

非甾体抗炎药疗效影响因素的研究进展

姑丽尼格尔·艾尼瓦尔^{1,2}, 谢 菡³, 陈心怡⁴, 马旭东^{1,2}, 葛卫红¹, 于 锋²



1. 中国药科大学南京鼓楼医院药学部 (南京 210008)
2. 中国药科大学基础医学与临床药学学院 (南京 210009)
3. 南京大学医学院附属鼓楼医院药学部 (南京 210008)
4. 南京医科大学鼓楼临床医学院药学部 (南京 210009)

【摘要】非甾体抗炎药 (NSAIDs) 是治疗骨关节炎、类风湿关节炎和急慢性疼痛最常用的药物之一。在使用 NSAIDs 的患者中发现, NSAIDs 的疗效在个体之间存在较大差异, 这可能导致患者治疗失败或出现危及生命的药物不良反应。本综述从药物代谢酶 *CYP2C9* 基因多态性、环氧化酶基因多态性以及肠道微生物群差异的角度对引起 NSAIDs 疗效差异的原因进行分析讨论, 为 NSAIDs 个体化用药方案的制定提供参考依据。

【关键词】非甾体抗炎药; 疗效差异; 药物代谢酶; *CYP2C9*; 环氧化酶; 肠道微生物群; 骨关节炎; 类风湿关节炎; 基因多态性

Research progress of factors influencing the efficacy of nonsteroidal anti-inflammatory drugs

Gulinigeer·AINIWAER^{1,2}, XIE Han³, CHEN Xinyi⁴, MA Xudong^{1,2}, GE Weihong¹, YU Feng²

1. Department of Pharmacy, China Pharmaceutical University Nanjing Drum Tower Hospital, Nanjing 210008, China
 2. School of Basic Medicine and Clinical Pharmacy, China Pharmaceutical University, Nanjing 210009, China
 3. Department of Pharmacy, Nanjing Drum Tower Hospital Affiliated Hospital of Medical School, Nanjing University, Nanjing 210008, China
 4. Nanjing Drum Tower Hospital Clinical College of Nanjing Medical University, Nanjing 210009, China
- Corresponding authors: GE Weihong, Email: 6221230@sina.com; YU Feng, Email: yufengcpu@163.com

【Abstract】Nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) are widely used to treat osteoarthritis, rheumatoid arthritis, and acute and chronic painful diseases. Significant interindividual heterogeneity in the efficacy of NSAIDs has been found in patients, which can lead to treatment failure or life-threatening adverse drug reactions. This review will discuss the causes of the variability in the efficacy of NSAIDs in terms of *CYP2C9* enzyme gene polymorphism, cyclooxygenase enzyme gene polymorphism, and differences in the intestinal microbiota, to provide a reference for the development of individualized dosing regimens for

DOI: 10.12173/j.issn.1008-049X.202402133

基金项目: 国家自然科学基金青年科学基金项目 (72104105); 2023 年度江苏省药品临床综合评价项目 (苏卫办药政 [2022] 15 号)

通信作者: 葛卫红, 博士, 主任药师, 博士研究生导师, Email: 6221230@sina.com

于锋, 博士, 教授, 博士研究生导师, Email: yufengcpu@163.com

NSAIDs.

【Keywords】 Non-steroidal anti-inflammatory drugs; Differences in efficacy; Drug metabolizing enzymes; *CYP2C9*; Cyclooxygenase; Intestinal microbiota; Osteoarthritis; Rheumatoid arthritis; Gene polymorphism

非甾体抗炎药 (nonsteroidal anti-inflammatory drugs, NSAIDs) 是世界上应用最广泛的药物, 具有抗炎、抗风湿、抗凝血、止痛等作用。目前, 我国已上市的 NSAIDs 有 30 余种, 在临床上广泛用于缓解骨关节炎、类风湿性关节炎和各种病症所引发的疼痛症状。

