

• 论 著 •

急性脑梗死患者 CYP2C19、MTHFR、SLCO1B1 和 APOE 基因检测结果分析

黄福秀¹, 张冬青^{2△}

中国人民解放军总医院第四医学中心: 1. 消化内科; 2. 检验科, 北京 100048

摘要: **目的** 探讨急性脑梗死患者 CYP2C19、MTHFR、SLCO1B1 和 APOE 基因多态性分布, 为个体化药物治疗提供理论依据。 **方法** 选取 2020—2022 年该院收治的急性脑梗死患者 400 例作为研究对象, 采用 PCR-荧光探针方法对急性脑梗死患者 CYP2C19、MTHFR、SLCO1B1 和 APOE 基因多态性进行检测, 分析基因多态性分布的情况。 **结果** 在急性脑梗死患者中, CYP2C19 基因表型中 EM 型占比为 44.25%, PM 型占比为 9.75%; MTHFR 基因 C677T 位点突变型 (CT 型+TT 型) 占比为 78.50%, CC 型占比为 21.50%; SLCO1B1 基因型中的 78.75% 为 I 类野生表型, 1.50% 为 III 类纯合突变型; APOE 基因表型中 E2 型和 E3 型占比为 84.25%, E4 型占比为 15.75%。 **结论** 对 400 例急性脑梗死患者 CYP2C19、MTHFR、SLCO1B1 和 APOE 基因多态性的分布进行了分析, 对指导急性脑梗死患者人群个体化用药提供数据支持, 对实现安全用药具有重要意义。

关键词: 急性脑梗死; CYP2C19; MTHFR; SLCO1B1; APOE; 基因多态性

DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2024.01.020 **中图法分类号:** R589.2

文章编号: 1673-4130(2024)01-0104-05 **文献标志码:** A

Gene polymorphisms of CYP2C19, MTHFR, SLCO1B1 and APOE in acute cerebral infarction patients

HUANG Fuxiu¹, ZHANG Dongqing^{2△}

1. Department of Gastroenterology; 2. Department of Clinical Laboratory, the Fourth Medical Centre, Chinese PLA General Hospital, Beijing 100048, China

Abstract: **Objective** To explore the distribution of CYP2C19, MTHFR, SLCO1B1, and APOE gene polymorphisms in patients with acute cerebral infarction, so as to provide theoretical basis for individualized drug treatment. **Methods** A total of 400 patients with acute cerebral infarction admitted to the hospital from 2020 to 2022 were selected as the research subjects, and the polymorphisms of CYP2C19, MTHFR, SLCO1B1 and APOE genes were tested by PCR fluorescence probe method, and the polymorphism distribution of those genes was analyzed. **Results** In patients with acute cerebral infarction, 44.25% of CYP2C19 gene phenotype were EM type, and 9.75% of CYP2C19 gene phenotype were PM type. The proportion of mutations at the C677T locus of the MTHFR gene (CT type+TT type) was 78.50%, CC type accounted for 21.50%. 78.75% of the SLCO1B1 genotypes were type I wild type, and 1.50% SLCO1B1 gene phenotypes were type III homozygous mutant type. The E2 and E3 types accounted for 84.25% of the APOE gene phenotype, while the E4 type accounted for 15.75%. **Conclusion** The distribution of CYP2C19, MTHFR, SLCO1B1 and APOE gene polymorphisms in 400 acute cerebral infarction patients is analyzed, providing data support for guiding individualized medication in the population of acute cerebral infarction patients and of great significance for achieving safe medication.

Key words: acute cerebral infarction; CYP2C19; MTHFR; SLCO1B1; APOE; genetic polymorphism

