



[DOI] 10.3969/j.issn.1001-9057.2023.01.006

<http://www.lcnkzz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2023.01.006>

· 论著 ·

药物基因多态性与冠心病预后的相关性研究

薛毓琦 李慧莹 林雪 方理刚

【摘要】 目的 探讨冠心病二级预防药物的基因多态性与冠心病患者长期预后的相关性。**方法** 回顾性纳入冠心病患者 128 例,将其分为慢性冠脉综合征(CCS)组 53 例和急性冠脉综合征(ACS)组 75 例,根据生存结局再将其分为存活组 116 例和死亡组 12 例。通过电子病历系统查询所有患者的一般资料、临床资料及药物基因分型并分组进行比较。采用 Cox 单因素回归分析和 Cox 生存分析评估影响冠心病患者全因死亡的相关因素。**结果** 死亡组患者年龄高于存活组,Alb 水平低于存活组($P < 0.05$)。Cox 单因素回归分析结果显示,年龄、出院心率、超敏 C 反应蛋白(hs-CRP)、糖化血红蛋白(HbA1c)均与冠心病患者全因死亡相关;Cox 生存分析结果显示,hs-CRP、HbA1c 均与冠心病患者全因死亡相关($P < 0.05$)。ACS 组患者入院后行冠脉再灌注治疗比例及 HbA1c 水平均高于 CCS 组($P < 0.05$)。Cox 单因素回归分析结果显示,出院心率、hs-CRP 及 HbA1c 均与 ACS 患者全因死亡相关;Cox 生存分析结果显示,HbA1c 与 ACS 患者全因死亡相关($P < 0.05$)。**结论** 对于良好管理的冠心病患者,未能观察到冠心病二级预防药物的基因多态性其长期预后的相关性,炎症和血糖管理在冠心病中的作用值得深入研究。

【关键词】 CYP2D6; ADRB1; 药物基因多态性; 冠心病; 预后**【中图分类号】** R541.4**【文献标识码】** A

Correlation between gene polymorphisms of drugs and prognosis of coronary heart disease

Xue Yuqi, Li Huiying, Lin Xue, Fang Ligang. Department of Cardiology, Peking Union Medical College Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences, Beijing 100730, China

【Abstract】 Objective To explore the correlation between gene polymorphism of secondary prevention drugs of coronary heart disease and long-term prognosis of patients with coronary heart disease. **Methods** A total of 128 patients with coronary heart disease were retrospectively selected and divided into chronic coronary syndrome(CCS) group(53 cases) and acute coronary syndrome(ACS) group(75 cases). According to the survival outcome, they were divided into survival group(116 cases) and death group(12 cases). General data, clinical data and drug genotyping of patients were queried by electronic medical record system and grouped for comparison. Cox univariate regression analysis and cox survival analysis were used to evaluate the factors affecting all-cause death in patients with coronary heart disease. **Results** Age of patients in death group was higher than that in survival group, and Alb level was lower than that in survival group($P < 0.05$). Cox univariate regression analysis showed that age, discharge heart rate, high sensitive C-reactive protein(hs-CRP) and glycohemoglobin(HbA1c) were related with all-cause death in patients with coronary heart disease; cox survival analysis showed that hs-CRP and HbA1c were related with all-cause death in patients with coronary heart disease($P < 0.05$). Proportion of patients receiving coronary reperfusion therapy and HbA1c level after admission in ACS group were higher than those in CCS group($P < 0.05$). Cox univariate regression analysis showed that discharge heart rate, hs-CRP and HbA1c were related with all-cause death in ACS patients; cox survival analysis showed that HbA1c was related with all-cause death in patients with ACS($P < 0.05$). **Conclusion** To well-managed patients with coronary heart disease, correlation between gene polymorphism of secondary prevention drugs of coronary heart disease and long-term prognosis of patients with coronary heart disease is not observed. Role of inflammation and blood glucose management in coronary heart disease deserves further study.

