

• 临床研究 •

ABCB1、CYP2C19 基因多态性与氯吡格雷治疗急性脑梗死患者临床疗效的关系

陈 朋 江 铮 魏 锋 蒋小玲

【摘 要】 目的 探究三磷酸腺苷结合盒转运子 B 亚家族成员 1 (ABCB1)、细胞色素氧化酶 P4502C19 (CYP2C19) 基因多态性与氯吡格雷治疗急性脑梗死患者临床疗效的关系。**方法** 回顾性分析 2018 年 10 月至 2020 年 10 月在我院进行基因多态性检测的 98 例急性脑梗死患者的临床资料, 所有患者均在常规治疗的基础上采用氯吡格雷治疗 14 d, 比较不同 ABCB1、CYP2C19 基因分型患者美国国立卫生研究院卒中量表 (NIHSS) 评分、改良 Ranking 量表 (mRS) 评分、临床疗效、血小板抑制率差异, 采用单因素分析和 logistic 回归方程分析 ABCB1、CYP2C19 基因多态性与临床疗效的关系。**结果** 98 例患者中, ABCB1 野生型 41 例 (41.84%), 突变型 57 例 (58.16%); CYP2C19 快速代谢型 39 例 (39.80%), 中间代谢型 42 例 (42.86%), 慢代谢型 17 例 (17.34%)。治疗 14 d 后, ABCB1、CYP2C19 基因多态性患者的 NIHSS、mRS 评分均降低 ($P < 0.05$), 且 ABCB1 野生型 NIHSS、mRS 评分低于突变型 ($P < 0.05$), CYP2C19 快速代谢型 NIHSS、mRS 评分低于中间代谢型和慢代谢型 ($P < 0.05$)。治疗 14 d 后, ABCB1、CYP2C19 基因多态性患者临床疗效各等级差异均有统计学意义 ($P < 0.05$), 但临床总有效率差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。不同 ABCB1、CYP2C19 基因类型患者血小板抑制率差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。ABCB1 野生型血小板抑制率高于突变型 ($P < 0.05$), CYP2C19 快速代谢型血小板抑制率高于慢代谢型 ($P < 0.05$)。不同 ABCB1、CYP2C19 基因突变患者性别、年龄、身体质量指数、合并基础疾病、既往史差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。logistic 分析结果显示, ABCB1 突变型、CYP2C19 中间代谢型和 CYP2C19 慢代谢型均为急性脑梗死临床疗效的影响因素 ($P < 0.05$)。**结论** ABCB1、CYP2C19 基因多态性可能会增加急性脑梗死患者的氯吡格雷抵抗, 其中 ABCB1 突变型、CYP2C19 中间代谢型和 CYP2C19 慢代谢型均为急性脑梗死临床疗效的影响因素。

【关键词】 急性脑梗死; 氯吡格雷; ABCB1; CYP2C19; 基因多态性

【中图分类号】 R743.3 **【文献标识码】** B **【文章编号】** 1002-2600(2024)05-0009-05

Relationship between gene polymorphisms of ABCB1 and CYP2C19 and clinical efficacy of clopidogrel in patients with acute cerebral infarction

CHEN Peng, JIANG Zheng, WEI Feng, JIANG Xiaoling

Department of Neurology, Fuzhou Second General Hospital, Fuzhou, Fujian 350007, China

