基于生物信息学与分子实验的*ITGA2 F253L*突变影响阿司匹林抗血小板作用机制探究

范科琴[1,2]，宋方宇[1,2]，夏靓婧[3]，孙佳琪[1]，张月辉[2]，张良明[2]，陈彤[4]，晏子俊[2,4*]（1.大理大学药学院，云南 大理 671000；2.攀枝花市中心医院药学部，四川 攀枝花 617067；3.香港浸会大学中医学院，香港 999077；4.昆明医科大学药学院暨云南省天然药物药理重点实验室，云南 昆明 650500）

摘要：目的 系统解析*ITGA2*基因的多态性特征及*rs1126643 F253L*位点突变对ITGA2蛋白生物学功能和阿司匹林抗血小板作用的影响机制，为阿司匹林抵抗（AR）个体化诊疗提供理论依据与潜在遗传标志物。**方法** 从NCBI、UniProt获取*ITGA2*基因及编码蛋白序列，用ProtParam、Protscale分析蛋白理化性质与疏水性，多软件定位置；STRING构互作网络，SOPMA、DNAStrar预测二级结构，SWISS-MODEL建三维结构并析突变位点差异；预测野生/突变型蛋白功能与致病性，分子对接和动力学模拟验证机制。**结果** *ITGA2*基因含105 428碱基对，编码1 181氨基酸蛋白，为酸性亲水性蛋白。二级结构中α-螺旋占14.39%、延伸链27.35%、无规则卷曲58.26%。*F253L*位点突变虽未显著改变蛋白基础理化性质，但通过DUET、MUpro等工具证实其降低蛋白稳定性，7种致病性预测工具中6种判定该突变为高致病性，MutPred2显示其通过相对溶剂可溶性损失、有序界面改变等机制诱导蛋白功能异常，其参与细胞-基质粘附等生物学过程，分子对接和动力学模拟分析结果进一步表明该突变会降低蛋白与阿司匹林药物分子间结合力及稳定性。**结论** *ITGA2 F253L*突变可能通过破坏蛋白结构稳定性、降低相对溶剂可溶性、削弱与阿司匹林的结合亲和力，从而抑制阿司匹林抗血小板作用。本研究明确了*ITGA2 F253L*多态性在阿司匹林反应性中的关键作用，为AR患者的遗传分型与个体化抗血小板治疗提供了潜在生物标志物与机制基础。

关键词：*ITGA2*基因；生物学机制；基因突变；致病性；阿司匹林抵抗

中图分类号：R966　　**文献标志码：**A　　**文章编号：**1674-229X（2026）05-0339-09

Doi：10.12048/j.issn.1674-229X.2026.05.004

Exploration of the Mechanism by Which the *ITGA2 F253L* Mutation Affects the Antiplatelet Effect of Aspirin Based on Bioinformatics and Molecular Experiments

FAN Keqin[1,2], SONG Fangyu[1,2], XIA Liangjing[3], SUN Jiaqi[1], ZHANG Yuehui[2], ZHANG Liangming[2], CHEN Tong[4], YAN Zijun[2,4*] (1. *School of Pharmacy, Dali University, Dali, Yunnan* 671000, *China*; 2. *Department of Pharmacy, Panzhihua Central Hospital, Panzhihua, Sichuan* 617067, *China*; 3. *College of Chinese Medicine, Hong Kong Baptist University, Hong Kong* 999077, *China*; 4. *School of Pharmaceutical Sciences and Yunnan Key Laboratory of Pharmacology for natural Products, Kunming Medical University, Kunming, Yunnan* 650500, *China*)

ABSTRACT: OBJECTIVE To systematically analyze the polymorphic characteristics of the *ITGA2* gene and the impact of the *rs1126643 F253L* mutation on the biological function of the ITGA2 protein and the antiplatelet effect of aspirin, thereby providing a theoretical foundation and potential genetic biomarkers for the individualized diagnosis and treatment of aspirin resistance (AR). **METHODS** The *ITGA2* gene and encoded protein sequences were obtained from NCBI and UniProt databases. Physicochemical properties and hydrophobicity profiles of the encoded protein were analyzed using ProtParam and Protscale, respectively. Protein-protein interaction networks were constructed via STRING, secondary structure elements were predicted using SOPMA and DNAStar, and tertiary structural models were generated using SWISS-MODEL, with detailed analysis of conformational differences at the mutation site. Functional and pathogenicity impacts of wild-type versus mutant proteins were assessed in silico, followed by validation

基金项目：国家卫生健康委研究项目（GWJJMB202510025013；YLZLXZ24G039）；四川省省级科技项目（2025ZNSFSC0684）；2020年云南省地方本科高校基础研究联合专项项目（202001BA070001-041）；云南省天然药物药理重点实验室开放基金重点项目（YKLPNP-K2302）；四川省医院协会青年药师科研专项资金项目（22009；YP2202419）；四川省医学科技创新研究会专研科研课题（2025YCYM107）；成都药学会药学科研项目（Cdyxky7021；Cdyxky8041）；攀枝花市科学技术局项目（2024ZD-S-28）；攀枝花市中心医院院内课题（202311）

作者简介：范科琴，在读硕士研究生，研究方向：临床药学　　*通信作者：晏子俊，博士，副主任药师、副教授，研究生导师，研究方向：临床药学、药物新剂型与新技术研究，E-mail：swallowyzj@163.com

through molecular docking and molecular dynamics simulations. **RESULTS** The *ITGA2* gene spans 105 428 base pairs and encodes a 1 181 amino-acid protein, classifying it as an acidic, hydrophilic protein. Secondary structure analysis revealed that α-helices constitute 14.39%, extended strands 27.35%, and random coils 58.26% of the protein structure. Although the *F253L* substitution does not significantly alter the fundamental physicochemical properties of the protein, stability prediction tools including DUET and MUpro consistently indicated reduced structural stability. Six out of seven pathogenicity prediction algorithms classified the variant as highly pathogenic. MutPred2 analysis suggested that the mutation may disrupt protein function by decreasing relative solvent accessibility and altering ordered interfacial regions. The *ITGA2* protein is involved in critical biological processes such as cell-matrix adhesion, and the *F253L* mutation may contribute to pathological mechanisms through structural and functional perturbations. These findings were further substantiated by molecular docking and molecular dynamics simulations. **CONCLUSION** The *ITGA2 F253L* mutation represents a core molecular mechanism underlying aspirin resistance, acting through destabilization of the ITGA2 protein structure, reduction in solvent accessibility, reduced binding affinity to aspirin, and thereby attenuating the antiplatelet effect of aspirin. This study highlights the pivotal role of the *ITGA2 F253L* polymorphism in modulating aspirin responsiveness and provides potential biomarkers and mechanistic insights for genetic profiling and personalized antiplatelet therapy in patients with AR.
KEYWORDS: *ITGA2* gene; biological mechanisms; gene mutation; pathogenicity; aspirin resistance