【Key words】 CYP2D6; ADRB1; Polymorphisms in cardiovascular drug; Coronary heart disease; Prognosis

基金项目:国家“十三五”重大新药创制专项课题(2019ZX09734001)

作者单位:100730 北京,中国医学科学院北京协和医院心血管内科

通讯作者:林雪, E-mail: seeingsea@gmail.com

随着精准医疗概念推广,能否应用药物基因组学结果指导个性化用药成为临床关注热点^[1-2]。我们认为评价药物基因组学在临床中的作用应重点考察其对于临床终点的影响。CYP2D6 是影响 β 受体阻滞剂药动力学的主要代谢酶,根据代谢活性,可将其分为 4 种不同表型,慢代谢型(无 CYP2D6 活性)、中间代谢型(约 25%~50% 正常代谢水平)、正常代谢型及超快代谢型(约 250% 正常代谢水平)^[3]。荷兰皇家药剂师协会药物基因组学工作小组(DPWG)建议慢代谢型人群使用美托洛尔时减少 75% 剂量或更换其他药物(如比索洛尔),中间代谢型人群减少 50% 剂量或换药^[4-5]。 β_1 肾上腺素能受体(ADRB1)基因 c. 1165G>C 位点多态性导致 ADRB1 蛋白 389 位置有甘氨酸(Gly)和精氨酸(Arg)两种可能,继而导致 β 受体阻滞剂疗效的改变。Arg389(CC)纯合子的高血压患者应用美托洛尔后血压下降的程度是 Gly389Arg 杂合子基因型(GC)个体的 3 倍^[6]。载脂蛋白 E(ApoE)参与脂质代谢和胆固醇(TC)及甘油三酯(TG)的转运。人类 ApoE 基因存在 3 个不同的等位基因(E2、E3、E4),并已被证实可影响转录和血清 TC、TG 水平,从而改变动脉粥样硬化的进展。ApoE 基因的 E4 等位基因是我国人群患冠心病的独立危险因素^[7-8],E2 型人群口服他汀类药物疗效较好,而 E4 型疗效相对较差。以上基因多态性被证实与基因相关的治疗指标密切相关,是本研究的重点基因类型。本研究纳入在我院确诊的 128 例冠心病住院患者,对于涉及到二级预防用药的药物基因多态性进行检测,经过规范化治疗和长期随访后,评估不同药物基因与冠心病全因死亡的关系。

对象与方法

1. 对象:回顾性选取 2010 年 1 月~2011 年 2 月于我院经临床和冠状动脉(简称冠脉)造影确诊的冠心病住院患者 128 例。纳入标准:(1)症状、心电图、生化指标及冠脉造影明确诊断为心肌梗死或不稳定性心绞痛,包括 ST 段抬高或非 ST 段抬高型心肌梗死;(2)有心绞痛症状,经冠脉造影确诊为慢性冠脉综合征;(3)可保证出院后于本院或外院规律随访,规范使用冠心病二级预防药物治疗。128 例患者中男 91 例(71.1%),女 37 例(28.9%),年龄 38~84 岁,平均年龄(62 ± 10)岁;慢性冠脉综合征(CCS)53 例(41.4%,CCS 组),急性冠脉综合征(ACS)75 例[58.6%,ACS 组,其中包括急性 ST 段抬高及非 ST 段抬高型心肌梗死 30 例(23.4%),不稳定性心绞痛 45 例(35.2%)]；接受冠脉再灌注治疗 107 例(83.6%),包括经皮冠脉介入治疗(PCI)101 例(78.9%)及冠脉搭桥手术(CABG)

6 例(4.7%);中位随访时间为 104(97,108)个月,死亡 12 例(9.4%),其中死于心血管事件 5 例(3.9%),死于肿瘤 4 例(3.1%)。92 例高血压患者中,入院时使用降压药物控制血压 76 例(82.6%);48 例血糖异常患者中,入院时使用药物控制血糖 39 例(81.2%);59 例血脂异常患者中,入院时使用药物控制血脂 26 例(44.1%);所有入组患者中,出院时使用他汀类药物控制血脂 113 例(88.3%),2020 年随访时使用他汀类药物 87 例(68.0%)。根据生存结局再将 128 例患者分为存活组 116 例和死亡组 12 例。本研究经我院伦理委员会审核批准,因研究性质为回顾性研究,且纳入的患者在入院收集血样时已签署同意所捐献样本及相关信息可用于所有医学研究,因此本研究免除知情同意书。

