

# 阿司匹林单独或与氯吡格雷联合用药治疗缺血性脑卒中及短暂性脑缺血发作疗效和不良反应的Meta分析

杨成 钱捷 唐迅 高培 胡永华

**【摘要】目的** 系统评价阿司匹林单独或与氯吡格雷联合用药治疗缺血性脑卒中及短暂性缺血发作的疗效,以及出血不良反应发生风险。**方法** 在Cochrane Library、Medline、Embase以及Web of Science数据库(1998年1月1日至2015年4月1日)中检索符合要求的随机对照试验研究,按照Cochrane风险偏倚评估工具评价纳入研究的方法学质量并提取有效数据,用随机效应模型计算合并效应及95%CI。按照不同人群、疾病亚型、治疗持续时间及有无氯吡格雷负荷剂量进行分层分析。**结果** 共纳入7篇符合标准的文献,包括14 022名研究对象。Meta分析显示,阿司匹林与氯吡格雷联合用药与阿司匹林单独用药组相比能降低脑卒中复发风险( $RR=0.71, 95\%CI: 0.61 \sim 0.84, P < 0.001$ )、增高出血事件发生的风险( $RR=1.60, 95\%CI: 1.46 \sim 1.76, P < 0.001$ )。分层分析显示,中国人群联合用药后脑卒中复发风险( $RR=0.55, 95\%CI: 0.34 \sim 0.89$ )低于其他人群( $RR=0.78, 95\%CI: 0.66 \sim 0.93$ ),出血事件发生风险( $RR=1.41, 95\%CI: 1.01 \sim 1.96$ )低于其他人群( $RR=1.62, 95\%CI: 1.47 \sim 1.79$ );氯吡格雷负荷剂量组复发风险( $RR=0.69, 95\%CI: 0.58 \sim 0.81$ )低于没有负荷剂量的亚组( $RR=0.74, 95\%CI: 0.56 \sim 0.99$ ),出血事件发生风险( $RR=1.59, 95\%CI: 1.10 \sim 2.30$ )与没有负荷剂量的亚组( $RR=1.60, 95\%CI: 1.46 \sim 1.77$ )相比,差别不大。**结论** 阿司匹林与氯吡格雷联合用药相比阿司匹林单独用药能够降低缺血性脑卒中及短暂性脑缺血发作者的复发风险,但同时也会增加患者出血的风险。在中国人群中,阿司匹林与氯吡格雷联合用药比阿司匹林单独用药对于减少脑卒中复发的效果更好且不增加患者出血的风险。

**【关键词】** 缺血性脑卒中; 阿司匹林; 氯吡格雷; Meta分析

**Meta-analysis on the efficacy and adverse events of aspirin plus clopidogrel versus aspirin-mono-therapy in patients with ischemic stroke or transient ischemic attack Yang Cheng, Qian Jie, Tang Xun, Gao Pei, Hu Yonghua. Department of Epidemiology and Biostatistics, Peking University Health Science Center, Beijing 100191, China**

**Corresponding author:** Hu Yonghua, Email:yhhu@bjmu.edu.cn

**This work was supported by grants from the National Natural Science Foundation of China (No. 81230066; No. 81102177).**

**【Abstract】 Objective** To present the systematic assessment on the efficacy and bleeding adverse events of dual-antiplatelet therapy with aspirin and clopidogrel versus aspirin-mono-antiplatelet therapy in patients with ischemic stroke or transient ischemic attack. **Methods** Retrieve randomized controlled trials conformed to the inclusion and exclusion criteria in Cochrane Library, Medline, Embase, and Web of Science electronic database, between January 1, 1998 and April 1, 2015. Cochrane Collaboration was used to assess the methodological quality of the included research papers. Stratification analysis was performed on factors as: race, subtypes of the disease, duration of follow-up and with or without clopidogrel loading dose, of the patients. **Results** A total of 7 studies were eligible for analysis, including 14 022 study objects. Data from Meta-analysis showed that dual-antiplatelet therapy, when compared to the mono-therapy group, could reduce the risk of recurrent stroke ( $RR=0.71, 95\%CI: 0.61 \sim 0.84, P < 0.001$ ), at the same time, increase the risk of bleeding

events ( $RR=1.60$ , 95% CI: 1.46–1.76,  $P<0.001$ ). Data derived from the Hierarchical analysis showed that the risk of stroke recurrence in Chinese population ( $RR=0.55$ , 95% CI: 0.34–0.89) was lower than recorded in other populations ( $RR=0.78$ , 95% CI: 0.66–0.93), with the risks of bleeding events as  $RR=1.41$  (95% CI: 1.01–1.96) and  $RR=1.62$  (95% CI: 1.47–1.79), respectively. Risk of recurrence among the group with clopidogrel loading dose ( $RR=0.69$ , 95% CI: 0.58–0.81) was less than those without ( $RR=0.74$ , 95% CI: 0.56–0.99). The risks of occurrence on bleeding events were  $RR=1.59$  (95% CI: 1.10–2.30) and  $RR=1.60$  (95% CI: 1.46–1.77), respectively. **Conclusion** The combined therapy of aspirin and clopidogrel could reduce the risk of recurrence of ischemic stroke and TIA patients, but increase the risk of bleeding, when compared to the group that using aspirin alone for the therapy. In Chinese population, the combined therapy seemed more effective than using aspirin alone in reducing the recurrence of stroke, but without increasing the risk of bleeding.

