

基因检测在降脂药物个体化治疗中的应用[△]

朱扬媚^{1*}, 曹建刚², 周玉生^{2#}(1. 南华大学药物药理研究所, 湖南 衡阳 421000; 2. 南华大学附属南华医院临床药学研究所, 湖南 衡阳 421000)

中图分类号 R972+.6; Q343.1+2 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2023)09-1147-06

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2023.09.23



摘要 血脂异常在临床上主要表现为高脂血症,是导致动脉粥样硬化、冠心病和脑卒中等心脑血管疾病发生的重要危险因素。临床上主要采用降脂药物进行治疗,但存在个体差异、基因影响等问题。因此,有必要对患者进行基因检测,从而指导降脂药物的个体化应用。本文主要对基因检测的定义和降脂药物的个体化治疗进行了概述,并介绍了基因检测在降脂药物(他汀类、贝特类、烟酸和依折麦布)个体化治疗方面的应用。其中APOE、SLCO1B1和CYP450家族的基因多态性对他汀类药物的疗效和安全性起到关键作用,APOA/B/C家族基因多态性对非诺贝特的疗效有显著影响,HCAR2和DGAT2基因多态性对烟酸的疗效具有重要影响,NPC1L1基因多态性对依折麦布的疗效影响较大。建议对血脂异常的患者进行基因检测,以选择合适的治疗策略,从而进行个体化用药指导。

关键词 基因检测;降脂药物;个体化治疗;基因多态性

Application of gene detection in individualized treatment of lipid-lowering drugs

ZHU Yangmei¹, CAO Jiangang², ZHOU Yusheng² (1. Institute of Pharmaceutical Pharmacology, University of South China, Hunan Hengyang 421000, China; 2. Institute of Clinical Pharmacy, the Affiliated Nanhua Hospital, University of South China, Hunan Hengyang 421000, China)

ABSTRACT The main clinical manifestation of dyslipidemia is hyperlipidemia, which is an important risk factor leading to the occurrence of cardiovascular and cerebrovascular diseases such as atherosclerosis, coronary heart disease and stroke. In clinical practice, lipid-lowering drugs are mainly used for treatment, but there are issues such as individual differences and genetic effects. Therefore, it is necessary to perform gene detection on patients, so as to guide individualized application of lipid-lowering drugs. This review mainly previews the definition of gene detection and the individualized treatment of lipid-lowering drugs, and introduces the application of gene detection in the individualized treatment of lipid-lowering drugs (statins, fibrates, nicotinic acid and ezetimibe). Among them, the gene polymorphisms of APOE, SLCO1B1 and CYP450 family play a key role in the efficacy and safety of statins; the gene polymorphisms of APOA/B/C family have a significant impact on the efficacy of fenofibrate; the gene polymorphisms of HCAR2 and DGAT2 have an important impact on the efficacy of niacin; the gene polymorphisms of NPC1L1 have a significant impact on the efficacy of ezetimibe. It is suggested to conduct genotype detection for patients with dyslipidemia to select appropriate treatment strategies, so as to provide individualized medication guidance.

KEYWORDS gene detection; lipid-lowering drugs; individualized treatment; gene polymorphism

血脂异常在临床上主要表现为高脂血症,是导致动脉粥样硬化、冠心病和脑卒中等心脑血管疾病发生的重要危险因素,其表现为甘油三酯(triglycerides, TG)、总胆固醇(total cholesterol, TC)、高密度脂蛋白胆固醇

(high-density lipoprotein-cholesterol, HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇(low-density lipoprotein-cholesterol, LDL-C)、脂蛋白(a)[lipoprotein (a), Lp(a)]水平异常,当前多种降脂药物均致力于调节以上指标在血浆中的水平^[1-2]。2018年美国心脏病学会(American College of Cardiology, ACC)和美国心脏协会(American Heart Association, AHA)临床实践治疗指南强调,通过管理血液胆固醇来降低动脉粥样硬化性心血管疾病的发生风险^[3]。例如,当LDL-C降低约0.5 mmol/L时,主要不良心

[△]基金项目 湖南省卫生健康委科研项目(No.20201914);南华大学“医院管理研究与改革”课题(No.2019YYGL02)