急性脑梗死是脑组织局部急性供血不足或血液软化及坏死, 是危害全人类健康的常见病、多发病, 也是具有高发病率、高致残率、高致死率、高复发率的血

管性疾病^[1]。目前,针对急性脑梗死临床多选择药物治疗,氯吡格雷是国内外脑卒中防治指南推荐的防治药物^[2],叶酸能够降低血清同型半胱氨酸(Hcy)水平,进而降低缺血性脑损伤^[3],他汀类药物具有抑制脂肪沉积的调脂作用,可保护脑血管^[4]。但在临床用药中发现,不同的患者对药物疗效及不良反应存在个体差异,这可能与基因多态性相关^[5]。在肝脏细胞色素P450(CYP)酶系中,CYP2C19 对于氯吡格雷的代谢发挥着主要作用^[6],亚甲基四氢叶酸还原酶(MTHFR)是叶酸代谢的关键酶^[7],SLCO1B1 基因突变可引起 OATP1B1 转运他汀类药物功能降低,造成血药浓度升高^[8],不同 APOE 的基因型对他汀类药物的治疗效果差异显著^[9]。精准个体化用药已被广泛用于临床^[10]。本文采用 PCR-荧光探针方法对急性脑梗死人群进行 CYP2C19、MTHFR、SLCO1B1 和 APOE 基因位点多态性分析,从分子水平探讨 CYP2C19、MTHFR、SLCO1B1 和 APOE 基因多态性在急性脑梗死人群中的分布,以期为急性脑梗死人群合理用药提供依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2020—2022 年本院神经内科收治的急性脑梗死患者 400 例,其中男 229 例,女 171 例;年龄 37~96 岁,60~101 岁,平均年龄 68.29 岁,患者均为汉族人群,相互之间无亲缘关系。纳入标准:经 CT 或 MRI 检查,符合《各类脑血管疾病诊断要点》中的脑梗死诊断标准^[11]。排除标准:(1)严重心力衰竭及肝肾功能不全、恶性肿瘤、血液系统疾病及感染;(2)意识障碍;(3)高血压脑病、短暂性脑缺血发作、脑实质出血等。

1.2 仪器与试剂 血液基因组 DNA 提取试剂盒(天根生化科技北京有限公司),人类 CYP2C19、MTHFR、SLCO1B1 和 APOE 基因检测试剂盒(PCR-荧光探针方法)(武汉友芝友医疗科技有限公司),Light-Cycler® 480 实时荧光定量 PCR 仪(瑞士罗氏诊断产品有限公司)。

1.3 方法

1.3.1 基因组 DNA 提取 将所有研究对象的全血 200 μL,严格按照天根生化科技有限公司生产的血液 DNA 提取试剂盒说明书步骤进行操作,试剂盒使用特异性 DNA 的吸附柱、独特的缓冲系统,可获得大片

段、高纯度、稳定可靠的基因组 DNA,基因组 DNA 在-20℃以下保存,避免反复冻融。

1.3.2 CYP2C19、MTHFR、SLCO1B1 和 APOE 基因型的测定 采用武汉友芝友医疗科技有限公司 CYP2C19、MTHFR、SLCO1B1 和 APOE 基因检测试剂盒进行检测,用 CYP2C19、MTHFR、SLCO1B1 和 APOE 基因特异引物,分别加入反应液和样品 DNA 溶液,PCR 反应体系包括特异性引物和探针、内标引物和探针、dNTPs、Taq 酶、UNG 酶、PCR 缓冲液,按试剂盒说明书步骤进行变性处理和条件扩增,包括 UNG 处理、预变性、PCR 循环扩增,并在循环结束时采集荧光信号,根据荧光强度曲线,样本 ROX 通道 Ct 值≤32,有明显的扩增曲线,同批实验中弱阳性对照 FAM、VIC 通道 Ct 值≤32,有明显的扩增曲线;空白对照 FAM、VIC 通道无扩增曲线,无明显指数增长期。

1.3.3 PCR-荧光探针基因型结果 PCR-荧光探针结果显示,CYP2C19、MTHFR、SLCO1B1 和 APOE 具有遗传基因多态性。将 CYP2C19 等位基因的纯合野生型 *1/*17 型和 *17/*17 型定义为超快代谢型,*1/*1 型为快代谢型,*1/*2 型、*1/*3 型、*2/*17 型和 *3/*17 型为中间代谢型,*2/*2 型、*2/*3 型和 *3/*3 型为慢代谢型;MTHFR 第 4 个外显子第 677 位碱基发生 C 到 T 的突变,纯合突变 TT 型和杂合突变 CT 型的酶活性下降至纯合野生 CC 型的 32% 和 64%;SLCO1B1 常见的单核苷酸多态性位点 388 A>G 和 521 T>C,可定义 *1a/*1a、*1a/*1b、*1b/*1b 为正常代谢型,*1a/*5、*1a/*15、*1b/*15 为中间代谢型,*5/*5、*5/*15、*15/*15 为弱代谢型;APOE 基因具有 E2、E3、E4 3 种等位基因,根据表型不同分为 E2 型(E2/E2、E2/E3)、E3 型(E3/E3、E2/E4)、E4 型(E3/E4、E4/E4)。纯合野生型样本检测结果显示 FAM 通道(野生型)检测结果均为阳性,VIC 通道(突变型)检测结果均为阴性;杂合突变型样本检测结果显示 FAM 和 VIC 通道检测结果均为阳性;纯合突变型样本检测结果显示 FAM 通道检测结果均为阴性,VIC 通道检测结果均为阳性,结果严格根据人类 CYP2C19、MTHFR、SLCO1B1 和 APOE 基因检测试剂盒说明书进行判定见表 1。

