

# 冠心病基因组学的研究进展

张保银<sup>1</sup>, 苏晓灵<sup>2</sup>

<sup>1</sup>青海大学, 青海 西宁

<sup>2</sup>青海省人民医院心内科, 青海 西宁

收稿日期: 2022年1月23日; 录用日期: 2022年2月14日; 发布日期: 2022年2月24日

## 摘要

随着基因检测技术快速发展, 深入探究冠心病相关基因及其多态性对早期筛查、个体化预防、靶向药物治疗等至关重要。本文基于国内外的研究进展, 综述了不同类型的基因多态性与冠心病之间的关系, 为开展对易感人群的筛查、预防及治疗提供新思路。

## 关键词

基因多态性, 冠心病, 易感性, 疗效

# Research Progress of Coronary Heart Disease Genomics

Baoyin Zhang<sup>1</sup>, Xiaoling Su<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Qinghai University, Xining Qinghai

<sup>2</sup>Department of Cardiology, Qinghai Provincial People's Hospital, Xining Qinghai

Received: Jan. 23<sup>rd</sup>, 2022; accepted: Feb. 14<sup>th</sup>, 2022; published: Feb. 24<sup>th</sup>, 2022

## Abstract

With the rapid development of gene testing technology, in-depth study of CHD related genes and their polymorphisms is of great importance for early screening, individualized prevention and targeted drug therapy. Based on the research progress at home and abroad, this paper reviews the relationship between different types of gene polymorphism and coronary heart disease. It provides new ideas for screening, prevention and treatment of susceptible population.

## Keywords

Gene Polymorphism, Coronary Heart Disease (CHD), Susceptibility, The Curative Effect

Copyright © 2022 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

## 1. 引言

冠心病(coronary heart disease, CHD)是动脉粥样硬化导致器官病变的最常见类型, 最新数据显示[1], 我国冠心病现患人数约 1100 万, 已给社会造成巨大的疾病负担。研究表明[2], 遗传因素在冠心病的发生发展中起重要作用。冠心病的治疗措施包括药物治疗和介入治疗, 基因多态性可影响药物疗效及 PCI 术预后, 增加不良事件的发生风险[3]。随着基因组学的快速发展, 深入探究冠心病相关基因及其多态性对疾病的早期筛查、预防、个体化用药等至关重要。

## 2. 基因多态性与冠心病的发生、发展

既往通过全基因组关联研究, 近 60 个单核苷酸多态性与冠心病风险显著相关[4]。其中以亚甲基四氢还原酶(methylenetetrahydrofolate reductase, MTHFR)基因、对氧磷酶(para-oxonase, PON)基因、载脂蛋白(Apolipoprotein, Apo)基因和维生素 K 环氧化物还原酶复合物亚基 1 (Vitamin K epoxide reductase complex subunit 1, VKORC1)基因起主要作用。

### 2.1. MTHFR 基因多态性

高同型半胱氨酸(Homocysteine, Hcy)血症是近年来新发现的冠心病危险因素, 它能够通过促炎、增加自由基生成、促凋亡等多个途径参与粥样斑块形成[5]。MTHFR 是影响 Hcy 代谢的关键酶之一, 编码 MTHFR 的基因发生突变可影响酶的活性, 导致高同型半胱氨酸(Homocysteine, Hcy)升高。MTHFR 基因上有存在 20 多种突变位点, 其中以 C677T、A129C 单核苷酸突变最常见, 且在不同国家、地区和民族中差异显著[6]。

