱甘肽 (glutathione, GSH) 偶联从而产生过量的细胞毒性物质 LTB4/LTC4^[23-25], 其可与肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF)和白介素(interleukin, IL)等炎症因子共同作用, 引起胃黏膜损伤和过敏反应^[26-27]。而与此途径相关的基因核苷酸序列突变会引起该途径的代谢异常, 最终可能导致阿司匹林不耐受。

LTC4S (-1072G/A, rs3776944) 和 LTC4S A-444C 这两个位点与哮喘密切相关, 主要原因在于 rs3776944 和 LTC4S A-444C 基因多态性影响了 LTC4S 基因的转录, 从而改变蛋白质产物的水平, 而过量生成的 LTC4 可发挥支气管收缩作用, 进而导致哮喘发作^[28-29]。

IL-1 (-581C/T, rs1143627) 和 IL-1 (-1061C/T, rs16944) 均处于外显子中, 当其核苷酸序列发生突变后会导导致转录的 mRNA 发生变化, 最终翻译出炎症因子 IL-1; IL-1-581C/T 的 CC/CT 基因型和 IL-1-1061C/T 的 CT/TT 基因型均会增强 IL-1 β 的促炎作用, 并诱导其他促炎因子(包括 IL-2、IL-6、IL-12 和 TNF- α) 基因的表达, 从而协同 LTB4/LTC4 的细胞毒性作用来损伤胃黏膜^[30]。

IL-10 (-592C/A, rs1800872) 和 IL-10 (-1082G/A, rs1800896) 容易发生甲基化不足, 导致其核苷酸序列发生突变, 降低 Sp1/ 刺激蛋白 3 (stimulating protein 3, Sp3) 复合物的抑制作用, 有利于 IL-10 在人 B、T 淋巴细胞和单核细胞系中的表达, 而过量生成的 IL-10 会损伤胃黏膜, 其机制同 IL-1^[31-32]。

TNF- α (-1031T > C, rs1799964) 和 TNF- α (-863C > A, rs1800630) 位于 TNF- α 基因的启动子区域, 其中 -1031T > C 等位基因 C 多态性和 -863C > A 等位基因 A 多态性可能导致 TNF- α 的上调, 减少血小板聚集, 增强中性粒细胞和单核细胞的黏附和活化, 促进炎症反应, 并引起胃黏膜损伤, 最终导致胃肠道出血, 也可协同 LTC4 作用引起过敏反应^[33]。

4.1.3 CYP450 途径相关基因 AA 分别经 CYP ω 羟化酶和 CYP450 表氧化酶代谢为 19-、20-HETE 和 5-、6-、8-、9-、11-、12-、14-、15- 表氧化二十碳三烯酸 (epoxyeicosatrienoic acids, EETs), 接着转化成过量的 LTC4, 从而引起支气管收缩等过敏反应。另一方面, CYP450 也可代谢多不饱和脂肪酸 (polyunsaturated fatty acid, PUFA) 而形成环氧化物中间体, 最终形成非典型 HETE。

CYP4F11 (rs1060463) 在 AA 的代谢过程中起 ω 羟化作用, 当 rs1060463 发生突变时, 转录翻译出更多活性较高的酶, 增加 LTC4 生成量, 从而引起支气管强烈收缩^[34]。

CYP2J2 (-76G > T, rs890293) 的 -76G > T 基因位于外显子中, 其突变可导致该基因过度表达, 而过量的 CYP2J2 增加了非典型 HETE (由环氧化物中间体途径生成) 的生成, 非典型 HETE 再转化成大量 LTC4, 进而发挥支气管收缩作用^[35]。

与 CYP2C19*2 和 CYP2C19*3 突变体相比, CYP2C19*17 突变体 (rs12248560) 可促进阿司匹林代谢, 从而缩短 AA 代谢时间, 其在环氧化物中间体未发生作用前就转化为了 EETs, 进而减少胃保护性 PGE2 的产生, 导致胃黏膜受损^[36]。

CYP2C9 是非甾体抗炎药 (nonsteroidal antiinflammatory

drugs, NSAID) 的重要代谢酶, 而 CYP2C9*3 变体可使 CYP2C9 酶活性降低, 进而减少对 NSAID 的代谢, 导致 NSAID 在患者体内蓄积, 增加患者消化道溃疡的发生风险^[37-38]。