表 1 CYP2C19、MTHFR、SLCO1B1 和 APOE 基因多态性

反应液	基因型	FAM 通道	VIC 通道
CYP2C19 * 2	CYP2C19 * 2 位点 G/G 纯合野生	Ct 值<38	Ct 值≥38,或无 Ct 值
	CYP2C19 * 2 位点 G/A 杂合突变	Ct 值<38	Ct 值<38

续表 1 CYP2C19、MTHFR、SLCO1B1 和 APOE 基因多态性

反应液	基因型	FAM 通道	VIC 通道
CYP2C19 * 3	CYP2C19 * 2 位点 A/A 合突变	Ct 值≥38,或无 Ct 值	Ct 值<38
	CYP2C19 * 3 位点 G/G 纯合野生	Ct 值<38	Ct 值≥38,或无 Ct 值
	CYP2C19 * 3 位点 G/G 纯合野生	Ct 值<38	Ct 值<38
CYP2C19 * 1	CYP2C19 * 3 位点 G/A 纯合突变	Ct 值≥38,或无 Ct 值	Ct 值<38
	CYP2C19 * 17 位点 A/A 纯合野生	Ct 值<38	Ct 值≥38,或无 Ct 值
	CYP2C19 * 17 位点 C/T 杂合突变	Ct 值<38	Ct 值<38
MTHFR C677T	CYP2C19 * 17 位点 T/T 纯合突变	Ct 值≥38,或无 Ct 值	Ct 值<38
	MTHFR 677CC 纯合野生	Ct 值<38	Ct 值≥38,或无 Ct 值
	MTHFR 677CT 杂合突变	Ct 值<38	Ct 值<38
SLCO1B1 * 1b A388G	MTHFR 677TT 纯合突变	Ct 值≥38,或无 Ct 值	Ct 值<38
	SLCO1B1 * 1b 388AA	Ct 值<38	Ct 值≥38,或无 Ct 值
	SLCO1B1 * 1b 388AG	Ct 值<38	Ct 值<38
SLCO1B1 * 5 T521C	SLCO1B1 * 1b 388GG	Ct 值≥38,或无 Ct 值	Ct 值<38
	SLCO1B1 * 5 521TT	Ct 值<38	Ct 值≥38,或无 Ct 值
	SLCO1B1 * 5 521TC	Ct 值<38	Ct 值<38
ApoE2 C526T	SLCO1B1 * 5 521CC	Ct 值≥38,或无 Ct 值	Ct 值<38
	ApoE2 526CC	Ct 值<38	Ct 值≥38,或无 Ct 值
	ApoE2 526CT	Ct 值<38	Ct 值<38
ApoE4 T388C	ApoE2 526TT	Ct 值≥38,或无 Ct 值	Ct 值<38
	ApoE4 388TT	Ct 值<38	Ct 值≥38,或无 Ct 值
	ApoE4 388TC	Ct 值<38	Ct 值<38
	ApoE4 388CC	Ct 值≥38,或无 Ct 值	Ct 值<38

1.4 统计学处理 采用 SPSS22.0 统计软件进行数据分析处理。进行群体遗传学 Hardy-Weinberg 平衡检验, $P>0.05$ 说明群体基因遗传平衡。计数资料以例数或百分比表示,组间比较采用 χ^2 检验。

2 结 果

2.1 400 例急性脑梗死患者 CYP2C19 基因多态性分布结果 对 400 例急性脑梗死患者进行 CYP2C19 基因检测,CYP2C19 基因共有 10 类基因型,本次检

