

# 基于种族差异个体化的药物设计

## —复方马来酸依那普利叶酸片研发思路

霍勇<sup>1</sup> 崔一民<sup>2</sup> 秦献辉<sup>3</sup> 陈光亮<sup>3</sup> 刘平<sup>3</sup> 徐希平<sup>3</sup>

1 北京大学第一医院心血管内科 (北京 100034)

2 北京大学第一医院药剂科 (北京 100034)

3 安徽医科大学安徽省生物医学研究所 (230032)

**【摘要】** 我国心脑血管事件疾病谱与危险因素频谱与西方人群明显不同。脑卒中是我国高血压人群最主要的心血管事件。亚甲基四氢叶酸还原酶 (MTHFR) C677T 基因突变是导致叶酸水平下降和血同型半胱氨酸水平升高的主要遗传因素之一, 我国高血压人群 MTHFR 677 CT/TT 突变频率高达 75%。中国人群独特的基因背景及其与低叶酸水平的相互作用是我国 H 型高血压 (伴有血同型半胱氨酸升高的高血压) 高发进而导致心血管疾病, 尤其是脑卒中高发的重要因素; 同时, MTHFR C677T 基因多态性可以修饰血管紧张素转换酶抑制剂 (ACEI) 类降压药物和补充叶酸的干预疗效。马来酸依那普利叶酸片及其配套的 MTHFR C677T 基因多态性检测试剂盒是基于中国人群疾病特征、危险因素及基因背景研制的, 可以实现鉴别高危人群、早期干预和最大程度获益, 这也是目前心脑血管常见疾病中的首个“基因诊断-个体化治疗”产品对。目前正在进行的中国脑卒中一级预防研究及有关马来酸依那普利叶酸片用于 H 型高血压患者脑卒中预防的比较效果研究, 将为马来酸依那普利叶酸片在治疗高血压基础上进一步防治脑卒中的疗效及 MTHFR C677T 基因多态性对其疗效的修饰作用提供更确切的循证医学证据。

**【关键词】** 复方马来酸依那普利叶酸片; 种族差异; 药物设计

**【中图分类号】** R97

**【文献标志码】** A

doi:10.3969/j.issn.1672-3384.2014.01.007

**Role of Race and Ethnicity in Personalized Medicine and Drug Development: the Introduction of Enalaprilmaleate and Folic Acid Tablets** HUO Yong<sup>1</sup>, CUI Yi-min<sup>2</sup>, QIN Xian-hui<sup>3</sup>, CHEN Guang-liang<sup>3</sup>, LIU Ping<sup>3</sup>, XU Xi-ping<sup>3</sup>. 1 Department of Cardiology, Peking University First Hospital, Beijing 100034, China. 2 Department of Pharmacy, Peking University First Hospital, Beijing 100034, China. 3 Institute of Biomedicine, Anhui Medical University, Hefei 230032, China

**【Abstract】** There are remarkable differences in the distribution and risk factors of the cardiovascular disease between Chinese and western populations. Hyperhomocysteinemia is much more common and the incidence of stroke is much higher in China. Hypertension individuals with a combination of elevated homocysteine ( $\geq 10 \mu\text{mol/L}$ ) (so called Hyperhomocysteinemia-typed hypertension, H-typed hypertension) had a strikingly increased risk of stroke compared with individuals without either condition. H-typed hypertension, approximately 75% of the hypertensive adults in China, may possibly explain the extremely high incidence of stroke among Chinese hypertensive adults, even after controlling for blood pressure. Methylenetetrahydrofolatereductase (MTHFR) is the main regulatory enzymes for homocysteine metabolism. Polymorphism of MTHFR C677T (677 CT/TT genotype), among 75% of the hypertensive

adults in China, leads to a reduction in enzyme activity, which may lead to an increased concentration of plasma homocysteine and lower levels of serum folate, particularly in most of the Chinese population with low folate intake. Furthermore, MTHFR C677T polymorphism can modify therapeutic responses to various dosages of folic acid supplementation or ACEI antihypertensive drugs. A combination of enalapril and folic acid tablets and MTHFR C677T polymorphism identifier is a cost-effective strategy for prediction, prevention and management of H-typed hypertension and its major complication such as stroke, in Chinese populations. The China Stroke Primary Prevention Trial (CSPT, n=20702) tested the hypothesis that a combined enalapril and folic acid therapy (enalapril maleate 10mg and folic acid 0.8mg/day tablet) is more effective than enalapril (10mg/day tablet) alone in reducing the incidence of stroke in hypertensive patients. It further evaluated whether MTHFR C677T polymorphism modifies the therapeutic effect. The CSPT could provide a conclusive answer regarding the role of enalapril and folic acid tablets and MTHFR C677T polymorphism in the primary prevention of stroke and the tailored medicine.

