

心血管相关药物遗传药理学研究进展

朱路 李华荣 杨远荣

【摘要】 作为一门新兴学科,遗传药理学是研究个人遗传基因对药物疗效的影响,根据患者独一无二的基因组序列,给予更有效的药物治疗。心血管疾病是心脏和血管疾病引起的循环系统疾病,致残致死率高,根据遗传基因多态性来指导心血管相关药物使用变得越来越重要。该文综述了与心血管疾病相关药物遗传药理学研究进展,为临床医师在工作中提供有价值的参考和建议。

【关键词】 遗传药理学; 心血管疾病; 研究进展

Research progress on pharmacogenetics of cardiovascular drugs Zhu Lu, Li Huarong, Yang Yuanrong. Pharmacogenomics Laboratory in Department of Pharmacy, Jingzhou Center Hospital, Jingzhou 434020, China

【Abstract】 As an emerging discipline, pharmacogenetics is designed to evaluate the individual genotype upon the clinical efficacy of drugs and administer the most effective medical therapy based on the unique genetic profile of each patient. Cardiovascular disease (CVD) is a systemic circulating disease caused by cardiac and vascular abnormalities, which yields high morbidity and mortality rates. It is increasingly important to guide the use of cardiovascular drugs based on the genetic polymorphism. In this article, recent progress on the pharmacogenetics of drugs associated with cardiovascular diseases was summarized, aiming to provide valuable references for clinicians in clinical practice.

【Key words】 Pharmacogenetics; Cardiovascular disease; Research progress

早期研究显示单核苷酸多态性(SNP)会增强或减弱某些药物的疗效,为临床用药提供了指导建议。检测相关位点 SNP,根据不同的亚型,给予不同的剂量和治疗方案。随着基因组学的不断发展,我们步入精准医学时代。我们认识到药物的临床效果和不良反应很大程度上被人体基因组序列差异所影响,包括药物的吸收、分布和代谢等。通过基因与药物相关性研究,根据每个人独一无二的基因组序列,针对性使用更有效的药物,避免毒副作用,从而实现个体化用药。基因检测技术不断成熟,检测成本不再昂贵,检测标本也不仅限于血样,口腔细胞(口腔拭子)也可用于检测。作为药物基因组学主要内容,遗传药理学在临床的应用会减少医疗成本,节约有限的公共卫生资源^[1]。

心血管疾病是心脏和血管疾病引起的循环系统疾病,致残致死率高,严重威胁健康。根据遗传基因多态性来指导心血管相关药物使用变得越来越重要。比如基于基因分型结果使用华法林,可提高患者依从性,减少患者的再入院率。对于常用的抗血栓药物氯吡格雷,美国 FDA 已经发布黑框警告:

如果患者基因型为慢代谢型,抗血栓效果会降低,并且相比正常基因患者,携带功能缺失的 CYP2C19 等位基因患者发生心血管不良反应的风险要更高一些。比如经皮冠状动脉介入治疗时,ACS 患者的风险会更高^[2]。在治疗前获知患者等位基因型,有助于提供用药方案和治疗策略及替代方案。

一、 β 受体拮抗剂

β 受体在体内广泛分布,介导许多生理生化效应。 β 受体拮抗剂通过与心脏 β 受体高效可逆的结合,发挥抗高血压和心力衰竭作用,G 蛋白偶联受体激酶(GRK)由 GRK5 基因编码,是一类苏氨酸蛋白家族,通过与 G 蛋白偶联受体结合,产生负向调节细胞信号,脱敏 β 受体^[3]。更为重要的是,GRK 对高血压的发展和调节至关重要,特别是 GRK5 是心脏功能和发育的重要调节因子^[4]。通过竞争性结合 G 蛋白偶联受体,GRK 脱敏 G 蛋白偶联受体(比如 β 受体),减少细胞信号传导,引起血管舒张减弱,随之导致血压升高。许多研究已经发现 β 受体介导血管舒张不良引起的高血压病,

与 GRK 紧密相关^[5]。

GRK5 基因存在单核苷酸多态性 (GRK5 leu41 T > A), 无论是 T/T 还是 A/T 型, 均会提高拮抗心肌细胞中 β 受体的作用, 增强 β 受体拮抗剂降心率和血压的作用。对于 A/A 型, β 受体拮抗剂药效会差很多。对于这类患者, 建议换用伊伐布雷定, 一种窦房结电流选择特异性抑制剂, 常用于减慢心率, 治疗心绞痛^[6]。