4.1.4 其他相关基因 有研究表明, 其他基因如 CHST2 2082 T 等位基因^[39]、GPX1 Pro198Leu^[40]、rs2243093^[41]、SLCO1B1 521TT 基因型和 SLCO1B1*1b 单倍型^[42] 均会引起消化系统阿司匹林不耐受, 但其机制尚未明确。

4.2 非遗传因素 除了遗传因素外, 尚有其他非遗传因素影响阿司匹林不耐受, 如年龄、性别、消化道溃疡或出血病史、合用其他 NSAID 等。LIANG 等^[43]、PETERSEN 等^[44] 建立了一个消化道出血风险模型, 发现消化道出血与二磷酸腺苷 (adenosine diphosphate, ADP) 受体抑制剂的关联最强 ($OR=5.80$), 其次是抗凝剂 ($OR=2.62$) 和先前溃疡 ($OR=2.68$); 另外, 年龄是上消化道出血的独立危险因素, 即年龄每增加 1 岁, 患者上消化道出血风险增加 2.3%, 然而关于阿司匹林不耐受导致消化道出血的具体机制还没有统一的认识。

5 小结与展望

阿司匹林不耐受是导致心脑血管疾病复发的重要原因之一, 部分依从性较好的患者因为原有胃肠道疾病、服用阿司匹林后胃肠道疾病加重或阿司匹林引起新发胃肠道症状或过敏反应, 不得不停用阿司匹林, 进而影响心脑血管疾病的一级预防和二级预防的效果, 这使得研究阿司匹林不耐受的影响因素成为了不得不克服的临床难题。本文根据阿司匹林在体内的代谢过程对可能引起阿司匹林不耐受的相关基因进行综述, 但这些研究还不系统, 甚至部分基因多态性不能完全解释阿司匹林不耐受的原因, 还需要进一步系统研究。但是笔者已经发现阿司匹林不耐受是导致心脑血管疾病复发的重要原因之一, 特别是我国阿司匹林不耐受人群和心脑血管患者多有家族遗传性倾向, 这似乎提示遗传学机制参与了其发病过程。目前传统的阿司匹林不耐受定义不能较好地对其进行阐述, 且阿司匹林不耐受的发生机制及影响因素尚不完全明了, 本文对上述问题进行了简单的回答, 但这方面的研究资料较少, 后期需要开展更多的相关研究, 尤其是基于中国人群的临床研究, 以争取做到早期识别出阿司匹林不耐受患者, 并及时采取有效的预防措施, 进而降低心脑血管疾病的发生率、复发率、致残率、死亡率及医疗费用。

作者贡献: 李志强进行文章的构思与设计、可行性分析, 论文、英文的修订, 负责文章的质量控制及审校, 并对文章整体负责、监督管理; 李志强、孙林海、董婉晴进行文献/资料收集; 孙林海、董婉晴进行文献/资料整理; 李志强、孙林海撰写论文。

本文无利益冲突。

参考文献

- [1] 胡盛寿, 高润霖, 刘力生, 等.《中国心血管病报告 2018》概要[J]. 中国循环杂志, 2019, 34(3): 209-220.DOI: 10.3969/j.issn.1000-3614.2019.03.001.
- HU S S, GAO R L, LIU L S, et al.Summary of the 2018 report on cardiovascular diseases in China [J]. Chinese Circulation Journal, 2019, 34(3): 209-220.DOI: 10.3969/j.issn.1000-3614.2019.03.001.

