

• 首都医科大学专题 •

CYP2C19 基因多态性联合生化指标预测脑梗死患者氯吡格雷抵抗的价值分析*

陈柯霖¹, 刘嘉融², 刘紫薇¹, 王玉飞¹, 李斯文¹, 周 金¹, 刘淑静¹, 张国军^{1△}

1. 首都医科大学附属北京天坛医院检验科/北京市免疫试剂临床工程技术研究中心/国家药品监督管理局体外诊断试剂质量控制重点实验室, 北京 100070; 2. 首都医科大学临床检验诊断学系, 北京 100070

摘要:目的 探究 CYP2C19 基因多态性和生化指标联合预测脑梗死患者氯吡格雷抵抗(CR)的价值。
方法 选取首都医科大学附属北京天坛医院 2021 年 1 月至 2023 年 12 月收治的 387 例脑梗死患者作为研究对象, 根据患者入院后血小板聚集试验-二磷酸腺苷(PAgT-ADP)的检测结果将脑梗死患者分为氯吡格雷有效组(PAgT-ADP $\leq$ 43%)和 CR 组(PAgT-ADP $>$ 43%)。观察脑梗死患者 CYP2C19 基因分型的分布情况, 并回顾性分析两组患者的年龄、性别和生化指标[包括尿素、肌酐(Cr)、尿酸(UA)、丙氨酸氨基转移酶(ALT)、天门冬氨酸氨基转移酶(AST)、总胆红素(TBIL)、直接胆红素(DBIL)、间接胆红素(IBIL)、乳酸脱氢酶(LDH)、三酰甘油(TG)、总胆固醇(CHO)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL)、同型半胱氨酸(Hcy)]。对统计指标进行单因素分析, 通过多因素 Logistic 回归分析构建联合预测模型, 绘制受试者工作特征(ROC)曲线分析 CYP2C19 基因代谢类型单独及联合生化指标对预测脑梗死患者 CR 的效能。**结果** CR 组和氯吡格雷有效组性别、Cr、TBIL、DBIL、IBIL、Hcy 及 CYP2C19 基因代谢类型比较差异均有统计学意义($P<0.05$); 多因素 Logistic 回归分析结果显示, Cr、ALT、AST、TBIL、DBIL、IBIL、CHO、LDL、CYP2C19 基因代谢类型为脑梗死患者 CR 的独立预测因子($P<0.05$); ROC 曲线分析结果显示, 联合预测模型预测脑梗死患者 CR 的曲线下面积为 0.720, 灵敏度和特异度分别为 71.1%和 65.5%, 而 CYP2C19 基因代谢类型单独预测脑梗死患者 CR 的曲线下面积为 0.641, 灵敏度和特异度分别为 67.3%和 56.9%, 联合预测模型的曲线下面积与 CYP2C19 基因代谢类型的曲线下面积比较差异有统计学意义($P<0.05$)。**结论** CYP2C19 基因多态性联合生化指标有助于预测脑梗死患者 CR 的发生, 尤其对于 CR 而 CYP2C19 基因代谢型表现为正常代谢的患者有较好的预测价值。

关键词: CYP2C19 基因多态性; 氯吡格雷抵抗; 脑梗死; 生化指标

DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2024.23.003

中图法分类号: R446.1

文章编号: 1673-4130(2024)23-2829-05

文献标志码: A

Value of CYP2C19 gene polymorphism combined with biochemical indicators in predicting clopidogrel resistance in patients with cerebral infarction*

CHEN Kelin¹, LIU Jiarong², LIU Ziwei¹, WANG Yufei¹, LI Siwen¹,
ZHOU Jin¹, LIU Shujing¹, ZHANG Guojun^{1△}

1. Department of Clinical Laboratory, Beijing Tiantan Hospital, Capital Medical University/Beijing Engineering Research Center of Immunological Reagents Clinical Research/NMPA Key Laboratory for Quality Control of In Vitro Diagnostics, Beijing 100070, China; 2. Clinical Diagnosis College, Capital Medical University, Beijing 100070, China

