

# 阿司匹林预防消化道肿瘤的研究进展

刘启家\* 卢楚湘 姜寅瑞 陈潇雅 冯昱宁  
武警后勤学院学兵二大队, 天津 300300

**摘要:** 经20世纪50年代起, 其中经流行病学、临床研究以及多种医学研究显示, 肠溶阿司匹林在消化道肿瘤的预防中具有重要作用。长期服用肠溶阿司匹林能够有效降低相关胃癌、结肠癌等发生率, 能够有效改善患者预后同时延缓病情进展。其中阿司匹林作用和服用剂量、时间以及相关肿瘤病理类型具有一定关系。

**关键词:** 阿司匹林; 氯吡格雷; 血小板抵抗; 研究进展

## Research Progress of Aspirin in Preventing Gastrointestinal Cancer

Qi-Jia Liu\*, Chu-Xiang Lu, Yin-Rui Jiang, Xiao-Ya Chen, Yu-Ning Feng  
Logistics University Of People's Armed Ploce Force, Tianjin 300300, China

**Abstract:** Since the 1950s, epidemiological, clinical studies, and various medical studies have shown that enteric-coated aspirin plays an important role in the prevention of gastrointestinal cancer. Long-term use of enteric-coated aspirin can effectively reduce the incidence of relevant gastric cancer, colon cancer, etc., improve the prognosis of patients and delay the progress of the disease. Among them, the effect of aspirin has a certain relationship with the dose, time and related tumor pathological types.

**Keywords:** Aspirin; clopidogrel; platelet resistance; research progress

### 一、前言

胃肠肿瘤发生于消化道, 其中当前的主要癌症致死性疾病主要包括多种, 其中包含食管、胃等恶性肿瘤, 在目前来说对社会具有一定负担。经临床表明, 其中2015年经计算新增病例数为429万<sup>[1]</sup>, 其中食管癌、胃癌及结肠癌病例在逐渐增加。在目前来说进行消化道肿瘤的预防具有一定意义。

### 二、胃肠道肿瘤的化学预防

作为当前的一个复杂过程, 其中胃肠道肿瘤的形成主要包含以下几个方面: 第一, 致癌物活化。第二, DNA形成以及持续炎症。除此之外, 其中受氧化应激反应的影响, 由于其受细胞生长抑制、增殖信号、死亡血管生成以及重编程能量代谢和免疫逃避等。在1976年部分学者提出化学预防的概念, 即通过采用合成天然或生物药制剂来阻止或逆转病变肿瘤的进展, 对于这些肿瘤其形成以及转移过程进行了有效预防。通过研究发现, 这些药物一般情况下作用于一个或多个分子靶细胞, 例如进行信号通路传导、DNA修复和致癌物代谢等。胃肠道肿瘤从癌前病变进展到侵袭性癌症, 其在转移潜伏期对于化学预防也提供了一定的可能性。

### 三、阿司匹林作用机制研究

在目前来说阿司匹林作为一种抑制剂, 其为非选择COX抑制剂, 其也是乙酰化COX丝氨酸, 并带有不可逆的进行活性酶的抑制。在当前来说, 其中诱导型同工酶COX-2作为一种酶在诱发机制中具有重要作用。在大多数组织中不能进行完全检测, 同时目前结直肠癌患者中出现肿瘤增加态势。在目前阿司匹林发挥作用主要是通过COX-2抑制发挥作用。药物通过进行酶的抑制, 能够促进药理作用的发挥, 同时血小板上的环氧化酶能够产生相关作用, 使其生成前列腺素病, 刺激血小板聚集生成血栓素A<sub>2</sub>从而诱发血栓。阿司匹林一定程度上通过阻止花生四烯酸转化成其他物质, 例如前列腺素H<sub>2</sub>有利于防止相关肿瘤细胞的形成。在肝脏内通过进行活性代谢物质的转化, 同时具有不可逆阻断血小板表面受体作用。在与受体联合的血小板蛋白IIb, 其原结合位点不能暴露, 间接抑制了纤维蛋白原与糖蛋白受体的结合。阿司匹林通过进行血小板纤维蛋白原的抑制, 通过特异性干扰ADP介导血小板活化, 两者双重作用下能够具有协