近年来，脑卒中发生率逐年上升，已成为全球第二大死因，其特点是死亡率高、复发率高、致残率高[1,2]。我国人口老龄化严重，卒中的患病率和发病率高，在卒中诊疗方面面临着越来越大挑战[3,4]。抗血小板药物治疗是非心源性栓塞性短暂性脑缺血发作和急性缺血性脑卒中的一线治疗手段，阿司匹林是预防非心源性栓塞性卒中复发最常用的一线抗血小板药物[5]，并作为缺血性脑卒中急性期治疗及二级预防药物，被临床广泛推荐使用[6]，但其个体差异大，不同人群对抗血小板药物的敏感性不同，即使规范地使用抗血小板药物治疗，每年临床上仍有不少卒中再发事件[7-10]。患者药物基因代谢的位点发生杂合或纯合突变可能引起药物敏感性降低[11]，即发生阿司匹林抵抗（Aspirin resistance，AR），从而引起药效下降，抗血小板聚集不充分，导致缺血性事件发生[12,13]。基因突变、药物相互作用以及生物利用度低等多种因素均会导致阿司匹林抵抗[14]，目前对于阿司匹林抵抗患者基因因素的研究已成为临床研究热点。

现有研究主要围绕 *ITGA2* 基因 *rs1126643*（*C807T*）多态性展开，该突变位点与鼻咽癌[15]、胃癌[16]、前列腺癌[17]、川崎病[18]、特发性感音神经性听力损失[19]等多种疾病密切相关，部分研究还发现其与肉瘤治疗相关毒性反应存在关联[20]。研究显示[21,22]，*rs1126643 807C/T* 多态性与血小板膜上GP1A/IIA（α2β1）受体密度直接相关，其中 *807T* 等位基因会使受体密度升高，*807C* 等位基因则对应受体密度降低；而受体密度高低直接影响高剪切力下血小板与Ⅰ型胶原的黏附速率，高密度受体易诱发血栓形成，推测其为血栓性疾病的潜在遗传易感因素，Li 等[23]的荟萃分析也表明 *rs1126643* 与 AR 相关。*ITGA2* 基因编码 GP1A/IIA 复合物（或整合素 α2β1）的 α2 亚基，而 GP1A/IIA 是血小板表面主要的胶原受体，负责介导血小板与受损血管内皮下胶原的粘附[24]。*ITGA2 rs1126643* 等位基因携带者血小板上胶原受体 α2β1 整合素的高表达已被确定为血栓栓塞的危险因素，可能是缺血性脑卒中风险的易感预测因子[25,26]。综上，目前的研究表明 *ITGA2* 基因 *rs1126643* 多态性与多种疾病相关，但对其致病机制不够深入，尚未明确 *ITGA2* 基因突变影响血小板功能的具体分子通路。

因此，本研究拟通过以下 3 个方面展开：解析 ITGA2 蛋白的理化性质、组织表达与结构特征；明确 *rs1126643 F253L* 位点突变对 ITGA2 蛋白稳定性、致病性及功能的影响；验证 *F253L* 突变对 ITGA2 与阿司匹林结合能力的作用机制。首次联合多维度生物信息学工具与分子动力学模拟，系统揭示 *ITGA2 F253L* 突变诱发 AR 的分子机制，弥补现有研究的不足，为个体化抗血小板治疗提供潜在的遗传生物标志物和机制基础。

1 资料与方法

1.1 ITGA2 蛋白表征及组织表达

通过 NCBI、UniProt 数据库等检索 *ITGA2* 基因突变位置和氨基酸序列，采用 Protparam 软件分析 ITGA2 蛋白的理化性质，Protscale 软件分析蛋白亲疏水性，Nucleotide 和 Human protein atlas 数据库探索 *ITGA2* 基因及其编码蛋白在各组织中的表达。同

时通过SignalP4.1软件进行信号肽分析，DeepTMHMM软件进行跨膜结构分析，分别采用Hum-mPLoc 3.0、CELLO v.2.5、WoLF PSORT在线工具综合分析其亚细胞定位。

1.2 ITGA2蛋白二三级结构特征预测

研究采用SOPMA在线工具预测ITGA2蛋白的二级结构，AlphaFold和SWISS-MODEL软件分别构建ITGA2野生和突变蛋白的三级结构预测模型，用于后续分析。

1.3 蛋白相互作用网络及关联基因的功能注释

本研究采用GeneMANIA52、STRING在线分析工具软件分别构建以*ITGA2*基因互作、蛋白互作网络，通过DAVID数据库对ITGA2蛋白互作网络关联基因进行功能注释。

1.4 突变对蛋白质稳定性和保守性影响的预测

研究利用DUET、MUpro与SAAFEC预测氨基酸变化对蛋白质稳定性的影响，通过VarSite、DeepREx-WS服务器分析ITGA2蛋白质特定位置氨基酸的保守性。

1.5 突变对蛋白质致病性影响的预测

研究通过PhD-SNP、FATHMM、SNPs&GO、PolyPhen2、MutPred2、Provean、AlphaMissense等工具预测突变体对蛋白质功能的影响。此外，MutPred2还可预测氨基酸取代影响蛋白质功能的分子机制。