Abstract: Objective To study the value of CYP2C19 gene polymorphism combined with biochemical indicators in predicting clopidogrel resistance (CR) in patients with cerebral infarction. **Methods** A total of 387 patients with cerebral infarction admitted to Beijing Tiantan Hospital, Capital Medical University from January 2021 to December 2023 were selected as the research subjects. According to the test results of platelet aggregation test-adenosine diphosphate(PAgT-ADP) after admission, the patients with cerebral infarction were divided into clopidogrel effective group (PAgT-ADP $\leq$ 43%) and CR group (PAgT-ADP $>$ 43%). The distribution of CYP2C19 genotype in patients with cerebral infarction were observed. The age, gender and biochemical indicators, including urea, creatinine (Cr), uric acid (UA), alanine aminotransferase (ALT), aspartate amin-

* 基金项目: 北京市高层次公共卫生技术人才建设项目培养计划(2022-2-013)。

作者简介: 陈柯霖, 女, 副主任医师, 主要从事分子生物学方向的研究。 △ 通信作者, E-mail: tiantanzgj@163.com。

otransferase (AST), total bilirubin (TBIL), direct bilirubin (DBIL), indirect bilirubin (IBIL), lactate dehydrogenase (LDH), triglycerides (TG), total cholesterol (CHO), high-density lipoprotein cholesterol (HDL), low-density lipoprotein cholesterol (LDL), homocysteine (Hcy), of the two groups were retrospectively analyzed. Single factor analysis was conducted on statistical indicators, and a combined prediction model was constructed through multivariate Logistic regression analysis. Receiver operating characteristic (ROC) curve was plotted to analyze the efficacy of CYP2C19 gene metabolic types alone and in combination with biochemical indicators for predicting CR in patients with cerebral infarction. **Results** The gender, Cr, TBIL, DBIL, IBIL, Hcy and CYP2C19 gene metabolic types showed statistically significant differences between the CR group and the clopidogrel effective group ($P<0.05$). Multivariate Logistic regression analysis showed that Cr, ALT, AST, TBIL, DBIL, IBIL, CHO, LDL and CYP2C19 gene metabolic types were independent predictors of CR ($P<0.05$). ROC curve analysis results showed that the area under the curve of the combined prediction model for predicting CR in patients with cerebral infarction was 0.720, and the sensitivity and the specificity were 71.1% and 65.5%, respectively. The area under the curve of the CYP2C19 gene metabolic types for predicting CR in patients with cerebral infarction alone was 0.641, and the sensitivity and the specificity were 67.3% and 56.9%, respectively. There was a statistically significant difference in the area under the curve between the combined prediction model and the CYP2C19 gene metabolic type alone ($P<0.05$). **Conclusion** The combination of CYP2C19 gene polymorphism and biochemical indicators is helpful in predicting the occurrence of CR in patients with cerebral infarction, and has good predictive value especially for patients with CR and CYP2C19 gene metabolism showing normal metabolism.

Key words: CYP2C19 gene polymorphism; clopidogrel resistance; cerebral infarction; biochemical indicators

脑梗死(CI)又称缺血性卒中(IS),其是因各种原因所致的局部脑组织区域血液供应障碍致脑组织缺血缺氧性病变坏死,进而在临床表现出对应神经功能缺失的一种常见脑血管疾病。临床上,氯吡格雷是脑梗死患者常用的抗血小板药物^[1]。但有研究表明,血小板对氯吡格雷的反应在人群中存在差异^[2]。部分患者在接受氯吡格雷治疗期间,还可发生支架内血栓形成、心肌梗死等复发性缺血事件,这种血小板聚集抑制失败的情况被称为氯吡格雷抵抗(CR)或血小板高反应性^[3]。目前研究表明,携带 CYP2C19 * 2 或 * 3 等位基因会导致 CR 的发生^[4],但 CYP2C19 基因多态性仅可以解释 CR 的一小部分原因,国内外相关研究表明,CR 可能受种族^[5]、性别、年龄、体质指数(BMI)、基因多态性^[6-7]、药物相互作用^[8]、糖尿病^[9]等多种因素影响,其确切机制目前尚不清楚。本研究拟通过筛选和纳入可能与 CR 相关的实验室指标,利用多因素 Logistic 回归分析建立联合预测模型并通过受试者工作特征(ROC)曲线验证,旨在为预测脑梗死患者 CR 提供参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2021 年 1 月至 2023 年 12 月在北京中医药大学附属北京天坛医院神经内科住院治疗并确诊为脑梗死的 387 例患者,分为氯吡格雷有效组(174 例)和 CR 组(213 例)。纳入标准:(1)在院行头颅检查 CT 或 MRI 确诊为 CI;(2)无其他神经系统疾病及颅脑疾病;(3)采用氯吡格雷抗血小板治疗或阿司匹林联合氯吡格雷双重抗血小板治疗(入院后首次