【Keywords】 Enalaprilmaleate and Folic Acid Tablets; Race and Ethnicity; Drug Development

我国心脑血管事件疾病谱与西方人群明显不同。中国人群脑卒中的年发病率为 250/10 万, 心血管事件的年发病率为 50/10 万, 脑卒中发病率是心血管事件发病率的 5 倍<sup>[1]</sup>。在观察降压对心脑血管事件影响的临床试验中, 我国高血压人群脑卒中/心肌梗死发病比值为 6~13:1, 而西方高血压人群约为 1:1<sup>[2]</sup>, 提示脑卒中是我国高血压人群最主要的心脑血管事件, 且我国人群可能存在血压增高之外的导致脑卒中的危险因素。

高血压、高同型半胱氨酸 (homocysteine, Hcy) 血症、低叶酸均为脑卒中的重要危险因素。受人群遗传特征性影响, 中国高血压患者中伴有血浆 Hcy 水平升高 (H 型高血压) 的比例高达 75%<sup>[3]</sup>, H 型高血压高发可能是导致我国脑卒中高发病率和持续发展的重要原因。马来酸依那普利叶酸片是从我国人群遗传特征出发, 体现多重危险因素 (高血压、高 Hcy、低叶酸) 综合防治的复方创新药物。该药于 2008 年 3 月获得国家食品药品监督管理局 (CFDA) 批准上市, 2010 年成为《中国高血压防治指南》新亮点, 2012 年写进医学专业教科书, 2013 年进入国家基本药物目录, 为我国脑卒中重大公共卫生问题的有效解决提供了科学与实践的创新基础。本文阐述依那普利叶酸片的研发过程、创新思路与意义。

## 1 H 型高血压是我国脑卒中高发的重要危险因素

脑卒中的主要危险因素是高血压、高 Hcy、血糖异常、血脂异常等, 其中高血压与 Hcy 的干预对脑卒中影响最大<sup>[4]</sup>。对心脑血管常见危险因素的流行病学调查表明, 中国人群高血压、高血糖、高胆固醇的患病率均明显低于美国, 但 Hcy 水平则较美国人群高出 50%<sup>[3,5]</sup>。

相关研究表明, 血 Hcy 增加 5  $\mu\text{mol/L}$ , 脑卒中风险增加 59%; 血 Hcy 水平 > 6.5  $\mu\text{mol/L}$  时, 心脑血管疾病的风险已然增加<sup>[6]</sup>。中国人民解放军总医院对我国 1993–2008 年期间共计 17682 例高血压患者的调查发现 Hcy 是国人卒中发生的独立危险因素, 并未发现血脂异常与卒中的关联性<sup>[7]</sup>。更为重要的是, Graham 等<sup>[8]</sup>的大样本流行病学研究证实, 高同型半胱氨酸血症与高血压同时存在时, 对心脑血管事件的发生有着显著的协同作用, 较单纯存在高血压的患者高出约 5 倍, 较正常人高出 25~30 倍。最新的《中国高血压防治指南 2010》已将血 Hcy 升高  $\geq 10 \mu\text{mol/L}$  列入我国人群心脑血管事件危险因素。

中国高血压患者中伴有血浆 Hcy 水平升高的比例高达 75%<sup>[3]</sup>, 伴有 Hcy 水平升高的高血压称之为 H 型高血压, 这组人群可能是导致我国脑卒中高发的重要原因, 对其进行综合干预将是控制我国脑卒中最经济、有效的措施。

