

[文章编号] 1007-7669(2024)07-0489-06

[DOI号] 10.14109/j.cnki.xyylc.2024.07.02

阿司匹林预防先兆子痫的作用机制及药物相关基因多态性研究进展

黄晴^{1,2}, 祁佳¹

(1. 上海交通大学医学院附属新华医院, 上海 200092; 2. 上海健康医学院药学院, 上海 201318)

[关键词] 先兆子痫; 阿司匹林; 阿司匹林抵抗; 基因多态性

[摘要] 先兆子痫是一种常见的妊娠期高血压疾病, 严重危害母婴健康。早期应用低剂量阿司匹林在可有效预防先兆子痫, 并可以有效降低发生溶血肝功能异常血小板减少综合征、胎盘早剥及胎儿窘迫等并发症的概率。近年来, 随着研究的不断深入, 较多实验证据表明基因多态性与阿司匹林抵抗存在相关性, 由于部分患者存在基因多态性, 从而达不到预期治疗效果。本文就先兆子痫高危孕妇阿司匹林精准用药的研究进展进行综述, 以指导阿司匹林在预防先兆子痫高危孕妇这类特殊人群的用药, 改善妊娠结局。

[中图分类号] R973; R984

[文献标志码] A

Research progress on mechanism of aspirin in preventing preeclampsia and drug related gene polymorphism

HUANG Qing^{1,2}, QI Jia¹

(1. Xinhua Hospital Affiliated to Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, SHANGHAI 200092, China; 2. School of Pharmacy, Shanghai University of Medicine and Health Science, SHANGHAI 201318, China)

[KEY WORDS] preeclampsia; aspirin; aspirin resistance; gene polymorphism

[ABSTRACT] Preeclampsia is a common hypertensive disorder of pregnancy, which seriously endangers the health of mothers and infants. The early application of low-dose aspirin can effectively prevent preeclampsia, and effectively reduce the probability of hemolysis, elevated liver function and low platelet count syndrome, placental abruption, and fetal distress. In recent years, with the deepening of research, more experimental evidences show that there is a correlation between gene polymorphisms and aspirin resistance. Because some patients have gene polymorphisms, the expected therapeutic effect cannot be achieved. This paper reviewed the research progress of precision medication of aspirin in high-risk pregnant women with preeclampsia, in order to guide the medication of aspirin in special groups such as pregnant women with preeclampsia and improve pregnancy outcomes.

先兆子痫 (preeclampsia) 是一种妊娠期高血压疾病, 其发生发展可较大影响母婴健康和安^[1], 若不及时干预, 严重者可能会发生溶血肝功能异常血

小板减少综合征、胎盘早剥及胎儿窘迫等严重并发症。阿司匹林是常用抗血小板药物, 其在预防先兆子痫中的应用已得到广泛验证, 但心脑血管疾病临床研究显

[收稿日期] 2023-09-26 [接受日期] 2024-06-14

[基金项目] 国家自然科学基金 (82270435); 2022 年上海青年药学人才能力提升项目 (沪药会字 [2023] 04 号)

[作者简介] 黄晴, 女, 本科在读, 主要从事药学的研究, E-mail: 1287258372@qq.com。祁佳, 男, 副主任药师, 博士, 主要从事心脑血管药理学研究, E-mail: qjia@xinhamed.com.cn

[责任作者] 祁佳

示部分患者易出现阿司匹林抵抗 (aspirin resistance, AR) 现象^[2], 即在规范接受阿司匹林治疗后, 心脑血管疾病仍复发。据统计, AR 受基因多态性的调控, AR 的发生有 1/3 是由基因决定的^[3]。因此, 对阿司匹林实施精准个体化用药十分必要。现就先兆子痫高危孕妇阿司匹林精准用药的研究进展进行综述。

先兆子痫的发病机制及病理改变

1 先兆子痫的发病机制 先兆子痫的发病机制目前尚未完全明确^[4], 现今较为公认胎盘血管的发育异常和功能障碍是其主要致病因素^[5]。第一阶段发生于妊娠前半期, 其特点主要表现为滋养细胞对子宫肌层的浸润异常、子宫螺旋动脉重铸不良、胎盘灌注减少, 临床症状不明显; 第二阶段即妊娠后半期, 异常的胎盘会释放多种可溶性有毒因子, 促进炎症反应, 加重血管内皮功能障碍和母体全身小血管痉挛, 导致多器官功能受损, 出现多种临床症状, 如新发高血压、微血栓和蛋白尿等^[6]。