【Abstract】 Objective To explore the relationship between gene polymorphisms of adenosine triphosphate binding cassette transporter B1 (ABCB1) and cytochrome P450 2C19 (CYP2C19) and clinical efficacy of clopidogrel in patients with acute cerebral infarction. **Methods** The clinical data of 98 patients with acute cerebral infarction who underwent gene polymorphism detection in the hospital from October 2018 to October 2020 were retrospectively analyzed. All patients were treated with clopidogrel for 14 days on the basis of conventional treatment. The differences in National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) score, modified Ranking scale (mRS) score, clinical efficacy and platelet inhibition rate were compared among patients with different ABCB1 and CYP2C19 genotypes. Univariate analysis and logistic regression equation were used to analyze the relationship between gene polymorphisms of ABCB1 and CYP2C19 and clinical efficacy. **Results** Among the 98 patients, there were 41 cases (41.84%) of ABCB1 wild type, 57 cases (58.16%) of ABCB1 mutant type; 39 cases (39.80%) of CYP2C19 fast metabolic type, 42 cases (42.86%) of intermediate metabolic type and 17 cases (17.34%) of slow metabolic type. After 14 days of treatment, the scores of NIHSS and mRS of patients with ABCB1 and CYP2C19 gene polymorphisms were decreased ($P < 0.05$), and the NIHSS score and mRS score of ABCB1 wild type were lower than those of mutant type ($P < 0.05$), and the scores of CYP2C19 fast metabolic type were lower than those of intermediate metabolic type and slow metabolic type ($P < 0.05$). After 14

基金项目: 福州市科技计划社会发展项目 (2018-S-101-2)

作者单位: 福建省福州市第二总医院神经内科, 福州 350007

DOI: 10.20148/j.fmj.2024.05.003

days of treatment, there was a statistical difference in each grade of clinical efficacy among patients with ABCB1 and CYP2C19 gene polymorphisms ($P < 0.05$), but there was no statistical significance in the total clinical effective rate ($P > 0.05$). The difference in platelet inhibition rate was statistically significant among patients with different ABCB1 and CYP2C19 genotypes ($P < 0.05$). The platelet inhibition rate of ABCB1 wild type was higher than that of ABCB1 mutant type ($P < 0.05$), and the platelet inhibition rate of CYP2C19 fast metabolic type was higher than that of CYP2C19 slow metabolic type ($P < 0.05$). No statistical differences were shown in gender, age, body mass index, underlying diseases and past history among patients with different ABCB1 and CYP2C19 gene mutations ($P > 0.05$). Logistic analysis showed that ABCB1 mutant type, CYP2C19 intermediate metabolic type and CYP2C19 slow metabolic type were influencing factors of clinical efficacy of acute cerebral infarction ($P < 0.05$). **Conclusion** Gene polymorphisms of ABCB1 and CYP2C19 may increase clopidogrel resistance in patients with acute cerebral infarction, and ABCB1 mutant type, CYP2C19 intermediate metabolic type and CYP2C19 slow metabolic type are all influencing factors of clinical efficacy of acute cerebral infarction.

【Key words】 acute cerebral infarction; clopidogrel; ABCB1; CYP2C19; gene polymorphisms

急性脑梗死的常规治疗为静脉溶栓、血管内介入治疗、机械取栓等,并采取抗血小板、抗凝等二级预防策略^[1]。氯吡格雷具有抗血小板作用,可单独应用,亦可以进行双联抗血小板治疗,但近年来的研究表明部分患者存在氯吡格雷抵抗,给药后不能正常发挥抗血小板作用,增加了血栓疾病的再发风险,不利于患者预后^[2]。随着对氯吡格雷的研究不断加深,部分研究者发现氯吡格雷抵抗可能与基因多态性相关^[3]。氯吡格雷主要由细胞色素氧化酶 P4502C19 (Cytochrome P450 2C19, CYP2C19) 代谢,研究表明将 CYP2C19 基因变异且接受经皮冠状动脉介入治疗患者的氯吡格雷替换为替格瑞洛或普拉格雷,1 年后主要动脉粥样硬化血栓发生率显著低于采用氯吡格雷治疗的患者^[4],提示 CYP2C19 可能影响氯吡格雷抗血小板临床疗效。三磷酸腺苷结合盒转运子 B 亚家族成员 1 (adenosine triphosphate binding cassette transporter B1, ABCB1) 存在于各种组织和细胞中,其编码的 P-糖蛋白用于底物跨细胞膜的三磷酸腺苷依赖性转运,与多种药物耐药性相关^[5]。基于此,本文探究了 ABCB1、CYP2C19 基因多态性对氯吡格雷治疗急性脑梗死患者临床疗效的影响。现报告如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 回顾性分析 2018 年 10 月至 2020 年 10 月在我院进行基因多态性检测的 98 例急性脑梗死患者的临床资料,其中男 56 例,女 42 例,年龄 (66.75 ± 8.46) 岁,身体质量指数 (22.50 ± 1.52) kg/m^2 。纳入标准:(1) 年龄 ≥ 18 岁;(2) 符合急性脑梗死诊断标准^[6],经影像学检查证实,发病至入院时间 ≤ 6 h;(3) 入院 10 d 前无氯吡格雷治疗史;(4) 美国国立卫生研究院卒中量表 (National Institutes of Health Stroke Scale, NIH-SS) 评分 < 25 分。排除标准:(1) 合并抗凝治疗

