

急性缺血性脑卒中精准用药患者预后的 多因素联合预测研究

韩梦琦^{a,b}, 贾伟杰^{a,b}, 吴一帆^{a,b}, 易应萍^a

摘要 目的:探讨多因素联合预测对急性缺血性卒中(AIS)精准用药患者预后的影响,并通过建立多因素联合模型预测精准用药 AIS 患者预后。**方法:**采用前瞻性队列研究设计,于2019年3月1日至2020年12月30日在本院神经内科进行病例招募,在出院后第90天进行随访。根据90 d随访的改良 Rankin 量表(mRS)分为预后良好组(mRS评分0~2分)和预后不良组(mRS评分3~6分),使用多因素 Logistic 回归分析影响精准用药 AIS 患者预后的标志物;采用 ROC 曲线验证 Logistic 回归模型的诊断效度,采用 Delong 检验评价曲线下面积(AUC)的差异。**结果:**共招募240例患者,221例随访,预后良好组168例,预后不良组53例。多因素 Logistic 回归分析显示白细胞介素-6(IL-6)水平及入院 NIHSS 评分是影响患者预后的独立危险因素,其联合预测值高于单一变量预测效果。**结论:**血清 IL-6 和入院 NIHSS 评分可作为预测精准用药 AIS 患者预后的因素,并且通过多因素联合预测模型可以更好地预测 AIS 患者 90 d 的预后。

关键词 急性缺血性卒中;精准用药;白细胞介素-6;生物标志物;预后

中图分类号 R741;R743.3 **文献标识码** A **DOI** 10.16780/j.cnki.sjssgncj.20220539

本文引用格式:韩梦琦, 贾伟杰, 吴一帆, 易应萍. 急性缺血性脑卒中精准用药患者预后的多因素联合预测研究[J]. 神经损伤与功能重建, 2023, 18(5): 249-253.

Combined Multifactorial Prediction Study of Prognosis in Patients with Acute Ischaemic Stroke on Precise Medication HAN Meng-q^{a,b}, JIA Wei-jie^{a,b}, WU Yi-fan^{a,b}, YI Ying-ping^a. *a. Department of Medical Big Data Center, The Second Affiliated Hospital of Nanchang University; b. Jiangxi Provincial Key Laboratory of Preventive Medicine, Nanchang University, Nanchang 330006, China*

Abstract Objective: To investigate effect of combined multifactorial prediction on the prognosis of patients with acute ischemic stroke (AIS) on the precise use of medication, and to predict the prognosis of patients with AIS on the precise use of medication by developing a combined multifactorial model. **Methods:** A prospective cohort study design was used to recruit patients at department of neurology in our hospital from March 1, 2019 to December 30, 2020, with a follow-up at the 90th d after hospital discharge. The modified Rankin Scale (mRS) at 90-d follow-up was divided into a good prognosis group (mRS score 0~2) and poor prognosis group (mRS score 3~6), and markers affecting the prognosis of patients with precision medication AIS were analyzed using multifactorial Logistic regression; ROC curves were used to verify the diagnostic validity of the Logistic regression model, and Delong test was performed to evaluate the difference in the area under the curve. **Results:** A total of 240 patients were recruited for the study and 221 patients completed the follow-up; of these, 168 and 53 were in the good and bad prognosis groups, respectively. Multi-factor Logistic regression analysis showed that interleukin-6 (IL-6) levels and admission NIHSS scores were independent risk factors for patient prognosis, and their combined predictive value was higher than the single variable predictive effect. **Conclusion:** Serum IL-6 and admission NIHSS scores can be used as predictors of prognosis for patients with precision medication AIS and can better predict the prognosis of AIS patients at 90 d by a combined multifactorial prediction model for early assessment of prognosis in AIS patients.