NSAIDs 通过抑制花生四烯酸转化成前列腺素通路中的环氧合酶 (cyclooxygenase, COX), 减少炎症介质前列腺素的生成而发挥解热镇痛抗炎作用。根据作用机制, 可将 NSAIDs 分为非选择性 COX 抑制剂和选择性 COX-2 抑制剂。常用的非选择性 COX 抑制剂有布洛芬、吲哚美辛、萘普生等, 而选择性 COX-2 抑制剂包括塞来昔布、尼美舒利、艾瑞昔布、帕瑞昔布等。不同的 NSAIDs 对酶的抑制程度存在差异, 因而具有不同的疗效和不良反应, 具体见表 1。非选择性 COX 抑制剂存在胃肠道不良反应的风险, 若

患者是高龄 (> 65 岁)、有既往消化道溃疡史或出血史等危险因素时, 可选用选择性 COX-2 抑制剂。但使用 COX-2 抑制剂可能增加严重心血管血栓事件、心肌梗死和卒中的风险, 并且随着给药时间的延长将增加此类风险的发生率^[1]。因此, 在 NSAIDs 的临床应用中, 给药剂量应从低剂量开始, 逐渐增至抗炎有效剂量范围的最大剂量。采用说明书推荐剂量时, 各类 NSAIDs 在患者群体中有效率相近, 但疗效和不良反应存在明显的个体差异。目前, 尚无关于个体患者中 COX 抑制程度与抗炎效果关系的研究^[2-3]。NSAIDs 的个体差异会导致患者对于某类 NSAIDs 治疗无效, 且无法通过增加给药剂量达到治疗目的; 对于治疗有效的患者也需要考虑患者的胃肠道和心血管可能存在的双重风险^[4]。因此, 分析导致 NSAIDs 个体差异的原因, 可为个体化用药提供重要参考。

表 1 NSAIDs 分类和对 COX-1 和 COX-2 选择性抑制作用比较

Table 1. Classification of NSAIDs and comparison of selective inhibition of COX-1 and COX-2

药物分类	代表药物	COX-1 IC ₅₀ (μmol/L)	COX-2 IC ₅₀ (μmol/L)	COX-2/COX-1
COX-1 选择性抑制剂	阿司匹林	1.600	277.000	604.00
COX 非选择性抑制剂	布洛芬	4.800	1.680	15.16
	吲哚美辛	0.028		60.00
COX-2 倾向性抑制剂	美洛昔康	0.214	0.171	0.80
	萘丁美酮	7.000	1.000	0.14
高选择性 COX-2 抑制剂	塞来昔布	1.200	0.540	1.40
	尼美舒利	>10.000	0.070	<0.007

注: IC₅₀ 表示半抑制浓度。

1 药物代谢酶的基因多态性

细胞色素 P450 (cytochrome P450 或 CYP450, CYP) 是人类肝脏中与药物代谢相关的一种重要的亚铁血红素蛋白酶系统, 是临床药物代谢研究中一个重要的研究对象, 与药物代谢相关的 CYP 酶亚型主要包括 *CYP2C9*、*CYP2D6*、*CYP3A4* 等。其中, 至少有 16 种 NSAIDs 被 *CYP2C9* 代谢。*CYP2C9* 基因在其启动子和编码区具有高度多态性, 已有超过 71 个等位基因, 最常见的等位

基因型是 *CYP2C9**1 型 (野生型)、*CYP2C9**2 (C430T, Arg144Cys) 型和 *CYP2C9**3 (A1075C, Ile359Leu) 型。*CYP2C9**2 型和 *CYP2C9**3 型由于基因突变导致 *CYP2C9* 酶活性降低, 影响其 NSAIDs 在体内的代谢和清除, 造成药物疗效和毒性的个体差异^[5-7]。对健康志愿者的 *CYP2C9* 基因进行研究, 结果表明与野生型受试者相比, *CYP2C9**2 和 *CYP2C9**3 能显著增加布洛芬的药时曲线下面积和峰浓度, 并降低布洛芬的清除率^[8-9]。而在塞来昔布的临床研究中发现,