β 受体拮抗剂常见的不良反应有中枢神经系统 (头晕)、内分泌系统 (糖耐量降低) 和皮肤系统 (红斑、瘙痒) 等。对于哮喘和 COPD 患者, 也不适合给予 β 受体拮抗剂治疗, 因为会加重呼吸系统的损伤^[7]。 β 受体拮抗剂的使用应根据作用靶点、选择性、受体特异性以及耐受性区别对待。

1. β 受体拮抗剂 + LVEF

LVEF 指左心室每收缩一次能将充盈其中的血液射向主动脉的百分比, 正常情况下的 LVEF > 50%, 如果 LVEF < 50%, 则称之为心功能不全。作为一种临床广泛使用的心力衰竭指标, 可以用来判断使用 β 受体拮抗剂后的疗效。

肾上腺素受体是 G 蛋白偶联受体的一员, 主要分布在中枢神经系统、心脏、肾脏和肌细胞中, 与肾上腺素或者去甲肾上腺素结合后, 心率加快。肾上腺素受体有多种亚型, 其中 β_1 受体是许多 β 受体拮抗剂的靶向受体, 其编码基因 ADRB1 也成为 β 受体拮抗剂的靶点。ADRB1 基因多态性可以正向或者负向调节 β 受体拮抗剂的拮抗作用, 可以将心血管疾病发病风险提高 2 倍以上。当同时接受多巴酚丁胺治疗时, 相比 Gly-389 基因型, Arg-389 突变纯合子基因型患者的血压下降幅度更大。大量的研究还发现, 当使用儿茶酚胺和 β 受体拮抗剂的时候, 携带 Arg-389 等位基因的患者在心脏收缩和血压方面有更明显的减少和下降, 心率方面没有明显区别^[8]。相比 Gly-389 等位基因携带者, 东亚人群中携带 Arg-389 等位基因意味着增强的 β 受体拮抗剂疗效和更佳的左室射血分数^[9]。

2. 美托洛尔

美托洛尔, 选择性 β_1 受体拮抗剂, 通过与 β_1 受体结合, 降低血压和心输出量, 可用于治疗心绞痛、心律不齐、心力衰竭和高血压病。因为亲脂性, 会透过血脑屏障, 产生失眠、噩梦等不良反应。

作为 CYP 酶系大家族的一员, CYP2D6 负责大约 60%~80% 美托洛尔体内代谢和灭活, CYP2D6

编码基因的多态性会影响美托洛尔的代谢效率^[10]。当携带 2 个功能缺失的 CYP2D6 等位基因时, 患者的酶代谢功能会异常, 定义为慢代谢型。这类患者不能使用标准剂量的美托洛尔, 因为药物在体内停留时间更长, 不良反应会加重。当携带 2 个功能减弱的等位基因时, 患者的酶代谢功能属于中间代谢型。携带 2 个功能正常的等位基因的患者属于快代谢型, 可以按标准剂量服用药物。基因分型可以帮助医师决定是否使用美托洛尔以及达到预期治疗目的所需剂量^[11]。

二、华法林

作为抗凝剂和维生素 K 拮抗剂, 华法林可以预防静脉血栓。华法林对凝血因子 II、VII、IX、X 以及抗凝蛋白 C 和 S 都有抑制作用。细胞色素 P-450 (CYP) 2C9 和维生素 K 氧化还原复合物 1 蛋白 (VKOCR1) 基因多态性会影响个体对华法林的敏感程度, 应针对不同影响调节用药剂量。

CYP2C9 酶由它的同名基因 CYP2C9 编码, 负责代谢体内华法林。CYP2C9 基因存在着遗传多态性, 不同亚型 (CYP2C9 * 1, CYP2C9 * 2 和 CYP2C9 * 3) 会不同程度影响 CYP2C9 酶代谢的效果, 会减少药物的清除, 增加半衰期, 延长华法林在血液中的时间, 增加出血风险。当对华法林敏感度提高, INR 值升高时, 需要降低剂量使用^[12]。

VKOCR1 由 VKOCR1 基因编码, 是维生素 K 体内循环的关键酶, 也参与凝血因子合成。VKOCR1 基因多态性会干扰或改变基因结合位点, 影响基因表达, 减少体内凝血因子的产生^[13]。相比正常的野生型, 突变型 VKOCR1 基因表达会减少 44%, 因而携带突变型基因的患者体内凝血因子减少, 对华法林的抗凝效果更敏感, 需要减少用药剂量 ($P < 0.001$)^[12]。

