

· 循证医学 · doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2024.09.018

网络首发 [https://link.cnki.net/urlid/50.1097.R.20240428.1230.002\(2024-04-30\)](https://link.cnki.net/urlid/50.1097.R.20240428.1230.002(2024-04-30))

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*

杨海怡^{1,2,3}, 练思雅⁴, 蔡世宏^{1,2,3}, 黄乐珊^{1,2,3}, 梅峥嵘^{1,2,3△}

(1. 广州医科大学附属第三医院药学部, 广州 510150; 2. 广东省产科重大疾病重点实验室, 广州 510150; 3. 广东省妇产疾病临床医学研究中心, 广州 510150; 4. 广州医科大学药学院, 广州 511436)

[摘要] 目的 评价 CYP2C19 基因型检测指导氯吡格雷个体化治疗缺血性脑卒中的有效性和安全性。

方法 全面检索 PubMed、Embase、Cochrane Library、Web of Science、Clinical Trail、中国生物医学文献服务系统数据库(CBM)、中国知网、万方与维普数据库, 检索时间从建库至 2023 年 8 月, 收集 CYP2C19 基因型检测指导氯吡格雷抗血小板治疗缺血性脑卒中患者的随机对照试验(RCT)。采用 RevMan5.3 软件进行 meta 分析。

结果 共纳入 11 项 RCT, 8 729 例缺血性脑卒中患者。meta 分析结果显示, 基于 CYP2C19 基因型检测指导氯吡格雷个体化抗血小板治疗与常规抗血小板治疗方案比较, 两组患者脑卒中复发率[OR=0.48, 95%CI: 0.28~0.83, P=0.008]、心血管事件发生率[OR=0.52, 95%CI: 0.33~0.82, P=0.005]、全因死亡率[OR=0.57, 95%CI: 0.31~1.06, P=0.070] 差异有统计学意义。安全性方面, 两组患者出血事件发生率[OR=1.16, 95%CI: 0.53~2.50, P=0.710] 差异无统计学意义。结论 基于现有的证据, CYP2C19 基因型检测指导氯吡格雷个体化抗血小板治疗缺血性脑卒中较常规抗血小板治疗可明显降低脑卒中复发率及血管事件发生率, 且不增加出血事件的发生风险。

[关键词] 缺血性脑卒中; CYP2C19 基因; 氯吡格雷; 个体化治疗; meta 分析

[中图分类号] R743 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2024)09-1378-06

Meta analysis of efficacy and safety of CYP2C19 gene-guided clopidogrel individualized administration for treating ischemic stroke*

YANG Haiyi^{1,2,3}, LIAN Siya⁴, CAI Shihong^{1,2,3}, HUANG Leshan^{1,2,3}, MEI Zhengrong^{1,2,3△}

(1. Department of Pharmacy, the Third Affiliated Hospital of Guangzhou Medical University, Guangzhou, Guangdong 510150, China; 2. Key Laboratory of Obstetrics and Gynecology in Guangdong Province, Guangzhou, Guangdong 510150, China; 3. Guangdong Provincial Clinical Medical Research Center for Obstetrics and Gynecology, Guangzhou, Guangdong 510150, China; 4. School of Pharmacy, Guangzhou Medical University, Guangzhou, Guangdong 511436, China)

[Abstract] **Objective** To assess the effectiveness and safety of CYP2C19 genotype test to guide clopidogrel individualized therapy in treating ischemic stroke.

