

心血管疾病常用药的药物基因组学最新研究进展

周小红^{1,2}, 钟诗龙^{1,2*}

(1. 广东省心血管病研究所广东省冠心病防治研究重点实验室, 广东 广州 510080; 2. 广东省人民医院 (广东省医学科学院) 医学研究部, 广东 广州 510080)

[摘要] 心血管疾病是人类最主要的死亡原因之一, 也是消耗巨大医疗资源的疾病之一。合理药物治疗是心血管疾病治疗的基石, 但是心血管疾病治疗药物的疗效和安全性存在较大个体差异。重点讨论一些证据比较明确的基因变异对 β 阻滞剂、他汀类药物、氯吡格雷、阿司匹林、华法林、抗心律失常药、噻嗪类利尿药的药动学、药效学以及临床终点事件和毒副作用的影响。综述心血管疾病常用药在药物基因组学方面的最新研究进展, 为基于基因检测的个体化用药提供参考。

[关键词] 心血管疾病; 药物基因组学; 个体化用药; 疗效; 安全性

[中图分类号] R968; R972 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1001-5094 (2018) 04-0269-15

Research Progress in the Pharmacogenomics of Common Cardiovascular Drugs

ZHOU Xiaohong^{1,2}, ZHONG Shilong^{1,2}

(1. Guangdong Provincial Key Laboratory of Coronary Heart Disease Prevention, Guangdong Cardiovascular Institute, Guangzhou 510080, China; 2. Medical Research Center, Guangdong General Hospital, Guangdong Academy of Medical Sciences, Guangzhou 510080, China)

[Abstract] Cardiovascular disease is one of the most important causes of death and consumes huge medical resources. Rational drug therapy is the cornerstone of the treatment of cardiovascular disease, but there are significant individual differences in the efficacy and safety of cardiovascular drugs. This article focuses on the effects of some relatively well-documented gene mutations on the pharmacokinetics, pharmacodynamics, clinical endpoint and side effects of beta blockers, statins, clopidogrel, aspirin, warfarin, antiarrhythmic agents, and piperazine diuretics. The latest research progress in the pharmacogenomics of cardiovascular drugs was reviewed, providing reference for genome sequencing-based personalized medicine.

[Key words] cardiovascular disease; pharmacogenomics; personalized medicine; efficacy; safety

心血管疾病是人类最主要的死亡原因之一, 也是消耗巨大医疗资源的疾病之一。全球每年死于心血管疾病的人数约有 1 700 万, 而且其中 80% 分布在中低收入国家。中国心血管病患病率处于持续上升阶段, 《中国心血管病报告 2017》推算心血管疾病现患病人数 2.9 亿, 其中脑卒中 1 300 万人, 冠心病 1 100 万人, 高血压 2.7 亿人。近年大量循证医学的证据表明, 合理应用抗血小板、他汀类、 β 受体阻滞剂及血管紧张素转换酶抑制剂等药物能够明显降低患者不良心血管事件风险, 对改善患者预后具有重要意义。但是, 心血管疾病患

者对上述药物的治疗效果存在较大的个体差异。个体差异由多种原因造成, 其中基因变异对药物个体差异有重要影响。

药物基因组学 (pharmacogenomics) 的目标是发现这些影响药物反应的遗传因素, 研究药物代谢酶基因、药物受体基因、药物转运蛋白基因多态性与药效学、药动学、药物安全性之间的关系, 阐明不同个体的药物反应 (药效和不良反应) 差异, 最终针对不同个体基因型指导临床在适当时间, 选择适当的药物, 使用适当的用药剂量, 使患者既能获得最佳治疗效果, 又能避免药物不良反应, 真正达到“用药个体化”的目的。本文综述常用心血管疾病常用药在药物基因组学方面的最新研究进展, 为基于基因检测的个体化用药提供参考。

1 β 受体阻滞剂

β 受体阻滞剂常用于治疗冠心病、心力衰竭和高血压等心血管疾病, 在降低心力衰竭患者改善心功能和死亡率方面发挥重要作用^[1]。美托洛尔是最常用的 β 受

接受日期: 2017-03-28

项目资助: 国家重点研发计划 (No.2017YFC0909301, No.2017YFC0909302, No.2017YFC0909303); 国家自然科学基金 (No.81673514, No.81373486); 广东省科技计划项目基金 (No.2016B090918114)

***通讯作者:** 钟诗龙, 研究员, 博士生导师;

研究方向: 临床药理、药物基因组学、表观遗传药理学、药物代谢和药代动力学;

Tel: 020-83827812-51157; **E-mail:** zhongsl@hotmail.com

体阻滞剂。 β 受体阻滞剂的有效性和不良反应个体差异较大, 如仅有约 50% 的高血压患者对其治疗有反应。基因变异是影响 β 受体阻滞剂个体差异的重要因素^[2], 一些重要的影响与 β 受体阻滞剂药效的多态性列于表 1。

1.1 药动学参数相关基因多态性

CYP2D6 是影响 β 受体阻滞剂药动学的主要代谢酶, 70%~80% 的美托洛尔被 CYP2D6 代谢。

CYP2D6 是一种高度多态的酶, 根据 CYP2D6 酶的代谢活性, 可将患者分为 4 种不同的表型: 超快代谢型 (UM)、正常代谢型 (快代谢型, EM)、中间代谢型 (IM) 和弱代谢型 (慢代谢型, PM)^[3]。通常 *1、*2 为酶活性正常型等位基因, 基因多拷贝变异为快代谢型, *3、*4、*5 为慢代谢型, 而 *9、*10、*41 为中间代谢型。CYP2D6 弱代谢者美托洛尔的清除时间显著延长, 导致血药浓度显著增加, 发生副作用的危险显著增加, 浓度增加可增加老年患者低血压风险^[4-6]。在白人种中, CYP2D6*4 携带者所需美托洛尔耐受剂量比不携带者要小。而对卡维地洛而言, 卡维地洛需要 CYP2D6 代谢活化, 所以 CYP2D6*4 携带者所需卡维地洛耐受剂量比不携带者要大^[7]。Hamadeh 等^[8] 研究发现携带 CYP2D6 慢代谢或中间代谢型患者, 在服用美托洛尔后, 心率降幅大于正常代谢型患者, 但是降压效果和不良反应没有差异。值得注意的是, 中国人与欧美人 CYP2D6 基因变异频率有较大差异, CYP2D6*3, CYP2D6*4, CYP2D6*5 和 CYP2D6*6 是导致 PM 表型的主要等位基因, 约占高加索性 PM 的 98%^[9]。

CYP2D6*10 (100C>T) 在中国人中突变频率为 50%~70%, 而 CYP2D6*3、*4、*5 较少见, 突变频率小于 3%。所以在欧美人中进行实验结果不能直接用于中国人, 需要在中国人中进行重复验证研究。目前, 在中国人中, CYP2D6 对 β 受体阻滞剂药动学和药效学影响的研究还很少。

1.2 药效学参数相关基因多态性

药效学通路基因突变可引起患者对 β 受体阻滞剂的敏感性下降, 遗传背景不同的种族对 β 受体阻滞剂或激动剂的敏感性也存在差异, 这些差异影响到 β 受体阻滞剂临床疗效和应用时的剂量选择。全基因组关联筛查 (GWAS) 发现 *ADRB1* 1165G>C 多态性与高血压显著关联^[10]。进一步对 86 000 多名普通人群进行荟萃分析, 也显示 1165G 基因变异增加高血压风险^[11]。Johnson 等^[12]

的研究发现, 1165G 和 145G 多态性是 β 受体阻滞剂美托洛尔反应的良好预测指标, 而无 1165G 等位基因的患者白天舒张压下降至原来的 1/3。然而, 小型皮层下卒中二级预防 (SPS3) 试验发现, 在 41 475 名有卒中病史的欧洲和非洲人群中, 1165G 与 β 受体阻滞剂反应之间没有联系^[13]。

研究发现冠状动脉介入手术 (PCI) 术后携带 *ADRB2* Ile164 变异的患者在使用 β 受体阻滞剂后出现主要心脏不良事件概率, 比携带 Thr164 纯合子的患者高达 4.1 倍^[14]。由于种族差异, *ADRB2* Thr164Ile 在中国人群中的变异频率非常低 (<1%)。许多研究发现 *ADRB2* 的另一个位点 Gln27Glu 基因型对心衰患者的 β 受体阻滞剂作用有显著影响^[15]。一项大型前瞻性研究表明 Gln27Glu 基因型与有心血管疾病的人突然心脏死亡有关^[16]。*ADRB2* Gln27Glu 基因多态性与冠心病的众多危险因素相关, 包括血压、血脂、血糖和体质量, 这些因素在一定程度上影响冠心病患者接受药物治疗的临床疗效。

另外, β 受体药理学通路其他基因多态性对 β 受体阻滞剂治疗的临床疗效有影响。在一项对 735 例急性冠脉综合征患者的研究显示, *PPARA* 基因的 rs4253778 IVS7 与患者出院后接受 β 受体阻滞剂治疗 1 年内因心脏原因再住院显著相关^[17]。在另一项对 375 例接受 β 受体阻滞剂治疗的心力衰竭患者的前瞻性研究中发现, GRK5-L41 等位基因能够减少死亡率和心脏移植率^[18]。

1.3 基于基因型的个体化用药

美国 FDA 批准的美托洛尔药物标签指出, 携带 CYP2D6 慢代谢和正常代谢型患者在服用 CYP2D6 抑制剂时, 美托洛尔血浆浓度成倍增加, 降低美托洛尔对心脏 β_1 受体的选择性。但是目前 FDA 对在 β 受体阻滞剂的起始治疗时的基因型检测没有做特别评论。荷兰皇家药学会的荷兰药物遗传学工作组 (DPWG) 发表了基于 CYP2D6 基因型的美托洛尔给药方案建议。对于携带 CYP2D6 慢代谢型患者, 如果需要逐步降低心率, 或在出现症状性心动过缓的情况下, DPWG 建议以较小的剂量逐渐增加剂量且不超过标准剂量的 25%; 对于中间代谢型, 以较小的剂量逐渐增加剂量且不超过标准剂量的 50%; 对于超快代谢型, 使用最大剂量, 如果疗效还不佳, 可以根据疗效增加到 2.5 倍标准剂量或换用其他药物如比索洛尔、卡维地洛或阿替洛尔^[19]。

表 1 基因多态性对β受体阻滞剂治疗的影响

Table 1 Effects of genetic polymorphisms on the response to beta blockers

基因名称	中文名和功能	证据级别*	意义	参考文献
<i>CYP2D6</i> (2850C>T)	<i>CYP2D6</i> 2850位点多态性, 代谢酶	2A	弱代谢型: 换药, 用比索洛尔或卡维地洛, 或减少剂量; 中间代谢型: 换药, 用比索洛尔或卡维地洛, 或减少剂量; 超快代谢型: 换药, 用比索洛尔或卡维地洛	[20-21]
<i>CYP2D6</i> (100C>T)	<i>CYP2D6</i> 100位点多态性, 代谢酶	2A		
<i>CYP2D6</i> (1758C>T)	<i>CYP2D6</i> 1758位点多态性, 代谢酶	2A		
<i>ADRB1</i> (1165G>C)	β ₁ 肾上腺素受体, 靶点	3	CC、CG、GC基因型患者舒张压 (DBP) 和收缩压 (SBP) 降压效果依次降低	[12]
<i>ADRB2</i> Gln27Glu	β ₂ 肾上腺素受体, 靶点	3	Gln27Glu基因型与β受体阻滞剂对心衰患者的作用显著相关; Gln27Glu基因型与有心血管疾病的人突然心脏死亡有关	[15-16]

