

阿托伐他汀疗效及安全性相关基因多态性的研究进展

张筱璇, 安鹏蛟, 朱曼*

中国人民解放军总医院 药学部, 北京 100853

【摘要】阿托伐他汀是临床上应用最广泛的一种调血脂药物,在心血管疾病的预防和治疗中起到了重要作用。近年来,药代动力学和药效学相关基因多态性对阿托伐他汀疗效和安全性的个体化影响研究在国内外广泛开展并取得了丰硕成果。本文对药物代谢酶、转运蛋白和脂质代谢靶点等与阿托伐他汀疗效及安全性相关的基因多态性研究进展进行了综述,以期为其个体化临床应用提供理论依据。

【关键词】阿托伐他汀;基因多态性;药物代谢酶;转运蛋白;脂质代谢

【中图分类号】R972.6

【文献标识码】B

【文章编号】1672-3384(2020)04-0021-05

Doi:10.3969/j.issn.1672-3384.2020.04.005

Research progress for gene polymorphisms related to the efficacy and safety of atorvastatin

ZHANG Xiao-xuan, AN Peng-jiao, ZHU Man*

Department of Pharmacy, Chinese PLA General Hospital, Beijing 100853, China

他汀类药物是治疗血脂异常及动脉粥样硬化性心血管疾病一级预防和二级预防的基石^[1]。阿托伐他汀(atorvastatin, ATV)是他汀类药物中应用最广泛的药物^[2],除调节血脂外,还具有抗炎、改善内皮功能及稳定斑块等作用,在心血管疾病的预防和治疗中扮演了重要角色。但在临床实践中发现ATV的调血脂疗效和不良反应呈明显的个体差异。除患者年龄、疾病状态、肝肾功能和药物相互作用等外,药物代谢酶、转运蛋白及作用靶点等一系列基因多态性对ATV疗效和不良反应产生影响,相关研究引起了国内外科研人员的广泛关注。本文对近年来国内外ATV疗效及安全性相关基因多态性的研究进展进行综述,以期ATV的临床个体化应用与深入研究提供参考。

1 与药物代谢相关的基因多态性

ATV代谢的主要部位是肝脏,通过细胞色素P450酶(cytochrome P450, CYP450)进行I相代谢,产生活性代谢产物邻羟基阿托伐他汀(ortho-hy-

droxy atorvastatin, o-ATV)和对羟基阿托伐他汀(para-hydroxy atorvastatin, p-ATV), CYP3A4 和 CYP3A5在其中发挥了重要作用。此外还可通过尿苷二磷酸葡萄糖醛酸基转移酶(uridine diphosphate-glucuronosyltransferases, UGTs)进行II相代谢发生内酯化反应。代谢酶相关的单核苷酸多态性(single nucleotide polymorphism, SNP)与其体内过程密不可分。

1.1 CYP450家族

1.1.1 CYP3A4 CYP3A4*1G(20230 G>A)在亚洲人群中突变频率高,是目前CYP3A4基因中突变频率最高^[3],中国人群约有24.9%携带率,研究表明该SNP可提高ATV的调脂效果^[4]。但He等^[5]的中国汉族冠心病人群CYP3A4*1G对ATV药代动力学的影响相关研究显示,CYP3A4*1G/*1G纯合子患者ATV血药浓度-时间曲线下面积(area under the curve, AUC)、达峰时间以及峰浓度均低于野生型或杂合子患者,口服清除率比野生型患者高1.5倍,代谢产物o-ATV的清除率亦可达野生型的1.6倍。这一发现

基金项目:解放军总医院临床科研扶持基金(项目编号:2016FC-CXYY-2015)

*通信作者:朱曼, E-mail: zhucindy301@189.cn

表明,CYP3A4*1G SNP与CYP3A4酶活性较高有关。因此,携带CYP3A4*1G等位基因的患者可能需要更高剂量的ATV才能达到目标治疗水平。

近年来,国内对于新发现的SNP CYP3A4*18(A:20070 T>C,B:20070 T>C,20230 G>A)有所关注。刘亦伟等^[6]研究得出CYP3A4*18A不影响ATV血药浓度及其疗效,而携带CYP3A4*18B基因的患者接受ATV治疗时血药浓度更高,调脂疗效更显著。

