

文章编号:1003-2754(2019)06-0488-05

# 脑梗死患者 COX-1 及 COX-2 基因多态性与阿司匹林抵抗的相关性分析

李霞<sup>1</sup>, 王炜<sup>2</sup>, 赵仕琪<sup>2</sup>, 槐瑞雪<sup>2</sup>, 史肖鹤<sup>2</sup>, 李世平<sup>2</sup>, 董梅<sup>2</sup>

**摘要:** **目的** 分析脑梗死患者 COX-1 -1676A > G、C50T、-A842G 及 COX-2 -765G/C 位点基因多态性与阿司匹林抵抗 (AR) 关系。**方法** 选取首次发作急性脑梗死, 规律服用阿司匹林 (ASP) 7 d 进行血栓弹力图 (TEG) 检测, 分为阿司匹林抵抗组 (AR, 25 例) 和阿司匹林敏感组 (AS, 45 例); 对两组患者 COX-1 及 COX-2 基因共 4 个功能多态性位点测序, 比较其基因型差异; 完善患者生化指标、危险因素等临床资料, 规律服用 ASP 并进行半年临床随访。**结果** 70 例患者中 AS 组为 64.3%, AR 组为 35.7%; 两组一般临床特征无差异 ( $P > 0.05$ ); COX-1 C50T、-A842G 位点未见多态性, 两组 COX-1 基因-1676A > G 位点及 COX-2 基因-765G/C 位点的基因型频率比较无差异 ( $P > 0.05$ ); 半年随访, 终点事件发生率 AR 组脑梗死复发率较 AS 组增高 ( $P < 0.05$ ); COX-2 -765G/C 及 COX-1-1676A > G 基因型与临床主要终点事件脑梗死复发进行比较无差异 ( $P > 0.05$ )。**结论** AR 组脑梗死复发率高; AR 组和 AS 组 COX-1 基因-A842G、C50T 均未发现突变; COX-1-1676A > G 与 COX-2-765G/C 基因型与 AR、主要终点事件脑梗死复发间比较未发现明显相关性。

**关键词:** 脑梗死; 阿司匹林抵抗; 血栓弹力图; COX-1 受体; COX-2 受体

**中图分类号:** R743.3 **文献标识码:** A

**Association study of COX-1, COX-2 gene polymorphism and aspirin resistance in ischemic stroke patients** Li Xia, ZHAO Shiqi, HUAI Ruixue, et al. (Department of Neurology, Anhui No. 2 Provincial People's Hospital, Hefei 230000, China)

**Abstract:** **Objective** To analyze the relationship between COX-1-1676A > G, C50T, -A842G, and COX-2-765G/C polymorphisms and aspirin resistance in ischemic stroke patients. **Methods** Patients with acute ischemic stroke for the first time were divided into aspirin resistance group (AR) and aspirin sensitive group (AS) after taking aspirin for 7 days detected by TEG. Four single nucleotide polymorphisms of COX-1 and COX-2 gene were examined by PCR and the differences were compared in two groups. Biochemical indexes and risk factors were also collected. All the patients were follow-up for 6 months with regular aspirin. **Results** Among 70 cases, 45 (64.3%) were AS and 25 (35.7%) were AR detected by TEG. There were no significant differences in clinical features and testing results between them. There were no significant differences in the genotype distribution of COX-1-A842G, C50T, -1676A > G, COX-2-765G/C between AR and AS group. During 6 months follow-up, the incidence of recurrent cerebral infarction was higher in AR than AS ( $P < 0.05$ ). There were no significant differences in the incidence of primary endpoint in patients with genotype of COX-1-1676A > G or COX-2-765G/C ( $P > 0.05$ ). **Conclusion** Patient in AR group had a high recurrence rate. Wild heterozygous and homozygous mutations were not found in COX-1-A842G and C50T among patients. No obvious correlations were found among rs1330344, rs20417 genotype, aspirin resistance and the recurrent of ischemic stroke.