测出 9 类基因型,其中氯吡格雷治疗疗效正常但出血风险增加的基因表型为超快代谢型(* 1/ * 17 型和 * 17/ * 17 型)占比 0.25%,疗效正常的快代谢表型(* 1/ * 1 型)占比 44.25%,疗效降低的基因表型(* 1/ * 2 型、* 1/ * 3 型、* 2/ * 17 型、* 3/ * 17 型)占比 45.75%,疗效较差存在氯吡格雷抵抗的基因表型(* 2/ * 2 型、* 2/ * 3 型、* 3/ * 3 型)占比 9.75%,未检出 * 1/ * 17 基因型。见表 2。

表 2 急性脑梗死组 CYP2C19 基因多态性分布[n(%)]

性别	n	* 1/ * 17	* 17/ * 17	* 1/ * 1	* 1/ * 2	* 1/ * 3	* 2/ * 17	* 3/ * 17	* 2/ * 2	* 2/ * 3	* 3/ * 3
男	231	0(0.00)	1(0.25)	106(26.50)	82(20.50)	15(5.75)	2(0.50)	1(0.25)	18(4.50)	5(1.25)	1(0.25)
女	169	0(0.00)	0(0.00)	71(17.75)	72(18.00)	3(0.75)	8(2.00)	0(0.00)	10(2.50)	4(1.00)	1(0.25)
总计	400	0(0.00)	1(0.25)	177(44.25)	154(38.50)	18(4.50)	10(2.50)	1(0.25)	28(7.00)	9(2.25)	2(0.50)

2.2 400 例急性脑梗死患者 MTHFR 基因多态性分布结果 对 400 例急性脑梗死患者进行 MTHFR 基因检测,MTHFR 基因 C677T 是最常见的突变位点,可导致 MTHFR 活性明显降低,本次检测出 MTHFR 基因 C677T 位点 CC、CT、TT 3 种基因表型,MTH-

FR 基因 C677T 位点 CT 型和 TT 型占比 78.50%,CC 型占比 21.50%。见表 3。

2.3 400 例急性脑梗死患者 SLCO1B1 基因多态性分布结果 对 400 例急性脑梗死患者进行 SLCO1B1 基因检测,SLCO1B1 基因共有 9 类基因型,本次检测

出 6 类基因型,Ⅰ类正常肌病风险且药物耐受剂量较高的野生表型(* 1a/ * 1a、* 1a/ * 1b、* 1b/ * 1b)占比 78.75%,Ⅱ类中度肌病风险且药物耐受剂量中等的杂合突变型(* 1a/ * 5、* 1a/ * 15、* 1b/ * 15)占比 19.75%,Ⅲ类高度肌病风险且药物耐受剂量较低的纯合突变型(* 5/ * 5、* 5/ * 15、* 15/ * 15)占比 1.50%,未检出 * 1a/ * 15、* 5/ * 5、* 5/ * 15 这 3 类基因型。见表 4。

2.4 400 例急性脑梗死患者 APOE 基因多态性分布结果 对 400 例急性脑梗死患者进行 APOE 基因检

测,APOE 基因共有 6 类基因型,本次检测出 6 类基因型,其中疗效较好的基因表型(E2/E2、E2/E3)占比 12.50%,疗效正常的基因表型(E2/E4、E3/E3)占比 71.75%,疗效较差的基因表型(E3/E4、E4/E4)占比 15.75%。见表 5。

表 3 急性脑梗死组 MTHFR 基因多态性分布[n(%)]				
性别	n	CC	CT	TT
男	231	59(14.75)	90(22.50)	82(20.50)
女	169	27(6.75)	86(21.50)	56(14.00)
总计	400	86(21.50)	176(44.00)	138(34.50)

表 4 急性脑梗死组 SLCO1B1 基因多态性分布[n(%)]

性别	n	* 1a/ * 1a	* 1a/ * 1b	* 1b/ * 1b	* 1a/ * 15	* 1b/ * 15	* 15/ * 15
男	231	13(3.25)	86(21.50)	87(21.75)	14(3.50)	39(9.75)	3(0.75)
女	169	14(3.50)	49(12.25)	66(16.50)	9(2.25)	17(4.75)	3(0.75)
总计	400	27(6.75)	135(33.75)	153(38.25)	23(5.75)	56(14.00)	6(1.50)

表 5 急性脑梗死组 APOE 基因多态性分布[n(%)]