1.1.2 CYP3A5 CYP3A5对于ATV代谢的影响效果颇具争议。Kolovou等^[7]比较了CYP3A5*3(6986 A>G)纯合子和杂合子希腊人群中ATV调脂效果,CYP3A5*3突变可导致CYP3A5酶表达降低,不同剂量(10、20和40 mg)ATV均可降低CYP3A5*3/*3纯合子患者的甘油三酯(triglyceride,TG)水平,而对于杂合子患者,仅20 mg组显著有效。Wei等^[8]则认为中国人群中CYP3A5*3基因多态性与ATV治疗后的血脂水平无明显关联。

1.1.3 CYP2D6 以往有关CYP2D6对他汀类药物的代谢影响相关研究以辛伐他汀为主,与阿托伐他汀相关的研究较少。最近刘菊娥等^[9]的中国人群CYP2D6基因多态性对ATV在体外人肝微粒体代谢的影响相关研究结果显示,CYP2D6*4、*5、*10、*41等位基因突变引起代谢表型的改变,ATV、*o*-ATV和*p*-ATV的代谢速率在携带CYP2D6*4、*10或*41等位基因突变的个体中均降低,在携带CYP2D6*5等位基因突变的个体中有升高的表现,但差异均无统计学意义。尽管该项研究在结论中推测CYP2D6有可能参与了ATV的代谢过程,从而影响*o*-ATV和*p*-ATV的生成速率,但由于该研究为体外研究且差异无统计学意义,这种影响是否具有实际意义尚有待商榷。

1.1.4 CYP450氧化还原酶 CYP450氧化还原酶(CYP450 oxidoreductase,POR)是所有CYP450肝微粒体酶的唯一电子供体,其基因突变可影响CYP450酶的活性,进而影响ATV的代谢。目前研究较多的SNP是POR*28(1508 C>T)。

2014年Ragia等^[10]对希腊人群所做的一项队列研究是最早关于POR*28与他汀类药物疗效关系的研究,该研究认为POR*28等位基因与成人ATV治疗6个月后总胆固醇(total cholesterol,TC)、低密度脂蛋白胆固醇(low density lipoprotein-cholesterol,

LDL-C)水平的降低无关。但韦侃侃等^[11]对185例中国人群所做的POR*28多态性与ATV调脂疗效相关性的研究认为,ATV 20 mg qd治疗30 d后,TT突变纯合子组LDL-C水平显著低于CC野生型组,其余血脂浓度各基因型间差异无统计学意义,POR*28基因多态性可能是导致ATV调脂作用差异显著的原因之一。尽管同样认为POR*28与ATV药效相关,但Drogari等^[12]研究发现接受ATV治疗后POR*28携带者TC和LDL-C水平的平均降低百分比明显减少,因此携带POR*28等位基因的患者可能需要较高ATV剂量才能获得预期的治疗效果。POR*28与ATV药效关系相关研究将成为未来的研究热点之一。

1.2 UGTs

USTs是人体内重要的Ⅱ相代谢酶,目前认为主要UGT1A1和UGT1A3参与ATV内酯化^[13],进而影响ATV的疗效和毒性。Cho等^[14]在23例韩国受试者中研究得出UGT1A3*2携带者治疗后的ATV内酯C_{max}比非携带者明显升高,比较TC和LDL-C发现后者有明显降低,进一步证实UGT1A3*2多态性与ATV内酯化增加相关,并可能影响其调脂作用。另外,Stormo等^[15]研究发现,与对照组比较,肌病组患者中UGT1A1*28等位基因频率更低,而易引起肌毒性的ATV内酯水平更高。以上两项研究的不足之处是规模有限,均属于小样本分析,若需形成定论尚需大规模研究加以验证。

2 与药物转运相关的基因多态性

ATV是多种腺苷三磷酸结合盒(adenosine triphosphate-binding cassette,ABC)家族和有机阴离子转运多肽(organic anion-transporting polypeptide,OATP)家族转运蛋白跨膜转运的底物,其体内过程可能在多个阶段受到转运蛋白基因多态性的影响。

2.1 ABC家族转运蛋白

2.1.1 P-糖蛋白 P-糖蛋白(P-glycoprotein,P-gp)是细胞膜上的一种药物外排蛋白,可通过增加细胞内ATV外排而影响其吸收,降低其药效。P-gp由多药耐药基因1(multidrug resistance gene 1,MDR1)(也称ABCB1)编码,目前研究较多的SNP主要是ABCB1 rs1128503(1236 C>T)、rs2032582(2677 G>T/

