

## 心脑血管药物基因组学与个体化治疗研究进展

罗军蓉<sup>1</sup>, 曹健<sup>1</sup>, 肖乐义<sup>2</sup>, 景红娟<sup>1</sup>

**[摘要]** 心脑血管疾病是威胁人类健康的主要疾病,而药物基因组学与个体化治疗的研究和发展为这类疾病的治疗提供了新的思路。药物基因组通过研究药物效应与基因多态性之间的关系,为实现个体化治疗提供理论依据。本文从临床上最常用的抗凝药、抗高血压药、血小板聚集抑制剂和调节血脂药等药物出发,概述了心脑血管药物基因组学研究进展。

**[关键词]** 药物基因组学;心脑血管药物;个体化治疗;基因多态性

**[中国分类号]** R978.7

**[文献标识码]** A

**[文章编号]** 1674-0440(2010)05-0350-05

## Development of pharmacogenomics and individual therapy in cardiovascular and cerebrovascular drugs

LUO Jun-rong<sup>1</sup>, CAO Jian<sup>1</sup>, XIAO Le-yi<sup>2</sup>, JING Hong-juan<sup>1</sup>

(1. College of Bioengineering, Henan University of Technology; 2. Henan Academy of Sciences, Zhengzhou 450001, China)

**[Abstract]** Cardiovascular and cerebrovascular diseases are world-wide threats to human health in recent years. Achievements in pharmacogenomics and individualized treatment have become a bright spot in the treatment of these diseases. Cardiovascular and cerebrovascular pharmacogenomic researches focus on the relationship between the drug effects and genetic polymorphism, which provide theoretical basis for individualized treatment. This review gives an overview of the developments of the pharmacogenomics of the most commonly therapeutic agents in the treatment of cardiovascular and cerebrovascular diseases, such as anticoagulants, antihypertensive agents, platelet aggregation inhibitors and cholesterol lowering drugs.

**[Key words]** pharmacogenomics; cardio-cerebrovascular drug; individualized treatment; gene polymorphism

心脑血管疾病是严重危害人类健康的常见疾病,具有发病率高、致残率高、死亡率高、复发率高和并发症多等特点。据世界卫生组织(WHO)报告,心脑血管疾病占全球疾病总死因的30%左右,在中国已经达到35%,每年因心血管病死亡的人数超过300万人,幸存下来的患者75%会出现不同程度的劳动能力丧失,40%重残。因此,积极有效地进行心脑血管疾病治疗,对于提高患者生活质量、降低致残率和致死率具有非常重要的意义。临床试验表明,许多心脑血管药物的治疗效果存在明显的个体差异,药物反应的遗传多态性即是产生这些差异的主要原因之一。

药物基因组学(pharmacogenomics)研究的是

不同基因变异与药物反应之间的相关性,是指导新药研发及临床合理用药的一门新学科。主要内容包括:药物效应的基因型预测和基因组学在医药工业中的应用,在分子水平证明和阐述药物疗效、药物的作用靶位、作用模式和毒副作用等。目前关于心脑血管药物基因组学与药物个体化治疗方面的研究主要集中在抗凝药、抗高血压药、血小板聚集抑制剂和降血脂药4个方面。

### 1 抗凝药的药物基因组学

目前抗凝治疗可采用普通肝素、低分子肝素、维生素K拮抗剂及戊糖等,其中维生素K拮抗剂(如华法林)是临床唯一使用的口服抗凝药物,其最主要的并发症是出血,出血程度与抗凝强度有关。

双香豆素类药物的靶酶维生素K环氧化物还原酶1(vitamin K epoxide reductase 1, VKORC1)和细胞色素P450酶(CYP)2C9基因的遗传多态