**【Key words】** Ischemic stroke; Aspirin; Clopidogrel; Meta-analysis

脑卒中是全球第二位的死亡原因,有效治疗脑卒中并降低复发及死亡率是重要的临床和公共卫生问题<sup>[1]</sup>。阿司匹林联合氯吡格雷治疗脑卒中可能增加出血风险,因此最新的美国心脏协会编制的缺血性脑卒中二级预防指南并未推荐联合用药<sup>[2]</sup>,中国急性缺血性脑卒中诊治指南2010也未推荐使用氯吡格雷,而是以阿司匹林为主,在阿司匹林抵抗或不耐受的情况下再辅以氯吡格雷等其他药物治疗。本研究通过Meta分析定量评价阿司匹林单独或联合氯吡格雷治疗脑卒中后,缺血性脑卒中复发预防的效果以及出血事件发生的风险,为后续研究和指南制定提供更多证据。

## 资料与方法

1. 文献检索方法:系统检索Cochrane Library、Medline、Embase以及Web of Science数据库。以MeSH词表及自由文本为检索条件,检索“antiplatelet therapy”、“clopidogrel or Plavix or Clopigrel or (Clopidogrel bisulfate)”、“(aspirin or ASA or acetylsalicylic acid or (atcvet code qb01ac))”、“(Ischemic stroke or cerebral infarction or TIA or stroke or Transient Ischemic Attack”,文献发表时间为1998年1月1日至2015年4月1日,且为人类研究。此外,查阅相关系统综述以发现其他符合要求的研究。

### 2. 文献筛选:

(1) 文献纳入标准:①随机对照试验(RCT),发表形式及语种不限;②对照组单独服用阿司匹林或阿司匹林加安慰剂(单独用药),试验组服用氯吡格雷和阿司匹林(联合用药),不限剂量和服用方法;③年龄≥18岁;④受试对象为缺血性脑卒中或短暂性脑缺血发作(TIA)患者。根据WHO的研究将缺血性脑卒中定义为由血栓或栓塞造成局灶或全脑的功能障碍迅速发展<sup>[3]</sup>,症状持续时间超过24 h的血

管源性事件。TIA定义为颈动脉或椎-基底动脉系统发生短暂性血液供应不足,引起局灶性脑缺血导致突发的、短暂性、可逆性神经功能障碍;⑤结局事件定义为脑卒中再发及出血事件的发生情况。

(2) 文献排除标准:①受试对象有其他具有溶栓作用的合并用药,失访人数>20%;②动物实验、综述及重复研究;③受试对象接受手术治疗或为房颤患者;④患者基线不匹配或未提及基线情况的资料;⑤以微栓子信号(Microembolic Signals, MES)为指标的研究。

3. 文献信息摘录:用RevMan软件建立信息摘录表,从文献中摘录的信息包括文献特征(作者、发表年份、研究类型、研究人群、研究时期、样本量)、研究对象基本特征(脑卒中亚型、平均年龄、性别、病情诊断、失访人数、不依从人数)、干预措施基本特征(用药方式、是否为RCT、随访方式)、疗效指标(试验组和对照组总人数、脑卒中再发人数、用药相关出血不良事件发生人数)。其中,用药相关出血不良事件是指所有服用了试验药物后导致的出血事件,如用药导致颅内出血、胃肠道出血等,不包括其他无关出血事件。信息摘录过程中,脑卒中复发定义为文献中汇报的脑卒中(包括TOAST分型的各个类型以及小卒中和TIA)的再次发生。文献检索、筛选及信息摘录均由2名研究者严格按照纳入、排除标准独立进行,任何不确定或不一致意见由第三名研究者独立判断。

4. 文献质量评价:考虑到在进行Meta分析时需根据相应评价标准,严格控制研究中可能出现的偏倚,确保研究结果的可重复性<sup>[4]</sup>,本研究采用Cochrane风险偏倚评估工具评价纳入研究的方法学质量。

5. 统计学分析:使用Stata 12.0软件进行统计学分析。各研究的效应用危险度比( $RR$ )值及其95%可信区间(CI)表示,本文以研究内和研究间方差和的倒数为权重,对各研究报告的脑卒中复发和用药