2. 方法:根据我院电子病历系统查询所有患者一般资料及临床资料,包括年龄、性别、BMI、入院血压[收缩压(SBP)及舒张压(DBP)]、入院及出院心率、既往史、家族史(父母、兄弟姐妹患心梗或脑梗病史)、吸烟情况、入院后行冠脉再灌注治疗情况、血红蛋白(Hb)、血清白蛋白(Alb)、估算的肾小球滤过率(eGFR)、超敏 C 反应蛋白(hs-CRP)、糖化血红蛋白(HbA1c)、N 末端脑利钠肽前体(NT-proBNP)、总胆固醇(TC)、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)、载脂蛋白 A(apoA)、载脂蛋白 B(apoB)、脂蛋白 a[LP(a)]、超声心动图检查结果[左心室舒张末内径(LVDD)、左心室射血分数(LVEF)]。留存患者全血,使用基质辅助激光解吸电离飞行时间质谱法(MALDI-TOF)检测患者药物基因分型,包括 CYP2D6 基因分型(正常代谢型和中间代谢型,本人群中未检测出慢代谢型和超快代谢型)、ADRB1 基因分型(高应答组:c. 1165G>C:C,低应答组:c. 1165G>C:GC 和 c. 1165G>C:G)、ApoE 基因分型(E2 型:c. 388T>C:T 和 c. 526C>T:CT;E3 型:c. 388T>C:T 和 c. 526C>T:C;E4 型:c. 388T>C:CT 和 c. 526C>T:C)。2020 年通过门诊或电话进行随访,记录患者生存结局及死亡原因。

3. 统计学处理:应用 SPSS 23.0 软件进行统计分析。符合正态分布的计量资料 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 t 检验;不符合正态分布的计量资料以 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示,组间比较采用 Mann-Whitney U 检验;计数资料以例数和百分比表示,组间比较采用 χ^2 检验或 Fisher 精确概率检验;采用 Cox 单因素回归分析和 Cox 生存分析评估影响冠心病患者全因死亡的相关因素。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 存活组和死亡组患者一般资料及临床资料比较:死亡组患者年龄高于存活组, Alb 水平低于存活组 ($P<0.05$), 而两组患者其余指标比较差异均无统计学意义 ($P>0.05$)。见表 1。

2. 冠心病患者全因死亡的影响因素分析: *Cox* 单因素回归分析结果显示, 年龄 ($HR=1.078, 95\% CI 1.006\sim1.156, P=0.032$)、出院心率 ($HR=0.941, 95\% CI 0.896\sim0.987, P=0.013$)、hs-CRP ($HR=1.050, 95\% CI 1.020\sim1.080, P=0.001$)、HbA1c ($HR=2.419, 95\% CI 1.336\sim4.381, P=0.004$) 与均冠心病患者全因死亡相关, 而药物基因 CYP2D6 型、ADRB1 基因型、ApoE 基因型、BMI、家族史、入院后冠脉再灌注治疗、LDL-C、NT-proBNP、LVDD、LVEF 均与冠心病患者全因死亡无关 ($P>0.05$)。将以上 *Cox* 单因素回归分析中差异有统计学意义的变量进行 *Cox* 生存分析, 结果显示 hs-CRP ($HR=1.064, 95\% CI 1.020\sim1.111, P=0.004$)、HbA1c ($HR=3.778, 95\% CI 1.519\sim9.397, P=0.004$) 均与冠心病患者全因死亡相关, 而年龄、出院心率均与其全因死亡无关 ($P>0.05$)。

3. ACS 组和 CCS 组患者一般资料及临床资料比

较:ACS 组患者入院后行冠脉再灌注治疗比例及 HbA1c 水平均高于 CCS 组 ($P<0.05$), 而两组患者其余指标比较差异均无统计学意义 ($P>0.05$)。见表 2。

