

• 首都医科大学专题 •

ApoE 基因多态性与脑梗死患者他汀类药物调脂疗效的关系分析

陈柯霖, 马嘉悦, 谷愉愉, 王利娟, 姜文灿, 张国军[△]

首都医科大学附属北京天坛医院实验诊断中心/北京市免疫试剂临床工程技术研究中心/

国家药品监督管理局体外诊断试剂质量控制重点实验室, 北京 100070

摘要:目的 探讨载脂蛋白(Apo)E 基因多态性与脑梗死患者他汀类药物调脂疗效的关系。方法 选取 2019—2022 年该院连续服用他汀类降脂药物至少 1 个月的脑梗死患者 364 例, 根据其服药时间分为 T1 组(连续服药 1 个月, 126 例)、T2 组(连续服药 2 个月, 62 例)、T3 组(连续服药 3 个月及以上, 176 例), 使用 PCR-荧光探针法测定患者的 ApoE 基因型, 回顾性分析各组患者服药前后血清甘油三酯(TG)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)和总胆固醇(TC)水平与 ApoE 基因表型的关系。结果 T1 组患者按生化表型分为 E2 型 14 例(11.11%)、E3 型 87 例(69.05%)、E4 型 25 例(19.84%); T2 组患者按生化表型分为 E2 型 4 例(6.45%)、E3 型 43 例(69.35%)、E4 型 15 例(24.19%); T3 组患者按生化表型分为 E2 型 23 例(13.07%)、E3 型 125 例(71.02%)、E4 型 28 例(15.91%)。3 组患者的基线资料比较, 差异无统计学意义($P>0.05$)。服药前各表型血脂水平无明显改变, 服药后 TC、LDL-C、TG 水平均降低, HDL-C 水平均升高($P<0.05$)。服药后 T2 组患者中 E3、E4 型人群 LDL-C 水平比 E2 型降低更为明显($P<0.05$)。服药后 T3 组患者中 E2 型比 E3、E4 型 LDL-C 水平降低更为明显($P<0.05$), E2 型比 E4 型 TC 水平降低更为明显($P<0.05$)。结论 ApoE 基因多态性与他汀类药物的调脂疗效具有密切联系, 在临床使用他汀类药物治疗时应采取个体化的服药方案。

关键词:载脂蛋白 E; 基因多态性; 脑梗死; 他汀类药物; 调脂疗效

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2023.23.004

中图法分类号:R446.9

文章编号:1673-4130(2023)23-2831-05

文献标志码:A

Relationship between ApoE gene polymorphism and lipid-lowering efficacy of statins in patients with cerebral infarction

CHEN Kelin, MA Jiayue, GU Yuyu, WANG Lijuan, JIANG Wencan, ZHANG Guojun[△]

Laboratory Diagnosis Center, Beijing Tiantan Hospital, Capital Medical University/Beijing

Engineering Research Center of Immunological Reagents Clinical Research/NMPA Key

Laboratory for Quality Control of In Vitro Diagnostics, Beijing 100070, China

Abstract: **Objective** To investigate the relationship between apolipoprotein (Apo) E gene polymorphism and lipid-lowering efficacy of statins in patients with cerebral infarction. **Methods** From 2019 to 2022, totally 364 patients with cerebral infarction who have taken statins for at least one month in the hospital were divided into three groups according to the time of taking statins: T1 group (one month of continuous medication, 126 cases), T2 group (two months of continuous medication, 62 cases) and T3 group (three months or more of continuous medication, 176 cases). ApoE genotype was determined by PCR-fluorescent probe method. The relationships between serum triglyceride (TG), low density lipoprotein cholesterol (LDL-C), high density lipoprotein cholesterol (HDL-C) and total cholesterol (TC) and ApoE genotype were analyzed retrospectively. **Results** In T1 group, there were 14 cases (11.11%) of E2, 87 cases (69.05%) of E3 and 25 cases (19.84%) of E4 according to biochemical phenotype. In T2 group, there were 4 cases (6.45%) of E2, 43 cases (69.35%) of E3 and 15 cases (24.19%) of E4 according to biochemical phenotype. In T3 group, there were 23 cases (13.07%) of E2, 125 cases (71.02%) of E3 and 28 cases (15.91%) of E4 according to biochemical phenotype. There was no significant difference in baseline data among the three groups ($P>0.05$). There was no significant difference in blood lipid levels among different phenotypes before taking medicine. After taking

