

基因型引导的抗血小板治疗在缺血性脑血管病中的研究进展

唐洁莉¹, 陈卫银^{2*}

¹成都中医药大学临床医学院, 四川 成都

²成都中医药大学附属医院神经内科, 四川 成都

收稿日期: 2024年12月22日; 录用日期: 2025年1月15日; 发布日期: 2025年1月24日

摘要

缺血性脑血管疾病(ischemic cerebrovascular disease, ICVD)中一般短暂性脑缺血发作(transient ischemic attack, TIA)和缺血性脑卒中(ischemic stroke, IS)多发, 抗血小板治疗是ICVD急性期和二级预防最重要的环节, 部分ICVD患者服用氯吡格雷抗血小板过程中存在氯吡格雷耐药。本文就ICVD患者氯吡格雷耐药(clopidogrel resistance, CR)、基因多态性、前瞻性研究及基因检测意义、氯吡格雷抵抗患者抗血小板治疗方案作一综述, 以期在临床中为缺血性脑血管疾病病人提供更为科学化、个体化的治疗。

关键词

缺血性脑血管疾病, 氯吡格雷耐药, 基因多态性, 抗血小板

Research Progress of Genotype-Guided Antiplatelet Therapy in Ischemic Cerebrovascular Disease

Jieli Tang¹, Wei Yin Chen^{2*}

¹School of Clinical Medicine, Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu Sichuan

²Department of Neurology, Affiliated Hospital of Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu Sichuan

Received: Dec. 22nd, 2024; accepted: Jan. 15th, 2025; published: Jan. 24th, 2025

Abstract

Transient ischemic attack and ischemic stroke are common in ischemic cerebrovascular diseases,

*通讯作者。

文章引用: 唐洁莉, 陈卫银. 基因型引导的抗血小板治疗在缺血性脑血管病中的研究进展[J]. 临床医学进展, 2025, 15(1): 1413-1419. DOI: 10.12677/acm.2025.151189

and antiplatelet therapy is the most important link in the acute phase and secondary prevention of ICVD. Some patients with ICVD have clopidogrel resistance during taking clopidogrel antiplatelet. This article reviews the clopidogrel resistance, gene polymorphism and the significance of genetic testing, prospective study and antiplatelet therapy for patients with clopidogrel resistance in ICVD, in order to provide more scientific and individualized treatment for patients with ischemic cerebrovascular disease in clinic.

Keywords

Ischemic Cerebrovascular Disease, Clopidogrel Resistance, Gene Polymorphism, Antiplatelet

Copyright © 2025 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

缺血性脑血管疾病(ICVD)中一般 TIA 和 IS 多发,其发病率、复发率、致残率居高不下,我国患者数更是位居全球之首,抗血小板治疗是 ICVD 急性期和二级预防最重要的环节,氯吡格雷则是双抗血小板治疗(double antiplatelet therapy, DAPT)的主要药物之一。少数 ICVD 患者服用氯吡格雷抗聚作用下降或无效,这就是所谓的 CR,也可以叫做血小板高反应性[1]。由此可得,纠正 CR 对 ICVD 患者的预后改善尤为重要。对于颅内支架植入术后病人、不同地域人群等尚无高质量的基因分型指导 DAPT 的大型随机对照试验(randomized controlled trial, RCT)作为支撑,基于血小板功能检测基础上的替代治疗、剂量递增、药物联用等治疗方案的选择及临床收益评估仍稍显艰难。

2. 氯吡格雷药理和耐药

氯吡格雷对二磷酸腺苷(adenosine diphosphate, ADP)的受体 P2Y₁₂ 有明确的抑制作用,是迄今为止以此抑制血小板聚集研究证据最多、范围最广、应用最久的抑制剂,作为前体药物其无活性,需肝脏细胞色素 CYP450 酶两步活化后成为能发挥药理作用的噻唑噻啉衍生物。活化后的衍生物与 P2Y₁₂ 的 ADP 受体相结合,导致腺苷酸环化酶不被抑制,以达到抗聚作用[2]。CR 指部分 ICVD 患者根据标准的治疗方式服药后出现新的或复发的 ICVD,氯吡格雷抗聚作用下降,也就是说仍不能预防血管事件的再发或新发,称其为氯吡格雷耐药,又称血小板高反应性[3]。