4. ACS 患者全因死亡的影响因素分析: *Cox* 单因素回归分析结果显示, 出院心率 ($HR=0.923, 95\% CI 0.873\sim0.976, P=0.004$)、hs-CRP ($HR=1.045, 95\% CI 1.003\sim1.088, P=0.034$) 及 HbA1c ($HR=2.661, 95\% CI 1.361\sim5.204, P=0.004$) 均与 ACS 患者全因死亡相关, 而 CYP2D6 基因型、ADRB1 基因型、ApoE 基因型均与 ACS 患者全因死亡无关 ($P>0.05$)。 *Cox* 生存分析结果显示, HbA1c 与 ACS 患者全因死亡相关 ($HR=3.017, 95\% CI 1.157\sim7.869, P=0.024$), 而 hs-CRP、出院心率均与 ACS 患者全因死亡无关 ($P>0.05$)。

讨 论

本研究分析了 128 例冠心病患者的常用二级预防用药的药物基因多态性, 并进行长达 104 个月的随访, 在一个规范治疗、长期冠心病二级预防的队列中, 未能观察到影响冠心病治疗药物, 如 β 受体阻滞剂、他汀类降脂药物的基因多态性对于患者全因死亡的影响, 也未能观察到冠脉再灌注治疗、左心功能对于预后显著影响, 但患者基线时 hs-CRP 和 HbA1c 水平与预

表 1 存活组和死亡组患者一般资料及临床资料比较 [$M(P_{25}, P_{75})$]

组别	例数	性别 (男/女)	年龄 (岁, $\bar{x}\pm s$)	BMI ($\text{kg}/\text{m}^2, \bar{x}\pm s$)	入院血压(mmHg)		心率(次/分)	
					SBP($\bar{x}\pm s$)	DBP	入院	出院
存活组	116	82/34	62 \pm 10	25.7 \pm 2.9	128 \pm 17	70(64, 80)	70(65, 78)	69(64, 75)
死亡组	12	9/3	68 \pm 6	25.0 \pm 2.3	129 \pm 23	65(59, 78)	74(64, 82)	68(63, 72)
P 值		>0.999	0.040	0.378	0.910	0.234	0.526	0.640
组别	例数	高血压病 [例, (%)]	糖尿病 [例, (%)]	高脂血症 [例, (%)]	吸烟 [例, (%)]	家族史 [例, (%)]	入院后行冠脉再 灌注治疗[例, (%)]	Hb ($\text{g}/\text{L}, \bar{x}\pm s$)
存活组	116	88(75.9)	42(36.2)	56(48.3)	42(36.2)	19(16.4)	98(84.5)	136 \pm 15
死亡组	12	4(33.3)	6(50.0)	3(25.0)	2(16.7)	2(16.7)	9(75.0)	135 \pm 18
P 值		0.739	0.364	0.124	0.217	>0.999	0.415	0.905
组别	例数	Alb (g/L)	eGFR [$\text{ml}\cdot\text{min}^{-1}\cdot(1.73\text{m}^2)^{-1}$]	hs-CRP (mg/L)	NT-proBNP (pg/ml)	HbA1c (%)	TC (mmol/L)	TG ($\text{mmol}/\text{L}, \bar{x}\pm s$)
存活组	116	41(38, 43)	94(80, 103)	1.81(0.97, 5.32)	217(57, 789)	6.3(5.8, 7.1)	3.15(1.37, 4.13)	4.14 \pm 0.90
死亡组	12	36(35, 38)	93(63, 96)	13.5(0.67, 52.74)	1467(17, 1780)	7.1(6.2, 8.9)	2.97(1.17, 4.50)	4.61 \pm 0.89
P 值		0.029	0.323	0.180	0.233	0.105	0.796	0.224
组别	例数	LDL-C ($\text{mmol}/\text{L}, \bar{x}\pm s$)	HDL-C (mmol/L)	apoA (g/L)	apoB (g/L)	LP(a) (mg/L)	LVDD (mm)	LVEF (%)
存活组	116	2.55 \pm 0.79	0.97 (0.83, 1.18)	1.21 (1.07, 1.45)	0.79 (0.68, 1.00)	113 (50, 238)	49 (43, 52)	67 (58, 71)
死亡组	12	2.43 \pm 0.73	0.91 (0.84, 1.13)	1.18 (0.99, 1.42)	0.77 (0.62, 1.11)	119 (44, 244)	49 (44, 51)	63 (56, 72)
P 值		0.648	0.601	0.767	0.837	0.730	0.885	0.765
组别	例数	CYP2D6 基因分型[例, (%)]		ADRB1 基因分型[例, (%)]		ApoE 基因分型[例, (%)]		
		正常代谢型	中间代谢型	高应答组(CC)	低应答组(GC+GG)	E2 型	E3 型	E4 型
存活组	116	85(73.3)	31(26.7)	58(50.0)	58(50.0)	13(11.2)	81(69.8)	22(19.0)
死亡组	12	9(75.0)	3(25.0)	8(66.7)	4(33.3)	0(0)	11(91.7)	1(8.3)
P 值		>0.999		0.271		0.880		