MTHFR C677T 多态性可导致其蛋白产物第 223 位的丙氨酸被缬氨酸替代, 使 MTHFR 的热稳定性和酶活性出现改变, 进而影响 Hcy 的再甲基化速率, 使同型半胱氨酸在体内蓄积, 促进动脉粥样硬化的进展。沈静等[7]发现 MTHFR 基因上的 C667T 位点 T 等位基因突变是冠心病的危险因素。陈宁等[8]研究结果表明 C677T 位点突变能够影响 Hcy 代谢、增加 Hcy 含量并激活炎症反应, 且与冠状动脉支架植入术后再狭窄的发生密切相关。李柳等[9]研究结果也表明, MTHFR 多态性与冠脉病变严重程度及 PCI 术后 180 d 内发生的主要不良心脏血管事件(Major Adverse Cardiovascular Events, MACE)显著相关, 纯合突变型 TT 组的 Gensini 评分显著高于野生型 CC 组及杂合突变型 CT 组。马芳芳等[10]共纳入了 15 项来自中国的研究行 Meta 分析后发现, MTHFR C677T 多态性可能与中国人口的冠心病风险有关, 携带 CC 基因型的个体更容易患冠心病, 而且通过对南、北部地区人口的亚群分析表明, 遗传变异与冠心病的联系在中国北方地区更具显著性。Wu 等[11]发现 C677T 基因多态性与糖尿病患者的冠心病风险相关, 可作为 Hcy 水平正常的中国糖尿病人群冠心病的有效标志物。

MTHFR A1298C 基因多态性导致该基因 426 密码子上丙氨酸(A)取代谷氨酸(C)。此突变位点能否作为冠心病筛查的候选基因, 仍需更广泛的数据并行进一步研究。有研究[12]表明 A1298C 多态性的 AC 基因型是心血管病人发生高同型半胱氨酸血症的重要保护因素, 而 CC 基因型可能是体内 Hcy 易升高的遗传标志。沈静等[7]人的研究中, 并未观察到 A1298C 多态位点与冠心病的相关性。

### 2.2. APO 基因多态性

载脂蛋白(APO)是血浆脂蛋白中的蛋白质部分, 参与血脂的运输和代谢。APO 基因多态性可能影响

高脂血症、动脉粥样硬化、心血管疾病的发生和发展。目前与 CHD 易感性研究较多的是 ApoA5、ApoB 和 ApoE 基因。

### 2.2.1. ApoA5 调控基因家族

遗传学研究已证实了甘油三酯脂蛋白或其残余物在动脉粥样硬化中起着致病作用, 血浆甘油三酯代谢的主要决定因素是脂蛋白脂肪酶, 而降低脂蛋白脂肪酶功能的遗传变异会增加心血管风险和全因死亡率, ApoA5 会增加脂蛋白脂肪酶活性, 从而影响冠心病的发生、发展。一项流行病学研究表明, 载脂蛋白 A1/C3/A4/A5 基因簇是早发冠心病的因素之一[13]。ApoA5 基因簇中的一些单核苷酸多态性可改变甘油三酯水平。Song 等[14]人的研究发现, -1131T>C 突变通过影响甘油三酯和高密度脂蛋白水平, 从而增加患心血管疾病和糖尿病的风险。Bogari 等[15]人研究表明 c.553G>T 变异体是高甘油三酯血症的重要预测因素, 并可作为冠脉疾病诊断和预后的标志。

### 2.2.2. ApoB 基因多态性

Abd El-Aziz 等[16]人对埃及人群中各种 ApoB 基因多态性研究后发现, ApoB XbaI 等位基因通过影响胆固醇和低密度脂蛋白水平而增加了冠心病的风险。陈等[17]人对纳入的 10 项汉族病例对照研究行荟萃分析表明, ApoB XbaI 和冠心病之间有很强的相关性, 该位点的 X+ 等位基因可引起血脂代谢异常, 增加了中国汉族人群冠心病的发病风险。然而, Feng 等[2]人的荟萃分析未能发现 ApoB XbaI 基因多态性与冠心病的相关性。国内外不同的研究结果可能与样本量及民族差异有关。