**作者简介:** 罗军蓉,女,硕士研究生,研究方向:生物技术制药, Tel: 0371-60999288, E-mail: lily6684@sohu.com

**作者单位:** 450001 郑州 1. 河南工业大学生物工程学院(罗军蓉,曹健,景红娟); 2. 河南省科学院(肖乐义)

**通讯作者:** 曹健,女,教授,硕士生导师,研究方向:微生物与生物技术, Tel: 0371-67643285, E-mail: biotech@haut.edu.cn

性是影响华法林治疗的主要因素<sup>[1-2]</sup>。D'Andrea等<sup>[3]</sup>研究发现, VKORC1及CYP2C9的基因多态性变量约占香豆素类药初始剂量和维持剂量的35%~50%, 相关基因的多态性导致个体差异, 从而影响华法林的使用剂量。CYP2C9是CYP超家族的一个重要成员, 能羟化代谢多种不同性质的药物。据统计, 约有16%的临床药物通过CYP2C9代谢。在CYP2C9各亚型中, CYP2C9\*2(C430T)和CYP2C9\*3(A1075C)与心血管药物代谢密切相关, 它们的基因变异能降低CYP2C9活性, 从而影响香豆素类药物的药代动力学特性<sup>[4]</sup>。Wadelius等<sup>[5]</sup>研究发现, CYP2C18和CYP2C19的活性也与华法林的剂量相关。CYP2C19\*2A等位基因可以引起CYP2C19的失活, 影响S-华法林的代谢及其用药剂量。但有关CYP2C18和CYP2C19多态性与华法林剂量之间关系的研究有待进一步深入。载脂蛋白E(apoprotein E, ApoE)多态性与华法林剂量之间也有一定的关系。ApoE中有3个不同等位基因E2、E3和E4, 其中携带E4等位基因患者的载脂蛋白在肝脏吸收比较快, 所以对华法林的剂量相对要求较高; E4纯合子的患者则比非E4纯合子者接受更高剂量的华法林。其他遗传因素, 如多药耐药基因(MDR1)、 $\gamma$ -谷氨酰转氨酶(GGCX)、内质网伴侣蛋白(CALU)、蛋白C基因(PROC)都与华法林治疗剂量之间有一定的关系。有研究证实, VKORC1、CYP2C9、CYP2C19、CYP2C18、PROC、ApoE、环氧化物水解酶1微粒体(EPHX1)、CALU、GGCX和血清类黏蛋白1(ORM1-2)基因均可影响到华法林, 使个体差异达到76%。但是这些研究都尚在起步阶段, 有待于进一步深入。

## 2 抗高血压药的药物基因组学

遗传多态性与抗高血压药物反应相关性研究最多的是血管紧张素转换酶抑制剂(ACEI)和血管紧张素II受体拮抗剂(ARB), 其次是钙拮抗剂(CCB)、 $\beta$ 受体阻滞剂和利尿剂。

### 2.1 血管紧张素转换酶抑制剂和血管紧张素II受体拮抗剂

ACEI通过抑制肾素-血管紧张素-醛固酮(RAA)系统中的血管紧张素转换酶(ACE)来减少血管紧张素II的生成, 从而发挥控制血压、保护靶器官的作用。ARB则是通过阻滞血管紧张素II受体发挥降压作用。ACEI、ARB与基因多态性关

系的研究主要集中在RAA系统, 即ACE、血管紧张素原(AGT)、血管紧张素II1型受体(AGTR1)和醛固酮合成酶(CYP11B2)的基因多态性。主要包括: (1)ACE基因插入或缺失。人ACE基因总长为21 000 bp, 共有26个外显子和25个内含子。其中最常见变异是ACE基因等16个内含子一段287 bp的Alu序列的插入或缺失。(2)AGT基因多态性。目前研究较多的是AGT基因第2个外显子存在的基因突变位点, 可分别导致编码产物第235位氨基酸由蛋氨酸突变为苏氨酸(M235T)和第174位氨基酸由苏氨酸突变为蛋氨酸(T174M)<sup>[6]</sup>。Jain等<sup>[7]</sup>研究发现, AGT基因启动子的A217G变异与原发高血压相关。当核苷A在217位点时, AGT基因启动子与重组的糖皮质激素受体结合更紧密, 而糖皮质激素可增加启动子活性, 从而使AGT产物增多。(3)AGTR1基因多态性。目前至少发现AGTR1有50种不同的多态性, 其中A1166C的多态性研究较多。Jin等<sup>[8]</sup>研究发现, AGTR1启动子区域的A810T多态性是中国汉族人群原发性高血压合并冠心病的危险因素, 其中A基因型在此类患者中表达频率较高。(4)醛固酮合成酶。CYP11B2是醛固酮合成的关键酶。目前研究较多的是位于该基因转录调控区的C344T变异。