表 2 ACS 组和 CCS 组患者一般资料及临床资料比较[$M(P_{25}, P_{75})$]

组别	例数	性别 (男/女)	年龄 (岁, $\bar{x} \pm s$)	BMI ($\text{kg}/\text{m}^2, \bar{x} \pm s$)	入院血压(mmHg, $\bar{x} \pm s$)		心率(次/分)	
					SBP	DBP	入院	出院
ACS 组	75	52/23	63 \pm 11	25.5 \pm 2.8	128 \pm 19	71 \pm 13	70(63,78)	69(64,75)
CCS 组	53	39/14	61 \pm 9	25.9 \pm 2.9	129 \pm 16	74 \pm 12	72(66,78)	68(62,76)
P 值		0.601	0.452	0.448	0.752	0.223	0.235	0.590
组别	例数	高血压病 [例, (%)]	糖尿病 [例, (%)]	高脂血症 [例, (%)]	吸烟 [例, (%)]	家族史 [例, (%)]	入院后行冠脉 再灌注治疗[例, (%)]	Hb ($\text{g}/\text{L}, \bar{x} \pm s$)
ACS 组	75	52(69.3)	29(38.7)	30(40.0)	28(37.3)	14(18.7)	67(89.3)	134 \pm 16
CCS 组	53	40(75.5)	19(35.8)	29(54.7)	16(30.2)	7(13.2)	40(75.5)	138 \pm 14
P 值		0.447	0.746	0.100	0.402	0.411	0.037	0.087
组别	例数	Alb (g/L)	eGFR[$\text{ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot$ (1.73 m^2) $^{-1}, \bar{x} \pm s$]	hs-CRP (mg/L)	NT-proBNP (pg/ml)	HbA1c ($\%$, $\bar{x} \pm s$)	TC (mmol/L)	TG ($\text{mmol}/\text{L}, \bar{x} \pm s$)
ACS 组	75	39(36,43)	92 \pm 16	1.82(0.99,9.53)	374(128,1352)	6.8 \pm 1.2	2.99(1.42,4.19)	4.19 \pm 0.94
CCS 组	53	43(38,43)	88 \pm 17	1.84(0.92,4.62)	74(55,474)	6.2 \pm 0.7	3.18(1.21,4.10)	4.17 \pm 0.86
P 值		0.194	0.270	0.579	0.052	0.019	0.853	0.959
组别	例数	LDL-C ($\text{mmol}/\text{L}, \bar{x} \pm s$)	HDL-C (mmol/L)	apoA (g/L)	apoB (g/L)	LP(a) (mg/L)	LVDD (mm)	LVEF ($\%$)
ACS 组	75	2.58 \pm 0.79	0.93(0.83,1.18)	1.20(1.05,1.46)	0.80(0.67,1.13)	98(50,251)	47(43,51)	66(55,71)
CCS 组	53	2.48 \pm 0.77	0.97(0.83,1.14)	1.21(1.06,1.36)	0.78(0.66,0.87)	114(46,224)	49(46,52)	67(62,74)
P 值		0.510	0.959	0.882	0.328	0.767	0.357	0.411
组别	例数	CYP2D6 基因分型[例, (%)]		ADRB1 基因分型[例, (%)]		ApoE 基因分型[例, (%)]		
		正常代谢型	中间代谢型	高应答组(CC)	低应答组(CC + GG)	E2 型	E3 型	E4 型
ACS 组	75	57(76.0)	18(24.0)	38(50.7)	37(49.3)	5(6.7)	52(69.3)	18(24.0)
CCS 组	53	37(69.8)	16(30.2)	28(52.8)	25(47.2)	8(15.1)	40(75.5)	5(9.4)
P 值		0.435		0.809		0.051		