*CYP2C9**3 突变型会导致塞来昔布的代谢发生改变,使药物暴露量增加,同时引起药物消除减慢^[10];而携带 *CYP2C9**3 AC 基因型受试者的药时曲线下面积和峰浓度均显著增加^[11]。因此可知,*CYP2C9* 变异等位基因的存在与 NSAIDs 清除减少和 NSAIDs 暴露的增加相关。考虑到药物疗效在一定程度上依赖于药物暴露^[12-13],故对于代谢降低的基因型患者建议以最低的推荐起始剂量开始治疗,然后将剂量向上滴定至达到最佳临床疗效剂量或最大剂量。

在 NSAIDs 用于急性外科疼痛的研究中,20%~30% 患者在首次服用 NSAIDs 的 6 h 内仍需使用阿片类药物^[2,14]。此外,另有研究表明,在服用 NSAIDs 的关节炎患者中,仅有 50% 患者会有中等或更好的反应^[3]。造成此现象的一个重要原因是 *CYP2C9* 代谢酶的基因多态性。在一项随机对照试验中,对 195 名进行腺样体扁桃体摘除术的儿童口服塞来昔布治疗效果进行统计分析,与野生型患者相比,携带 *CYP2C9**3 等位基因的受试者服用塞来昔布后,在减少疼痛复发和改善功能恢复中的疼痛控制得更好^[15-16]。而在另一项研究中却得出了不同的结果:该项纳入 90 名接受心脏手术患者的研究表明,*CYP2C9**3 和 *CYP2C9**2 基因多态性可能影响酮洛芬在心脏手术后冠状动脉疾病患者术后镇痛的疗效,携带 *CYP2C9**3 AA 基因型的患者术后镇痛效果较差^[17-18]。这些结果为临床治疗中寻找最佳用药方案提供了参考依据,在使用 NSAIDs 前进行基因检测,进而选择最适合的药物可避免患者多

次更换药物和调整剂量期间继续遭受疼痛。但目前这些研究的样本量较少,尚缺乏全面评估 *CYP2C9* 基因对急慢性疼痛患者对 NSAIDs 止痛反应的影响。

综上所述,*CYP2C9* 代谢酶的基因多态性对 NSAIDs 的代谢及疗效有重要影响,具体见表 2。有研究者开发塞来昔布生理药动学(physiologically based pharmacokinetic, PBPK)模型成功描述了每个 *CYP2C9* 基因型组的药动学,可以使用此模型为每位患者确定塞来昔布适宜的剂量^[19]。该方法有助于减少 NSAIDs 的不良反应,对实现精准医疗有重要意义。*CYP2C9* 的基因多态性在患者 NSAIDs 给药剂量及选择药物的预测能力方面有重要影响。临床药物基因组学实施联盟(Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium, CPIC)在 2020 年发布了 *CYP2C9* 基因型与 NSAIDs 治疗的临床指南,提出了 *CYP2C9* 的不同基因型会对 NSAIDs 的疗效产生一定的影响,并给出了根据 *CYP2C9* 基因型指导塞来昔布、布洛芬、双氯酚酸、氟比洛芬等 NSAIDs 的个体化用药方案^[20]。然而,尚有部分 NSAIDs 未通过基因检测指导个体化用药的报道,如艾瑞昔布、帕瑞昔布等,对于这些药物也可通过寻找药物代谢酶 *CYP2C9* 的基因多态性来寻找出现个体差异的原因,从而更好地预测疗效和不良反应。若能在用药前进行基因型检测确定是否存在突变等位基因并预测患者代谢表型,能在一定程度上减少不良反应的发生,有助于为患者找到适宜的个体化给药方案,从而达到更好的治疗效果。