2 先兆子痫的病理改变及参与因子 先兆子痫的基本病理改变是全身小血管动脉痉挛。由于小动脉痉挛, 血流减少, 全身各器官组织缺血、缺氧并产生氧化应激反应, 干扰前列腺素合成平衡, 血栓素 A₂ (TXA₂) 增加, 前列环素 (PGI₂) 减少, 使 PGI₂ 与 TXA₂ 比值下降, 导致血压升高等病理改变^[7]。

环氧合酶 2 (COX-2) 是 COX 基因合成前列腺素的关键限速酶之一, 介导调节全身各种炎症介质, COX-2 的低表达对改善炎症反应及内皮细胞损伤等有一定影响^[8,9]。基质金属蛋白酶 9 (MMP-9) 为一类由绒毛外滋养细胞层产生的有效蛋白水解酶, 在滋养细胞侵袭力和重塑血管动态平衡中发挥重要作用, MMP-9 的高表达有利于胎盘着床^[10,11]。血小板膜表面的血清糖蛋白 (GP) II b/III a 是与血小板聚集有关的纤维蛋白原受体, 介导血小板与纤维蛋白原结合, 使血小板聚集, 导致血栓形成。GP II b/III a 受体的低表达有利于降低先兆子痫的发生^[12]。脂联素 (ADP) 是脂源性细胞胰岛素增敏因子, 参与机体糖代谢、脂代谢, 具有调脂降糖等作用, 并调节内皮细胞炎症反应, 与先兆子痫患者胰岛素抵抗增加、血管内皮损伤及炎症反应关系密切^[13]。

阿司匹林作用机制与基因多态性 阿司匹林是临床常用非甾体抗炎药, 具有抗血小板、解热、镇痛、抗炎等作用^[7], 阿司匹林预防先兆子痫的作用机制主要包括以下两个方面: (1) 通过抑制 COX 使 TXA₂ 的合成减少, 降低 TXA₂ 与 PGI₂ 的比值 (TXA₂/PGI₂), 避免先兆子痫的发生; (2) 可溶性酪氨酸激酶 1 (soluble

Fms-like tyrosine kinase-1, sFlt-1) 水平升高是先兆子痫的发病机制之一^[14], 阿司匹林通过抑制 COX, 抑制氨基末端激酶 JNK/AP-1 通路, 减少血浆 sFlt-1 的产生, 避免血小板聚集和黏附。当血小板被激活时, 释放出的花生四烯酸 (AA) 在 COX 的作用下生成前列腺素 G₂ (PGG₂), 并在 MMP-9 的参与下增加血管内皮生长因子 (VEGF) 的释放^[15], 合成 TXA₂。同时被激活的血小板通过脱颗粒作用释放 TXA₂ 和 ADP, 两者分别与血小板表面的 TXA₂ 受体 (TXA₂R) 及 ADP 受体 (P2Y1 和 P2Y12 受体) 结合, 使 GP II b/III a 受体结合位点暴露, 导致血小板聚集。低剂量阿司匹林的使用可通过干扰 AA 的转化, 抑制 COX 及血小板聚集, 以减少血栓的形成。但是, 与血小板聚集途径相关的 TXA₂、COX、MMP-9、GP 受体及 ADP 受体基因的多态性在作用过程中会影响阿司匹林的血小板抑制作用, 从而导致 AR 的发生^[3]。

1 TXA₂R 基因多态性 TXA₂R 基因位于人 19 号染色体 p13.3 上, 包含 3 个内含子、3 个外显子和 1 个附加外显子。在胎盘组织中 TXA₂ 主要由滋养细胞生成, 参与妊娠期全过程, 其合成调控异常可能会导致妊娠期间发生先兆子痫、胎儿窘迫等并发症。许晶晶等^[16]在 2 881 例冠心病患者的研究中对 TXA₂R 的 4 个代表性单核苷酸多态性 (tagSNP) 位点进行检测 (包括 rs2238630、rs2238631、rs2238633、rs3786989), 研究结果显示 SNP 与 AR 的发生不存在明显关系。笔者经过文献查阅, 发现国内外在对 TXA₂R 基因 SNP 与 AR 发生相关性方面的临床研究较少, 因此需要进一步进行相关基因检测, 从而确定该基因多态性与孕妇 AR 发生的相关性。