* 证据分级标准如下:

1A 为临床药物基因组学实施联盟 (CPIC) 或医学协会支持的药物基因组指南所采用的基因突变-药物注释, 或是已经在 Pharmacogenomics Research Network 以及其他主要医疗系统中实施的基因突变-药物注释; 1B 是基因突变-药物具有较强关联性, 且这种关联性必须在 2 个或以上的研究队列中重复出来, 最好具有较强的效应; 2A 是符合 2B 级基因突变-药物且突变位点必须位于 PharmGKB 网站定义的 VIP (非常重要的药物基因) 内; 2B 是基因突变-药物具有中等关联性证据, 且该关联必须被重复出来, 尽管一些研究显示无统计学意义, 或是效应较小; 3 表示基因突变-药物在一个重要 (尚未复制) 研究或多项研究中已得到评估但缺乏明确的关联证据; 4 表示仅基于病例报告或非显著性研究的基因突变-药物注释。

2 血管紧张素转换酶抑制剂/血管紧张素受体拮抗剂

作用于肾素-血管紧张素系统的治疗心血管疾病的药物可分为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)。目前对 ACEI/ARB 的药物基因组学研究集中在肾素-血管紧张素-醛固酮系统 (RAAS) 基因 *ACE*、*AGT*、*AGTR1* 和 *SLCO1B1* 基因多态性对 ACE 抑制剂和 ARB 响应的影响 (见表 2)。

2.1 血管紧张素转换酶抑制剂

因 ACEI 经代谢比例较少, 所以代谢酶基因变异对药效影响的研究较少。ACE 抑制剂依那普利是有机阴离子转运多肽 1B1 (OATP1B1, 也称 *SLCO1B1*) 的底物。研究发现在中国健康人中, *SLCO1B1**15 单体型和 T521C 变异对依那普利药动学有重要影响, 携带 *15 单型型的受试者的血浆依那普利浓度显著高于不携带者^[22]。*SLCO1B1**15 单体型和 521C 等位基因也可能因血药浓度增高从而增加依那普利诱导的咳嗽风险^[23]。另外研究发现 *BDKRB2* rs8016905 和 *ABO* rs495828 也与 ACEI 诱导的咳嗽有关, 但 *AGTR1* 基因多态性与 ACEI 诱导的咳嗽无关^[24]。

RAAS 系统是 ACEI 的作用靶点, 研究显示 *ACE* 基因插入缺失 (I/D) 多态性会影响 RAAS 阻滞剂的疗效。一项对 32 715 人进行的大型荟萃分析显示 *ACE* I/D 可影响 ACE 的活性^[25]。另外 REGRESS 研究^[26]对 885 名有稳定性冠心病的男性荷兰人分析, 发现同时有 *ACE* I/D DD 基因型和 *AGTR1* 116A>C CC 基因型的患者在 2 年的随访中比其他基因型的人出现缺血性事件的概率

显著增多。Lee 等^[27]在 748 例中国冠心病患者中开展的研究也表明 *AGTR1* 基因 -166 C 等位基因和 *ACE* D 等位基因与更高的主要心血管不良事件 (MACE) 发生率相关。但是荟萃分析显示 *ACE* I/D 多态性对 ACEI 治疗的反应性没有影响^[28]。

AGTR1 和 *AGT* 基因多态性与 ACEI 抗高血压反应的相关性也没有得到一致性的结论。携带 *AGTR1* 573C 等位基因的高血压患者比不携带该等位基因的患者更能从 ACE 抑制剂治疗中受益^[29]。Su 等^[30]对 1 447 例服用贝那普利 3 年的中国高血压患者, 分析了其基因型对血压反应性的影响, 发现 *AGT* rs7079 (C/T) 和 *AGTR1* 单体型与 ACEI 的降压反应显著相关。在 2014 年的一项包括 509 人的中国高血压患者队列研究中, 发现携带 *AGT* -6GG 基因型患者对 ACE 抑制剂治疗的血压降低明显高于携带 AA 或 AG 基因型患者^[31]。对于 ACEI 依那普利降血压反应, rs699 CC 基因型比 CT 或 TT 要好^[32]。在对 1 041 例高血压患者的回顾性病例对照研究中也发现, 携带 *AGT* rs699 C/C 基因型的人比携带 T 等位基因的人出现卒中的风险要小^[33]。然而, 其他研究显示 *AGT* 基因多态性与 ACEI 治疗反应无关^[34]。

为了提高基因变异对 ACEI 个体化用药效果预测的准确性, Oemrawsingh 等^[35]最近使用 *AGTR1* 基因 2 个位点 rs275651 和 rs5182 以及缓激肽 I 型受体 (*BDKRB1*) 基因位点 rs12050217 对 8 726 名冠心病患者, 构建了药物遗传学风险评分 (PGX), PGX 评分分级范围为 0~6。在 PGX 分级为 0~2 的患者中, 73.5% 的患者取得临床获益, 绝对风险降低了 1.2%~7.5%, 而临床评分低且 PGX 评分不低于 3 的患者没有临床获益。此外, 研究

进一步表明 PGX 评分为 0~2 的患者长期使用培哚普利具有较高的效价比。因此, 构建基于临床表型和基因型的风险预测模型, 可以很好地预测 ACEI 的临床疗效。

2.2 血管紧张素 II 受体拮抗剂

ARB 奥美沙坦的肝摄取主要通过 *SLCO1B1*, *SLCO1B1* 基因多态性可能影响其药动学和药效。对 *SLCO1B1* 的研究表明 *OATP1B1**15 (c.388A>G 和 c.521T>C) 受试者奥美沙坦平均最大浓度 (C_{max}) 和 0~24 h 浓度-时间曲线下面积 (AUC_{0-24h}) 高于 *1b(c.388A>G) 受试者^[36]。然而, 又有报道称 *SLCO1B1* 变体对奥美沙坦的药动学没有实质影响^[37]。有关 *SLCO1B1* 基因多态性对奥美沙坦吸收和排泄的影响需进一步明确。

在药效学方面, 有 2 项研究发现在肝硬化和门静脉高压患者中, 携带 *AGTR1* 1166 AA 基因型患者对洛沙坦治疗的降压效果比 CC 型更好^[38-39]。而 *AGT* -6A>G 不同基因型对 ARB 厄贝沙坦治疗的血压反应没有差异^[40]。

表 2 基因多态性对 ACEI 和 ARB 治疗的影响

Table 2 Effects of genetic polymorphisms on the response to ACEI and ARB

药物	基因名称	中文名和功能	证据级别*	意义	参考文献
ACEI 类药物	<i>AGTR1</i> (1166A>C)	I 型血管紧张素 II 受体 1166 位点, 靶点	3	AA 基因型冠心病患者, 使用 ACEI 类药物治疗, 主要心血管事件的风险降低明显; AC 和 CC 型患者, 主要心血管事件风险较高	[27, 41]
苯那普利	<i>AGT</i> (-6A>G)	血管紧张素原, 靶点	3	GG 基因型者对苯那普利的降压应答最好; GA、AA 基因型应答较差	[31]
培哚普利	<i>AGTR1</i> (573C>T)	I 型血管紧张素 II 受体 573 位点, 靶点	3	CC、CT、TT 基因型患者对于培哚普利引起的心血管事件风险依次降低	[42-43]
奥美沙坦	<i>SLCO1B1</i> (388A>G)	溶质载体有机阴离子转运体家族 1B1 的 388 位点, 药物转运体	3	*15/*15 基因型 (67 TT)、*1B/*15 基因型 (17 AA/67 TT) 和 *1B/*1B 基因型 (17 AA), 奥美沙坦血浆浓度依次最低	[36]
	<i>SLCO1B1</i> *5 (T>C)	溶质载体有机阴离子转运体家族 1B1 的 *5 型, 药物转运体	3		
洛沙坦	<i>AGTR1</i> (1166A>C)	I 型血管紧张素 II 受体 1166 位点, 靶点	3	对于使用洛沙坦治疗的原发性高血压患者、肝硬化和门静脉高压患者而言, AA 基因型患者降压效果比 CC 型更好	[38-39]

* 证据分级标准同表 1。

3 他汀类药物

他汀类药物能够竞争性抑制 HMG-CoA 还原酶, 是降血脂的一线治疗药物。一般认为他汀类药物安全性较高、耐受性好, 在临床应用广泛, 能够显著降低死亡率。但是, 他汀类药物的有效性和毒性反应存在较大个体差异 (见表 3)。服用他汀类药物最常出现的毒副作用是肌毒性, 5%~15% 的患者表现为肌痛等症状, 极少数 (0.1%) 出现严重危害生命的横纹肌溶解^[44]。

3.1 基因多态性对降脂作用和心血管疾病风险的影响

在药动学通路, 代谢酶 CYP 家族中的 CYP3A4、CYP2D6、CYP2C8 和 CYP2C9 等参与他汀类药物的代谢, 其基因多态性与降脂效应有关, 部分与临床终点事件有关。文献报道 *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。

转运体影响他汀类药物及其代谢物从肝细胞、肠细胞和肾小管细胞排出。P 糖蛋白 (P-gp) 编码基因 *ABCB1* 基因的序列变异 2677G>T (A) 与改善他

汀类药物的降脂疗效有关^[45-46]。*ABCA1*-477C/T 变异与服用氟伐他汀后载脂蛋白 A-I (ApoA-I) 的反应性有关, *ABCA1*-477TT 或 CT 变异的携带者心脏事件发生率较高。*SLCO1B1* 参与调节他汀摄取入肝细胞, 携带 *SLCO1B1* 521C 等位基因的患者经他汀治疗后, 低密度脂蛋白胆固醇 (LDL-C) 降低程度明显优于其他患者^[30, 41]。然而在另一项研究中观察了 *SLCO1B1* 基因不同单核苷酸多态性 (SNP) (包括 521C) 对他汀治疗的影响, 发现只有携带 388G 的患者在服用阿托伐他汀后, 可改善高密度脂蛋白胆固醇 (HDL-C) 水平^[47]。

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, B2B2 基因型与联合心血管终点事件关联。对 27 720 人进行的全基因组关联性荟萃分析, 发现仅 *CETP* rs247616 与 HDL-C 对他汀治疗的反应性显著关联 (次要等位基因频率 MAF=0.324, 回归系数 $\beta=0.011$, 标准误 SE=0.002, $P=5.95 \times 10^{-10}$)^[48]。携带 B2 纯合突变并且未服他汀的患者在首次急性冠脉事件