后相关。

既往文献中基于药物基因多态性与预后相关的研究较少,有限的研究均来源于心力衰竭患者。目前研究均着重于药物基因分型对其特定治疗靶点的影响,如与 β 受体阻滞剂治疗反应相关的 CYP2D6 和 ADRB1 均在观察其对心率和血压的影响。有研究结果表明,CYP2D6 基因型是美托洛尔治疗后心率反应的最重要预测因子之一^[9]。在等剂量美托洛尔治疗中,与正常代谢型相比,CYP2D6 慢代谢型和中间代谢型患者心率下降幅度更大。但对于 CYP2D6 基因型与血压方面的关系,既往研究结果并不一致^[10-12]。CYP2D6 基因型在心力衰竭预后的研究均为阴性结果。MERIT-HF 是一项美托洛尔干预心力衰竭患者的研究,在其药物基因多态性子研究中,CYP2D6 基因型与患者死亡及住院率结局无关^[13]。在另一项关于射血分数减低的心力衰竭患者的研究中,CYP2D6 基因型与心力衰竭药物需求及最终每日使用美托洛尔剂量无关^[14]。结合既往文献及本研究结果,认为仅从 CYP2D6 基因型多态性就能够影响患者远期预后的猜想过于乐观。

ADRB1 基因突变与疾病预后关系的研究较多,包括缺血性心脏病、高血压、心力衰竭等在内的许多研究均表明,携带 Arg389 纯合子基因型的患者使用 β 受体阻滞剂后疗效更佳。这些研究结果指出,Arg389 纯合子型或 Ser49-Arg389 单倍型与心血管不良事件风险相

关,而 β 受体阻滞剂治疗在很大程度上降低了这种风险^[15-16]。在 ADRB1 基因型与心力衰竭预后方面,有几项研究得到了阳性结果。使用卡维地洛治疗射血分数减低、纽约心脏病协会(NYHA)心功能 II ~ IV 级心力衰竭患者的研究结果表明,Arg389 携带者较 Gly389 纯合子型更能够改善 LVEF^[17]。也有研究证实,在射血分数减低的心力衰竭患者中使用 β 受体阻滞剂情况下,389 位密码子上的 ADRB1 基因型与改善全因死亡率存在显著相关性^[18-19]。本研究未能发现 ADRB1 基因型与冠心病患者预后的相关性,可能是因为心力衰竭的心率控制是治疗重点,而冠心病患者在临床中的心率管理不如心力衰竭患者严格。此外,本研究中出现 Arg389 纯合子突变患者仅有 10 例,死亡组没有该突变类型患者,因此样本量较小,有可能是本研究未观察到阳性结果的原因之一。

基于本研究结果和既往文献,我们可谨慎地推测即使存在药物基因型的差异,仍不足以对已完善冠脉再灌注及二级预防治疗的患者产生远期预后影响。临床上医生以药物靶剂量、心率和适宜血压作为指标,调定二级预防药物的使用,也是一种有效方法。本研究未观察到一些常见影响冠心病预后的指标^[20],如冠脉再灌注治疗对于冠心病患者的影响^[21],可能是因为本研究为回顾性观察研究,临床上已根据患者的病情选择了最合适和及时的治疗措施,因此难以对患者的长