### 2.2.3. ApoE 基因多态性

ApoE 基因是一个常染色体显性基因, 存在 3 个等位基因  $\epsilon_2$ 、 $\epsilon_3$  及  $\epsilon_4$ , 其中以  $\epsilon_3$  在大多数种族中最常见。在克什米尔人群中, ApoE  $\epsilon_4$  等位基因能够调节脂质和脂蛋白代谢, 影响机体血脂水平和动脉粥样硬化程度, 从而影响冠心病的发生发展[18]。在中国人群中, 相较于  $\epsilon_3$  等位基因,  $\epsilon_2$  具有更低的低密度脂蛋白胆固醇水平和较低的冠心病风险, 对慢性心血管疾病有防护作用;  $\epsilon_4$  等位基因则有较高的血浆低密度脂蛋白-C、总胆固醇(TC)和更高的冠心病风险[19]。而在阿曼、沙特阿拉伯、科威特等国进行的小规模研究表明[20],  $\epsilon_3$  等位基因在冠心病高危人群中高度流行, 但其与疾病的关联似乎非常微弱。

## 2.3. PON 基因多态性

PON 酶通过抑制低密度脂蛋白的生成以及水解氧化型低密度脂蛋白, 抑制巨噬细胞的氧化应激, 从而发挥抗动脉粥样硬化特性[21]。对氧磷酶基因有三种亚型: PON1、PON2、PON3。其中 PON1 Q192R 与冠心病易感性显著相关, 携带 G 等位基因可能是中国人群患冠心病的危险因素[22]。而 Chistiakov 等[23]人研究认为, 携带 PON1 基因变异体的个体在对氧化应激(由于血清抗氧化潜力升高)和高级抗炎特性有更好的抵抗力, 更不容易患心血管疾病。PON2 基因的 Ser311Cys 多态性对 CHD 的发生具有保护作用, 且在亚洲人群中作用较为明显[24]。在敲除小鼠的 APOE 基因后发现, PON3 对动脉粥样硬化和肥胖均有保护作用[25]。

## 2.4. VKORC1 基因多态性

VKORC1 酶的活化是维生素 K 依赖蛋白  $\gamma$ -羧化的限速步骤, 它影响维生素 K 依赖蛋白的下游生理功能, 参与凝血级联反应, 对动脉粥样硬化有潜在影响。VKORC1 rs2359612 和 rs9923231 单核苷酸多态性与心脑血管疾病易感性相关[26], Du 等[27]人研究表明 rs2359612 是心脑血管疾病的危险因素, 而 rs9923231 是其保护因素。rs7294 多态性主要参与心肌和血管钙化, 增加原发性高血压的潜在风险, 是冠状动脉疾病发展的重要危险因素之一[28]。

### 3. 基因多态性与冠心病治疗、预后

冠心病治疗原则包括积极控制危险因素、预防心肌梗死、改善预后等, 遗传多态性使个体间在治疗过程出现不同反应性。

#### 3.1. CYP2C19 基因多态性

CYP2C19 基因编码的酶是细胞色素 P450 药物代谢酶家族中的重要一员, 参与多种药物的代谢。CYP2C19 基因多态性可导致代谢酶功能的改变, 进而影响抗血小板药物疗效, 导致冠心病患者 PCI 术后不良心血管事件和出血事件的发生。CYP2C19\*1 为野生型等位基因, 可给予正常剂量氯吡格雷, CYP2C19\*2 和 CYP2C19\*3 为功能缺失型等位基因, 可导致酶活性降低, 减少氯吡格雷活性产物的生成, 同时降低机体对氯吡格雷的反应性, 增加心血管不良事件的发生[29], 应调整氯吡格雷剂量或更换其他药物。CYP2C19\*17 基因型则能提高机体对氯吡格雷的反应性, 降低血小板聚集率, 增加机体发生出血的概率[30]。Yu 等[3]人发现, CYP2C19 基因变异体增加 PCI 术后患者应用替格瑞洛的出血风险, 基因型检测有助于替格瑞洛和普拉格雷的个体化治疗, 规避出血并发症的发生[31]。此外, CYP2C19 还参与冠心病的发生发展[32], CYP2C19\*3 可能是缺血性心血管不良事件的独立预测因素[33]。随着冠心病的发病率和 PCI 手术数量增加, 预计 CYP2C19 基因突变相关的心脏不良事件发生率将上升, 特别是支架内血栓形成, 建议将基因检测用于指导介入治疗中的抗血小板治疗[34]。