相关出血事件发生情况进行合并。异质性检验用 $I^2$ 计算,代表估计 $\log RR$ 的变异性中由于不同研究导致的变异相对于采样变异的比例,当 $I^2$ 接近0时说明没有异质性。入选研究之间的发表偏倚用漏斗图和Egger's检验评价。根据入选文章基本信息,对所有文章按照人群(中国人群 vs. 其他)、脑卒中亚型(小卒中或TIA vs. 缺血性脑卒中)、治疗时间长短(<1年 vs. ≥1年)、有无氯吡格雷负荷剂量(在用药最初阶段用大剂量,以迅速达到血药浓度)(有 vs. 无)进行分层分析。

## 结 果

1. 一般情况:Medline数据库中共检索出874篇文献,从Embase和Cochrane Library中补充搜索9篇,研究者根据标题排除非原始研究、重复文章、评述、观察性研究、研究对象不是脑卒中或TIA患者的文献387篇;阅读496篇文献摘要,排除综述、试验组或对照组研究的干预措施与纳入标准不符、研究对象不是缺血性脑卒中或TIA患者的文献451篇;全文阅读45篇文献后排除结局为微栓子信号、研究设计不符合要求、研究结局不是脑卒中复发或出血事件发生35篇;提取10篇文章的数据,其中2篇文章来源于同一个研究并且为自身对照试验<sup>[5-6]</sup>,1篇文章为以氯吡格雷为对照组<sup>[7]</sup>,最终有7篇纳入分析<sup>[8-14]</sup>,具体流程见图1。

根据入选及排除标准,共纳入7篇RCT研究,包

括14 022名研究对象,平均年龄为63.6岁,男性占总人数的63.4%。其中脑卒中复发或TIA复发患者共1 079人,用药相关出血事件共1 564人。5篇文章的受试者为小卒中或TIA患者,1篇文献的受试者为小动脉闭塞型脑卒中患者<sup>[12]</sup>,Yi等<sup>[8]</sup>的研究对象为大动脉粥样硬化型脑卒中患者。阿司匹林与氯吡格雷联合用药与阿司匹林单独用药组相比,患者的高血压、糖尿病、心肌梗死、缺血性脑卒中、TIA以及吸烟者的差异无统计学意义( $P>0.05$ ),见表1,提示两组之间基线均衡可比。

2. 文章方法学质量评价:用Cochrane风险评价工具评价入选文章的质量,纳入的7篇文章均提到了采用随机化方法产生随机序列,Kennedy等<sup>[13]</sup>的研究以及He等<sup>[14]</sup>的研究未提到采用分组隐匿,He等<sup>[14]</sup>的研究和Yi等<sup>[8]</sup>的研究未提到是否采用盲法。Kennedy等<sup>[13]</sup>没有报道失访人数,Hankey等<sup>[11]</sup>的研究没有报道死亡人数,结果数据不完整。Markus等<sup>[10]</sup>的研究没有报道研究对象吸烟情况,Yi等<sup>[8]</sup>的研究没有详细报道缺血性脑卒中患者和TIA患者的数据,He等<sup>[14]</sup>的研究有较多终止研究者,可能存在其他潜在偏倚,见图2。

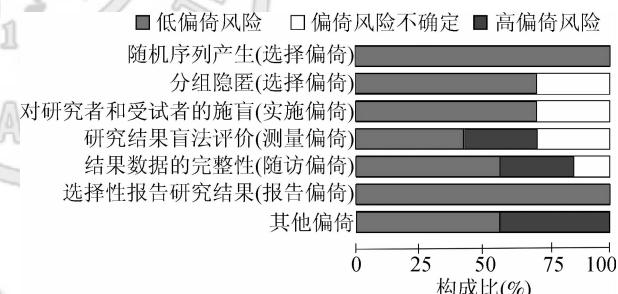


图2 纳入文献质量评价

3. 效应合并和分层分析:采用随机效应模型进行效应合并。加权合并后联合用药组的脑卒中复发风险低于单独用药组( $RR=0.71, 95\% CI: 0.61 \sim 0.84$ ),两组之间差异有统计学意义( $P<0.001$ ),见图3。联合用药组出血事件发生风险高于单独用药组( $RR=1.60, 95\% CI: 1.46 \sim 1.76$ ),两组之间的差异有统计学意义( $P<0.001$ ),见图4。

根据疾病种类进行分层分析,联合用药组小卒中和TIA患者的复发风险( $RR=0.72, 95\% CI: 0.62 \sim 0.83$ )高于缺血性脑卒中患者( $RR=0.54, 95\% CI: 0.21 \sim 1.41$ ),出血事件发生风险两组分别为 $RR=1.60 (95\% CI: 1.45 \sim 1.77)$ 和 $RR=1.52 (95\% CI: 0.94 \sim 2.46)$ ;根据随访时间进行分层分析,<1年脑卒中复发风险( $RR=0.58, 95\% CI: 0.40 \sim 0.83$ )低于≥1年