\*通讯作者: 刘启家, 1996年11月, 男, 汉族, 贵州毕节人, 现为武警后勤学院学兵二大队学员, 学士。研究方向: 临床医学。

同作用。

#### (一) 阿司匹林抵抗研究现状

在目前来说阿司匹林抵抗原因较为复杂,涉及药理以及遗传等多个方面,能够在直接或间接使血小板的功能受到影响。从遗传学看,阿司匹林和基因多态性关系较为密切。其中阿司匹林抗血小板机制主要通过丝氨酸产生不可逆乙酰化,在阻断TXA<sub>2</sub>形成后能够影响阿司匹林的作用,进而部分患者对阿司匹林出现抵抗。近年来通过研究发现,血小板对阿司匹林具有相关敏感关系,同时小剂量阿司匹林能够有效持续抑制血小板。除此之外阿司匹林抵抗和血小板受体复合物多态性有关,同时血小板表面G蛋白P2Y受体亚型基因多态性在目前来看也受到逐渐关注,综合相关研究因素并未考虑方法学上的差异。从药理学角度看,阿司匹林通过借到血小板聚集起凝血酶胶原的导致小板抵抗。从临床角度看,由于药物之间相互作用,因此肿瘤发生率明显升高,非甾体抗炎药对阿司匹林也存在一定的争议,疗效将会影响阿司匹林的效果。通过相关研究发现,由于肠道处于酸性环境,肠溶性阿司匹林相比常规阿司匹林药物吸收较差。

#### (二) 抗血小板药物抵抗对策

在当前来看阿司匹林作为常用药物,在进行抗血小板治疗时,临床医生能够确保患者依从性,在药物剂量增加时毒副作用出现明显增加。通过相关研究表明,氯吡格雷增加时将会减少阿司匹林抵抗,同时阿司匹林抗血小板能够有效抑制其他物质的活性,提高阿司匹林剂量其风险也相对之前具有明显增高,应用其他药物进行抵抗发生重要作用,然后其他抗血小板药物受体拮抗剂能够有效减少血小板活性,同时减少抵抗。

### 四、阿司匹林

#### (一) 预防胃肠道肿瘤的流行病学研究

在目前阿司匹林的作用包含三种,第一,解热。第二,镇痛。第三,抗炎<sup>[2]</sup>。经相关报道表明,在1971年患者的报道中其阿司匹林具有一定的抗癌作用。经临床研究报告,目前胃肠道肿瘤发展中,阿司匹林的抗炎及抗血小板等能够有效延缓其发展进程,并有效促进患者生存期的延长,促进胃肠道患者中生存质量的提升。经过相关研究认为,部分患者中结肠患者在未使用阿司匹林的过程中,其中有效提升其生存率。主要方式即为两种:第一种为COX,第二种为COX-2。对于这两种非依赖方式来说,其经报道表明血小板具有一定作用,在抑制细胞转移的过程下其具有一定效果。通过抑制cox活性来抑制血小板的异常活化和聚集并发挥抑制细胞转移的作用,其中约有一成到两成患者中结肠直肠癌存在基因变异等现象,通过进行COX活性的增强,在前列腺合成下发挥细胞增殖作用。对于基因和阳性结肠直肠癌患者中,阿司匹林能够提高患者生存率,同时结肠直肠癌中使用阿司匹林能够抑制cox和性病预防结肠直肠癌的作用。在目前来说,阿司匹林能够降低胃肠道恶性肿瘤的发展进程,降低发生率,有效延长患者的生存时间<sup>[3]</sup>。

