

阿司匹林联合氯吡格雷可降低携带CYP2C19*2功能减退等位基因的缺血性卒中患者早期神经功能恶化的风险

曾涛¹, 王淳^{2*}, 易兴阳², 王晓明¹, 卿婷², 周强³, 林静³

¹川北医学院附属医院, 四川 南充

²德阳市人民医院神经内科, 四川 德阳

³温州医科大学附属第三医院神经内科, 浙江 温州

Email: *wchtl@163.com

收稿日期: 2021年4月18日; 录用日期: 2021年5月18日; 发布日期: 2021年5月26日

摘要

目的: 探讨急性缺血性卒中(Ischemic Stroke, IS)患者CYP2C19*2基因多态性与早期神经功能恶化(Early neurological deterioration, END)及抗血小板治疗预防END的相关性。方法: 连续纳入570例急性IS患者随机分配到阿司匹林加氯吡格雷组(双抗组, 284例)或阿司匹林组(单抗组, 286例)。检测治疗前和治疗后7~10天血小板聚集率和血小板-白细胞聚集率, 采用质谱法检测CYP2C19*2(rs4244285)基因型。原发终点为入院10天内END。结果: 121例(21.2%)发生END。CYP2C19*2功能降低等位基因与END高发生率相关(携带者为26.8%, 非携带者为16.6%, $P = 0.004$)。双抗组END发生率低于单抗组(17.6%:24.8%, $P = 0.032$)。分层分析显示, 对于CYP2C19*2功能降低等位基因携带者, 双抗治疗比单抗治疗更有效降低END(18.8%:34.9%, $P = 0.006$)。对于非携带者, 双抗治疗组和单抗治疗组之间END发生率无显著差异(16.7%:16.6%, $P = 0.998$)。结论: 阿司匹林加氯吡格雷治疗可降低携带CYP2C19*2功能降低等位基因IS患者END发生率。

关键词

早期神经功能恶化, 缺血性卒中, 氯吡格雷, CYP2C19*2基因多态性, 双联抗血小板治疗

Aspirin Plus Clopidogrel May Reduce the Risk of Early Neurologic Deterioration in Ischemic Stroke Patients Carrying CYP2C19*2 Reduced-Function Alleles

*通讯作者。

文章引用: 曾涛, 王淳, 易兴阳, 王晓明, 卿婷, 周强, 林静. 阿司匹林联合氯吡格雷可降低携带 CYP2C19*2 功能减退等位基因的缺血性卒中患者早期神经功能恶化的风险[J]. 国际神经精神科学杂志, 2021, 10(2): 65-73.

DOI: 10.12677/ijpn.2021.102009

Tao Zeng¹, Chun Wang^{2*}, Xinyang Yi², Xiaoming Wang¹, Ting Qing², Qiang Zhou³, Jing Lin³

¹Affiliated Hospital of North Sichuan Medical College, Nanchong Sichuan

²Department of Neurology, People's Hospital of Deyang City, Deyang Sichuan

³Department of Neurology, The Third Affiliated Hospital of Wenzhou Medical University, Wenzhou Zhejiang

Email: *wchtl@163.com

Received: Apr. 18th, 2021; accepted: May 18th, 2021; published: May 26th, 2021

Abstract

Objectives: The aim of this study was to investigate the association between CYP2C19*2 variants and early neurological deterioration (END), and the effectiveness of antiplatelet therapy for prevention of END according to CYP2C19*2 genotypes in patients with ischemic stroke (IS). **Methods:** 570 IS patients were randomly assigned to clopidogrel plus aspirin group ($n = 284$) or aspirin alone group ($n = 286$). Platelet aggregation and platelet-leukocyte aggregates were measured before and after 7~10 days of treatment. CYP2C19*2 (rs4244285) genotypes were examined using mass spectrometry. The primary outcome was END during the 10 days of admission. **Results:** Among the 570 patients, 121 (21.2%) patients suffered from END. Carriers of CYP2C19*2 reduced-function alleles were associated with higher incidence of END (26.8% in carriers vs. 16.6% in noncarriers, $P = 0.004$). The incidence of END was lower in the clopidogrel plus aspirin group than in the aspirin alone group (17.6 vs. 24.8%, $P = 0.032$). Stratified analyses revealed that clopidogrel plus aspirin could be more effective in reducing END than aspirin alone for carriers of CYP2C19*2 reduced-function alleles (18.8 vs. 34.9%, $P = 0.006$). However, there was no significant difference in incidence of END between dual therapy group and monotherapy group for noncarriers (16.7 vs. 16.6%, $P = 0.998$). **Conclusions:** Dual therapy with clopidogrel and aspirin may be adequate for prevention of END in carriers of CYP2C19*2 reduced-function alleles, but not for noncarriers.