通过检测 CYP2C9 和 VKOCR1 的 SNP 位点可为代谢药物的安全给药剂量估算提供参考: 通过判断对华法林是敏感、正常还是不敏感, 相应给出推荐剂量 5~7 mg/dl、3~4 mg/dl、0.5~2 mg/dl。

三、氯吡格雷

作为抗血栓药物, 氯吡格雷不可逆地与血小板膜受体 P2RY12 结合, 阻断二磷酸腺苷介导的血小板激活和聚集, 减少血栓形成, 用于治疗心血管疾病和降低中风风险。氯吡格雷在体内需经 CYP2C19 酶代谢生成活性成分。

CYP2C19 酶是位于肝脏内的 CYP 家族的一员, 负责代谢氯吡格雷, 因个体遗传差异导致功能增强

或者缺失。CYP2C19 基因多态性将不同的亚型分为快代谢型、超快代谢型、中间代谢型和慢代谢型。快代谢型、超快代谢型推荐服用标准剂量，而中间代谢型和慢代谢型用药剂量需要调整。相比正常基因(CYP2C19 * 1)，携带功能减少基因(比如 CYP2C19 * 2, CYP2C19 * 3)的患者，因药物代谢减弱，药效降低，并且在血液循环中停留时间更长，发生心血管不良反应风险也更高^[14]。比如接受经冠状动脉介入治疗时急性冠状动脉综合征患者风险会更高。

血小板膜糖蛋白 2b(GP II b)受体在血小板激活过程中起到很重要作用，是许多 GP II b 受体拮抗剂的作用靶点，比如阿昔单抗、欣维宁和依替巴肽。它们常与氯吡格雷合用治疗心血管疾病^[15]。PIA2 基因的遗传多态性会影响 GP II b/III a，基因突变会降低其对受体拮抗剂的亲和力，降低抗血栓效果，最终增加心血管不良事件发生几率。另外 PIA2 基因多态性是缺血性中风的遗传危险因素，尤其对于高危的高血压病人^[16]。

四、雌激素

妇女常使用雌激素避孕或荷尔蒙疗法补充雌激素，含雌激素的药物会增加凝血障碍和血栓的风险。

凝血酶原在凝血因子 V 的帮助下被激活为凝血酶，凝血酶再将纤维蛋白原转化为纤维蛋白起到凝血的作用。凝血酶原编码基因 F2 的遗传多态性会导致凝血机制出现异常，比如低凝血酶原血症——一种罕见的凝血因子遗传性缺陷，大量的凝血酶原被堆积在血液中，血栓风险增大($P = 0.0015$)^[17-18]。F2 基因多态性位点为 A 的人群应避免使用口服避孕药。

凝血因子 V 由 Factor V 基因编码，在体内被蛋白 C 灭活起到抗凝，协同保持体系中凝血和纤溶之间的平衡^[19]。Factor V 基因的遗传多态性会引起凝血因子 V 对蛋白 C 产生抵抗，未被灭活持续作用产生高凝状态，破坏凝血系统平衡，增加了血栓形成的风险。这种突变被称为第五凝血因子雷登突变^[18]。当患者处于手术、怀孕、激素依赖性肿瘤等状况下，或者遗传因素比如雷登突变、凝血酶原异常、蛋白 C 抵抗时不推荐使用雌激素。

五、辛伐他汀

3-羟基-3-甲基戊二酸单酰辅酶 A(HMG-CoA)还原酶是肝细胞合成胆固醇过程中的限速酶，催化生成甲羟戊酸。HMG-CoA 还原酶抑制剂通过与之

结合，达到干扰胆固醇合成的作用，故 HMG-CoA 还原酶成为他汀类降胆固醇药物的作用靶点。由于增高了肌酸激酶水平，服用该类药物常有肌肉疼痛、疲惫、痉挛等症状，肌酸激酶水平提高会降低肌肉中三磷酸腺苷水平，会导致横纹肌溶解等肌毒性的发生。

药物转运体影响着药物体内的转运过程，转运体编码基因存在遗传多态性，通过影响药物的体内转运过程，进而导致药物在体内吸收、分布和代谢存在差异。SLCO1B1 属于有机阴离子转运蛋白(OATP)家族，负责他汀类药物的肝摄入和排泄。SLCO1B1 基因的遗传多态性会减少肝脏摄入和排泄，降低代谢和清除率，蓄积在肌肉中导致肌细胞损伤，发生肌纤维溶解。SLCO1B1 基因第 521 位点存在 T/C 多态性，当基因型为 C/T 型或 C/C 型时，服用辛伐他汀发生肌毒性的几率分别是 T/T 型的 4.5 倍和 12.9 倍。