1.6 突变对蛋白质结构的潜在影响

为探索基因突变对蛋白质结构的潜在影响，利用HOPE工具通过整理和分析来自各种数据库和web服务器的数据来运行，评估SNP对蛋白质结构和功能特性的影响。

1.7 分子对接及分子动力学模拟分析

从PubChem网站中获得阿司匹林的药物分子结构，为分子对接做准备。利用AutoDock1.5.6、Vina1.2.3、PyMOL软件进行分子对接及可视化，根据对接结合能排名，确定最优构象。在分子对接结果的基础上，利用GROMACS软件（2023.5）进行经典分子动力学（Molecular Dynamics，MD）模拟，以验证配体与蛋白的结合作用。因多数药物分子与靶点蛋白的“结合-构象优化-稳定结合”完整过程需100~300 ns，而200 ns具有充分覆盖关键生物/物理过程、避免过程截断误差、积累足够的构象样本、减少偶然构想对结果的影响、同时规避时长模拟的核心缺陷，所以研究选择了进行200 ns的MD[27,28]。

2 结果与分析

2.1 ITGA2蛋白表征及组织表达

研究通过NCBI数据库查找基因序列、氨基酸序列及*rs1126643*多态性等信息，Expasy-ProtParam数据库分析基因蛋白。*rs1126643 F253F*位点的突变属于同义突变，因此研究涉及到的突变蛋白仅涉及rs1126643 F253L位点突变蛋白，ITGA2野生型与F253L突变型蛋白不稳定系数分别为34.07、33.96，均属于稳定蛋白；总平均亲水系数<0提示蛋白为亲水性蛋白，野生型与突变型总平均亲水系数分别为−0.100、−0.099，均属于亲水性蛋白；理论等电点均为5.10，属于酸性蛋白，由此可知F253L位点突变对ITGA2蛋白的理化性质影响不大（图1）。

研究采用SignalP4.1，DeepTMHMM在线软件预测*ITGA2*基因编码蛋白的信号肽和跨膜结构。结果

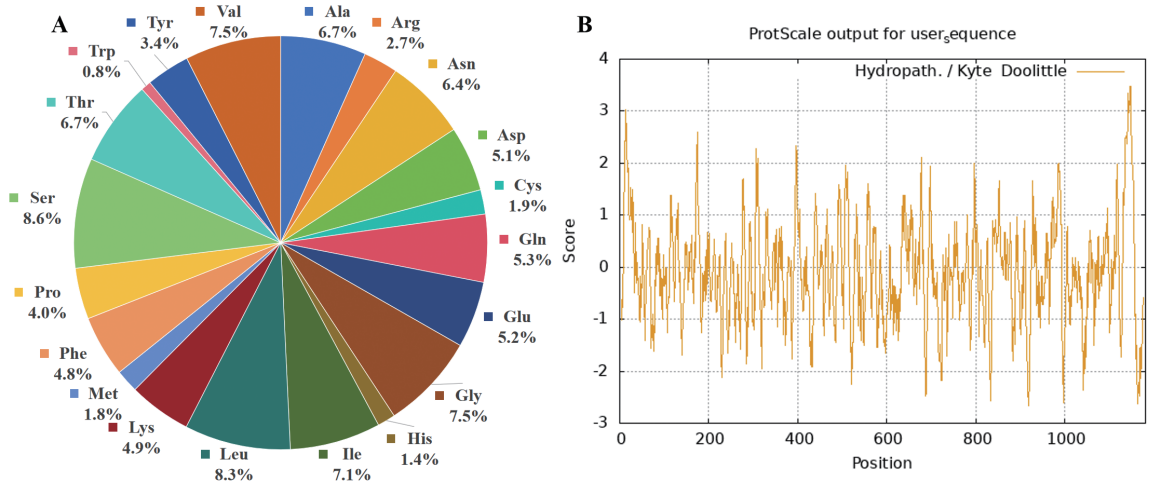


图1 ITGA2蛋白氨基酸组成与亲疏水性直观图

显示ITGA2蛋白有信号肽和跨膜结构，其剪切位点位于第29~30号氨基酸之间，同时预测到有1个跨膜结构，位于1 134~1 154号氨基酸之间。研究还通过Hum-mPLoc 3.0、CELLO v.2.5、WoLF PSORT在线工具预测ITGA2蛋白亚细胞定位均位于质膜。此外，Nucleotide数据库显示*ITGA2*基因在皮肤、肾上腺和胆囊等组织中表达较高，在骨髓、肝和胰腺等组织的表达较低（图2），Human protein atlas数据库显示其编码的蛋白在内分泌、呼吸系统、消化道、肾脏和膀胱等组织中表达较高。

2.2 ITGA2蛋白二三级结构特征预测

研究通过SOPMA预测出ITGA2蛋白中α-螺旋占整段蛋白序列的14.39%，延伸链占比27.35 %，无规则卷曲占比58.26%。AlphaFold网站中查询ITGA2野生型蛋白的三级结构，利用SWISS-MODEL软件以不同模版对野生型蛋白分别构建了3个预测模型，SAVESv 6.0服务器对3个模型进行评价，其中AlphaFold PDB结构总体质量因素最高（表1），根据预测模型的GMQE（越接近1）和Identity（越接近100%）值，最终以AlphaFold预测的PDB结构为模版，利用SWISS-MODEL软件预测ITGA2蛋白的突变体结构，图3展示了ITGA2野生型蛋白F253L位点的氨基酸取代，可见突变后残基体积减小，可能影响周围氨基酸的空间排布。

2.3 蛋白相互作用网络及关联基因的功能注释

研究通过GeneMANIA构建的GGIN图显示，*ITGA2*基因与其他20个在各种功能中起重要作用的基因相关，其中最重要的是层粘连蛋白亚基β2（LAMB2）、层粘连蛋白亚基β5（LAMA5）、XVI型α-1链（COL16A1）、CD47分子（CD47）、整合素亚基β1（ITGB1）基因，而占比最多的相互作用为物理相互作用，占77.64%，其次为共表达作用（12.36%）、通路共富集作用（10.00%），见图4。