3. 基因多态性

在群体中,同时存在两种及以上不连续的等位或变异基因型称之为基因多态性,其作用形式常表现为 DNA 重复序列、DNA 片段长度、单核苷酸多态性(SNP)。作为血小板聚集抑制剂,氯吡格雷在体内受 CYP2C19 基因多态性的影响,编码酶的活性会由于基因发生非功能性突变而减弱或丧失,直接影响药物代谢,使抗血小板聚集能力被削弱。导致功能缺失的 CYP2C19*2、3 是目前国内外研究的热点,且极易出现氯吡格雷抵抗现象[4],均可减慢其代谢速率致 CYP2C19 酶失活,其基因突变位点最常分布于亚洲人群,突变率可达 30%~50%、5%~10% [5],一项荟萃分析[6]得出在服用氯吡格雷的 IS 患者中,携带 CYP29*2、*3 突变基因相比 CYP29*1 更容易导致卒中复发。急性缺血性脑卒中(acute ischemic stroke, AIS)患者中携带 CYP2C19*2/*2、*3/*3、*2/*3 突变基因患者更易发生 CR [7]。发现 CYP2C19 的基因多态性以来检测出影响其酶活性的 SNP 超过 50 个[8],正因如此,氯吡格雷存在快代谢型(EM 型)、中间代谢型

(IM 型)、慢代谢型(PM 型)三种分型,不同的基因型个体中氯吡格雷的抗聚效果有所差异。多项研究显示,新疆地区急性轻型 IS 和 TIA 患者的 CYP2C19 基因 EM 型在维吾尔族占比更高,而 IM 型中汉族比例更高,IS 患者中超快代谢类型仅在维吾尔族中出现;潮州地区心脑血管病患者 CYP2C19 基因 PM 型和 CYP2C19*3 较国内略高,由此可见 CYP2C19 基因有地域和种族多样性[9]-[11]。Cox 回归分析数据显示[12],CYP2C19 基因多态性及 CR 影响进展性脑梗死患者病情加重。网络药理学分析[13]发现 CYP2C19 基因多态性可以通过血小板计数和氯吡格雷代谢来影响 CR 发生和颈动脉支架置入术后支架内血栓形成。因此,分析 CYP2C19 基因多态性对各地区、进展性脑梗死患者、颈动脉支架术后氯吡格雷抗血小板疗效的影响,对于个体化临床用药具有指导意义。