后再次发生心血管事件的机会增加, 他汀类药物治疗的男性 B2B2 基因型患者的 10 年随访显示 10 年死亡率增加^[49-50]。

在药效学通路, 他汀类药物对携带 *APOE* E2 基因型的患者降低 LDL 作用较携带 E3 和 E4 的患者强, 而 E4 基因型患者死亡风险和不良反应发生率较低。*APOE* 基因中研究最多的 2 个变异体是 rs7412 和 rs429358。在对 38 000 例接受他汀治疗的患者进行的荟萃分析中, 与 rs7412 连锁不平衡的 *APOE* 变异在全基因组关联研究中出现最为显著, 与非携带者相比, 其 LDL-C 降低了 5%^[48]。对 18 705 人进行的大规模候选基因研究也显示, 每个 rs7412 等位基因引起 LDL-C 降低近 3%^[51]。

3.2 多位点遗传风险评估对他汀治疗获益的影响

为了更精准确定谁能从他汀治疗中获益更大, 越来越多的研究试图利用心血管疾病全基因组关联分析 (GWAS) 发现的基因变异来识别这些患者。主要是将每个个体的遗传变异整合到遗传风险评估 (GRS) 中, 该评分通常是与心血管疾病 (CVD) 相关的加权风险等位基因进行加和, 以捕捉它们的整体风险。在 WOSCOPS 研究中, 具有高遗传风险的患者, 在他汀治疗中相对风险降低 44%, 而其他中低风险患者相对风险降低 24%。进一步在对 WOSCOPS、ASCOT 和 JUPITER 一级预防的研究水平荟萃分析中证实, 高遗传风险患者的相对风险能降低 46%, 其他中低风险患者的相对风险能降低 26%^[52]。因此, 可以用 CVD 基因遗传变异识别哪些患者在降低心血管疾病风险方面, 从他汀治疗中获益更大。通过遗传风险分层可发现亚临床动脉粥样硬化负担较重的患者亚群, 并且有助于他汀类药物治疗初始预防的决策过程。

3.3 基因多态性对他汀所致不良反应的影响

他汀类药物随着剂量的增加, 降低 LDL-C 的作用增强, 但同时不良反应发生率也增加。他汀类一个主要的毒副作用是肌病, 有 5%~29% 的患者会发生他汀引起的肌病 (statin-induced myopathy, SIM), 主要表现为疲乏、无力、肌痛、肌肉痉挛, 有的出现严重危害生命的横纹肌溶解 (rhabdomyolysis), 引起患者死亡^[53]。肌病影响用药依从性, 33% 出现肌病的患者会自行停药, 引起不良心血管事件的发生。

大量研究表明 *SLCO1B1* 基因变异与他汀引起的肌肉毒性有显著关联, *SLCO1B1* 外显子 6 的 T>C 突变 (rs4149056) 可导致蛋白质 174 位缬氨酸被丙氨酸代替, 与服用辛伐他汀的患者发生肌痛显著相关。早期对辛伐他汀导致严重肌病的 GWAS 发现, *5 变异使患者发生严重肌病的风险增加了 4.4 倍^[54], 结果在独立的 12 000 例患者中得到验证。随后, 大量研究证实了 *SLCO1B1**5 可增加辛伐他汀引起的肌毒性。美国 FDA 和美国临床药物基因组学实施联盟 (CPIC) 指南指出, *SLCO1B1* 位点 rs4149056 T>C 基因变异可增加辛伐他汀肌肉毒性, 使用辛伐他汀前推荐作基因型检测。笔者课题组发现中国冠心病患者中, *SLCO1B1* (rs4149056, 521T>C) 与他汀类药物诱导的肌肉毒性有关, 且 *SLCO1B1* 521C 突变等位基因增加了瑞舒伐他汀相关肌毒性的风险^[55]。

除了 *SLCO1B1*, 最新一项用 GoDARTS 队列的研究发现了一个新的基因位点 *LILRB5* rs12975366 (Asp247Gly) 与他汀类药物不耐受 (SI) 和肌痛显著相关, 这种相关性在 PREDICTION-ADR 和 JUPITER 瑞舒伐他汀随机化试验队列得到验证; 进一步荟萃分析显示 Asp247Gly 与他汀不耐受相关的一致性结果^[56]。

表 3 基因变异对他汀类药物治疗的影响

Table 3 Effects of genetic variations on the response to statins

药物	基因名称	中文名和功能	证据级别*	意义	参考文献
阿托伐他汀 辛伐他汀 普伐他汀 洛伐他汀	<i>APOE</i> (8041C>T)	载脂蛋白E	2A	与等位基因T相比, 等位基因C高脂血症患者对阿托伐他汀、普伐他汀或辛伐他汀的反应降低	[57]
	<i>CETP</i> (5454G>A)	胆固醇酯转移蛋白, 药物转运体	3	AA基因型者, 使用辛伐他汀、阿托伐他汀、普伐他汀, 患者较少获益, 且与II型高脂蛋白血症患者的心血管疾病事件风险增加有关, 宜选用洛伐他汀; GG基因型, 优选辛伐他汀、阿托伐他汀、普伐他汀, 不宜选用洛伐他汀	[58]
	<i>SLCO1B1</i> *5 (T>C)	溶质载体有机阴离子转运体家族1B1的*5型, 药物转运体	1A	辛伐他汀肌肉毒性, TC和CC基因型肌肉毒性风险增加, 改用水溶性他汀类药物并减量	[54, 59]
辛伐他汀	<i>ABCB1</i> (2677T>G)	多药耐药基因1的2677位点, 药物转运体	2A	GG型, 辛伐他汀降胆固醇效果较差, 与肌肉疼痛的风险增高有关; TT型, 降胆固醇效果好, GT型其次	[45]
	<i>ABCB1</i> (3435T>C)	多药耐药基因1的3435位点, 药物转运体	2A	TT、CT、CC基因型降脂效果依次降低	[45, 60]

续表 3

药物	基因名称	中文名和功能	证据级别*	意义	参考文献
瑞舒伐他汀 普伐他汀 匹伐他汀 氟伐他汀	<i>SLCO1B1</i> *5 (T>C)	溶质载体有机阴离子转运体家族1B1的*5型, 药物转运体	2A	CT和CC基因型者, 可使用低剂量的水溶性他汀(普伐他汀、瑞舒伐他汀、匹伐他汀、氟伐他汀)	[59, 61]
阿托伐他汀	<i>SLCO1B1</i> *5 (T>C)	溶质载体有机阴离子转运体家族1B1的*5型, 药物转运体	2A	TC和CC基因型患者使用阿托伐他汀的不良反应风险增加, 改用水溶性他汀类药物	[59, 61]
	<i>ABCB1</i> (3435T>C)	多药耐药基因1的3435位点, 药物转运体	3	TT、CT、CC基因型患者使用阿托伐他汀的降脂效果依次降低	[60]
	<i>ABCB1</i> (2677T>G)	多药耐药基因1的2677位点, 药物转运体	3	GG、GA、AA基因型对阿托伐他汀的降压应答依次降低	[62]

* 证据分级标准同表 1。

4 氯吡格雷

血小板激活、聚集是急性冠脉综合征和 PCI 术后血栓再形成的关键因素。联合使用阿司匹林和氯吡格雷双重抗血小板(简称双抗)是最重要的治疗措施之一。在目前推荐的双重抗血小板治疗方案下, 阿司匹林或氯吡格雷对血小板聚集的抑制作用存在很大的个体差异, 血小板抑制程度不足增加主要不良心血管事件风险, 而过度抑制可增加出血风险。

4.1 *CYP2C19* 基因多态性

诸多证据表明 *CYP2C19* 基因型与接受氯吡格雷治疗的冠心病患者的临床终点事件有相关性, 也有一些研究并未观察到 *CYP2C19* 基因型与心血管不良反应之间的关联性。自 2009 年《新英格兰医学杂志》等权威杂志发表了包括全基因组关联性研究在内的多篇文章, 研究结果表明氯吡格雷活化关键酶基因 *CYP2C19**2 功能性等位基因丢失影响抗血小板效应和心血管不良事件发生率。基于此, 美国 FDA 在 2010 年 3 月发布了氯吡格雷抵抗的“黑框警告”: 应用氯吡格雷后出现主要心血管不良事件与 *CYP2C19* 无功能的等位基因有关。编码 *CYP2C19* 的基因具有高度多态性。*CYP2C19**2 等位基因是导致酶活性降低的主要等位基因, 其他较不常见的等位基因 *CYP2C19**3、*4、*5、*6、*7 和 *8 可以导致酶活性完全丧失或显著降低, *17 则为功能获得等位基因。具有一个功能丧失等位基因的个体被认为是中间代谢者, 而那些具有 2 个功能丧失等位基因的个体被认为是代谢缺失者。与具有正常酶活性的广泛代谢者相比, 中间代谢者和代谢缺失者可能导致活性氯吡格雷代谢物浓度降低, 血小板聚集抑制作用减弱, 有氯吡格雷抵抗风险, 继发心血管事件的风险增加(见表 4)。

4.2 基于 *CYP2C19* 基因型指导的个体化抗血小板治疗

CPIC 已发布 *CYP2C19* 基因检测和氯吡格雷个体

化治疗的指南, 用于指导那些已经知道 *CYP2C19* 基因型或者临床医师选择要作 *CYP2C19* 基因分型的患者个体化用药: 如果急性冠状动脉综合征 ACS/PCI 患者携带 *CYP2C19* 强代谢或超强代谢基因型(*1/*1、*1/*17 和 *17/*17), 推荐使用氯吡格雷标准剂量; 携带 *CYP2C19* 功能缺失基因型的患者, 在没有禁忌证的前提下, 建议使用其他抗血小板药物(如普拉格雷和替格瑞洛); 携带 *CYP2C19**17/*17 或 *CYP2C19**1/*17 基因型的患者, 由于出血风险增加, 需要时刻观察出血事件是否发生。

在根据基因型指导的个体化用药中, 最难处理的是 IM 型(*1/*2、*1/*3、*2/*17)。与 EM 型相比, IM 型患者服用氯吡格雷治疗后残余血小板活性较高, 携带 *CYP2C19**2 杂合型 ACS/PCI 患者用氯吡格雷治疗时出现严重心血管事件的风险较高。因此, 这些数据支持在没有禁忌证的情况下, 中代谢基因型患者可换用其他抗血小板药物治疗。但是, 因为 IM 型患者服用氯吡格雷治疗后残余血小板活性有很大的个体间差异, 在临床中, 应考虑引起心血管事件风险增高的其他因素, 以取得最佳的治疗效果。

4.3 其他基因多态性及研究进展

CYP3A4、*CYP2B6*、*CYP1A2*、*CYP2C9*、*PON1* 和 *CES1* 等代谢酶参与氯吡格雷的活性转化, *ABCB1* 基因编码的肠外排转运蛋白 P-gp 影响氯吡格雷的吸收, *P2Y12* 受体是氯吡格雷活性代谢产物的作用靶点。尽管有许多研究发现这些基因的多态性和氯吡格雷的疗效有一定关联性, 但是它们对氯吡格雷抗血小板反应性和临床终点事件的影响尚未得到证实(见表 4)。