Keywords acute ischemic stroke; precision medicine; interleukin-6; biomarker; prognosis

脑卒中是我国成人致残、致死首位原因,年死亡人数约为150万,致残率约为75%^[1],其中急性缺血性脑卒中(acute ischemic stroke, AIS)是最常见的类型,且具有高死亡率和致残率的特点^[2]。但近年来越来越多的报道指出生物标志物在判断 AIS 严重程度、识别高危患者和预后风险评估方面的价值^[3],在脑卒中发生和发展的病理过程中,炎

症反应在卒中预后转归中有极其重要的作用^[4]。多项研究发现, AIS 的短期预后结局与一系列血清炎症性标志物有关^[5]。白细胞介素-6(interleukin-6, IL-6)与缺血性卒中发病风险相关^[6],白细胞介素-33(interleukin-33, IL-33)可用于预测首次 AIS 患者的长期预后和复发,较高的 IL-33 水平与较低的 IL-33 水平相比,其预后较差^[7]。De Marchis 等^[8]研

作者单位
南昌大学 a. 第二附属医院科技处大数据中心; b. 公共卫生学院, 江西省预防医学重点实验室
南昌 330006
基金项目
国家重点研发计划(No. 2020YFC2002901, 2018YFC1312902);
国家自然科学基金(No. 81960609);
江西省研究生创新专项资金项目(No. YC2021-S199);
江西省重点研发计划揭榜挂帅项目(No. 20223BBH80013);
南昌大学第二附属医院院内资助项目(No. 2021efyB03)
收稿日期
2022-06-22
通讯作者
易应萍
yyp66@126.com

究表明, 肝素与脑梗死患者病情严重程度及预后、转归密切相关, 可用于预测进展性脑卒中。中性粒细胞/淋巴细胞比值(neutrophil-lymphocyte ratio, NLR)是血管炎症反应指标, 被证实与AIS进展和不良预后均存在密切关系^[9]。炎症标志物在AIS不良预后评估方面发挥了重要作用, 但由于缺血性脑损伤的病理生理过程的复杂性和脑组织结构特殊性, 单一变量用于疾病预后预测缺乏足够的灵敏性和特异性。抗血小板治疗是非心源性缺血性卒中二级预防中的重要的治疗措施^[10]。现有研究表明, 在接受氯吡格雷治疗的患者中, 携带CYP2C19*2、*3失功能等位基因者氯吡格雷活性代谢物水平显著降低, 血小板抑制作用较弱, 不良事件发生率较高^[11], 并且阿司匹林的代谢产物尿11-脱氢血栓烷B2(11-dehydro-thromboxane B2, 11-dhTxB2)可以反映体内血小板的激活状态和阿司匹林的功能^[12]。研究表明AIS患者的CYP2C19基因分型与血小板抑制率、临床预后密切相关, 携带CYP2C19突变型基因型的患者血小板抑制率更低, 氯吡格雷敏感性越差, 预后不良风险越高^[13]。因此, 本研究旨在探索多因素的联合对基于CYP2C19基因型和尿11-dhTxB2的精准抗血小板用药AIS患者的预后预测价值。

1 资料与方法

1.1 研究设计

本研究采用前瞻性研究队列设计, 于2019年3月1日至2020年12月30日在南昌大学第二附属医院神经内科进行病例招募, 在患者出院后第90天进行随访。本研究经南昌大学第二附属医院伦理委员会审核批准, 所有患者均自愿参与, 并签署知情同意书。

1.2 一般资料

入组标准: 年龄18~85周岁; 确诊缺血性脑卒中^[14]; 发病急性期内^[15]; NIHSS评分≤15分^[16]。排除标准: 癌症; 胃溃疡以及十二指肠溃疡病; 近2周内溶栓; 出血性脑卒中、混合性脑卒中和瘤卒中; 合并严重的心、肺、肾、肝脏系统疾病; 目前参与有关研究性药物或医疗器械的任何临床试验。

1.3 方法

1.3.1 精准抗血小板用药方案 在患者入组后第1~7天, 采集5 mL 静脉血, 进行CYP2C19基因型检测; 在患者规律服用阿司匹林第8天, 采集随机尿2~5 mL, 进行尿11-dhTxB2检测。若患者仅存在阿司匹林抵抗, 则调整为氯吡格雷单抗治疗(75 mg/d); 若患者仅存在氯吡格雷抵抗, 则调整为阿司匹林单抗治疗

(100 mg/d); 若患者均不抵抗或均抵抗, 则按临床指南进行常规抗血小板治疗。

1.3.2 血清IL-6、IL-33、Copeptin测定 患者于入院后24 h内、采集空腹外周静脉血5 mL, 3 000 r/min离心10 min, 取上清, -80 ℃保存。采用Thermo公司的DENLEY DRAGON Wellscan MK 3酶标仪进行酶联免疫吸附法(Enzyme-linked immuno sorbent assay, ELISA)检测。