指征或有阿司匹林、西洛他唑、华法林等抗血小板、抗凝治疗史;(2) 合并脑部肿瘤、颅内出血等脑部疾病;(3) 合并其他器官严重疾病;(4) 合并精神疾病,无法配合治疗。本研究经伦理委员会批准。

1.2 治疗方法 患者入院后均进行静脉溶栓治疗,发病 3~4.5 h 内采用阿替普酶 (德国 Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co KG, SJ20160054) 静脉溶栓 ($0.9 \text{ mg}/\text{kg}$, 10% 静脉注射 + 90% 静脉滴注),1 h 内完成给药;发病 6 h 内选择尿激酶 (武汉人福药业, H42021792) 静脉溶栓 (100 万~150 万 IU, 静脉滴注),30 min 内完成给药。静脉溶栓完成后 24 h 颅脑 CT 检查提示无颅内出血,给予硫酸氢氯吡格雷片 75 mg 口服 (法国 Sanofi Winthrop Industrie, J20180029),每日 1 次。两组患者均治疗 14 d。

1.3 观察指标 (1) ABCB1、CYP2C19 基因多态性:采集治疗前患者空腹静脉血于抗凝采血管中,提取样本 DNA,试剂盒由 Takara 公司提供,ABCB1、CYP2C19 引物由生工生物工程 (上海) 股份有限公司设计合成。对 DNA 样本进行 PCR 扩增,PCR 条件:94 $^{\circ}\text{C}$, 2 min 预变性;95 $^{\circ}\text{C}$, 30 s; 56 $^{\circ}\text{C}$, 30 s; 72 $^{\circ}\text{C}$, 1 min, 循环 45 次;72 $^{\circ}\text{C}$, 5 min。PCR 扩增后,消化碱性磷酸酶,再进行单碱基延伸,PCR 条件:外部循环 40 次 (包括内部循环),94 $^{\circ}\text{C}$, 30 s, 94 $^{\circ}\text{C}$, 5 s; 内部循环 5 次,52 $^{\circ}\text{C}$, 5 s; 80 $^{\circ}\text{C}$, 5 s; 72 $^{\circ}\text{C}$, 3 min。随后加入 6 mg 阳离子交换树脂脱盐进行树脂纯化,在离心机上以 2 000 r/min 离心 5 min。在 MassARRAY 质谱点样仪上进行点样、检测等步骤,基因分析采用 MassARRAY Typer 4.0 软件。根据基因型检测结果对 ABCB1、CYP2C19 基因进行划分,其中 ABCB1 分为突变型和野生型 (C3435T),

CYP2C19 分为快速代谢型 (* 1/* 1)、中间代谢型 (* 1/* 2、* 1/* 3、* 2/* 17、* 3/* 17) 和慢代谢型 (* 2/* 2、* 3/* 3、* 2/* 3)。(2) 神经功能评价:在治疗前、治疗后 14 d 采用 NIHSS 评分、改良 Ranking 量表(modified Ranking scale, mRS) 评分评价患者神经功能, NIHSS 评分分数范围为 0~42 分, 分数越接近 0 分表明神经功能改善效果越好, mRS 评分分数范围为 0~6 分, 0 分为完全无症状, 6 分为死亡^[7]。(3) 临床疗效:根据 NIHSS 治疗前后变化情况及病残程度评估疾病疗效, 分为基本痊愈、显著进步、进步、无效、恶化 5 个等级, 具体评分标准参照文献 [8]。总有效率=(基本痊愈例数+显著进步例数+进步例数)/总例数。(4) 血小板抑制率:采集患者口服氯吡格雷 3 d 后空腹静脉血, 采用血栓弹力图仪(美国唯美公司)检测血小板抑制率。

