

洛沙坦的药物基因组学研究进展

王丽萍, 宋金春*

武汉大学人民医院 药学部, 湖北 武汉 430060

摘要: 洛沙坦是常用的血管紧张素 II 受体拮抗剂, 在治疗高血压等心血管疾病中具有重要作用, 临床实践发现不同个体对洛沙坦的反应差异大, 研究表明遗传因素是导致洛沙坦疗效产生个体差异的重要因素之一。主要对洛沙坦基因遗传多态性的研究进展进行综述。

关键词: 洛沙坦; 降血压药物; 基因遗传多态性

中图分类号: R966 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2019)04-1257-06

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2019.04.079

Research progress on pharmacogenomics of losartan

WANG Li-ping, SONG Jin-chun

Department of Pharmacy, Renmin Hospital of Wuhan University, Wuhan 430060, China

Abstract: Losartan is a common angiotensin II receptor antagonist which plays an important role in antihypertension. However, it is found that different patients had different responses after taking losartan in clinical practice. Genetic factor may be one of explanation of this phenomenon. Now, research progress on genetic polymorphism of losartan is reviewed in this paper.

Key words: losartan; antihypertensive drugs; genetic polymorphism

洛沙坦是第 1 个可口服的具有高亲和力、选择性的血管紧张素 II (Ang II) 受体拮抗剂, 常用于治疗高血压和心力衰竭^[1]。洛沙坦吸收迅速, 生物利用度约为 33%, 与食物同时服用可使洛沙坦的吸收速度和药时曲线下面积降低 10%^[2]; 体内血浆蛋白结合率高, 达 98.6%以上; 约 14%的洛沙坦在体内主要由 CYP2C9 酶代谢, 将咪唑环上的 5-羟甲基转化为醛基中间代谢产物, 最终氧化为羧酸, 成为活性羧酸代谢产物 E-3174, 见图 1, 它的效价比洛沙坦高 10~40 倍, 具有更长的半衰期(可达 6~9 h), 从而发挥更大的药效^[3-6]; 洛沙坦和其代谢产物 E-3147 主要通过肾脏排泄, 肾脏清除率分别约为 75、25 mL/min^[4]。洛沙坦作为治疗高血压的常用药物, 临床使用广泛, 疗效良好, 但很多因素可对其的疗效发挥产生影响, 如种族、年龄、性别、生理、病理、饮食、药物剂型等, 其中遗传因素是十分重

要的影响因素。

1 与药动学相关的基因多态性

1.1 P-糖蛋白 (P-gp)

P-gp 是转运外源性物质的膜蛋白, 由位于染色体 7q21.1 上的基因 ABCB1 编码, 在人体内分布广泛。在体外实验中发现, 洛沙坦是 P-gp 的底物^[7]。3435C>T 是其常见的点突变。Yasar 等^[8]以受试者的代谢酶 CYP2C9 为野生型的前提下进行了试验, 发现 CC、CT、TT 基因型携带者之间的洛沙坦和 E-3174 尿液浓度没有显著性差异, 即 3435C>T 基因多态性不影响洛沙坦的分布。

1.2 细胞色素氧化酶 P450 (CYP450)

CYP450 是人类肝脏中重要的药物代谢酶系统, 可代谢多种内源性、外源性物质, 主要由 CYP1、CYP2、CYP3 等超家族组成。CYP2C9 是 CYP2C 亚家族中的一种同工酶, 由位于染色体 10q24 上的