## 2 我国 H 型高血压高发的诱因 - 基因与环境的相互作用

叶酸属于水溶性 B 族维生素，是 Hcy 代谢必需的辅助因子。人体不能合成叶酸，必需依赖外源性供给。叶酸天然广泛存在于动植物类食品中，尤以酵母、肝及绿叶蔬菜中含量较多。

中国人群 Hcy 血症发生率高因素：

(1) 中国人习惯于熟食素菜，高温烹调会使蔬菜中的叶酸破坏。资料表明，国际通用的“叶酸缺乏”以血浆 / 血清叶酸水平低于 6.8 nmol/L (3ng/mL) (核素放射免疫法) 为标准，而中国南方人群平均血浆叶酸水平为 8.9 nmol/L；北方人群平均血浆叶酸水平为 6.1nmol/L；其中男性冬春季的缺乏率高达 89.2%<sup>[9]</sup>。

(2) 亚甲基四氢叶酸还原酶 (methylenetetrahydrofolatereductase, MTHFR) 是同型半胱氨酸代谢过程中的关键酶，MTHFR 还原 5, 10- 亚甲基四氢叶酸为 5- 甲基四氢叶酸。5- 甲基四氢叶酸是血清中叶酸的主要存在形式，是 Hcy 在甲基化生成蛋氨酸的甲基供体 (图 1)。MTHFR 基因最常见多态性为 677 位核苷酸 C → T 置换 (C677T)，使酶活性区的丙氨酸 (Ala) 置换为缬氨酸 (Val) 生成不耐热酶。MTHFR 677CT 基因型人群酶活性下降 30%，TT 基因型人群酶活性下降 60%，酶活性的下降，影响 5- 甲基四氢叶酸的生成，进而表现为 Hcy 水平升高，在叶酸摄入不足人群尤为明显。MTHFR 677 TT 基因型在欧美人群的频率多在 10% 左右，而中国北方人群达到 19.8% (图 2)<sup>[10]</sup>；中国高血压人群频率更高，达到 25%，同时中国高血压人群 CT

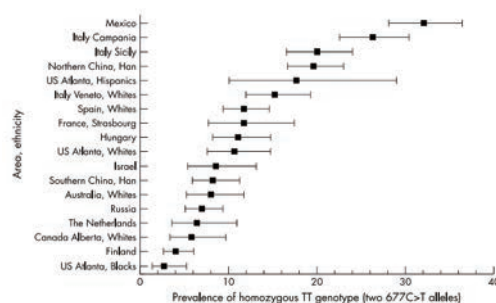


图 2 MTHFR C677T 基因多态性的 TT 基因型频率分布图

基因型频率为 50%<sup>[11-12]</sup>。中国 MTHFR 677TT 基因型汉族人群脑卒中风险增加 55%<sup>[13]</sup>，同时，我们研究表明 MTHFR C677T 基因多态性与中国高血压人群慢性肾损伤及糖尿病密切相关<sup>[14-15]</sup>。

上述结果提示，中国人群独特的基因背景及其与低叶酸水平的相互作用可能是我国 H 型高血压高发进而导致心血管系统疾病，尤其是脑卒中高发的重要诱因。

## 3 MTHFR C677T 基因多态性对马来酸依那普利叶酸片疗效的修饰作用 - 个体化、优效治疗

我们开展的血管紧张素转化酶抑制剂 (ACEI) 治疗高血压的药物基因组学研究结果提示，MTHFR C677T 基因多态性与 ACEI 类药物降压疗效正相关，TT 基因型人群降压疗效显著优于 CC 基因型人群<sup>[16]</sup>。进一步研究表明，在马来酸依那普利叶酸片 (依那普利 10mg/ 叶酸 0.8mg/d) 0.8mg 叶酸组，MTHFR 677 TT 基因型人群降低血 Hcy 的疗效显著优于 CC 基因型人群 [比值中位数 (治疗后 8 周 Hcy 水平 / 基线 Hcy 水平): CC 0.89 对 TT 0.74,  $P=0.005$ ]，但在马来酸依那普利叶酸片 (依那普利 10mg/ 叶酸 0.4mg/d) 0.4mg 叶酸组，未观察到此效应 (比值中位数: CC 0.89 对 TT 0.87,  $P=0.989$ )；同时，在 0.4mg 叶酸组，CT 或 TT 基因型人群升高叶酸水平的疗效显著低于 CC 基因型人群 [比值中位数 (治疗后 8 周叶酸水平 / 基线叶酸水平): CC 1.953 对 CT 1.755 或 TT 1.637,  $P$  均  $< 0.01$ ]。在 0.8mg 叶酸组，三个基因型间升高叶酸水平的疗效无显著性差异<sup>[11-12]</sup>。