研究通过STRING在线分析工具构建了以基因编码蛋白为中心节点的蛋白质相互作用网络，显示了蛋白与细胞中其他蛋白的功能相互作用模式。STRING构建的以ITGA2蛋白为中心节点的PPI（图5）发现10个相互作用蛋白，包括整合素-1（ITGB1）、纤

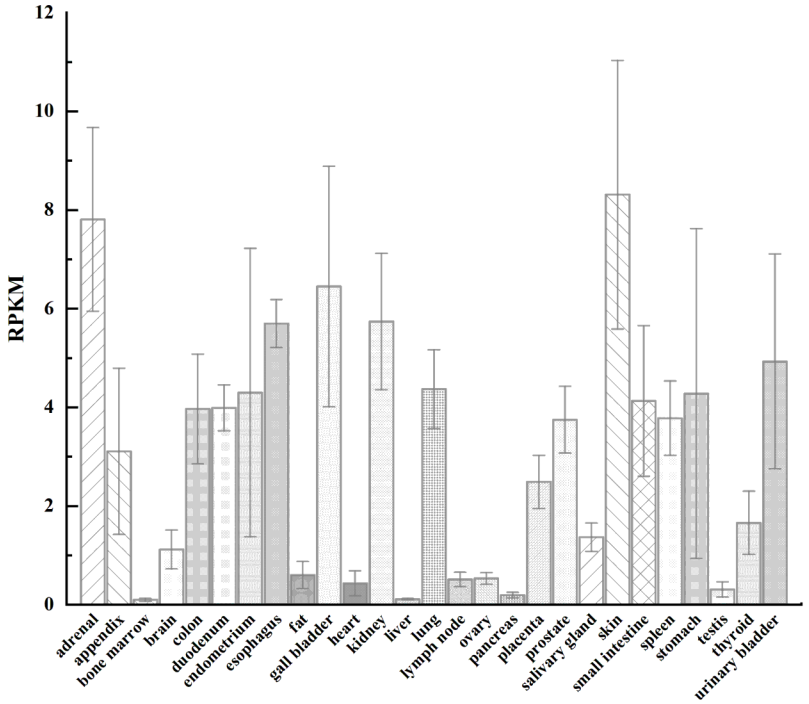


图2 *ITGA2*基因在各组织中的表达

表1 *ITGA2*基因蛋白三级结构预测及评价

模板	GMQE	Identity/%	方法	Oligo-State	SAVESv6.0
P17301.1.A	0.86	99.92	AlphaFold v2	Monomer	92.857 1
4neh.1.A	0.55	28.08	X-ray，2.8Å	hetero-dimer	84.607 8
4nen.1.A	0.55	28.08	X-ray，2.9Å	hetero-dimer	84.607 8

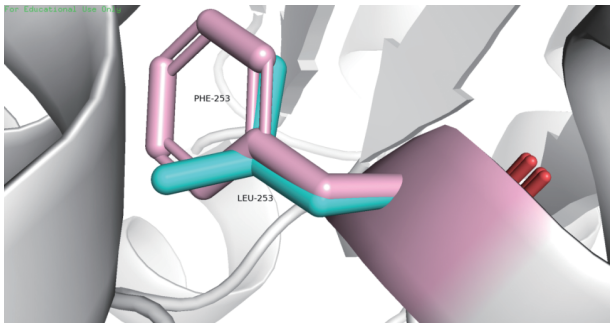


图3 ITGA2蛋白F253L位点突变结构

维连接素(FN1),整合素-3(ITGB3),胶原蛋白α-1Ⅰ链(COL1A1),整合素-5(ITGB5),胶原蛋白α-1 Ⅲ链(COL3A1),血小板糖蛋白VI(GP6),整合素β-6(ITGB6),整合素β-2(ITGB2),胶原蛋白α-2Ⅰ链(COL1A2)。

研究采用DAVID数据库对ITGA2进行功能注释(图6),结果显示涉及的生物学过程主要包括细胞-基质粘附、整合素介导的信号通路、整合素介导的细胞粘附、细胞粘附、共生体进入宿主细胞、细胞外基质组织。

2.4 突变对蛋白质稳定性和保守性影响的预测

研究通过DUET、MUpro、SAAFEC-SEQ软件对ITGA2突变后蛋白的稳定性进行预测分析(表2),MUpro、SAAFEC-SEQ软件预测的结果显示突变后的*ITGA2*基因*F253L*位点突变后蛋白质稳定性均下降,结果一致性达100%。DeepREx-WS软件预测显示*ITGA2* 253位的原始氨基酸残基和突变残基均位