4. ICVD 抗血小板治疗的前瞻性研究及 CYP2C19 基因型检测的意义

此前有文献报道,IS 患者长期服用氯吡格雷预防再发与 CYP2C19、ABCB1 C3435T、PON1 G576A 基因多态性相关,在氯吡格雷治疗脑梗死二级预防中再发梗死同时检测出这三个基因的研究却相对较少。一项关于 150 例轻型卒中患者 PON1 rs662、ABCB1 rs1045642 位点基因型分布和短期预后的研究[14],3、6 个月的随访后得出维吾尔族和汉族之间 ABCB1 rs1045642 各基因型的差异化分布,6 月后再发梗死的直接原因是 PON1 突变基因。研究显示[15]接受氯吡格雷治疗后的 AIS 发生早期神经功能恶化(early neurological deterioration, END)发生率高,CYP2C19*2 rs4244285、P2Y12 rs16863323 及 GPIIbA rs2317676 这 3 个基因位点的交互作用可能增加 END 风险,可能应及时调整氯吡格雷的治疗策略。一项研究中得出[16],PEAR1 基因 rs12041331G > A 位点基因多态性与 IS 发生相关,该位点基因可作为 IS 风险预测的候选基因。有研究显示,CYP2C19 等位基因与 AIS 患者的氯吡格雷抗血小板反应性及预后密切相关[17],CYP2C19 基因慢、中代谢型可能是影响高危非致残性缺血性脑血管事件(high-risk non-disabling ischemic cerebrovascular events, HR-NICE)患者抗血小板治疗预后的危险因素[18]。前瞻性探究轻型脑梗死患者 CYP2C19 基因多态性以及抗血小板精准治疗对近期预后的影响[19],结果 CYP2C19 基因中超快、快、中、慢代谢占比为 2.56%、48.72%、38.46%、10.26%,CYP2C19 基因多态性有利于指导 ICVD 患者的抗血小板药物应用,轻型脑梗死患者基于药物基因组学精准应用脑梗死二级预防更有效改善神经功能。颅内支架术后[20]、颅内介入治疗围手术期[21]及时进行 CYP2C19 基因型检测并结合患者临床情况精准用药可降低再狭窄、再发缺血等不良事件发生率。在接受氯吡格雷治疗的复发性脑缺血人群中,在早期复发事件中 CYP2C19-LoF 等位基因的频率显著高于参考组[22]。杨海怡等[23]人采用 meta 分析显示 CYP2C19 基因型检测指导氯吡格雷抗血小板治疗 IS 患者较常规抗血小板治疗可明显改善脑卒中复发及血管事件发生,且不增加出血事件的发生风险。采取药物相关基因检测,指导 AIS 患者双抗治疗个体化用药可有效提升抗血小板聚集治疗效果[24]。因而抗血小板聚集可以由基因分型引导降低 ICVD 发病率、致残率,且无论氯吡格雷的使用原因或治疗持续时间如何[25],CYP2C19 对氯吡格雷治疗患者的临床结果的影响是巨大的,这突出了将基于基因型的处方纳入临床实践的重要性。

5. 氯吡格雷抵抗(CR)患者抗血小板治疗方案

5.1. 替代治疗方案

新一代 P2Y12 受体拮抗剂替格瑞洛是非前体药物,其代谢不依赖于 CYP2C19,即不受代谢酶影响,降低了基因抵抗的风险,药物吸收后起效快,在急性期快速达到抗血小板疗效。更多研究显示,替格瑞洛与氯吡格雷相比,血小板抑制作用更迅速、有效且稳定。急性卒中或 TIA 患者血小板反应性临床试验结果显示[26],携带有 CYP2C19-LoF 基因的患者,早期应用替格瑞洛联合阿司匹林较其联合阿司匹林减少了血小板高反应性。CHANCE-2 试验显示对于高危 TIA 或轻型卒中并携带有 CYP2C19 LOF 基因(*1/*2、

*1/*3、*2/*2、*2/*3、*3/*3)的患者,替格瑞洛联合阿司匹林在90 d内卒中复发风险相对降低23%,缺血事件的减少主要出现在第一周[27],但增加了出血的风险[28],这对于亚洲人群基于药物基因组学的精准卒中二级预防治疗划下了历史性的一笔。HR-NICE早期卒中复发风险高,短期双抗中部分患者CR导致抗血小板疗效降低,替换为替格瑞洛是很好的选择[29]。对发病在24 h内、非心源性轻型缺血性卒中或高风险TIA患者,且为CYP2C19 LOF基因携带者,推荐给予替格瑞洛联合阿司匹林治疗21 d,此后继续使用替格瑞洛(90 mg, 2次/d)单药治疗[30]。此外,有研究显示在高危TIA和急性轻症IS携带CYP2C19 LOF基因的患者发病急性期,降血小板最大聚集率上替格瑞洛组明显优于氯吡格雷组[31],且安全性上不增加不良反应的概率。以上多项研究可得,在携带CYP2C19 LOF基因的轻型脑血管事件中替格瑞洛的抗聚效果均较氯吡格雷更优,替格瑞洛替代治疗可行性高,但其小出血、呼吸困难和心律失常发生率也高[32]。对于CYP2C19慢代谢型行经皮腔内血管成形术(percutaneous transluminal angioplasty, PTA)的AIS患者[33],推荐使用替格瑞洛替代双倍氯吡格雷以降低AIS的致残率、术后再发脑血管疾病的风险,总出血事件发生率高。而一项在症状性颅内大动脉狭窄的CR患者[34]的研究中,改用替格瑞洛抗血小板聚集治疗不增加出血风险,随访3个月后发现改用替格瑞洛比西洛他唑抗血小板聚集治疗更佳,但由于该研究是一项单中心研究,因样本量有限结果可能会有偏差。因此现有的资料显示脑血管疾病中CR患者的替代治疗上,替格瑞洛疗效较氯吡格雷、西洛他唑更优,但安全性尚有一定争议,还需要更多更严谨的实验设计和试验研究对比并验证,确保用药安全。