上述结果表明，MTHFR C677T 基因多态性不仅可影响血叶酸、Hcy 水平及其相关的心脑

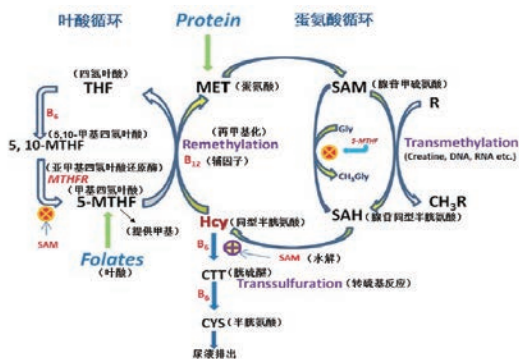


图 1 同型半胱氨酸代谢循环



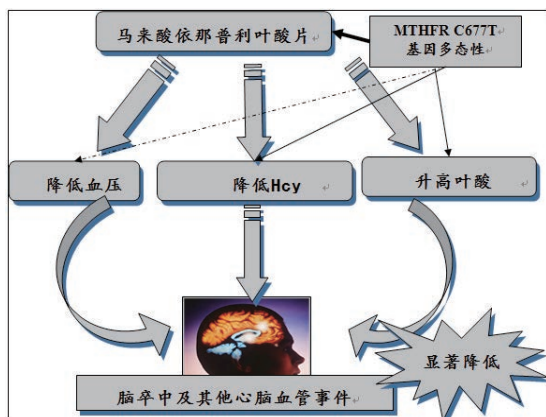


图3 MTHFR C677T 基因多态性联合马来酸依那普利叶酸片预防脑卒中及其他心脑血管事件作用示意图

血管事件，而且可以修饰马来酸依那普利叶酸的干预疗效（图3）。通过 MTHFR C677T 基因多态性检查及适宜剂量的马来酸依那普利叶酸片干预可以实现鉴别高危人群、早期干预和最大程度获益。这也是目前心脑血管常见疾病中的首个“基因诊断-个体化治疗”产品对。

#### 4 马来酸依那普利叶酸的循证医学证据

##### 4.1 临床安全性

马来酸依那普利叶酸的药学研究未发现两药可能的化学相互作用；临床前急毒、长毒和一般药理学研究表明，叶酸和依那普利在毒理学方面没有显著性相互作用；临床前药代学和 I 期临床试验表明，叶酸与依那普利之间不存在药动学方面的相互作用；注册临床试验中亦未发现新的不良反应。据此认为，该复方制剂在人体应用是安全的。

##### 4.2 剂量选择

马来酸依那普利叶酸片选用了降低 Hcy 的最佳剂量 0.8 mg 的叶酸。一项涉及受试者 2596 人的 Meta 分析显示，叶酸剂量为每日 0.2mg、0.4 mg、0.8 mg、2.0 和 5.0mg 时，Hcy 水平分别下降 13%、20%、23%、23% 和 25%<sup>[17]</sup>；同时加服维生素 B<sub>12</sub>（400 μg/d）可使 Hcy 水平进一步下降 7%，而加服维生素 B<sub>6</sub> 似乎没有明显增强叶酸降低 Hcy 的作用。每日 0.8 mg 叶酸会产生最好的降低 Hcy 的作用。近期，这一剂量被证实也是减少脑卒中风险的最佳剂量<sup>[18]</sup>。