Methods The databases of PubMed, Embase, Cochrane Library, Web of Science, Clinical Trail, CBM, CNKI, Wanfang database and VIP database were comprehensively retrieved. The retrieval time was from the database establishment to August 2023. The randomized controlled trials (RCT) of CYP2C19 gene guiding clopidogrel anti-platelet therapy in the patients with ischemic stroke were collected. The meta analysis was conducted by adopting the RevMan 5.3 software. **Results** A total of eleven RCT and 8729 patients with ischemic stroke were included. The meta analysis results showed that there was statistically significant difference in the recurrence rate risk of stroke (OR=0.48, 95%CI: 0.28-0.83, P=0.008), cardiovascular events incidence rate (OR=0.52, 95%CI: 0.33-0.82, P=0.005) and incidence rate of all-cause death (OR=0.57, 95%CI: 0.31-1.06, P=0.070) between clopidogrel individualized anti-platelet treatment based on CYP2C19 genotype detection guidance and conventional anti-platelet treatment. In terms of safety, there were no statistically significant difference in the incidence rate of bleeding between the two groups (OR=1.16, 95%CI: 0.53-2.50, P=0.710). **Conclusion** CYP2C19 genotype detection guided clopidogrel personalized anti-platelet therapy could significantly reduce the recurrent rate of stroke and incidence rate of vascular events compared with conventional anti-platelet treatment based on the existing

* 基金项目: 广东省广州市科技计划项目市校(院)联合项目(202201020390)。△ 通信作者, E-mail: meizhengrong@126.com。

evidence, moreover without increasing the risk of bleeding event occurrence

[Key words] ischemic stroke; CYP2C19 gene; clopidogrel; individual therapy; meta analysis

缺血性脑卒中为老年人常见疾病,其复发率高、致死率高,进行积极有效的二级预防可以有效降低缺血性脑卒中复发率^[1-2]。氯吡格雷是缺血性脑卒中二级预防的常用药物之一,口服后需通过细胞色素 P450 2C19 (cytochrome P450 2C19, CYP2C19) 转化成有活性的代谢产物发挥抗血小板作用^[3-5]。研究证实 CYP2C19 功能基因缺失变异会导致该酶活性降低,影响氯吡格雷抗血小板效果,最终引起血栓事件发生增加^[6-7]。在临床研究中, CYP2C19 功能等位基因缺失(尤其是最常见的 *2 和 *3 变异)与氯吡格雷临床疗效的相关性已被广泛研究,但结果不一致^[8-11]。CYP2C19 功能基因缺失变异率在亚洲人群中高达 65%^[12],因此了解 CYP2C19 功能基因缺失变异与氯吡格雷临床疗效的关系对于优化缺血性脑卒中患者的抗血小板治疗至关重要。目前尚无关于 CYP2C19 基因型检测指导氯吡格雷抗血小板治疗缺血性脑卒中疗效及安全性的系统评价与 meta 分析。本研究通过对 CYP2C19 基因检测指导氯吡格雷抗血小板治疗缺血性脑卒中的疗效与安全性进行 meta 分析,旨在为临床基于 CYP2C19 基因型检测指导氯吡格雷个体化抗血小板治疗脑卒中提供循证依据。

1 资料与方法

1.1 检索策略

全面检索 PubMed、Embase、Cochrane Library、Web of Science、Clinical Trail、中国生物医学文献服务系统数据库(CBM)、中国知网、万方、维普数据库,检索时间为建库至 2023 年 8 月。英文检索词:“stroke”“gene/genotype”“clopidogrel”“antiplatelet therapy”。中文检索词:“脑卒中”“CYP2C19”“抗血小板”“个体化治疗”,同时结合相应的自由词和主题词,全面检索相关文献。

1.2 纳入与排除标准

纳入标准,(1)研究类型:随机对照试验(randomized controlled trial, RCT);(2)研究对象:确诊为脑卒中[包括缺血性脑卒中、短暂性脑缺血发作(transient ischemia attack, TIA)]的患者,家族遗传史、年龄、性别和种族均不限;(3)干预措施:试验组为测定 CYP2C19 基因型,根据 CYP2C19 基因多态性个体化选择氯吡格雷或其他抗血小板方案治疗;对照组为测定 CYP2C19 基因型,常规使用氯吡格雷或其他抗血小板方案治疗;(4)结局指标:有效性结局指标为脑卒中(缺血性脑卒中、出血性脑卒中、TIA)复发率、全因死亡率及心血管事件(心肌梗死、急性冠状动脉综合征、心绞痛、心力衰竭)发生率;安全性结局指标为出血事件发生率和胃肠道反应。排除标准,(1)重复发表的研究;(2)会议摘要、指南;(3)动物实验、综述和相关 meta 分析;(4)未使用氯吡格雷抗血小板治疗,未测定 CYP2C19 基因型;(5)冠状动脉粥样硬化性心