当他汀类药物与其他药物，如钙通道阻滞剂、贝特类、抗真菌药，或水果西柚同时服用时，不良反应会加强。这些联合作用与体内 P450 酶系在肝脏的 I 相代谢有关。所以他汀类药物在体内循环系统中的比例与其肌毒性相关^[20]。

六、维拉帕米

1. 维拉帕米与 QTc

作为钙通道阻滞剂，维拉帕米临床常用于治疗心绞痛、心律失常和高血压病等。钙离子会收缩血管，升高血压，维拉帕米通过高度特异性阻断位于心脏的钙通道，可减少心肌收缩，降低血压和心脏负荷。

QTc 间期是反映心脏去极化和复极作用的指标。维拉帕米会延长 QTc 间期，延长代表心脏复极延迟，反映心电图异常，通常与心律失常敏感性增高密切相关。

一氧化氮合酶 1 转接蛋白(NOS1AP)通过与神经元型一氧化氮合酶(nNOS)相互作用来阻滞钙通道，加速心肌复极化^[21]。NOS1AP 编码基因的 rs10494366 位点存在 T/G 多态性，相比 T/T 纯合型，G/G 纯合型 QTc 间期显著延长($P = 0.022$)^[22]。携带这种基因的患者应当用其他药物替代维拉帕米，以防止心律失常发生。

维拉帕米一般不良反应有头晕、头痛和恶心，较严重的不良反应有低血压和肺水肿。药物与药物之间的相互作用与影响代谢和排泄有关。维拉帕米与他汀类药物联用时，可以增加他汀类血药浓度，

增加药物的毒性^[23]。

2. 维拉帕米与阿替洛尔

阿替洛尔是一种 β 受体拮抗剂，与维拉帕米作用机制不同，但有着相似功效，可以为替代药物或联合使用，尤其在治疗心绞痛时。

L-型钙离子通道的 $\alpha 1C$ 亚单位(CACNA1C)参与钙离子存储，关系到神经递质传递和心脏收缩。CACNA1C 编码基因在 rs1051375 位点存在多态性会影响药物的降压效果。纯合 A/A、G/G 型会分别显著加强维拉帕米、阿替洛尔的降压效果，但杂合 A/G 型没有这种变化^[24]。

七、培哌普利

血管紧张素转换酶(ACE)在 2 个生理系统中起着基本作用：一是将血管紧张素 I 转化为血管紧张素 II，与血管紧张素 II 受体(AGTR)结合，除收缩血管外，还刺激肾上腺皮质球状带分泌醛固酮，促使水、钠滞留，最终升高血压；二是降解缓激肽，而缓激肽通过与相应受体 BDKRB1 结合后舒张血管。

培哌普利是一种 ACEI，在体内水解为活性物质培哌普利拉后，通过抑制 ACE 的生理作用，减少血管紧张素 II 的生成，延缓缓激肽的降解，提高缓激肽的水平，从而达到降低血压的作用。而 AGTR 和 BDKRB1 的基因多态性会关系到培哌普利的降压效果。已经建立一种评分体系来衡量这 2 种基因突变对药物疗效的影响，当数值 ≥ 4 时，意味着心血管不良反应风险增大^[25]。培哌普利不良反应较少，当与利尿药、NSAID 联用时，肾毒性会加重^[26]。

八、咖啡因

咖啡因是一种嘌呤类生物碱，天然存在于咖啡、茶叶中，可以提高心血管系统的正性肌力和频率，兴奋中枢神经系统。它会影响人的睡眠，也可以加强反应力、注意力、警惕性以及转换能力。其作用机制与代谢钙离子、抑制磷酸二酯酶、拮抗腺苷受体有关。腺苷受体在调节心肌收缩和心率方面起着重要作用，抑制腺苷受体会引起心律不齐^[27]。

95% 的咖啡因在体内被 CYP 家族成员之一，CYP1A2 代谢为 3 种成分：7-二甲基黄嘌呤、可可碱和茶碱。这 3 种物质分别影响脂肪代谢、血管舒张和支气管扩张。CYP1A2 编码基因在 rs762552 多态性位点存在胞嘧啶向腺嘌呤转变(C > A)，纯合 A/A 型基因型患者的酶代谢能力增强，咖啡因会更快被分解为代谢物。而携带 C 等位基因患者的