Keywords

Early Neurological Deterioration, Ischemic Stroke, Clopidogrel, CYP2C19*2 Gene Polymorphism, Dual Antiplatelet Therapy

Copyright © 2021 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

早期神经功能恶化(Early neurological deterioration, END)在急性缺血性卒中(ischemic stroke, IS)患者中发生率高, 并与死亡率和功能预后密切相关[1] [2] [3]。因此, 预防急性 IS 患者 END 的发生十分重要。血小板活化在 IS 的发病中起着关键作用[4]。因此, 目前指南推荐 IS 患者使用抗血小板治疗, 如氯吡格雷和阿司匹林[5] [6] [7]。我们既往的研究表明, 在卒中后的前 30 天, 阿司匹林联合氯吡格雷治疗在减少缺血性卒中复发方面更有效[8] [9]。有研究表明, 接受氯吡格雷治疗的 IS 患者中, CYP2C19*2 功能降低等位基因携带者与非携带者相比, 对氯吡格雷的反应性差, 脑梗死复发风险较高[10] [11] [12]。但 CYP2C19*2 基因型、双联抗血小板治疗和 END 之间的关系尚不清楚。本研究旨在探

讨 CYP2C19*2 基因多态性与 END 之间的关系,并分层分析评估对携带 CYP2C19*2 功能降低等位基因的急性 IS 患者阿司匹林联合氯吡格雷是否比单独使用阿司匹林更有效地降低 END 风险[8],以指导临床更好预防 END 的发生。

2. 对象和方法

2.1. 研究对象

为 2009 年 8 月至 2011 年 12 月首次发病、NIHSS 评分 < 15 分、发病 48 小时内入住温州医科大学第三附属医院和德阳市人民医院、新 TOAST 分型为动脉粥样硬化型脑梗死患者。具体纳入标准和排除标准参见我们之前的文献描述[8]。共纳入符合标准患者 570 例。

2.2. 方法

1) 资料收集:对于每个患者,入院时及入院后 10 天内每天由经过标准化培训的临床医师使用美国国立卫生研究院的卒中量表(National Institutes of Health Stroke Scale, NIHSS)对患者进行评分[13] [14]。病情恶化时进行额外的 NIHSS 评分。将入组患者采用随机数码表的单纯随机方法随机分为阿司匹林联合氯吡格雷治疗组(双抗治疗组; $n = 284$)或阿司匹林治疗组(单抗治疗组; $n = 286$)。单抗治疗组的患者入院当天至第 30 天服用阿司匹林每天 200 毫克,之后每天 100 毫克。双抗治疗组患者入院当天至第 30 天每天服用 200 毫克阿司匹林和 75 毫克氯吡格雷,此后每天服用 75 毫克氯吡格雷。两组之间的基线特征和其他治疗方法没有显著差异。此外,两组症状性颈动脉狭窄(狭窄 $\geq 50\%$)的发生率也没有显著差异[单抗治疗组为 17.8% (51/286),双抗治疗组为 18.7% (53/284), $P = 0.82$]。对入组患者各种危险因素的数据进行记录。

2) CYP2C19*2 单核苷酸多态性(SNPs)检测:用质谱法检测 CYP2C19*2 基因型[11]。

3) 血小板活化指标检测:入院时和治疗 7~10 天后,使用 FC 500 MPC 流式细胞仪直接荧光标记测量血小板-白细胞聚集率(Beckman Coulter Ltd., Krefeld, Germany)。用光学比浊法测定血小板聚集率。具体检测程序和方法参见我们以前文献描述[3] [8]。