脏病或经皮冠状动脉介入治疗术后患者。

1.3 文献筛选

两名研究者独立筛选文献,对于存疑的文献与第 3 位研究者充分讨论后处理,包括:(1)利用 Endnote 对所得文献进行筛选,剔除重复文献;(2)阅读标题及摘要后排除非人类试验、综述和 meta 分析,进行初步筛选;(3)对剩下的文献进行全文浏览,剔除不符合要求包括(研究对象、结局指标、干预或对照不答舍要求),以及其他一些无关的文献。

1.4 文献质量评价

根据 Cochrane 5.1.0 版手册的 RCT 偏倚风险评估工具对文献质量进行评价。具体包括:随机序列生成、分配隐藏、参与者和研究者盲法实施、结果评估盲法实施、结果数据不完整、选择性报告和其他偏倚^[13]。

1.5 数据提取 对于纳入的研究按预先设计的资料提取表独立提取资料,包括第一作者及发表年份、脑卒中类型、试验组和对照组患者例数、CYP2C19 基因型检测结果、随访时间、试验组和对照组干预方法、结局指标等,并交叉复核结果。

1.6 统计学处理

采用 RevMan 5.3 软件进行 meta 分析,通过计算 I^2 评估研究异质性,若 $I^2 < 50\%$, $P > 0.05$,说明研究异质性低,采用固定效应模型;若 $I^2 \geq 50\%$, $P < 0.05$,说明研究异质性高,采用随机效应模型。分析结局指标的比值比(odds ratio, OR)及其 95%CI。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 文献检索结果

文献筛选流程图如图 1 所示,纳入文献基本特征见表 1,纳入研究的干预措施、有效性及安全性结局指标见表 2。在初步确定的 267 篇潜在相关文献中,经逐步筛选最终纳入 11 篇^[14-24]文献,共 8 729 例患者,其中试验组 4 497 例,对照组 4 532 例。