**Key words:** Aspirin resistance; Thrombelastogram; Ischemic cerebral infarction; COX-1 receptor; COX-2 receptor

随着基因技术的飞速发展, 越来越多的研究显示遗传因素可能与阿司匹林抵抗 (AR) 相关, 阿司匹林为非选择性 COX 抑制剂, 通过与环氧合酶 (COX) 不可逆乙酰化反应使酶失活, 抑制花生四烯酸 (AA) 代谢, 阻断血栓素 A<sub>2</sub> (TXA<sub>2</sub>) 介导的血小板聚集。阿司匹林对 COX-1 及 COX-2 两种同工酶均有不可逆抑制作用, 但对 COX-1 的抑制强度是 COX-2 的 170 倍, 故抗栓疗效主要取决于对 COX-1 的抑制程度。关于 COX-1 基因多态性已被广泛关注, 国内外

有文献报道, COX-1 受体上-1676A > G 及 C50T、-A842G 基因多态性可能与 AR 相关<sup>[1]</sup>, 但尚存在争

收稿日期: 2019-04-16; 修订日期: 2019-06-02

基金项目: 河北省重点基础研究项目 (No. 15967727D)

作者单位: (1. 安徽省第二人民医院神经内科, 安徽 合肥 230000; 2. 河北医科大学第二医院神经内科, 神经病学河北省重点实验室, 河北石家庄 050000)

通讯作者: 董梅, E-mail: 969266082@qq.com

议。COX-2 属于诱生型酶,在动脉粥样硬化的慢性炎症过程中参与血栓形成。有研究报道,位于 COX-2 基因启动子区的-765G/C 多态性可能与 AR 相关<sup>[2]</sup>。

脑梗死复发因素众多,关于 AR 基因多态性与脑梗死复发相关研究较少,本研究旨在探讨 COX 基因多态性与脑梗死患者发生 AR 的关系。

## 1 研究对象与方法

1.1 研究对象 采用前瞻性队列研究,选取 2014 年 10 月-2015 年 6 月在河北医科大学第二医院神经内科住院的急性脑梗死患者,入选患者均行头部 MR 1.5T 检查证实有新发梗死灶。所有患者均签署知情同意书。共有 70 例患者进行血栓弹力图(TEG)检测和 COX-1 及 COX-2 基因分型。住院治疗稳定后,规律口服 ASP 100 mg/d,半年后进行临床随访。通过门诊及电话随访。以患者发病时间为起点,进行 6 个月随访。主要终点事件是指脑梗死复发,次要终点事件包括脑出血、心肌梗死以及其他原因导致的死亡。排除标准:(1)短暂性脑缺血发作(TIA);(2)服用其他抗血小板药物或抗凝药;(3)有严重消化性溃疡或其他消化系统疾病;(4)血小板计数  $<100 \times 10^9/L$  或  $>400 \times 10^9/L$ 、血红蛋白  $<90 g/L$  或  $>169 g/L$ ;(5)有严重肝肾功能不全、恶性肿瘤、血液病、恶性高血压、严重感染及免疫系统疾病;(6)近期有活动性出血者;(7)房颤;(8)心源性脑梗死。剔除标准:(1)临床资料不全;(2)停药或间断服用 ASP。

1.2 方法 初发缺血性脑卒中患者在规律服用 ASP 100 mg/d 7 d 后晨起空腹采肘部静脉血 5 ml,存放于枸橼酸钠抗凝管,采用 TEG-5000 血栓弹力图仪(美国 Haemonetics 公司)及配套试剂检测。阿司匹林抵抗(AR)定义:TEG 通过阿司匹林诱导剂花生四烯酸(arachidonic acid,AA),使用 3 个通道(高岭土、激活剂 F 和激活剂 F + AA)进行检测。阿司匹林抑制率 = (AA 诱导的最大血凝块强度 - 纤维蛋白的最大血凝块强度) / (凝血酶诱导的最大血凝块强度 - 纤维蛋白的最大血凝块强度)  $\times 100\%$ 。阿司匹林抑制率  $<50\%$  为 AR,  $\geq 50\%$  为阿司匹林敏感(aspirin sensitive)。根据 TEG 测定分为 AS 组(45 例)和 AR 组(25 例),对两组一般临床资料比较无统计学差异( $P > 0.05$ ),具有可比性(见表 1)。