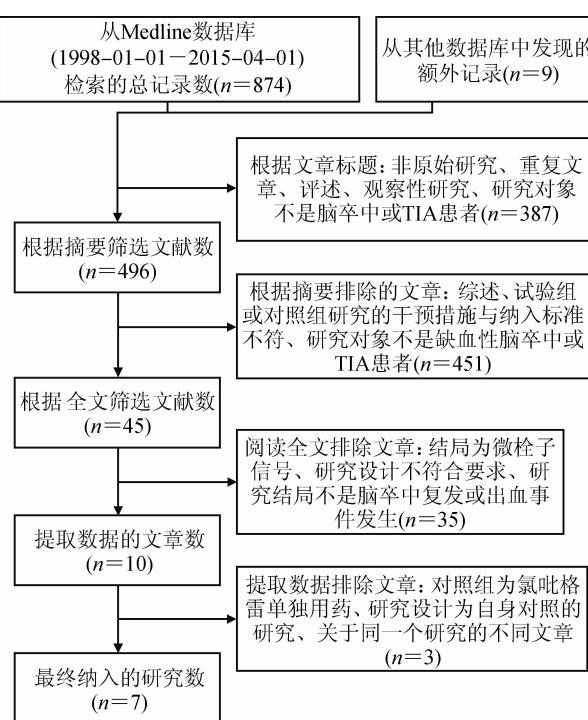


图1 Meta分析检索文献的流程图

表1 入选文献特征

研 究	文 献						
	[10]	[13]	[11]	[12]	[9]	[8]	[14]
样本量	107	188	4 320	3 020	5 170	570	647
国家	英国	英国	澳大利亚	加拿大	中国	中国	中国
药物(mg/d) <sup>a</sup>							
联合用药	ASA(75)+CLO(300~75)	ASA(162~81)+CLO(75)	ASA(75~162)+CLO(75)	ASA(325)+CLO(75)	ASA(75)+CLO(75)	ASA(200)+CLO(75)	ASA(100)+CLO(300~75)
单一用药	ASA(75)	ASA(81)	ASA(75)	ASA(75)	ASA(75)	ASA(200~100)	ASA(300)
卒中亚型	小卒中和TIA	小卒中和TIA	小卒中和TIA	小动脉闭塞型	小卒中和TIA	大动脉粥样硬化型	小卒中和TIA
治疗周期	7 d	3.4年	28个月	3.4年	90 d	30 d	14 d
平均年龄(岁)	64.5	69.3	64.8	63.0	62.0	69.6	62.2
男性占比(%)	69	49	63	63	66	55	56.9
死亡比例(%) <sup>b</sup>	0/0	NA	NA	7.45/5.12	0.39/0.39	0.70/0.70	0/0
盲法	双盲	双盲	双盲	双盲	双盲	双盲	不清楚
结局定义	TIA或卒中复发及出血事件	卒中复发及出血事件	卒中复发及出血事件	TIA或卒中复发及出血事件	卒中复发及出血事件	卒中复发及出血事件	TIA或卒中复发及出血事件
既往史是否组间均衡 <sup>c</sup>							
高血压	√	√	√	√	√	√	√
糖尿病	√	√	√	√	√	√	√
心肌梗死	√	√	NA	NA	√	√	NA
心绞痛	√	NA	NA	NA	√	√	NA
脑卒中	√	√	√	√	√	√	√
TIA	√	√	√	√	√	-	√
吸烟	NA	√	√	√	√	√	√

注:NA:未提及;“括号外为药物名称,ASA:阿司匹林;CLO:氯吡格雷;括号内数据为药物浓度;分子表明联合用药组,分母表示单独用药组;“组间均衡用√表示”

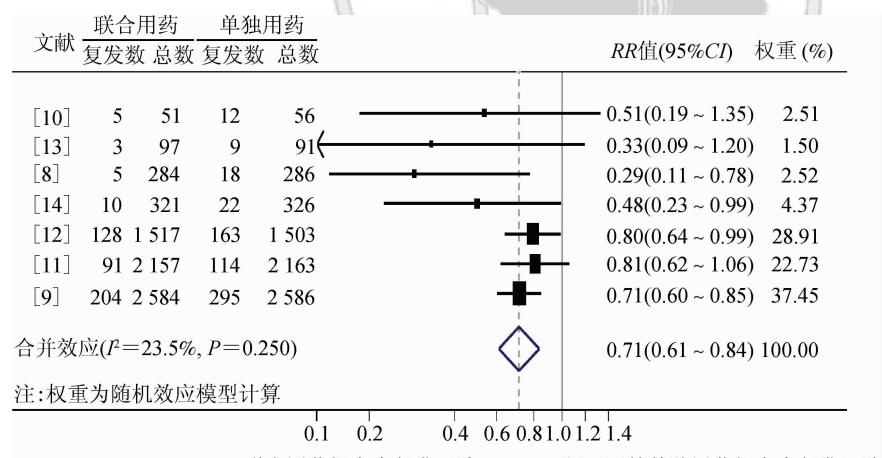


图3 不同用药方式的患者脑卒中复发风险(n=7)