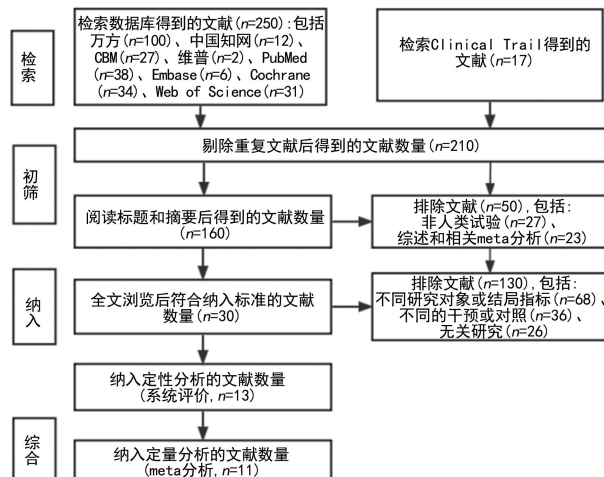


图 1 文献的筛选流程

表 1 纳入文献的基本特征

作者及发表年	脑卒中类型	患者数(<i>n</i>)		CYP2C19 基因型	随访时间
		试验组	对照组		
HAN 等 2017 ^[14]	非心源性缺血性脑卒中	240	244	* 1、* 2、* 3、* 17	36 个月
LAN 等 2019 ^[15]	轻度脑梗死	77	78	* 2、* 3、* 17	12 个月
ZHOU 等 2021 ^[16]	急性小脑卒中和 TIA	180	185	* 2、* 3、* 17	7 d
WANG 等 2021 ^[17]	轻度缺血性脑卒中或 TIA	3 205	3 207	* 1、* 2、* 3、* 17	3 个月
柯光敏 2017 ^[18]	急性脑梗死	30	70	* 2、* 3	3 个月
唐小荣等 2017 ^[19]	缺血性脑卒中	38	38	* 1、* 2、* 3	6 个月
刘玥等 2016 ^[20]	急性缺血性脑卒中	112	95	* 1、* 2、* 3	12 个月
毛伦林等 2021 ^[21]	急性轻度缺血性脑卒中	125	125	* 1、* 2、* 3、* 17	3 个月
余芬 2017 ^[22]	急性缺血性脑卒中	150	150	* 1、* 2、* 3	6 个月
江铮等 2020 ^[23]	高危脑梗死	100	100	* 1、* 2、* 3	12 个月
朱晓茹等 2023 ^[24]	高危非致残性脑卒中	240	240	* 2、* 3、* 17	3 个月

* 1、* 2、* 3、* 17 代表 CYP2C19 不同基因型,即不同功能等位基因缺失。

表 2 纳入研究的干预措施、有效性及安全性结局指标

作者及发表年	试验组	对照组	有效性结局指标	安全性结局指标
HAN 等 2017 ^[14]	三氟柳 600 mg/d	氯吡格雷 75 mg/d	①②④⑦	⑧
LAN 等 2019 ^[15]	EM:氯吡格雷 75 mg/d;IM 和 PM:阿司匹林 100 mg/d	氯吡格雷 75 mg/d	①②④	⑧
ZHOU 等 2021 ^[16]	替格瑞洛(负荷量 180 mg,维持量 90 mg,bid,持续 90 d)+阿司匹林(负荷量 100~300 mg,维持量 100 mg/d,持续 21 d)	氯吡格雷(负荷量 300 mg,维持量 75 mg/d,持续 90 d)+阿司匹林(负荷量 100~300 mg,维持量 100 mg/d,持续 21 d)	①②④⑦	⑧
WANG 等 2021 ^[17]	替格瑞洛(负荷量 180 mg,维持量 90 mg,bid,持续 90 d)+阿司匹林(负荷量 75~300 mg;维持量 100 mg/d,持续 21 d)	氯吡格雷(负荷量 300 mg,维持量 75 mg/d,持续 90 d)+阿司匹林(负荷量 75~300 mg,维持量 100 mg/d,持续 21 d)	①②③④⑦	⑧
柯光敏 2017 ^[18]	氯吡格雷 75 mg/d+阿司匹林 100 mg/d+西洛他唑 100 mg/d	氯吡格雷(75 mg/d)+阿司匹林(100 mg/d)		⑧
唐小荣等 2017 ^[19]	EM:氯吡格雷(负荷量 300 mg,维持量 75 mg/d);IM:氯吡格雷(负荷量 300 mg,维持量 150 mg/d);PM:拜阿司匹林(负荷量:300 mg,维持量:100 mg/d)	拜阿司匹林(负荷量 300 mg,维持量 100 mg/d)	①⑦	⑧
刘玥等 2016 ^[20]	Essen 评分>3 分:氯吡格雷 75 mg/d;Essen 评分<3 分:阿司匹林 100 mg/d。7 d 后依据 TEG 及 CYP2C19 基因型,PM 或 IM 采用阿司匹林 100 mg/d,EM 采用氯吡格雷 75 mg/d	阿司匹林 100 mg/d	④	
毛伦林等 2021 ^[21]	第 1 天:阿司匹林 300 mg+氯吡格雷 300 mg;第 2~21 天:阿司匹林(无 AR:100 mg/d;有 AR:200 mg/d)+氯吡格雷(EM 或 UM:75 mg/d;IM 或 PM:150 mg/d);第 22~90 天:依据 TEG 选择阿司匹林 100 mg/d 或 氯吡格雷 75 mg/d 或 150 mg/d。	第 1 天:阿司匹林 300 mg+氯吡格雷 300 mg;第 2~21 天:阿司匹林 100 mg/d+氯吡格雷 75 mg/d;第 22~90 天:阿司匹林 100 mg/d	①②③④⑤⑦	⑧
余芬 2017 ^[22]	EM:氯吡格雷(负荷量 300 mg,维持量 50 mg/d);IM:氯吡格雷(负荷量 300 mg,维持量 75 mg/d);PM:氯吡格雷(负荷量 300 mg,维持量 74 mg/d)+阿司匹林 100 mg/d。	氯吡格雷(负荷量 300 mg,维持量 75 mg/d)	①⑦	⑧