笔者课题组^[63]基于目前已知的基因变异与临床因素一起仅能预测 20% 的氯吡格雷抗血小板效应个体差异, 远不足以解释其个体差异, 采用 3 个阶段的

全基因组关联性研究, 发现了影响氯吡格雷药动学和抗血小板效应的新的基因位点, 其中 2 个新变异位点 (rs12456693 和 rs2487032) 分别位于转运体基因 *SLC14A2* 和 *ABCA1*, 1 个新变异位点 (rs2254638) 则位于代谢酶基因 *N6AMT1*。这些突变位点不仅与 P2Y12 反应单位 (PRU) 有关, 还与氯吡格雷活性代谢物 H4 的血药浓度有关。通过体外肝 S9 代谢酶反应体系研究

发现 *N6AMT1* rs2254638 与 *CYP2C19*2* 一样影响氯吡格雷的活化代谢。独立冠心病随访队列研究进一步显示 *N6AMT1* rs2254638 基因变异在一定程度上增加 MACE 风险。新发现的位点极大提高了对氯吡格雷治疗后血小板集聚率 PRU 个体差异的解释程度, 从原来的约 20% 增加到 37.7%。研究结果还需在多中心更大样本量随访队列中做进一步验证。

表 4 基因变异对氯吡格雷治疗的影响

Table 4 Effects of genetic variations on the response to clopidogrel

基因名称	中文名和功能	证据级别*	意义	参考文献
<i>CYP2C19*2</i> (G>A)	细胞色素氧化酶2C19*2型, 代谢酶	1A		[64-65]
<i>CYP2C19*3</i> (G>A)	细胞色素氧化酶2C19*3型, 代谢酶	1A	<i>CYP2C19*2</i> 、*3为功能丧失等位基因, 活性代谢物减少, 用氯吡格雷治疗后继发心血管事件的风险增加; <i>CYP2C19*17</i> 出血风险增加	
<i>CYP2C19*17</i> (C>T)	细胞色素氧化酶2C19*17型, 代谢酶	1A		[66]
<i>PON1</i> (575A>G)	对氧磷酶1, 代谢酶	3	<i>PON1</i> GG纯合氯吡格雷活性代谢物水平高, 血小板活性被抑制程度高, 几乎无氯吡格雷抵抗风险; AG杂合, 氯吡格雷活性代谢物水平中等, 血小板活性被中度抑制, 有部分氯吡格雷抵抗风险; AA纯合, 氯吡格雷活性代谢物水平较低, 血小板活性较少被抑制, 有氯吡格雷抵抗风险	[67-68]
<i>ABCB1</i> (3435T>C)	多药耐药基因1的3435位点, 药物转运体	3	与等位基因T相比, 等位基因C增加冠心病患者用氯吡格雷治疗时的出血风险	[69]
<i>CES1</i> (428G>A)	羧酸酯酶1, 代谢酶	2B	<i>CES1</i> 酶变异体的功能缺失, 活性降低, 水解成无活性代谢物作用降低, 最终导致氯吡格雷活性代谢物增加, 抗血小板作用增强	[70]
<i>P2Y12</i> (G>A)	血小板ADP受体, 靶点	3	与AA或AG基因型患者相比, GG基因型患者用氯吡格雷治疗的不良心血管事件风险降低	[71]

*证据分级标准同表1。

5 阿司匹林

阿司匹林是最常用的抗血小板药物, 用于治疗 and 预防心血管疾病。尽管阿司匹林具有普遍的有效性, 但对这种药物的反应一直存在个体差异, 发生率达 5%~60%。经过深入研究的基因有以下几个: 编码 COX-1 和 COX-2 的基因, 编码腺苷二磷酸 (ADP) (P2Y1 和 P2Y12)、血小板纤维蛋白原受体 (GPIIb / GPIIIa, GPIa / GPIIa) 和介导血小板活化的嘌呤受体 (GPVI 和 GPIba) 的基因, 以及编码血小板表面受体 [如血栓素受体基因 (*TBX42R*)] 和血小板内皮聚集受体 1 (PEAR1) 的基因 [72-75] (见表 5)。

鉴于阿司匹林靶向 COX-1 和 COX-2, 多项研究评估了 *PTGS1* 和 *PTGS2* 基因变异 (分别编码 COX-1 和 COX-2 酶) 对阿司匹林反应的影响。据报道, 在健康受试者和接受阿司匹林治疗的稳定型冠心病患者中, 2 个 *COX-1* 基因多态性 -842A>G (rs10306114) 和 50C>T (rs3842787) 与花生四烯酸诱导血小板聚集水平下降有关 [76-77]。糖蛋白 (GP) IIIa 是血小板纤维蛋白原受体 GPIIb /GP IIIa 的亚基。GP IIIa 基因最常见的多态性 *PIAI/A2* 与冠心病 (CAD) 和心肌梗死 (MI)

风险之间的关联性已被广泛研究, 但结果相互矛盾。例如, Weiss 等 [78] 报道了 *PIA2* 多态性与急性冠状动脉血栓形成之间的密切关系。然而, 在 3 449 名定期使用阿司匹林的 CAD 患者中进行的大型 CATHGEN 队列研究中, 并未观察到 *PIAI/A2* 多态性与主要心脏事件之间的关联性 [79]。

其他基因也可能参与阿司匹林反应的个体间变异。例如, 包括 ADP 受体 (*P2Y1* 和 *P2Y12*) 和 *PEAR1* (rs12041331) 等基因的多态性。血小板内皮细胞聚集受体-1 (PEAR1) 是一种血小板跨膜蛋白, 在血小板聚集中起重要作用。先前在阿司匹林治疗的患者中进行的研究报道, 与 GG 纯合子相比, rs12041331A 等位基因携带者心肌梗死的风险显著增加 [80]。Nie 等 [81] 对 196 例中国 ACS 患者 *PEAR1* 基因多态性与血小板抑制率 (PIR) 之间的关系进行分析, 发现 rs822441、rs822442 等位基因的遗传突变与 ADP 诱导的血小板聚集降低显著相关, rs822442 中 A 等位基因的携带者缺血事件风险增加, 而 rs11264579 T 等位基因可能是缺血事件的保护因素。

表5 基因多态性对阿司匹林治疗的影响

Table 5 Effects of genetic polymorphisms on the response to aspirin

基因名称	中文名和功能	证据级别*	意义	参考文献
<i>PTGS1</i> (-842A>G)	前列腺素内过氧化物合酶1, 效应相关基因	2B	<i>PTGS1</i> : GG基因型, 阿司匹林抵抗风险高(HR=10), 心血管事件发生率高(HR=2.55); AG基因型阿司匹林抵抗风险中等; AA基因型阿司匹林应答较好, 心血管事件发生率低	[21]
<i>GP IIIa P1¹²</i> (T>C)	血小板糖蛋白GP IIIa P1 ¹² 多态性, 靶点	3	<i>GP IIIa P1¹²</i> : 与TT基因型相比, CC基因型和CT基因型阿司匹林耐药风险增加, 且与早期支架内血栓形成有关	[82-83]
<i>PEAR1</i> (G>A)	血小板内皮细胞凝集素受体1, 效应相关基因	3	<i>PEAR1</i> : GG等位基因对阿司匹林抗血小板应答好; AA或AG基因型用阿司匹林, PCI患者心肌梗死, 死亡率高	[80]

*证据分级标准同表1。

6 华法林

华法林(warfarin)是临床上最常用的口服抗凝药, 其治疗窗窄和疗效个体差异大, 准确的剂量对于患者的安全管理至关重要。华法林是由S-对映体和R-对映体组成的消旋化合物, 由不同的I相代谢酶细胞色素P450同工酶通过羧基化代谢成非活性产物^[84], 通过II相代谢酶尿苷二磷酸葡萄糖转移酶和巯基转移酶进一步代谢生成巯基化和糖基化复合物。华法林主要经肾清除, 也有部分经肝脏由ABCB1转运蛋白转运清除。华法林作用靶点是维生素K环氧化物还原酶复合体(VKORC)1, S-对映体对其抑制作用较R-对映体强3~5倍, 而大多数患者R-对映体的平均血药浓度约为S-对映体的2倍, 因此, S-对映体的抗凝活性占华法林抗凝作用的60%~70%, 而R-对映体占30%~40%^[84]。

6.1 华法林药物基因组学研究基础

基因多态性是导致对华法林反应和用药剂量个体差异的重要因素。候选基因关联性研究和全基因组关联性研究表明*CYP2C9*和*VKORC1*基因多态性对华法林的代谢、剂量及抗凝作用有重要影响; 近年来研究证明, *CYP4F2*和*CYP2C*基因束(rs12777823)基因多态性显著影响华法林剂量个体差异。目前*CYP2C9*、*VKORC1*、*CYP4F2*和*CYP2C*基因束(rs12777823)的常见变异和临床非遗传因素可以解释约50%的华法林剂量变异^[85]。

体外和体内研究均显示*CYP2C9**2(rs1799853)和*3(rs1057910)可以使S-华法林代谢率减低约30%~40%和80%~90%^[86]。与携带*CYP2C9**1纯合子的患者相比, 携带*CYP2C9**2或*3的患者出血风险明显增加。另外, *CYP2C9**5、*6、*8和*11可减弱*CYP2C9*酶功能, 影响给药个体差异, 不过这些变异在黑人中分布频率较高, 而在黄种人和白人中分布频率极低。

*VKORC1*基因启动子区的-1639G>A(rs9923231)

是影响华法林剂量个体差异的主要因素, 与-1639AA基因型相比, GG和AG基因型启动子活性高, *VKORC1* mRNA表达增加, *VKORC1*蛋白也相应增加, 引起*VKORC*活性增高, 从而凝血因子生成较多, 所以-1639GG和AG基因型患者所需华法林剂量高, 表现为华法林抵抗, 而华法林敏感的受试者均为-1639AA基因型^[87-89]。与携带*VKORC1*-1639AA基因型的患者相比, 携带-1639GA基因型的患者所需华法林日平均剂量增加52%(41%~64%), 携带-1639GG基因型的患者所需华法林日平均剂量增加102%(85%~118%)^[90]。

*CYP4F2*为维生素K的单氧酶, 可氧化华法林生成 ω -羟基衍生物。全基因组关联研究发现, *CYP4F2**3(rs2108622)与华法林剂量显著相关。*CYP4F2**3位于11号外显子, 单核苷酸C突变为T, 造成蛋白水平缬氨酸被蛋氨酸替代。*CYP4F2**3突变会使*CYP4F2*酶活性下降, 从而减少维生素K的代谢, 使维生素K浓度升高, 降低了抗凝效果。

在非裔美国人中进行的一项GWAS研究发现, 位于*CYP2C18*附近的*CYP2C*基因束的一个基因变异rs12777823, 可以通过改变华法林清除来影响华法林剂量, 这种效果并不依赖*CYP2C9**2和*3^[91]。在黑人中, 此SNP可以增加21%的国际华法林药物基因组学联盟(IWPC)给药剂量算法的准确性。目前尚无此位点对中国人华法林剂量影响的研究。影响华法林治疗效果的基因见表6。