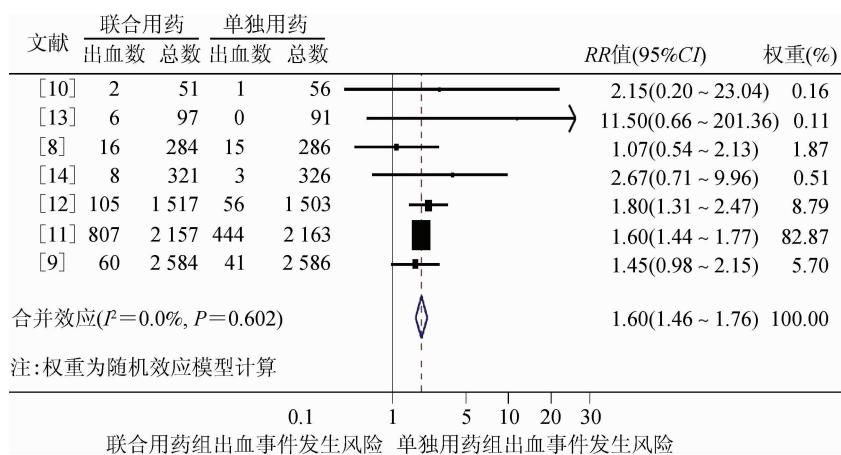


图4 不同用药方式的患者脑卒中出血风险(n=7)

( $RR=0.79, 95\% CI: 0.67 \sim 0.94$ ), 出血事件发生的风险分别为  $RR=1.42 (95\% CI: 1.02 \sim 1.97)$  和  $RR=1.64 (95\% CI: 1.42 \sim 1.91)$ ; 根据不同人群分层分析, 中国人群的脑卒中复发风险 ( $RR=0.55, 95\% CI: 0.34 \sim 0.89$ ) 低于其他地区  $RR=0.78 (95\% CI: 0.66 \sim 0.93)$ , 出血事件发生的风险分别为  $RR=1.41 (95\% CI: 1.01 \sim 1.96)$  和  $RR=1.62 (95\% CI: 1.47 \sim 1.79)$ ; 按照有无氯吡格雷负荷剂量进行分层分析, 有氯吡格雷负荷剂量组复发风险 ( $RR=0.69, 95\% CI: 0.58 \sim 0.81$ ) 低于没有的亚组 ( $RR=0.74, 95\% CI: 0.56 \sim 0.99$ ), 出血事件发生风险分别为  $RR=1.59 (95\% CI: 1.10 \sim 2.30)$  和  $RR=1.60 (95\% CI: 1.46 \sim 1.77)$ , 见图5、6。