* 第一作者 硕士研究生。研究方向:临床药学。E-mail: zym13638485693@163.com

通信作者 主任药师,教授,硕士生导师。研究方向:临床药理学、临床药学。E-mail:yszhou08@126.com

血管事件(major adverse cardiovascular events, MACE)的发生风险降低约1/6;当LDL-C降低约1.0 mmol/L时, MACE的发生风险降低约22%;当LDL-C降低2.0~3.0 mmol/L时, MACE的发生风险降低40%~50%^[4]。但是,降脂药物在降脂过程中存在个体差异、基因影响等问题,需要运用基因组学来指导降脂药物的个体化应用。因此,临床有效管理血脂水平需要结合个体化治疗中的特殊技术,如基因检测技术。

随着人类基因组测序计划的逐步实施,越来越多的基因组序列信息得以测定,基因检测手段也以前所未有的速度发展。基因检测作为精准医学的重要组成部分,也用于药物个体化治疗,其既能提高药物的治疗效果,又能避免药物不良反应^[5]。基于此,本文综述基因检测在降脂药物个体化治疗中的应用,以期为高脂血症患者的个体化治疗提供遗传学参考依据。

1 基因检测的定义与降脂药物个体化治疗概述

1.1 基因检测

基因检测是通过高科技设备对被检测者细胞、血液或者其他体液中的DNA分子进行检测的技术,包括聚合酶链式反应、荧光原位杂交、双脱氧链终止法和高通量测序等^[6]。常规检测一般用于机体发病后观察病灶发展的程度,如早、中、晚期或者轻、中、重度等情况。而基因检测可应用于机体未发病前,以预测未来的疾病风险;也可以应用于溯源引起患者发病的遗传因素,针对患者本身进行个体化治疗,从而精准靶向给药。基因检测项目不仅包括药物疗效和安全性预测,还包括静脉血栓风险、酒精代谢能力、叶酸代谢能力评估等,这些项目为个体化治疗提供遗传学证据,极大地减轻了患者治疗疾病的负担。

1.2 降脂药物的个体化治疗

降脂药物是治疗高脂血症及由高脂血症导致的大脑血管疾病的关键药物。2019年欧洲心脏病学会(European Society of Cardiology, ESC)和欧洲动脉粥样硬化学会(European Atherosclerosis Society, EAS)血脂异常管理指南明确治疗血脂异常的药物主要包括他汀类、贝特类、烟酸、胆酸螯合剂、胆固醇吸收抑制剂和前蛋白转化酶枯草溶菌素9(proprotein convertase subtilisin/kexin type, PCSK9)抑制剂^[7]。传统的临床治疗模式,一般使用高耐受剂量的高强度他汀类作为一线治疗,若治疗目标未实现,则建议与依折麦布联合使用;若治疗目标仍未实现,则考虑加用PCSK9抑制剂;若基于他汀类的方案在任何剂量下均不耐受,则考虑直接使用依折麦布和PCSK9抑制剂^[8]。但是对于不同患者,降脂药物具有不同的治疗效果和毒副作用,所以医师在临床治疗过程中不能一概而论,需要借助基因检测制定患者的专属治疗方案,根据患者的血脂水平与基因多态性的相关性

选择正确的药物种类和给药剂量,保证治疗方案的有效性和安全性。因此,与传统的治疗模式相比,基因检测在降脂药物的个体化治疗中值得被临床广泛应用。

1.3 遗传因素与降脂药物的个体差异

人体对降脂药物的反应受多种因素的影响,如种族、性别、年龄、疾病、辅助药物、环境和遗传因素等。其中,遗传变异是个体对降脂药物治疗反应程度差异较大的关键因素,通过药代动力学(药物浓度)和药效学(药物作用)影响药物的治疗反应^[9]。研究表明,遗传变异可作为评估降脂药物有效性及安全性的重要因素^[10]。在药物基因组学中,编码药物代谢酶、药物转运蛋白和药物靶标的基因与药物浓度及药物作用相关,其多态性可能会影响药物反应^[11]。由此可知,遗传因素与降脂药物的个体差异密切相关,通过不同基因多态性获得降脂药物的个体差异,可为临床合理用药提供遗传学证据。

2 基因检测在降脂药物个体化治疗中的合理应用

2.1 他汀类药物

他汀类药物可作用于3-羟基-3-甲基戊二酰辅酶还原酶,抑制胆固醇的合成,增加LDL-C的摄取,提高HDL-C水平,是以TC升高为主的高脂血症患者的首选治疗药物^[12]。他汀类代表药物有洛伐他汀、辛伐他汀、普伐他汀、匹伐他汀、氟伐他汀、阿托伐他汀和瑞舒伐他汀^[13]。