1.3.3 CYP2C19基因检测、尿11-dhTxB2检测 CYP2C19含有三个单核苷酸多态性位点, 包括*2、*3和*17, 本研究使用飞行质谱法对入组患者进行基因位点测序, 分为CYP2C19*1、*2、*3、*17四类基因型。既往临床研究显示, 携带*2或*3失功能等位基因患者对氯吡格雷存在抵抗^[17]。尿11-dhTxB2是TXA2的稳定代谢产物, 其在血浆和尿液中的水平不受体外血小板活化影响, 是反映人体内血小板活化状态和阿司匹林代谢功能的理想指标。本研究通过尿11-dhTxB2的浓度筛选阿司匹林耐药性, 11-dhTxB2/尿肌酐≥1 500 pg/mg定义为阿司匹林抵抗, 反之则不存在^[18]。

1.3.4 90 d预后评估 在患者出院后第90天进行随访, 随访方式以电话随访和门诊复查为主, 根据出院后90 d随访的改良Rankin量表^[19]分为预后良好组(mRS评分0~2分)和预后不良组(mRS评分3~6分)。

1.4 统计学处理

采用SPSS 26.0统计软件进行数据分析。服从正态分布的计量资料以(均数±标准差)表示; 不服从正态分布的计量资料以中位数(四分位数)表示; 计数资料以频数和百分率(%)表示。计数资料组间比较采用 χ^2 检验或Fisher确切概率法; 计量资料组间比较采用t检验或Mann-Whitney-U检验。将上述单因素分析中差异具有统计学意义的变量纳入多因素Logistic回归, 以有无预后不良为状态变量采用逐步向前法建立回归模型。采用受试者工作特征(Receiver Operating Characteristic, ROC)曲线、灵敏度、特异度及最佳截断值评价各模型的预测性能, 采用Delong检验评价曲线下面积(Area under Curve, AUC)的差异。ROC曲线和Delong检验在Python 3.7.7上进行, 以此评估血清多因素联合对缺血性脑梗死预后不良的预测价值。双侧检验, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 受试者基本情况

总共招募240例符合入选标准的患者, 脱落12例,

进入随访流程228例。在入组后第90天开展随访,失访7例,失访率约为3.1%。

2.2 2组临床资料比较结果

根据90 d时的mRS评分结果,纳入预后良好组168例,预后不良组53例。预后良好组与预后不良组在入院mRS评分、入院NIHSS评分、既往卒中、年龄及入院时的血液检测值(血红蛋白、白蛋白、总蛋白、非HDL、LDL、总胆固醇、乳酸脱氢酶、肌酸激酶、NLR)差异有统计学意义($P<0.05$);2组在性别、BMI、糖尿病史、吸烟史及饮酒史等差异均无统计学意义($P>$

0.05),见表1。

2.3 2组血清IL-6、血IL-33、Copeptin水平比较

与预后良好组相比,预后不良组的血清IL-6水平增高($Z=3.038, P=0.002$),血清IL-33、和肽素水平2组差异无统计学意义($P>0.05$),见表2。

2.4 血清IL-6水平对AIS患者预后的影响

将AIS患者90 d预后良好与否作为因变量,将年龄、既往卒中史、入院NIHSS评分、入院mRS评分、血红蛋白、白蛋白、总胆固醇、非HDL胆固醇、低密度脂蛋白、乳酸脱氢酶、肌酸激酶、NLR(中性粒细胞/淋巴

表1 2组基线资料对比

组别	例数	性别/[例(%)]		精准用药/[例(%)]			吸烟史/[例(%)]	
		男	女	阿司匹林单抗用药	氯吡格雷单抗用药	指南常规用药	有	无
预后良好组	168	112(66.67)	56(33.33)	85(50.60)	4(2.38)	79(47.02)	56(33.94)	109(66.06)
预后不良组	53	37(69.81)	16(30.19)	19(35.85)	5(9.43)	29(54.717)	13(24.53)	40(75.47)
χ^2 值		0.181		7.271			0.581	
P值		0.670		0.026			0.446	