## 1.3 基因提取及测序

1.3.1 DNA 提取 采集患者晨起空腹肘静脉血 2 ml,放入枸橼酸钠抗凝管,应用 DNA 提取试剂盒(TIANGEN),提取全血 DNA,  $-20^\circ C$  保存。

1.3.2 聚合酶链反应(PCR)和 DNA 测序 COX-1、COX-2 基因变异位点的数据获自 HapMap 中国汉族人群数据库。将最小等位基因频率(MAF)下限设为 0.05,并以  $r^2 > 0.8$  的原则从 HapMap 获得的变异位点中挑选 tag SNP。COX-1 上-A842G 引物:上游 5'-CGGTGGATGTGACTCTAGCTAC-3',下游 5'-GTATTCTCATCTATAAAAATCGGCTT-3',扩增长度 208 bp。COX-1 C50T 引物:上游 5'-CGGTGGATGTGACTCTAGCTAC-3',下游 5'-GTATTCTCATCTATAAAAATCGGCTT-3',扩增长度 212 bp。COX-1-1676A > G 引物:上游 5'-CGGTGGATGTGACTCTAGCTAC-3',下游 5'-GTATTCTCATCTATAAAAATCGGCTT-3',扩增长度 250 bp。COX-2 上-765G/C 引物:上游 5'-CGGTGGATGTGACTCTAGCTAC-3',下游 5'-GTATTCTCATCTATAAAAATCGGCTT-3',扩增长度 297 bp。将 PCR 产物送于上海生工生物工程股份有限公司进行 DNA 测序检测。

1.4 统计学分析 所有统计的显著性水平  $P$  值定为 0.05(双侧)。采用 Pearson Chi-Square 检验基因型和表型,Hapviewer 软件计算基因位点是否存在连锁不平衡;计量资料以均数  $\pm$  标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示,先用单样本 Kolmogorov-Smirnov 检验其正态性,若满足正态性后采用  $t$  检验;计数资料表示为事件比例,采用 Pearson 卡方检验。

## 2 结果

### 2.1 SNP 检测结果

2.1.1 Hardy-Weinberg 平衡检验 对 70 例患者 DNA 进行检测,未发现 COX-1 C50T 及-A842G 基因位点多态性。-1676A > G 位点中,22 例为 AA 纯合子,38 例为 AG 杂合子,10 例为 GG 突变纯合子,-1676G 等位基因频率为 41.43%。COX-2 基因-765G/C 位点中,61 例为 GG 纯合子,9 例为 GC 杂合子,未发现 CC 突变纯合子,-765C 等位基因频率为 6.43%。COX-1 基因-1676A > G 及 COX-2 基因的-765G/C 位点等位基因频率符合 Hardy-Weinberg 平衡,表明所选样本具有群体代表性(见表 2)。

2.1.2 COX-1 基因-1676A > G 位点及 COX-2 基因-765G/C 位点基因型分布结果 AR 组和 AS 组 COX-1 基因-1676A > G 位点,其 G 等位基因携带两组比较无统计学差异[76.0% vs 62.2%;  $P = 0.24$ ; OR 1.92(0.64 ~ 5.76)];COX-2 基因-765G/C 位点 C 等位基因携带,AR 与 AS 组间差异无统计学意义(24.0% vs 6.7%;  $P = 0.089$ ; OR 4.42(0.99 ~ 19.58)](见表 3)。

2.2 临床随访结果

2.2.1 随访结果 70 例初发脑梗死患者规律服用阿司匹林的半年随访期间,共发生 12 例(17.14%)不良事件,其中主要终点事件 8 例(11.4%),次要终点事件 4 例(5.7%):包括脑出血 2 例(2.9%)、非致死性心肌梗死 1 例(1.4%)及死亡 1 例(1.4%)。AS 组与 AR 组两组终点事件发生率比较结果显示:脑梗死复发患者 AR 发生率高,具有统