1.4 统计学方法 采用 SPSS 24.0 软件进行数据统计学分析。计数资料用例(%)表示, 采用 χ^2 检验。等级资料采用 Wilcoxon 秩和检验。计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 两组间比较采用独立样本 t 检验, 组内治疗前后比较采用配对样本 t 检验; 多组间比较采用单因素方差分析, 多组间的两两比较采用 LSD- t 检验。logistic 回归方程分析 ABCB1、CYP2C19 基因多态性与临床疗效的关系。检验水准 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 基因多态性检查 98 例患者中, ABCB1 野生型 41 例 (41.84%), 突变型 57 例 (58.16%);

CYP2C19 快速代谢型 39 例 (39.80%), 中间代谢型 42 例 (42.86%), 慢代谢型 17 例 (17.34%)。

2.2 神经功能评分比较 治疗 14 d 后, ABCB1、CYP2C19 基因多态性患者的 NIHSS、mRS 评分均降低 ($P<0.05$), 且 ABCB1 野生型 NIHSS、mRS 评分低于突变型 ($P<0.05$), CYP2C19 快速代谢型 NIHSS、mRS 评分低于中间代谢型和慢代谢型 ($P<0.05$), 见表 1。

表 1 神经功能评分比较 (分, $\bar{x} \pm s$)

基因	例数	NIHSS 评分		mRS 评分	
		治疗前	治疗 14 d	治疗前	治疗 14 d
ABCB1					
野生型	41	14.68±2.24	6.32±1.08 ^①	3.90±0.86	1.41±0.97 ^①
突变型	57	14.29±2.95	8.41±1.75 ^①	3.89±0.77	2.04±0.84 ^①
<i>t</i> 值		0.602	6.770	0.060	3.432
<i>P</i> 值		0.548	<0.001	0.952	<0.001
CYP2C19					
快速代谢型	39	14.58±2.44	6.80±1.52	3.94±0.88	1.36±0.87 ^①
中间代谢型	42	14.41±2.82	7.78±1.95 ^①	3.86±0.75	1.86±0.90 ^{②③}
慢代谢型	17	14.26±2.95	8.67±1.43 ^①	3.88±0.78	2.52±0.72 ^{①②③}
<i>F</i> 值		0.092	7.618	0.102	11.124
<i>P</i> 值		0.912	0.001	0.902	<0.001

注:与治疗前比较, ① $P<0.05$; 与快速代谢型比较, ② $P<0.05$; 与中间代谢型比较, ③ $P<0.05$ 。

2.3 临床疗效比较 治疗 14 d 后, ABCB1、CYP2C19 基因多态性患者临床疗效各等级差异均有统计学意义 ($P<0.05$), 但临床总有效率差异无统计学意义 ($P>0.05$), 见表 2。

表 2 临床疗效比较 [例 (%)]

基因	例数	临床疗效					总有效情况
		基本痊愈	显著进步	进步	无效	恶化	
ABCB1							
野生型	41	7 (17.07)	17 (41.46)	14 (34.15)	2 (4.88)	1 (2.44)	38 (92.68)
突变型	57	5 (8.77)	16 (28.07)	24 (42.11)	9 (15.79)	3 (5.26)	45 (78.95)
Z/χ^2 值				5.662			3.471
P 值				0.017			0.062
CYP2C19							
快速代谢型	39	6 (15.38)	20 (51.28)	10 (25.64)	3 (7.69)	0 (0.00)	36 (92.31)
中间代谢型	42	5 (11.90)	13 (30.95)	16 (38.10)	7 (16.67)	1 (2.38)	34 (80.95)
慢代谢型	17	1 (5.88)	2 (11.76)	10 (58.82)	1 (5.88)	3 (17.65)	13 (76.47)
Z/χ^2 值				10.597			3.084
P 值				0.005			0.214