组别	饮酒史/[例(%)]		既往卒中史/[例(%)]		既往高血压史/[例(%)]	
	有	无	有	无	有	无
预后良好组	30(17.86)	138(82.14)	30(18.07)	136(81.93)	114(68.68)	52(31.33)
预后不良组	11(20.76)	42(79.25)	22(41.51)	31(58.50)	38(71.70)	15(28.30)
χ^2 值	0.224		12.188		0.173	
P值	0.636		<0.001		0.678	

组别	既往糖尿病史/[例(%)]		入院NIHSS评分/[例(%)]			入院mRS评分/[例(%)]	
	有	无	0~1分	2~4分	5~15分	0~2分	3~6分
预后良好组	51(30.36)	117(69.64)	57(33.93)	66(39.29)	45(26.79)	135(80.36)	33(19.64)
预后不良组	22(41.51)	31(58.50)	9(16.99)	14(26.42)	30(56.60)	35(66.04)	18(33.96)
χ^2 值	2.265		16.274			4.654	
P值	0.132		<0.001			0.031	

组别	年龄/ [岁, M(Q1,Q3)]	BMI/ [(kg/m ²), ($\bar{x}\pm s$)]	红细胞计数/ [10 ¹² /L, ($\bar{x}\pm s$)]	白细胞计数/ [10 ⁹ /L, ($\bar{x}\pm s$)]	血红蛋白/ [(g/L), ($\bar{x}\pm s$)]	中性粒细胞绝对值/ [10 ⁹ /L, ($\bar{x}\pm s$)]
预后良好组	63.00 [55.00, 69.00]	26.66±41.95	4.53±0.60	7.15±2.14	135.53±17.23	4.81±2.10
预后不良组	67.00 [61.00, 76.00]	22.56±3.41	4.43±0.63	7.52±2.40	129.92±17.50	5.23±2.12
t/Z值	-3.031	0.695	1.085	-1.064	2.032	-1.230
P值	0.002	0.488	0.279	0.288	0.043	0.220

组别	单核细胞绝对值/ [10 ⁹ /L, ($\bar{x}\pm s$)]	淋巴细胞绝对值/ [10 ⁹ /L, ($\bar{x}\pm s$)]	白蛋白/ [(g/L), ($\bar{x}\pm s$)]	碱性磷酸酶/ [(U/L), ($\bar{x}\pm s$)]	糖化血红蛋白/ [% , ($\bar{x}\pm s$)]	总胆固醇/ [(mmol/L), ($\bar{x}\pm s$)]
预后良好组	0.51±0.19	1.76±0.58	36.60±3.39	95.93±29.55	6.67±1.88	4.67±0.94
预后不良组	0.52±0.19	1.62±0.65	37.93±3.44	98.39±35.88	6.67±1.72	4.32±1.11
t/Z值	-0.456	1.388	-2.353	0.481	0.022	2.168
P值	0.649	0.167	0.020	0.631	0.983	0.031

组别	非HDL胆固醇/ [(mmol/L), ($\bar{x}\pm s$)]	低密度脂蛋白/ [(mmol/L), ($\bar{x}\pm s$)]	高密度脂蛋白/ [(mmol/L), ($\bar{x}\pm s$)]	乳酸脱氢酶/ [(U/L), ($\bar{x}\pm s$)]	肌酸激酶/ [(U/L), ($\bar{x}\pm s$)]	NLR/ ($\bar{x}\pm s$)
预后良好组	3.62±0.95	2.82±0.77	1.06±0.27	163.55±37.31	97.40±55.18	0.43±0.26
预后不良组	3.29±1.11	2.51±0.82	1.04±0.26	183.80±52.71	134.15±107.39	0.36±0.17
t/Z值	2.099	2.393	0.471	2.526	2.326	1.979
P值	0.037	0.018	0.638	0.014	0.024	0.049

细胞比值)及血清 IL-6 水平作为自变量,进行多因素 Logistic 回归分析。结果显示,血清 IL-6 水平及入院 NIHSS 评分是影响患者预后的独立危险因素,见表 3。

2.5 AIS 患者 90 d 预后的单一预测因素与多联合因素联合模型预测效能的 ROC 曲线对比

血清 IL-6 水平、入院 NIHSS 评分两种危险因素在作为独立危险因素预测预后的 ROC 曲线的特征分别为血清 IL-6 水平(AUC=0.641、灵敏度 71.7%、特异度 56.5%、最佳阈值 0.225),入院 NIHSS 评分(AUC=0.661、灵敏度 56.6%、特异度 73.2%、最佳阈值 0.378);通过建立多因素 Logistics 回归方程计算的联合预测(AUC=0.716、灵敏度 81.1%、特异度 54.2%、最佳阈值 0.151)的 AUC 大于前两者,见表 4、图 1。DeLong 检验结果表明,联合模型与其它两种模型差异有统计学意义($P=0.015$,95%CI 0.008~0.076)。