咖啡因代谢会较缓慢，故应减少用量，避免因体内停留时间更长，对腺苷受体抑制更久，导致心率不齐以及相关口干、高血糖等不良反应^[27]。

九、小结

据 WHO 统计，因为不良反应、医患沟通障碍、缺少医疗卫生知识和资源，大约 50% 心血管疾病患者没有得到较好的治疗。高效、不良反应更少的药物会提高患者的依从性，遗传药理学的研究平台可以最终为临床医师提供有价值的参考和建议。尽管有着瞩目的进步和发现，未来还需进一步将数量庞大的基因标记物与药物相关性研究整合入临床实践中。临床遗传药理学实施联盟发布的相关指南是一个有效的途径，帮助从业人员通过基因分型为每个患者实现个体化医疗。随着测序技术不断进步，检测成本不断降低，将有助于精准医学在临床实践中实现。

参 考 文 献

- [1] Wang Y, Yan BP, Liew D, Lee VWY. Cost-effectiveness of cytochrome P450 2C19 * 2 genotype-guided selection of clopidogrel or ticagrelor in Chinese patients with acute coronary syndrome. *Pharmacogenomics J*, 2018, 18 (1): 113-120.
- [2] Pan Y, Chen W, Xu Y, Yi X, Han Y, Yang Q, Li X, Huang L, Johnston SC, Zhao X, Liu L, Zhang Q, Wang G, Wang Y, Wang Y. Genetic polymorphisms and clopidogrel efficacy for acute ischemic stroke or transient ischemic attack: a systematic review and meta-analysis. *Circulation*, 2017, 135 (1): 21-33.
- [3] Traynham CJ, Hullmann J, Koch WJ. Canonical and non-canonical actions of GRK5 in the heart. *J Mol Cell Cardiol*, 2016, 92: 196-202.
- [4] Philipp M, Berger IM, Just S, Caron MG. Overlapping and opposing functions of G protein-coupled receptor kinase 2 (GRK2) and GRK5 during heart development. *J Biol Chem*, 2014, 289 (38): 26119-26130.
- [5] Santulli G, Trimarco B, Iaccarino G. G-Protein-coupled receptor kinase 2 and hypertension: molecular insights and pathophysiological mechanisms. *High Blood Press Cardiovasc Prev*, 2013, 20 (1): 5-12.
- [6] Fox K, Ford I, Steg PG, Tardif JC, Tendera M, Ferrari R; SIGNIFY Investigators. Ivabradine in stable coronary artery disease without clinical heart failure. *N Engl J Med*, 2014, 371 (12): 1091-1099.
- [7] Inoue K. Managing adverse effects of glaucoma medications. *Clin Ophthalmol*, 2014, 8: 903-913.
- [8] Huntgeburth M, La Rosée K, ten Freyhaus H, Böhm M, Schnabel P, Hellmich M, Rosenkranz S. The Arg389Gly $\beta 1$ -adrenoceptor gene polymorphism influences the acute effects of β -adrenoceptor blockade on contractility in the human heart. *Clin Res Cardiol*, 2011, 100 (8): 641-647.