续表 2 纳入研究的干预措施、有效性及安全性结局指标

作者及发表年	试验组	对照组	有效性结局指标	安全性结局指标
江铮等 2020 ^[23]	根据有无其药物抵抗,选择阿司匹林 100 mg/d 或氯吡格雷 75 mg/d 或西洛他唑 100 mg, bid。	首选:阿司匹林 100 mg/d 或氯吡格雷 75 mg/d 单药治疗;替代药物:西洛他唑 100 mg; bid。		⑧
朱晓茹等 2023 ^[24]	携带 CYP2C19 功能等位基因缺失的患者,氯吡格雷(负荷量 300 mg,维持量 75 mg,每天 1 次,持续 21 d)+阿司匹林(负荷量 300 mg,维持量 100 mg/d,持续 90 d)	携带 CYP2C19 功能等位基因缺失的患者,替格瑞洛(负荷量 180 mg,维持量 90 mg, bid,持续 21 d)+阿司匹林(负荷量 300 mg,维持量 100 mg/d,持续 90 d)	①②③④⑦	⑧

bid:每天两次。根据 CYP2C19 基因型分为,UM:超快代谢型;EM:快代谢型;IM:中间代谢型;PM:慢代谢型。AR:阿司匹林抵抗。TEG:血栓弹力图。结局指标,①:缺血性脑卒中;②:出血性脑卒中;③:TIA;④:心肌梗死;⑤:心绞痛;⑥:心力衰竭;⑦:全因死亡;⑧:出血。

2.2 纳入文献质量评价

纳入所有研究的结局指标描述均为低风险,其中 9 项^[15-17,19-24]研究采取了随机分组的方法,3 项^[15,18,20]研究偏倚评价存在高风险,见图 2。

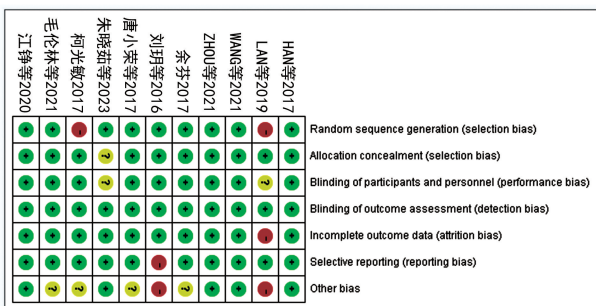


图 2 纳入研究的偏倚风险

2.3 meta 分析

2.3.1 脑卒中复发率

纳入的 11 项研究中有 8 项^[14-17,19,21-22,24]报道了脑卒中复发率,合计 8 367 例患者,各研究结果间的异质性高($P=0.009, I^2=65%$),采用随机效应模型进行 meta 分析。结果显示,两组患者的脑卒中复发率比

较,差异有统计学意义 [$OR=0.48, 95%CI:0.28\sim 0.83, P=0.008$],见表 3。

2.3.2 全因死亡率

7 项^[14,16-17,19,21-22,24]研究报道了全因死亡率,合计 8 117 例患者,各研究结果间无明显异质性($P=0.440, I^2=0$),采用固定效应模型进行 meta 分析。结果显示,两组患者全因死亡率差异无统计学意义 ($OR=0.57, 95%CI:0.31\sim 1.06, P=0.070$),见表 3。ZHOU 等^[16]的研究观察了急性缺血性脑卒中和 TIA 患者 7 d 的死亡情况,其对照组及试验组均无患者死亡。唐小荣等^[19]的研究随访纳入患者 1~6 个月的死亡率,结果显示对照组及试验组均无患者死亡。