medicine, the levels of TC, LDL-C and TG decreased, and the level of HDL-C increased ($P<0.05$). The level of LDL-C in patients with E3 and E4 phenotypes was significantly lower than that in patients with E2 phenotype in T2 group ($P<0.05$). In T3 group, the level of LDL-C in E2 group was significantly lower than that in E3 and E4 group ($P<0.05$), and the level of TC in E2 group was significantly lower than that in E4 group ($P<0.05$). **Conclusion** ApoE gene polymorphism is closely related to the lipid-lowering effect of statins, and individualized medication regimen should be adopted when statins are used in clinical practice.

Key words: apolipoprotein E; gene polymorphism; cerebral infarction; statins; efficacy of lipid lowering

脑梗死是一种以脑组织出血或血供障碍引起的一系列以临床神经症状为特征的疾病, 又称中风^[1]。脑梗死的发病率、致残率及死亡率都比较高, 给患者和社会带来了巨大的负担^[2]。脑梗死患者常伴有高脂血症, 通常需要进行调脂治疗。目前, 临床上常使用他汀类药物来对脑梗死患者进行调脂治疗。据研究, 他汀类药物通过抑制胆固醇合成限速酶 3-羟基-3-甲基戊二酰辅酶还原酶, 从而减少胆固醇的合成, 可以降低血清甘油三酯(TG)、总胆固醇(TC)和低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)水平, 同时还可以轻度升高高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)水平^[3]。

载脂蛋白(Apo)E 由 ApoE 基因编码, ApoE 是血浆脂蛋白的重要组分, 参与脂质的运输, 能够影响血脂水平, 从而参与心血管功能的调节^[4]。ApoE 参与维持组织和血浆脂质的稳态, 是调节血脂水平的关键因子。这在一定程度上是由于 ApoE 与细胞表面脂蛋白受体具有高亲和力。ApoE 可以介导脂蛋白和脂质的复合物与低密度脂蛋白受体、极低密度脂蛋白受体、低密度脂蛋白受体相关蛋白、ApoE 受体-2 和 gp330 的相互作用^[5]。

ApoE 有 3 种常见等位基因, 分别为 E2、E3 和 E4, ApoE 基因多态性导致其表达的蛋白质与低密度脂蛋白受体结合的能力有很大差异, 从而影响血脂代谢及其水平^[6]。本研究中探讨了脑梗死患者 ApoE 基因多态性与他汀类药物调脂疗效的关系。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2019—2022 年本院收治的脑梗死患者 364 例为研究对象, 其中男 295 例, 女 69 例, 年龄 22~86 岁。所有患者每晚口服阿托伐他汀、瑞舒伐他汀或辛伐他汀, 持续服药 1 个月以上, 并在服药期间采取低脂的饮食方式, 按照服用他汀类药物的时间分为 3 组, 分别为 T1 组(连续服药 1 个月, 126 例), T2 组(连续服药 2 个月, 62 例), T3 组(连续服药 3 个月及以上, 176 例)。

1.2 方法 于治疗前使用紫帽乙二胺四乙酸(ED-TA)抗凝采血管采集空腹外周静脉血 2 mL, 进行 ApoE 基因检测, 人类 SLCO1B1 和 ApoE 基因检测试剂盒(PCR-荧光探针法)由武汉友芝友医疗科技股

份有限公司提供, 并于治疗前后使用黄帽采血管采集空腹外周静脉血各 3.5 mL, 3 000 r/min 离心 10 min, 取血清, 测定他汀类调脂药物治疗前后血清 TC、TG、LDL-C、HDL-C 水平, 血脂测定试剂盒由富士胶片和光纯曜化学有限公司提供。