表2 *CYP2C9*和*COX*基因多态性对NSAIDs治疗的影响

Table 2. Impact of *CYP2C9* and *COX* gene polymorphism on NSAIDs therapies

名称	SNPs	药物	影响	参考文献
<i>CYP2C9</i>	<i>CYP2C9</i> *2	布洛芬	降低了布洛芬内在清除率	[7]
	<i>CYP2C9</i> *3			
	<i>CYP2C9</i> *3	塞来昔布	药物暴露增加、药物处置减慢	[8]
	<i>CYP2C9</i> *3 AC基因型	塞来昔布	药时曲线下面积和药峰浓度均有显著增加	[11]
	<i>CYP2C9</i> *3	塞来昔布	可减少疼痛复发和改善功能恢复	[12]
	<i>CYP2C9</i> *3	塞来昔布	术后疼痛控制效果更好	[13]
	<i>CYP2C9</i> *3	吡罗昔康	无影响	[2]
	<i>CYP2C9</i> *3 AA基因型	酮洛芬	术后疼痛控制效果不佳	[14]
<i>COX-1</i>	A-842G C50T	阿司匹林	抑制合成前列腺素的作用更显著	[18]
	A-842G C50T	阿司匹林	不影响	[19]
	rs1330344 G等位基因	阿司匹林	阿司匹林抵抗风险更高	[20]

续表2

名称	SNPs	药物	影响	参考文献
COX-2	rs689466 GG基因型	塞来昔布	作用曲线下面积显著减少	[21]
	1290A/G-1195G/AG等位基因	NSAIDs	疗效更佳	[22]
rs20417		布洛芬	携带G/G等位基因的患者术后48 h罗非昔布	[23]
		罗非昔布	疼痛控制效果更佳；而携带G/C和C/C的患者术后48 h布洛芬疼痛控制效果更佳	
rs20417		阿司匹林	阿司匹林抵抗风险更高	[24-25]

注：SNPs为单核苷酸多态性（single nucleotide polymorphisms）。

2 COX-1和COX-2的基因多态性

NSAIDs 均是通过抑制 COX 阻断花生四烯酸转化为前列腺素合成产物，进而达到抗炎镇痛的作用，人体内 COX 的两种亚型（COX-1 和 COX-2）参与了不同的生物学过程：COX-1 固有表达于所有组织中发挥诸如胃黏膜的细胞保护、肾脏血流动力学等生理功能，而由细胞因子和炎症介质诱导表达的 COX-2 主要介导疼痛和炎症过程。COX 这两种亚型的 SNPs 影响 NSAIDs 的药效^[21-22]。

COX-1 是原生型的酶，在正常状态下即存在于胃肠道、肾脏等部位，其功能是促进前列腺素的合成，调节正常组织细胞的生理活动，在保护胃黏膜、促进血小板聚集等方面发挥作用。COX-1 的基因多态性对阿司匹林疗效有一定影响。相关研究发现，缺血性心血管疾病的患者 COX-1 -842G rs10306114 和 50T rs3842787 基因多态性更易出现阿司匹林抵抗的风险^[23-25]。然而另有研究发现，携带 A-842G 和 C50T 两种基因型的受试者对抑制合成前列腺素的作用更为显著^[26]，或阿司匹林均同等抑制了 COX-1 的活性，这表明基因多态性不影响阿司匹林的疗效^[27]。目前，-842G rs10306114 和 50T rs3842787 基因多态性的相关研究得到了不同的结果，其如何影响 NSAIDs 的疗效及作用机制仍需进一步的研究验证，以证实并更加明确 COX-1 基因多态性是引起 NSAID 个体疗效差异的原因之一。

COX-2 是诱生型酶，受炎症刺激表达于全身各个组织，有促进血管舒张、产热、产痛的作用。其中，COX-2 -1195G/A rs689466 和 -1290A/G rs689465 的基因多态性与 NSAIDs 的疗效差异有关。一项纳入 324 名健康受试者的研究发现，塞来昔布对 COX-2 诱导的抑制作用因 COX-2 SNPs

基因型的不同而有所差异，其中 rs689466 GG 基因型的作用曲线下面积显著低于 AA 或 AG 基因型^[28]，这表明具有 rs689466 GG 基因的受试者对 NSAIDs 的应答率更高。同时，COX-2 -1290A/G 和 -1195G/A 基因多态性可能会影响 NSAIDs 的疗效，携带 G 等位基因的强直性脊柱炎患者在改善 BASDAI、ASAS20、ASAS50、ASAS70 指标方面疗效更佳^[29]。-765G/C rs20417 的多态性直接影响布洛芬和罗非昔布的止痛效果，携带 G/G 等位基因的患者使用罗非昔布止痛效果更好。相反，携带 G/C 和 C/C 的患者使用布洛芬止痛效果更好^[30]。同时，rs20417 的基因多态性在阿司匹林治疗中发挥重要影响。阿司匹林抵抗人群中携带 rs20417 基因多态性的频率明显高于阿司匹林敏感人群，该突变在中国人群中的发生频率更高^[31]。从目前的研究结果可知，COX-2 的基因多态性影响 NSAID 的疗效。