2.3. 终点指标

1) 原发终点:END, END 定义为入院后 10 天内 NIHSS 评分增加 ≥ 2 分,排除出血转化、另一血管区域的新梗塞、颅内出血(ICH)、低血压、低血糖、心脏并发症、发热或感染所致的加重[1] [3]。

2) 次要终点:入院后 10 天内新发心肌梗塞、新发脑梗死和因心血管事件死亡等。

3) 安全终点:入院后 10 天内发生的颅内外出血事件。

终点事件采用盲法评估,即评估者对分组和 CYP2C19*2 SNPs 的结果不知情。

2.4. 统计学方法

采用 SPSS 16.0 统计软件进行统计分析,单抗和双抗治疗组之间、有无 END 患者之间基线特征的差异采用单变量方法分析,计数资料用百分比表示,组间比较采用 χ^2 检验;连续变量用 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较的正态分布资料用 t 检验,否则使用秩和检验。

根据单抗和双抗治疗组患者的基因型对 END 的生存分析用 Kaplan-Meier 曲线表述。采用 Cox 比例风险模型评价单抗和双抗治疗组 CYP2C19*2 基因型对 END 的影响。进入 Cox 模型以调整的协变量有:

1) 单因素分析中,两组比较 $P < 0.2$ 的变量; 2) 传统卒中危险因素。Cox 比例风险模型的结果用风险比(hazard ratio, HR)和 95%CI(置信区间)表示。所有检验均为双侧分析, P 值 < 0.05 具有统计学意义。

3. 结果

3.1. 终点事件

121 例(21.2%)患者发生 END, 其中 78.5%的患者(95/121)发生在入院后 48 小时内, NIHSS 评分增加的中位数(四分位距)为 4 (2~8)。16 例(2.8%)出现次要终点事件: 10 例新发梗死, 2 例死亡, 4 例心肌梗塞。21 例(3.7%)出现安全终点事件: 15 例无症状性出血转化, 1 例无症状性脑出血, 5 例颅外出血。与未发生 END 的患者相比, 发生 END 患者年龄更大、糖尿病比例高、入院时血小板聚集率和血小板白细胞聚集率更高(表 1)。双抗治疗组 50 例(17.6%)患者发生 END, 单抗治疗组 71 例(24.8%)患者发生 END。双抗治疗组的 END 发生率低于单抗治疗组($P = 0.032$, 表 2)。

Table 1. Comparison of baseline characteristics and platelet aggregation in patients with or without END
表 1. 有或无 END 患者的基线特征及血小板聚集率比较

	END 患者($n = 121$)	无 END 的患者($n = 449$)	P 值
年龄(岁)	70.9 ± 11.6	67.8 ± 15.2	0.015
男性(n, %)	69 (57.0)	244 (54.3)	0.624
高血压(n, %)	89 (73.6)	325 (72.4)	0.798
糖尿病(n, %)	58 (47.9)	157 (34.9)	0.008
入院时 NIHSS 评分	11.3 ± 4.2	11.5 ± 4.4	0.651
高脂血症(n, %)	87 (71.9)	321 (71.5)	0.998
院内治疗(n, %)			
溶栓	2 (1.7)	9 (2.0)	0.998
降血压药物	96 (79.3)	365 (81.3)	0.435
降血糖药物	60 (49.6)	183 (40.8)	0.089
他汀类药物	119 (98.3)	442 (98.4)	0.996
阿司匹林	71 (57.9)	215 (48.1)	0.032
阿司匹林加氯吡格雷	50 (42.1)	234 (51.9)	0.032
CYP2C19*2			
GG	52 (42.9)	261 (58.1)	0.004
AG + AA	69 (57.0)	188 (41.9)	0.004
入院时血小板聚集率(%)			
AA 诱导的血小板聚集率	90.8 ± 12.8	85.5 ± 18.7	<0.001
ADP 诱导的血小板聚集率	89.7 ± 13.4	84.6 ± 15.5	<0.001
入院时血小板 - 白细胞聚集(%)			
白细胞	25.8 ± 5.2	22.5 ± 4.8	<0.001
中性粒细胞	23.6 ± 5.7	21.3 ± 4.3	<0.001
单核细胞	32.2 ± 6.8	27.7 ± 7.1	<0.001
淋巴细胞	25.4 ± 5.9	23.2 ± 5.2	<0.001