收稿日期: 2019-01-02

作者简介: 王丽萍, 女, 研究方向为临床药理学和遗传药理学。E-mail: lpwang2009@163.com

*通信作者 宋金春, 教授, 硕士生导师。E-mail: songjc1234@126.com

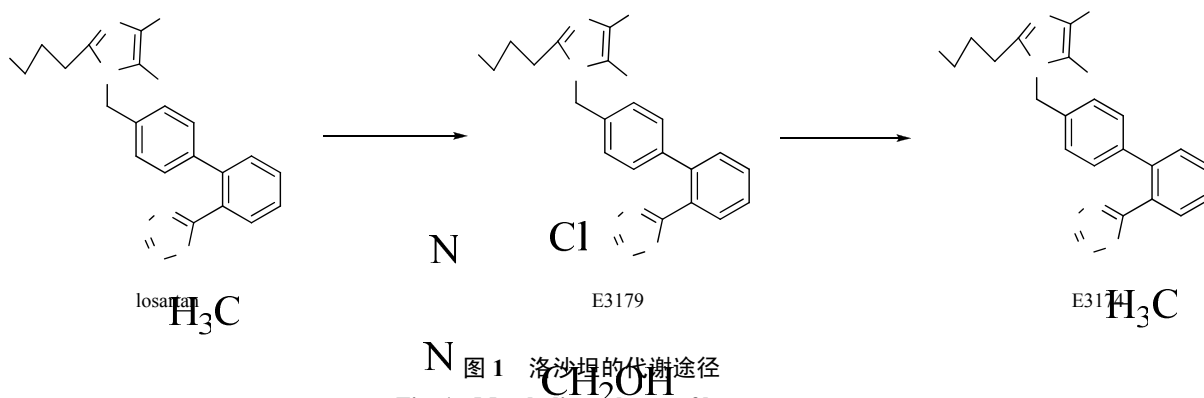


Fig. 1 Metabolic pathway of losartan

CYP2C9 基因编码,在多种治疗药物的代谢过程中起关键作用^[9]。已发现约 30 种非同义突变,其中 CYP2C9*2 和*3 是研究最多的等位基因。Yasar 等^[10]发现瑞典健康受试者单次服用 50 mg 洛沙坦,搜集 24 h 的血样,CYP2C9*1/*3 和 CYP2C9*2/*3 基因型携带者的曲线下面积 AUC_{losartan} 、 $AUC_{\text{E-3174}}$ 分别是 CYP2C9*1/*1 基因型携带者的 2、3 倍。CYP2C9*3/*3 基因型携带者的 AUC_{losartan} 、 $AUC_{\text{E-3174}}$ 是 CYP2C9*1/*1 基因型携带者的 30 倍,搜集 8 h 尿液发现,CYP2C9*3/*3 基因型携带者的尿液中洛沙坦/E-3174 的代谢率比 CYP2C9*1/*1 基因型携带者高 40 倍;Bae 等^[11]、Cabaleiro 等^[12]和 Sandberg 等^[13]证实了此观点,Babaoglu 等^[14]不仅认为*2、*3 等位基因均可将洛沙坦转化为其活性代谢产物 E-3174 能力变低,对 CYP2C9 酶活性的发挥有重要作用,而且认为*3 等位基因是影响 CYP2C9 酶活性至关重要的基因突变位点。Sekino 等^[15]不仅证实了*3 等位基因对洛沙坦药动学参数的改变趋势,也从药物效应学角度验证了野生型携带者服用洛沙坦后降低收缩压、舒张压的效果优于 CYP2C9*1/*3 基因型携带者的观点。随后,Joy 等^[16]发现高加索慢性肾病患者服用洛沙坦超过 6 个月后,携带有 CYP2C9*1/*1 基因型的原发性肾病患者的尿蛋白的排泄情况改进状况和继发性肾病患者的收缩压、舒张压的改变比*2、*3 等位基因患者好。Lajer 等^[17]印证了此观点。然而, Lee 等^[18]认为 CYP2C9 基因型与洛沙坦的药动学参数之间没有显著性差异。可见,大多数研究认为*2、*3 等位基因可降低 CYP2C9 酶的代谢活性,且*3 等位基因是影响 CYP2C9 酶活性至关重要的基因突变位点。*2、*3 等位基因对洛沙坦的药动学、药效学的影响在不同临床试验中结果不同,这与多种因素有关,如种族差异、其他未

列入临床试验的基因突变以及不同的胃滞留给药系统。韩国人的 CYP2C9 基因型对 CYP2C9 代谢酶差异的解释贡献率约为 26.6%,而瑞典人则约为 40%,这就要求在进行特定人群给药剂量优化、个体化给药方案制定过程中考虑种族因素^[19];在设计临床试验时,研究者不能将所有相关基因突变位点纳入考虑,可能会忽视某些对洛沙坦的药动学参数改变具有争议的突变位点,如 IVS8-109A>T,也会出现相同等位基因在不同临床试验中对洛沙坦的药动学影响不同^[20-21];使用不同的胃滞留给药系统对其药动学也会产生不同的作用^[3]。

除了常见的*2、*3 等位基因,科学研究者还研究了 CYP2C9 的其他突变。研究认为,*5、*6、*13 等位基因降低了 CYP2C9 代谢酶的活性,将洛沙坦转化为活性代谢产物的能力低^[22-24]。值得一提的是,CYP2C9 基因多态性不仅影响洛沙坦的药动学参数,也可能对其药效学的改变发挥一定作用^[15-17],尽管有研究认为不同等位基因对 CYP2C9 对洛沙坦的药效学影响没有显著性差异^[25],可能是由于受试者本身除了服用洛沙坦外还服用其他降压药所致^[26]。

1.3 尿酸转运体 1 (URAT1)