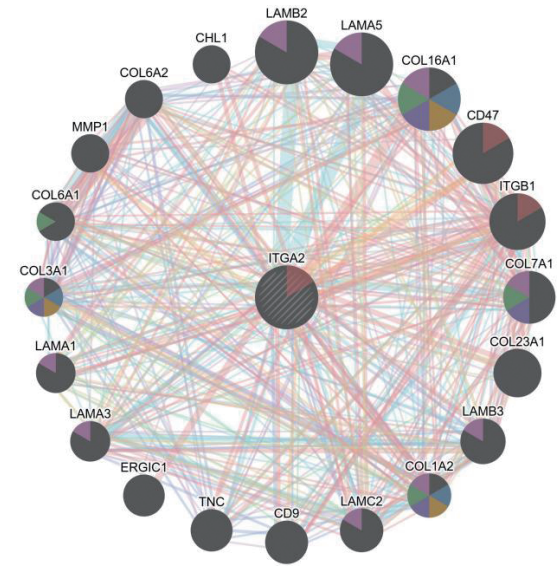


图4 *ITGA2*基因功能互作网络

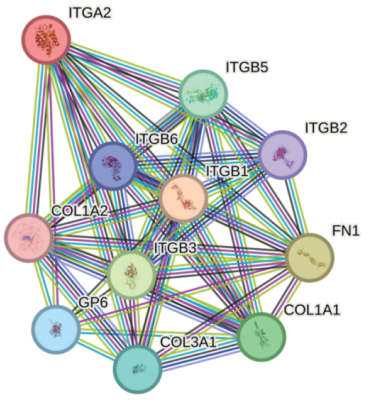


图5 ITGA2蛋白互作网络

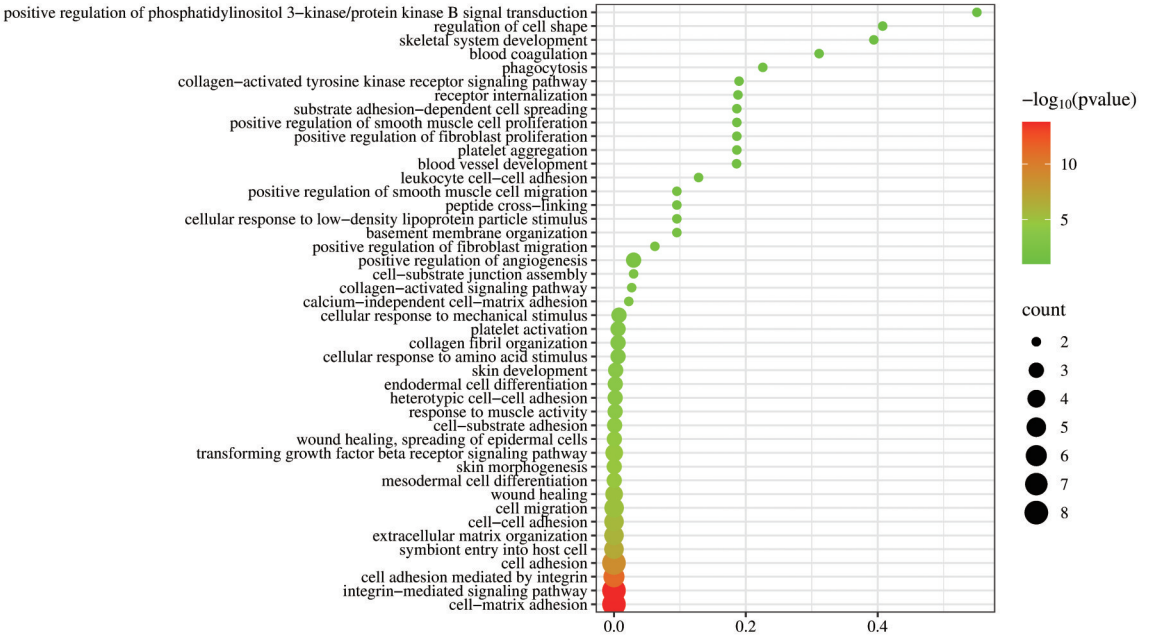


图6 ITGA2蛋白KEGG通路富集分析

表2 ITGA2蛋白的稳定性预测

mCSM	SDM	DUET	MUpro	SAAFEC-SEQ
−1.751	−1.53	−1.864	−0.9716	−1.89
Destabilizing	Destabilizing	Destabilizing	Decrease	Destabilizing

于掩埋区，可靠性指数分别为0.85、0.84。VarSite软件预测了每个氨基酸在特定位置的保守分数，结果显示*ITGA2* 253位的苯丙氨酸为0.4，保守性不高，而针对*F253L*突变的疾病倾向为0.85，提示突变可能有害。

2.5 突变对蛋白质致病性影响的预测

本研究采用7个不同的计算工具预测nsSNPs对ITGA2蛋白质功能的潜在影响，除Provean工具预测ITGA2蛋白的F253L位点突变为无害（Score=−1.66）外，其他6个计算工具均认为F253L的突变对ITGA2蛋白功能影响高，有高致病性：PhD-SNP预测结果为Disease（RI=3），FATHMM得分−1.67（Disease），SNPs&GO预测结果为Disease（RI=5），PolyPhen2得分1（Disease），AlphaMissense预测结果为Pathogenic（Score=0.997），MutPred2得分0.841（Disease），预测一致性达85.7%。此外，MutPred2工具还给出了影响蛋白质功能的分子机制预测结果（表3），共筛选出5种显著相关的机制（$P<0.05$）。

表3 ITGA2蛋白F253L位点突变的分子机制预测

分子机制（$P<0.05$）	预测值
相对溶剂可溶性损失	0.29
改变有序界面	0.28
金属粘结变形	0.27
改变的DNA结合	0.25
改变的跨膜蛋白	0.22

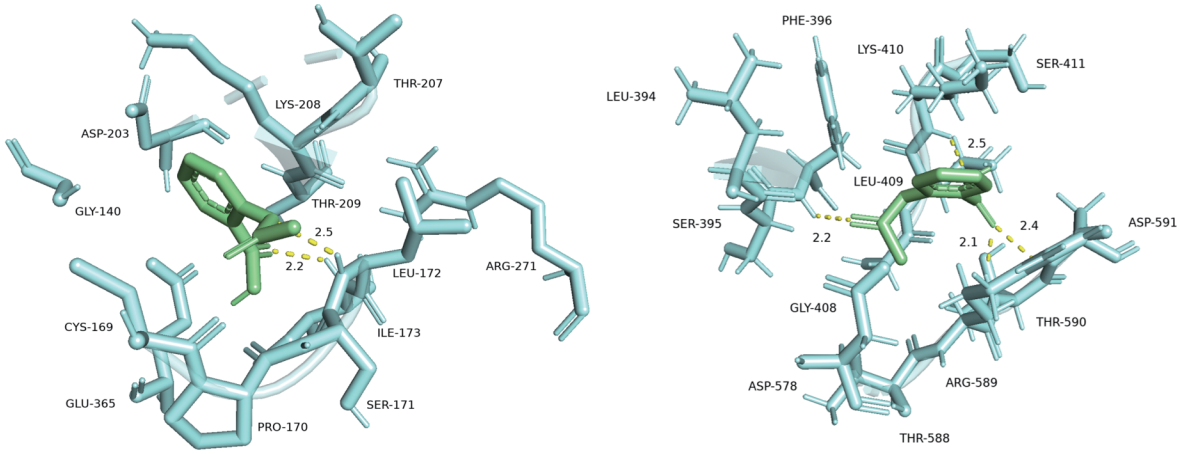
2.6 突变对蛋白质结构的潜在影响

本研究采用HOPE工具预测*ITGA2*基因nsSNPs对蛋白质结构的潜在影响，结果显示*F253L*位点突变会导致氨基酸的大小改变，即突变残基比野生型残基小，而当野生型和突变型残基之间的大小存在差异时，它会破坏与附近残基的氢键，从而影响蛋白质结构；同时还预测到*F253L*突变会导致蛋白质核心出现空隙。