计学差异(24.0% vs 4.4%; $P=0.021$ )(见表 4)。

2.2.2 随访结果与 rs1330344、rs20417 基因型比较 COX-2 -765G/C 基因携带 C 等位基因与临床主要终点事件脑梗死复发进行比较,差异无统计学意义[33.3% vs 8.20%; $P=0.099$ ;OR 5.6(1.06~29.47)];COX-1 -1676A>G 其 G 等位基因携带与脑梗死复发无相关性[14.9% vs 4.35%; $P=0.367$ ;OR 0.26(0.03~2.25)](见表 5)。

表 1 基线资料比较

一般资料	阿司匹林敏感组(AS) (n=45 例)	阿司匹林抵抗组(AR) (n=25 例)	$\chi^2/t$ 值	P 值
年龄(岁)	56.91 ± 10.14	59.20 ± 10.79	-0.885	0.379
男性[n(%)]	29(64.4)	19(76.0)	0.996	0.318
BMI(kg/m <sup>2</sup> )	26.11 ± 2.92	26.29 ± 3.70	-0.23	0.818
高血压[n(%)]	33(73.3)	17(68.0)	0.224	0.636
糖尿病[n(%)]	19(42.2)	11(44.0)	0.021	0.885
饮酒[n(%)]	17(37.8)	8(32.0)	0.234	0.629
吸烟[n(%)]	17(37.8)	10(40.0)	0.033	0.855
总胆固醇(mmol/L)	3.86(1.34)	3.75 ± 0.93	-	0.859
甘油三酯(mmol/L)	1.28(1.19)	1.28(1.19)	-	0.054
LDL(mmol/L)	2.22 ± 0.71	2.19 ± 0.75	-0.120	0.905
HDL(mmol/L)	1.07 ± 0.24	1.15 ± 0.31	-1.139	0.259
同型半胱氨酸 HCY(mmol/L)	12.0(10.45)	10.8(6.55)	-	0.262

表 2 所选位点的基因型频率分布及 Hard-Weinberg 平衡检验

基因	基因型	例数	频率	Hard-Weinberg 平衡检验(P 值)
COX-1-1676A>G	AA	23	0.33	0.43
	AG	37	0.53	
	GG	10	0.14	
COX-2-765G/C	GG	61	0.87	0.57
	GC	9	0.13	
	CC	0	0	

表 3 COX-1-1676A>G 及 COX-2-G765C 位点基因型在 AS 组与 AR 组比较 [例数(%)]

基因型	AS 组(n=45)	AR 组(n=25)	P 值	OR 值(95% CI)
COX-1-1676A>G AA	17(37.8)	6(24.0)	0.24	1.92(0.64~5.76)
AG + GG	28(62.2)	19(76.0)		
COX-2-765G/C GG	42(93.3)	19(76.0)	0.089	4.42(0.99~19.58)
GC + CC	3(6.7)	6(24.0)		

表4 随访期间两组终点事件发生率比较[例(%)]

分组	例数	脑梗死复发	脑出血	非致死性 心肌梗死	死亡
AS	45	2(4.4)	1(2.2)	0(0.0)	1(2.2)
AR	25	6(24.0)	1(4.0)	1(4.0)	0(0.0)
P 值		0.021 *	-	-	-

AS:阿司匹林敏感;AR:阿司匹林抵抗 \* P < 0.05

表5 rs1330344、rs20417 基因型与临床预后比较[例(%)]

基因	基因型	例数	主要终点事件		P 值	OR(95% CI)
			复发	无复发		
rs1330344 (COX-1-1676A > G)	AA	23	1	22	0.367	0.26(0.03 ~ 2.25)
	AG + GG	47	7	40		
rs20417 (COX-2-765G/C)	GG	61	5	56	0.099	5.6(1.06 ~ 29.47)
	GC + CC	9	3	6		

### 3 讨论

本实验共纳入 70 例研究对象,根据 TEG 检测分为 AS 和 AR 组,并进行为期半年的随访,研究发现 AR 组主要终点事件脑梗死复发(6 例)较 AS 组升高,两组具有统计学差异(P < 0.05),研究显示 AR 与脑梗死复发相关。随着基因技术的突破进展,从分子流行病学角度研究基因变异对心脑血管疾病的影响及其防治开辟了新的途径。越来越多的证据表明,阿司匹林抵抗(Aspirin Resistance, AR)与遗传的基因易感性相关,在人群中筛选有关 AR 的易感性基因对高危人群的识别及防治具有重要意义。