A)和rs1045642(3435 C>T)。Prado等^[16]对127例智利高脂血症患者进行的研究表明,ABCB1(1236 C>T)多态性与ATV(10 mg,4周)的调脂作用强度无关,这与Alzoubi等^[17]在约旦人群中所做的研究结果一致。ABCB1(2677 G>T/A)可能与ATV相关肝损伤有关,Fukunaga等^[18]在日本人群中研究发现携带G等位基因很可能是ATV相关肝损伤的危险因素。关于ABCB1(3435 C>T)对ATV药效的影响目前存在3种不同结论。Alzoubi等^[17]的研究表明2677 G>T/A和3435 C>T多态性中的TT基因型患者在ATV治疗后LDL-C水平相较于其他基因型患者更低。Shabana等^[19]研究显示ABCB1 3435 TT纯合子患者高密度脂蛋白胆固醇(high density lipoprotein-cholesterol, HDL-C)的基线和治疗后水平显著高于CC野生型。以上结论均显示3435 C>T突变可能使ATV药效增强。但刘亦伟等^[6]在中国汉族人群中进行的研究表明3435 C>T多态性不影响ATV血药浓度及其疗效。Sałacka等^[20]在波兰人群中研究发现3435 C>T SNP中的T等位基因与ABCB1 mRNA和蛋白浓度下降有关,TT纯合子患者相较CT、CC基因型患者在接受ATV治疗后药效有所降低,HDL-C水平显著低于后两组。

2.1.2 乳腺癌耐药蛋白 乳腺癌耐药蛋白(breast cancer resistance protein, BCRP)由ABCG2基因编码,在药物的输出及胞内小囊泡化起作用,并可促进某些Ⅱ相药物的代谢。伍继初等^[21]首次报道了ABCG2 rs2231142(421 C>A)遗传多态性对中国人群ATV调脂疗效的影响,研究指出A基因携带者接受ATV治疗后血浆LDL-C水平降幅较非携带者更显著,该SNP可使ATV疗效增强。Tsamandouras等^[22]研究发现ABCG2(421 C>A)多态性可显著增加ATV口服生物利用度,并使血浆中ATV和o-ATV浓度升高。另外,Mirošević等^[23]的一项病例对照研究表明,ABCG2 421 CA或AA基因型患者发生ATV剂量依赖性不良反应的可能性比421 CC基因型患者高2.9倍。由此可见ABCG2可能与ATV的药效和不良反应均呈正相关。

2.1.3 多药耐药相关蛋白 多药耐药相关蛋白(multidrug resistance-associated proteins, MRPs)有多个成员,由ABCCs基因编码,已知可能与ATV药效

学或药动学相关的为MRP1和MRP2,二者均作为外排转运蛋白介导他汀类药物的吸收和排泄。Behdad等^[24]对伊朗高脂血症人群进行的研究显示,ABCC1 rs45511401(2012 G>T) GG野生型携带者比基因突变者在ATV治疗4周后LDL-C水平降幅更大。Becker等^[25]研究表明ABCC2 rs717620(-24 C>T)、rs2273697(1249 G>A)和rs3740066(3972 C>T)与ATV疗效和血药浓度无显著相关性。但Woo等^[26]研究发现韩国人群ABCC2 1249 G>A中A基因携带者在ATV治疗后48 h的TC和LDL-C水平降低程度显著低于GG纯合子组。

2.2 OATP1B1

OATP1B1是肝脏细胞膜特异性表达的一种摄入型转运体,ATV及其活性代谢产物均需经其转运进入肝细胞发挥调脂作用,编码基因为SLCO1B1。SNP研究多集中在SLCO1B1 rs2306283(388 A>G)和SLCO1B1 rs4149056(521 T>C),但结论不一致。付强等^[27]认为SLCO1B1 388 A>G和521 T>C对ATV调脂疗效均无显著影响。但也有研究表明SNP对ATV调脂疗效存在影响,如Prado等^[28]认为SLCO1B1 388 A>G和521 T>C与ATV治疗后LDL-C的降幅无关,但388 G变异与HDL-C的增幅上升有关;Mirošević等^[23]发现,与SLCO1B1 521 TT基因型携带者比较SLCO1B1 521 TC或CC基因型携带者发生ATV相关不良反应的可能性高2.3倍。但随后Jiang等^[29]和Hou等^[30]的系统评价研究均未发现521 T>C与ATV相关不良反应存在统计学关联。Liu等^[31]对中国人群进行的研究也符合这一结论。关于其他位点,Woo等^[26]研究发现ATV峰浓度随着SLCO1B1 rs4149015(-910 G>A)中A等位基因携带数目增加而升高,携带SLCO1B1*17(rs2306283、rs4149056和rs4149015)也可以使峰浓度和AUC升高。