2.4 血小板抑制率比较 不同 ABCB1、CYP2C19 基因类型患者血小板抑制率差异有统计学意义 (P

<0.05), ABCB1 野生型血小板抑制率高于突变型 ($P<0.05$), CYP2C19 快速代谢型血小板抑制率高

于慢代谢型 ($P<0.05$), 见表 3。

表 3 血小板抑制率比较 ($\bar{x}\pm s$)

基因	例数	血小板抑制率	t/F 值	P 值
ABCB1				
野生型	41	59.62±16.76	2.338	0.022
突变型	57	50.70±19.86		
CYP2C19				
快速代谢型	39	60.37±18.21	4.219	0.018
中间代谢型	42	52.52±19.39		
慢代谢型	17	45.53±16.51 ^①		

注: 与快速代谢型比较, ① $P<0.05$ 。

2.5 脑梗死患者 ABCB1、CYP2C19 基因多态性单因素分析 不同 ABCB1、CYP2C19 基因突变患者

表 4 ABCB1、CYP2C19 基因多态性的单因素分析

项目	ABCB1				CYP2C19				χ^2/F 值	P 值
	野生型 ($n=41$)	突变型 ($n=57$)	χ^2/t 值	P 值	快速代谢型 ($n=39$)	中间代谢型 ($n=42$)	慢代谢型 ($n=17$)			
性别[例(%)]										
男	22(53.66)	34(59.65)	0.349	0.554	25(64.10)	20(47.62)	11(64.71)	2.724	0.256	
女	19(46.34)	23(40.35)			14(35.90)	22(52.35)	6(35.29)			
年龄(岁, $\bar{x}\pm s$)	65.68±8.62	67.53±8.34	1.064	0.288	66.09±8.56	67.56±8.39	66.31±8.76	0.329	0.720	
身体质量指数 ($\text{kg}/\text{m}^2, \bar{x}\pm s$)	22.86±1.61	22.25±1.43	1.976	0.051	22.45±1.71	22.37±1.34	22.91±1.52	0.784	0.459	
合并高血压病[例(%)]	28(68.29)	43(75.44)	0.610	0.435	24(61.54)	22(52.38)	9(52.94)	0.773	0.679	
合并糖尿病[例(%)]	19(46.34)	25(43.86)	0.059	0.807	21(53.85)	16(38.10)	7(41.18)	2.143	0.342	
合并高脂血症[例(%)]	36(87.80)	51(89.47)	0.067	0.796	32(82.05)	35(83.33)	14(82.35)	0.024	0.988	
合并冠心病[例(%)]	6(14.63)	10(17.54)	0.148	0.701	11(28.21)	8(19.05)	3(17.65)	1.247	0.536	
吸烟史[例(%)]	23(56.10)	27(47.37)	0.727	0.394	26(66.67)	21(50.00)	11(64.71)	2.585	0.275	
饮酒史[例(%)]	12(29.27)	18(31.58)	0.060	0.807	9(23.08)	11(26.19)	5(29.41)	0.268	0.875	

表 5 ABCB1、CYP2C19 基因多态性与急性脑梗死患者临床疗效的 logistic 回归分析

因素	b	S_b	Wald χ^2 值	OR 值	P 值	95%CI
ABCB1 突变型	1.697	0.822	4.262	5.458	0.040	(1.090, 27.344)
CYP2C19 中间代谢型	1.229	0.534	5.297	3.418	0.022	(1.200, 9.734)
CYP2C19 慢代谢型	1.594	0.421	14.335	4.923	<0.001	(2.157, 11.236)

3 讨论

基因多态性在不同种族、地区存在显著差异。本研究的 98 例急性脑梗死患者中, ABCB1 野生型 41 例 (41.84%), 突变型 57 例 (58.16%); CYP2C19 快速代谢型 39 例 (39.80%), 中间代谢型 42 例 (42.86%), 慢代谢型 17 例 (17.34%)。