#### 3.2. APOE 基因多态性

他汀类药物是羟甲基戊二酸单酰辅酶 A 还原酶抑制剂, 通过控制血浆低密度脂蛋白胆固醇水平以降低心血管疾病发生风险。APOE 是调节机体脂质水平的重要内源性因子, 参与他汀类药物的降脂过程, 其基因多态性可影响药物疗效。Wang 等[35]人研究表明, APOE  $\epsilon$ 2 等位基因携带者的降胆固醇效果更为明显, APOE  $\epsilon$ 4 等位基因与阿托伐他汀的不良反应有关。Jabr R 等[36]发现 APOE  $\epsilon$ 4 携带者对他汀类药物的反应性低于  $\epsilon$ 3 和  $\epsilon$ 2 携带者。此外, APoE 基因多态性与 PCI 术后发生再狭窄的风险密切相关, 通过常规检测 ApoE 基因分型, 进而调整用药方案(如加大用药量, 换用其他类型调血脂药物)有可能改善预后, 减少支架内再狭窄的发生[37]。

#### 3.3. SLCO1B1 基因多态性

SLCO1B1 的编码产物 OATP1B1 是一种内流转运蛋白, 在肝脏中参与他汀类药物的摄取。SLCO1B1 基因突变可改变转运蛋白的活性, 降低肝脏对药物的摄取能力, 使血药浓度上升, 是他汀类药物不良反应产生的关键因素。SLCO1B1 表型是阿托伐他汀药代动力学变异性的主要遗传学预测因子, 不同表型携带者的剂量应做个体化调整[38]。SLCO1B1 T521C 变异与瑞舒伐他汀的血浆浓度高度相关[39], 纯合突变 CC 可增加辛伐他汀和洛伐他汀诱发肌病及横纹肌溶解的风险[40]。在临床实践中, 通过相应的基因多态性检测评估患者疗效和出现肌病的风险, 合理选择降脂药物品种和剂量, 提高临床用药的有效性和安全性。

### 4. 小结与展望

随着疾病的三级预防变得至关重要, 基因分型激发出对冠心病早期预防的新思考, 多基因联合检测可能有助于发现超高危患者。同时, 联合遗传风险评估及临床风险因素或血浆风险标志物评估, 可能会进一步提高高危群体的检出率, 为个体化诊疗提供参考。由于冠心病的病理过程受多种因素调控, 因此需要更大规模、多中心、前瞻性的临床试验研究来确定各基因多态性与 CHD 之间的关系, 以评估遗传学

策略的应用价值。此外, 通过对冠心病治疗药物易感性相关的基因及其调控序列中的单核苷酸多态性进行基因分型, 为临床疗效和安全性提供新的疗法。

## 基金项目

青海省科学技术厅应用基础研究计划(No: 2019-ZJ-7039); 青海省心血管疾病临床医学研究中心(No: 2019-SF-L1); 青海省卫生健康委员会项目(No: 2021-wjzdx-09)。