6.2 华法林药物基因组学最新研究进展

基于基因型的剂量方案是否优于传统的基于临床参数的给药方案需要更充分的证据, 需要进行前瞻性的大型临床随机对照研究。2013年发表了两项基于*CYP2C9**2、*3和*VKORC1*-1639G>A基因型检查华法林剂量的临床试验^[92-93]。一项在欧洲进行的试验报告了与另一种标准剂量方法相比, 基因型指导的治疗国

际标准化比值 (INR) 范围 (主要终点) 的时间更长^[93]。另一项试验在不同的美国人群中, 结果显示使用药物基因组学算法与临床算法进行给药的时间范围没有差异^[92]。两项试验结果之间存在重要差异的原因包括是否包含非洲人、是否负荷剂量等。

为了澄清上述争议, Gage 等^[94]在 2017 年 GIFT 随机临床试验中, 对 6 个中心接受选择性髌关节或膝关节置换术并接受华法林治疗的美国患者进行研究。与临床指导剂量相比, 基因型指导 (纳入了 *CYP4F2* 基因型) 的华法林剂量降低了大出血 (RR, 0.24; 95%CI, 0.05~1.15) 以及静脉血栓栓塞或死亡的联合风险 (RR, 0.85; 95%CI, 0.54~1.34)。本研究支持基于基因型的剂量方案优于传统的基于临床参数的给药方案, 但还需进一步研究其性价比。

6.3 基于基因型指导的华法林剂量算法

截至目前, 已经报道了 40 多种华法林药物基因组学给药算法, 其中基于 IWPC 算法 (www.warfarindosing.org) 最为准确^[85, 95]。这种算法能够预测 45%~52% 患者达到实际剂量的 20% 范围。最近 IWPC 又对华法林剂量算法作了一次更新, 包括了对不同种族的成年人和儿童的华法林个体化用药^[85]。IWPC 指南建议结合临床数据和 *CYP2C9*、*VKORC1*、*CYP4F2* 和 *CYP2C* rs12777823 基因型信息来进行华法林个体化治疗^[85]。

IWPC 指南建议: 1) 使用已发表的药物遗传学算法计算华法林剂量^[96-97], 包括 *VKORC1*-1639G > A 的基因型信息和 *CYP2C9* *2、*3。在与 *CYP2C9* 不良代谢

相关的基因型个体 (如 *CYP2C9* *2/*3, *3/*3) 或敏感性增加 (*VKORC1*-1639A/A) 的个体中, 可考虑使用其他口服抗凝剂, 建议级别为强; 2) 如果要使用负荷剂量, 可以使用包含遗传信息的 EU-PACT 负荷剂量算法^[93], 建议级别为可选; 3) 尽管 *CYP2C9**5、*6、*8 或 *11 变异等位基因通常被称为非洲特异性等位基因, 但其可能发生在不识别或不知晓其非洲血统的个体中, 如果检测到这些变异等位基因, 则将每个变异等位基因的计算剂量降低 15%~30% 或考虑替代药物, 在变异等位基因纯合的患者中可能需要更大程度地减少剂量 (即降低 20%~40%, 例如 *CYP2C9**2/*5), 建议级别为可选; 4) 如果还检测到 *CYP4F2**3 等位基因, 则将剂量增加 5%~10%, 建议级别为可选; 5) 目前数据并不支持非美国非裔美国人 rs12777823 基因型和华法林剂量之间存在关联, 因此在这些群体中不应考虑 rs12777823。

在临床应用方面, 美国胸科医师学会的抗凝治疗管理指南承认基因变异对华法林剂量要求和出血风险的影响, 但建议不要常规使用药物遗传学检测来指导华法林剂量。而美国心脏病协会/美国卒中协会最近将原发卒中预防华法林药物遗传学检测指南从 III 类 (不推荐) 升级到 II b 类 (可考虑)。在我国, 华法林药物基因组学检测已经纳入医保项目, 此举有助于基因型检测的推广。但是, 华法林医学基因检测的临床应用证据还不十分明确, 目前尚无指南推荐进行华法林药物基因组学检测, 因此应慎重应用。

表 6 基因变异对华法林治疗的影响

Table 6 Effects of genetic variations on the response to warfarin

基因名称	中文名和功能	证据级别 [*]	意义	参考文献
<i>VKORC1</i> (1639G>A)	维生素K环氧化物还原酶复合物1亚单位, 靶点	1A	<i>VKORC1</i> 为华法林作用靶点, 基因突变导致该靶点对华法林敏感性增加, 应减少剂量	[89]
<i>CYP2C9</i> *3 (1075A>C)	<i>CYP2C9</i> *3型, 代谢酶	1A	华法林经 <i>CYP2C9</i> 代谢后失活, 基因突变导致该酶功能缺失, 活性降低, 该药在体内蓄积易发生出血事件, 应减少剂量	[98-99]
<i>CYP2C9</i> *2 (430C>T)	<i>CYP2C9</i> *2型, 代谢酶	1A	华法林经 <i>CYP2C9</i> 代谢后失活, 基因突变导致该酶功能缺失, 活性降低, 该药在体内蓄积易发生出血事件, 应减少剂量	[98-99]
<i>CYP4F2</i> (1297G>A)	<i>CYP4F2</i> , 代谢酶	1B	<i>CYP4F2</i> 为维生素K单氧酶, 基因突变导致该酶活性下降, 维生素K浓度升高, 华法林抗凝作用减弱, 更大剂量的华法林则导致出血风险增加, 应减少剂量	[100]
rs12777823	位于 <i>CYP2C18</i> 附近的 <i>CYP2C</i> 基因束	2B	可以通过改变华法林清除来影响华法林剂量, 这种效果并不依赖 <i>CYP2C9</i> *3	[91]

*证据分级标准同表1。

7 抗心律失常药物

7.1 普罗帕酮

普罗帕酮 (PPF) 是广泛用于治疗室性和室上性心律失常的抗心律失常药物。该药在肝脏中主要

经 *CYP2D6*、*CYP3A4* 和 *CYP1A2* 代谢生成几种代谢物。PPF 的主要活性代谢物 5-羟基-普罗帕酮 (5-OH-PPF) 是由 *CYP2D6* 途径在人体中产生, 其心律失常活性几乎与 PPF 等效^[101]。Chen 等^[102]对 17 个中国

汉族患者的研究证实 *CYP2D6* *10B 等位基因可诱导 *CYP2D6* 活性下降, 影响 PPF 的代谢。Su 等^[103] 对中国人群体内 25 个 *CYP2D6* 等位基因对 PPF 代谢进行体外评估发现, 与野生型 *CYP2D6.1* 相比, *CYP2D6.2* 和 *CYP2D6.10* 的相对清除率显著降低到 16%~85%, 3 种变体 (*CYP2D6.87*、*CYP2D6.90*、*CYP2D6.F219S*) 显示对 PPF 的催化活性增加 129%~165%。*CYP2D6* 快代谢型与慢代谢型对 PPF/5-OH-PPF 有显著差异^[104], 并显著影响普罗帕酮血药浓度^[105]。

FDA 批准的 PPF 药物标签指出, 推荐的 PPF 剂量方案对所有患者均相同 (*CYP2D6* 正常代谢者和慢代谢者)。然而, 应避免同时使用 PPF 与 *CYP2D6* 抑制剂和 *CYP3A4* 抑制剂, 以防增加心律失常和其他不良事件风险。DPWG 发表了基于 *CYP2D6* 基因型的 PPF 给药方案建议。对于 *CYP2D6* 慢代谢患者, 建议将 PPF 的初始剂量减少 70% 并监测心电图和检测血药浓度。对于中间和超快代谢患者, 目前尚无足够的证据支持根据基因型进行剂量调整。因此, 建议根据血药浓度和心电图调整剂量, 或选用其他药物, 如索他洛尔、丙吡胺、

奎尼丁或胺碘酮^[106]。

7.2 胺碘酮

胺碘酮是目前最常用的抗心律失常药, 属于 III 类抗心律失常药物。其主要通过阻断心肌细胞和心脏传导系统的钾离子通道, 增加动作电位时程和有效不应期来发挥抗心律失常作用。NOS1AP 是神经元型一氧化氮合酶 (由 *NOS1* 编码的 nNOS) 的调节剂, 调节心脏中的细胞内钙水平和肌细胞收缩。NOS1AP 与 nNOS 相互作用, 通过抑制 L 型钙通道来加速心脏复极化。*NOS1AP* 基因的遗传变异影响药物引起的室性心律失常和 QT 间期延长的发生率^[107]。Jamshidi 等^[107] 首次证明了 *NOS1AP* 基因的常见变异与药物诱导的 QT 间期延长综合征 (dLQTS) 风险的显著增加有关, 其中 rs10800397 SNP 与 dLQTS 显著相关, 且相关性在胺碘酮使用者亚组中更为明显; 此外, rs10919035 也与 dLQTS 风险的显著增加有关。对胺碘酮用药引起的不良反应需进一步研究证实, 进而针对易受影响的患者更安全地指导处方用药 (见表 7)。

表 7 基因多态性对抗心律失常药物治疗的影响

Table 7 Effects of genetic polymorphisms on the response to anti-arrhythmic drugs

药物	基因	中文名和功能	证据级别*	意义	参考文献
普罗帕酮	<i>CYP2D6</i> (2850C>T)	<i>CYP2D6</i> 2850位点多态性, 代谢酶	2A	弱代谢型: 减少剂量, 监测血药浓度; 中间代谢型: 根据血药浓度调整剂量, 换药, 用索他洛尔、丙吡胺、奎尼丁、胺碘酮; 超强代谢型: 根据血药浓度调整剂量, 换药, 用索他洛尔、丙吡胺、奎尼丁、胺碘酮	[102, 108]
	<i>CYP2D6</i> (100C>T)	<i>CYP2D6</i> 100位点多态性, 代谢酶	2A		
	<i>CYP2D6</i> (1758C>T)	<i>CYP2D6</i> 1758位点多态性, 代谢酶	2A		
胺碘酮	<i>NOS1AP</i> (209432C>T)	NO合成酶1调节蛋白, 靶点	3	带有T基因型的患者与等位基因C相比, 易引起室性心律失常和QT间期延长	[107]

*证据分级标准同表1。

8 噻嗪类利尿药

噻嗪类利尿药是常用的降压药, 用药早期通过利尿、血容量减少而降压, 长期用药通过扩张外周血管而产生降压作用。早期研究报道脂肪细胞定向和分化因子 1 (*ADD1*) Gly460Trp 变异与高血压患者对氢氯噻嗪的反应改变相关, 突变等位基因 (Gly/Trp) 杂合子患者平均动脉压下降幅度大于野生型纯合子 (Gly/Gly)^[109]。另一项研究也证实 *ADD1* 460Trp 等位基因与利尿剂更好的降压反应相关^[110]。但是, 这些发现并未得到其他研究的证实。一项荟萃分析表明, Gly/Gly 基因型携带者的 1 001 名个体对氢氯噻嗪的血压降低反应比 Trp/Trp 基因型携带者要好^[111]。最近的荟萃分析表明, *ADD1* 基因中的 Trp460 等位基因与亚洲人的原发性高血压易