给药氯吡格雷负荷剂量 300 mg,随后每天 75 mg,持续 3 个月;阿司匹林负荷剂量 100 mg,随后每天 75 mg,持续 21 d)。排除标准:(1)合并自身免疫性疾病;(2)合并肿瘤;(3)严重肝、肾、心脏功能障碍或其他全身性疾病^[10]。本研究已获得首都医科大学附属北京天坛医院伦理委员会批准(伦理审批号:KY2024-102-03),所有纳入患者均签署知情同意书。

1.2 仪器与试剂 采用日立 LABOSPECT 008/008AS 全自动生化分析仪及其配套试剂检测尿素(Urea)、肌酐(Cr)、尿酸(UA)、丙氨酸氨基转移酶(ALT)、天门冬氨酸氨基转移酶(AST)、总胆红素(TBIL)、直接胆红素(DBIL)、间接胆红素(IBIL)、乳酸脱氢酶(LDH)、三酰甘油(TG)、总胆固醇(CHO)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、同型半胱氨酸(Hcy)等生化指标水平;采用罗氏 LightCycle 480 荧光定量 PCR 仪,武汉友芝友医疗科技股份有限公司人类 CYP2C19 基因检测试剂盒(PCR-荧光探针法)检测 CYP2C19 基因分型;采用泰利康信 LBY-NJ4A 全自动血小板聚集仪及其配套试剂检测血小板聚集率;采用迈瑞 CAL8000 全自动血液细胞分析流水线系统及其配套试剂检测血小板分布宽度(PDW)。

1.3 方法

1.3.1 标本采集 收集所有患者入院后首次实验室检查结果共 17 项,其中血常规及 CYP2C19 基因检测标本需使用紫帽 EDTA 抗凝采血管采集患者清晨空腹外周静脉血 2 mL;生化检测标本使用黄帽采血管

采集患者清晨空腹外周静脉血 3.5 mL,3 000 r/min 离心 10 min,取分离胶上层血清。

1.3.2 纳入指标 回顾性分析患者的年龄、性别等基本信息及患者就诊后给予治疗前首次实验室指标,包括血小板聚集试验-二磷酸腺苷(PAgT-ADP)、Urea、Cr、UA、ALT、AST、TBIL、DBIL、IBIL、LDH、TG、CHO、HDL、LDL、Hcy、PDW、CYP2C19 基因分型等。CYP2C19 * 2、* 3 是失功能等位基因,* 17 是增强功能等位基因,据此本研究根据不同等位基因功能缺失把 CYP2C19 基因分型对氯吡格雷的代谢影响分为 4 种代谢类型:(1)快代谢型,没有携带 * 2、* 3、* 17 等位基因的野生型(* 1/* 1);(2)中间代谢型,携带 * 2、* 3 其中一个失功能等位基因(* 1/* 2、* 1/* 3、* 2/* 17);(3)慢代谢型,同时携带 * 2、* 3 两个失功能等位基因(* 2/* 2、* 2/* 3、* 3/* 3);(4)超快代谢型,携带 * 17 增强功能等位基因(* 1/* 17)^[11]。