AR 发生的机制复杂且影响因素众多,一些临床相关因素如性别、吸烟、急性冠脉综合征(ACS)、肥胖、糖尿病、肾功能不全等,可能影响患者基线状态下血小板活性从而影响抗血小板治疗反应性。本实验进行前对 AR 及 AS 组的临床基线资料进行比较,无统计学差异。排除了基线状态下混杂因素对阿司匹林敏感性干扰,旨在重点探讨 COX-1、COX-2 基因对阿司匹林疗效的影响。

本研究选取了 COX-1 基因的 3 个 SNP 位点,包括-A842G、C50T 及-1676A > G 以及 COX-2 基因-765G/C 位点。COX-1 基因-A842G 位点位于 COX-1 基因的启动子,研究发现 G 等位基因(-842G)可以提供额外的结合位点给转录因子激活蛋白(AP2)启动子区域,阻断血小板中 COX-1 的表达,导致阿司匹林快速抑制 COX1 酶活性,增加阿司匹林敏感性<sup>[4]</sup>。它的变异可能影响 COX-1 的基因表达

及阿司匹林的药物疗效,Ulehlova 等<sup>[5]</sup>对捷克 124 例急性心肌梗死患者进行研究结果表明 AR 与 COX-1-842G 等位基因相关,其 G 等位基因的最小等位基因频率为 7.26%,而徐旭等<sup>[6]</sup>对中国心脑血管患者群进行研究发现,COX-1 基因-842G 与阿司匹林低反应性无明显相关,Jalil 等<sup>[7]</sup>研究表明中国、马来西亚和印度人群均没有 COX-1 基因-842G 等位基因多态性。COX-1 C50T 基因片段位于 17 位点,是调节阿司匹林治疗反应程度的决定性因素,与-A842G 位点呈完全连锁不平衡,研究发现 C50T 基因变异在亚洲人群发生率极低,Yi 等<sup>[8]</sup>研究发现中国脑梗死 COX-1 基因 C50T 等位基因杂合子仅 5.8%,与 AR 无相关性。同样 Weng 等<sup>[9]</sup>及 Mukarram 等<sup>[10]</sup>研究显示 C50T 多态性与 AR 无明显相关性,本研究选取 70 例进行 A-842G 及 C50T 基因测序结果显示未发现野生杂合子及纯合子型。与既往发表的文献一致,结果显示急性脑梗死患者阿司匹林抵抗与-A842G/C50T 无相关性。

而 COX-1-1676A > G 基因(rs1330344)位于启动子区,该等位基因在中国汉族人群中发生率很高。中国老年心血管疾病患者中,COX-1 基因-1676A/G 携带 G 等位基因(rs1330344)变异体与阿司匹林耐药性显著相关。Fan 等<sup>[11]</sup>对中国人群进行研究分析显示-1676A > G 其 G 等位基因频率高达 40%,证实携带 G 等位基因与 AR 相关,曹丽萍等<sup>[12]</sup>研究发现-1676A > G 基因突变型与服用阿司匹林缺血性事件发生显著相关。可能与 GG 基因型上调 COX-1 RNA

及蛋白质表达增加,从而增加 TXA<sub>2</sub> 合成,促进血小板聚集,介导血栓形成过程。本研究结果显示 70 例患者中发现 GG 型 10 例(14.2%)、AG 型 37 例(52.9%)、AA 型 23 例(32.9%),其 G 等位基因频率为 41.43%,与汉族人种变异基因型 GA + GG 发生率相近,本研究发现 AR 组 GG + AG 基因型频率达 76%,高于 AS 组(62.2%),但两组无统计学差异;对 70 例患者进行随访发现主要终点事件脑梗死复发其 GA + GG 基因型频率达 87.5%,未复发组达 64.5%,两组无统计学差异。由于样本量较少,尚不能验证 AR 及缺血性不良事件发生与携带 G 等位基因相关。