### 2.2 钙拮抗剂

此类药物由一组不同类型化学结构的药物所组成, 主要通过阻滞L型钙离子通道, 抑制血管平滑肌及心肌钙离子内流, 从而使血管平滑肌松弛, 心肌收缩力降低, 进而使血压下降<sup>[9]</sup>。二氢吡啶类钙通道阻滞剂为该类药物的代表之一, 与其代谢有关的主要基因有编码L型通道 $\alpha$ 1亚基(CACNA1D)、CYP3A3、CYP3A4、CYP3A5及CYP2D6等基因。Kamide等<sup>[10]</sup>研究证明, CACNA1D(rs3124 81G>A, rs3774426C>T)和CACNA1C(rs527974G>A)单核苷酸多态性显著提高二氢吡啶类钙拮抗剂的抗高血压疗效。少数研究者主要关注ACE基因插入或缺失、AGTR1基因A1166C多态性和AGT基因M235T多态性等。

最近有研究发现, 染色体1p36上心房利钠素前体NPPA基因也对CCB的降压效果具有影响, 其纯合体TT型患者用CCB治疗有效, 血压下降0.7~1.0 kPa。但T2238C突变型患者使用同样药物治疗后未见疗效<sup>[11]</sup>。

### 2.3 $\beta$ 受体阻滞剂

药物基因组学研究主要集中于其代谢酶基因和受体相关基因。代谢酶基因如果发生变异,就会改变酶对药物的代谢作用,直接影响药物的疗效甚至产生不良反应。例如, $\beta$ 肾上腺素受体阻滞剂普萘洛尔在不同个体中的血药浓度最多可相差95%,其主要原因是药物代谢酶基因变异引起酶蛋白功能发生改变,进而引起药物体内清除率的改变,在代谢其作用底物时就会产生不同的药物浓度<sup>[12]</sup>。CYP药物代谢酶中CYP2D6、CYP1A2及CYP2C19与 $\beta$ 肾上腺素受体阻滞剂的代谢作用密切相关,其中最主要的代谢酶为CYP2D6。

影响 $\beta$ 受体阻滞剂作用的基因包括编码 $\beta$ 1-肾上腺素受体(Gly389Arg,Ser49Gly)、Gs蛋白 $\alpha$ -亚单位、G蛋白 $\beta$ 3亚单位(GNB3)C825T、ACE I/D和AGT(Met235Thr,G6A和Thr174Met)的基因。

#### 2.4 利尿剂

与利尿有关的基因包括编码 $\alpha$ -内收蛋白(ADD1)G460W、ACE I/D、AGT AG6、AGTR1 A1166C和GNB3 C825T的基因。

ADD1是一种 $\alpha/\beta$ 异源二聚体骨骼肌膜蛋白,可影响细胞内钠-钾泵功能,调节肌动蛋白多态性、肌钙蛋白偶联以及细胞间信号的转运。其中最具有研究意义的突变位点为460位的甘氨酸变为色氨酸(Gly460Trp),这一突变能够增强 $\text{Na}^+$ - $\text{K}^+$ -ATP酶的活性,增加肾小管对钠的重吸收而升高血压。ADD1 G460W多态性研究表明,携带W等位基因的高血压患者,能增加肾脏近端小管钠离子再吸收,从而影响利尿剂的作用。Cusi等<sup>[13]</sup>首次报道ADD1 G460W多态性与氢氯噻嗪的相关性,发现在2个月的氢氯噻嗪治疗中,杂合型(Gly/Trp)的高血压患者需要更多的剂量才能达到与野生型纯合子(Gly/Gly)高血压患者相同的平均动脉压。ACE基因编码的ACE I/D多态性在RAAS中起重要作用,但它与利尿剂的治疗无明显相关性。在对RAA系统中另外一些基因,如AGT和AGTR1多态性的研究中发现,AGT A-6G、M235T及AGTR1 A1166C仅与非洲裔美国女性利尿剂治疗有关。有关GNB3 C825T基因多态性的报道显示,带有TT基因型的患者使用利尿剂降血压效果较好,其作用机制可能与T等位基因降低醛固酮-肾素活性比值有关,最终影响利尿剂的作用<sup>[14]</sup>。

### 3 抗血小板聚集药物基因组学

抗血小板聚集药物主要包括血栓素 $\text{A}_2$ 抑制剂阿司匹林(aspirin)、二磷酸腺苷受体拮抗剂氯吡格雷(clopidogrel)、磷酸二酯酶抑制剂双嘧达莫(dipyridamole)、糖蛋白(GP) II b/III a受体抑制剂和其他抗血小板药物。由于个体间存在基因多态性,导致部分个体对阿司匹林和氯吡格雷出现“抗性”,从而影响疗效。