3 与脂质代谢相关的基因多态性

3.1 羟甲基戊二酰辅酶A还原酶

羟甲基戊二酰辅酶A还原酶(β -hydroxy- β -methyl-glutaryl-coenzyme A, HMGCR)既是内源性胆固醇生成的限速酶,又是他汀类药物的治疗靶点,相关研究位点较多。Cuevas等^[32]的研究结果表明,

HMGCR rs17671591 (C>T) SNP 影响智利高胆固醇血症患者的 ATV 调脂疗效, 治疗后 HDL-C 增幅和 LDL-C 降幅均增大, 疗效更佳。Chung 等^[33]发现韩国人群中 HMGCR rs3846662 (A>G) GG 基因型患者的 LDL-C 基础水平更高、ATV 疗效差。Yue 等^[34]的研究显示, HMGCR rs12916 (T>C) 和 rs3846662 (A>G) 对汉族和维吾尔族缺血性脑卒中患者的 ATV 疗效无影响。

3.2 载脂蛋白 E

载脂蛋白 E (apolipoprotein E, APOE) 主要在肝脏和脑组织中合成, 参与脂蛋白的转化和代谢、脂肪的激活水解、免疫调节等, 由 2 个位点的 SNP (rs429358, rs7412) 产生 3 种等位基因—— ϵ 2、 ϵ 3 和 ϵ 4, 其多态性可能与他汀类药效存在关联性。魏法权等^[35]对中国人群 APOE 基因多态性与他汀类药效关系的研究文献进行了 Meta 分析, 结果表明 ATV 治疗后高脂血症和冠心病患者中 ϵ 2 等位基因携带者表现出更为显著的调脂疗效, 尤其以 LDL-C 和 TC 水平降低最为显著, 提示携带 APOE ϵ 2 基因的患者可能更适合应用 ATV 进行调脂治疗。

3.3 前蛋白转化酶枯草溶菌素 9

前蛋白转化酶枯草溶菌素 9 (proprotein convertase subtilisin/kexin type 9, PCSK9) 是在肝脏和肠道中高度表达的丝氨酸蛋白酶, 可以使 LDL 受体降解, PCSK9 与脂蛋白、血浆 TC 水平等之间存在相关性, 其过度表达可引起 LDL-C 水平升高^[36]。PCSK9 rs505151 (2009 A>G) 是研究相对较多的 SNP, 张楠等^[37]研究发现中国人群中 AA 基因型患者比 AG 及 GG 型患者对 ATV 的调脂疗效更为敏感, LDL-C 水平降低更加显著, 差异具有统计学意义。Anderson 等^[38]发现巴西人群中该位点与 ATV 疗效无关。另有研究显示 PCSK9 rs562556 (G>A)、rs7552841 (C>T)、rs17111557 (C>G/T) 与 ATV 的调脂疗效无关^[32,34,38-39]。

4 小结

近年来, 基于药物基因多态性进行个体化用药指导在临床中开展得越来越普及。有关 ATV 的药物基因多态性研究是冠心病和动脉粥样硬化治疗领域中

的新方向, 本文针对这一热点问题的相关研究进展进行了总结。综上所述, 现阶段大部分研究仍局限于单一种族的小样本, 都只考虑了某一种或几种 SNP 的影响, 缺乏药物代谢酶、转运蛋白和靶点对药动学和药效学影响的联合研究, 且研究结论难以达成一致。相信在未来的研究中, 单一基因多态性研究将会拓展到系统性研究, 对临床 ATV 个体化应用具有更实际的指导意义。