2 COX 基因多态性 COX 是参与合成前列腺素的重要限速酶, 在人体中以 COX-1 和 COX-2 两种亚型存在。阿司匹林是非选择性 COX 酶抑制剂, 对两种亚型均产生抑制, 从而抑制机体前列腺素的分泌。阿司匹林使其中 COX-1 丝氨酸 530 产生不可逆的乙酰化作用而阻断 TXA₂ 的合成。

COX-1 基因位于染色体 9q32~q33.3, 含 10 个内含子和 11 个外显子。由于阿司匹林直接作用于 COX-1 而发挥血小板聚集作用, 因此 COX-1 基因多态性可能影响阿司匹林的抗血小板作用。WENG 等^[17]通过 Meta 分析发现, COX-1 基因上 A842G (rs10306114)、C50T (rs3842787) 位点突变可能与 AR 相关, 但 YI 等^[18]发现 COX-1 C50T 和 A842G 在中国人群中位点突变率很低而研究意义不大。COX-2 基因位于染色体 1q25.2-q25.3 区, 包含 10 个外显子和 9 个内含子,

WENG 等^[17]通过 Meta 分析发现, *COX-2* 的 SNP 位点 rs20417 被认为可能与阿司匹林抵抗相关。许晶晶等^[16]通过筛选 *COX-2* 基因中国人群携带频率大于 5% 的 tagSNP 位点 (rs3218625), 并进行基因多态性检测, 发现该位点在中国冠心病人群中发生基因突变的几率十分微小。

通过上述对 *COX* 基因的研究可知, *COX* 基因存在基因多态性, 部分位点突变可能与 AR 有关, 但可能受到研究人群的种族、地域或身体条件的限制, 出现不同的研究结果。因此, 在孕妇这一特殊人群中进行的基因多态性与 AR 相关性研究需要进一步扩大样本量, 充分考虑各种因素的限制。

3 MMP-9 基因多态性 *MMP-9* 基因位于染色体 20q11.2~q13.1, 长度为 26 000 bp, 相对分子质量为 92 000, 是 MMPs 中分子质量最大的酶。其启动子区内包含活化蛋白 (AP) -1、AP-2、刺激蛋白 1 因子、表达序列标签结合位点、核因子 κ B (NF- κ B) 和转化生长因子 (TGF) - β 控制元件。

MATSUMURA 等^[19]证实 *MMP-9* 基因启动子区存在 1562C/T 多态性, 会影响基因的转录水平, 导致基因功能发生改变, 产生高活性 (C/T、T/T) 和低活性 (C/C) 的启动子基因型。有研究表明 *MMP-9* 表达主要由 1562C/T 调控, 与先兆子痫的发病有关, 1562C/T 通过提高 *MMP-9* 的浓度及活性, 影响螺旋动脉的重塑, 有利于使胎盘浅着床, 可以改善胎盘缺血、缺氧和血管内皮细胞受损的情况, 从而降低发生妊娠期高血压疾病如先兆子痫的风险。有关研究指出, 1562C/T 的 T 等位基因在妊娠期高血压疾病中较少, C 等位基因可能是妊娠期高血压疾病的易感基因之一^[20]。

4 GP 受体基因多态性 血小板膜表面包含多种与血小板黏附、激活、聚集有关的 GP 受体。GP II b/III a 通过纤维蛋白原的桥梁作用最终使血小板聚集, 其基因多态性位点主要集中在 *GP3IIa* rs5918, 包括 *PLA1* 和 *PLA2* 两种等位基因。FLOYD 等^[21]的荟萃分析指出, 成人卒中与 *PLA2* 等位基因有较强关联, 且和 *PLA1* 纯合子比较, *PLA2* 的纯合个体与缺血性卒中的相关性更强。张璐^[22]在对上述位点进行检测后发现, AR 患者不存在 GP 受体基因多态性, 且 AR 与该多态性不存在联系。因此, GP 受体基因多态性与孕妇 AR 的关系还需要进行更深入的研究, 寻找新的基因位点以得出更多结论。