性别	n	E2/E2	E2/E3	E2/E4	E3/E3	E3/E4	E4/E4
男	231	2(0.50)	29(7.25)	4(1.00)	172(43.00)	35(8.75)	1(0.25)
女	169	1(0.25)	18(4.50)	3(0.75)	108(27.00)	27(6.75)	0(0.00)
总计	400	3(0.75)	47(11.75)	7(1.75)	280(70.00)	62(15.50)	1(0.25)

3 讨 论

急性脑梗死是临床上最常见的脑卒中类型,发病率有逐年上升的趋势^[12],患病后常存在血压、血糖、血脂异常、血液流变学改变、内皮细胞炎症反应损伤等,脑血管内血液黏稠度明显升高,造成血管严重狭窄甚至完全闭塞,临床通过应用降脂药物对血脂异常进行调控,使用抗血栓药物以改善血液流变学指标、减轻炎症反应,从而尽早恢复脑组织的血液供应^[15],但是不同个体应用药物时疗效及不良反应存在较大差异,已有多项研究报道了其 与 基 因 多 态 性 存 在 明 显 关 系^[14-17],因此检测药物相关基因的多态性对于临床用药具有重要意义。

氯吡格雷能够有效抑制血小板活性,不可逆、选择性抑制血小板与二磷酸腺苷结合,阻止二磷酸腺苷介导的糖蛋白复合物活化,从而抑制血小板聚集,防止脑梗死病情恶化,是临床上得以广泛应用的抗血小板药物。氯吡格雷主要依赖于 CYP2C19 代谢生成活性代谢产物发挥抗血小板疗效,本研究发 现 急 性 脑 梗 死 人 群 中 CYP2C19 基 因 表 型 主 要 为 快 代 谢 表 型(44.25%)、中等代谢型(45.75%)和慢代谢型(9.75%),结果与研究报道的北京地区汉族人群 CYP2C19 基因多态性分布结果基本相符^[18],提示慢

代谢型在应用氯吡格雷时抗凝治疗时,存在疗效较差的可能,应联合应用或者更换其他抗凝药物^[19]。

叶酸通过抑制 Hcy 改善局部血管内皮功能,改善血液动力学指标进而降低脑血管再次栓塞,MTHFR 是 Hcy 代谢的关键酶,C677T 位点纯合突变和杂合突变的酶活性分别下降至野生型的 32%和 64%,本研究发 现 急 性 脑 梗 死 人 群 中 MTHFR 基 因 C677T 位点主要为 CT 型和 TT 型(78.50%),临床上可以增加叶酸的剂量来减少患者脑梗死的复发率。

他汀类药物是临床首选的降脂药,通过竞争性抑制 3-羟基-3 甲基戊二酰辅酶 A 还原酶降低胆固醇的生物合成,有研究显示 SLCO1B1 和 ApoE 的基因多态性与他汀类药物的疗效密切相关,最重要的不良反应是产生肌肉毒性,严重者可能发生横纹肌溶解症,有致命危险^[20]。ApoE 不同基因表型影响他汀类药物的疗效,本研究发 现 急 性 脑 梗 死 人 群 中 E2 型 和 E3 型 占 比 84.25%,提示此类患者应用他汀类药物时,更可能出现疗效较好的情况,E4 型占比 15.75%,提示此类患者应用他汀类药物时,疗效可能较差。SLCO1B1 基因是他汀类药物发生不良反应风险的决定因素,78.75%的急性脑梗死患者基因表型为Ⅰ类野生表型,此类患者在应用他汀类药物耐受剂量较高,

肌病风险正常,而有 1.50%的急性脑梗死患者基因表型为Ⅲ类纯合突变型,此类患者是临床上需要关注的对象,单独使用正常剂量的他汀类药物,可能降脂治疗效果不理想,并且存在他汀类药物的不良反应,可考虑非他汀类降脂药物(依折麦布、阿利西尤单抗、依洛尤单抗、因立司然、贝派地酸等)替代治疗或合并小剂量他汀类药物联合使用^[21]。

综上所述,本研究通过分析 400 例急性脑梗死患者 CYP2C19、MTHFR、SLCO1B1 和 APOE 基因多态性的分布,为该类人群的个体化用药提供了参考依据,以期能够为临床上合理用药、降低药物不良反应提供数据支持,实现临床的精准用药,为患者提供个体化用药方案。

参考文献

[1] KATAN M, LUFT A. Global burden of stroke[J]. *Semin Neurol*, 2018, 38(2): 208-211.