【参考文献】

- [1] 诸骏仁, 高润霖, 赵水平, 等. 中国成人血脂异常防治指南 (2016 年修订版) [J]. 中国循环杂志, 2016 (10): 937-953.
- [2] Ye Y C, Zhao X L, Zhang S Y. Use of atorvastatin in lipid disorders and cardiovascular disease in Chinese patients [J]. Chin Med J (Engl), 2015, 128(2): 259-266.
- [3] Zhang W, Chang Y Z, Kan Q C, et al. CYP3A4*1G genetic polymorphism influences CYP3A activity and response to fentanyl in Chinese gynecologic patients [J]. Eur J Clin Pharmacol, 2010, 66(1): 61-66.
- [4] Gao Y, Zhang L R, Fu Q. CYP3A4*1G polymorphism is associated with lipid-lowering efficacy of atorvastatin but not of simvastatin [J]. Eur J Clin Pharmacol, 2008, 64(9): 877-882.
- [5] He B X, Shi L, Qiu J, et al. The effect of CYP3A4*1G allele on the pharmacokinetics of atorvastatin in Chinese Han patients with coronary heart disease [J]. J Clin Pharmacol, 2014, 54(4): 462-467.
- [6] 刘亦伟, 林翠鸿, 王长连, 等. CYP3A4*18A、CYP3A4*18B 和 MDR1 C3435T 基因多态性对阿托伐他汀血药浓度及疗效的影响 [J]. 中国药理学杂志, 2016(19): 1682-1689.
- [7] Kolovou G, Kolovou V, Ragia G, et al. CYP3A5 genotyping for assessing the efficacy of treatment with simvastatin and atorvastatin [J]. Genet Mol Biol, 2015, 38(2): 129-137.
- [8] Wei K K, Zhang L R. Interactions between CYP3A5*3 and POR*28 polymorphisms and lipid lowering response with atorvastatin [J]. Clin Drug Investig, 2015, 35(9): 583-591.
- [9] 刘菊娥, 钟诗龙, 林浩铭, 等. CYP2D6 基因多态性对阿托伐他汀代谢的影响 [J]. 热带医学杂志, 2016 (5): 551-556.
- [10] Ragia G, Kolovou V, Tavridou A, et al. Lack of association of the p450 oxidoreductase *28 single nucleotide polymorphism with the lipid-lowering effect of statins in hypercholesterolemic patients [J]. Mol Diagn Ther, 2014, 18(3): 323-331.
- [11] 韦侃侃, 张莉蓉. POR*28 基因多态性与阿托伐他汀调脂疗效的关系 [J]. 中国新药与临床杂志, 2015(5): 372-375.
- [12] Drogari E, Ragia G, Mollaki V, et al. POR*28 SNP is associated with lipid response to atorvastatin in children and adolescents with familial hypercholesterolemia [J]. Pharmacogenomics, 2014, 15(16): 1963-1972.
- [13] Schirris T J, Ritschel T, Bilos A, et al. Statin lactonization by uridine 5'-diphospho-glucuronosyltransferases (UGTs) [J]. Mol Pharm, 2015, 12(11): 4048-4055.
- [14] Cho S K, Oh E S, Park K, et al. The UGT1A3*2 polymorphism affects atorvastatin lactonization and lipid-lowering effect in healthy volunteers [J]. Pharmacogenet Genomics, 2014, 4(1): 1-10.