性别、年龄、身体质量指数、合并基础疾病既往史差异无统计学意义 ($P>0.05$), 见表 4。

2.6 logistic 回归方程分析 ABCB1、CYP2C19 基因多态性与临床疗效的关系 对患者临床疗效和 ABCB1、CYP2C19 基因多态性进行赋值, 临床疗效为“基本痊愈”“显著进步”“进步”患者赋值为 0, “无效”“恶化”赋值为 1; ABCB1 野生型赋值为 0, ABCB1 突变型赋值为 1; CYP2C19 快速代谢型赋值为 0, CYP2C19 中间代谢型赋值为 1, CYP2C19 慢代谢型赋值为 2。logistic 分析结果显示, ABCB1 突变型、CYP2C19 中间代谢型和 CYP2C19 慢代谢型均为急性脑梗死临床疗效的影响因素 ($P<0.05$), 见表 5。

广州地区心脑血管疾病患者 CYP2C19 3 种基因型的占比分别为 40.3%、46.2%、13.5%, 与本研究结果相似^[9]。另一项研究表明, 我国多个少数民族 ABCB1 C3435T 基因变异发生率均高于汉族患者, 且与冠心病血脂异常相关^[10], 表明 ABCB1、CYP2C19 基因多态性在我国普遍存在。

本研究中, 98 例急性脑梗死患者接受氯吡格雷治疗 14 d 后 NIHSS、mRS 评分均降低, 且 ABCB1 野生型 NIHSS、mRS 评分低于突变型, CYP2C19 快速代谢型 NIHSS、mRS 评分低于中间代谢型和慢代谢型, 虽然 ABCB1、CYP2C19 基因多态性患者临床总有效率差异无统计学意义, 但是临床疗效各等级分布差异有统计学意义, 且 logistic 回归分析结果显示, ABCB1 突变型、CYP2C19 中间代谢型和 CYP2C19 慢代谢型均为急性脑梗死临床疗效

的影响因素,与既往研究结果^[11-12]大致相似,表明 ABCB1、CYP2C19 基因多态性可能与急性脑梗死患者治疗后神经功能改善相关。既往研究表明,CYP2C19 中间代谢型和慢代谢型急性脑卒中患者病情较重^[13],ABCB1、CYP2C19 基因多态性与氯吡格雷吸收代谢相关^[14],提示该类患者治疗难度较大,难以达到较为满意的临床疗效。

本研究中,ABCB1 野生型患者血小板抑制率高于突变型,CYP2C19 快速代谢型患者血小板抑制率高于慢代谢型,表明 ABCB1、CYP2C19 基因多态性可能是通过作用于氯吡格雷药效来影响血小板抑制率。JIN 等^[15]发现 CYP2C19、ABCB1 双重突变患者经皮冠状动脉介入治疗后远期血栓形成风险明显增加。XU 等^[16]认为,我国卒中和短暂性脑缺血发作患者氯吡格雷的临床疗效取决于 CYP2C19 是否携带失功能等位基因和 Essen 卒中风险评分。上述研究从侧面反映了 ABCB1、CYP2C19 基因多态性可能影响氯吡格雷吸收情况,从而不利于血小板抑制。笔者认为,CYP2C19 中、慢代谢型均携带失功能等位基因,可能导致氯吡格雷在体内的生物活性减弱,增加患者抗血小板治疗失败的风险;而 ABCB1 通过编码 P-糖蛋白影响药物的吸收、分布和排出^[17],既往研究表明,ABCB1 基因多态性与阿司匹林的肠道吸收相关,且能够降低阿司匹林治疗缺血性脑卒中的临床疗效^[18],因此,ABCB1 基因多态性可能通过影响肠道吸收率来降低氯吡格雷生物利用度。

综上所述,ABCB1、CYP2C19 基因多态性可能会增加急性脑梗死患者对氯吡格雷的抵抗,其中 ABCB1 突变型、CYP2C19 中间代谢型和 CYP2C19 慢代谢型均为急性脑梗死临床疗效的影响因素。本研究的不足之处是样本量较小,且未探究氯吡格雷抵抗的具体作用机制,这是未来进一步探究的方向。