2.3.3 心血管事件发生率

7 项^[14-17,20-21,24]研究报道了心血管事件发生率,合计 8 353 例患者,各研究结果间异质性高($P=0.010, I^2=58%$),采用随机效应模型进行 meta 分析。结果显示,两组患者心血管事件发生率比较,差异有统计学意义 [$OR=0.52, 95%CI:0.33\sim 0.82, P=0.005$],见表 3。

表 3 两组结局指标的 meta 分析结果

结局指标	患者数(n)		文献数(篇)	纳入文献	异质性分析		效应模型	meta 分析合并效应量	
	试验组	对照组			$I^2(\%)$	P		OR(95%CI)	P
脑卒中复发率	4 255	4 265	8	[14-17,19,21-22,24]	65	0.009	随机	0.48(0.28~0.83)	0.008
全因死亡率	4 178	4 107	7	[14,16-17,19,21-22,24]	0	0.440	固定	0.57(0.31~1.06)	0.070
心血管事件发生率	4 179	4 174	7	[14-17,20-21,24]	58	0.010	随机	0.52(0.33~0.82)	0.005
出血事件发生率	4 385	4 437	10	[14-19,21-24]	72	<0.001	随机	1.16(0.53~2.50)	0.710

2.3.4 出血事件发生率

有 10 项^[14-19,21-24]研究报道了出血事件发生率,合计 8 822 例患者,各研究结果间异质性高($P<0.001, I^2=72%$),采用随机效应模型进行 meta 分析。结果显示,两组患者出血事件发生率比较,差异无统计学意义 ($OR=1.16, 95%CI:0.53\sim 2.50, P=0.710$),见表 3。

3 讨 论

抗血小板治疗能有效降低缺血性脑卒中患者严重心血管事件发生风险,对于近期非心源性小脑卒中或高风险 TIA 患者国内外相关指南均推荐阿司匹林联合氯吡格雷双联抗血小板治疗^[3-4]。目前国内外已有多项研究证实 CYP2C19 基因突变与氯吡格雷耐药有关。然而,大多数研究都集中在冠状动脉粥样硬化

性心脏病上,而关于 CYP2C19 基因多态性与脑卒中相关性的研究较少,且研究结论不一致^[25],目前尚无相关 meta 分析。本研究对 CYP2C19 基因型检测指导氯吡格雷治疗缺血性脑卒中或 TIA 的疗效与安全性进行 meta 分析,结果显示,与常规抗血小板治疗方案比较,基于 CYP2C19 基因型检测进行氯吡格雷个体化抗血小板治疗可明显降低脑卒中或 TIA 患者心血管事件发生率及全因死亡率且不增加出血风险,本研究结果为临床上脑卒中个体化抗血小板治疗提供参考。

氯吡格雷是急性缺血性脑卒中和 TIA 的关键干预措施。然而,随着临床应用的增加,许多患者表现出氯吡格雷抵抗,影响了患者的抗血小板治疗,因此,越来越多的临床研究开展基于基因指导的氯吡格雷个体化抗血小板治疗,一些临床试验的结果表明,基于 CYP2C19 基因多态性指导个体化抗血小板治疗比常规抗血小板治疗有优势。一项纳入 2 933 例轻度缺血性脑卒中或 TIA 患者的随机试验研究(CHANCE)结果显示使用阿司匹林联合氯吡格雷双联抗血小板与单独使用阿司匹林比较,仅在不携带 CYP2C19 功能等位基因缺失的亚组患者中降低了脑卒中或 TIA 复发的风险^[26],该研究结果支持通过检测 CYP2C19 基因型来指导轻度缺血性脑卒中或 TIA 患者抗血小板治疗的有效性。对于携带 CYP2C19 功能等位基因缺失的患者来说,氯吡格雷的抗血小板效果可能会降低^[25],尤其对 CYP2C19 功能基因缺失变异率较高的亚洲人群来说,脑卒中复发风险更高,其疾病负担也随之升高^[27]。替格瑞洛是一种新型强效 P2Y₁₂ 受体拮抗剂,其抗血小板效果不受 CYP2C19 基因型的影响,替格瑞洛可能是替代氯吡格雷治疗脑卒中的有效抗血小板药物。一项在中国 202 个中心进行的大型、随机、双盲、安慰剂对照临床试验研究发现,在携带 CYP2C19 功能等位基因缺失的轻度缺血性脑卒中或 TIA 患者中,替格瑞洛组 90 d 脑卒中复发风险略低于氯吡格雷组^[17]。