5.2. 剂量递增方案

通过基因芯片的方式对120例急重症IS患者基因检测,从而分为快、中等、慢代谢组。2日内予3组患者口服氯吡格雷,在21 d后调整为75 mg二级预防,比较每组发病7 d的NIHSS评分、3个月的改良Rankin量表(mRS)评分、1年内卒中复发率及病死率。研究表明,快代谢组可在急性期和二级预防中予以氯吡格雷;可在急性期对中等、慢代谢患者增加氯吡格雷用量,但长期预防仍不宜使用[35]。宋慧群等[36]对149例中重度症状性脑血管狭窄及CYP2C19*2或*3基因患者研究得出,对于CYP2C19中间代谢型,双倍使用氯吡格雷(氢氯吡格雷150 mg/d + 阿司匹林100 mg/d) × 21 d可降低ICVD事件3月内发生几率,但与对照组相比无统计学差异,双倍氯吡格雷药量不影响神经功能缺损恢复,治疗过程中和后期均未出现较严重出血事件。秦亚东[37]选取76例急性ICVD患者随机对照,比较两组治疗前后NIHSS评分、临床疗效、凝血功能及不良反应,阿司匹林联合双负荷剂量氯吡格雷治疗急性ICVD安全性高且疗效好。项强化氯吡格雷治疗CYP2C19中慢代谢型的急性轻型缺血性卒中患者的疗效与安全性的研究得出[38],强化氯吡格雷治疗能改善CYP2C19中慢代谢型患者神经功能缺损程度和90 d预后,不增加出血转化等不良反应事件,但不能降低90 d卒中复发率。朱晓茹等[39]探讨不同剂量氯吡格雷联合阿司匹林在即时检测细胞色素P-450 2C19 (CYP2C19)基因型精准指导下治疗(HR-NICE)的疗效,对于CYP2C19 LOF基因的HR-NICE患者,强化氯吡格雷剂量的有效性优于常规剂量,且未发生更多的出血等不良事件。另外也有研究[40]发现耐氯吡格雷的ICVD患者,降低频次和用量可促进预后改善。所以,氯吡格雷的剂量对于提高其抗聚作用、改善神经功能缺损程度和90 d预后有效,且安全性高,作为二级预防改善预后及出血风险上的精准剂量方案未来还需更多临床研究进一步验证。

5.3. 联合用药方案

西洛他唑是一种可以拮抗血管内磷酸二酯酶活性、抑制血小板聚集,发挥血小板抑制作用、增加环磷酸腺苷(cyclic adenosine monophosphate, cAMP)浓度、扩张血管的新型抗血小板药物,联用低剂量的西洛他唑和氯吡格雷可使cAMP的浓度增加,从而血小板聚集、黏附得到改善。相较于氯吡格雷,西洛他