##### 4.3 总体疗效显著优于单用降压药

马来酸依那普利叶酸片注册临床研究在中国 6 个研究中心选择 480 例轻、中度原发性高血压患者，随机分配到三个治疗组中，分别接受依那普利（10mg）、依那普利叶酸片（10mg/0.4mg）和依那普利叶酸片（10mg/0.8mg），每日 1 次，连续双盲治疗 8 周。结果表明，依那普利叶酸片 10mg/0.8mg 组、依那普利叶酸片 10mg/0.4mg 组、依那普利组降压或降 Hcy 水平有效率分别为 65.1%、59.6% 和 45.8%，两个不同剂量的依那普利叶酸片组均显著优于依那普利组<sup>[3]</sup>。

##### 4.4 心脑血管保护有效性

对 1966 年以来的 8 项补充叶酸防治脑卒中的随机临床试验进行了 Meta 分析<sup>[19]</sup>，该分析共纳入 16 000 多例受试者，结果表明，补充叶酸总体上能够使脑卒中风险下降 18%（RR=0.82；95%CI:0.68 ~ 1.00），在包括中国等未强化叶酸（RR=0.75；95%CI: 0.62~0.91）的人群中更为显著。WAFACS 研究<sup>[20]</sup>在美国共纳入 5442 名 ≥ 42 岁的有心脑血管病史或伴有 3 个以上冠心病危险因素的受试者。随机给予每日 1 次口服复合 B 族维生素（2.5mg 叶酸，50 mg 维生素 B<sub>6</sub> 和 1mg 维生素 B<sub>12</sub>）或安慰剂，平均随访治疗 7.3 年。结果表明，ACEI 类药物与叶酸组干预在降低心脑血管事件上具有显著协同作用（P=0.03），ACEI 类药物合用叶酸组的人群获益最充分。

#### 5 中国脑卒中一级预防研究及其进展

中国脑卒中一级预防研究（China Stroke Primary Prevention Trial, CSPPT）拟纳入 MTHFR C677T 基因型已知的约 20 000 例原发性高血压患者，根据 MTHFR C677T 基因型分层后随机分组，分别给予马来酸依那普利叶酸片（依叶片）或马来酸依那普利片双盲治疗 5 年，分析不同治疗组脑卒中和其他心脑血管事件终点的发生率的差异及其与 C677T 基因多态性的关系。该研究实际入组 20 702 例，新近召开的数据安全与监察委员会建议试验按计划继续进

行, 预期在 2014 年左右完成。

我们同时组织进行了马来酸依那普利叶酸片用于 H 型高血压患者脑卒中预防的比较效果研究。该研究旨在比较在真实医疗环境下, 以马来酸依那普利叶酸片作为 H 型高血压基础用药的治疗方案与不以依叶作为 H 型高血压基础用药的治疗方案在 H 型高血压患者中预防脑卒中的效果差异, 计划登记 30 000 例以上符合入选标准的 H 型高血压患者, 并对登记人群进行 3 年以上的跟踪随访登记。该研究将为 H 型高血压合并不同疾病及不同地区、不同联合用药背景下依叶片的疗效提供更充分的、多样患者特征的循证医学证据, 是 CSPPT 的有效补充, 进一步支持中国高血压防治指南的临床与公共卫生实践。

## 6 小结

中国人群独特的基因背景及其与低叶酸水平的相互作用是我国 H 型高血压与脑卒中高发的重要因素。从我国人群疾病特征、危险因素及基因背景出发研制的适宜剂量的马来酸依那普利叶酸片及其配套的 MTHFR C677T 基因多态性检测试剂盒可以在中国高血压高危人群实现早期鉴别、早期干预和最大程度获益。正在进行的中国脑卒中一级预防研究及马来酸依那普利叶酸片用于 H 型高血压患者脑卒中预防的比较效果研究, 将为马来酸依那普利叶酸片在高血压治疗基础上防治脑卒中的疗效及 MTHFR C677T 基因多态性对其疗效的修饰作用, 以及当代个体化防治医学的开展, 提供进一步确切的循证医学证据。