综上，目前部分研究探讨了 COX-1 和 COX-2 的 SNPs 对疗效的影响（表 2），但尚未形成共识。原因可能有以下几点：①多数研究为单中心且样本量较少；② COX-1 和 COX-2 的突变位点较多，同一位点在不同人群中的突变频率不同，对相同位点的研究较少；③ NSAIDs 使用者中联合用药患者较多，对结果会产生干扰。因此，需要进行更多的研究来证实这些发现。同时，需要全面评估基因变异对个体差异的影响，在临床应用时综合考虑患者基因型进行个体化用药指导。

3 肠道微生物群

随着对人体内环境和药物代谢的研究不断深入，发现人体内的微生物群，即细菌、病毒、古生菌、真菌等在健康、疾病以及药效药理、药物代谢等过程中具有重要的功能^[32]。其中，肠道微生物群对药物的吸收、分布、代谢和排泄有直接

和间接的影响, 并影响药物的疗效和毒性, 包括 NSAIDs 的不良反应^[33]。成年人肠道微生物群的组成相对稳定, 但是不同个体之间的分类群有较大差异^[34]。人体中肠道微生物群的差异可能会导致对药物治疗的不同反应。例如, 肠道微生物群可以直接将口服和全身给药的 NSAIDs 转化为其他化学形式或代谢物, 而这些化学形式或代谢物可能会改变疗效或产生毒性^[35]。

在一项体外实验中发现, 抗生素治疗耗尽肠道微生物群将影响吲哚美辛的处置, 通过其代谢产物在肠-肝再循环过程中的去葡萄糖醛酸化和肠道重吸收来改变其对前列腺素生物合成的抑制作用, 从而导致清除量增加, 半衰期缩短。同时吲哚美辛对前列腺素 E₂ 的抑制作用减弱, 这表明由于肠道细菌的改变, 导致吲哚美辛的疗效降低^[36]。最近一项研究发现, 萘丁美酮在肠道微生物被抑制和缺乏的小鼠中, 药动学参数的药时曲线下面积、最大血药浓度和半衰期等均有明显增加的趋势^[37]。这些研究结果提示胃肠道微生物群的变化通过影响药物清除率从而影响 NSAID 的疗效。但研究相对分散且缺乏系统的阐述, 尚未形成一套明确完整的 NSAIDs 用药方案, 仍需进一步研究和总结。

4 结语

当前, NSAIDs 被广泛运用于骨关节疾病、风湿免疫性疾病和疼痛性疾病。在临床实践中, NSAIDs 的治疗效果和不良反应在个体之间存在较大差异。遗传基因多态性和肠道微生物群是造成 NSAIDs 疗效差异的主要原因, 目前, 对于基因多态性研究集中在研究代谢酶 CYP2C9、作用靶点 COX 等方面。但是相关研究多为单中心, 样本量较少, 仍需进行多中心、大样本量地深入研究, 考察 NSAIDs 的影响因素。此外, 代谢酶 CYP2C9、作用靶点 COX 的突变位点较多, 对同一位点的研究也相对较少。因此, 还需加强对位点的研究, 以推动 NSAIDs 基因多态性的广泛研究, 为临床实践提供更高质量的证据。

参考文献

1 Geenen R, Overman CL, Christensen R, et al. EULAR recommendations for the health professional's approach to pain management in inflammatory arthritis and

osteoarthritis[J]. *Ann Rheum Dis*, 2018, 77(6): 797-807. DOI: 10.1136/annrheumdis-2017-212662.