- [2] PFAAR O, KLIMEK L. Eicosanoids, aspirin-intolerance and the upper airways—current standards and recent improvements of the desensitization therapy [J]. *J Physiol Pharmacol*, 2006, 57 (Suppl 12) : 5–13. DOI: 10.2170/physiolsci.TN009306.
- [3] ESMAEILZEDEH H, ESMAEILZADEH E, FARAMARZI M, et al. Salicylate food intolerance and aspirin hypersensitivity in nasal polyposis [J]. *Iran J Immunol*, 2017, 14 (1) : 81–88.
- [4] SAN NICOLÒ M, HÖGERLE C, GELLRICH D, et al. The time course of nasal cytokine secretion in patients with aspirin-exacerbated respiratory disease (AERD) undergoing aspirin desensitization: preliminary data [J]. *Eur Arch Otorhinolaryngol*, 2020, 277 (2) : 445–452. DOI: 10.1007/s00405-019-05704-1.
- [5] NG J C, YEOMANS N D. *Helicobacter pylori* infection and the risk of upper gastrointestinal bleeding in low dose aspirin users: systematic review and meta-analysis [J]. *Med J Aust*, 2018, 209 (7) : 306–311.
- [6] VENERITO M, SCHNEIDER C, COSTANZO R, et al. Contribution of *Helicobacter pylori* infection to the risk of peptic ulcer bleeding in patients on nonsteroidal anti-inflammatory drugs, antiplatelet agents, anticoagulants, corticosteroids and selective serotonin reuptake inhibitors [J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2018, 47 (11) : 1464–1471. DOI: 10.1111/apt.14652.
- [7] XUE Y, FENG Z W, LI X Y, et al. The efficacy and safety of cilostazol as an alternative to aspirin in Chinese patients with aspirin intolerance after coronary stent implantation: a combined clinical study and computational system pharmacology analysis [J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2018, 39 (2) : 205–212. DOI: 10.1038/aps.2017.85.
- [8] SETTIPANE R A, CONSTANTINE H P, SETTIPANE G A. Aspirin intolerance and recurrent urticaria in normal adults and children. Epidemiology and review [J]. *Allergy*, 1980, 35 (2) : 149–154. DOI: 10.1111/j.1398-9995.1980.tb01730.x.
- [9] IWASAWA M, SAGAMI K, YOKOYAMA S, et al. Adherence to guidelines for antiulcer drug prescription in patients receiving low-dose aspirin therapy in Japan [J]. *Int J Clin Pharmacol Ther*, 2019, 57 (4) : 197–206. DOI: 10.5414/CP203370.
- [10] NAGASHIMA K, TOMINAGA K, FUKUSHI K, et al. Recent trends in the occurrence of bleeding gastric and duodenal ulcers under the Japanese evidence-based clinical practice guideline for peptic ulcer disease [J]. *JGH Open*, 2018, 2 (6) : 255–261. DOI: 10.1002/jgh3.12078.
- [11] SAMPSON A P. Leukotriene C4 synthase: the engine of aspirin intolerance ? [J]. *Clin Exp Allergy*, 2011, 41 (8) : 1050–1053. DOI: 10.1111/j.1365-2222.2011.03786.x.
- [12] AMER M, BEAD V R, BATHON J, et al. Use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in patients with cardiovascular disease: a cautionary tale [J]. *Cardiol Rev*, 2010, 18 (4) : 204–212. DOI: 10.1097/CRD.0b013e3181ce1521.