Jabr等^[14]研究显示,152例年龄在35~75岁的高脂血症患者(男性52例,女性100例)的APOE基因多态性与他汀类药物的疗效存在关联,而性别、年龄与APOE之间未发现显著关联。伏开全等^[15]研究表明,APOE基因表型与急性冠脉综合征患者的降脂疗效及MACE的发生率有关,E2型单用瑞舒伐他汀即可取得良好的降脂效果,E3型强化瑞舒伐他汀或联用依折麦布较单用均能提高降脂效果,而E4型联用依折麦布的降脂效果优于单用或强化治疗;单用组的MACE发生率明显高于强化组、联用组,单用组的E3型患者发生率高于强化组、联用组,但3组的E2型患者发生率均为零。

高辉等^[16]研究表明,SLCO1B1 521T>C及APOE基因多态性与他汀类药物的降脂疗效相关。王凤玲等^[17]研究发现,安徽地区736例(男性411例,女性325例)心血管疾病患者SLCO1B1和APOE分别以他汀类药物剂量耐受性较高的正常肌肉疾病风险型和对他汀类药物敏感的大众类基因型为主,服用他汀类药物诱发肌肉疾病的风险较低,降脂疗效较好,且两种基因的多态性分布均不受性别的影响。刘龙梅等^[18]研究显示,SLCO1B1 521T>C/APOE基因多态性与阿托伐他汀的不良反应和降脂疗效具有相关性,二者联合检测有助于实现阿托伐他汀的个体化用药,可最大限度地避免肌肉疾病风险并提高降脂疗效。

Xiang 等^[19]研究发现, *SLCO1B1* T521C 与他汀类药物诱导的肌肉疾病风险显著增加有关, 特别是辛伐他汀、瑞舒伐他汀和西立伐他汀。刘若轩等^[20]研究发现, *SLCO1B1**5 TT、TC 和 *ABCB1* 2677 GG、GT 基因型冠心病患者血清中 TC、LDL-C 水平均显著降低, 而 *SLCO1B1**5 CC 基因型冠心病患者有较大的横纹肌溶解风险, *SLCO1B1* 和 *ABCB1* 基因变异降低了他汀类药物的降脂强度, 导致其降脂疗效及不良反应个体差异大。Sivkov 等^[21]研究发现, 与阿托伐他汀和辛伐他汀相比, 高脂血症患者服用瑞舒伐他汀的降脂疗效更好, 并且 *SLCO1B1* C521T CC 基因型患者可能面临他汀类药物降脂作用减弱和大剂量治疗时发生肌肉疾病风险, 而 *MDR1* 基因多态性对他汀类药物的有效性没有实质性影响。

李居怡等^[22]研究发现, 宁夏回族地区的 *CYP2D6**10 基因型高脂血症患者 TC 水平明显降低, 其中携带 CC 基因型患者的 TC 水平显著低于携带 TC 及 TT 基因型患者, 这表明 *CYP2D6**10 基因多态性对 TC 水平有显著影响, 可能成为辛伐他汀降脂疗效的预测因子, 且该基因多态性存在种族和地域差异。Liu 等^[23]研究发现, *CYP7A1* 基因多态性 rs3824260 与辛伐他汀治疗中国汉族高脂血症患者的不良反应有关。另外, Sałacka 等^[24]研究显示, *ABCG8* 基因多态性 rs11887534 c.55C 等位基因可能与波兰患者服用他汀类药物后 HDL-C 水平降低有关。Liu 等^[25]研究发现, *GATM* 基因多态性与他汀类药物诱导肌肉疾病的风险有关, 其 rs9806699 G>A、rs1719247 C>T 和 rs1346268 T>C 可能是肌肉疾病的保护因素, 但贝特类药物或烟酸可能会掩盖其保护作用。*GATM* 基因多态性可能是预测肌肉疾病发生率的生物标志物, 这有助于风险分层和优化他汀类药物的依从性。

基于上述研究可知, 检测 *APOE*、*SLCO1B1* 和 *CYP450* 家族等基因多态性对于预测他汀类药物有效性与安全性具有重要的指导意义, 根据检测结果调整他汀类药物的剂量和联合用药, 不仅能提高他汀类药物的疗效, 还能避免他汀类药物引起的不良反应发生风险。不同基因多态性对他汀类药物疗效和不良反应的影响见表 1。

2.2 贝特类药物

贝特类药物是一类常用于治疗 TG 水平升高的药物, 通过减少肝脏产生极低密度脂蛋白(可在血液循环中携带 TG)、加速血液中 TG 清除及提高 HDL-C 水平发挥作用^[26-27]。目前可用的贝特类药物包括非诺贝特、苯扎贝特、吉非罗齐、依替贝特和环丙贝特^[27]。由于相关文献缺少安全性方面的数据, 所以下面主要介绍基因检测在非诺贝特疗效方面的应用。