COX-2 基因位于 1 号染色体上,有 10 个外显子,许多研究人员发现它与阿司匹林的疗效有显著的相关性<sup>[13]</sup>。阿司匹林对其抑制作用是 COX-1 的 170 倍。90% 的 TXA<sub>2</sub> 抑制被认为是阿司匹林潜在的抗血栓活性。而位于启动子区域的 rs20417 (-765G/C) 与阿司匹林的应答显著相关<sup>[14]</sup>。Sharma 等<sup>[2]</sup> 人在一项包括 450 名缺血性脑卒中患者的研究中发现,COX-2-765G/C 多态性 C 等位基因与缺血性脑卒中患者阿司匹林耐药性之间存在显著相关性。另一项 Yi X 等<sup>[15]</sup> 研究发现 COX-1 (rs3842787) 和 COX-2 (rs20417) 变异型相互作用与阿司匹林耐药性显著相关。本研究结果显示 70 例患者中携带 C 等位基因突变率达 12.9%,其中 C 等位基因携带在 AR 组为 24%;在 AS 组为 6.7% ( $P > 0.05$ )。本研究显示 AR 组 C 等位基因携带的频率明显高于 AS 组,对携带 C 等位基因患者主要重点事件脑梗死复发进行比较,其携带异位基因的终点事件发生比例较高,但两组比较无统计学差异,可能跟研究的样本量较少有关系。

本研究在后续研究过程中会加大样本量,进一步验证 COX-1-1676A > G 基因以及 COX-2-765G/C 基因是否作为脑梗死患者发生 AR 的易患基因,并选取其他 SNP 位点,进一步全面了解 AR 的基因变异特性,为临床治疗提供新的平台。

#### [参考文献]

- [1] Ulehlova J, Slavik L, Kucerova J, et al. Genetic polymorphisms of platelet receptors in patients with acute myocardial infarction and resistance to antiplatelet therapy[J]. Genet Test Mol Biomarkers, 2014, 8(9):599-604.
- [2] 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.
- [3] Yi X, Zhou Q, Lin J, et al. Platelet response to aspirin in Chinese stroke patients is independent of genetic polymorphisms of COX-1 C50T and COX-2 G765C[J]. J Atheroscler Thromb, 2013, 20(1):65-72.
- [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.
- [5] Ulehlova J, Slavik L, Kucerova J, et al. Genetic polymorphisms of platelet receptors in patients with acute myocardial infarction and resistance to antiplatelet therapy[J]. Genet Test Mol Biomarkers, 2014, 18(9):599-604.
- [6] 徐旭, 梁国威, 陈忠云. 阿司匹林抵抗与环氧合酶 1 基因多态性关联研究[J]. 中国卫生检验杂志, 2014, 24(13):1837-1841.
- [7] Jalil NJ, Bannur Z, Derahman A, et al. The implication of the polymorphisms of COX-1, UGT1A6, and CYP2C9 among cardiovascular disease (CVD) patients treated with aspirin[J]. J Pharm Pharm Sci, 2015, 18(3):474-483.
- [8] Yi X, Zhou Q, Lin J, et al. Platelet response to aspirin in Chinese stroke patients is independent of genetic polymorphisms of COX-1 C50T and COX-2 G765C[J]. J Atheroscler Thromb, 2013, 20(1):65-72.
- [9] Weng Z, Li X, Li Y, et al. The association of four common polymorphisms from four candidate gene (COX-1, COX-2, ITGA2B, ITGA2) with aspirin insensitivity: A Meta-Analysis [J]. Plos One, 2013, 8(11):78-93.
- [10] Mukarram O, Akhtar N, Junaid A, et al. A study into the genetic basis of aspirin resistance in Pakistani patients with coronary artery disease [J]. Pak J Pharm Sci, 2016, 29(4):1177-1182.
- [11] 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.
- [12] 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.
- [13] Xu ZH, Jiao JR, Yang R, et al. Aspirin resistance: clinical significance and genetic polymorphism[J]. J Int Med Res, 2012, 40(1):282-292.
- [14] Yi X, Wang C, Zhou Q, et al. Interaction among COX-2, P2Y1 and GPIIb/IIIa gene variants is associated with aspirin resistance and early neurological deterioration in Chinese stroke patients[J]. BMC Neurol, 2017, 17(1):4.
- [15] 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.