5 ADP 受体基因多态性 ADP 是诱导血小板聚集的重要物质之一, 包括 *P2Y1* 和 *P2Y12* 两种等位基因, 均位于 3 号染色体上, *P2Y1* 基因长度为 4 000 bp, 包

括 1 个外显子, ADP 通过促进血小板表面 G 蛋白与 P2Y 链接, 诱导血小板聚集。张文婷等^[23]研究指出, 携带 *P2Y1* rs701265G 等位基因是大动脉粥样硬化性卒中患者 AR 的独立危险因素; 张璐^[22]在对 AR 患者 *P2Y1* rs701265G 等位基因的研究中发现了该基因位点的多态性, 即 GA、AA 两种基因型, 但尚未发现 AR 与该多态性的联系。KARAZHANOVA 等^[24]的研究发现, 冠心病患者 *P2Y12* 基因中 H2 单倍体与 AR 有关, 并且 H2 单倍体突变在疾病组与健康对照组之间的差异有显著意义。因此, ADP 受体的基因多态性可能与孕妇的 AR 有关, 但还需要进一步研究。

阿司匹林预防先兆子痫的现状和展望

1 应用及安全性 目前, 应用低剂量阿司匹林预防先兆子痫已被国内外众多指南推荐^[25]。2021 年, 世界卫生组织发布了应用抗血小板药物预防先兆子痫的建议, 推荐低剂量阿司匹林 ($75 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$) 用于预防妇女中度或高危先兆子痫^[26]。据中国《妊娠期高血压疾病诊治指南 (2020)》推荐, 存在先兆子痫史以及先兆子痫高危因素者可以在妊娠早中期 (妊娠 12~16 周) 开始每日服用小剂量阿司匹林 50~150 mg, 依据个体因素决定用药时间, 预防性应用可维持到妊娠 26~28 周^[27]。中国《妊娠期血压管理中国专家共识 (2021)》建议先兆子痫高危孕妇重视血压管理, 及时发现血压异常, 降低不良妊娠结局发生风险^[28]。2020 版美国妇产科医师学会 (ACOG) 实践指南推荐, 具有先兆子痫高危因素和具有中等危险因素的妇女应在妊娠 12~28 周 (最好在 16 周前) 之间接受低剂量阿司匹林 ($81 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$) 预防先兆子痫^[29]。2021 年美国预防服务工作组 (USPSTF) 建议以低剂量阿司匹林作为先兆子痫高危妊娠人群妊娠 12 周后预防用药^[30]。2021 年, 昆士兰临床指南建议具有中高危及先兆子痫风险的孕妇, 从孕 16 周前至孕 36 周期间每晚口服阿司匹林 100~150 mg^[31]。

2021 年 ROLNIK 等^[32]根据阿司匹林预防先兆子痫的循证研究得出, 在孕 16 周或之前开始每日夜间服用阿司匹林 150 mg, 对于先兆子痫的预防效果可能更显著。2019 年 DULEY 等^[33]研究表明, 妊娠妇女使用阿司匹林较为安全, 未出现孕妇胎盘早剥、产后出血或胎儿脑出血等风险的报道。周文龙等^[34]对早发型先兆子痫患者给予小剂量的阿司匹林联合硫酸镁进行治疗, 结果显示, 患者肝肾功能显著转好, 且干预后发生早产、胎儿窘迫等的概率降低。

根据以上国内外研究报道, 妊娠期间使用阿司匹林对孕妇和胎儿都有较高的安全性。为预防先兆子

痫的发生,对于中、高危先兆子痫的孕妇,建议在妊娠早中期(妊娠12~16周)给予低剂量阿司匹林进行预防,但在用药过程中建议时刻注意阿司匹林的不良反应,如出血风险等。然而,目前最新的临床研究发现,使用低剂量阿司匹林并不能有效降低先兆子痫发生率。TOLCHER等^[35]在3135名妇女的低剂量阿司匹林试验中,选取血压正常、未生育的妇女在妊娠13~26周之间入组,随机分为每日服用阿司匹林60mg或安慰剂,试验结果表明,接受阿司匹林的56名低风险非西班牙裔白人妇女的先兆子痫发生率显著降低,但总体而言,西班牙裔和57名非西班牙裔黑人妇女的先兆子痫发生率没有明显降低,因此发现阿司匹林治疗先兆子痫的疗效可能与不同民族和种族有一定关联。由此可见,种族差异和基因多态性可能影响阿司匹林预防先兆子痫的临床试验结果。不同临床研究的差异,可能与使用的剂量、不同人群基因分布的差异有关,在使用低剂量阿司匹林预防先兆子痫的过程中可能需要根据个体病情的不同选择合适的剂量。