表 1 不同基因多态性对他汀类药物疗效和不良反应的影响

基因	位点	对疗效的影响	对不良反应的影响	参考文献
<i>APOE</i>	E2, E3, E4	降低 LDL-C 水平	-	[14, 18]
<i>APOE</i>	E2, E3, E4	疗效较好	-	[15-16]
<i>SLCO1B1</i>	521T>C TT, TC	疗效较好	-	[16]
<i>APOE</i>	rs429358, rs7412	疗效较好	降低	[17]
<i>SLCO1B1</i>	rs2306283, rs4149056	疗效较好	降低	[17]
<i>SLCO1B1</i>	521 CC, TC	-	增加	[18]
<i>SLCO1B1</i>	T521C	-	增加	[19]
<i>SLCO1B1</i>	*5 TT, TC	降低 TC、LDL-C 水平	-	[20]
<i>SLCO1B1</i>	*5 CC	-	增加	[20]
<i>ABCB1</i>	2677 GG, GT	降低 TC、LDL-C 水平	-	[20]
<i>SLCO1B1</i>	C521T CC	疗效较差	增加	[21]
<i>MDR1</i>	C3435T	无影响	-	[21]
<i>CYP2D6</i>	*10 CC	降低 TC 水平	-	[22]
<i>CYP7A1</i>	rs3824260	-	增加	[23]
<i>ABCG8</i>	rs11887534 c.55C	降低 HDL-C 水平	-	[24]
<i>GATM</i>	rs9806699, rs1719247, rs1346268	-	增加	[25]

-: 无相应数据

Liu 等^[28]研究表明, *APOA1/C3/A4/A5* 基因簇和非诺贝特治疗的脂质反应显著相关, 其遗传变异可能是预测非诺贝特治疗效果的有用标志物, 由此可知, 检测该基因簇的变异有助于定制个体化降脂疗法。Wojczynski 等^[29]研究发现, *APOB* 基因多态性与非诺贝特治疗的脂质反应相关, 特别是 rs676210 可更显著地识别对非诺贝特反应最好的个体, 从而降低 TG 水平。Tsai 等^[30]研究显示, 非诺贝特与 *ABCA1* 基因多态性之间存在关联, 非诺贝特可通过增加 *ABCA1* 基因的表达导致小 HDL 亚类颗粒浓度升高, 同时 *ABCA1* 的 rs2230808 和 rs2230806 多态性与非诺贝特治疗后小 HDL 亚类显著增加相关, 而 rs2297404、rs2578575、rs4149272 和 rs2066714 多态性与非诺贝特治疗后小 HDL 亚类无显著关联。Liu 等^[31]研究发现, *SCARB1* 基因与非诺贝特治疗的 TG 有关(其中 *SCARB1_G2S* 的相关性更高), 其多态性可作为预测非诺贝特治疗效果的标志物。Shen 等^[32]研究发现, 胆固醇代谢酶 *CYP7A1* 基因的变异可调节非诺贝特降低 TG 水平和升高 HDL-C 水平的作用, 并导致药物治疗反应的个体间差异, 其中 rs3808607 和 rs11786580 多态性与 HDL-C 水平升高显著相关, 而后者对 TG 水平降低没有显著影响。

基于上述研究可知, *APOA/B/C* 家族基因多态性与非诺贝特治疗的脂质反应之间存在一定关联, 其可作为预测非诺贝特治疗反应的重要标志物, 可利用非诺贝特治疗反应的个体差异程度定制不同的降脂疗法。不同基因多态性对非诺贝特疗效的影响见表 2。

2.3 烟酸

烟酸属于 B 族维生素, 当超过作为维生素用途的剂量时, 其便是一种广谱降脂药物, 可通过降低 TC、TG、

表2 不同基因多态性对非诺贝特疗效的影响

基因	位点	对疗效的影响	参考文献
<i>APOA5</i>	rs3135506	降低TG、HDL-C水平	[28]
<i>APOA4</i>	rs5104	降低TG水平	[28]
<i>APOC3</i>	rs4520,rs5128	降低TG水平	[28]
<i>APOC3</i>	rs2854117	升高TG水平	[28]
<i>APOB</i>	rs676210	降低TG水平	[29]
<i>ABCA1</i>	rs2230808,rs2230806	升高HDL-C水平	[30]
<i>ABCA1</i>	rs2297404,rs2578575,rs4149272,rs2066714	无影响	[30]
<i>SCARB1</i>	_G2S	降低TG水平	[31]
<i>CYP7A1</i>	rs3808607	降低TG水平,升高HDL-C水平	[32]
<i>CYP7A1</i>	rs11786580	升高HDL-C水平	[32]