## 参考文献

- [1] 《中国心血管健康与疾病报告 2020》概述[J]. 中国心血管病研究, 2021, 19(7): 582-590.
- [2] Feng, Y., Chen, L., Liu, Y., *et al.* (2020) Association between Apolipoprotein B XbaI Polymorphisms and Coronary Heart Disease: A Meta-Analysis. *BMC Cardiovascular Disorders*, **20**, Article No. 265. <https://doi.org/10.1186/s12872-020-01545-7>
- [3] Yu, D., Ma, L., Zhou, J., *et al.* (2020) Influence of Genotype on Antiplatelet Treatment Outcomes after Percutaneous Coronary Intervention in Patients with Coronary Heart Disease. *Experimental and Therapeutic Medicine*, **19**, 3411-3418. <https://doi.org/10.3892/etm.2020.8592>
- [4] McPherson, R. and Tybjaerg-Hansen, A. (2016) Genetics of Coronary Artery Disease. *Circulation Research*, **118**, 564-578. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.115.306566>
- [5] 纪昕, 岳晓乐, 赵丹丹, 等. 同型半胱氨酸与动脉粥样硬化患者血管内皮细胞损伤相关性[J]. 标记免疫分析与临床, 2017, 24(1): 73-76.
- [6] Yang, B., Liu, Y., Li, Y., *et al.* (2013) Geographical Distribution of MTHFR C677T, A1298C and MTRR A66G Gene Polymorphisms in China: Findings from 15357 Adults of Han Nationality. *PLoS ONE*, **8**, e57917. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0057917>
- [7] 沈静, 张红琴, 马蔡昀, 等. MTHFR 基因 C667T 和 A1298C 多态位点和同型半胱氨酸与冠心病的相关性研究[J]. 标记免疫分析与临床, 2020, 27(2): 219-223+241.
- [8] 陈宁, 孙婷, 陈明. MTHFR 基因 C677T 多态性与冠状动脉支架植入术后再狭窄的相关性研究[J]. 中国循证心血管医学杂志, 2021, 13(6): 734-737.
- [9] 李柳, 张晓婵, 茹琪, 等. 四氢叶酸还原酶基因多态性与冠心病严重程度的相关性[J]. 昆明医科大学学报, 2021, 42(5): 138-142.
- [10] 马芳芳, 谢华斌. MTHFR 基因 C677T 多态性与中国人群冠心病相关性的 Meta 分析[J]. 临床心血管病杂志, 2018, 34(10): 965-969.
- [11] Wu, K., Zhang, S., Guan, Z., *et al.* (2021) Methylenetetrahydrofolate Reductase Gene Polymorphism C677T Is Associated with Increased Risk of Coronary Heart Disease in Chinese Type 2 Diabetic Patients. *Chinese Medical Sciences Journal*, **36**, 103-109.
- [12] 张晶, 丛洪良, 曹路, 等. 亚甲基四氢叶酸还原酶 A1298C 多态性与同型半胱氨酸血症的相关性[J]. 中华老年心脑血管病杂志, 2017, 19(11): 1166-1169.
- [13] Saleheen, D., Zhao, W., Young, R., *et al.* (2017) Loss of Cardioprotective Effects at the ADAMTS7 Locus as a Result of Gene-Smoking Interactions. *Circulation*, **135**, 2336-2353.
- [14] Song, K.H., Cha, S., Yu, S.-G., *et al.* (2013) Association of Apolipoprotein A5 Gene 1131TC Polymorphism with the Risk of Metabolic Syndrome in Korean Subjects. *BioMed Research International*, **2013**, Article ID: 585134. <https://doi.org/10.1155/2013/585134>
- [15] Bogari, N.M., Aljohani, A., Amin, A.A., *et al.* (2019) A Genetic Variant c.553G > T (rs2075291) in the Apolipoprotein A5 Gene Is Associated with Altered Triglycerides Levels in Coronary Artery Disease (CAD) Patients with Lipid Lowering Drug. *BMC Cardiovascular Disorders*, **19**, Article No. 2. <https://doi.org/10.1186/s12872-018-0965-3>
- [16] Abd El-Aziz, T.A. and Mohamed, R.H. (2016) LDLR, ApoB and ApoE Genes Polymorphisms and Classical Risk Factors in Premature Coronary Artery Disease. *Gene*, **590**, 263-269. <https://doi.org/10.1016/j.gene.2016.05.032>
- [17] Chen, Y., Lin, M., Liang, Y., *et al.* (2016) Association between Apolipoprotein B XbaI Polymorphism and Coronary Heart Disease in Han Chinese Population: A Meta-Analysis. *Genetic Testing and Molecular Biomarkers*, **20**, 304-311. <https://doi.org/10.1089/gtmb.2015.0126>
- [18] Afroze, D., Yousuf, A., Trambo, N., *et al.* (2016) ApoE Gene Polymorphism and Its Relationship with Coronary Artery Disease in Ethnic Kashmiri Population. *Clinical and Experimental Medicine*, **16**, 551-556.