2 精准用药的必要性 阿司匹林作为经典抗血小板药物,在临床中应用范围广、频率高,但其在不同个体中的疗效差异明显,因此应针对各患者不同的风险因素采取个体化给药方案,以期达到精准用药的目的。(1)孕妇在孕期体重波动较大,对于存在先兆子痫高危因素的孕妇,建议在孕早期就注意体重控制及相关营养指导,在服用阿司匹林过程中根据身高体重制订个性化给药方案(如用药剂量、停药时间等),较好地改善妊娠结局;(2)对合并其他慢性疾病或自身免疫性疾病(如系统性红斑狼疮等)的孕妇,建议在孕前就做好相关筛查工作,并积极治疗,在怀孕期间应用低剂量阿司匹林的同时,与其他对控制原发疾病有效的药物进行联合、针对性治疗,发挥多学科会诊的作用,从而改善母婴结局;(3)对于存在先兆子痫高危因素的孕妇,应用阿司匹林期间建议进行血小板聚集率、胎盘生长因子等临床与生化监测,对病情实行精准调控,对阿司匹林有效抑制血小板聚集程度进行量化研究,从而达到精准用药的目的^[22]。

结语 低剂量阿司匹林可用于预防先兆子痫的发生和发展,目前的研究推荐小剂量阿司匹林预防先兆子痫的起始时间在孕16周或之前,但停药时间不一,因此,对于先兆子痫的最佳预防方案尚未明确。尽管已被证明其对于母婴相对安全,但由于不同个体对阿司匹林反应的差异,如因种族不同产生的基因多态性而引发的不同程度的AR现象。因此,现阶段需要综合医生

的经验,结合基因检测、体重、其他合并症等个体化信息,针对不同个体严格把握用药指征,降低用药风险,精准使用阿司匹林。

[参考文献]

- [1] 吴晓惠,干晓琴,程薇,等.子痫前期的药物预防研究进展[J].现代妇产科进展,2024,33(5):397-400.
- [2] ROLNIK DL, NICOLAIDES KH, POON LC. Prevention of preeclampsia with aspirin [J]. *Am J Obstet Gynecol*, 2022, 226(2S):S1108-S1119.
- [3] 吴诗颖,严大鹏,钟晓岚,等.阿司匹林抵抗相关的基因多态性与血小板反应性的研究进展[J].中国医药科学,2022,12(22):50-53. WU SY, YAN DP, ZHONG XL, *et al.* Advances in the study on aspirin resistance-related gene polymorphisms and platelet reactivity [J]. *China Med Pharm*, 2022,12(22):50-53.
- [4] 蓝湘鑫,宋宁宁,张迅,等.2019年国际妇产科联盟(FIGO)先兆子痫的妊娠早期筛查与预防指南要点解读[J].现代妇产科进展,2020,29(5):385-388.
- [5] MENDOZA M, BONACINA E, GARCIA-MANAU P, *et al.* Aspirin discontinuation at 24 to 28 weeks' gestation in pregnancies at high risk of preterm preeclampsia: a randomized clinical trial [J]. *JAMA*, 2023, 329(7):542-550.
- [6] PHIPPS EA, THADHANI R, BENZING T, *et al.* Pre-eclampsia: pathogenesis, novel diagnostics and therapies [J]. *Nat Rev Nephrol*, 2019, 15(5):275-289.
- [7] REDMAN CWG, STAFF AC, ROBERTS JM. Syncytiotrophoblast stress in preeclampsia: the convergence point for multiple pathways [J]. *Am J Obstet Gynecol*, 2022, 226(2S):S907-S927.
- [8] MIRABITO COLAFELLA KM, NEUMAN RI, VISSER W, *et al.* Aspirin for the prevention and treatment of pre-eclampsia: a matter of COX-1 and/or COX-2 inhibition? [J]. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*, 2020, 127(2):132-141.
- [9] MIRABITO COLAFELLA KM, van DORST DCH, NEUMAN RI, *et al.* Differential effects of cyclo-oxygenase 1 and 2 inhibition on angiogenesis inhibitor-induced hypertension and kidney damage [J]. *Clin Sci (Lond)*, 2022, 136(9):675-694.
- [10] SHI H, KONG R, MIAO X, *et al.* Decreased PPP1R3G in preeclampsia impairs human trophoblast invasion and migration via Akt/MMP-9 signaling pathway [J]. *Exp Biol Med (Maywood)*, 2023, 248(16):1373-1382.
- [11] 李菲,杨文婷,胡利娟,等.硫酸镁联合小剂量阿司匹林治疗先兆子痫效果及子宫动脉血流、胎盘VEGF、MMP-9表达影响研究[J].现代生物医学进展,2021,21(22):4387-4391. LI F, YANG WT, HU LJ, *et al.* Effect of magnesium sulfate combined with low-dose aspirin in the treatment of preeclampsia and influence of uterine artery blood flow, placental VEGF and MMP-9 expression [J]. *Prog Mod Biomed*, 2021, 21(22):4387-4391.
- [12] 刘喜娟,陈安儿,程淑清,等.先兆子痫孕妇孕中期GP IIb/