LDL-C、中密度脂蛋白胆固醇、Lp(a)水平,升高HDL-C水平来调节脂蛋白谱^[33]。迄今为止,烟酸比其他降脂药物更能升高HDL-C水平,是治疗低HDL-C水平患者的最有效药物^[34]。但是,烟酸具有严重的副作用,一般作为缓释化合物以增强耐受性。由于相关参考文献缺少安全性方面的数据,所以下面主要介绍基因检测在烟酸疗效方面的应用。

Tuteja等^[35]研究发现,*HCAR2*基因多态性rs2454727主要等位基因的纯合子携带者使用烟酸的Lp(a)水平降低更显著,但未发现*HCAR2*的编码变体与烟酸治疗后血浆中LDL-C、HDL-C或TG的变化存在关联。Zhang等^[36]研究表明,烟酸通过*ABCA1*基因的DR4依赖性转录和增加APOA-I的脂质化来刺激磷脂和胆固醇外流,进而增加HDL在肝脏中的早期合成。此外,Hu等^[37]首次报道了缓释烟酸可以降低中国血脂异常患者的肝脏脂肪含量,*DGAT2* rs3060或rs101988116变异等位基因与烟酸治疗后较小的肝脏脂肪变化有关,其可通过药效学影响肝脏TG对烟酸的反应,但这一结果可能会被研究期间患者体质量的变化所混淆。Hu等^[38]研究表明,*DGAT1* rs7003945多态性不会显著影响中国血脂异常患者对烟酸的脂质反应,且*DGAT2* rs3060的受试者仅在相同研究中显示LDL-C水平降低。

基于上述研究可知,烟酸的治疗效果受不同基因多态性的影响而变化,*HCAR2*和*DGAT2*基因多态性对烟酸的疗效产生了重要影响,可通过基因检测了解烟酸治疗反应的遗传变异,从而指导不同患者用药。不同基因多态性对烟酸疗效的影响见表3。

表3 不同基因多态性对烟酸疗效的影响

基因	位点	对疗效的影响	参考文献
<i>HCAR2</i>	rs2454727	降低Lp(a)水平	[35]
<i>ABCA1</i>	DR4	升高HDL-C水平	[36]
<i>DGAT2</i>	rs3060,rs101988116	降低TG水平	[37]
<i>DGAT2</i>	rs3060	降低LDL-C水平	[38]
<i>DGAT1</i>	rs7003945	无影响	[38]

2.4 依折麦布

依折麦布是胆固醇吸收抑制剂的代表性药物,在肠

细胞中很容易被吸收,并快速通过尿苷二磷酸葡萄糖醛酸转移酶发生葡萄糖醛酸化,是第一种在不影响脂溶性营养物质吸收的情况下抑制肠道摄入膳食和胆汁胆固醇的降脂药物^[39]。依折麦布主要与肠道上皮细胞刷状缘膜的NPC1样细胞内胆固醇转运蛋白1(NPC1-like intracellular cholesterol transporter 1, NPC1L1)高度结合,可直接抑制肠道对来自饮食(外源性)和胆道(内源性)的胆固醇吸收^[40]。但是由于相关参考文献没有提供安全性方面的数据,所以下面主要介绍基因检测在依折麦布疗效方面的应用。