1.3.3 CR 标准 PAgT-ADP≥43%为 CR 组,PAgT-ADP%<43%为氯吡格雷有效组^[12]。

1.4 统计学处理 采用 SPSS26.0 统计软件进行数据处理及统计分析。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,组间比较采用独立样本 *t* 检验,非正态分布的计量资料以 $M(P_{25},P_{75})$ 表示,组间比较采用 Mann-Whitney *U* 检验;计数资料以频数或百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验。对统计指标进行单因素分析,将单因素分析中差异有统计学意义的指标与文献报道^[13-18]中与 CR 密切相关的指标纳入多因素 Logistic 回归分析,通过多因素 Logistic 回归分析构建联合预测模型;采用 ROC 曲线分析 CYP2C19 基因代谢类型单独及联合预测模型对脑梗死患者 CR 的评估效能,采用 Delong 检验比较曲线下面积(AUC)。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 CYP2C19 基因分型分布情况 本研究回顾性分析了 387 例脑梗死患者的 CYP2C19 基因检测结果,结果显示,中间代谢型占比最高,为 43.41%;快代谢型占 40.05%;慢代谢型和超快代谢型占比较少,只占到总体的 13.18%和 3.36%。见表 1。

2.2 单因素差异分析 氯吡格雷有效组与 CR 组性别、CYP2C19 基因代谢类型、Cr、TBIL、DBIL、IBIL、Hcy 比较差异均有统计学意义($P<0.05$),见表 2。

表 1 脑梗死患者 CYP2C19 基因分型分布情况

代谢类型	基因型	<i>n</i>	占比(%)
快代谢型	* 1/* 1	155	40.05
中间代谢型	* 1/* 2	148	38.24
	* 1/* 3	19	4.91
	* 2/* 17	1	0.26
慢代谢型	* 2/* 2	40	10.34

续表 1 脑梗死患者 CYP2C19 基因分型分布情况

代谢类型	基因型	<i>n</i>	占比(%)
	* 2/* 3	10	2.58
	* 3/* 3	1	0.26
超快代谢型	* 1/* 17	13	3.36

表 2 单因素差异分析[*n*(%)或 $\bar{x}\pm s$ 或 $M(P_{25},P_{75})$]

项目	氯吡格雷有效组 (<i>n</i> =174)	CR 组 (<i>n</i> =213)	<i>P</i>
性别			0.012
男	147(84.5)	158(74.2)	
女	27(15.5)	55(25.8)	
年龄	58.95±11.28	60.49±10.45	0.165
尿素	5.30(4.50,6.62)	5.40(4.40,6.30)	0.533
Cr	68.19±21.07	63.52±16.93	0.016
Urea	328.02±89.37	324.81±91.41	0.730
ALT	16.55(11.57,25.00)	18.50(13.40,27.80)	0.190
AST	17.35(14.25,22.32)	17.70(14.40,21.25)	0.317
TBIL	13.37(10.18,17.74)	12.27(9.05,15.74)	0.011
DBIL	3.86(3.05,5.13)	3.56(2.52,4.75)	0.007
IBIL	9.45(7.00,12.65)	8.60(6.30,11.50)	0.018
CHO	3.97±1.09	3.95±1.06	0.856
HDL-C	1.11±0.24	1.14±0.22	0.293
LDL-C	2.41±0.93	2.33±0.92	0.386
LDH	172.00±34.70	170.87±37.45	0.760
TG	1.30(0.98,1.65)	1.37(1.03,1.80)	0.179
Hcy	13.24(10.75,16.99)	12.50(10.19,15.47)	0.035
PDW	16.08±1.21	16.10±0.36	0.827
CYP2C19 基因代谢类型			<0.001
快代谢型	92(52.87)	62(29.11)	
中间代谢型	65(37.36)	103(48.36)	
慢代谢型	10(5.75)	41(19.25)	
超快代谢型	7(4.02)	7(3.20)	

2.3 多因素 Logistic 回归分析 多因素 Logistic 回归分析结果显示,CYP2C19 基因代谢类型、Cr、ALT、AST、TBIL、DBIL、IBIL、LDL-C 和 CHO 为 CR 的独立预测因子($P<0.05$),见表 3。

表 3 多因素 Logistic 回归分析

项目	β	<i>SE</i>	<i>P</i>	<i>OR</i>	95% <i>CI</i>
Cr	-0.012	0.006	0.042	0.988	0.976~1.000
ALT	0.021	0.011	0.042	1.022	1.000~1.043
AST	-0.047	0.020	0.022	0.954	0.917~0.993
TBIL	-0.085	0.040	0.033	0.919	0.850~0.993