### 【参考文献】

- [1] 中国高血压防治指南修订委员会. 中国高血压防治指南 [J]. 中华心血管病杂志, 2011, 39(7):579-616.
- [2] Kjeldsen SE, Julius S, Hedner T, et al. Stroke is more common than myocardial infarction in hypertension: analysis based on 11 major randomized intervention trials[J]. Blood Press, 2001, 10(4):190-192.
- [3] 李建平, 霍勇, 刘平, 等. 马来酸依那普利叶酸片降压、降同型半胱氨酸的疗效和安全性 [J]. 北京大学学报 (医学版) 2007, 39(6):614-618
- [4] Wald NJ, Law MR. A strategy to reduce cardiovascular disease by more than 80%[J]. BMJ, 2003, 326(7404):1419.
- [5] Lonn E, Yusuf S, Arnold MJ, et al. Homocysteine lowering with folic acid and B vitamins in vascular disease[J]. N Engl J Med, 2006, 354(15):1567-1577.
- [6] Wald D S, Law M, Morris JK. Homocysteine and cardiovascular disease: evidence on causality from a metaanalysis[J]. BMJ, 2002, 325(7374):1202-1206.
- [7] Cui HC, Wang F, Fan L, et al. Association factors of target organ damage: analysis of 17 682 elderly hypertensive patients in China[J]. Chin Med J (Engl), 2011, 124(22):3676-3681.
- [8] Graham IM, Daly LE, Refsum HM, et al. Plasma homocysteine as a risk factor for vascular disease. The European Concerted Action Project[J]. JAMA, 1997, 277 (22): 1775-1781.
- [9] 郝玲, 郑俊池, 田熠华, 等. 血浆叶酸两种常用方法检测结果的比较 [J]. 北京大学学报 (医学版), 2004, 36(2):210-214.
- [10] Wilcken B, Bamforth F, Li Z, et al. Geographical and ethnic variation of the 677C>T allele of 5,10 methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR): findings from over 7000 newborns from 16 areas worldwide[J]. J Med Genet, 2003, 40 (8):619-625.
- [11] Qin X, Li J, Cui Y, et al. MTHFR C677T and MTR A2756G Polymorphisms and the Homocysteine Lowering Efficacy of Different Doses of Folic Acid in Hypertensives Chinese Adults[J]. Nutr J, 2012, 11:2.
- [12] Qin X, Li J, Cui Y, et al. Effect of folic acid intervention on the change of serum folate level in hypertensive Chinese adults: do methylenetetrahydrofolate reductase and methionine synthase gene polymorphisms affect therapeutic responses[J]. Pharmacogenet Genomics, 2012, 22(6):421-428
- [13] Xu X, Li J, Sheng W, Liu L. Meta-analysis of genetic studies from journals published in China of ischemic stroke in the Han Chinese population[J]. Cerebrovasc Dis, 2008, 26(1):48-62.
- [14] Qin X, Li J, Zhang Y, et al. Prevalence and associated factors of diabetes and impaired fasting glucose in Chinese hypertensive adults aged 45 to 75 years[J]. PLoS ONE, 2012, 7(8): e42538.
- [15] Dong Q, Tang G, He M, et al. Methylenetetrahydrofolate reductase C677T polymorphism is associated with estimated glomerular filtration rate in hypertensive Chinese males[J]. BMC Med Genet, 2012, 13:74.
- [16] Jiang S, Hsu YH, Xu X, et al. The C677T polymorphism of the methylenetetrahydrofolate reductase gene is associated with the level of decrease on diastolic blood pressure in essential hypertension patients treated by angiotensin-converting enzyme inhibitor[J]. Thromb Res, 2004, 113 (6):361-369.
- [17] Homocysteine Lowering Trialists' Collaboration. Dose-dependent effects of folic acid on blood concentrations of homocysteine: a meta-analysis of the randomized trials[J]. Am J Clin Nutr, 2005, 82 (4):806-812.

(下转 45 页)