注: END, 早期神经功能恶化; NIHSS, 美国国立卫生研究院卒中量表; AA, 花生四烯酸; ADP, 腺苷酸 5'-二磷酸。

3.2. CYP2C19*2 基因型、血小板聚集率和终点指标的关系

CYP2C19*2 基因型频率分布符合 Hardy-Weinberg 平衡($P > 0.05$)。单抗和双抗治疗组 CYP2C19*2 基

因型分布比较无统计学意义(表 2)。携带 CYP2C19*2 AG/AA (功能降低等位基因)和携带 CYP2C19*2 GG (野生型)的患者, END 发生率分别为 26.8% (69/257)和 16.6% (52/313) ($P = 0.004$, 表 1), 两组间次要终点和安全终点无显著性差异($P > 0.05$, 表 3)。无论是双抗治疗组还是单抗治疗组, CYP2C19*2 功能降低等位基因携带者的血小板聚集率和血小板 - 白细胞聚集率均显著高于非携带者(表 3)。

Table 2. Clinical outcomes and CYP2C19*2 genotype distribution of patients in the dual therapy and monotherapy groups
表 2. 双抗治疗组和单抗治疗组患者的终点事件和 CYP2C19*2 基因型分布

	单抗疗法($n = 286$)	双抗治疗($n = 284$)	P 值
早期神经系统恶化(n, %)	71 (24.8)	50 (17.6)	0.032
新发脑梗死(n, %)	5 (1.7)	5 (1.8)	0.997
心肌梗死(n, %)	2 (0.7)	2 (0.7)	0.999
死亡(n, %)	1 (0.3)	1 (0.4)	0.998
安全终点			
无症状 HT (n, %)	7 (2.4)	8 (2.8)	0.786
无症状 ICH (n, %)	0 (0.0)	1 (0.4)	0.297
颅内出血(n, %)	2 (0.7)	3 (1.1)	0.677
CYP2C19*2 (n, %)			
GG	157 (54.9)	156 (54.9)	0.999
AG + AA	129 (45.1)	128 (45.1)	0.999

注: HT, 出血转化; ICH, 颅内出血。

Table 3. Effect of CYP2C19*2 genotype on END and platelet activation in the dual therapy group and monotherapy group
表 3. CYP2C19*2 基因型对抗和双抗治疗组 END 和血小板活化的影响

	单抗		双抗	
	CYP2C19*2 GG ($n = 157$)	CYP2C19*2 AG/AA ($n = 129$)	CYP2C19*2 GG ($n = 156$)	CYP2C19*2 AG/AA ($n = 128$)
END(n, %)	26 (16.6)	45 (34.9)	26 (16.7)	24 (18.8)
AA 诱导的血小板聚集(%)				
入院时	85.6 ± 14.4	92.8 ± 15.3	84.9 ± 13.2	92.3 ± 11.9
7~10 天时	21.3 ± 9.6	33.7 ± 9.5	20.9 ± 7.6	24.2 ± 8.6
ADP 诱导的血小板聚集(%)				
入院时	86.3 ± 13.7	93.4 ± 14.7	85.8 ± 14.6	93.8 ± 12.5
7~10 天后	51.7 ± 11.4	72.5 ± 14.6	50.9 ± 15.3	58.7 ± 10.8
血小板 - 白细胞聚集(%)				
入院时白细胞	22.3 ± 4.3	26.8 ± 4.1	22.7 ± 3.9	27.1 ± 4.7
7~10 天后白细胞	16.1 ± 4.8	23.7 ± 4.5	15.7 ± 5.3	16.8 ± 6.2
入院时中性粒细胞	23.1 ± 3.9	27.1 ± 4.4	23.5 ± 4.2	27.3 ± 4.5
7~10 天后的中性粒细胞	17.2 ± 4.3	23.8 ± 4.3	17.8 ± 5.6	18.6 ± 6.1
入院时单核细胞	28.7 ± 6.2	35.5 ± 7.7	29.1 ± 7.2	33.8 ± 7.4
7~10 天后单核细胞	21.4 ± 4.9	31.7 ± 6.7	20.9 ± 5.4	23.9 ± 6.6
入院时淋巴细胞	22.6 ± 5.1	28.2 ± 6.2	22.4 ± 3.7	28.5 ± 5.6
7~10 天后淋巴细胞	19.3 ± 6.9	26.1 ± 5.3	18.9 ± 7.3	22.5 ± 5.5