期预后产生影响。

本研究中,hs-CRP 与 HbA1c 水平无论在哪个亚组的分析中均与预后相关,提示在目前治疗水平下,在冠心病治疗初期,患者整体的炎症状态及血糖水平是影响长期预后的因素。炎症在冠心病斑块的形成和进展中均起核心作用^[22],若心肌不能获得完全修复,会留下疤痕,心脏进入重构阶段^[23]。hs-CRP 水平与冠心病预后相关,也佐证了炎症在冠心病中的重要作用。二级预防中仅他汀类药物具有一定程度的抗炎作用^[24],从本研究来看,似乎这种作用并不足够。近年来已有临床研究证实系统性给予抗炎制剂(如抗 IL-1 β 的单克隆抗体卡那单抗)可进一步降低冠心病患者的死亡率^[25]。血糖与冠心病预后的关系较复杂,不仅涉及血糖目标的控制,还需要包括理解不同降糖药物的机理和对心血管系统的益处与不良反应,这也提示我们血糖水平与冠心病预后的关系仍需要更多研究。目前国外多个协会共识建议在高危冠心病患者中使用胰高血糖素样肽-1 (GLP-1) 受体激动剂或钠-葡萄糖协同转运蛋白 2 (SGLT2) 抑制剂以改善患者结局^[26]。

本研究为回顾性研究,因此研究结论不能提供因果关系,且为单中心小样本研究,终点事件出现较少,与心血管不良事件相关如 Arg389 纯合子型、ApoE 的 E4 等位基因在死亡组中观察量较小,可能为本研究未得出阳性结果的原因之一,因此需要前瞻性大规模的临床研究验证本研究结论。此外,因为是回顾性研究,未能获得患者在随诊过程中的生命体征,如血压、心率等信息,无法验证影响 β 受体阻滞剂代谢的 CYP2D6 和 ADRB1 是否会对患者的临床指标造成影响。

综上,在对于良好管理的冠心病患者的长期预后与药物基因多态性的研究中,未能观察到涉及冠心病的常用药物与患者预后的相关性,冠心病合并的炎症和血糖管理在临床中的作用值得深入研究。在新概念、新技术层出不穷的时代,客观评价这些概念和技术对临床的影响非常重要。