感性相关, 但与黑人和高加索人无关^[112]。

NEDD4L 基因编码一种从细胞表面去除上皮钠通道的调节蛋白, 这是噻嗪类利尿药药物基因组学研究的重点。与具有 AA 基因型的 rs4149601 个体相比, 具有 GG 基因型的个体具有更高的盐敏感性、更低的血浆肾素水平、更高的 DBP^[113-116], 以及更高的 CVD 和心血管死亡率^[116]。在 Nordic Diltiazem (NORDIL) 研究中, 与 AA 基因型携带者相比, 携带 G 等位基因 rs4149601 的高血压患者联合使用噻嗪类 β 受体阻滞剂治疗显示改善的不良心血管预后和更好的降血压效果^[117]。类似地, 抗高血压应答的药物基因组学评估 (PEAR) 研究显示 *NEDD4L* rs4149601 降低白人患者对氢氯噻嗪的应答^[118]。总之, 这些数据支持 *ADD1* 和 *NEDD4L* 多态性

对噻嗪类利尿剂和治疗相关结局的潜在作用但需作进一步的临床和机制研究。基因多态性对噻嗪类利尿药治疗效果的影响见表8。

9 结语

药物基因组学作为新兴学科, 利用遗传信息进行个体化治疗已经得到临床的极大关注。由于疾病本身和用药特点, 心血管疾病药物基因组学是当前热点领域。本文重点讨论了心血管病领域一些主要的基因变异对 β 受体阻滞剂、他汀类药物、氯吡格雷、阿司匹林、华法林、抗心律失常药、噻嗪类利尿药的代谢、药动学、药效学

以及临床终点事件和毒副作用的影响。许多基因变异由全基因组关联性研究发现, 并经大型临床队列研究或随机对照研究验证, 具有比较明确的循证医学证据。在文中, 笔者基于FDA和CPIC等权威机构数据给出了证据级别。临床医生可以根据证据级别, 结合病人临床特点, 选择是否进行基因检测, 进行个体化给药, 以提高药物的疗效、降低药物的毒副作用。

然而, 虽然已在一些药物标签和治疗指南中纳入了一些令人信服的结果, 但大多数基因-药物关系并不完全一致, 因此需要更进一步研究遗传因素与药物反应之间的关系, 为优化心血管疾病的个性化用药提供支持。

表8 基因多态性对噻嗪类利尿药治疗效果的影响

Table 8 Effects of genetic polymorphisms on the response to thiazide diuretics

药物	基因	名称	证据级别*	意义	参考文献
氢氯噻嗪、布美他尼、呋塞米、托拉塞米、呋喃帕达、螺内酯	ADD1 (1378G>T)	α 内收蛋白1 (Gly460Trp) 位点, 药物效应相关基因	2B	TT基因型患者使用利尿剂的降压效果好于GG基因型; GT基因型患者使用利尿剂的降压效果好于GG基因型; 与GT和TT基因型相比, GG基因型使用利尿剂的降压效果较不理想	[110]
	NEDD4L (24G>A)	经前体细胞表达发育调控蛋白4调控蛋白	2B	与AA基因型相比, 基因型AG+GG高血压患者对氢氯噻嗪的应答增加	[117-118]

*证据分级标准同表1。

[参考文献]

- Packer M, Bristow M R, Cohn J N, *et al.* The effect of carvedilol on morbidity and mortality in patients with chronic heart failure. U.S. Carvedilol Heart Failure Study Group[J]. *N Engl J Med*, 1996, 334(21): 1349-1355.
- Zaiou M, El Amri H. Cardiovascular pharmacogenetics: a promise for genomically-guided therapy and personalized medicine[J]. *Clin Genet*, 2017, 91(3): 355-370.
- Ingelman-Sundberg M. Genetic polymorphisms of cytochrome P450 2D6 (CYP2D6): clinical consequences, evolutionary aspects and functional diversity[J]. *Pharmacogenomics J*, 2005, 5(1): 6-13.
- Nagele P, Liggett S B. Genetic variation, beta-blockers, and perioperative myocardial infarction[J]. *Anesthesiology*, 2011, 115(6): 1316-1327.
- Gardemann A, Humme J, Stricker J, *et al.* Association of the platelet glycoprotein IIIa P1A1/A2 gene polymorphism to coronary artery disease but not to nonfatal myocardial infarction in low risk patients[J]. *Thromb Haemost*, 1998, 80(2): 214-217.
- Ham A C, van Dijk S C, Swart K M A, *et al.* Beta-blocker use and fall risk in older individuals: original results from two studies with meta-analysis[J]. *Br J Clin Pharmacol*, 2017, 83(10): 2292-2302.
- Luzum J A, Sweet K M, Binkley P F, *et al.* CYP2D6 genetic variation and beta-blocker maintenance dose in patients with heart failure[J]. *Pharm Res*, 2017, 34(8): 1615-1625.
- Hamadeh I S, Langaee T Y, Dwivedi R, *et al.* Impact of CYP2D6 polymorphisms on clinical efficacy and tolerability of metoprolol tartrate[J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2014, 96(2): 175-181.
- Hermann M, Hendset M, Fosaas K, *et al.* Serum concentrations of venlafaxine and its metabolites *O*-desmethylvenlafaxine and *N*-desmethylvenlafaxine in heterozygous carriers of the CYP2D6*3, *4 or *5 allele[J]. *Eur J Clin Pharmacol*, 2008, 64(5): 483-487.
- Wain L V, Verwoert G C, O'Reilly P F, *et al.* Genome-wide association study identifies six new loci influencing pulse pressure and mean arterial pressure[J]. *Nat Genet*, 2011, 43(10): 1005-1011.
- Wang H, Liu J, Liu K, *et al.* Beta1-adrenoceptor gene Arg389Gly polymorphism and essential hypertension risk in general population: a meta-analysis[J]. *Mol Biol Rep*, 2013, 40(6): 4055-4063.
- Johnson J A, Zineh I, Puckett B J, *et al.* Beta1-adrenergic receptor polymorphisms and antihypertensive response to metoprolol[J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2003, 74(1): 44-52.
- Magvanjav O, McDonough C W, Gong Y, *et al.* Pharmacogenetic associations of beta1-adrenergic receptor polymorphisms with cardiovascular outcomes in the SPS3 trial (secondary prevention of small subcortical strokes) [J]. *Stroke*, 2017, 48(5): 1337-1343.
- Piscione F, Iaccarino G, Galasso G, *et al.* Effects of Ile164 polymorphism of beta2-adrenergic receptor gene on coronary artery disease[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2008, 52(17): 1381-1388.
- Lanfear D E, Jones P G, Marsh S, *et al.* Beta2-adrenergic receptor genotype and survival among patients receiving beta-blocker therapy after an acute coronary syndrome[J]. *JAMA*, 2005, 294(12): 1526-1533.
- Gavin M C, Newton-Cheh C, Gaziano J M, *et al.* A common variant in the beta2-adrenergic receptor and risk of sudden cardiac death[J]. *Heart*

- Rhythm*, 2011, 8(5): 704-710.
- [17] Cresci S, Jones P G, Sucharov C C, *et al.* Interaction between PPARA genotype and beta-blocker treatment influences clinical outcomes following acute coronary syndromes[J]. *Pharmacogenomics*, 2008, 9(10): 1403-1417.
- [18] Liggett S B, Cresci S, Kelly R J, *et al.* A GRK5 polymorphism that inhibits beta-adrenergic receptor signaling is protective in heart failure[J]. *Nat Med*, 2008, 14(5): 510-517.
- [19] Dean L. Metoprolol Therapy and CYP2D6 Genotype[M]//Pratt V, McLeod H, Dean L, *et al.* *Medical Genetics Summaries*. Bethesda: National Center for Biotechnology Information, 2012: 1-10.
- [20] Yi X, Wang Y, Lin J, *et al.* Interaction of CYP2C19, P2Y12, and GPIIa variants associates with efficacy of clopidogrel and adverse events on patients with ischemic stroke[J]. *Clin Appl Thromb Hemost*, 2017, 23(7): 761-768.
- [21] Verschuren J J, Boden H, Wessels J A, *et al.* Value of platelet pharmacogenetics in common clinical practice of patients with ST-segment elevation myocardial infarction[J]. *Int J Cardiol*, 2013, 167(6): 2882-2888.
- [22] Tian L, Liu H, Xie S, *et al.* Effect of organic anion-transporting polypeptide 1B1 (OATP1B1) polymorphism on the single- and multiple-dose pharmacokinetics of enalapril in healthy Chinese adult men[J]. *Clin Ther*, 2011, 33(5): 655-663.
- [23] Luo J Q, He F Z, Wang Z M, *et al.* SLCO1B1 variants and angiotensin converting enzyme inhibitor (enalapril)-induced cough: a pharmacogenetic study[J]. *Sci Rep*, 2015, 5: 17253.
- [24] Mas S, Gasso P, Alvarez S, *et al.* Pharmacogenetic predictors of angiotensin-converting enzyme inhibitor-induced cough: the role of ACE, ABO, and BDKRB2 genes[J]. *Pharmacogenet Genomics*, 2011, 21(9): 531-538.
- [25] Agerholm-Larsen B, Nordestgaard B G, Tybjaerg-Hansen A. ACE gene polymorphism in cardiovascular disease: meta-analyses of small and large studies in whites[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2000, 20(2): 484-492.
- [26] van Geel P P, Pinto Y M, Zwinderman A H, *et al.* Increased risk for ischaemic events is related to combined RAS polymorphism[J]. *Heart*, 2001, 85(4): 458-462.
- [27] Lee J K, Wu C K, Tsai C T, *et al.* Genetic variation-optimized treatment benefit of angiotensin-converting enzyme inhibitors in patients with stable coronary artery disease: a 12-year follow-up study[J]. *Pharmacogenet Genomics*, 2013, 23(4): 181-189.
- [28] Kitsios G, Zintzaras E. ACE (I/D) polymorphism and response to treatment in coronary artery disease: a comprehensive database and meta-analysis involving study quality evaluation[J]. *BMC Med Genet*, 2009, 10: 50.
- [29] Schelleman H, Klungel O H, Witteman J C, *et al.* Interaction between polymorphisms in the renin-angiotensin-system and angiotensin-converting enzyme inhibitor or beta-blocker use and the risk of myocardial infarction and stroke[J]. *Pharmacogenomics J*, 2008, 8(6): 400-407.
- [30] Su X, Lee L, Li X, *et al.* Association between angiotensinogen, angiotensin II receptor genes, and blood pressure response to an angiotensin-converting enzyme inhibitor[J]. *Circulation*, 2007, 115(6): 725-732.
- [31] Yu H, Lin S, Zhong J, *et al.* A core promoter variant of angiotensinogen gene and interindividual variation in response to angiotensin-converting enzyme inhibitors[J]. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst*, 2014, 15(4): 540-546.
- [32] Srivastava K, Chandra S, Bhatia J, *et al.* Association of angiotensinogen (M235T) gene polymorphism with blood pressure lowering response to angiotensin converting enzyme inhibitor (enalapril) [J]. *J Pharm Pharm Sci*, 2012, 15(3): 399-406.
- [33] Bis J C, Smith N L, Psaty B M, *et al.* Angiotensinogen Met235Thr polymorphism, angiotensin-converting enzyme inhibitor therapy, and the risk of nonfatal stroke or myocardial infarction in hypertensive patients[J]. *Am J Hypertens*, 2003, 16(12): 1011-1017.
- [34] Mondorf U F, Russ A, Wiesemann A, *et al.* Contribution of angiotensin I converting enzyme gene polymorphism and angiotensinogen gene polymorphism to blood pressure regulation in essential hypertension[J]. *Am J Hypertens*, 1998, 11(2): 174-183.
- [35] Oemrawsingh R M, Akkerhuis K M, Van Vark L C, *et al.* Individualized angiotensin-converting enzyme (ACE)-inhibitor therapy in stable coronary artery disease based on clinical and pharmacogenetic determinants: the PERindopril GENetic (PERGENE) risk model[J]. *J Am Heart Assoc*, 2016, 5(3): e002688.
- [36] Suwannakul S, Ieiri I, Kimura M, *et al.* Pharmacokinetic interaction between pravastatin and olmesartan in relation to SLCO1B1 polymorphism[J]. *J Hum Genet*, 2008, 53(10): 899-904.
- [37] Kim C O, Cho S K, Oh E S, *et al.* Influence of ABCG2, SLCO1B1, and ABCG2 polymorphisms on the pharmacokinetics of olmesartan[J]. *J Cardiovasc Pharmacol*, 2012, 60(1): 49-54.
- [38] Miller J A, Thai K, Scholey J W. Angiotensin II type 1 receptor gene polymorphism predicts response to losartan and angiotensin II[J]. *Kidney Int*, 1999, 56(6): 2173-2180.
- [39] Sookoian S, Castaño G, García S I, *et al.* A1166C angiotensin II type 1 receptor gene polymorphism may predict hemodynamic response to losartan in patients with cirrhosis and portal hypertension[J]. *Am J Gastroenterol*, 2005, 100(3): 636-642.
- [40] Kurland L, Liljedahl U, Karlsson J, *et al.* Angiotensinogen gene polymorphisms: relationship to blood pressure response to antihypertensive treatment. results from the Swedish irbesartan left ventricular hypertrophy investigation vs atenolol (SILVHIA) trial[J]. *Am J Hypertens*, 2004, 17(1): 8-13.
- [41] Schelleman H, Klungel O H, Witteman J C, *et al.* Angiotensinogen M235T polymorphism and the risk of myocardial infarction and stroke among hypertensive patients on ACE-inhibitors or beta-blockers[J]. *Eur J Hum Genet*, 2007, 15(4): 478-484.
- [42] Brugs J J, de Maat M P, Danser A H, *et al.* Individualised therapy of