Lou等^[41]研究发现,中国汉族人群*NPC1L1*多态性的发生率存在显著的遗传变异,其*NPC1L1*多态性的频率与日本人群相当,但与白种人群、非裔美国人群和西班牙裔人群完全不同。Zsiros等^[42]研究表明,*NPC1L1*基因的c.-133A>G多态性可升高高脂血症患者经依折麦布单药治疗后的APOA-I水平,这提示*NPC1L1*基因的c.-133A>G多态性可改变依折麦布对高密度脂蛋白颗粒结构和功能的影响。此外,Pisciotta等^[43]研究发现,在他汀类药物不耐受的高脂血症患者中,*NPC1L1*的c.816C>G多态性G等位基因患者对依折麦布具有高反应性,可促进患者LDL-C水平降低。Berthold等^[44]研究显示,固醇调节元件结合转录因子(sterol regulatory element binding transcription factors, SREBPs)是调节脂质代谢的转录因子,虽然*SREBP-1*基因的G952G多态性与胆固醇的合成或吸收无关,但其CC型与依折麦布治疗后胆固醇吸收抑制增加有关,这表明*SREBP-1*可能是依折麦布发挥作用的重要靶点。Kawamura等^[45]研究发现,1例LDL-C水平较高的女性急性心肌梗死患者在接受他汀类药物治疗后LDL-C水平无明显下降,经基因检测显示,其*ABCG8*基因存在错义突变(c.1256T>A)和剪接位点突变(c.694+5G>C),因此其被诊断患有谷固醇血症,但使用依折麦布后患者LDL-C水平大幅度降低^[46]。由此可知,患有谷固醇血症的患者应首选服用依折麦布,若LDL-C水平非常高,则考虑联合使用他汀类药物或PCSK9抑制剂。

基于上述研究可知,依折麦布通过抑制胆固醇吸收,升高APOA-I水平分别诱导LDL-C水平降低和HDL-C水平升高,并且对他汀类药物不耐受或耐受低的高脂血症患者具有良好的治疗效果。不同基因多态性对依折麦布疗效的影响见表4。

表4 不同基因多态性对依折麦布疗效的影响

基因	位点	对疗效的影响	参考文献
<i>NPC1L1</i>	c.-133A>G	升高HDL-C水平	[42]
<i>NPC1L1</i>	c.816C>G	降低LDL-C水平	[43]
<i>SREBP-1</i>	G952G CC	降低TC水平	[44]
<i>ABCG8</i>	c.1256T>A,c.694+5G>C	降低LDL-C水平	[45]

3 总结

现如今临床降脂药物已开展了基因检测指导的个体化治疗应用,其中 *APOE*、*SLCO1B1* 和 *CYP450* 家族的基因多态性对他汀类药物的疗效和安全性起到关键作用, *APOA/B/C* 家族基因多态性对非诺贝特的疗效有显著影响, *HCAR2* 和 *DGAT2* 基因多态性对烟酸的疗效具有重要影响, *NPC1L1* 基因多态性对依折麦布的疗效影响较大。基因检测在降脂药物个体化治疗中发挥着不可低估的作用,根据降脂药物的基因位点信息,可以预测降脂药物的疗效和安全性。因此笔者建议对血脂异常的患者进行基因检测,以选择合适的治疗策略,从而对高脂血症患者进行个体化用药指导。