[2] 温宏峰, 王瑞彤, 李继来. 缺血性脑卒中患者阿司匹林或氯吡格雷及其联合应用抗血小板治疗的研究[J]. *临床神经病学杂志*, 2017, 26(3): 180-182.

[3] 赵文君, 郝伟华, 林文静, 等. 叶酸对缺血性脑卒中合并 H 型高血压患者的影响[J]. *中国医药导报*, 2022, 19(16): 102-108.

[4] 侯文娟. 阿托伐他汀联合阿司匹林治疗缺血性脑卒中的临床效果[J]. *临床合理用药杂志*, 2022, 15(25): 55-58.

[5] ZHONG Z X, WU H M, LI B, et al. Analysis of SLCO1B1 and APOE genetic polymorphisms in a large ethnic Hakka population in southern China[J]. *J Clin Lab Ana*, 2018, 32(6): e22408.

[6] XU J, WANG A X, WANGQIN R, et al. Efficacy of clopidogrel for stroke depends on CYP2C19 genotype and risk profile[J]. *Ann Neurol*, 2019, 86(3): 419-426.

[7] PODDAR R. Hyperhomocysteinemia is an emerging comorbidity in ischemic stroke[J]. *Exp Neurol*, 2021, 336(1): 113541.

[8] 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.

[9] 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.

[10] PATIL A S, SHENG J, DOTTERS-KATZ S K, et al. Fundamentals of clinical pharmacology with application for pregnant women[J]. *J Midwifery Womens Health*, 2017, 62(3): 298-307.

[11] 中华神经科学会全国第四届脑血管病学术会议. 各类脑血管疾病诊断要点[J]. *中华神经科杂志*, 1996, 29(6): 379.

[12] FELIX M S, LE T N P, WEI M, et al. Scoping review: health needs of the family caregivers of elderly stroke survivors[J]. *Health Soc Care Community*, 2021, 29(6): 1683-1694.

[13] 吴璇, 张新江, 段作伟. 急性脑梗死患者合并颅内未破裂动脉瘤的危险因素及早期预后分析[J]. *中华神经科杂志*, 2019, 52(4): 288-297.

[14] 席宁, 王永辉, 周静, 等. ApoE 基因多态性对缺血性脑梗死患者他汀类降脂药物治疗效果的影响[J]. *中华医学遗传学杂志*, 2022, 39(1): 94-98.

[15] RUAN H Q, ZHAN L L, WANG Z H, et al. SLCO1B1 & ApoE gene polymorphism analysis of the Li people in Hainan island and its clinical significance[J]. *Biomed Engineer*, 2021, 14(3): 130-141.

[16] WANG Y X, DU X H, ZHAO R F, et al. Association of APOE polymorphisms with lipid-lowering efficacy of statins in atherosclerotic cardiovascular disease [J]. *Ann Acad Med*, 2021, 50(6): 474-480.

[17] LIU N, YANG G H, LIU Y P, et al. Effect of cytochrome P4507A1(CYP7A1) polymorphism on lipid response to simvastatin treatment[J]. *J Cardiovasc Pharmacol*, 2020, 75(2): 168-173.

[18] 贾春地, 劭素君, 刘娜, 等. 血脂异常人群基因多态性对药物应用的意义[J]. *标记免疫分析与临床*, 2022, 29(10): 1675-1691.

[19] 彭静, 刘俊, 许慧芳, 等. 细胞色素 P4502C19 基因多态性及代谢型与 ADP 诱导的血小板聚集抑制率及氯吡格雷抵抗的关联性研究[J]. *中国临床药理学与治疗学*, 2020, 25(7): 746-751.

[20] TOURNADRE A. Statins, myalgia, and rhabdomyolysis [J]. *Joint Bone Spine*, 2020, 87(1): 37-42.

[21] 武刘芸, 尹琪楠, 韩丽珠, 等. 《2022 国际血脂专家组意见书: 他汀相关肌肉症状患者反安慰药/drucebo 效应的分布诊断与管理》解读[J]. *医药导报*, 2023, 42(6): 777-780.

(收稿日期: 2023-05-10 修回日期: 2023-10-10)