- [13] CHENG Y T, LU C C, YEN G C. Phytochemicals enhance antioxidant enzyme expression to protect against NSAID-induced oxidative damage of the gastrointestinal mucosa [J]. *Mol Nutr Food Res*, 2017, 61 (6) : 1600659. DOI: 10.1002/mnfr.201600659.
- [14] GIMÉNEZ-BASTIDA J A, BOEGLIN W E, BOUTAUD O, et al. Residual cyclooxygenase activity of aspirin-acetylated COX-2 forms 15 R-prostaglandins that inhibit platelet aggregation [J]. *FASEB J*, 2019, 33 (1) : 1033–1041. DOI: 10.1096/fj.201801018R.
- [15] MORADI S, FARHADIAN N, BALAEI F, et al. Multi spectroscopy and molecular modeling aspects related to drug interaction of aspirin and warfarin with pepsin; structural change and protease activity [J]. *Spectrochim Acta A Mol Biomol Spectrosc*, 2020, 228 : 117813. DOI: 10.1016/j.saa.2019.117813.
- [16] ARISAWA T, HIRATA I. Genetic polymorphism of COX-1 gene and NSAID-induced ulcer [J]. *Nihon Rinsho*, 2007, 65 (10) : 1885–1889.
- [17] WU Y, HU Y, YOU P, et al. Study of clinical and genetic risk factors for aspirin-induced gastric mucosal injury [J]. *Chin Med J (Engl)*, 2016, 129 (2) : 174–180. DOI: 10.4103/0366-6999.173480.
- [18] SAXENA A, PRASAD K N, GHOSHAL U C, et al. Polymorphism of -765G > C COX-2 is a risk factor for gastric adenocarcinoma and peptic ulcer disease in addition to *H. pylori* infection: a study from northern India [J]. *World J Gastroenterol*, 2008, 14 (10) : 1498–1503. DOI: 10.3748/wjg.14.1498.
- [19] CHEN S M, CHEN L, TAN Y L, et al. Association between rs20417 polymorphism in cyclooxygenase-2 and gastric cancer susceptibility: evidence from 15 case-control studies [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2019, 98 (18) : e15468. DOI: 10.1097/MD.00000000000015468.
- [20] VIDAL C, PORRAS-HURTADO L, CRUZ R, et al. Association of thromboxane A1 synthase (TBXAS1) gene polymorphism with acute urticaria induced by nonsteroidal anti-inflammatory drugs [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2013, 132 (4) : 989–991. DOI: 10.1016/j.jaci.2013.04.045.
- [21] BUGERT P, FISCHER L, ALTHAUS K, et al. Platelet dysfunction caused by a novel thromboxane A2 receptor mutation and congenital thrombocytopenia in a case of mild bleeding [J]. *Platelets*, 2020, 31 (2) : 276–279. DOI: 10.1080/09537104.2019.1652264.
- [22] TAKEUCHI K, MASHIMO Y, SHIMOJO N, et al. Functional variants in the thromboxane A2 receptor gene are associated with lung function in childhood-onset asthma [J]. *Clin Exp Allergy*, 2013, 43 (4) : 413–424. DOI: 10.1111/cea.12058.
- [23] PALIKHE N S, KIM S H, PARK H S. What do we know about the genetics of aspirin intolerance ? [J]. *J Clin Pharm Ther*, 2008, 33 (5) : 465–472. DOI: 10.1111/j.1365-2710.2008.00961.x.
- [24] PLAZA-SERÓN M D C, AYUSO P, PÉREZ-SÁNCHEZ N, et al. Copy number variation in ALOX5 and PTGER1 is associated with NSAIDs-induced urticaria and/or angioedema [J].