参考文献

- [1] PAN L L, TIAN Y, SUN H Y, et al. TMT-based proteomics analysis reveals the efficacy of Jiangzhuo formula in improving the lipid profiles of dyslipidemia rats[J]. *J Ethnopharmacol*, 2021, 264: 113390.
- [2] LEGAULT M A, TARDIF J C, DUBÉ M P. Pharmacogenomics of blood lipid regulation[J]. *Pharmacogenomics*, 2018, 19(7): 651-665.
- [3] GRUNDY S M, STONE N J, BAILEY A L, et al. 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA guideline on the management of blood cholesterol: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association task force on clinical practice guidelines[J]. *Circulation*, 2019, 139(25): e1082-e1143.
- [4] Cholesterol Treatment Trialists' (Ctt) Collaboration, BAIGENT C, BLACKWELL L, et al. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170 000 participants in 26 randomised trials[J]. *Lancet*, 2010, 376(9753): 1670-1681.
- [5] WEINSHILBOUM R M, WANG L W. Pharmacogenomics: precision medicine and drug response[J]. *Mayo Clin Proc*, 2017, 92(11): 1711-1722.
- [6] 侯英勇, 钱梦佳, 程韵枫, 等. 基因检测在精准医疗中的应用与管理[J]. *中国临床医学*, 2022, 29(1): 7-10.
- [7] MACH F, BAIGENT C, CATAPANO A L, et al. 2019 ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk[J]. *Eur Heart J*, 2020, 41(1): 111-188.
- [8] ROSSI M, FABRIS E, BARBISAN D, et al. Lipid-lowering drug therapy: critical approach for implementation in clinical practice[J]. *Am J Cardiovasc Drugs*, 2022, 22(2): 141-155.
- [9] RODEN D M, MCLEOD H L, RELLING M V, et al. Pharmacogenomics[J]. *Lancet*, 2019, 394 (10197) : 521-532.
- [10] OSANLOU O, PIRMOHAMED M, DALY A K. Pharmacogenetics of adverse drug reactions[J]. *Adv Pharmacol*, 2018, 83: 155-190.
- [11] ARBITRIO M, SCIONTI F, DI MARTINO M T, et al. Pharmacogenomics biomarker discovery and validation for translation in clinical practice[J]. *Clin Transl Sci*, 2021, 14(1): 113-119.
- [12] HESS G, CHANG C L, CHUNG K. Lipid attainment among patients newly treated with lipid-altering drugs[J]. *Curr Med Res Opin*, 2014, 30(9): 1743-1756.
- [13] 蔡晓彤, 游璿琦, 杨欣. 他汀类药物个体化用药研究进展[J]. *实用药物与临床*, 2021, 24(10): 950-955.
- [14] JABR R, GHARAIBEH M, ZAYED A A, et al. The association between apolipoprotein E polymorphism and response to statins in group of hyperlipidemic patients[J]. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets*, 2021, 21(4): 720-725.
- [15] 伏开全, 李群星, 尹德录, 等. 载脂蛋白E基因多态性检测对ACS患者降脂疗效的影响[J]. *现代生物医学进展*, 2021, 21(6): 1191-1195.
- [16] 高辉, 王杨, 陈婉婷, 等. *SLCO1B1* 和 *APOE* 基因多态性与他汀类药物疗效的相关性[J]. *实用医学杂志*, 2019, 35(14): 2300-2303.
- [17] 王凤玲, 孟祥云, 陈正徐, 等. 安徽地区汉族心血管疾病患者 *SLCO1B1* 与 *ApoE* 基因多态性分布及其在他汀类药物临床个体化应用中的意义[J]. *中国临床药理学与治疗学*, 2021, 26(1): 40-48.
- [18] 刘龙梅, 王仲朝, 张颖, 等. *SLCO1B1* 521 T>C/*ApoE* 基因多态性对阿托伐他汀临床应用的研究[J]. *中西医结合心脑血管病杂志*, 2020, 18(2): 303-306.
- [19] XIANG Q, CHEN S Q, MA L Y, et al. Association between *SLCO1B1* T521C polymorphism and risk of statin-induced myopathy: a meta-analysis[J]. *Pharmacogenomics J*, 2018, 18(6): 721-729.
- [20] 刘若轩, 何皓颀, 邓志军, 等. 冠心病患者基因多态性对脂溶性他汀类药物降脂作用的影响[J]. *中南药学*, 2020, 18(10): 1772-1775.
- [21] SIVKOV A, CHERNUS N, GORENKOV R, et al. Relationship between genetic polymorphism of drug transporters and the efficacy of rosuvastatin, atorvastatin and simvastatin in patients with hyperlipidemia[J]. *Lipids Health Dis*, 2021, 20(1): 157.
- [22] 李居怡, 王健, 王奕, 等. 他汀类药物降脂治疗的 *CYP2D6* 基因多态性及其与高脂血症的关系[J]. *实用医学杂志*, 2016, 32(2): 207-210.
- [23] LIU N, YANG G H, LIU Y P, et al. Effect of cytochrome P450 7A1 (*CYP7A1*) polymorphism on lipid responses