其中服用剂量对于消化道肿瘤具有一定影响。经相关学者研究表明,规律服用肠溶阿司匹林患者其中约有51%,肠溶阿司匹林患者中服用时长为1年以上的患者占据30%<sup>[4]</sup>。结果表明,规律性的服用肠溶阿司匹林能够降低远端胃癌风险,同时其只限于肠型远端胃腺癌。通过研究显示,肠癌阿司匹林能够有效降低术后发生率。在连续5年应用大剂量肠溶阿司匹林(≥500 mg/d)等进行血管疾病的预防重,其病死率呈明显下降态势<sup>[5]</sup>。

#### (二) 阿司匹林抵抗机制类型研究

##### 1. 遗传因素

阿司匹林抵抗可能的机制遗传因素其中包括基因受体、基因以及多态性,通过进行相关研究,部分学者认为基因多态性对花生四烯酸诱导的血小板聚集和血栓形成具有一定影响,由于其不同反应导致COX-1基因的差异,在凝血酶生成增加血小板激活以及纤维蛋白原结合的同时,说明这种遗传多态性和需要血小板增加以及对血小板抑制有关核苷酸c与阿司匹林抵抗机制有关。

##### 2. 患者依从性较差

患者依从性差代谢率高,在当前来看阿司匹林能够预防不良事件发生和减少等,在目前较不明确。通过研究发现肿瘤患者中口服阿司匹林患者不良事件概率相对较低,同时阿司匹林迅速水解在有效预防血栓的同时,其也是阿司匹林抵抗的主要原因之一。除了依赖还包括时间依赖延长,阿司匹林治疗一定程度上会降低血小板对阿司匹林的敏感性。

#### (三) 相关途径研究

第一,细胞内信号转导途径途径。在目前来说其基因结合因子参与相关炎症反应。在静止期细胞中,蛋白二聚体能够和特异性抑制蛋白集合,并存在于细胞质中。在细胞受病毒等刺激下,能够进行基因转录的调节并有效抑制肿瘤细胞凋亡。一氧化氮-肠溶阿司匹林能够有效降低蛋白水平并有效诱导细胞凋亡<sup>[6]</sup>。在目前来说其具有一定的参考和研

究价值。

### 五、他汀类药物

他汀类药物具有预防心血管的功能，其在进行催化的过程中作为一种重要中间体是合成胆固醇以及相关物质的前提。肿瘤抑制因子p53能够调节下游靶基因的转录并参与细胞调控和细胞凋亡等重要生物学功能<sup>[7]</sup>。在使正常细胞活性丧失的同时将会引发细胞增殖，他汀类药物能通过羟甲戊酸生物合成途径，发挥抑制细胞增殖的作用，其中胰岛素样生长因子在胃肠道恶性肿瘤发生发展过程中具有重要的作用。

### 六、结束语

在目前来说，对于胃肠道肿瘤的发生及预防的同时对其进行了有效探究，其胃肠道肿瘤药物即为半合成药物，在临床中显示了一定的效果，但无完全长期效果。通过研究表明阿司匹林他汀类药物以及二甲双胍等，能够有效减缓胃肠道肿瘤的发展，并取得良好的预防效果。

### 参考文献：

- [1]刘珣,周丽雅.阿司匹林抗消化道肿瘤作用研究进展[J].中国实用内科杂志,2011,31(08):651-653.
- [2]陈召红,薛兰.肠溶阿司匹林防治消化道肿瘤研究进展[J].人民军医,2013,56(03):354-355+364.
- [3]丁江华,龚升平,左新年.阿司匹林在消化道肿瘤中化学预防与化疗增效作用的研究进展[J].解放军医药杂志,2016,28(06):49-52.
- [4]赵超,王寒,郑龙.阿司匹林与消化道肿瘤关系的发现及研究进展[J].河北医科大学学报,2018,39(09):1091-1095.
- [5]马丽丽,赵丽萍.阿司匹林应用于肿瘤患者的研究进展[J].中国全科医学,2013,16(36):3522-3525.
- [6]许婷,王晰程.阿司匹林防治结直肠癌的研究进展[J].癌症进展,2019,17(19):2246-2249+2305.
- [7]刘升云.阿司匹林和NS-398对胃癌SGC7901细胞增殖和血管生成相关因素的体内、外实验研究[D].郑州大学,2004.