- III a 受体的表达及其对母婴结局的影响 [J]. 中国现代医生, 2021, 59 (2): 71-74. LIU XJ, CHEN AE, CHENG SQ, *et al.* The expression of GP II b/ III a receptor in the second trimester of pre-eclampsia and its impacts on maternal and infant outcomes [J]. China Mod Doct, 2021, 59 (2): 71-74.
- [13] ZHOU J, ZHANG D, BAI J, *et al.* Altered expressions of AQP3 and ADP are closely related with the risk of preeclampsia occurrence [J]. Gynecol Obstet Invest, 2020, 85 (4): 362-370.
- [14] STEPAN H, GALINDO A, HUND M, *et al.* Clinical utility of sFlt-1 and PlGF in screening, prediction, diagnosis and monitoring of pre-eclampsia and fetal growth restriction [J]. Ultrasound Obstet Gynecol, 2023, 61 (2): 168-180.
- [15] 侯岩. 阿司匹林联合氯吡格雷对脑梗死患者血清 VEGF、Ang-II、MMP-9 的影响及预后分析 [J]. 现代诊断与治疗, 2018, 29 (19): 3070-3072.
- [16] 许晶晶, 唐晓芳, 姚懿等. 阿司匹林抵抗与环氧化酶-1、环氧化酶-2 及血栓烷 A2 受体基因多态性相关性研究 [J]. 中国循环杂志, 2016, 31 (7): 644-648. XU JJ, TANG XF, YAO Y, *et al.* Correlation study between aspirin resistance and COX1, COX2, TBXA2R gene polymorphisms in patients with coronary artery disease [J]. Chin Circ J, 2016, 31 (7): 644-648.
- [17] WENG Z, LI X, LI Y, *et al.* The association of four common polymorphisms from four candidate genes (*COX-1*, *COX-2*, *ITGA2B*, *ITGA2*) with aspirin insensitivity: a meta-analysis [J]. PLoS One, 2013, 8 (11): e78093.
- [18] YI X, CHENG W, LIN J, *et al.* Interaction between COX-1 and COX-2 variants associated with aspirin resistance in Chinese stroke patients [J]. J Stroke Cerebrovasc Dis, 2016, 25 (9): 2136-2144.
- [19] MATSUMURA S, OUE N, NAKAYAMA H, *et al.* A single nucleotide polymorphism in the MMP-9 promoter affects tumor progression and invasive phenotype of gastric cancer [J]. J Cancer Res Clin Oncol, 2005, 131 (1): 19-25.
- [20] 苑晓磊. *MMP-9* 和 *eNOS* 基因多态性与妊娠期高血压疾病的相关性 [J]. 中国优生与遗传杂志, 2019, 27 (2): 133-135.
- [21] FLOYD CN, ELLIS BH, FERRO A. The PIA1/A2 polymorphism of glycoprotein III a as a risk factor for stroke: a systematic review and meta-analysis [J]. PLoS One, 2014, 9 (7): e100239.
- [22] 张璐. 先兆子痫高危人群阿司匹林精准治疗策略探讨 [D]. 天津: 天津医科大学, 2020. ZHANG L. Exploration of precise aspirin treatment strategies for high-risk individuals with preeclampsia [D]. Tianjin: Tianjin Medical University, 2020.
- [23] 张文婷, 侯华娟, 赵昊, 等. *P2Y1* 和 *ITGB3* 基因多态性与中国汉族大动脉粥样硬化性卒中患者阿司匹林抵抗的相关性 [J]. 国际脑血管病杂志, 2017, 25 (11): 1018-1022. ZHANG WT, HOU HJ, ZHAO H, *et al.* Correlations of P2Y1 and ITGB3 polymorphisms with aspirin resistance in patients with large artery atherosclerotic stroke [J]. Inter J Cerebrovasc Dis, 2017, 25 (11): 1018-1022.