- angiotensin converting enzyme (ACE) inhibitors in stable coronary artery disease: overview of the primary results of the PERindopril GENetic association (PERGENE) study[J]. *Neth Heart J*, 2012, 20(1): 24-32.
- [43] Oemrawsingh R M, Akkerhuis K M, Van Vark L C, *et al.* Individualized angiotensin-converting enzyme (ACE)-inhibitor therapy in stable coronary artery disease based on clinical and pharmacogenetic determinants: the PERindopril GENetic (PERGENE) risk model[J]. *J Am Heart Assoc*, 2016, 5(3): e002688.
- [44] Banach M, Rizzo M, Toth P P, *et al.* Statin intolerance — an attempt at a unified definition. Position paper from an International Lipid Expert Panel[J]. *Expert Opin Drug Saf*, 2015, 14(6): 935-955.
- [45] Fiegenbaum M, da Silveira F R, Van der Sand C R, *et al.* The role of common variants of *ABCB1*, *CYP3A4*, and *CYP3A5* genes in lipid-lowering efficacy and safety of simvastatin treatment[J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2005, 78(5): 551-558.
- [46] Rebecchi I M, Rodrigues A C, Arazi S S, *et al.* *ABCB1* and *ABCC1* expression in peripheral mononuclear cells is influenced by gene polymorphisms and atorvastatin treatment[J]. *Biochem Pharmacol*, 2009, 77(1): 66-75.
- [47] Prado Y, Saavedra N, Zambrano T, *et al.* *SLCO1B1* c.388A>G polymorphism is associated with HDL-C levels in response to atorvastatin in Chilean individuals[J]. *Int J Mol Sci*, 2015, 16: 20609-20619.
- [48] Postmus I, Trompet S, Deshmukh H A, *et al.* Pharmacogenetic meta-analysis of genome-wide association studies of LDL cholesterol response to statins[J]. *Nat Commun*, 2014, 5: 5068.
- [49] Pillois X, Phuong Do Thi N, Reynaud A, *et al.* *TaqIB* polymorphism in cholesterol ester transfer protein (*CETP*) gene predicts future cardiovascular death in patients experiencing an acute coronary syndrome[J]. *Clin Chem Lab Med*, 2009, 47(9): 1039-1046.
- [50] Regieli J J, Jukema J W, Grobbee D E, *et al.* *CETP* genotype predicts increased mortality in statin-treated men with proven cardiovascular disease: an adverse pharmacogenetic interaction[J]. *Eur Heart J*, 2008, 29(22): 2792-2799.
- [51] Barber M J, Mangravite L M, Hyde C L, *et al.* Genome-wide association of lipid-lowering response to statins in combined study populations[J]. *PLoS One*, 2010, 5(3): e9763.
- [52] Natarajan P, Young R, Stitzel N O, *et al.* Polygenic risk score identifies subgroup with higher burden of atherosclerosis and greater relative benefit from statin therapy in the primary prevention setting[J]. *Circulation*, 2017, 135(22): 2091-2101.
- [53] Stoes E S, Thompson P D, Corsini A, *et al.* Statin-associated muscle symptoms: impact on statin therapy-European Atherosclerosis Society Consensus Panel Statement on Assessment, Aetiology and Management[J]. *Eur Heart J*, 2015, 36(17): 1012-1022.
- [54] Group S C, Link E, Parish S, *et al.* *SLCO1B1* variants and statin-induced myopathy—a genomewide study[J]. *N Engl J Med*, 2008, 359(8): 789-799.
- [55] Liu J E, Liu X Y, Chen S, *et al.* *SLCO1B1* 521T > 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.
- [56] K Siddiqui M, Maroteau C, Veluchamy A, *et al.* A common missense variant of *LILRB5* is associated with statin intolerance and myalgia[J]. *Eur Heart J*, 2017, 38(48): 3569-3575.
- [57] Thompson J F, Man M, Johnson K J, *et al.* An association study of 43 SNPs in 16 candidate genes with atorvastatin response[J]. *Pharmacogenomics J*, 2005, 5(6): 352-358.
- [58] Mohrschladt M F, van der Sman-de Beer F, Hofman M K, *et al.* *TaqIB* polymorphism in *CETP* gene: the influence on incidence of cardiovascular disease in statin-treated patients with familial hypercholesterolemia[J]. *Eur J Hum Genet*, 2005, 13(7): 877-882.
- [59] Voora D, Shah S H, Spasojevic I, *et al.* The *SLCO1B1**5 genetic variant is associated with statin-induced side effects[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2009, 54(17): 1609-1616.
- [60] Su J, Xu H, Yang J, *et al.* *ABCB1* C3435T polymorphism and the lipid-lowering response in hypercholesterolemic patients on statins: a meta-analysis[J]. *Lipids Health Dis*, 2015, 14: 122.
- [61] Brunham L R, Lansberg P J, Zhang L, *et al.* Differential effect of the rs4149056 variant in *SLCO1B1* on myopathy associated with simvastatin and atorvastatin[J]. *Pharmacogenomics J*, 2012, 12(3): 233-237.
- [62] Becker M L, Visser L E, van Schaik R H, *et al.* Influence of genetic variation in *CYP3A4* and *ABCB1* on dose decrease or switching during simvastatin and atorvastatin therapy[J]. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*, 2010, 19(1): 75-81.
- [63] Zhong W P, Wu H, Chen J Y, *et al.* Genomewide association study identifies novel genetic loci that modify antiplatelet effects and pharmacokinetics of clopidogrel[J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2017, 101(6): 791-802.
- [64] Viviani Anselmi C, Briguori C, Roncarati R, *et al.* Routine assessment of on-clopidogrel platelet reactivity and gene polymorphisms in predicting clinical outcome following drug-eluting stent implantation in patients with stable coronary artery disease[J]. *JACC: Cardiovasc Interv*, 2013, 6(11): 1166-1175.
- [65] Sorich M J, Rowland A, McKinnon R A, *et al.* *CYP2C19* genotype has a greater effect on adverse cardiovascular outcomes following percutaneous coronary intervention and in Asian populations treated with clopidogrel: a meta-analysis[J]. *Circ Cardiovasc Genet*, 2014, 7(6): 895-902.
- [66] Sibbing D, Koch W, Gebhard D, *et al.* Cytochrome *2C19**17 allelic variant, platelet aggregation, bleeding events, and stent thrombosis in clopidogrel-treated patients with coronary stent placement[J]. *Circulation*, 2010, 121(4): 512-518.
- [67] Bouman H J, Schomig E, van Werkum J W, *et al.* Paraoxonase-1 is a major determinant of clopidogrel efficacy[J]. *Nat Med*, 2011, 17(1): 110-116.