- <https://doi.org/10.1007/s10238-015-0389-7>
- [19] Lv, P., Zheng, Y., Huang, J., *et al.* (2020) Apolipoprotein E Association of Gene Polymorphism with Ischemic Stroke in Coronary Heart Disease Patients Treated with Medium-Intensity Statins. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*, **16**, 2459-2466. <https://doi.org/10.2147/NDT.S265194>
- [20] Yousuf, F. and Iqbal, M. (2015) Review: Apolipoprotein E (Apo E) Gene Polymorphism and Coronary Heart Disease in Asian Populations. *Pakistan Journal of Pharmaceutical Sciences*, **28**, 1439-1444.
- [21] Luo, Z., Pu, L., Muhammad, I., *et al.* (2018) Associations of the PON1 rs662 Polymorphism with Circulating Oxidized Low-Density Lipoprotein and Lipid Levels: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Lipids in Health and Disease*, **17**, Article No. 281. <https://doi.org/10.1186/s12944-018-0937-8>
- [22] Deng, Z., Xiang, H. and Gao, W. (2020) Significant Association between Paraoxonase1 rs662 Polymorphism and Coronary Heart Disease: A Meta-Analysis in the Chinese Population. *Herz*, **45**, 347-355. <https://doi.org/10.1007/s00059-018-4737-8>
- [23] Chistiakov, D., Melnichenko, A., Orekhov, A., *et al.* (2017) Paraoxonase and Atherosclerosis-Related Cardiovascular Diseases. *Biochimie*, **132**, 19-27. <https://doi.org/10.1016/j.biochi.2016.10.010>
- [24] González-Castro, T.B., Tovilla-Zárate, C.A., Juárez-Rojop, I.E., *et al.* (2018) PON2 and PPARG Polymorphisms as Biomarkers of Risk for Coronary Heart Disease. *Biomarkers in Medicine*, **12**, 287-297. <https://doi.org/10.2217/bmm-2017-0227>
- [25] Zhang, C., Peng, W., Wang, M., *et al.* (2010) Studies on Protective Effects of Human Paraoxonases 1 and 3 on Atherosclerosis in Apolipoprotein E Knockout Mice. *Gene Therapy*, **17**, 626-633. <https://doi.org/10.1038/gt.2010.11>
- [26] Li, Y., Zhu, J. and Ding, J.Q. (2015) VKORC1 rs2359612 and rs9923231 Polymorphisms Correlate with High Risks of Cardiovascular and Cerebrovascular Diseases. *Genetics and Molecular Research*, **14**, 14731-14744. <https://doi.org/10.4238/2015.November.18.38>
- [27] Du, J., Zhang, Z., Ge, Y., *et al.* (2015) VKORC1 and CD-14 Genetic Polymorphisms Associate with Susceptibility to Cardiovascular and Cerebrovascular Diseases. *International Journal of Clinical and Experimental Medicine*, **8**, 20444-20453.
- [28] Turgut Cosan, D., Yazıcı, H., Colak, E., *et al.* (2017) Susceptiveness of Vitamin K epoxide Reductase Complex Subunit 1 Gene Polymorphism in Essential Hypertension. *Genetic Testing and Molecular Biomarkers*, **21**, 292-297. <https://doi.org/10.1089/gtmb.2016.0311>
- [29] 张艳娇, 杨雪婷, 李焯, 等. 云南地区冠心病患者 CYP2C19 基因多态性分布研究[J]. 中国医院药学杂志, 2021, 41(1): 42-45.