有研究显示0.4%~83.8%个体对阿司匹林的抗血小板作用不敏感,即存在阿司匹林抵抗现象(aspirin resistance,AR)<sup>[15]</sup>。目前对于血小板活化途径以及基因多态性与AR的关系研究主要集中在以下几个方面<sup>[16]</sup>:(1)血栓素激活途径中环氧化酶1(COX-1)基因多态性。(2)GP II b/III a激活途径中编码血小板膜GP III a的血小板抗原1/抗原2(PLA1/PLA2)多态性。(3)胶原激活途径中编码血小板膜GP I a/GP II a的807C和G873A多态性。(4)二磷酸腺苷受体P2Y1的基因多态性。

Maree等<sup>[17]</sup>发现携带含有COX-1突变体842G等位基因的患者与野生型A842相比,花生四烯酸诱导的血小板激活和血清血栓素 $\text{B}_2$ ( $\text{TXB}_2$ , $\text{TXA}_2$ 的下游产物)产生更明显,提示携带突变体842G等位基因的患者对阿司匹林治疗不敏感。表明COX-1的遗传变异性可以影响花生四烯酸诱导的血小板聚集和血栓形成。Gonzalez-Conejero等<sup>[18]</sup>的研究则显示COX-1 50T等位基因与COX-1 A842G完全连锁不平衡,可能与AR有关。GP II b/III a基因(包括编码GP II b和GP III a的基因)突变、缺失或插入导致表型改变,进而引起血小板功能改变。迄今已发现C157T、A1163C、A1533C等多个GP III a多态性位点,较为常见的是外显子2第1565位氨基酸的突变,即T1565C(Leu33Pro),编码有Leu的位点称为PLA1,编码Pro的位点称为PLA2。Papp等<sup>[19]</sup>研究发现,AR患者中PLA2等位基因出现的频率要明显高于那些对阿司匹林有良好反应的受试者,这就提示PLA2等位基因可能与阿司匹林疗法反应的不充分、不敏感相关。而Macchi等<sup>[20]</sup>研究发现,PLA1等位基因更容易对小剂量阿司匹林治疗发生抵抗。

GP I a多态性C807T(phe224)和G873A(Thr246)已被证实与血小板表面受体不同表达有关。胶原是一种重要的血小板聚集诱导剂,血小板膜gp I a/II a的基因多态性可以增加血小板膜

胶原受体的密度<sup>[21]</sup>,从而降低阿司匹林疗效。Jefferson等<sup>[22]</sup>在332例有心肌梗死的男性患者中研究发现,阿司匹林抵抗患者与P2Y1基因的C893T多态性密切相关,携带杂合子C893T等位基因患者与携带纯合子C893等位基因患者相比,阿司匹林抵抗率高出3倍。

氯吡格雷是一种无活性的药物前体,可被CYP2C19激活,抑制磷酸二酯酶(ADP)诱导的血小板聚集。氯吡格雷抵抗机制可能是多方面的,主要与血小板ADP受体亚基P2Y12、CYP3A及CYP2C的基因多态性有关。Hulot等<sup>[23]</sup>报道,CYP2C19\*2等位基因杂合子携带者能降低氯吡格雷对血小板的作用,提示氯吡格雷疗效的个体差异可能与CYP2C19的基因多态性有关,但仍需进一步研究证实。

#### 4 调节血脂药物基因组学

现有的调节血脂药物包括3-羟基-3-甲基戊二酰辅酶A(HMG-CoA)还原酶抑制剂(他汀类)、贝特类、烟酸及其衍生物、胆酸整合剂类等。他汀类药物是HMG-CoA还原酶的竞争性抑制剂,通过抑制酶活性使胆固醇生物合成中的前体-甲羟戊酸合成减少,是临床广泛应用的降脂药,能有效地防治心脑血管疾病。

CYP家族中的CYP3A4、CYP2D6、CYP2C8和CYP2C9等均参与他汀类药物的代谢。Kajinami等<sup>[24]</sup>报道CYP3A4启动子基因A290G突变和M445T基因多态性与阿托伐他汀降脂疗效具有相关性,用阿托伐他汀治疗52周后,GG纯合子患者血液中的低密度脂蛋白(LDL)水平明显高于野生型等位基因携带者。Kirchheiner等<sup>[25]</sup>报道口服氟伐他汀后Ile359Leu(CYP2C9\*3)\*3/\*3基因型的血药浓度是CYP2C9\*1/\*1基因型的3倍。Mulder等<sup>[26]</sup>的研究提示,携CYP2D6缺陷性等位基因患者辛伐他汀降胆固醇的作用仅为野生型纯合子的1/10。