参考文献

- [1] HERPICH F, RINCON F. Management of acute ischemic stroke [J]. Crit Care Med, 2020, 48 (11): 1654-1663.
- [2] LIM I H, LEE S J, SHIN B S, et al. Ilaprazole and clopidogrel resistance in acute stroke patients [J]. Biomedicine, 2022, 10 (6): 1366.
- [3] 胡畔,何志义. 基因多态性与缺血性脑卒中氯吡格雷抵抗关系的研究进展 [J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2019, 17 (21): 3351-3354.
- [4] BEITELSHEES A L, THOMAS C D, EMPEY P E, et al. CYP2C19 genotype-guided antiplatelet therapy after percutaneous coronary intervention in diverse clinical settings [J]. J Am Heart Assoc, 2022, 11 (4): e024159.
- [5] WANG Q, YOU L, LI Z, et al. Influence of AGTR1 and ABCB1 gene polymorphism on the curative effect of irbesartan [J]. Int J Hypertens, 2022, 2022: 4278675.
- [6] 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. 中国急性缺血性脑卒中诊治指南 2018 [J]. 中华神经科杂志, 2018, 51 (9): 666-682.
- [7] 中华医学会, 中华医学会杂志社, 中华医学会全科医学分会, 等. 缺血性卒中基层诊疗指南 (2021 年) [J]. 中华全科医师杂志, 2021, 20 (9): 927-946.
- [8] 全国第四届脑血管病学术会议. 脑卒中患者临床神经功能缺损程度评分标准 (1995) [J]. 中华神经科杂志, 1996 (6): 62-64.
- [9] 黄演婷, 陈小明, 杨小蓉, 等. 广州地区 1899 例心脑血管疾病患者 CYP2C19 基因多态性分析 [J]. 广东药科大学学报, 2023, 39 (2): 121-124.
- [10] WANG T, SUN L, XU L, et al. Prevalence of dyslipidemia and gene polymorphisms of ABCB1 and SLCO1B1 in Han, Uygur, Kazak, Hui, Tatar, Kirgiz, and Sibe populations with coronary heart disease in Xinjiang, China [J]. Lipids Health Dis, 2021, 20 (1): 116.
- [11] 吴雪婷, 陈世春, 吴志东, 等. 基于 CYP2C19 基因多态性探究氯吡格雷联合依达拉奉对急性脑梗死患者神经功能的影响 [J]. 现代药物与临床, 2022, 37 (4): 750-754.
- [12] 许宏磊, 徐炳欣, 俎青, 等. CYP2C19 基因多态性对老年急性脑梗死患者应用氯吡格雷临床预后的影响 [J]. 中国临床药理学与治疗学, 2020, 25 (9): 1014-1020.
- [13] 王娜娜, 骆嵩, 李理, 等. 急性脑梗死患者 CYP2C19 基因多态性及其与病情关系分析 [J]. 山东医药, 2021, 61 (27): 6-9.
- [14] 栾迪, 许慧芳, 丁言运, 等. 皖南地区抗血小板治疗人群氯吡格雷吸收代谢相关基因多态性研究 [J]. 齐齐哈尔医学院学报, 2019, 40 (14): 1717-1721.
- [15] JIN H, SONG J, SHEN X, et al. Multiple genetic mutations increase the risk of thrombosis associated with clopidogrel after percutaneous coronary intervention [J]. Pharmacogenomics, 2023, 24 (4): 227-237.
- [16] XU J, WANG A, WANGQIN R, et al. Efficacy of clopidogrel for stroke depends on CYP2C19 genotype and risk profile [J]. Ann Neurol, 2019, 86 (3): 419-426.
- [17] 王茜, 宋艳琴, 李骞, 等. P-糖蛋白胎盘转运活性的个体差异及其与 ABCB1 基因多态性的相关性研究 [J]. 现代妇产科进展, 2020, 29 (1): 36-39, 43.
- [18] XU L, WANG Y. Combined influence of ABCB1 genetic polymorphism and DNA methylation on aspirin resistance in Chinese ischemic stroke patients [J]. Acta Neurol Belg, 2022, 122 (4): 1057-1064.