- [24] KARAZHANOVA L, ZHUKUSHEVA S, AKILZHANOVA A. Association between the P2RY12 receptor gene polymorphism and aspirin resistance in patients with coronary artery disease [J]. Cent Asian J Glob Health, 2014, 3 (Suppl): 160.
- [25] 王钰鑫, 孟海霞. 不同剂量阿司匹林对先兆子痫预防效果的研究进展 [J]. 内蒙古医科大学学报, 2023, 45 (2): 200-203. WANG YX, MENG HX. Research progress of preventive effect of different doses of aspirin on preeclampsia [J]. J Inner Mongolia Med Univ, 2023, 45 (2): 200-203.
- [26] ALESE MO, MOODLEY J, NAICKER T. Preeclampsia and HELLP syndrome, the role of the liver [J]. J Matern Fetal Neonatal Med, 2021, 34 (1): 117-123.
- [27] 中华医学会妇产科学分会妊娠期高血压疾病学组. 妊娠期高血压疾病诊治指南 (2020) [J]. 中华妇产科杂志, 2020, 55 (4): 227-238. Hypertensive Disorders in Pregnancy Subgroup, Chinese Society of Obstetrics and Gynecology, Chinese Medical Association. Diagnosis and treatment of hypertension and preeclampsia in pregnancy: a clinical practice guideline in China (2020) [J]. Chin J Obstet Gynecol, 2020, 55 (4): 227-238.
- [28] 中华医学会妇产科学分会妊娠期高血压疾病学组. 妊娠期血压管理中国专家共识 (2021) [J]. 中华妇产科杂志, 2021, 56 (11): 737-745. Hypertensive Disorders in Pregnancy Subgroup, Chinese Society of Obstetrics and Gynecology, Chinese Medical Association. Chinese expert consensus on blood pressure management during pregnancy [J]. Chin J Obstet Gynecol, 2021, 56 (11): 737-745.
- [29] Anon. Gestational hypertension and preeclampsia: ACOG practice bulletin summary, Number 222 [J]. Obstet Gynecol, 2020, 135 (6): 1492-1495.
- [30] US Preventive Services Task Force, DAVIDSON KW, BARRY MJ, *et al.* Aspirin use to prevent preeclampsia and related morbidity and mortality: US preventive services task force recommendation statement [J]. JAMA, 2021, 326 (12): 1186-1191.
- [31] Queensland Clinical Guidelines. Queensland Clinical Guideline: hypertension and pregnancy [EB/OL]. (2021-02) [2024-06-03]. https://www.health.qld.gov.au/__data/assets/pdf_file/0034/139948/g-hdp.pdf.
- [32] ROLNIK DL, WRIGHT D, POON LC, *et al.* Aspirin versus placebo in pregnancies at high risk for preterm preeclampsia [J]. N Engl J Med, 2017, 377 (7): 613-622.
- [33] DULEY L, MEHER S, HUNTER KE, *et al.* Antiplatelet agents for preventing pre-eclampsia and its complications [J]. Cochrane Database Syst Rev, 2019, 2019 (10): CD004659.
- [34] 周文龙, 耿鹏. 硫酸镁联合小剂量阿司匹林治疗早发型先兆子痫的效果及对母婴预后的影响 [J]. 中国实用医药, 2016, 11 (36): 95-97. ZHOU WL, GENG P. Effect by magnesium sulfate combined with small dose of aspirin in the treatment of early-onset preeclampsia and its influence on maternal-fetal prognosis [J]. China Pract Med, 2016, 11 (36): 95-97.