续表 3 多因素 Logistic 回归分析					
项目	β	SE	P	OR	95%CI
DBIL	0.084	0.040	0.034	1.088	1.006~1.176
IBIL	0.085	0.040	0.033	1.089	1.007~1.177
CHO	1.259	0.454	0.007	3.522	1.417~8.753
LDL-C	-1.586	0.533	0.003	0.205	0.072~0.583
CYP2C19 基因代谢类型	-0.716	0.157	<0.001	0.489	0.359~0.664
常量	2.303	0.979	0.019	10.004	—

注：—表示无数据。

2.4 模型评估及 ROC 曲线 将“CYP2C19 基因代谢类型、Cr、ALT、AST、TBIL、DBIL、IBIL、LDL-C 和 CHO”纳入联合预测模型,分别绘制“CYP2C19 基因代谢类型”和“联合预测模型”的 ROC 曲线,CYP2C19 基因代谢类型单独预测脑梗死患者 CR 的 AUC 为 0.646,联合预测模型的 AUC 为 0.720,二者比较差异有统计学意义($P<0.05$),见表 4。

表 4 CYP2C19 基因代谢类型与联合预测模型的 ROC 曲线分析						
项目	AUC	SE	P	95%CI	灵敏度 (%)	特异度 (%)
CYP2C19 基因代谢类型	0.646	0.028	<0.001	0.592~0.701	67.3	56.9
联合预测模型	0.720	0.026	<0.001	0.669~0.771	71.1	65.5

3 讨 论

氯吡格雷是一种治疗脑梗死的常用药,但部分患者在接受氯吡格雷治疗期间,还可发生支架内血栓形成、心肌梗死等复发性缺血事件,这种血小板聚集抑制失败的情况被称为 CR^[3]。CR 可以从以下两方面进行定义,(1)临床抵抗:患者在规律服用治疗剂量后出现新的血管事件;(2)实验室抵抗:通过实验室检测发现氯吡格雷并未有效抑制血小板聚集。目前,关于 CR 尚无统一的判断标准,其潜在机制涉及临床、遗传、药物相互作用、病理生理等多方面。有研究表明,CYP2C19 基因分型、Cr、血糖、Hcy、TG 水平等因素均与 CR 相关,但也有许多研究结论与其相悖^[13],因此,笔者基于以往的研究结果^[13-18],纳入较为全面的实验室指标进行分析,以期尽早识别高 CR 风险患者,避免对患者使用反应性差的药物,提高患者的治疗效果。

CYP2C19 是 CYP450 家族中重要的药物代谢酶之一,可影响如氯吡格雷、地西泮等众多临床常用关键药物的代谢。CYP2C19 基因野生型为 *1/*1,中国人群中常见的等位基因为 CYP2C19 *2、*3、*17 型。其中 CYP2C19 *2、CYP2C19 *3 型会通过引起由基因编码的酶活性减弱导致活性产物生成减少或

丧失,从而导致 CR 的发生^[13]。但其作为一种从遗传学角度诊断患者是否易发生 CR 的辅助方法,并不能作为解释 CR 发生的全部原因。有研究表明,发生 CR 与患者的性别、年龄、肝脏及肾脏功能、高血压、糖尿病、高脂血症、高同型半胱氨酸血症等具有相关性,即 CYP2C19 基因代谢类型虽然为野生型,但仍存在表型转换和暂时性的代谢不良或代谢过度的情况^[12],单一依据 CYP2C19 基因检测结果诊断 CR 容易造成漏诊。