- [9] Liu WN, Fu KL, Gao HY, Shang YY, Wang ZH, Jiang GH, Zhang Y, Zhang W, Zhong M. β 1 adrenergic receptor polymorphisms and heart failure: a meta-analysis on susceptibility, response to β -blocker therapy and prognosis. *PLoS One*, 2012, 7 (7): e37659.
- [10] Blake CM, Kharasch ED, Schwab M, Nagele P. A meta-analysis of CYP2D6 metabolizer phenotype and metoprolol pharmacokinetics. *Clin Pharmacol Ther*, 2013, 94 (3): 394-399.
- [11] Hamadeh IS, Langae TY, Dwivedi R, Garcia S, Burkley BM, Skaar TC, Chapman AB, Gums JG, Turner ST, Gong Y, Cooper-DeHoff RM, Johnson JA. Impact of CYP2D6 polymorphisms on clinical efficacy and tolerability of metoprolol tartrate. *Clin Pharmacol Ther*, 2014, 96 (2): 175-181.
- [12] Gan GG, Phipps ME, Lee MM, Lu LS, Subramaniam RY, Bee PC, Chang SH. Contribution of VKORC1 and CYP2C9 polymorphisms in the interethnic variability of warfarin dose in Malaysian populations. *Ann Hematol*, 2011, 90 (6): 635-664.
- [13] Johnson JA, Gong L, Whirl-Carrillo M, Gage BF, Scott SA, Stein CM, Anderson JL, Kimmel SE, Lee MT, Pirmohamed M, Wadelius M, Klein TE, Altman RB; Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium. Clinical pharmacogenetics implementation consortium guidelines for CYP2C9 and VKORC1 genotypes and warfarin dosing. *Clin Pharmacol Ther*, 2011, 90 (4): 625-629.
- [14] Scott SA, Sangkuhl K, Stein CM, Hulot JS, Mega JL, Roden DM, Klein TE, Sabatine MS, Johnson JA, Shuldiner AR; Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium. Clinical pharmacogenetics implementation consortium guidelines for CYP2C19 genotype and clopidogrel therapy: 2013 update. *Clin Pharmacol Ther*, 2013, 94 (3): 317-323.
- [15] Schneider DJ. Anti-platelet therapy: glycoprotein IIb/IIIa antagonists. *Br J Clin Pharmacol*, 2011, 72 (4): 672-682.
- [16] Floyd CN, Ellis BH, Ferro A. The PLA1/A2 polymorphism of glycoprotein IIIa as a risk factor for stroke: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*, 2014, 9 (7): e100239.
- [17] Bruzelius M, Bottai M, Sabater-Lleal M, Strawbridge RJ, Bergendal A, Silveira A, Sundström A, Kieler H, Hamsten A, Odeberg J. Predicting venous thrombosis in women using a combination of genetic markers and clinical risk factors. *J Thromb Haemost*, 2015, 13 (2): 219-227.
- [18] Soria JM, Morange PE, Vila J, Souto JC, Moyano M, Trégouët DA, Mateo J, Saut N, Salas E, Elosua R. Multilocus genetic risk scores for venous thromboembolism risk assessment. *J Am Heart Assoc*, 2014, 3 (5): e001060.
- [19] Aleksova A, Di Nucci M, Gobbo M, Bevilacqua E, Pradella P, Salam K, Barbati G, De Luca A, Mascaretti L, Sinagra G. Factor-V HR2 haplotype and thromboembolic disease. *Acta Cardiol*, 2015, 70 (6): 707-711.
- [20] Di Stasi SL, MacLeod TD, Winters JD, Binder-MacLeod SA. Effects of statins on skeletal muscle: a perspective for physical therapists. *Phys Ther*, 2010, 90 (10): 1530-1542.
- [21] Treuer AV, Gonzalez DR. NOS1AP modulates intracellular Ca^{2+} in cardiac myocytes and is up-regulated in dystrophic cardiomyopathy. *Int J Physiol Pathophysiol Pharmacol*, 2014, 6 (1): 37-46.
- [22] Earle N, Ingles J, Bagnall RD, Gray B, Crawford J, Smith W, Shelling AN, Love DR, Semsarian C, Skinner JR. NOS1AP polymorphisms modify QTc interval duration but not cardiac arrest risk in hypertrophic cardiomyopathy. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 2015, 26 (12): 1346-1351.
- [23] Zhelyazkova-Savova M, Gancheva S, Sirakova V. Potential statin-drug interactions: prevalence and clinical significance. *Springerplus*, 2014, 3: 168.
- [24] Beitelshes AL, Navare H, Wang D, Gong Y, Wessel J, Moss JI, Langae TY, Cooper-DeHoff RM, Sadee W, Pepine CJ, Schork NJ, Johnson JA. CACNA1C gene polymorphisms, cardiovascular disease outcomes, and treatment response. *Circ Cardiovasc Genet*, 2009, 2 (4): 362-370.
- [25] Oemrawsingh RM, Akkerhuis KM, Van Vark LC, Redekop WK, Rudez G, Remme WJ, Bertrand ME, Fox KM, Ferrari R, Danser AH, de Maat M, Simoons ML, Brugs JJ, Boersma E; PERGENE investigators. 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 Am Heart Assoc*, 2016, 5 (3): e002688.
- [26] Bansal S, Chauhan DK, Ramesh D, Barnare S, Chakraborty S. Blood pressure control and acceptability of perindopril and its fixed dose combinations with amlodipine or indapamide, in younger patients with hypertension. *Indian Heart J*, 2014, 66 (6): 635-639.
- [27] Cappelletti S, Piacentino D, Sani G, Aromatario M. Caffeine: cognitive and physical performance enhancer or psychoactive drug? *Curr Neuropharmacol*, 2015, 13 (1): 71-88.

(收稿日期: 2018-05-20)

(本文编辑: 杨江瑜)