2.7 分子对接及分子动力学模拟验证

2.7.1 分子对接　结果显示阿司匹林与ITGA2野生型蛋白的结合能−8.72 kcal·mol^{-1}，具有良好的结合力，而阿司匹林与F253L突变蛋白的结合能升高0.05 kcal·mol^{-1}，说明突变后蛋白与药物分子的结合力下降、稳定性下降，不具备良好的结合力，图7展示了ITGA2野生及突变蛋白与阿司匹林药物小分子对接的可视化结果图。

2.7.2 分子动力学模拟　为了研究野生型和突变蛋白在生理环境中的偏差，研究进行了200 ns MD模拟，分析野生型ITGA2及突变体F253L蛋白与阿司匹林药物分子间相互作用的稳定性。由图8可知两个体系的RMSD、Rg、SASA均在200 ns内达到稳态，RMSF也体现了稳定的残基柔性分布，说明模拟收敛性良好。由图8A可知，野生型ITGA2和突变体F253L的RMSD值有显著差异，其中ITGA2复合物的RMSD经过0~50 ns快速上升后，稳定在1.0~1.2 nm区间波动，无趋势性变化，说明50 ns后达到结构收敛，野生型复合物体系达到稳态；而突变体F253L复合物的RMSD经过0~30 ns快速调整后，稳定在0.5~0.8 nm区间波动，突变复合物体系



ITGA2　　**F253L**

图7 ITGA2野生和突变蛋白与阿司匹林分子对接图

在70~150 ns期间无持续上升/下降，构象已定型，仅存在原子热运动引发的正常波动，进入局部稳态，但180~195 ns体系呈现强线性下降趋势，发生全局性构象优化，从准稳态向更优稳态过渡，200 ns时达到最终稳态；在200 ns整个模拟时间内突变复合物体系波动都较野生复合物体系更加剧烈，提示突变体F253L的结构及与阿司匹林之间的相互作用稳定性显著下降。RMSF分析表明（图8B），经过200 ns MD模拟后，野生型（0.28±0.13）和突变型（0.22±0.09）结构之间的残基波动存在显著差异，表明突变模型中柔性的改变，反映ITGA2蛋白中氨基酸取代的影响。野生型和突变体结构的回转半径Rg（图8C）研究表明，与野生型ITGA2（2.93±0.07）相比，突变体F253L（3.09±0.04）在模拟时间尺度上具有更大的Rg（差异约5.5%），提示突变体F253L蛋白结构更松散，可能具有更大的灵活性，不利于维持稳定的药物结合构象。对于溶剂可及表面积SASA（图8D），突变体的SASA值（264.62±3.93）nm^2高于野生型（260.08±4.50）nm^2（差异约1.7%），较高的SASA值表明蛋白质结构扩张，更多疏水残基暴露于溶剂中，可能导致蛋白聚集或功能异常，因此可以得出结论，野生型蛋白比突变蛋白更稳定。

3 讨论

研究通过“生物信息学多维度预测-分子实验动态验证”的递进式研究设计，构建了*ITGA2 F253L*突变与阿司匹林抵抗关联的完整证据链，其技术路线的系统性与结果的可靠性为AR机制研究提供了可推广的研究范式。在研究方法上，笔者突破了单一工具预测的局限性，建立了“多数据库整合+多软件交叉验证”的分析体系：例如在蛋白结构研究中，先通过SOPMA明确二级结构组成再以AlphaFold高置信度结构为模板构建三维模型，经SAVESv6.0验证后开展突变对比，确保结构分析的准确性；在致病性评估中，同时纳入基于进化保守性、蛋白结构、序列同源性的7种工具，通过85.7%的预测一致性降低假阳性风险，为突变的功能影响提供了全面的计算生物学支撑[29]。而分子对接与200 ns MD模拟的结合，更是将静态结构预测转化为动态作用验证——从