- [68] Wu H, Qian J, Xu J, *et al.* Besides CYP2C19, PON1 genetic variant influences post-clopidogrel platelet reactivity in Chinese patients[J]. *Int J Cardiol*, 2013, 165(1): 204-206.
- [69] Zhai Y, He H, Ma X, *et al.* Meta-analysis of effects of *ABCB1* polymorphisms on clopidogrel response among patients with coronary artery disease[J]. *Eur J Clin Pharmacol*, 2017, 73(7): 843-854.
- [70] Lewis J P, Horenstein R B, Ryan K, *et al.* The functional *G143E* variant of carboxylesterase 1 is associated with increased clopidogrel active metabolite levels and greater clopidogrel response[J]. *Pharmacogenet Genomics*, 2013, 23(1): 1-8.
- [71] Li X Q, Ma N, Li X G, *et al.* Association of *PON1*, *P2Y12* and *COX1* with recurrent ischemic events in patients with extracranial or intracranial stenting[J]. *PLoS One*, 2016, 11(2): e0148891.
- [72] Wurtz M, Lordkipanidze M, Grove E L. Pharmacogenomics in cardiovascular disease: focus on aspirin and ADP receptor antagonists[J]. *J Thromb Haemost*, 2013, 11(9): 1627-1639.
- [73] Weng Z, Li X, Li Y, *et al.* The association of four common polymorphisms from four candidate genes (*COX-1*, *COX-2*, *ITGA2B*, *ITGA2*) with aspirin insensitivity: a meta-analysis[J]. *PLoS One*, 2013, 8(11): e78093.
- [74] Yasmina A, de Boer A, Klungel O H, *et al.* Pharmacogenomics of oral antiplatelet drugs[J]. *Pharmacogenomics*, 2014, 15(4): 509-528.
- [75] Beitelshees A L, Voora D, Lewis J P. Personalized antiplatelet and anticoagulation therapy: applications and significance of pharmacogenomics[J]. *Pharmgenomics Pers Med*, 2015, 8: 43-61.
- [76] Halushka M K, Walker L P, Halushka P V. Genetic variation in cyclooxygenase 1: effects on response to aspirin[J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2003, 73(1): 122-130.
- [77] Maree A O, Curtin R J, Chubb A, *et al.* Cyclooxygenase-1 haplotype modulates platelet response to aspirin[J]. *J Thromb Haemost*, 2005, 3(10): 2340-2345.
- [78] Weiss E J, Bray P F, Tayback M, *et al.* A polymorphism of a platelet glycoprotein receptor as an inherited risk factor for coronary thrombosis[J]. *N Engl J Med*, 1996: 334:1090-1094.
- [79] Voora D, Horton J, Shah S H, *et al.* Polymorphisms associated with *in vitro* aspirin resistance are not associated with clinical outcomes in patients with coronary artery disease who report regular aspirin use[J]. *Am Heart J*, 2011: 162: 166-172.
- [80] Lewis J P, Ryan K, O'Connell J R, *et al.* Genetic variation in *PEAR1* is associated with platelet aggregation and cardiovascular outcomes[J]. *Circ Cardiovasc Genet*, 2013, 6(2): 184-192.
- [81] Nie X Y, Li J L, Qin S B, *et al.* Genetic mutations in *PEAR1* associated with cardiovascular outcomes in Chinese patients with acute coronary syndrome[J]. *Thromb Res*, 2018, 163: 77-82.
- [82] 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.
- [83] Cayla G, Hulot J S, O'Connor S A, *et al.* Clinical, angiographic, and genetic factors associated with early coronary stent thrombosis[J]. *JAMA*, 2011, 306(16): 1765-1774.
- [84] Wittkowsky A K. Warfarin and other coumarin derivatives: pharmacokinetics, pharmacodynamics, and drug interactions[J]. *Semin Vasc Med*, 2003, 3(3): 221-230.
- [85] Nguyen N, Anley P, Yu M Y, *et al.* Genetic and clinical determinants influencing warfarin dosing in children with heart disease[J]. *Pediatr Cardiol*, 2013, 34(4): 984-990.
- [86] Rettie A E, Haining R L, Bajpai M, *et al.* A common genetic basis for idiosyncratic toxicity of warfarin and phenytoin[J]. *Epilepsy Res*, 1999, 35(3): 253-255.
- [87] Zeng W T, Xu Q, Li C H, *et al.* Influence of genetic polymorphisms in cytochrome P450 oxidoreductase on the variability in stable warfarin maintenance dose in Han Chinese[J]. *Eur J Clin Pharmacol*, 2016, 72(11): 1327-1334.
- [88] Nunnelee J D. Review of an article: the international warfarin pharmacogenetics consortium[J]. *J Vasc Nurs*, 2009, 27(4): 109.
- [89] Yuan H Y, Chen J J, Lee M T, *et al.* A novel functional *VKORC1* promoter polymorphism is associated with inter-individual and inter-ethnic differences in warfarin sensitivity[J]. *Hum Mol Genet*, 2005, 14(13): 1745-1751.
- [90] Yang L, Ge W, Yu F, *et al.* Impact of *VKORC1* gene polymorphism on interindividual and interethnic warfarin dosage requirement—a systematic review and meta analysis[J]. *Thromb Res*, 2010, 125(4): e159-166.
- [91] Perera M A, Cavallari L H, Limdi N A, *et al.* Genetic variants associated with warfarin dose in African-American individuals: a genome-wide association study[J]. *Lancet*, 2013, 382(9894): 790-796.
- [92] Kimmel S E, French B, Kasner S E, *et al.* A pharmacogenetic versus a clinical algorithm for warfarin dosing[J]. *N Engl J Med*, 2013, 369(24): 2283-2293.
- [93] Pirmohamed M, Burnside G, Eriksson N, *et al.* A randomized trial of genotype-guided dosing of warfarin[J]. *N Engl J Med*, 2013, 369(24): 2294-2303.
- [94] Gage B F, Bass A R, Lin H, *et al.* Effect of genotype-guided warfarin dosing on clinical events and anticoagulation control among patients undergoing hip or knee arthroplasty: the GIFT randomized clinical trial[J]. *JAMA*, 2017, 318(12): 1115-1124.
- [95] Shin J, Cao D. Comparison of warfarin pharmacogenetic dosing algorithms in a racially diverse large cohort[J]. *Pharmacogenomics*, 2011, 12(1): 125-134.
- [96] Anderson J L, Horne B D, Stevens S M, *et al.* Randomized trial of genotype-guided versus standard warfarin dosing in patients initiating oral anticoagulation[J]. *Circulation*, 2007, 116(22): 2563-2570.
- [97] Caraco Y, Blotnick S, Muszkat M. *CYP2C9* genotype-guided warfarin prescribing enhances the efficacy and safety of anticoagulation: a prospective randomized controlled study[J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2008, 83(3): 460-470.
- [98] Aithal G P, Day C P, Kesteven P J, *et al.* Association of polymorphisms in the cytochrome P450 CYP2C9 with warfarin dose requirement and

- risk of bleeding complications[J]. *Lancet*, 1999, 353(9154): 717-719.
- [99] Takeuchi F, McGinnis R, Bourgeois S, *et al*. A genome-wide association study confirms *VKORC1*, *CYP2C9*, and *CYP4F2* as principal genetic determinants of warfarin dose[J]. *PLoS Genet*, 2009, 5(3): e1000433.
- [100] McDonald M G, Rieder M J, 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.
- [101] Afshar M, Thormann W. Capillary electrophoretic investigation of the enantioselective metabolism of propafenone by human cytochrome P-450 SUPERSOMES: evidence for atypical kinetics by *CYP2D6* and *CYP3A4*[J]. *Electrophoresis*, 2006, 27(8): 1526-1536.
- [102] Chen B, Cai W M. Influence of *CYP2D6**10B genotype on pharmacokinetics of propafenone enantiomers in Chinese subjects[J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2003, 24(12): 1277-1280.
- [103] Su Y, Liang B Q, Feng Y L, *et al*. Assessment of 25 *CYP2D6* alleles found in the Chinese population on propafenone metabolism *in vitro*[J]. *Can J Physiol Pharmacol*, 2016, 94(8): 895-899.
- [104] Rouini M R, Afshar M. Effect of *CYP2D6* polymorphisms on the pharmacokinetics of propafenone and its two main metabolites[J]. *Therapie*, 2017, 72(3): 373-382.
- [105] Morike K, Kivisto K T, Schaeffeler E, *et al*. Propafenone for the prevention of atrial tachyarrhythmias after cardiac surgery: a randomized, double-blind placebo-controlled trial[J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2008, 84(1): 104-110.
- [106] Dean L. Propafenone Therapy and *CYP2D6* Genotype[M]//Pratt V, McLeod H, Dean L, *et al*. Medical Genetics Summaries. Bethesda: National Center for Biotechnology Information, 2012:1-9.
- [107] Jamshidi Y, Nolte I M, Dalageorgou C, *et al*. Common variation in the *NOS1AP* gene is associated with drug-induced QT prolongation and ventricular arrhythmia[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2012, 60(9): 841-850.
- [108] Cai W M, Xu J, Chen B, *et al*. Effect of *CYP2D6**10 genotype on propafenone pharmacodynamics in Chinese patients with ventricular arrhythmia[J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2002, 23(11): 1040-1044.
- [109] 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.
- [110] Psaty B M, Smith N L, Heckbert S R, *et al*. Diuretic therapy, the alpha-adducin gene variant, and the risk of myocardial infarction or stroke in persons with treated hypertension[J]. *JAMA*, 2002, 287(13): 1680-1689.
- [111] Choi H D, Suh J H, Lee J Y, *et al*. Effects of *ACE* and *ADD1* gene polymorphisms on blood pressure response to hydrochlorothiazide: a meta-analysis[J]. *Int J Clin Pharmacol Ther*, 2013, 51(9): 718-724.
- [112] Liao X, Wang W, Zeng Z, *et al*. Association of *alpha-ADD1* gene and hypertension risk: a meta-analysis[J]. *Med Sci Monit*, 2015, 21: 1634-1641.
- [113] Fava C, von Wöhrn F, Berglund G, *et al*. 24-h ambulatory blood pressure is linked to chromosome 18q21-22 and genetic variation of *NEDD4L* associates with cross-sectional and longitudinal blood pressure in Swedes[J]. *Kidney Int*, 2006, 70(3): 562-569.
- [114] Russo C J, Melista E, Cui J, *et al*. Association of *NEDD4L* ubiquitin ligase with essential hypertension[J]. *Hypertension*, 2005, 46(3): 488-491.
- [115] Luo F, Wang Y, Wang X, *et al*. A functional variant of *NEDD4L* is associated with hypertension, antihypertensive response, and orthostatic hypotension[J]. *Hypertension*, 2009, 54(4): 796-801.
- [116] Dahlberg J, Sjogren M, Hedblad B, *et al*. Genetic variation in *NEDD4L*, an epithelial sodium channel regulator, is associated with cardiovascular disease and cardiovascular death[J]. *J Hypertens*, 2014, 32(2): 294-299.
- [117] Svensson-Farboim P, Wahlstrand B, Almgren P, *et al*. A functional variant of the *NEDD4L* gene is associated with beneficial treatment response with beta-blockers and diuretics in hypertensive patients[J]. *J Hypertens*, 2011, 29(2): 388-395.
- [118] McDonough C W, Burbage S E, Duarte J D, *et al*. Association of variants in *NEDD4L* with blood pressure response and adverse cardiovascular outcomes in hypertensive patients treated with thiazide diuretics[J]. *J Hypertens*, 2013, 31(4): 698-704.



【专家介绍】钟诗龙: 研究员, 博士生导师, 广东省冠心病防治研究重点实验室副主任。2005年8月至2009年6月于美国匹兹堡大学进行博士后研究。广东省药理学学会治疗药物监测研究专业委员会主任委员, 中国药理学学会药物基因组学专业委员会常委、中国药理学学会治疗药物监测研究专业委员会常委、中国医师协会心血管内科医师分会血栓防治专业委员会委员、广东省药理学学会常务理事。致力于临床药理、心血管疾病药物基因组学/表观遗传药理学、药代动力学与药物代谢研究。通过候选基因、多组学贯穿研究、网络分析及机制研究, 对冠心病药物疗效与毒性个体差异的遗传/表观遗传机制进行了系列研究。承担国家自然科学基金3项、“十三五”精准医学重点研发计划课题1项、广东省科技计划产学研合作项目等5项省部级课题。发表SCI论文40多篇, 近5年以通讯或第一作者(共同)发表SCI论文20多篇, 包括在 *Clinical Pharmacology & Therapeutics*、*Nature Communications*、*Clinical Pharmacokinetics*、*EuroIntervention*、*American Association of Pharmaceutical Scientists Journal* 等发表的论文, 参与发表 *Nature* 和 *Journal of Clinical Oncology* 文章各1篇。申请发明专利7项, 授权4项。