本研究中,氯吡格雷有效组与 CR 组性别比较差异有统计学意义($P<0.05$),与 BREET 等^[14]的研究结论类似。女性发生 CR 的概率高于男性,且抗血小板治疗效果较男性更差,原因可能与女性血小板计数及反应性更高相关,也可能与激素机制有关^[15]。本研究结果显示,肝功能指标(ALT、AST、TBIL、DBIL、IBIL)为 CR 的独立预测因子,之前有报道指出,肝脏中 CYP450 系统相关的药物代谢随着年龄的增长而降低,CYP450 功能的下降,使氯吡格雷转化为活性形式的比例降低,从而削弱了氯吡格雷的治疗疗效^[16]。本研究还发现,氯吡格雷有效组 Cr 水平显著高于 CR 组,说明 Cr 水平升高是 CR 的保护因素,Cr 是评估肾功能的重要指标之一,而肾功能不全可能影响药物的排泄和体内药物浓度,一项针对终末期肾病患者的研究表明,肾功能受损时患者白细胞内的 CYP2C19 表达受到严重抑制,CYP2C19 表达降低者占全部的 77%^[17],同时有其他研究表明,肾功能受损会对人体 CYP2C19 的表达造成负面影响。经证实肾功能受损患者的非肾脏药物代谢(肝脏和肠道)也会降低,从而导致药物暴露发生显著变化^[18]。

基于以上,本研究中纳入了 ALT、AST、TBIL、DBIL、IBIL 等肝功能指标,单因素分析结果显示,氯吡格雷有效组与 CR 组 TBIL、DBIL、IBIL 水平比较差异有统计学意义($P<0.05$),而 ALT 和 AST 尽管在单因素分析中差异无统计学意义,但二者作为反映肝脏功能的重要指标,也被纳入多因素 Logistic 回归分析中。Urea、Cr、UA 作为反映肾脏功能的指标同样被纳入本研究,其中只有 Cr 为 CR 的独立预测因子,由此可见肝脏、肾脏功能指标可能成为提示脑梗死患者 CR 的因素,本研究基于与脑梗死患者发生 CR 相关的实验室指标,联合 CYP2C19 基因代谢类型绘制 ROC 曲线,结果表明联合预测模型的 AUC 为 0.720,且联合预测模型的灵敏度和特异度分别为 71.1%和 65.5%,均高于 CYP2C19 基因代谢类型单独预测。

综上所述,对接受氯吡格雷治疗的脑梗死患者来说,采用 CYP2C19 基因代谢类型联合生化指标判断 CR 具有较好的预测效能,尤其对于 CR 而 CYP2C19 基因代谢型表现为正常代谢的患者有较好的预测价值。但本研究存在一些局限性:(1)统计的样本量较

小,无法对人群状况进行评估分析,可能造成统计学上的误差;(2)未将可以评价肝脏功能、肾脏功能及血小板情况的数据统计完全,应将血胱抑素 C、血小板计数等检测结果纳入统计范围内;(3)患者入院后所做检测项目因人而异,未能收集到每例样本的所有数据,可能会对结果及概率预测造成影响,导致联合指标的诊断效能提升并不明显;(4)由于样本量较小且遵循医嘱定期回访的患者较少,未能进行验证试验。

参考文献

[1] JOHNSTON S C, EASTON J D, FARRANT M, et al. Clopidogrel and aspirin in acute ischemic stroke and high-risk TIA[J]. N Engl J Med, 2018, 379(3): 215-225.

[2] MICHELSON A D, BHATT D L. How I use laboratory monitoring of antiplatelet therapy[J]. Blood, 2017, 130(6): 713-721.

[3] AKKAIF M A, DAUD N A A, SHA'ABAN A, et al. The role of genetic polymorphism and other factors on clopidogrel resistance (CR) in an Asian population with coronary heart disease (CHD)[J]. Molecules, 2021, 26(7): 6-14.

[4] SILLER-MATULA J M, DELLE-KARTH G, LANG I M, et al. Phenotyping *vs.* genotyping for prediction of clopidogrel efficacy and safety: the PEGASUS-PCI study[J]. JTH, 2012, 10(4): 529-542.

[5] NGUYEN A B, CAVALLARI L H, ROSSI J S, et al. Evaluation of race and ethnicity disparities in outcome studies of CYP2C19 genotype-guided antiplatelet therapy[J]. Front Cardiovasc Med, 2022, 9: 991646.