4. 敏感性分析和发表偏倚识别: 对纳入的7篇文章脑卒中复发及出血情况进行敏感性分析和发表偏倚识别。

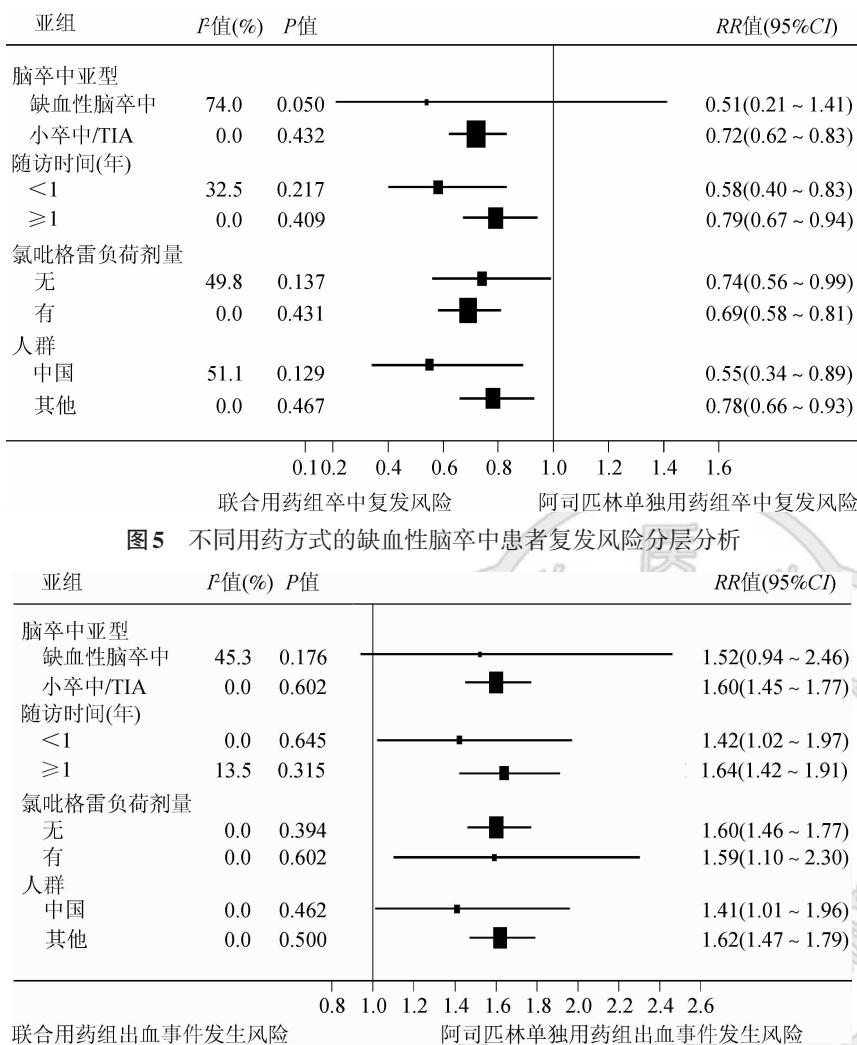


图5 不同用药方式的缺血性脑卒中患者复发风险分层分析

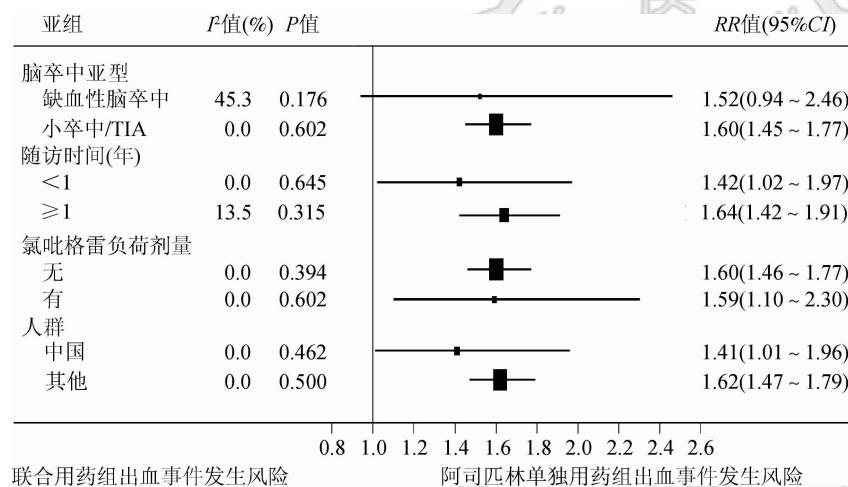


图6 联合用药对比单独用药缺血性脑卒中患者出血风险的分层分析

敏感性分析显示,剔除任意一项研究均不会明显改变研究结论。用漏斗图(图7)和Egger's检验识别发表偏倚,结果提示纳入研究之间在缺血性脑卒中或TIA复发方面可能存在偏倚( $P=0.025$ ),出血事件方面不存在偏倚( $P=0.481$ )。用剪补法和轮廓增强漏斗图法进行偏倚识别,结果显示,复发事件的偏倚是由发表偏倚以外的其他原因造成。

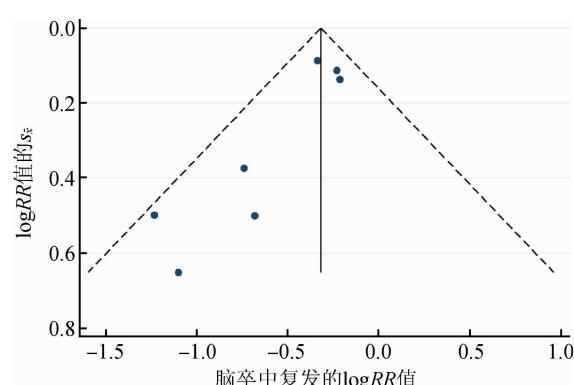


图7 脑卒中再发事件的漏斗图

## 讨 论

目前临幊上常选用抗血小板聚集的药物改善血液的高凝状态,以达到治疗和预防缺血性脑卒中的目的<sup>[15]</sup>,但是缺血性脑卒中的抗凝治疗方案一直存在争议,对选用哪种抗凝药、需要的抗凝强度、给药途径、疗程等,目前各国指南均无统一意见<sup>[2]</sup>。本研究通过Meta分析纳入的文献,研究对象均为缺血性脑卒中或TIA患者,可以综合定量分析联合用药与单独用药相比,脑卒中复发及患者发生出血不良事件的风险。