- to simvastatin treatment[J]. *J Cardiovasc Pharmacol*, 2020, 75(2):168-173.
- [24] SALACKA A, BOROŃ A, GORĄCY I, et al. An association of ABCG8: rs11887534 polymorphism and HDL-cholesterol response to statin treatment in the Polish population[J]. *Pharmacol Rep*, 2021, 73(6):1781-1786.
- [25] LIU M Y, FAN F F, ZHANG Y, et al. The association of GATM polymorphism with statin-induced myopathy: a systematic review and meta-analysis[J]. *Eur J Clin Pharmacol*, 2021, 77(3):349-357.
- [26] CHAPMAN M J. Fibrates in 2003: therapeutic action in atherogenic dyslipidaemia and future perspectives[J]. *Atherosclerosis*, 2003, 171(1):1-13.
- [27] HOUSE J S, MOTSINGER-REIF A A. Fibrate pharmacogenomics: expanding past the genome[J]. *Pharmacogenomics*, 2020, 21(4):293-306.
- [28] LIU Y J, ORDOVAS J M, GAO G M, et al. Pharmacogenetic association of the APOA1/C3/A4/A5 gene cluster and lipid responses to fenofibrate: the genetics of lipid-lowering drugs and diet network study[J]. *Pharmacogenet Genomics*, 2009, 19(2):161-169.
- [29] WOJCZYNSKI M K, GAO G M, BORECKI I, et al. Apolipoprotein B genetic variants modify the response to fenofibrate: a GOLDN study[J]. *J Lipid Res*, 2010, 51(11):3316-3323.
- [30] TSAI M Y, ORDOVAS J M, LI N, et al. Effect of fenofibrate therapy and ABCA1 polymorphisms on high-density lipoprotein subclasses in the Genetics of Lipid Lowering Drugs and Diet Network[J]. *Mol Genet Metab*, 2010, 100(2):118-122.
- [31] LIU Y J, ORDOVAS J M, GAO G M, et al. The SCARB1 gene is associated with lipid response to dietary and pharmacological interventions[J]. *J Hum Genet*, 2008, 53(8):709-717.
- [32] SHEN J, ARNETT D K, PARNELL L D, et al. The effect of CYP7A1 polymorphisms on lipid responses to fenofibrate[J]. *J Cardiovasc Pharmacol*, 2012, 59(3):254-259.
- [33] CARLSON L A. Nicotinic acid: the broad-spectrum lipid drug. A 50th anniversary review[J]. *J Intern Med*, 2005, 258(2):94-114.
- [34] ASLIBEKYAN S, STRAKA R J, IRVIN M R, et al. Pharmacogenomics of high-density lipoprotein-cholesterol-raising therapies[J]. *Expert Rev Cardiovasc Ther*, 2013, 11(3):355-364.
- [35] TUTEJA S, WANG L, DUNBAR R L, et al. Genetic coding variants in the niacin receptor, hydroxyl-carboxylic acid receptor 2, and response to niacin therapy[J]. *Pharmacogenet Genomics*, 2017, 27(8):285-293.
- [36] ZHANG L H, KAMANNA V S, GANJI S H, et al. Niacin increases HDL biogenesis by enhancing DR4-dependent transcription of ABCA1 and lipidation of apolipoprotein A-I in HepG2 cells[J]. *J Lipid Res*, 2012, 53(5):941-950.
- [37] HU M, CHU W C, YAMASHITA S, et al. Liver fat reduction with niacin is influenced by DGAT-2 polymorphisms in hypertriglyceridemic patients[J]. *J Lipid Res*, 2012, 53(4):802-809.
- [38] HU M, YANG Y L, NG C F, et al. Effects of phenotypic and genotypic factors on the lipid responses to niacin in Chinese patients with dyslipidemia[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2015, 94(20):e881.
- [39] BAE J W, CHOI C I, LEE J H, et al. Effects of UDP-glucuronosyltransferase polymorphisms on the pharmacokinetics of ezetimibe in healthy subjects[J]. *Eur J Clin Pharmacol*, 2011, 67(1):39-45.
- [40] ALTMANN S W, DAVIS H R Jr, ZHU L J, et al. Niemann-Pick C1 Like 1 protein is critical for intestinal cholesterol absorption[J]. *Science*, 2004, 303(5661):1201-1204.
- [41] LOU X Y, QIN C Z, BAO M H, et al. Analysis of Niemann-Pick C1-like 1 (NPC1L1) genetic polymorphisms and haplotypes in Chinese Han population[J]. *Pharmazie*, 2015, 70(9):581-585.
- [42] ZSÍROS N, BODOR M, VARGA V, et al. The c.-133A > G polymorphism in NPC1L1 gene influences the efficacy of ezetimibe monotherapy on apolipoprotein A1 in hyperlipidemic patients[J]. *Pharmazie*, 2014, 69(6):424-429.
- [43] PISCIOTTA L, FASANO T, BELLOCCHIO A, et al. Effect of ezetimibe coadministered with statins in genotype-confirmed heterozygous FH patients[J]. *Atherosclerosis*, 2007, 194(2):e116-e122.
- [44] BERTHOLD H K, LAAKSONEN R, LEHTIMÄKI T, et al. SREBP-1c gene polymorphism is associated with increased inhibition of cholesterol-absorption in response to ezetimibe treatment[J]. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*, 2008, 116(5):262-267.
- [45] KAWAMURA R, SAIKI H, TADA H, et al. Acute myocardial infarction in a 25-year-old woman with sitosterolemia [J]. *J Clin Lipidol*, 2018, 12(1):246-249.
- [46] TADA H, NOHARA A, INAZU A, et al. Sitosterolemia, hypercholesterolemia, and coronary artery disease[J]. *J Atheroscler Thromb*, 2018, 25(9):783-789.

(收稿日期:2022-10-20 修回日期:2023-03-24)

(编辑:唐晓莲)