1.3 统计学处理 采用 SPSS26.0 软件对数据进行处理和分析。呈正态分布的计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示, 组间比较采用单因素方差分析; 计数资料以例数和百分率表示, 组间比较采用 χ^2 检验; 以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 患者基线资料比较 本研究中不同 ApoE 表型的脑梗死患者在使用他汀类降脂药前年龄、性别比较, 差异无统计学意义($P>0.05$)。见表 1~3。

表 1 T1 组不同 ApoE 表型患者基线资料 [$n(\%)$ 或 $\bar{x}\pm s$]

ApoE 表型	<i>n</i>	男	女	年龄(岁)
E2 型	14	13(92.86)	1(7.14)	53.81±12.12
E3 型	87	66(75.86)	21(24.14)	60.22±10.60
E4 型	25	20(80.00)	5(20.00)	58.83±9.82
χ^2/F		0.874		1.429
<i>P</i>		0.331		0.581

表 2 T2 组不同 ApoE 表型患者基线资料 [$n(\%)$ 或 $\bar{x}\pm s$]

ApoE 表型	<i>n</i>	男	女	年龄(岁)
E2 型	4	3(75.00)	1(25.00)	55.75±8.84
E3 型	43	34(79.07)	9(20.93)	59.20±11.30
E4 型	15	14(93.33)	1(6.67)	56.53±12.36
χ^2/F		1.705		0.088
<i>P</i>		0.231		1.115

2.2 ApoE 基因型分析 在 T1 组连续服用 1 个月他汀类药物的 126 例患者中, E2/E2、E2/E3、E3/E3、E2/E4、E3/E4、E4/E4 基因型的占比分别为 2.38%、8.73%、63.49%、5.56%、15.08%、4.76%, E2、E3、E4 等位基因占比分别为 9.52%、75.40%、15.08%, 根据其生化表型分为 E2 型(E2/E2、E2/E3) 14 例(11.11%), E3 型(E3/E3、E2/E4) 87 例(69.05%),

E4 型(E3/E4、E4/E4)25 例(19.84%),见表 4。

在 T2 组连续服用 2 个月他汀类药物的 62 例患者中,E2/E3、E3/E3、E2/E4、E3/E4、E4/E4 基因型的占比分别为 6.45%、64.52%、4.84%、22.58%、1.61%,未检出 E2/E2 基因型,E2、E3、E4 等位基因占比分别为 5.65%、79.03%、15.32%,根据其生化表型分为 E2 型 4 例(6.45%),E3 型 43 例(69.35%),E4 型 15 例(24.19%),见表 4。

在 T3 组连续服用 3 个月及以上他汀类药物的 176 例患者中,E2/E2、E2/E3、E3/E3、E2/E4、E3/E4、E4/E4 基因型的占比分别为 2.27%、10.80%、63.64%、7.39%、14.77%、1.14%,E2、E3、E4 等位基因占比分别为 11.36%、76.42%、12.22%,根据其生化表型分为 E2 型 23 例(13.07%),E3 型 125 例(71.02%),E4 型 28 例(15.91%),见表 4。

表 3 T3 组不同 ApoE 表型患者基线资料[n(%)或 $\bar{x} \pm s$]

ApoE 表型	n	男	女	年龄(岁)
E2 型	23	20(86.97)	3(13.04)	55.43±12.16
E3 型	125	101(80.80)	24(19.20)	58.38±12.54
E4 型	28	24(85.71)	4(14.29)	54.10±14.01
χ^2/F		0.963		0.994
P		0.720		0.617