虽然进行了广泛的搜索以识别并包括所有可用的文献,并进行了偏倚风险分析以测试研究结果的稳健性,但在解释这些结果时仍有一些局限性需要考虑。本次 meta 分析的局限性包括:(1)纳入文献的偏倚风险较大;(2)脑卒中复发率、心血管事件发生率及出血事件发生率各研究间异质性高,但除一项研究^[17]纳入的患者数较高,其他研究样本量较小,因此未做异质性研究。除 HAN 等^[14]、ZHOU 等^[16]和 WANG 等^[17]的研究为多中心研究外,其他研究均为单中心;(3)纳入研究间随访时间不同,且差异较大,1 项研究^[16]随访时间只有 7 d;(4)各研究的基因检测方法

与检测仪器有所不同。

参考文献

- [1] 陈竺. 全国第三次死因回顾抽样调查报告[M]. 北京:中国协和医科大学出版社,2008.
- [2] 中国脑卒中防治报告编写组.《中国脑卒中防治报告 2019》概要[J]. 中国脑血管病杂志,2020,17(5):272-281.
- [3] KLEINDORFER D O, TOWFIGHI A, CHATURVEDI S, et al. 2021 guideline for the prevention of stroke in patients with stroke and transient ischemic attack: a guideline from the American Heart Association/American Stroke Association[J]. Stroke, 2021, 52(7):e364-467.
- [4] 中华医学会,中华医学杂志社,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.
- [5] LUO H R, POLAND R E, LIN K M, et al. Genetic polymorphism of cytochrome P450 2C19 in Mexican Americans: a cross-ethnic comparative study[J]. Clin Pharmacol Ther, 2006, 80(1):33-40.
- [6] HULOT J S, BURRA A, VILLARD E, et al. Cytochrome P450 2C19 loss-of-function polymorphism is a major determinant of clopidogrel responsiveness in healthy subjects[J]. Blood, 2006, 108(7):2244-2247.
- [7] MEGA J L, CLOSE S L, WIVIOTT S D, et al. Cytochrome p-450 polymorphisms and response to clopidogrel[J]. N Engl J Med, 2009, 360(4):354-362.
- [8] BAUER T, BOUMAN H J, WERKUM J W, et al. Impact of CYP2C19 variant genotypes on clinical efficacy of anti-platelet treatment with clopidogrel: systematic review and meta-analysis[J]. BMJ, 2011, 343:4588.
- [9] HOLEMS M V, PEREL P, SHAH T, et al. CYP2C19 genotype, clopidogrel metabolism, platelet function, and cardiovascular events: a systematic review and meta-analysis[J]. JAMA, 2011, 306(24):2704-2714.
- [10] SCOTT S A, SANGKUH K, GARDNER E E, et al. Clinical pharmacogenetic implementation