- Hersh EV, Levin LM, Adamson D, et al. Dose-ranging analgesic study of prosoorb diclofenac potassium in postsurgical dental pain[J]. *Clin Ther*, 2004, 26(8): 1215-1227. DOI: 10.1016/s0149-2918(04)80033-x.
- Moore RA, Moore OA, Derry S, et al. Responder analysis for pain relief and numbers needed to treat in a Meta-analysis of etoricoxib osteoarthritis trials: bridging a gap between clinical trials and clinical practice[J]. *Ann Rheum Dis*, 2010, 69(2): 374-379. DOI: 10.1136/ard.2009.107805.
- 国家卫生健康委员会医管中心加速康复外科专家委员会, 浙江省医师协会临床药师专家委员会, 浙江省药学会医院药学专业委员会. 中国加速康复外科围手术期非甾体抗炎药临床应用专家共识 [J]. *中华普通外科杂志*, 2019, 34(3): 283-288. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-631X.2019.03.032.
- Rollason V, Samer CF, Daali Y, et al. Prediction by pharmacogenetics of safety and efficacy of non-steroidal anti-inflammatory drugs: a review[J]. *Curr Drug Metab*, 2014, 15(3): 326-343. DOI: 10.2174/1389200215666140202214454.
- Grosser T, Theken KN, FitzGerald GA. Cyclooxygenase inhibition: pain, inflammation, and the cardiovascular system[J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2017, 102(4): 611-622. DOI: 10.1002/cpt.794.
- Zobdeh F, Eremenko II, Akan MA, et al. Pharmacogenetics and pain treatment with a focus on non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) and antidepressants: a systematic review[J]. *Pharmaceutics*, 2022, 14(6): 1190. DOI: 10.3390/pharmaceutics14061190.
- Wyatt JE, Pettit WL, Harirforoosh S. Pharmacogenetics of nonsteroidal anti-inflammatory drugs[J]. *Pharmacogenomics J*, 2012, 12(6): 462-467. DOI: 10.1038/tpj.2012.40.
- Yuan LJ, Li XY, Ye F, et al. Enzymatic activity of 38 CYP2C9 genotypes on ibuprofen[J]. *Food Chem Toxicol*, 2023, 178: 113926. DOI: 10.1016/j.fct.2023.113926.
- Liu R, Gong C, Tao L, et al. Influence of genetic polymorphisms on the pharmacokinetics of celecoxib and its two main metabolites in healthy Chinese subjects[J]. *Eur J Pharm Sci*, 2015, 79: 13-19. DOI: 10.1016/j.ejps.2015.09.005.