参 考 文 献

- [1] 智丽霞,王康,杨慧宇. 冠心病患者 SLC01B1 基因多态性分布研究[J]. 中国医药,2022,17(1):6-9.
- [2] 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.
- [3] 张艳双,才艺,赵晓杰,等. 冠心病患者 CYP2C19 基因快代谢型与氯吡格雷抵抗作用研究[J]. 临床军医杂志,2021,49(10):1144-1146.
- [4] Swen JJ, Nijenhuis M, De Boer A, et al. Pharmacogenetics: from bench to byte-an update of guidelines[J]. Clin Pharmacol Ther, 2011, 89(5):662-673.
- [5] Caudle KE, Sangkuhl K, Whirl-Carrillo M, et al. Standardizing CYP2D6 Genotype to Phenotype Translation: Consensus Recommendations from the Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium and Dutch Pharmacogenetics Working Group[J]. Clin Transl Sci, 2020, 13(1):116-124.
- [6] Wang H, Liu J, Liu K, et al. beta1-adrenoceptor gene Arg389Gly polymorphism and essential hypertension risk in general population: a meta-analysis[J]. Mol Biol Rep, 2013, 40(6):4055-4063.
- [7] Zhong Z, Wu H, Ye M, et al. Association of APOE Gene Polymorphisms with Cerebral Infarction in the Chinese Population[J]. Med Sci Monit, 2018, 24:1171-1177.
- [8] Wu H, Huang Q, Yu Z, et al. The SNPs rs429358 and rs7412 of APOE gene are association with cerebral infarction but not SNPs rs2306283 and rs4149056 of SLC01B1 gene in southern Chinese Hakka population[J]. Lipids Health Dis, 2020, 19(1):202.
- [9] Hamadeh IS, Langaee TY, Dwivedi R, et al. Impact of CYP2D6 polymorphisms on clinical efficacy and tolerability of metoprolol tartrate[J]. Clin Pharmacol Ther, 2014, 96(2):175-181.
- [10] Fux R, Morike K, Prohmer AM, et al. Impact of CYP2D6 genotype on adverse effects during treatment with metoprolol: a prospective clinical study[J]. Clin Pharmacol Ther, 2005, 78(4):378-387.
- [11] Kirchheiner J, Heesch C, Bauer S, et al. Impact of the ultrarapid metabolizer genotype of cytochrome P450 2D6 on metoprolol pharmacokinetics and pharmacodynamics[J]. Clin Pharmacol Ther, 2004, 76(4):302-312.
- [12] Yuan H, Huang Z, Yang G, et al. Effects of polymorphism of the beta (1) adrenoceptor and CYP2D6 on the therapeutic effects of metoprolol[J]. J Int Med Res, 2008, 36(6):1354-1362.
- [13] White HL, De Boer RA, Maqbool A, et al. An evaluation of the beta-1 adrenergic receptor Arg389Gly polymorphism in individuals with heart failure: a MERIT-HF sub-study[J]. Eur J Heart Fail, 2003, 5(4):463-468.
- [14] Terra SG, Pauly DF, Lee CR, et al. beta-Adrenergic receptor polymorphisms and responses during titration of metoprolol controlled release/extended release in heart failure[J]. Clin Pharmacol Ther, 2005, 77(3):127-137.
- [15] La Rosee K, Huntgeburth M, Rosenkranz S, et al. The Arg389Gly beta1-adrenoceptor gene polymorphism determines contractile response to catecholamines[J]. Pharmacogenetics, 2004, 14(11):711-716.
- [16] Liu J, Liu ZQ, Tan ZR, et al. Gly389Arg polymorphism of beta1-adrenergic receptor is associated with the cardiovascular response to metoprolol[J]. Clin Pharmacol Ther, 2003, 74(4):372-379.
- [17] Metra M, Covolo L, Pezzali N, et al. Role of beta-adrenergic receptor gene polymorphisms in the long-term effects of beta-blockade with carvedilol in patients with chronic heart failure[J]. Cardiovasc Drugs Ther, 2010, 24(1):49-60.
- [18] Fiuzat M, Neely ML, Starr AZ, et al. Association between adrenergic receptor genotypes and beta-blocker dose in heart failure patients: analysis from the HF-ACTION DNA substudy[J]. Eur J Heart Fail, 2013, 15(3):258-266.
- [19] Beta-Blocker Evaluation of Survival Trial I, Eichhorn EJ, Domanski MJ, et al. A trial of the beta-blocker bucindolol in patients with advanced chronic heart failure[J]. N Engl J Med, 2001, 344(22):1659-1667.
- [20] Robertson JO, Ebrahimi R, Lansky AJ, et al. Impact of cigarette smoking on extent of coronary artery disease and prognosis of patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: an analysis from the A-CUITY Trial (Acute Catheterization and Urgent Intervention Triage Strategy)[J]. JACC Cardiovasc Interv, 2014, 7(4):372-379.
- [21] Baine KR, Alemany W, Armstrong PW, et al. Long-Term Outcomes of Complete Revascularization With Percutaneous Coronary Intervention in Acute Coronary Syndromes[J]. JACC Cardiovasc Interv, 2020, 13(13):1557-1567.
- [22] Li H, Sun K, Zhao R, et al. Inflammatory biomarkers of coronary heart disease[J]. Front Biosci (Schol Ed), 2018, 10(1):185-196.
- [23] Frangiannis NG. Cardiac fibrosis: Cell biological mechanisms, molecular pathways and therapeutic opportunities[J]. Mol Aspects Med, 2019, 65:70-99.
- [24] Gevanini GR, Libby P. Atherosclerosis and inflammation: overview and updates[J]. Clin Sci (Lond), 2018, 132(12):1243-1252.
- [25] Ridker PM, Everett BM, Thuren T, et al. Antiinflammatory Therapy with Canakinumab for Atherosclerotic Disease[J]. N Engl J Med, 2017, 377(12):1119-1131.
- [26] Arnold SV, Bhatt DL, Barsness GW, et al. Clinical Management of Stable Coronary Artery Disease in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus: A Scientific Statement From the American Heart Association[J]. Circulation, 2020, 141(19):e779-e806.

(收稿日期:2022-06-22)

(本文编辑:周三凤)