唑的疗效更加稳定, 对 IS 患者联用二者, 西洛他唑可提升 cAMP 水平, 抑制血栓形成, 增强疗效, 从而降低脑缺血事件发生几率[41]。对比传统的抗血小板治疗, 单用西洛他唑出血风险更低, 联合用药并没有增加出血性卒中的风险[42]。西洛他唑用于抗血小板联合治疗预防卒中复发研究, 结果表明对于伴有颅内、外中重度狭窄或两个以上血管危险因素的非急性期卒中患者, 西洛他唑联合氯吡格雷较单用氯吡格雷能够减少卒中复发, 且不增加任何出血的风险[43][44], 作为开放性试验该研究存在一定缺陷, 选择上有一定的偏倚, 并且不确定患者的双抗时长, 1/2 患者半年内放弃双抗治疗且患者入组缓慢致提前终止, 因此需更为严谨的研究设计和方案证实西洛他唑联合氯吡格雷在高危缺血性卒中患者的二级预防作用。腔隙性脑梗患者使用西洛他唑 + 阿司匹林治疗结局良好, 提高脑动脉的血流速度, 改善神经功能缺损, 且联合治疗不增加不良反应[45]。因此, 西洛他唑和氯吡格雷联用的双抗在以后的 ICVD 治疗中, 作为替代疗法发挥一定疗效是不错的选择, 但可能会增加心率诱导心绞痛, 禁用于充血性心衰, 慎用于冠状动脉狭窄的患者, 故西洛他唑多用于非冠心病的其他患者。

6. 小结

综上所述, 基因检测引导之下的抗血小板治疗 ICVD 其临床效益是明显的, 需要根据患者不同 CYP2C19 基因型进一步调整抗血小板凝集治疗方案, 做到精准治疗[46], 对抑制血小板聚集、改善神经功能、提高生活质量均具有积极的作用。对于颅内支架植入术后病人、不同地域人群等还需更高质量的基因分型指导 DAPT 的大型 RCT 作为支撑指导氯吡格雷用药, 而氯吡格雷在抗血小板药物中应用广泛, 基于血小板功能检测基础上的替代治疗、剂量递增、药物联用等强化抗血小板治疗对于降低缺血性事件发生率有一定的价值, 但如何选择用药、剂量及联用还需更具体的方案, 评估其风险及收益也相对艰难。由此可得, 仍需进一步的高质量、大型的、多中心的双盲随机试验来验证支持, 探索有效防治策略, 精准预判 CR, 最终指导医师个体化选择抗血小板治疗方案。

利益冲突

所有作者均声明不存在利益冲突。

参考文献

- [1] Alakbarzade, V., Huang, X., Ster, I.C., McEntagart, M. and Pereira, A.C. (2020) High On-Clopidogrel Platelet Reactivity in Ischaemic Stroke or Transient Ischaemic Attack: Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*, **29**, Article ID: 104877. <https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2020.104877>
- [2] Scott, S.A., Sangkuhl, K., Gardner, E.E., Stein, C.M., Hulot, J., Johnson, J.A., *et al.* (2011) Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium Guidelines for Cytochrome P450-2C19 (CYP2C19) Genotype and Clopidogrel Therapy. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, **90**, 328-332. <https://doi.org/10.1038/clpt.2011.132>
- [3] Yi, X., Lin, J., Wang, Y., Zhou, J., Zhou, Q. and Wang, C. (2018) Response to Clopidogrel Is Associated with Early Neurological Deterioration after Acute Ischemic Stroke. *Oncotarget*, **9**, 19900-19910. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.24945>
- [4] 郭秀梅, 林小娟, 吴静, 等. 急性缺血性脑卒中基于 CYP2C19 基因检测行抗血小板治疗的临床效果[J]. 中国卫生标准管理, 2024, 15(4): 140-143.
- [5] Wen, Y., Culhane-Pera, K.A., Thyagarajan, B., Bishop, J.R., Zierhut, H., Lo, M., *et al.* (2020) Potential Clinical Relevance of Differences in Allele Frequencies Found within Very Important Pharmacogenes between Hmong and East Asian Populations. *Pharmacotherapy: The Journal of Human Pharmacology and Drug Therapy*, **40**, 142-152. <https://doi.org/10.1002/phar.2360>
- [6] Yan, Y., Hao, R., Zhao, X., Xia, X., Wang, L. and Li, X. (2022) Relationship between CYP2C19*2, *3 Gene Polymorphism and the Recurrence in Ischemic Stroke Patients Treated with Clopidogrel in China: A Meta-Analysis. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*, **31**, Article ID: 106798. <https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2022.106798>