- Pharmacogenetics Genom, 2016, 26 (6) : 280–287.DOI: 10.1097/fpc.0000000000000216.
- [25] PAVÓN-ROMERO G F, RAMÍREZ-JIMÉNEZ F, ROLDÁN-ALVAREZ M A, et al. Physiopathology and genetics in aspirin-exacerbated respiratory disease [J]. Exp Lung Res, 2017, 43 (8) : 327–335. DOI: 10.1080/01902148.2017.1358776.
- [26] WU L Z, PAN Y P. Reactive oxygen species mediate TNF- α -induced inflammatory response in bone marrow mesenchymal cells [J]. Iran J Basic Med Sci, 2019, 22 (11) : 1296–1301. DOI: 10.22038/ijbms.2019.37893.9006.
- [27] TOURANI M, HABIBZADEH M, KARKHAH A, et al. Association of TNF- α but not IL-1 β levels with the presence of *Helicobacter pylori* infection increased the risk of peptic ulcer development [J]. Cytokine, 2018, 110: 232–236. DOI: 10.1016/j.cyto.2018.01.003.
- [28] KUMAR A, SHARMA S, AGRAWAL A, et al. Association of the -1072G/A polymorphism in the LTC4S gene with asthma in an Indian population [J]. Int Arch Allergy Immunol, 2012, 159 (3) : 271–277. DOI: 10.1159/000336675.
- [29] BIZZINTINO J A, KHOO S K, ZHANG G C, et al. Leukotriene pathway polymorphisms are associated with altered cysteinyl leukotriene production in children with acute asthma [J]. Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids, 2009, 81 (1) : 9–15. DOI: 10.1016/j.plefa.2009.05.022.
- [30] CHO J H, CHOI J S, CHUN S W, et al. The IL-1B genetic polymorphism is associated with aspirin-induced peptic ulcers in a Korean ethnic group [J]. Gut Liver, 2016, 10 (3) : 362–368. DOI: 10.5009/gnl15129.
- [31] PAVÓN-ROMERO G F, PÉREZ-RUBIO G, RAMÍREZ-JIMÉNEZ F, et al. IL10 rs1800872 is associated with non-steroidal anti-inflammatory drugs exacerbated respiratory disease in Mexican-mestizo patients [J]. Biomolecules, 2020, 10 (1) : E104. DOI: 10.3390/biom10010104.
- [32] PALIKHE N S, KIM J H, PARK H S. Update on recent advances in the management of aspirin exacerbated respiratory disease [J]. Yonsei Med J, 2009, 50 (6) : 744–750. DOI: 10.3349/ymj.2009.50.6.744.
- [33] WANG T P. Association between TNF- α polymorphisms and the risk of upper gastrointestinal bleeding induced by aspirin in patients with coronary heart disease [J]. Ann Hum Genet, 2019, 83 (3) : 124–133. DOI: 10.1111/ahg.12295.
- [34] SHIOTANI A, MURAO T, FUJITA Y, et al. Novel single nucleotide polymorphism markers for low dose aspirin-associated small bowel bleeding [J]. PLoS One, 2013, 8 (12) : e84244. DOI: 10.1371/journal.pone.0084244.
- [35] MURRAY M. CYP2J2-regulation, function and polymorphism [J]. Drug Metab Rev, 2016, 48 (3) : 351–368. DOI: 10.1080/03602532.2016.1188938.
- [36] MUSUMBA C O, JORGENSEN A, SUTTON L, et al. CYP2C19*17 gain-of-function polymorphism is associated with peptic ulcer disease [J]. Clin Pharmacol Ther, 2013, 93 (2) : 195–203. DOI: 10.1038/clpt.2012.215.
- [37] WEI L, LOCUSON C W, TRACY T S. Polymorphic variants of CYP2C9: mechanisms involved in reduced catalytic activity [J]. Mol Pharmacol, 2007, 72 (5) : 1280–1288. DOI: 10.1124/mol.107.036178.
- [38] FIGUEIRAS A, ESTANY-GESTAL A, AGUIRRE C, et al. CYP2C9 variants as a risk modifier of NSAID-related gastrointestinal bleeding: a case-control study [J]. Pharmacogenet Genomics, 2016, 26 (2) : 66–73. DOI: 10.1097/FPC.0000000000000186.
- [39] SHIOTANI A, MURAO T, FUJITA Y, et al. Single nucleotide polymorphism markers for low-dose aspirin-associated peptic ulcer and ulcer bleeding [J]. J Gastroenterol Hepatol, 2014, 29 (Suppl 4) : 47–52. DOI: 10.1111/jgh.12770.
- [40] NEGOVAN A, IANCU M, TRIPON F, et al. The CAT-262 C > T, MnSOD Ala16Val, GPX1 Pro198Leu polymorphisms related to oxidative stress and the presence of gastric lesions [J]. J Gastrointest Liver Dis, 2018, 27 (4) : 371–378. DOI: 10.15403/jgld.2014.1121.274.cat.
- [41] YANG J S, CHEN X L, ZHOU J L, et al. Associations of candidate gene polymorphisms with poor responsiveness to aspirin: a meta-analysis [J]. Clin Exp Pharmacol Physiol, 2018. [Ahead of print]. DOI: 10.1111/1440-1681.12973.
- [42] SHIOTANI A, MURAO T, FUJITA Y, et al. Single nucleotide polymorphism markers for low-dose aspirin-associated peptic ulcer and ulcer bleeding [J]. J Gastroenterol Hepatol, 2014, 29 (Suppl 4) : 47–52. DOI: 10.1111/jgh.12770.
- [43] LIANG C M, HSU C N, TAI W C, et al. Risk factors influencing the outcome of peptic ulcer bleeding in chronic kidney disease after initial endoscopic hemostasis: a nationwide cohort study [J]. Medicine (Baltimore), 2016, 95 (36) : e4795. DOI: 10.1097/MD.00000000000004795.
- [44] PETERSEN J, MØLLER HANSEN J, DE MUCKADELL O B S, et al. A model to predict the risk of aspirin/non-steroidal anti-inflammatory drugs-related upper gastrointestinal bleeding for the individual patient [J]. Basic Clin Pharmacol Toxicol, 2020, 126 (5) : 437–443. DOI: 10.1111/bcpt.13370.

(收稿日期: 2020-12-04; 修回日期: 2020-12-22)

(本文编辑: 崔丽红)