胆固醇脂转移蛋白(CETP)在胆固醇从外周组织转运到肝脏和胆固醇逆向转运过程中起着重要的作用,CETP编码基因Taq1B位点多态性与脂质转运活性和高密度脂蛋白(HDL)的水平有关,可影响他汀类药物疗效。CETP浓度在纯合子B1携带者中最高,而在纯合子B2携带者中最

低。Kuivenhoven等<sup>[27]</sup>首先报道了Taq1B多态性在他汀类药物中的作用,发现普伐他汀治疗能延缓B1B1基因型患者冠状动脉硬化的进程,而对B2B2基因型患者治疗无效。

研究亦发现,他汀类药物对携带载脂蛋白(APO)E2基因型患者的降低LDL作用较携带E3和E4的患者强。编码ApoB和ApoA1的基因也存在多态性。人对氧磷酯酶(paraoxonase 1,PON)是一种与HDL结合的钙离子依赖性糖蛋白,能够水解有机磷。目前PON1基因多态性研究位点主要包括编码区55位、192位等。PON1基因的多态性影响该酶在血清中的浓度和活性。ApoA1与PON1间关系密切,在使用辛伐他汀后PON1基因的转录活性会增加。对51名患者试验发现,在PON1基因R192Q位点上携R等位基因的患者较携QQ基因型患者血清中HDL浓度更高<sup>[28]</sup>。

#### 5 结语

随着心脑血管药物基因组学的研究进展,个体化治疗引起了广泛的关注。个体化治疗研究的重点不是疾病的内在分子机制,而是个体遗传差异对药物反应的不同作用。药物基因组学能指导心脑血管病药物的分子靶向治疗并检测药物治疗反应,指导合理用药,提高用药的安全性和有效性,避免不良反应,减少药物治疗的费用和风险。

然而目前在心脑血管药物临床研究中,大多数的研究结果仅限于与药物修饰反应相关的某一个候选基因多态性检测,且结论具有不可重复性。因此未来的研究应考虑一组候选基因或全基因组扫描,而不是单个或少量的单核苷酸多态性(SNP)检测。此外应建立SNP数据库,通过大量SNP分析来鉴别SNP与药效的关系。在统计学上也存在着巨大挑战,需要用新的个体化统计模型——异位显性统计方法进行大量的SNP多重检测分析,而且也要充分考虑到基因间的相互影响。同时,为了更好地阐明与遗传有关的机制,蛋白质组学和转录组学也应合并到药物基因组学中。有理由相信,随着人类对心脑血管疾病基因多态性的预测、诊断、干预和治疗手段的不断提高,最终能使患者得到理想的个体化治疗。