本研究显示,联合用药组脑卒中复发风险是单独用药组的0.71倍,而出血事件发生风险则为后者的1.60倍。Gouya等<sup>[16]</sup>早前的Meta分析显示,联合用药与单独用药相比能够降低心血管疾病患者脑卒中复发的风险,但没有增加患者出血性脑卒中的发生风险。本研究与已有研究相比,结果出现差异可能与

研究对象及出血事件的界定不一致:本研究的研究对象为缺血性脑卒中患者,出血事件包含缺血性脑卒中和其他所有用药导致的出血事件;而后者研究对象为所有心血管疾病患者,不良结局只包含出血性脑卒中发生。此外,不同研究之间的入选标准各不相同,如Hankey等<sup>[11]</sup>的研究受试者不包括卧床患者,增大了研究的选择偏倚。

根据人群进行分层分析发现,中国人群联合用药后脑卒中复发的风险比单独用药组降低了32%,出血事件发生风险也低于其他人群。氯吡格雷在肝脏中发挥作用与细胞色素P450相关<sup>[17]</sup>,而细胞色素P450具有遗传多态性<sup>[18]</sup>,不同人群生活习惯也不同<sup>[19]</sup>,所以氯吡格雷在不同人群中应用可能会产生不同效果。

本研究进一步按照患者进入研究时是否接受负荷剂量进行分层分析,结果显示有负荷剂量组的脑卒中复发风险低于没有负荷剂量组,且出血事件发生风险未明显增高。考虑到脑卒中患者体内存在着

诸多激活血小板的因素,使血液处于高凝状态,加大了血栓发生的可能<sup>[20]</sup>。因此在缺血性脑卒中或TIA发生的急性期采用负荷剂量,使血药浓度迅速达到稳态水平,可以降低患者复发的风险。

此外,根据疾病种类分层发现小卒中和TIA患者的脑卒中复发风险低于缺血性脑卒中患者,出血风险在两组之间也有差别,提示不同疾病种类对脑卒中复发有影响。既往研究也显示,脑卒中初发时的亚型不同,患者脑卒中再发及脑出血情况也不同<sup>[21]</sup>。敏感性分析显示,单独纳入缺血性脑卒中及单独纳入小卒中或TIA患者,效应的方向不发生变化。根据随访时间长短进行分层分析,发现相比于单独用药,1年后联合用药的复发风险及出血风险均增加。该结果提示联合用药并不适用于缺血性脑卒中的长期抗血小板治疗,这与Kwok等<sup>[22]</sup>的研究结果一致。

与既往研究相比,本研究的优势:①通过Meta分析的方法,纳入了目前全球最新的研究,并扩大了样本量,利于综合定量不同抗血小板治疗应用于脑卒中二级预防的风险;②纳入参与者的疾病严格规定为缺血性脑卒中或TIA患者、干预措施也进行了严格规定,减少了其他疾病事件或其他合并用药对于研究结局的干扰。本研究存在局限性:①本研究基于多项其他研究的合并效应,并非原始数据,因而不能进行个体水平的变量调整,例如患者吸烟状态可影响氯吡格雷的活性<sup>[23]</sup>,但本研究无法调整个体吸烟状态;②由于目前原始研究数量较少,并且Wang等<sup>[9]</sup>的研究所占比重较大,因此本研究的结果仍需要其他独立的大样本研究进一步验证。

综上所述,阿司匹林与氯吡格雷联合用药相比阿司匹林单独用药能够降低缺血性脑卒中及TIA患者的复发风险,但同时也会增加患者出血的风险。在中国人群中,阿司匹林与氯吡格雷联合用药比阿司匹林单独用药对于减少脑卒中复发的效果更好,且不增加患者出血的风险。在缺血性脑卒中或TIA发生的急性期,采用负荷剂量使血药浓度迅速达到稳态水平,可以降低复发的风险。