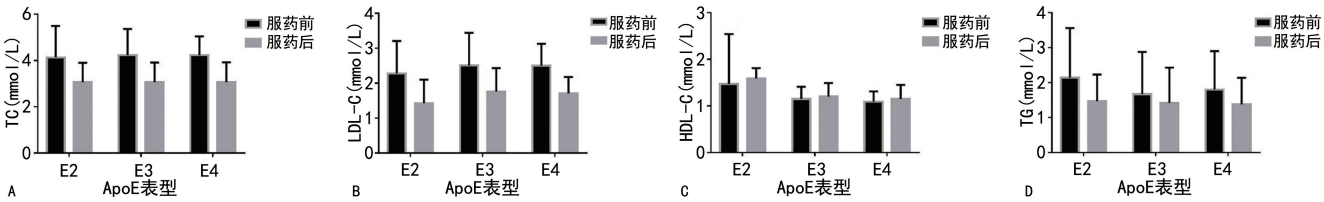
2.3 不同 ApoE 表型血脂水平改变分析 在 T1 组中,服药前,E2、E3、E4 这 3 种表型人群 LDL-C、TC、TG 水平比较,差异无统计学意义($P>0.05$),E3、E4 表型人群 HDL-C 水平与 E2 表型比较,差异有统计学意义($P<0.05$);在服药后 E2、E3、E4 这 3 种表型人群 LDL-C、TC、TG 水平均降低,HDL-C 水平均升高,这 3 种表型人群服药前后 TC、LDL-C、HDL-C 水平比

较,差异有统计学意义($P<0.05$),且服药后 E2 表型人群 TC、LDL-C 水平最低,HDL-C 水平最高,见图 1。

在 T2 组中,服药前,E2、E3、E4 这 3 种表型人群 HDL-C、TC、TG 水平比较,差异无统计学意义($P>0.05$),E3、E4 表型人群 LDL-C 水平与 E2 表型比较,差异有统计学意义($P<0.05$);服药后,E2、E3、E4 这 3 种表型人群 LDL-C、TC 水平均降低,HDL-C 水平均升高,E3 表型人群服药前后 TC、LDL-C、TG 水平比较,差异有统计学意义($P<0.05$),E4 表型人群服药前后 TC、LDL-C 水平比较,差异有统计学意义($P<0.05$),E2 表型人群服药前后 TC、LDL-C、HDL-C、TG 水平比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),但在服药后,E3、E4 型人群 LDL-C 水平比 E2 型降低更为明显,见图 2。

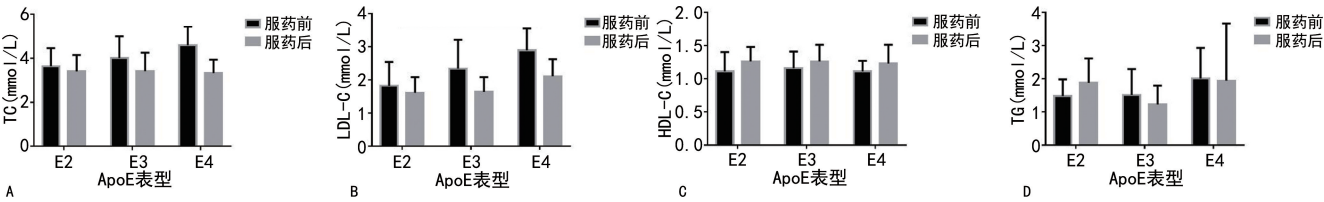
表 4 ApoE 基因型的分布

ApoE 基因	类型	T1 组		T2 组		T3 组	
		n	占比(%)	n	占比(%)	n	占比(%)
基因型	E2/E2	3	2.38	0	0.00	4	2.27
	E2/E3	11	8.73	4	6.45	19	10.80
	E3/E3	80	63.49	40	64.52	112	63.64
	E2/E4	7	5.56	3	4.84	13	7.39
	E3/E4	19	15.08	14	22.58	26	14.77
	E4/E4	6	4.76	1	1.61	2	1.14
等位基因	E2	24	9.52	7	5.65	40	11.36
	E3	190	75.40	98	79.03	269	76.42
	E4	38	15.08	19	15.32	43	12.22
表型	E2 型	14	11.11	4	6.45	23	13.07
	E3 型	87	69.05	43	69.35	125	71.02
	E4 型	25	19.84	15	24.20	28	15.91