[35] TOLCHER MC, SANGI-HAGHPEYKAR H, MENDEZ-FIGUEROA H, et al. Low-dose aspirin for preeclampsia prevention:

efficacy by ethnicity and race [J]. Am J Obstet Gynecol MFM, 2020, 2 (4) : 100184.

[文章编号] 1007-7669 (2024) 07-0494-10

[DOI 号] 10.14109/j.cnki.xyylc.2024.07.03

影像诊断阿尔茨海默病的 PET 显影剂研究进展

龙睿玲^{1,2}, 王力¹

(1. 西南医科大学附属医院 核医学科 / 核医学与分子影像四川省重点实验室 / 四川省院士(专家)工作站, 四川 泸州 646000 ; 2. 西南医科大学 药学院, 四川 泸州 646000)

[关键词] 阿尔茨海默病 ; 正电子发射断层扫描 ; 淀粉样蛋白 ; tau 蛋白质类 ; 放射性药物

[摘要] 阿尔茨海默病 (AD) 是不可逆性痴呆症中最常见的形式。除了评估 AD 患者记忆能力, 正电子发射断层扫描 (PET) 作为一种灵敏度较高的非侵入性诊断方式, 还可以对靶点进行定性或定量的影像诊断, 定性及定量评价 β 淀粉样蛋白 (A β)、tau 蛋白、突触蛋白等相关生物标志物, 对 AD 诊断具有重要意义。硫代黄素-T 衍生物 [¹⁸F] 氟替莫尔和苯乙烯吡啶及二苯乙烯衍生物 [¹⁸F] 氟倍他滨、[¹⁸F] 氟倍他平能与 A β 高度特异地结合, 作为 PET 显影剂被 FDA 批准上市。⁶⁸Ga、⁶⁴Cu 标记的放射性显影剂同样表现出高度的 A β 斑块亲和力。喹啉衍生物 [¹⁸F]-THK5351 和 [¹⁸F]-PPQ8、吡啶啉衍生物 [¹⁸F]-T807、兰索拉唑衍生物 [¹¹C]-NML 均可量化 tau 蛋白错误折叠导致的神经纤维缠结程度。左乙拉西坦结构衍生物 [¹¹C]-UCB-J、[¹⁸F]-SDM-8 可以测量突触密度, 3-氟-4-乙炔基苄腈衍生物 [¹⁸F]-FPEB 则通过与代谢型谷氨酸受体第 5 亚型 (mGluR5) 的结合用于 AD 的辅助诊断, 酮色林类衍生物 [¹⁸F]-altanserin 则通过作用于 5-羟色胺用于研究早期 AD 的分子变化。

[中图分类号] R981.9

[文献标志码] A

Progress of PET imaging tracers for Alzheimer's disease diagnosis

LONG Rui-ling^{1,2}, WANG Li¹

(1. Department of Nuclear Medicine / Nuclear Medicine and Molecular Imaging Key Laboratory of Sichuan Province / Academician (Expert) Workstation of Sichuan Province, Affiliated Hospital of Southwest Medical University, Luzhou SICHUAN 646000, China; 2. School of Pharmacy, Southwest Medical University, Luzhou SICHUAN 646000, China)

[KEY WORDS] Alzheimer's disease; positron emission tomography; amyloid; tau proteins; radiopharmaceuticals

[ABSTRACT] Alzheimer's disease (AD) is the most common form of irreversible dementia. In addition to assessing of patients' memory abilities, positron emission tomography (PET), as a non-invasive diagnostic modality with high sensitivity and qualitative or quantitative imaging of the target sites, can qualitatively and quantitatively evaluate β -amyloid (A β),

[收稿日期] 2022-11-11 [接受日期] 2024-03-13

[基金项目] 西南医科大学附属医院博士启动基金 (20015)

[作者简介] 龙睿玲, 女, 硕士, 主要从事正电子核素放射性显影剂的研究, E-mail: m734722120@163.com。王力, 女, 教授, 博士, 主要从事医用放射性药物的研究, E-mail: liwang_512@163.com

[责任作者] 王力