3 讨论

既往研究表明 CYP2C19 基因的多态性和阿司匹林存在抵抗与卒中患者的预后显著相关^[20,12],本研究结果表明血清 IL-6 和入院 NIHSS 可作为一种预测精准用药的 AIS 预后的血清学标志物,并且通过多因素联合预测模型可以更好地预测 AIS 患者 90 d 的预后。

单因素分析结果显示,预后不良组的血清 IL-6 水平的含量明显高于预后良好组($P=0.002$)。IL-6 是卒中的关键炎症标志物,是神经血管功能障碍、神经变性和神经炎的重要介质^[21]。Nakase 等^[22]对 AIS 患者入院时和发病后 28 d 的评估表明,IL-6 不仅可预测病变的严重程度,而且可预测患者的预后。此外,也有研究表明^[23]IL-6 的基线水平可影响卒中的严重程度,应被视为急性缺血引起的临床并发症发展的预后生物标志物。但是并非所有文献都证实 IL-6 浓度增加与卒中患者预后之间的关系。例如,Worthmann 等^[24]根据他们对 69 例短暂性脑缺血发作或缺血性卒中患者在症状出现后 6 h、12 h 和 24 h 以及 3 d、7 d 进行的炎症标志物水平的评估证明,IL-6 水平的逐渐增加与卒中后 90 d 评估的神经和功能缺陷程度无关。同样,Oto 等^[25]和 Ormstad 等^[26]观察到 IL-6 在卒中后 1 月以上进行的神经学评估中不是显著的预后因素。本研究结果还显示,NIHSS 评分可作为判断 AIS 患者 90 d 预后的独立危险因素,这与其它的研究结论相似^[26]。本研究中,2 组血清 IL-33、Copeptin 水平差异无统计学意义,说明血清 IL-33、Copeptin 水平尚不是 AIS 患者 90 d 预后的危险因素,这与其它的研究结论不同^[6,27],需进一步研究。造成以上情况的原因可能是本研究为单中心研

表2 2组血清 IL-6、血 IL-33、Copeptin 水平比较[pg/mL, M(Q1,Q3)]

组别	例数	IL-6	IL-33	和肽素
预后良好组	168	26.19 [16.41, 46.85]	25.44 [20.36, 32.28]	177.99 [141.33, 211.58]
预后不良组	53	43.76 [23.86, 51.10]	26.32 [22.08, 35.84]	188.82 [152.14, 248.18]
Z值		-3.038	-0.700	-1.599
P值		0.002	0.484	0.110

表3 影响 AIS 患者 90 d 预后的多因素 Logistic 回归分析结果

因素	B	SE	Wald	OR	P	95% CI	
						下限	上限
IL-6	0.01	0.003	2.932	1.01	0.003	1.003	1.016
入院 NIHSS 评分	1.692	0.653	2.591	5.428	0.010	1.589	21.148
白蛋白	-0.023	0.065	-0.345	0.978	0.730	0.859	1.112
低密度脂蛋白	-0.857	0.664	-1.291	0.424	0.197	0.112	1.604
非 HDL 胆固醇	0.79	0.757	1.044	2.204	0.296	0.483	10.053
总胆固醇	-0.617	0.73	-0.844	0.54	0.399	0.125	2.254
肌酸激酶	0.004	0.003	1.321	1.004	0.187	0.998	1.010
乳酸脱氢酶	0.01	0.006	1.747	1.01	0.081	0.999	1.022
血红蛋白	-0.018	0.013	-1.338	0.982	0.181	0.956	1.008
年龄	0.031	0.021	1.501	1.031	0.133	0.992	1.076
mRS 评分	-0.601	0.548	-1.096	0.548	0.273	0.181	1.574
既往卒中	0.720	0.481	1.494	2.053	0.135	0.788	5.286
NLR	-1.047	1.045	-1.002	0.351	0.317	0.035	1.945
常数项	-0.411	/	/	/	/	/	/