- 11 何旭, 解染, 周双, 等. CYP2C9 及 CYP2C19 基因多态性与塞来昔布健康受试者的药代动力学研究 [J]. 中国临床药理学杂志, 2023, 39(16): 2373–2377. [He X, Xie R, Zhou S, et al. Influence of CYP2C9 and CYP2C19 gene polymorphism on the pharmacokinetics of single dose oral celecoxib in healthy Chinese subjects[J]. The Chinese Journal of Clinical Pharmacology, 2023, 39(16): 2373–2377.] DOI: [10.13699/j.cnki.1001-6821.2023.16.020](https://doi.org/10.13699/j.cnki.1001-6821.2023.16.020).
- 12 Li X, DuBois DC, Almon RR, et al. Modeling sex differences in pharmacokinetics, pharmacodynamics, and disease progression effects of naproxen in rats with collagen-induced arthritis[J]. Drug Metab Dispos, 2017, 45(5): 484–491. DOI: [10.1124/dmd.116.074526](https://doi.org/10.1124/dmd.116.074526).
- 13 Thiel C, Smit I, Baier V, et al. Using quantitative systems pharmacology to evaluate the drug efficacy of COX-2 and 5-LOX inhibitors in therapeutic situations[J]. NPJ Syst Biol Appl, 2018, 4: 28. DOI: [10.1038/s41540-018-0062-3](https://doi.org/10.1038/s41540-018-0062-3).
- 14 Hersh EV, Levin LM, Cooper SA, et al. Ibuprofen liquiset for oral surgery pain[J]. Clin Ther, 2000, 22(11): 1306–1318. DOI: [10.1016/s0149-2918\(00\)83027-1](https://doi.org/10.1016/s0149-2918(00)83027-1).
- 15 Murto K, Lamontagne C, McFaul C, et al. Celecoxib pharmacogenetics and pediatric adenotonsillectomy: a double-blinded randomized controlled study[J]. Can J Anaesth, 2015, 62(7): 785–797. DOI: [10.1007/s12630-015-0376-1](https://doi.org/10.1007/s12630-015-0376-1).
- 16 Ustare LAT, Reyes KG, Lasac MAG, et al. Single nucleotide polymorphisms on CYP2C9 gene among Filipinos and its association with post-operative pain relief via COX-2 inhibitors[J]. Int J Mol Epidemiol Genet, 2020, 11(2): 31–38. DOI: [10.2217/14622416.8.7.721](https://doi.org/10.2217/14622416.8.7.721).
- 17 Calvo AM, Zupelari-Gonçalves P, Dionísio TJ, et al. Efficacy of piroxicam for postoperative pain after lower third molar surgery associated with CYP2C8*3 and CYP2C9[J]. J Pain Res, 2017, 10: 1581–1589. DOI: [10.2147/JPR.S138147](https://doi.org/10.2147/JPR.S138147).
- 18 Sychev DA, Morozova TE, Shatskiy DA, et al. Effect of CYP2C9, PTGS-1 and PTGS-2 gene polymorphisms on the efficiency and safety of postoperative analgesia with ketoprofen[J]. Drug Metab Pers Ther, 2022, 37(4): 361–368. DOI: [10.1515/dmpt-2021-0222](https://doi.org/10.1515/dmpt-2021-0222).
- 19 Kim YH, Kang P, Cho CK, et al. Physiologically based pharmacokinetic (PBPK) modeling for prediction of celecoxib pharmacokinetics according to CYP2C9 genetic polymorphism[J]. Arch Pharm Res, 2021, 44(7): 713–724. DOI: [10.1007/s12272-021-01346-2](https://doi.org/10.1007/s12272-021-01346-2).
- 20 Theken KN, Lee CR, Gong L, et al. Clinical pharmacogenetics implementation consortium guideline (CPIC) for CYP2C9 and nonsteroidal anti-inflammatory drugs[J]. Clin Pharmacol Ther, 2020, 108(2): 191–200. DOI: [10.1002/cpt.1830](https://doi.org/10.1002/cpt.1830).
- 21 Dawidowicz M, Kula A, Świętochowski P. Assessment of the impact of PTGS1, PTGS2 and CYP2C9 polymorphisms on pain, effectiveness and safety of NSAID therapies[J]. Postepy Hig Med Dosw, 2020, 74: 504–516. DOI: [10.5604/01.3001.0014.5497](https://doi.org/10.5604/01.3001.0014.5497).
- 22 Kapur BM, Lala PK, Shaw JL. Pharmacogenetics of chronic pain management[J]. Clin Biochem, 2014, 47(13–14): 1169–1187. DOI: [10.1016/j.clinbiochem.2014.05.065](https://doi.org/10.1016/j.clinbiochem.2014.05.065).
- 23 刘岩, 刘艳霞, 曲颖, 等. 环氧化酶基因多态性与阿司匹林抵抗及心血管事件发生的相关性研究 [J]. 中国临床保健杂志, 2021, 24(3): 320–323. [Liu Y, Liu YX, Qu Y, et al. The correlation between COX gene polymorphism and aspirin resistance, cardiovascular events[J]. Chinese Journal of Clinical Healthcare, 2021, 24(3): 320–323.] DOI: [10.3969/j.issn.1672-6790.2021.03.007](https://doi.org/10.3969/j.issn.1672-6790.2021.03.007).
- 24 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. DOI: [10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2016.05.039](https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2016.05.039).
- 25 Kirac D, Yaman AE, Doran T, et al. COX-1, COX-2 and CYP2C19 variations may be related to cardiovascular events due to acetylsalicylic acid resistance[J]. Mol Biol Rep, 2022, 49(4): 3007–3014. DOI: [10.1007/s11033-022-07124-7](https://doi.org/10.1007/s11033-022-07124-7).
- 26 Halushka MK, Walker LP, Halushka PV. Genetic variation in cyclooxygenase 1: effects on response to aspirin[J]. Clin Pharmacol Ther, 2003, 73(1): 122–130. DOI: [10.1067/mcp.2003.1](https://doi.org/10.1067/mcp.2003.1).
- 27 Pettinella C, Romano M, Stupia L, et al. Cyclooxygenase-1 haplotype C50T/A-842G does not affect platelet response to aspirin[J]. Thromb Haemost, 2009, 101(4): 687–690. DOI: [10.1160/TH08-11-0753](https://doi.org/10.1160/TH08-11-0753).
- 28 Lee SJ, Park MK, Shin DS, et al. Variability of the drug response to nonsteroidal anti-inflammatory drugs according to cyclooxygenase-2 genetic polymorphism[J]. Drug Des Devel Ther, 2017, 11: 2727–2736. DOI: [10.2147/DDDT](https://doi.org/10.2147/DDDT).