注: END, 早期神经功能恶化; AA, 花生四烯酸; ADP, 二磷酸腺苷采用 t 检验, 与单抗组 CYP2C19*2 AG/AA 患者相比, $P < 0.05$ 。

3.3. CYP2C19*2 基因型、抗血小板治疗和终点指标的关系

分层分析显示, 非功能降低等位基因携带者双抗和单抗治疗组之间的 END 发生率没有显著差异 [16.7% (26/156)比 16.6% (26/157), $P = 0.998$] (表 3), 入院时或治疗 7~10 天后, 两组间血小板聚集率和血小板-白细胞聚集率也没有显著差异(均 $P > 0.05$, 表 3); 功能降低等位基因携带者双抗治疗组 END 发生率明显低于单抗治疗组 [18.8% (24/128)比 34.9% (45/129), $P = 0.006$] (表 3), 两组患者入院时血小板聚集率和血小板-白细胞聚集率无显著差异, 但双抗治疗组在治疗 7~10 天后血小板聚集率和血小板-白细胞聚集率显著低于单抗治疗组(均 $P < 0.05$, 表 3), 提示对于 CYP2C19*2 功能降低等位基因携带者, 阿司匹林联合氯吡格雷治疗比单用阿司匹林更能有效地减少 END 和抑制血小板活化。

Cox 比例风险模型显示, 在校正协变量后, 双抗治疗与携带至少一个 CYP2C19*2 功能降低等位基因 IS 患者的 END 低风险独立相关(HR: 0.78; 95%CI: 0.58~0.96; $P = 0.013$) (图 1(A); 表 4), 但不影响非携带者的 END 风险(HR: 1.01; 95%CI: 0.83~2.03; $P = 0.532$) (图 1(B); 表 4)。