表4 单因素和多因素预测效能的ROC曲线特征

预测变量	AUC	标准误	P	95% CI
IL-6水平	0.641	0.042	0.002	0.557 ~ 0.720
入院NIHSS评分	0.661	0.043	<0.001	0.575 ~ 0.746
联合预测值	0.716	0.033	<0.001	0.623 ~ 0.783

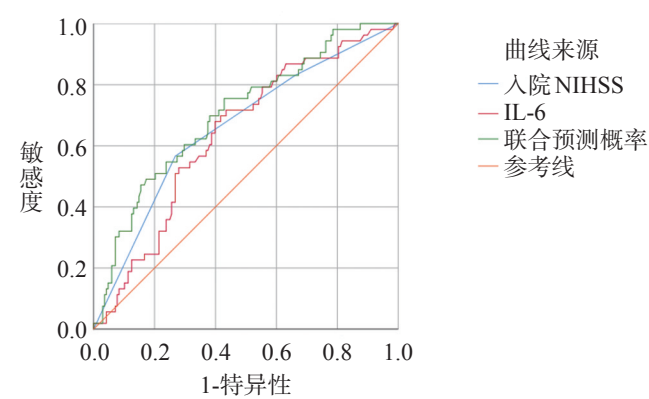


图1 单一因素与多因素联合预测效能的ROC曲线

究,存在样本量不足的问题。

本研究存在一定的局限性。样本量较小,应进一步扩展病例来源。本课题组将在后续的研究中扩大样本量,并进行多种生物标志物的检测及分析,以建立更加完善的AIS预后预测模型。

声明:本文无利益冲突

参考文献

[1] 《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: 272-281. DOI: 10.3969/j.issn.1672-5921.2020.05.008.

[2] Wang D, Liu J, Liu M, et al. Patterns of Stroke Between University Hospitals and Nonuniversity Hospitals in Mainland China: Prospective Multicenter Hospital-Based Registry Study[J]. World Neurosurg, 2017, 98: 258-265. DOI: 10.1016/j.wneu.2016.11.006.

[3] Montellano FA, Ungethüm K, Ramiro L, et al. Role of Blood-Based Biomarkers in Ischemic Stroke Prognosis: A Systematic Review[J]. Stroke, 2021, 52: 543-551. DOI: 10.1161/STROKEAHA.120.029232.

[4] 邱晓雪, 李世文, 于鹭, 等. 炎症反应与缺血性卒中[J]. 中国卒中杂志, 2020, 15: 108-114. DOI: CNKI:SUN:ZUZH.0.2020-01-020.

[5] Li X, Lin S, Chen X, et al. The Prognostic Value of Serum Cytokines in Patients with Acute Ischemic Stroke[J]. Aging Dis, 2019, 10: 544-556. DOI: 10.14336/AD.2018.0820.

[6] 王梦雪, 李晓莉, 任庆国. 白细胞介素-6与缺血性卒中[J]. 国际脑血管病杂志, 2022, 30: 303-307. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4165.2022.04.011.

[7] Li XM, Wang XY, Feng XW, et al. Serum interleukin-33 as a novel marker for long-term prognosis and recurrence in acute ischemic stroke patients[J]. Brain Behav, 2019, 9: e01369. DOI: 10.1002/brb3.1369.

[8] Xu Q, Tian Y, Peng H, et al. Copeptin as a biomarker for prediction of prognosis of acute ischemic stroke and transient ischemic attack: a meta-analysis[J]. Hypertens Res, 2017, 40: 465-471. DOI: 10.1038/hr.2016.165.

[9] Kottfis K, Bott-Olejnik M, Szylińska A, et al. Could Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio (NLR) Serve as a Potential Marker for Delirium Prediction in Patients with Acute Ischemic Stroke? A Prospective Observational Study[J]. J Clin Med, 2019, 8: 1075. DOI: 10.3390/

jcm8071075.

[10] 钟迪, 张舒婷, 吴波.《中国急性缺血性脑卒中诊治指南2018》解读[J]. 中国现代神经疾病杂志, 2019, 19: 897-901. DOI: 10.3969/j.issn.1672-6731.2019.11.015.

[11] Mega JL, Close SL, Wiviott SD, et al. Cytochrome p-450 polymorphisms and response to clopidogrel[J]. N Engl J Med, 2009, 360: 354-362. DOI: 10.1056/NEJMoa0809171.