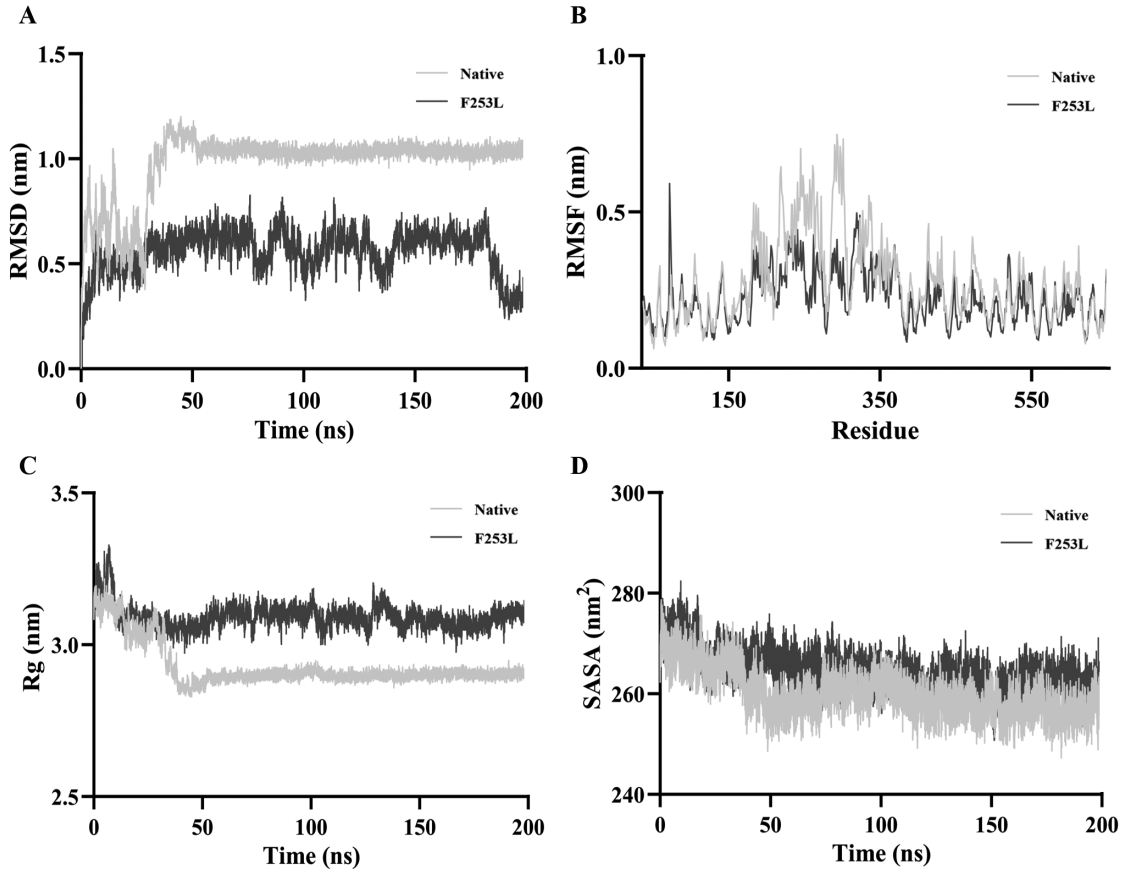


图8 ITGA2及其突变体F253L复合物体系的MD分析

“结合能从−8.72 kcal·mol^{-1}升至0.05 kcal·mol^{-1}”的对接结果，到“RMSD持续波动、Rg增大、SASA升高”的动力学数据，系统地证实了F253L突变对ITGA2-阿司匹林结合稳定性的破坏作用。

研究的临床转化价值主要体现在3个维度。其一，为AR的遗传筛查提供了特异性标志物。目前临床对AR的诊断多依赖血小板聚集率等功能学检测[30]，此类方法存在检测滞后、操作复杂的局限性，而*ITGA2 F253L*突变作为可提前检测的遗传位点，若纳入缺血性脑卒中患者的术前基因筛查，可帮助临床在治疗前识别高AR风险人群，避免无效用药导致的治疗延误。其二，为个体化抗血小板方案制定提供了依据。对于携带*F253L*突变的患者，临床可考虑调整治疗策略，如联合氯吡格雷等其他抗血小板药物，或换用新型P2Y12受体拮抗剂，通过避开突变影响的信号通路提升治疗效果，这与精准医学指导下的个体化诊疗理念高度一致。其三，为AR的药物研发提供了新靶点。本研究发现*F253L*突变通过相对溶剂可溶性损失、改变有序界面等机制致病，未来可针对这些机制设计小分子调节剂——例如通过模拟野生型氨基酸的空间结构与电荷特性，开发能稳定ITGA2蛋白结构、修复溶剂可溶性缺陷的辅助药物，与阿司匹林联合使用以恢复药效，为克服AR提供新的治疗方向。

值得注意的是，本研究与现有*ITGA2*相关研究的差异，进一步凸显了*F253L*突变的独特临床意义。Nikolopoulos等[31]的荟萃分析未发现*ITGA2 rs1126643*与缺血性卒中的关联，而本研究发现*rs1126643*与阿司匹林抵抗密切相关，*F253L*错义突变直接导致氨基酸替换，引发蛋白结构与功能的根本性改变，提示仅错义突变可能对药物疗效产生实质性影响。然而，本研究也存在一定局限性，需在后续工作中完善以提升研究价值：一是缺乏临床样本验证，当前结果基于生物信息学预测与体外分子实验，尚未在AR患者队列中验证*F253L*突变的携带率及其与临床结局的关联，未来需开展多中心、大样本的临床研究，通过PCR测序检测突变携带率，结合血小板功能检测，明确突变与AR的临床相关性。二是MD模拟条件的理想化，本研究未考虑体内pH值、离子浓度等生理因素，后续可纳入更贴近体内环境的模拟参数，同时增加模拟时长，提高结果的生理相关性。三是未涉及其他*ITGA2*多态性位点，除*F253L*外，*ITGA2*基因的其他非同义SNPs也可能与AR相关，未来需扩大研究范围，构建*ITGA2*基因多态性与AR风险关联图谱，结合基因-基因、基因-环境交互作用分析，全面解析该基因在AR中的作用。尽管存在不足，本研究仍为阿司匹林抵抗的机制研究与临床转化提供了重要参考，为后续探索奠定了坚实基础。

4 结论

综上所述，本研究通过生物信息学与分子实验相结合的方法，明确了ITGA2蛋白的理化性质、组织表达与结构特征，证实其通过与ITGB1、FN1等蛋白相互作用，参与细胞-基质粘附、整合素介导的信号通路等生物学过程。研究首次发现*ITGA2 F253L*突变通过破坏蛋白结构稳定性、降低相对溶剂可溶性、削弱与阿司匹林的结合亲和力，抑制阿司匹林抗血小板作用。研究强调了*ITGA2 F253L*多态性在阿司匹林反应性中的关键作用，为阿司匹林抵抗患者的遗传分型、个体化抗血小板治疗提供了潜在的遗传生物标志物与机制基础，同时为后续AR的精准诊疗与药物研发提供了新的思路与靶点。

参考文献

[1] Tu W J, Wang L D. China stroke surveillance report 2021[J]. Mil Med Res, 2023, 10(1): 33.

[2] Zhang J J, Chen Z, Chen Q. Advanced nano-drug delivery systems in the treatment of ischemic stroke[J]. Molecules, 2024, 29(8): 1848.

[3] Li Z X, Jiang Y, Li H, *et al*. China's response to the rising stroke burden[J]. BMJ, 2019, 364: l879.

[4] Jiang B. Current snapshots on stroke prevention and control and more proactive national strategies against it in China[J]. J Cent Nerv Syst Dis, 2025, 17: 11795735251337605.