综上所述,CYP2C19 基因型检测指导氯吡格雷

- consortium guidelines for cytochrome P450-2C19 (CYP2C19) genotype and clopidogrel therapy[J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2011, 90(2): 328-332.
- [11] SCOTT S A, SANGKUH K, STEIN C M, et al. Clinical pharmacogenetics implementation consortium guidelines for CYP2C19 genotype and clopidogrel therapy: 2013 update[J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2013, 4(3): 317-323.
- [12] LEVINE G N, JEONG Y H, GOTO S, et al. Expert consensus document: world heart federation expert consensus statement on anti-platelet therapy in East Asian patients with ACS or undergoing PCI[J]. *Nat Rev Cardiol*, 2014, 11(10): 597-606.
- [13] HIGGINS J P, ALTMAN D G, GOTZSCHE P C, et al. The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomized trials[J]. *BMJ*, 2011, 343: d5928.
- [14] HAN S W, KIM Y J, AHN S H, et al. Effects of triflusal and clopidogrel on the secondary prevention of stroke based on cytochrome P450 2C19 genotyping[J]. *J Stroke*, 2017, 19(3): 356-364.
- [15] LAN H, YING T, HUA S X, et al. Anti-platelet therapy in mild cerebral infarction patients on the basis of CYP2C19 metabolizer status[J]. *Cell Transplant*, 2019, 28(8): 1039-1044.
- [16] ZHOU M, CHEN W, PAN Y, et al. Anti-platelet effect of ticagrelor with aspirin in acute minor stroke and transient ischemic attack stratified by CYP2C19 metabolizer status; subgroup analysis of the PRINCE trial[J]. *Aging (Albany NY)*, 2020, 13(3): 3994-4006.
- [17] WANG Y, MENG X, WANG A, et al. Ticagrelor versus clopidogrel in CYP2C19 loss-of-function carriers with stroke or TIA[J]. *N Engl J Med*, 2021, 385(27): 2520-2530.
- [18] 柯光敏. CYP2C19 基因多态性指导下的抗血小板个体化治疗急性脑梗死的临床观察[J]. *安徽医药*, 2017, 21(8): 1419-1422.
- [19] 唐小荣, 罗栋为, 郭剑虹, 等. CYP2C19 基因检测指导缺血性脑卒中患者抗血小板个体化治疗临床观察[J]. *中国处方药*, 2020, 18(1): 143-144.
- [20] 刘玥, 侯辰, 唐鹏, 等. 个体化抗血小板治疗对缺血性卒中二级预防的效果研究[J]. *中国卒中杂志*, 2016, 11(6): 455-461.
- [21] 毛伦林, 季丽丽, 马爱金, 等. 基因多态性联合血栓弹力图指导个体化抗血小板治疗缺血性脑卒中的临床研究[J]. *中华老年心脑血管病杂志*, 2021, 23(5): 511-514.
- [22] 余芬. 缺血性卒中患者 CYP2C19 基因多态性与个体化抗血小板治疗的临床观察[J]. *安徽医药*, 2017, 21(4): 724-727.
- [23] 江铮, 魏锋, 陈朋, 等. 基因多态性检测对指导阿司匹林、氯吡格雷和西洛他唑应用于高危脑梗死治疗的有效性研究[J]. *中外医学研究*, 2020, 18(4): 13-16.
- [24] 朱晓茹, 陈国芳, 姚美雪, 等. 即时检测 CYP2C19 基因型精准指导下高危非致残性缺血性脑血管事件的抗血小板治疗[J]. *中华神经科杂志*, 2023, 56(4): 365-373.
- [25] ARADI D, KOMOCSI A, VOROBCSUK A, et al. Impact of clopidogrel and potent P2Y₁₂-inhibitors on mortality and stroke in patients with acute coronary syndrome or undergoing percutaneous coronary intervention: a systematic review and meta-analysis[J]. *Thromb Haemost*, 2013, 109(1): 93-101.
- [26] WANG Y, ZHAO X, LIN J, et al. Association between CYP2C19 loss-of-function allele status and efficacy of clopidogrel for risk reduction among patients with minor stroke or transient ischemic attack[J]. *JAMA*, 2016, 316(1): 70-78.
- [27] PAN Y, CHEN W, XU Y, et al. Genetic polymorphisms and clopidogrel efficacy for acute ischemic stroke or transient ischemic attack: a systematic review and meta-analysis[J]. *Circulation*, 2017, 135(1): 21-33.

(收稿日期: 2022-12-07 修回日期: 2023-11-20)

(编辑: 姚雪)