[12] McCullough PA, Vasudevan A, Sathyamoorthy M, et al. Urinary 11-Dehydro-Thromboxane B2 and Mortality in Patients With Stable Coronary Artery Disease[J]. Am J Cardiol, 2017, 119: 972-977. DOI: 10.1016/j.amjcard.2016.12.004.

[13] 王东, 刘欣. 急性缺血性脑卒中患者CYP2C19基因分型与临床预后相关性分析[J]. 神经损伤与功能重建, 2020, 15: 285-287. DOI: CNKI:SUN:ZFSJ.0.2019-09-011.

[14] 刘鸣, 贺茂林.中国急性缺血性脑卒中诊治指南2014[J]. 中华神经科杂志, 2015, 48: 246-257. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1006-7876.2015.04.002.

[15] Kernan WN, Ovbiagele B, Black HR, et al. 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[J]. Stroke, 2014, 45: 2160-2236. DOI: 10.1161/STR.0000000000000024.

[16] 周辉, 杨培全, 冯兵, 等. 急性缺血性卒中患者入院时临床资料对患者短期预后结局的预测模型建立[J]. 实用医学杂志, 2020, 36: 1797-1802. DOI: 10.3969/j.issn.1006-5725.2020.13.022.

[17] 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: 70-78. DOI: 10.1001/jama.2016.8662.

[18] Lopez LR, Gu KE, Garcia DL, et al. Platelet thromboxane (11-dehydro-thromboxane B2) and aspirin response in patients with diabetes and coronary artery disease[J]. World J Diabetes, 2014, 5: 115-127. DOI: 10.4239/wjd.v5.i2.115.

[19] 王云霄, 袁俊亮, 胡文立. 常用卒中量表的研究进展[J]. 中国卒中杂志, 2016, 11: 1072-1077. DOI: 10.3969/j.issn.1673-5765.2016.12.015.

[20] Lee CR, Luzum JA, Sangkuhl K, et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium Guideline for CYP2C19 Genotype and Clopidogrel Therapy: 2022 Update[J]. Clin Pharmacol Ther, 2022, 10.1002/cpt.2526. DOI: 10.1002/cpt.2526.

[21] Suzuki S, Tanaka K, Suzuki N. Ambivalent aspects of interleukin-6 in cerebral ischemia: inflammatory versus neurotrophic aspects[J]. J Cereb Blood Flow Metab. 2009, 29: 464-479. DOI: 10.1038/jcbfm.2008.141.

[22] Nakase T, Yamazaki T, Ogura N, et al. The impact of inflammation on the pathogenesis and prognosis of ischemic stroke[J]. J Neurol Sci 2008, 271: 104-109. DOI: 10.1016/j.jns.2008.03.020.

[23] Shenhar-tsarfaty S, Ben E, Assayag I, et al. Interleukin - 6 as an early predictor for one-year survival following an ischaemic stroke/transient ischaemic attack[J]. Int J Stroke, 2010, 5: 16-20. DOI: 10.1111/j.1747-4949.2009.00396.x.

[24] Worthmann H, Tryck AB, Goldbecker A. The temporal profile of inflammatory markers and mediators in blood after acute ischemic stroke differs depending on stroke outcome[J]. Cerebrovasc Dis. 2010, 30: 85-92. DOI: 10.1159/000314624.

[25] Oto J, Suzue A, Inui D, et al. Plasma proinflammatory and anti-inflammatory cytokine and catecholamine concentrations as predictors of neurological outcome in acute stroke patients[J]. J Anesth. 2008, 22: 207-212. DOI: 10.1007/s00540-008-0639-x.

[26] Ormstad H, Aass HCD, Lund-sørensen N, et al. Serum levels of cytokines and C-reactive protein in acute ischemic stroke patients, and their relationship to stroke lateralization, type, and infarct volume[J]. J Neurol. 2012, 258: 677-685. DOI: 10.1007/s00415-011-6006-0.

[27] 王杰, 陈璟, 熊小懿, 等. 影响急性脑梗死短期预后因素的临床研究[J]. 重庆医学, 2014, 9: 1075-1077,1080. DOI: 10.3969/j.issn.1671-8348.2011.24.015.

(本文编辑:王晶)