- [7] 刘立雄, 张姗姗, 马培, 等. CYP2C19 基因多态性与急性缺血性脑卒中氯吡格雷抵抗相关性研究[J]. 黑龙江医药科学, 2023, 46(5): 69-71.
- [8] Zhou, Y., Ingelman-Sundberg, M. and Lauschke, V. (2017) Worldwide Distribution of Cytochrome P450 Alleles: A Meta-Analysis of Population-Scale Sequencing Projects. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, **102**, 688-700. <https://doi.org/10.1002/cpt.690>
- [9] 沙晶, 李红燕. 新疆地区汉族与维吾尔族急性轻型缺血性卒中或短暂性脑缺血发作患者的 CYP2C19 基因多态性和预后[J]. 中国医药, 2022, 17(4): 522-525.
- [10] 周正明, 杨晨, 李红燕. 新疆地区缺血性脑卒中患者中氯吡格雷相关基因 CYP2C19 的基因多态性研究[J]. 中国临床神经科学, 2022, 30(6): 628-633.
- [11] 程龙飞, 许嘉欣, 罗文虹, 等. 潮州地区心脑血管病人氯吡格雷基因多态性分析[J]. 心血管病防治知识, 2023, 13(24): 16-20.
- [12] 曾宏亮, 李彬. CYP2C19 基因多态性所致氯吡格雷抵抗与进展性脑梗死的相关性研究[J]. 临床医药实践, 2022, 31(6): 428-431.
- [13] Li, P., Cao, M., Liu, L., Chen, L., Liang, S. and Wang, Y. (2024) Analysis of the Effect of CYP2C19 Gene Properties on the Anti-Platelet Aggregation of Clopidogrel after Carotid Artery Stenting under Network Pharmacology. *BMC Pharmacology and Toxicology*, **25**, Article No. 34. <https://doi.org/10.1186/s40360-024-00750-w>
- [14] 马梦佳, 赵军, 袁圆. PON1、ABCB1 基因多态性在急性轻型脑卒中患者中的分布及其对短期预后的影响[J]. 中国动脉硬化杂志, 2021, 29(3): 247-253.
- [15] 卿婷, 易兴阳, 王淳, 等. 氯吡格雷相关基因多态性与缺血性脑卒中早期神经功能恶化的相关性研究[J]. 华西医学, 2022, 37(6): 830-837.
- [16] 张云芳, 庄杉杉, 余艳, 等. PEAR1 基因多态性与缺血性脑卒中的相关性研究[J]. 昆明医科大学学报, 2023, 44(11): 135-139.
- [17] 明敏, 殷佳丽. 江西省赣南地区缺血性脑卒中患者氯吡格雷的药物基因组学研究[J]. 智慧健康, 2022, 8(5): 107-109.
- [18] 刘宏达, 邵祥忠, 李林, 等. CYP2C19 基因多态性对高危非致残性缺血性脑血管事件患者抗血小板治疗预后的影响[J]. 中南医学科学杂志, 2023, 51(6): 938-941.
- [19] 李松良, 梁大桐, 温思, 等. 轻型脑梗死患者 CYP2C19 基因多态性及抗血小板精准治疗对近期预后的影响[J]. 右江医学, 2024, 52(6): 491-495.
- [20] 夏云强, 季雪霞, 杜瑞超, 等. 临床药师基于 CYP2C19 基因多态性的神经介入支架术后氯吡格雷调整的效果分析[J]. 中国实用医药, 2023, 18(15): 28-32.
- [21] 顾大群, 汪洋, 张扬, 等. 调整的抗血小板聚集治疗方案对老年未破裂颅内动脉瘤介入治疗围手术期缺血事件发生的影响分析[J]. 中国脑血管病杂志, 2023, 20(1): 20-26+73.