- S143807.
- 29 Wang Y, Yi XD, Lu HL. Influence of CYP2C9 and COX-2 genetic polymorphisms on clinical efficacy of non-steroidal anti-inflammatory drugs in treatment of ankylosing spondylitis[J]. *Med Sci Monit*, 2017, 23: 1775-1782. DOI: [10.12659/msm.900271](https://doi.org/10.12659/msm.900271).
- 30 Lee YS, Kim H, Wu TX, et al. Genetically mediated interindividual variation in analgesic responses to cyclooxygenase inhibitory drugs[J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2006, 79(5): 407-418. DOI: [10.1016/j.cpt.2006.01.013](https://doi.org/10.1016/j.cpt.2006.01.013).
- 31 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. DOI: [10.1371/journal.pone.0078093](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0078093).
- 32 汤子婧, 潘瑜, 丁峰. 肠道微生物与血液净化 [J]. *华西医学*, 2023, 38(7): 974-978. [Tang ZJ, Pan Y, Ding F. Gut microbiome and blood purification[J]. *West China Medical Journal*, 2023, 38(7): 974-978.] DOI: [10.7507/1002-0179.202306136](https://doi.org/10.7507/1002-0179.202306136).
- 33 Vich Vila A, Collij V, Sanna S, et al. Impact of commonly used drugs on the composition and metabolic function of the gut microbiota[J]. *Nat Commun*, 2020, 11(1): 362. DOI: [10.1038/s41467-019-14177-z](https://doi.org/10.1038/s41467-019-14177-z).
- 34 Flowers SA, Bhat S, Lee JC. Potential implications of gut microbiota in drug pharmacokinetics and bioavailability[J]. *Pharmacotherapy*, 2020, 40(7): 704-712. DOI: [10.1002/phar.2428](https://doi.org/10.1002/phar.2428).
- 35 Kashyap PC, Chia N, Nelson H, et al. Microbiome at the frontier of personalized medicine[J]. *Mayo Clin Proc*, 2017, 92(12): 1855-1864. DOI: [10.1016/j.mayocp.2017.10.004](https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2017.10.004).
- 36 Liang X, Bittinger K, Li X, et al. Bidirectional interactions between indomethacin and the murine intestinal microbiota[J]. *Elife*, 2015, 4: e08973. DOI: [10.7554/eLife.08973](https://doi.org/10.7554/eLife.08973).
- 37 Jourova L, Anzenbacher P, Matuskova Z, et al. Gut microbiota metabolizes nabumetone in vitro: consequences for its bioavailability in vivo in the rodents with altered gut microbiome[J]. *Xenobiotica*, 2019, 49(11): 1296-1302. DOI: [10.1080/00498254.2018.1558310](https://doi.org/10.1080/00498254.2018.1558310).

收稿日期: 2024 年 02 月 28 日 修回日期: 2024 年 04 月 01 日
本文编辑: 钟巧妮 李 阳