注:A~D 分别为 T1 组不同 ApoE 表型患者服药前后 TC、LDL-C、HDL-C、TG 水平比较。

图 1 T1 组不同 ApoE 表型患者服药前后血脂水平比较



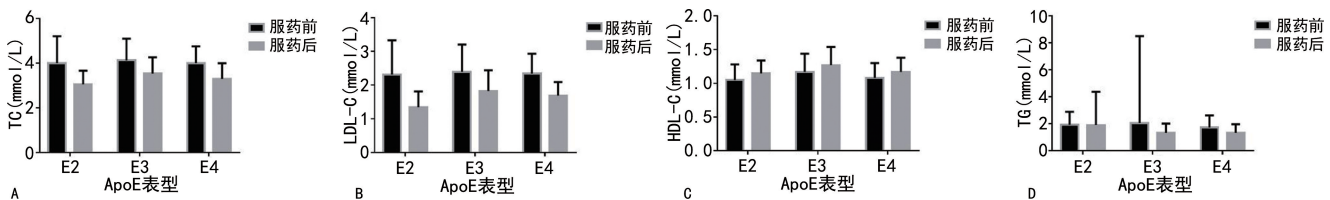
注:A~D 分别为 T2 组不同 ApoE 表型患者服药前后 TC、LDL-C、HDL-C、TG 水平比较。

图 2 T2 组不同 ApoE 表型患者服药前后血脂水平比较

在 T3 组中,服药前,E2、E3、E4 这 3 种表型人群 LDL-C、HDL-C、TC、TG 水平比较,差异无统计学意

义($P>0.05$),服药后,E2、E3、E4 这 3 种表型人群 LDL-C、TC、TG 水平均降低,HDL-C 水平均升高,其中,这 3 种表型人群服药前后 LDL-C、TC 水平比较,

差异均有统计学意义($P<0.05$),且 E2 型相比 E3、E4 型人群服药后 LDL-C 水平降低更为明显,E2 型相比 E4 型 TC 水平降低更为明显($P<0.05$),见图 3。



注:A~D 分别为 T3 组不同 ApoE 表型患者服药前后 TC、LDL-C、HDL-C、TG 水平比较。

图 3 T3 组不同 ApoE 表型患者服药前后血脂水平比较

3 讨 论

脑梗死是脑组织的局部动脉供血突然减少或终止,并伴随相应的神经功能损伤^[8],大量研究表明脑梗死的发生是一个复杂的过程,是由遗传和环境等因素共同发挥作用而导致的,其中 ApoE 基因有可能只是脑梗死发病机制中的一个风险因素,经研究发现 ApoE 基因与动脉粥样硬化、阿尔茨海默病、脑梗死后血管性痴呆等有关^[9-11],但与脑梗死患者他汀类调脂疗效的关系研究并不多。

为了了解脑梗死患者他汀类药物的治疗对血脂指标的影响,本研究分别对使用他汀类药物治疗后 1、2、3 个月及以上的人群(分别命名为 T1、T2、T3 组)进行研究。3 组的 ApoE 基因型占比相似,其中 E3/E3 占比均达到 60% 以上,而 E2/E2、E4/E4 占比最低,均在 5% 以下,这与刘国栋等^[12]结果相似。3 组人群 E3 等位基因占比最大,均为 75% 以上,与韩勇军等^[13]的研究结果相近,3 组人群表型占比比较,均为 E3>E4>E2,不同 ApoE 基因表型患者在他汀类药物治疗前的基线资料也均无明显差异,与刘婷婷等^[14]的研究结论一致。

在临床上指导患者选择正确的调脂药物时,可以根据 ApoE 的不同基因表型来进行调整治疗,目前研究已证实 E2 型对于他汀类药物敏感性最强,在治疗中可作为首选药物^[15-16];而 E4 型患者血脂异常时,使用他汀类药物的治疗效果比另外两种表型更差,往往需要采用普罗布考或他汀类药物加大剂量治疗^[17]。在本研究中,3 组(T1 组、T2 组、T3 组)服药前 ApoE 不同基因表型人群血脂水平基本无明显差异,但服药后 E2、E3、E4 这 3 种表型人群 TC、LDL-C、TG 水平降低,HDL-C 水平均升高,且 T3 组中 E2 型相比 E3、E4 型人群服药后 LDL-C 水平降低更为明显,E2 型相比 E4 型 TC 水平降低更为明显,由此可见,在长期使用他汀类药物进行治疗后,3 种表型人群的血脂水平得到极大改善,并且不同表型的脑梗死患者对他汀类