- 2012, 22(8): 598-605.
- [15] Stormo C, Bogsrud M P, Hermann M, et al. UGT1A1*28 is associated with decreased systemic exposure of atorvastatin lactone [J]. *Mol Diagn Ther*, 2013, 17(4): 233-237.
 - [16] Prado Y, Zambrano T, Salazar L A. Transporter genes ABCG2 rs2231142 and ABCB1 rs1128503 polymorphisms and atorvastatin response in Chilean subjects [J]. *J Clin Pharm Ther*, 2018, 43(1): 87-91.
 - [17] Alzoubi K H, Khabour O F, Al-Azzam S I, et al. The role of multidrug resistance-1 (MDR1) variants in response to atorvastatin among Jordanians [J]. *Cytotechnology*, 2015, 67(2): 267-274.
 - [18] Fukunaga K, Nakagawa H, Ishikawa T, et al. ABCB1 polymorphism is associated with atorvastatin-induced liver injury in Japanese population [J]. *BMC Genet*, 2016, 17(1): 79.
 - [19] Shabana M F, Mishriki A A, Issac M S, et al. Do MDR1 and SLCO1B1 polymorphisms influence the therapeutic response to atorvastatin? A study on a cohort of Egyptian patients with hypercholesterolemia [J]. *Mol Diagn Ther*, 2013, 17(5): 299-309.
 - [20] Sałacka A, Bińczak-Kuleta A, Kaczmarczyk M, et al. Possible association of ABCB1: c. 3435 T>C polymorphism with high-density-lipoprotein-cholesterol response to statin treatment—a pilot study [J]. *Bosn J Basic Med Sci*, 2014, 14(3): 144-149.
 - [21] 伍继初, 欧阳泽伟, 罗参香. ABCG2 遗传多态性对阿托伐他汀降脂作用的影响 [J]. *中国临床药理学与治疗学*, 2014(8): 882-884.
 - [22] Tsamandouras N, Guo Y, Wendling T, et al. Modelling of atorvastatin pharmacokinetics and the identification of the effect of a BCRP polymorphism in the Japanese population [J]. *Pharmacogenet Genomics*, 2017, 27(1): 27-38.
 - [23] Mirošević S N, Macolić Š V, Šimić I, et al. ABCG2 gene polymorphisms as risk factors for atorvastatin adverse reactions: a case-control study [J]. *Pharmacogenomics*, 2015, 16(8): 803-815.
 - [24] Behdad N, Kojuri J, Azarpira N, et al. Association of ABCB1 (C3435T) and ABCC1 (G2012T) polymorphisms with clinical response to atorvastatin in Iranian patients with primary hyperlipidemia [J]. *Iran Biomed J*, 2017, 21(2): 120-125.
 - [25] Becker M L, Elens L L, Visser L E, et al. Genetic variation in the ABCC2 gene is associated with dose decreases or switches to other cholesterol-lowering drugs during simvastatin and atorvastatin therapy [J]. *Pharmacogenomics*, 2013, 13(3): 251-256.
 - [26] Woo H I, Kim S R, Huh W, et al. Association of genetic variations with pharmacokinetics and lipid-lowering response to atorvastatin in healthy Korean subjects [J]. *Drug Des Devel Ther*, 2017, 11: 1135-1146.
 - [27] 付强, 李彦鹏. SLCO1B1 基因多态性对阿托伐他汀降脂疗效的影响 [J]. *中国新药杂志*, 2016(11): 1266-1270.
 - [28] Prado Y, Saavedra N, Zambrano T, et al. SLCO1B1 c.388 A>G polymorphism is associated with HDL-C levels in response to atorvastatin in Chilean individuals [J]. *Int J Mol Sci*, 2015, 16(9): 20609-20619.
 - [29] Jiang J, Tang Q, Feng J, et al. Association between SLCO1B1 -521 T>C and -388 A>G polymorphisms and risk of statin-induced adverse drug reactions: a Meta-analysis [J]. *Springerplus*, 2016, 5(1): 1368.
 - [30] Hou Q, Li S, Li L, et al. Association between SLCO1B1 gene T521C polymorphism and statin-related myopathy risk: a Meta-analysis of case-control studies [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2015, 94(37): e1268.
 - [31] Liu J E, Liu X Y, Chen S, et al. SLCO1B1 521 T>C polymorphism associated with rosuvastatin-induced myotoxicity in Chinese coronary artery disease patients: a nested case-control study [J]. *Eur J Clin Pharmacol*, 2017, 73(11): 1409-1416.
 - [32] Cuevas A, Fernández C, Ferrada L, et al. HMGCR rs17671591 SNP determines lower plasma LDL-C after atorvastatin therapy in Chilean individuals [J]. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*, 2016, 118(4): 292-297.
 - [33] Chung J Y, Cho S K, Oh E S, et al. Effect of HMGCR variant alleles on low-density lipoprotein cholesterol-lowering response to atorvastatin in healthy Korean subjects [J]. *J Clin Pharmacol*, 2012, 52(3): 339-346.
 - [34] Yue Y H, Bai X D, Zhang H J, et al. Gene polymorphisms affect the effectiveness of atorvastatin in treating ischemic stroke patients [J]. *Cell Physiol Biochem*, 2016, 39(2): 630-638.
 - [35] 魏法权, 王帅, 刘学谦, 等. 中国人群载脂蛋白E基因多态性与他汀类药物疗效关系的Meta分析 [J]. *临床荟萃*, 2015(5): 486-491.
 - [36] Sabatine M S. PCSK9 inhibitors: clinical evidence and implementation [J]. *Nat Rev Cardiol*, 2019, 16(3): 155-165.
 - [37] 张楠, 高静, 刘寅, 等. PCSK9 基因 E670G 位点多态性与冠状动脉粥样硬化性心脏病罹病风险及脂代谢的相关性研究 [J]. *中华医学遗传学杂志*, 2017, 34(5): 749-754.
 - [38] Anderson J M, Cerda A, Hirata M H, et al. Influence of PCSK9 polymorphisms on plasma lipids and response to atorvastatin treatment in Brazilian subjects [J]. *J Clin Lipidol*, 2014, 8(3): 256-264.
 - [39] Zambrano T, Hirata M H, Cerda Á, et al. Impact of 3'UTR genetic variants in PCSK9 and LDLR genes on plasma lipid traits and response to atorvastatin in Brazilian subjects: a pilot study [J]. *Int J Clin Exp Med*, 2015, 8(4): 5978-5988.

收稿日期: 2019-06-28 本文编辑: 任洁