- 11(12):1281-1285.
- [7] Jin R, Koop DR, Raucy JL, et al. Role of human CYP4F2 in hepatic catabolism of the proinflammatory agent leukotriene B4[J]. Arch Biochem Biophys. 1998, 359(1):89-98.
- [8] McDonald MG, Rieder MJ, Nakano M, et al. CYP4F2 is a vitamin K1 oxidase: An explanation for altered warfarin dose in carriers of the V433M variant[J]. Mol Pharmacol, 2009, 75(6): 1337-1346
- [9] Borgiani P, Ciccacci C, Forte V, et al. CYP4F2 genetic variant (rs2108622) significantly contributes to warfarin dosing variability in the Italian population[J]. Pharmacogenomics, 2009, 10(2):261-266.
- [10] Perini JA, Struchiner CJ, Silva-Assunção E, et al. Impact of CYP4F2 rs2108622 on the stable warfarin dose in an admixed patient cohort[J]. Clin Pharmacol Ther, 2010, 87(4):417-420.
- [11] Liang R, Wang C, Zhao H et al. Influence of CYP4F2 genotype on warfarin dose requirement—a systematic review and meta-analysis[J]. Thromb Res, 2012, 130(1):38-44.
- [12] Ross KA, Bigham AW, Edwards M, et al. Worldwide allele frequency distribution of four polymorphisms associated with warfarin dose requirements[J]. J Hum Genet, 2010, 55(9):582-589.

(上接 27 页)

- [14] Gibbs SDJ, Gillmore JD, Sattianayagam PT, et al. CTD versus Mel-Dex as upfront treatment in AL amyloidosis: a matched case-control study[J]. Amyloid, 2010, 17(Suppl 1):51.
- [15] Schechter G. A triple on AL amyloidosis, waiting for a home run[J]. Blood, 2007, 109(2): 391-392.
- [16] Santhorawala V, Finn KT, Fennessey S, et al. Durable haematologic complete responses can be achieved with lenalidomide in AL amyloidosis[J]. Amyloid, 2010, 17(Suppl 1):84.
- [17] Dispenzieri A, Gertz MA, Hayman SR, et al. Pomalidomide and dexamethasone for previously treated AL: a phase 2 study[J]. Amyloid, 2010, 17(Suppl 1): 87.
- [18] Comenzo RL, Hegenbart U, Santhorawala V, et al. High rates of overall and complete haematologic response in a prospective phase 1/2 study of weekly and twice-weekly bortezomib in relapsed AL amyloidosis[J]. Amyloid, 2010, 17(Suppl 1):83.
- [19] Kastritis E, Wechalekar AD, Dimopoulos MA, et al. Bortezomib with or without dexamethasone primary systemic (light chain) amyloidosis[J]. Clin Oncol, 2010, 28(6):1031-1037.
- [20] Landau H, Hassoun H, Bello C, et al. Ajuvant bortezomib and dexamethasone following risk-adapted melphalan and stem cell transplant in systemic AL amyloidosis[J]. Amyloid, 2010, 17(Suppl 1):80.
- [21] Landau H, Hassoun H, Bello C, Hoover E, Riedel ER, Nimer SD, Comenzo RL: Consolidation with bortezomib and dexamethasone following riskadapted melphalan and stem cell transplant in systemic AL amyloidosis[J]. Amyloid, 2011, 18(Suppl 1):130-131.
- [22] Zonder J, Santhorawala V, Snyder R, et al. Rapid haematologic and organ responses in patients with AL amyloid treated with bortezomib plus melphalan and dexamethasone[J]. Amyloid, 2010, 17(Suppl 1):86.
- [23] Bochtler T, Hegenbart U, Cremer FW, et al. Evaluation of the cytogenetic aberration pattern in amyloid light chain amyloidosis as compared with monoclonal gammopathy of undetermined significance reveals common pathways of karyotypic instability[J]. Blood, 2008, 111(9):4700-4705.
- [24] Bryce AH, Ketterling RP, Gertz MA, et al. Translocation t(11;14) and survival of patients with light chain (AL) amyloidosis[J]. Haematologica, 2009, 94(3):380-386

(上接 32 页)

- [18] Huo Y, Qin X, Wang J, et al. Efficacy of Folic Acid Supplementation in Stroke Prevention: New Insight from a Meta-analysis[J]. Int J Clin Pract, 2012, 66 (6):544-551.
- [19] Wang X, Qin X, Demirtas H, et al. Efficacy of folic acid supplementation in stroke prevention: a meta-analysis[J]. Lancet, 2007, 369(9576): 1876-1882.
- [20] Albert CM, Cook NR, Gaziano JM, et al. Effect of folic acid and B vitamins on risk of cardiovascular events and total mortality among women at high risk for cardiovascular disease: a randomized trial[J]. JAMA, 2008, 299(17):2027-2036.