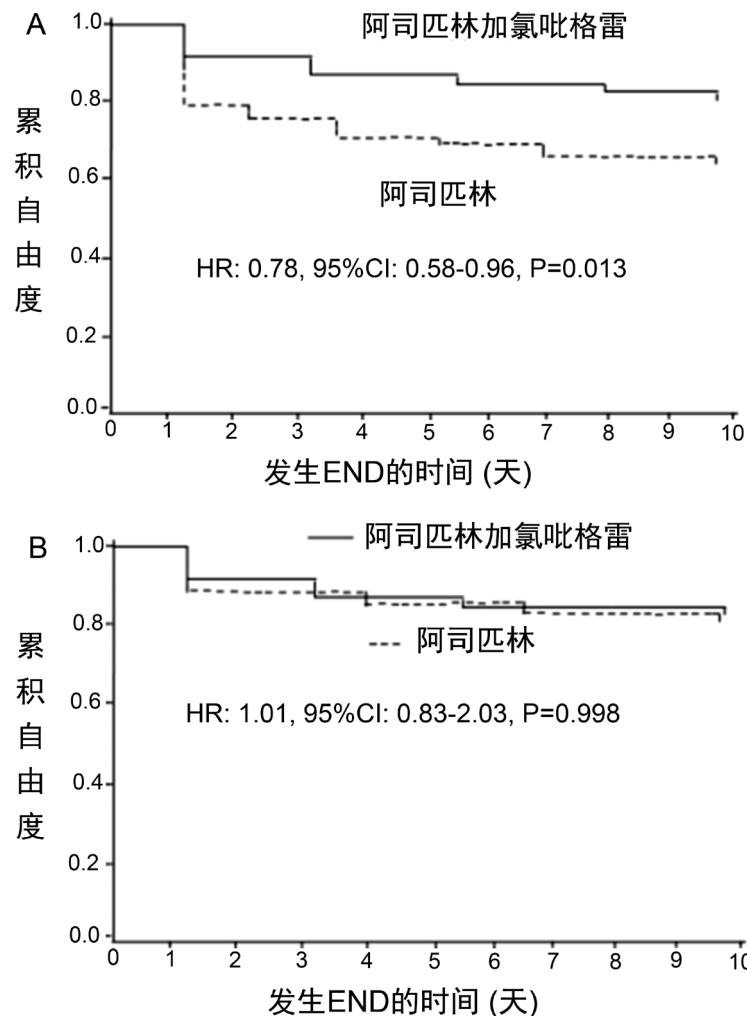


Figure 1. Kaplan-Meier analysis of cumulative freedom from END associated with antiplatelet treatment for carriers of CYP2C19*2 reduced-function allele (a) and noncarriers of CYP2C19*2 reduced-function allele (b). END, early neurological deterioration; HR, hazard ratio; CI, confidence interval

图 1. (A) 携带 CYP2C19*2 功能降低等位基因者抗血小板治疗相关终点累积自由度的 Kaplan-Meier 分析; (B) 非携带者抗血小板治疗相关终点累积自由度的 Kaplan-Meier 分析。END, 早期神经功能恶化; HR, 危险比; CI, 置信区间

Table 4. Multivariate Cox proportional hazards model assessing the risk of END with respect to the CYP2C19*2 genotype and use of aspirin or clopidogrel plus aspirin**表 4.** 多变量 Cox 比例风险模型评估与 CYP2C19*2 基因型和使用阿司匹林或阿司匹林联合氯吡格雷相关的 END 风险

	HR	95%CI	P 值
单变量模型			
非携带者			
阿司匹林	1.0	-	-
阿司匹林加氯吡格雷	0.98	0.56~1.86	0.998
携带者			
阿司匹林	1.0	-	-
阿司匹林加氯吡格雷	0.72	0.67~0.98	0.006
根据年龄、糖尿病、高血压、吸烟、高脂血症、心肌梗塞史进行调整后			
非携带者			
阿司匹林	1.0	-	-
阿司匹林加氯吡格雷	1.01	0.83~2.03	0.532
携带者			
阿司匹林	1.0	-	-
阿司匹林加氯吡格雷	0.78	0.58~0.96	0.013

注：END，早期神经功能恶化；HR，危险比；CI，置信区间。

4. 讨论

本研究中，21.2%的急性 IS 患者发生 END，CYP2C19*2 功能降低等位基因携带者与血小板活化和 END 的发生相关，阿司匹林联合氯吡格雷可以降低 CYP2C19*2 功能降低等位基因携带者 END 的发生率，但双抗治疗不影响非携带者 END 发生率。

氯吡格雷是一种无活性前体，需要通过细胞色素 P450 (CYP) 转化为活性代谢物才能发挥抗血小板作用。CYP2C19*2 编码 CYP 酶，可能影响氯吡格雷转化为其活性代谢物[15] [16] [17]。我们既往研究表明，CYP 基因的变异与氯吡格雷的反应及预后密切相关。因此，对这些患者应该调整抗血小板治疗方案。本研究分层分析显示，对于 CYP2C19*2 功能降低等位基因的携带者，阿司匹林加氯吡格雷在降低 END 风险和抑制血小板活化方面优于单独使用阿司匹林者。然而，双重抗血小板治疗并不影响非 CYP2C19*2 功能降低等位基因的携带者 END 发生率和血小板活化。这表明抗血小板治疗预防 END 的有效性可能与 CYP2C19*2 单核苷酸多态性有关。