药物降脂疗效有所不同,本研究数据中药物的调脂效果相对而言 E2 表型更为敏感,但这一结论仅见于 T3 组,可能原因是在他汀类药物使用初期,其血脂指标下降水平与各基因表型的对应关系并不明显,随着服药时间延长差异逐渐显现,后续实验仍需加大临床样本量,来验证该观点。

综上所述,ApoE 基因的多态性确实能在一定程度上影响他汀类药物对于脑梗死患者的血脂改善效果,且持续使用他汀类药物治疗对于 E2、E3 表型的患者效果可能更好,后续研究会继续扩大样本量,综合考虑研究对象的年龄、体重、服药类型等其他影响因素,来进一步探讨 ApoE 基因多态性对于脑梗死患者血脂水平的影响。

参考文献

- [1] YANG K L,ZENG L T,GE A Q,et al. A systematic review of the research progress of non-coding RNA in neuroinflammation and immune regulation in cerebral infarction/ischemia-reperfusion injury [J]. Front Immunol, 2022,13:930171.
- [2] CAPRIO F Z,SOROND F A. Cerebrovascular disease: primary and secondary stroke prevention[J]. Med Clin North Am,2019,103(2):295-308.
- [3] 陈焱,李清. 他汀类药物诱导的肌毒性及临床合理服药[J]. 中国临床新医学,2021,14(10):964-969.
- [4] 田余,赵瑞平. ApoE 及 SLCO1B1 基因多态性与他汀类药物的研究进展[J]. 世界最新医学信息文摘,2018,18(72):153-155.
- [5] HUANG Y,MAHLEY R W. Apolipoprotein E: structure and function in lipid metabolism, neurobiology, and Alzheimer's diseases[J]. Neurobiol Dis,2014,72:3-12.
- [6] 王婧,赵帅,王建欣. 缺血性脑卒中患者 SLCO1B1 和 ApoE 基因多态性对阿托伐他汀疗效和安全性的影响[J]. 中国医院药学杂志,2020,40(16):1749-1754.
- [7] 钟迪,张舒婷,吴波.《中国急性缺血性 (下转第 2841 页)

家族转运蛋白基因(rnd-1)的克隆及生物信息学分析[J]. 基因组学与应用生物学, 2017, 36(6): 2410-2416.

[9] SHADKAM S, GOLI H R, MIRZAEI B, et al. Correlation between antimicrobial resistance and biofilm formation capability among *Klebsiella pneumoniae* strains isolated from hospitalized patients in Iran[J]. Ann Clin Microbiol Antimicrobials, 2021, 20(1): 13.

[10] SHARMA A, GUPTA V K, RANJANA P. Efflux pump inhibitors for bacterial pathogens: from bench to bedside [J]. Indian J Med Res, 2019, 149(2): 129-145.

[11] 张天翼, 周永年, 栗子洋, 等. 广泛耐药肺炎克雷伯菌耐药表型分析及耐药机制研究[J]. 中华检验医学杂志, 2022, 45(9): 936-942

[12] SUN C L, YU Y S, HUA X T. Resistance mechanisms of tigecycline in *Acinetobacter baumannii*[J]. Front Cell Infect Microbiol, 2023, 13: 1141490

[13] PU D N, ZHAO J K, LU B H, et al. Within-host resistance evolution of a fatal ST11 hypervirulent carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae*[J]. Int J Antimicrob Agents, 2023, 61(4): 106747.

[14] YANG X M, SUN Q L, LI J P, et al. Molecular epidemiology of carbapenem-resistant hypervirulent *Klebsiella pneumoniae* in China[J]. Emerg Microbes Infect, 2022, 11(1): 841-849.

[15] TANG M, WEI X, WAN X, et al. The role and relationship with efflux pump of biofilm formation in *Klebsiella pneumoniae*[J]. Microb Pathog, 2020, 147: 104244.