[6] CHANG R, ZHOU W, YE Y, et al. Relationship between CYP2C19 polymorphism and clopidogrel resistance in patients with coronary heart disease and ischemic stroke in China[J]. Gen Res, 2022, 2022: 1901256.

[7] 尹书会, 曹清禹, 张倩, 等. 细胞色素 P4502C19 快代谢基因型缺血性卒中患者氯吡格雷抵抗的影响因素分析[J]. 中国脑血管病杂志, 2022, 19(2): 109-115.

[8] EL ROUBY N, LIMA J J, JOHNSON J A. Proton pump inhibitors: from CYP2C19 pharmacogenetics to precision medicine[J]. Expert Opin Drug Met, 2018, 14(4): 447-

460.

[9] CAPODANNO D, ANGIOLILLO D J. Antithrombotic therapy for atherosclerotic cardiovascular disease risk mitigation in patients with coronary artery disease and diabetes mellitus[J]. Circulation, 2020, 142(22): 2172-2188.

[10] 王拥军, 李子孝, 谷鸿秋, 等. 中国卒中报告 2020(中文版)[J]. 中国卒中杂志, 2022, 17(5): 433-447.

[11] 和传波, 李全, 叶益聪, 等. 氯吡格雷抵抗及 CYP2C19 基因型对 ACS 患者 PCI 术后临床预后的影响[J]. 中华心血管病杂志, 2020, 48(9): 765-771.

[12] SILVA F B, ALMEIDA JUNIOR G L, NENO A, et al. Resistance to clopidogrel: prevalence and associate variables[J]. Arq Bras Cardiol, 2012, 99(6): 1135-1141.

[13] MO Y, LU Y, GUO F, et al. Analysis of CYP2C19 gene polymorphism and influencing factors of pharmacological response of clopidogrel in patients with cerebral infarction in Zhejiang, China[J]. Front Cardiovasc Med, 2023, 10: 1020593.

[14] BREET N J, SLUMAN M A, VAN BERKEL M A, et al. Effect of gender difference on platelet reactivity[J]. Neth Heart J, 2011, 19(11): 451-457.

[15] LI J, WANG Y, LI H, et al. Homocysteine level predicts response to dual antiplatelet in women with minor stroke or transient ischemic attack: subanalysis of the CHANCE trial[J]. Arterioscl Throm Vas, 2020, 40(3): 839-846.

[16] LIM I H, LEE S J, SHIN B S, et al. Ilaprazole and clopidogrel resistance in acute stroke patients[J]. Biomedicines, 2022, 10(6): 1366.

[17] DÉRI M T, KISSÁ F, TÓTH K, et al. End-stage renal disease reduces the expression of drug-metabolizing cytochrome P450s[J]. Pharmacol Rep, 2020, 72(6): 1695-1705.

[18] LEE Y C, LIAO Y C, LIN C J, et al. Baseline P2Y12 reactivity, kidney function, and CYP2C19 genotype determine clopidogrel responsiveness in acute stroke[J]. Sci Rep, 2023, 13(1): 80-85.

(收稿日期: 2024-07-19 修回日期: 2024-09-18)

(上接第 2828 页)

[20] 侯英娟, 马雪梅, 李亚娟, 等. 探讨脑脊液细胞学检测与病毒抗体检测在病毒性脑膜炎诊断中的临床价值[J]. 贵州医药, 2023, 47(4): 604-605.

[21] ASAKURA M, MIZUTANI Y, SHIMA S, et al. Elevated cerebrospinal fluid IgG index in herpes simplex encephalitis post-HSV-1 clearance: a preliminary study[J]. J Med Virol, 2024, 96(8): e29850.

[22] WANG L, SHAO C, YANG C, et al. Association of anti-

gangliosides antibodies and anti-CMV antibodies in Guillain-Barre syndrome[J]. Brain Behav, 2017, 7(5): e00690.

[23] SAUVE F, NAMPOOTHIRI S, CLARKE S A, et al. Long-COVID cognitive impairments and reproductive hormone deficits in men may stem from GnRH neuronal death[J]. EBioMedicine, 2023, 96: 104784.

(收稿日期: 2024-07-31 修回日期: 2024-10-14)