阿司匹林和氯吡格雷有不同的药理机制，可以协同抑制血小板活化[18]。CYP2C19*2 不参与阿司匹林的药理学机制，不影响阿司匹林反应性和临床结局。因此，阿司匹林联合氯吡格雷可能预防携带 CYP2C19 功能降低等位基因的 IS 患者 END 发生。

本研究局限：1) 样本量偏小、随访时间短、两中心研究，因此，我们的发现有待于将来大样本和多中心研究证实。2) CYP2C19*2 SNPs 对血浆氯吡格雷及其活性代谢物水平有影响[16]，但本研究没有检测血浆氯吡格雷及其活性代谢物水平；3) 阿司匹林相关的基因多态性和氯吡格雷其他相关的基因多态性在本研究中未进行检测，不能排除这些基因多态性对 END 发生率的影响。

5. 结论

综上所述，急性动脉粥样硬化型脑梗死 END 发生率高。CYP2C19*2 功能降低等位基因的携带者与

END 的风险增高有关。阿司匹林联合氯吡格雷能更有效地降低 CYP2C19 功能降低等位基因携带者的 END 风险。我们的发现可能有助于指导精确和个性化的抗血小板治疗,降低 END 的风险。

6. 道德标准

研究方案由参与医院的伦理委员会根据赫尔辛基宣言规定的原则批准。获得了所有参与者的书面知情同意。

致 谢

感谢德阳市科学技术研究基金会(批准号 2014SZ035)和成都中医药大学科学研究基金会(批准号 YYZX1510)对本研究的部分资助。

基金项目

德阳市 2014 年度重点科学技术研究项目(2014SZ035);四川省卫生和计划生育委员会科研课题(140025)。

参考文献

- [1] Yi, X., Han, Z., Zhou, Q., Lin, J. and Liu, P. (2016) 20-Hydroxyeicosatetraenoic Acid as a Predictor of Neurological Deterioration in Acute Minor Ischemic Stroke. *Stroke*, **47**, 3045-3047. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.116.015146>
- [2] Vahidy, F.S., Hicks II, W.J., Acosta, I., Halleivi, H., Peng, H., Pandurengan, R., *et al.* (2014) Neurofluctuation in Patients with Subcortical Ischemic Stroke. *Neurology*, **83**, 398-405. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000000643>
- [3] Yi, X., Wang, C., Liu, P., Fu, C., Lin, J. and Chen, Y. (2016) Antiplatelet Drug Resistance Is Associated with Early Neurological Deterioration in Acute Minor Ischemic Stroke in the Chinese Population. *Journal of Neurology*, **263**, 1612-1629. <https://doi.org/10.1007/s00415-016-8181-5>
- [4] Marquardt, L., Ruf, A., Mansmann, U., Winter, R., Schuler, M., Buggle, F., Mayer, H., *et al.* (2002) Course of Platelet Activation Markers after Ischemic Stroke. *Stroke*, **33**, 2570-2574. <https://doi.org/10.1161/01.STR.0000034398.34938.20>
- [5] Kernan, W.N., Ovbiagele, B., Black, H.R., Bravata, D.M., Chimowitz, M.I., Ezekowitz, M.D., *et al.* (2014) Guidelines for the Prevention of Stroke in Patients with Stroke and Transient Ischemic Attack: A Guideline for Healthcare Professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*, **45**, 2160-2236. <https://doi.org/10.1161/STR.0000000000000024>
- [6] Powers, W.J., Rabinstein, A.A., Ackerson, T., Adeoye, O.M., Bambakidis, N.C., Becker, K., *et al.* (2018) 2018 Guidelines for the Early Management of Patients with Acute Ischemic Stroke: A Guideline for Healthcare Professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*, **49**, e46-e110.
- [7] Antithrombotic Trialists' Collaboration (2002) Collaborative Meta-Analysis of Randomised Trials of Antiplatelet Therapy for Prevention of Death, Myocardial Infarction, and Stroke in High Risk Patients. *BMJ*, **324**, 71-86. <https://doi.org/10.1136/bmj.324.7329.71>
- [8] Yi, X., Lin, J., Wang, C., Zhang, B. and Chi, W. (2014) A Comparative Study of Dual versus Monoantiplatelet Therapy in Patients with Acute Large-Artery Atherosclerosis Stroke. *Journal of Stroke & Cerebrovascular Diseases*, **23**, 1975-1981. <https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2014.01.022>
- [9] Wang, C., Yi, X., Zhang, B., Liao, D., Lin, J. and Chi, L. (2015) Clopidogrel plus Aspirin Prevents Early Neurologic Deterioration and Improves 6-Month Outcome in Patients with Acute Large Artery Atherosclerosis Stroke. *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis*, **21**, 453-461. <https://doi.org/10.1177/1076029614551823>
- [10] Wang, Y., Zhao, X., Lin, J., Li, H., Johnston, S.C., Lin, Y., *et al.* (2016) Association between CYP2C19 Loss-of-Function Allele Status and Efficacy of Clopidogrel for Risk Reduction among Patients with Minor Stroke or Transient Ischemic Attack. *JAMA*, **316**, 70-78. <https://doi.org/10.1001/jama.2016.8662>
- [11] Yi, X., Lin, J., Wang, Y., Zhou, Q., Wang, C., Cheng, W., *et al.* (2016) Association of Cytochrome P450 Genetic Variants with Clopidogrel Resistance and Outcomes in Acute Ischemic Stroke. *Journal of Atherosclerosis and Thrombosis*, **23**, 1188-1200. <https://doi.org/10.5551/jat.33290>
- [12] Pan, Y., Chen, W., Xu, Y., Yi, X., Han, Y., Yang, Q., *et al.* (2017) Genetic Polymorphisms and Clopidogrel Efficacy for