## 【参考文献】

- [1] 张敏, 王果, 周宏灏. 华法林个体差异的遗传药理学因素[J]. 中国药理学通报, 2008, 24(7): 857-860.
- [2] 曾婷, 陈苏红, 刘志红, 等. 华法林药物基因组学的研究推动其个体化医疗的进程 [J]. 中国药理学与毒理学杂志, 2009, 23(2): 146-151.
- [3] D'Andrea G, D'Ambrosio RL, Di Perna P, et al. A polymorphism in the *VKORC1* gene is associated with an interindividual variability in the dose-anticoagulant effect of warfarin [J]. *Blood*, 2005, 105(2): 645-649.
- [4] Li J, Wang S, Barone J, et al. Warfarin pharmacogenomics [J]. *PT*, 2009, 34(8): 422-427.
- [5] Wadelius M, Chen L Y, Eriksson N, et al. Association of warfarin dose with genes involved in its action and metabolism [J]. *Hum Genet*, 2007, 121(1): 23-34.
- [6] 唐敏, 戴勇, 涂植光, 等. 原发性高血压基因机制研究进展[J]. 国际检验医学杂志, 2006, 27(1): 61-64.
- [7] Jain S, Li Y, Patil S, et al. A single-nucleotide polymorphism in human angiotensinogen gene is associated with essential hypertension and affects glucocorticoid induced promoter activity [J]. *J Mol Med*, 2005, 83(2): 121-131.
- [8] Jin W, Liu Y, Sheng HH, et al. Single nucleotide polymorphisms in promoter of angiotensin II type 1 receptor gene associated with essential hypertension and coronary heart disease in Chinese population [J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2003, 24(11): 1083-1088.
- [9] 彭清, 王小洁. 高血压药物基因组学研究现状 [J]. 医学与哲学(临床决策论坛版), 2008, 29(11): 48-49.
- [10] Kamide K, Yang J, Matayoshi T, et al. Genetic polymorphisms of L-type calcium channel alpha1C and alpha1D subunit genes are associated with sensitivity to the antihypertensive effects of L-type dihydropyridine calcium-channel blockers [J]. *Circ J*, 2009, 73(4): 732-740.
- [11] Lynch AI, Boerwinkle E, Davis BR, et al. Pharmacogenetic association of the NPPA T2238C genetic variant with cardiovascular disease outcomes in patients with hypertension [J]. *JAMA*, 2008, 299(3): 296-307.
- [12] 边佳明, 赵刚涛, 杨凡, 等. 抗高血压药物相关基因的检测 [J]. 中国药房, 2008, 19(14): 1074-1103.
- [13] Cusi D, Barlassina C, Azzani T, et al. Polymorphisms of alpha-adducin and salt sensitivity in patients with essential hypertension [J]. *Lancet*, 1997, 349 (9062): 1353-1357.
- [14] Schelleman H, Stricker BH, Verschuren WM, et al. Interactions between five candidate genes and antihypertensive drug therapy on blood pressure [J]. *Pharmacogenomics J*, 2006, 6(1): 22-26.
- [15] Lordkipanidze M, Pharand C, Palisaitis DA, et al. Aspirin resistance: truth or dare [J]. *Pharmacol Ther*, 2006, 112(3): 733-743.
- [16] Horiuchi H. Recent advance in antiplatelet therapy: the mechanisms, evidence and approach to the problems [J]. *Ann Med*, 2006, 38(3): 162-172.
- [17] Maree AO, Curtin RJ, Chubb A, et al. Cyclooxygenase-1 haplotype modulates platelet response to aspirin [J]. *J Thromb Haemost*, 2005, 3(10): 2340-2345.
- [18] Gonzalez-Conejero R, Rivera J, Corral J, et al. Biological assessment of aspirin efficacy on healthy individuals: heterogeneous response or aspirin failure? [J]. *Stroke*, 2005, 36(2): 276-280.
- [19] Papp E, Havasi V, Bene J, et al. Glycoprotein IIIA gene (PIA) polymorphism and aspirin resistance: is there any correlation? [J]. *Ann Pharmacother*, 2005, 39(6): 1013-1018.
- [20] Macchi L, Christiaens L, Brabant S, et al. Resistance *in vitro* to low-dose aspirin is associated with platelet PIA1 (GP IIIa) polymorphism but not with C807T (GP I a/II a) and C-5T Kozak (GP 1b alpha) polymorphisms [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2003, 42(6): 1115-1119.
- [21] Kunicki TJ, Orzechowski R, Annis D, et al. Variability of integrin alpha 2 beta 1 activity on human platelets [J]. *Blood*, 1993, 82(9): 2693-2703.
- [22] Jefferson BK, Foster JH, McCarthy JJ, et al. Aspirin resistance and a single gene [J]. *Am J Cardiol*, 2005, 95(6): 805-808.
- [23] Hulot JS, Bura 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.
- [24] Kajinami K, Brousseau ME, Ordovas JM, et al. CYP3A4 genotypes and plasma lipoprotein levels before and after treatment with atorvastatin in primary hypercholesterolemia [J]. *Am J Cardiol*, 2004, 93(1): 104-107.
- [25] Kirchheiner J, Kudlicz D, Meisel C, et al. Influence of CYP2C9 polymorphisms on the pharmacokinetics and cholesterol-lowering activity of (-)-3S, 5R-fluvastatin and (+)-3R, 5S-fluvastatin in healthy volunteers [J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2003, 74(2): 186-194.
- [26] Mulder AB, Van Lijf HJ, Bon MA, et al. Association of polymorphism in the cytochrome CYP2D6 and the efficacy and tolerability of simvastatin [J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2001, 70(6): 546-551.
- [27] Kuivenhoven JA, Jukema JW, Zwilerman AH, et al. The role of a common variant of the cholesteryl ester transfer protein gene in the progression of coronary atherosclerosis, The Regression Growth Evaluation Statin Study Group [J]. *N Engl J Med*, 1998, 338(2): 86-93.
- [28] Malin R, Laaksonen R, Knuuti J, et al. Paraoxonase genotype modifies the effect of pravastatin on high-density lipoprotein cholesterol [J]. *Pharmacogenetics*, 2001, 11(7): 625-633.

(收稿日期: 2010-04-30 修回日期: 2010-06-23)