- [22] Minderhoud, C., Otten, L.S., Hilken, P.H.E., van den Broek, M.P.H. and Harmsze, A.M. (2022) Increased Frequency of CYP2C19 Loss-of-Function Alleles in Clopidogrel-Treated Patients with Recurrent Cerebral Ischemia. *British Journal of Clinical Pharmacology*, **88**, 3335-3340. <https://doi.org/10.1111/bcp.15282>
- [23] 杨海怡, 练思雅, 蔡世宏, 等. CYP2C19 基因指导氯吡格雷个体化治疗缺血性脑卒中有效性和安全性的 meta 分析[J]. 重庆医学, 2024, 53(9): 1378-1383.
- [24] 徐新平, 林晓霖, 罗毅峰, 等. 急性缺血性脑卒中患者双抗治疗中采取药物相关基因检测的临床意义[J]. 中国药物滥用防治杂志, 2024, 30(6): 1042-1044+1052.
- [25] Bedair, K.F., Smith, B., Palmer, C.N.A., Doney, A.S.F. and Pearson, E.R. (2023) Pharmacogenetics at Scale in Real-World Bioresources: CYP2C19 and Clopidogrel Outcomes in UK Biobank. *Pharmacogenetics and Genomics*, **34**, 73-82. <https://doi.org/10.1097/fpc.0000000000000519>
- [26] Wang, Y., Chen, W., Lin, Y., Meng, X., Chen, G., Wang, Z., et al. (2019) Ticagrelor plus Aspirin versus Clopidogrel plus Aspirin for Platelet Reactivity in Patients with Minor Stroke or Transient Ischaemic Attack: Open Label, Blinded Endpoint, Randomised Controlled Phase II Trial. *BMJ*, **365**, l2211. <https://doi.org/10.1136/bmj.l2211>
- [27] Pan, Y., Meng, X., Jin, A., Johnston, S.C., Li, H., Bath, P.M., et al. (2022) Time Course for Benefit and Risk with Ticagrelor and Aspirin in Individuals with Acute Ischemic Stroke or Transient Ischemic Attack Who Carry CYP2C19 Loss-of-Function Alleles: A Secondary Analysis of the CHANCE-2 Randomized Clinical Trial. *JAMA Neurology*, **79**, 739-745. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2022.1457>
- [28] Wang, Y., Meng, X., Wang, A., Xie, X., Pan, Y., Johnston, S.C., et al. (2021) Ticagrelor versus Clopidogrel in CYP2C19 Loss-of-Function Carriers with Stroke or TIA. *New England Journal of Medicine*, **385**, 2520-2530.