- Acute Ischemic Stroke or Transient Ischemic Attack: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Circulation*, **135**, 21-33. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.116.024913>
- [13] Lyden, P., Brott, T., Tilley, B., Welch, K.M., Mascha, E.J., Levine, S., *et al.* (1994) Improved Reliability of the NIH Stroke Scale Using Video Training. NINDS TPA Stroke Study Group. *Stroke*, **25**, 2220-2226. <https://doi.org/10.1161/01.STR.25.11.2220>
- [14] Lyden, P., Raman, R., Liu, L., Emr, M., Warren, M. and Marler, J. (2009) National Institutes of Health Stroke Scale Certification Is Reliable across Multiple Venues. *Stroke*, **40**, 2507-2511. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.108.532069>
- [15] Ingelman-Sundberg, M., Sim, S.C., Gomez, A., Rodriguez-Antona, C. (2007) Influence of cytochrome P450 Polymorphisms on Drug Therapies: Pharmacogenetic, Pharmacoeigenetic and Clinical Aspects. *Pharmacology & Therapeutics*, **116**, 496-526. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2007.09.004>
- [16] Mega, J.L., Close, S.L., Wiviott, S.D., Shen, L., Hockett, R.D., Brandt, J.T., *et al.* (2009) Cytochrome p-450 Polymorphisms and Response to Clopidogrel. *New England Journal of Medicine* **360**, 354-362. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0809171>
- [17] Singh, H., Cheng, J., Deng, H., Kemp, R., Ishizuka, T., Nasjletti, A., *et al.* (2007) Vascular Cytochrome P450 4A Expression and 20-Hydroxyeicosatetraenoic Acid Synthesis Contribute to Endothelial Dysfunction in Androgen-Induced Hypertension. *Hypertension*, **50**, 123-129. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.107.089599>
- [18] Makkar, R.R., Eigler, N.L., Kaul, S., Frimerman, A., Nakamura, M., Shah, P.K., *et al.* (1998) Effects of Clopidogrel, Aspirin and Combined Therapy in a Porcine *Ex Vivo* Model of High-Shear Induced Stent Thrombosis. *European Heart Journal*, **19**, 1538-1546. <https://doi.org/10.1053/euhj.1998.1042>