[5] Lee T L, Chang Y M, Sung P S. Clinical updates on antiplatelet therapy for secondary prevention in acute ischemic stroke[J]. Acta Neurol Taiwan, 2023, 32(3): 138-144.

[6] 钟迪，张舒婷，吴波.《中国急性缺血性脑卒中诊治指南2018》解读[J]. 中国现代神经疾病杂志，2019，19(11)：897-901.

[7] Liu W, Luo S P, Huang R Y, *et al*. Comparative efficacy and safety of different durations of dual antiplatelet therapy in acute minor non-cardioembolic stroke: a systematic review and network meta-analysis[J]. J Neurol, 2025, 272(7): 474.

[8] 刘德彬，陈晓璞，陈文杰，等. 阿司匹林、氯吡格雷抵抗相关基因多态性及其与复发性脑梗死的关系[J]. 临床荟萃，2022，37(4)：320-324.

[9] 殷淑娟. 阿司匹林抵抗、CYP2C19基因多态性与急性缺血性脑卒中患者一年内复发风险关联的前瞻性队列研究[D]. 南昌：南昌大学，2022.

[10] 吴君琳，董明新，黄国宁，等. 基于VOSviewer和Citespace的基因多态性对药动学影响的文献可视化分析[J]. 医药导报，2023，42(10)：1583-1588.
[11] 刘德彬. 脑梗死复发与药物基因多态性相关性研究[D]. 汕头：汕头大学，2022.
[12] 钱凤丹，高岸，汪硕闻，等. 阿司匹林与氯吡格雷代谢相关基因多态性现状分析及对缺血性脑卒中复发的影响[J]. 中南药学，2021，19(5)：1019-1024.
[13] 宋秋英，陶程娟，吴之昊，等. 基于药物基因多态性及血栓弹力图选择抗栓治疗对缺血性脑卒中复发的影响[J]. 中国临床药理学与治疗学，2024，29(9)：1035-1041.
[14] 彭玲玲，彭海莹，林伟斌，等. 遗传因素与缺血性脑卒中患者发生阿司匹林非敏感的相关性研究进展[J]. 中国临床药理学杂志，2016，32(10)：941-944.
[15] Ban E Z, Lye M S, Chong P P, *et al*. Association of HOGG1 Ser326Cys, ITGA2 C807T, TNF-A-308G>A and XPD Lys751Gln polymorphisms with the survival of Malaysian NPC patients[J]. PLoS One, 2018, 13(6): e0198332.
[16] Chen J, Liu N N, Li J Q, *et al*. Association between ITGA2 C807T polymorphism and gastric cancer risk[J]. World J Gastroenterol, 2011, 17(23): 2860-2866.
[17] FitzGerald L M, Patterson B, Thomson R, *et al*. Identification of a prostate cancer susceptibility gene on chromosome 5p13q12 associated with risk of both familial and sporadic disease[J]. Eur J Hum Genet, 2009, 17(3): 368-377.
[18] Yuan J, Jiang Z Y, Li M A, *et al*. Integrin α2 gene polymorphism is a risk factor of coronary artery lesions in Chinese children with Kawasaki disease[J]. Pediatr Rheumatol Online J, 2021, 19(1): 12.
[19] Ballesteros F, Tassies D, Reverter J C, *et al*. Idiopathic sudden sensorineural hearing loss: classic cardiovascular and new genetic risk factors[J]. Audiol Neurootol, 2012, 17(6): 400-408.
[20] Wei H X, Shi K, Huang D X, *et al*. The integrin α2-osteoclast axis: a key driver of bone destruction and therapeutic target in osteosarcoma[J]. J Transl Med, 2025, 23(1): 1204.
[21] Williams M S, Weiss E J, Sabatine M S, *et al*. Genetic regulation of platelet receptor expression and function: application in clinical practice and drug development[J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2010, 30(12): 2372-2384.
[22] Kritzik M, Savage B, Nugent D J, *et al*. Nucleotide polymorphisms in the alpha2 gene define multiple alleles that are associated with differences in platelet alpha2 beta1 density[J]. Blood, 1998, 92(7): 2382-2388.
[23] Li C X, Sun L C, Wang Y Q, *et al*. The associations of candidate gene polymorphisms with aspirin resistance in patients with ischemic disease: a meta-analysis[J]. Hum Genomics, 2024, 18(1): 135.
[24] 钱剑宁. PTGS1、LTC4S、GP1BA基因多态性与肇庆地区动脉粥样硬化型脑梗死急性期患者阿司匹林疗效的相关性研究[J]. 中国实用医药，2021，16(18)：181-183.
[25] Nissinen L, Rappu P, Ollikka P, *et al*. Platelet response to a small molecule inhibitor of α2β1 integrin is associated with ITGA2 C807T dimorphism[J]. Platelets, 2016, 27(4): 378-380.
[26] Wu G L, Xi Y J, 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.
[27] Clark F, Cole D J, Michel J. Robust automated truncation point selection for molecular simulations[J]. J Chem Theory Comput, 2025, 21(1): 88-101.
[28] Alghamdi A, A Awadh Ali N, Alafnan A, *et al*. Deciphering the toxicological and computational assessment of *Verbascum* yemenese: Integrating phytochemistry and bioinformatics tools[J]. Food Chem Toxicol, 2024, 193: 115028.
[29] Aftab A, Khan R, Shah W, *et al*. Computational analysis of Cyclin D1 gene SNPs and association with breast cancer[J]. Biosci Rep, 2021, 41(1): BSR20202269.
[30] 焦瑞宝，陈迎春，江世芳，等. GPIa C807T和G873A基因多态性对血小板聚集抑制率的影响[J]. 包头医学院学报，2024，40(8)：21-25.
[31] Nikolopoulos G K, Tsantes A E, Bagos P G, *et al*. Integrin, alpha 2 gene C807T polymorphism and risk of ischemic stroke: a meta-analysis[J]. Thromb Res, 2007, 119(4): 501-510.

（收稿日期：2025-11-07；在线出版日期：2026-03-26）