## 参 考 文 献

- [1] Feigin VL, Forouzanfar MH, Krishnamurthi R, et al. Global and regional burden of stroke during 1990–2010: findings from the Global Burden of Disease Study 2010 [J]. Lancet, 2014, 383 (9913):245–255.
- [2] 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(7):2160–2236.
- [3] Thorvaldsen P, Kuulasmaa K, Rajakangas AM, et al. Stroke trends in the WHO MONICA project [J]. Stroke, 1997, 28 (3) : 500–506.
- [4] Li J, Yao YS, Jin YL, et al. A systematic evaluation on the quality of Meta-analysis in articles published in the Chinese Journal of Epidemiology [J]. Chin J Epidemiol, 2013, 34(8) : 819–825. (in Chinese)
- [5] Geraghty OC, Paul NLM, Chandratheva A, et al. Low risk of rebound events after a short course of clopidogrel in acute TIA or minor stroke [J]. Neurology, 2010, 74(23):1891–1896.
- [6] Geraghty OC, Kennedy J, Chandratheva A, et al. Preliminary evidence of a high risk of bleeding on aspirin plus clopidogrel in aspirin-naïve patients in the acute phase after TIA or minor ischaemic stroke [J]. Cerebrovasc Dis, 2010, 29(5):460–467.
- [7] Diener HC, Bogousslavsky J, Brass LM, et al. Aspirin and clopidogrel compared with clopidogrel alone after recent ischaemic stroke or transient ischaemic attack in high-risk patients (MATCH): randomised, double-blind, placebo-controlled trial [J]. Lancet, 2004, 364(9431):331–337.
- [8] Yi XY, Lin J, Wang C, et al. A comparative study of dual versus mono-platelet therapy in patients with acute large-artery atherosclerosis stroke [J]. J Stroke Cerebrovasc Dis, 2014, 23 (7):1975–1981.
- [9] Wang YJ, Wang YL, Zhao XQ, et al. Clopidogrel with aspirin in acute minor stroke or transient ischemic attack [J]. N Engl J Med, 2013, 369(1):11–19.
- [10] Markus HS, Drost DW, Kaps M, et al. Dual antiplatelet therapy with clopidogrel and aspirin in symptomatic carotid stenosis evaluated using doppler embolic signal detection: the Clopidogrel and Aspirin for Reduction of Emboli in Symptomatic Carotid Stenosis (CARESS) trial [J]. Circulation, 2005, 111(17):2233–2240.
- [11] Hankey GJ, Johnston SC, Easton JD, et al. Effect of clopidogrel plus ASA vs. ASA early after TIA and ischaemic stroke: a substudy of the CHARISMA trial [J]. Int J Stroke, 2011, 6(1) : 3–9.
- [12] SPS3 Investigators, Benavente OR, Hart RG, et al. Effects of clopidogrel added to aspirin in patients with recent lacunar stroke [J]. N Engl J Med, 2012, 367(9):817–825.
- [13] Kennedy J, Hill MD, Ryckborst KJ, et al. Fast assessment of stroke and transient ischaemic attack to prevent early recurrence (FASTER): a randomised controlled pilot trial [J]. Lancet Neurol, 2007, 6(11):961–969.
- [14] He F, Xia C, Zhang JH, et al. Clopidogrel plus aspirin versus aspirin alone for preventing early neurological deterioration in patients with acute ischemic stroke [J]. J Clin Neurosci, 2015, 22 (1):83–86.
- [15] Shulga O, Bornstein N. Antiplatelets in secondary stroke prevention [J]. Front Neurol, 2011, 2:36.
- [16] Gouya G, Arrich J, Wolzt M, et al. Antiplatelet treatment for prevention of cerebrovascular events in patients with vascular diseases: a systematic review and meta-analysis [J]. Stroke, 2014, 45(2):492–503.
- [17] Li S, Shi Y, Wang HJ, et al. Impact of cytochrome P450 2C19\*2 polymorphism on intra-stent thrombus assessed by follow-up optical coherence tomography in Chinese patients receiving clopidogrel [J]. J Thromb Thrombolysis, 2015, 40(1):88–96.
- [18] Xie C, Ding XL, Gao J, et al. The effects of CES1A2 A(-816)C and CYP2C19 loss-of-function polymorphisms on clopidogrel response variability among Chinese patients with coronary heart disease [J]. Pharmacogenet Genomics, 2014, 24(4):204–210.
- [19] Peng L, Zhang LN, Yang J, et al. Joint effects of CYP2C19\*2 and smoking status on clopidogrel responsiveness in patients with acute coronary syndrome [J]. Int J Cardiol, 2015, 180: 196–198.
- [20] Jover E, Rodríguez JM, Bernal A, et al. High on-treatment platelet reactivity in patients with ischemic cerebrovascular disease: assessment of prevalence and stability over time using four platelet function tests [J]. Blood Coagul Fibrinolysis, 2014, 25(6):604–611.
- [21] Toni D, Di Angelantonio E, Di Mascio MT, et al. Types of stroke recurrence in patients with ischemic stroke: a substudy from the PRoFESSION trial [J]. Int J Stroke, 2014, 9(7):873–878.
- [22] Kwok CS, Shoamanesh A, Copley HC, et al. Efficacy of antiplatelet therapy in secondary prevention following lacunar stroke: pooled analysis of randomized trials [J]. Stroke, 2015, 46 (4):1014–1023.
- [23] Ferreiro JL, Bhatt DL, Ueno M, et al. Impact of smoking on long-term outcomes in patients with atherosclerotic vascular disease treated with aspirin or clopidogrel: insights from the CAPRIE trial (Clopidogrel Versus Aspirin in Patients at Risk of Ischemic Events) [J]. J Am Coll Cardiol, 2014, 63(8):769–777.

(收稿日期:2015-05-12)

(本文编辑:万玉立)