[16] 李子尧, 鲁炳怀. 耐碳青霉烯类肺炎克雷伯菌的耐药机制及其分子检测[J]. 中国临床新医学, 2021, 14(3): 256-261.

[17] DONG N, ZENG Y, WANG Y, et al. Distribution and spread of the mobilised RND efflux pump gene cluster *tmxCD-toprJ* in clinical Gram-negative bacteria: a molecular epidemiological study[J]. Lancet Microbe, 2022, 3(11): e846-e856.

[18] MEA H J, YONG P V C, WONG E H. An overview of *Acinetobacter baumannii* pathogenesis: motility, adherence and biofilm formation[J]. Microbiol Res, 2021, 247: 126722.

[19] LI X F, SHI H Q, LIANG Y, et al. Interaction of biofilm and efflux pump in clinical isolates of carbapenem resistant *P. aeruginosa*[J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2022, 26(5): 1729-1737.

[20] AHMED H A, IBRAHIM E H S, ABDELHALIEM E, et al. Biotyping, virulotyping and biofilm formation ability of ESBL-*Klebsiella pneumoniae* isolates from nosocomial infections[J]. J Appl Microbiol, 2022, 132(6): 4555-4568.

[21] ALBARRI O, ALMATAR M, VAR I, et al. Antimicrobial Resistance of clinical *Klebsiella pneumoniae* isolates: involvement of AcrAB and OqxAB efflux pumps[J]. Curr Mol Pharmacol, 2023, 31: 22.

(收稿日期: 2023-01-10 修回日期: 2023-08-25)

(上接第 2834 页)

脑卒中诊治指南 2018》解读[J]. 中国现代神经疾病杂志, 2019, 19(11): 897-901.

[8] XU M, HE X Y, HUANG P. The relationship between the mean platelet volume and carotid atherosclerosis and prognosis in patients with acute cerebral infarction[J]. Biomed Res Int, 2020, 2020: 6685740.

[9] HAN Y, ZHOU A H, LI F Y, et al. Apolipoprotein E ϵ 4 allele is associated with vascular cognitive impairment no dementia in Chinese population[J]. J Neurol Sci, 2020, 409: 116606.

[10] GORABI A M, KIAIE N, KHOSROJERDI A, et al. Implications for the role of lipopolysaccharide in the development of atherosclerosis [J]. Trends Cardiovasc Med, 2022, 32(8): 525-533.

[11] 罗伏钢, 陈梅芳, 章隆, 等. ApoE 基因多态性与脑梗死后血管性痴呆的关联性研究[J]. 中华全科医学, 2018, 16(6): 874-877.

[12] 刘国栋, 王桦, 汪琦, 等. APOE 基因多态性与血脂异常相关性分析[J]. 武汉大学学报(医学版), 2017, 38(2): 267-270.

[13] 韩勇军, 张亚威, 高伟, 等. 郑州地区 SLCO1B1 和 ApoE 基因多态性分布情况[J]. 心脏杂志, 2022, 34(1): 44-48.

[14] 刘婷婷, 史海峰, 刘静. 急性脑血管病患者 ApoE 基因多态性临床分布特征及与血脂水平的相关性研究[J]. 现代检验医学杂志, 2019, 34(3): 25-29.

[15] HU M, TOMLINSON B. Lipid-lowering pharmacogenomics in Chinese patients[J]. Expert Rev Cardiovasc Ther, 2013, 11(8): 985-997.

[16] HOPEWELL J C, PARISH S, OFFER A, et al. Impact of common genetic variation on response to simvastatin therapy among 18 705 participants in the Heart Protection Study[J]. Eur Heart J, 2013, 34(13): 982-992.

[17] GERDES L U, GERDES C, KERVINEN K, et al. The apolipoprotein epsilon4 allele determines prognosis and the effect on prognosis of simvastatin in survivors of myocardial infarction: a substudy of the Scandinavian simvastatin survival study [J]. Circulation, 2000, 101(12): 1366-1371.

(收稿日期: 2023-04-02 修回日期: 2023-09-20)