- [30] Huang, B., Cui, D., Ren, Y., *et al.* (2017) Effect of Cytochrome P450 2C19\*17 Allelic Variant on Cardiovascular and Cerebrovascular Outcomes in Clopidogrel-Treated Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of Research in Medical Sciences: The Official Journal of Isfahan University of Medical Sciences*, **22**, 109. [https://doi.org/10.4103/jrms.JRMS\\_590\\_16](https://doi.org/10.4103/jrms.JRMS_590_16)
- [31] Claassens, D.M.F., Vos, G.J.A., Bergmeijer, T.O., *et al.* (2019) A Genotype-Guided Strategy for Oral P2Y12 Inhibitors in Primary PCI. *The New England Journal of Medicine*, **381**, 1621-1631. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1907096>
- [32] Zhang, Y., Zhou, X., Ji, W., *et al.* (2019) Association between CYP2C19\*2/\*3 Polymorphisms and Coronary Heart Disease. *Current Medical Science*, **39**, 44-51. <https://doi.org/10.1007/s11596-019-1998-2>
- [33] Hou, X., Han, W., Gan, Q., *et al.* (2018) CYP2C19 and ABCB1 Genetic Polymorphisms Correlate with the Recurrence of Ischemic Cardiovascular Adverse Events after Clopidogrel Treatment. *Journal of Clinical Laboratory Analysis*, **32**, e22369. <https://doi.org/10.1002/jcla.22369>
- [34] Sibbing, D., Aradi, D., Alexopoulos, D., *et al.* (2019) Updated Expert Consensus Statement on Platelet Function and Genetic Testing for Guiding P2Y12 Receptor Inhibitor Treatment in Percutaneous Coronary Intervention. *JACC: Cardiovascular Interventions*, **12**, 1521-1537. <https://doi.org/10.1016/j.jcin.2019.07.011>
- [35] Wang, Y., Du, X., Zhao, R., *et al.* (2021) Association of APOE Polymorphisms with Lipid-Lowering Efficacy of Statins in Atherosclerotic Cardiovascular Diseases. *Annals—Academy of Medicine Singapore*, **50**, 474-480. <https://doi.org/10.47102/annals-acadmedsg.2020505>
- [36] Jabr, R., Gharaibeh, M., Zayed, A., *et al.* (2021) The Association between Apolipoprotein E Polymorphism and Response to Statins in Group of Hyperlipidemic Patients. *Endocrine, Metabolic & Immune Disorders Drug Targets*, **21**, 720-725. <https://doi.org/10.2174/1871530320666200705211656>
- [37] 范春煜, 苏昊, 付强, 等. 他汀类药物代谢相关 ApoE 基因多态性与冠状动脉介入术后狭窄的相关性研究[J]. 中国循证心血管医学杂志, 2020, 12(6): 703-707.
- [38] Zubiaur, P., Benedicto, M., Villalpalos-García, G., *et al.* (2021) SLCO1B1 Phenotype and CYP3A5 Polymorphism Significantly Affect Atorvastatin Bioavailability. *Journal of Personalized Medicine*, **11**, 204.

<https://doi.org/10.3390/jpm11030204>

- [39] Zhang, D., Ding, Y., Wang, X., *et al.* (2020) Effects of ABCG2 and SLCO1B1 Gene Variants on Inflammation Markers in Patients with Hypercholesterolemia and Diabetes Mellitus Treated with Rosuvastatin. *European Journal of Clinical Pharmacology*, **76**, 939-946. <https://doi.org/10.1007/s00228-020-02882-4>
- [40] Lu, B., Sun, L., Seraydarian, M., *et al.* (2021) Effect of SLCO1B1 T521C on Statin-Related Myotoxicity with Use of Lovastatin and Atorvastatin. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*, **110**, 733-740. <https://doi.org/10.1002/cpt.2337>