<https://doi.org/10.1056/nejmoa2111749>

- [29] 王名丽, 陈蕊, 刘晓莉, 等. 高危非致残缺血性脑血管事件抗血小板治疗的研究进展[J]. 临床神经病学杂志, 2024, 37(5): 379-383.
- [30] 中华医学会神经病学分会, 中华医学会神经病学分会脑血管病学组. 中国缺血性卒中和短暂性脑缺血发作二级预防指南 2022 [J]. 中华神经科杂志, 2022, 55(10): 40.
- [31] 高欣欣. CYP2C19 基因指导下的急性非致残性卒中患者抗血小板的研究[D]: [硕士学位论文]. 长春: 吉林大学, 2022.
- [32] 李宇, 王怀森, 冯晓俊, 等. 替格瑞洛对比氯吡格雷治疗携带 CYP2C19 功能缺失等位基因的轻度缺血性卒中或短暂性脑缺血发作患者有效性和安全性的系统评价[J]. 中国现代应用药学, 2024, 41(5): 678-683.
- [33] 赖开生, 靳文勋, 江慧, 等. CYP2C19 基因多态性在指导抗血小板药物选择治疗中的意义[J]. 河北医学, 2022, 28(8): 1325-1331.
- [34] Liu, L., Li, Y. and Li, Y. (2023) Thromboelastographic and Gene Polymorphism Bimodality Detection for Dual Antiplatelet Aggregation Therapy in Individuals with Clopidogrel-Resistant Symptomatic Intracranial Artery Stenosis. *Combinatorial Chemistry & High Throughput Screening*, 27, 455-461.
- [35] 王而强, 田晓旭, 周中和, 等. 急性重症脑梗死应用氯吡格雷治疗效果与 CYP2C19 基因多态性关系[J]. 临床军医杂志, 2019, 47(12): 1313-1315.
- [36] 宋慧群. 氯吡格雷加量治疗 CYP2C19 中间代谢型症状性脑动脉狭窄患者的临床研究[D]: [硕士学位论文]. 青岛: 青岛大学, 2019.
- [37] 秦亚东. 双负荷剂量氯吡格雷联合阿司匹林治疗急性缺血性脑血管病的临床效果[J]. 中国民康医学, 2019, 31(18): 12-14.
- [38] 马冬娇, 陈国芳, 冯尧, 等. 强化氯吡格雷对 CYP2C19 中慢代谢型轻型卒中患者的疗效与安全性[J]. 中国临床研究, 2022, 35(8): 1051-1054.
- [39] 朱晓茹, 陈国芳, 时官文, 等. 不同剂量氯吡格雷联合阿司匹林在 CYP2C19 基因即时检测下对 HR-NICE 患者的疗效研究[J]. 医学研究杂志, 2023, 52(11): 123-127+208.
- [40] 饶世俊, 苏微微, 孙志华, 等. 脑梗死氯吡格雷抵抗病人应用不同剂量与频次氯吡格雷治疗策略的效果比较[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2021, 19(15): 2644-2647.
- [41] 李定远, 于净, 韩若冰, 等. 阿司匹林、氯吡格雷、西洛他唑对缺血性卒中二级预防的疗效性和安全性的网络 Meta 分析[J]. 沈阳药科大学学报, 2018, 35(8): 680-689+706.
- [42] Kim, S.M., Jung, J.M., Kim, B.J., et al. (2019) Cilostazol Mono and Combination Treatments in Ischemic Stroke: An Updated Systematic Review and Meta-Analysis. *Stroke*, 50, 3503-3511.
- [43] Toyoda, K., Uchiyama, S., Yamaguchi, T., Easton, J.D., Kimura, K., Hoshino, H., et al. (2019) Dual Antiplatelet Therapy Using Cilostazol for Secondary Prevention in Patients with High-Risk Ischaemic Stroke in Japan: A Multicentre, Open-Label, Randomised Controlled Trial. *The Lancet Neurology*, 18, 539-548.
[https://doi.org/10.1016/s1474-4422\(19\)30148-6](https://doi.org/10.1016/s1474-4422(19)30148-6)
- [44] Hoshino, H., Toyoda, K., Omae, K., Ishida, N., Uchiyama, S., Kimura, K., et al. (2021) Dual Antiplatelet Therapy Using Cilostazol with Aspirin or Clopidogrel: Subanalysis of the Csps.com Trial. *Stroke*, 52, 3430-3439.
<https://doi.org/10.1161/strokeaha.121.034378>
- [45] 武星颖, 鲍月宁, 魏娜. 西洛他唑联合阿司匹林治疗腔隙性脑梗死的临床效果[J]. 临床合理用药, 2024, 17(27): 40-42+46.
- [46] 胡劲松, 曾晓谕, 莫之元. CYP2C19 基因多态性与氯吡格雷治疗脑梗死效果的相关性[J]. 临床医学研究与实践, 2023, 8(22): 61-64.