由于经过肾脏从尿液排泄,洛沙坦被认为可减轻利尿剂所致的高尿酸血症,而 URAT1 是目前唯一与洛沙坦降低血尿酸有关的转运体。URAT1 由位于人体染色体 11q13 的 SLC22A12 基因编码,是一种重要的参与尿酸有机阴离子非电压依赖性交换的有机阴离子转运蛋白。Sun 等^[27]发现 101 名高血压高尿酸患者服用 2 周洛沙坦,携带有 rs3825016(C>T)或/和 rs1529909 (T>C) 点突变的受试者降低血尿酸的程度明显大于野生型携带者 ($P<0.01$),这提示这两个点突变影响了洛沙坦的尿酸排泄过程,是洛沙坦促进尿酸排泄的重要遗传因素。

2 与药效学相关的基因多态性

2.1 肾素

肾素由位于染色体 1q21.3-32.3 上的 REN 基因编码,肾素催化是促进血管紧张素原转化为血管紧张素 I 的级联反应中的第一步,也是最关键的限速步骤。降压药的疗效发挥程度取决于患者的血浆肾素水平^[28]。目前常见的 REN 突变位点是-5312T>C。Moore 等^[29]研究发现,T 等位基因携带者服用 100 mg/d 洛沙坦后夜间血压的降低程度约是 CC 基因型携带者的 2 倍。提示该点突变对高血压患者个体化给药方案的制定具有重要作用。

2.2 1 型血管紧张素 II 受体 (AT1R)

AT1R 分布广泛,在血管平滑肌、心肌以及肾脏、肾上腺等中都有表达,由位于染色体 3q21-25 上的 AT1R 基因编码,可调节血管紧张素 II,从而对血管收缩、升压反应、钠离子转运和醛固酮分泌发挥重要作用^[30-31]。目前研究较多的突变位点是位于 3'端非翻译区的 1166A>C 点突变。Miller 等^[32]研究发现,健康高加索人单次服用 25 mg 洛沙坦 AC 或 CC 基因型携带者使用洛沙坦后可增加肾小球滤过率 (GFR),降低平均动脉压 (MAP),但不影响 AA 基因型携带者的上述参数;另外,AA 基因型携带者的醛固酮对洛沙坦的应答变迟钝。然而,Spiering 等^[33]对高血压高加索患者进行为期 7 d 的高盐或低盐饮食,不同的低盐或高盐饮食对不同基因型携带者对洛沙坦疗效也产生影响。在低盐饮食时,AA 基因型和 CC 基因型携带者服用洛沙坦后,收缩压 (SBP)、舒张压 (DBP) 没有显著性差异,但在给与高盐饮食后,AA 基因型携带者服用洛沙坦后,其 SBP、DBP 和 MAP 的下降程度分别是 CC 基因型携带者的 6、3.5、5 倍。Diez 等^[34]发现,未服用过降血压药的高血压患者服用为期 1 年的 50~100 mg/d 洛沙坦,AA 型高血压患者服用洛沙坦后 1 型前胶原前肽 (P1P) 下降水平是 AC/CC 型患者的 21 倍。Sookoian 等^[35]发现,肝硬化门静脉高压患者服用为期 12 周的 25 mg/d 洛沙坦后,AA 基因型患者的肝静脉压力梯度 (HVPG) 下降程度是 AC/CC 基因型患者的 13.5 倍;且 AA 基因型患者对洛沙坦的应答率是 AC/CC 基因型的 5.3 倍。因此,大多研究认为 AA 纯合子携带者对洛沙坦的应答好。

2.3 血管紧张素转化酶 (ACE)

ACE 由位于染色体 17q23.3 上的 ACE 基因编码,可将 Ang I 转化为 Ang II,从而发挥血管收缩、

调节血压、电解质平衡和醛固酮的分泌,在肾素-血管紧张素-醛固酮 (RAAS) 系统中其关键作用,分布于全身各组织中,以血管内皮细胞、肾上腺细胞刷状缘分布最多^[36-37]。ACE 基因目前研究较多的是位于其第 16 内含子存在插入与缺失一段 287 bp Alu 序列而呈现多态性,缺失此 287bp 序列即为 D 型,存在此 287 bp 序列即为 I 型^[38]。就基因多态性对 ACE 活性的影响而言,Rahimi 等^[39]发现,库尔德 2 型糖尿病性患者服用为期 3~5 年的 12.5~50 mg 洛沙坦,携带有 II 基因型的大量白蛋白尿患者使用洛沙坦对 ACE 活性的疗效好于 DD 基因型携带者 (46 vs 77.9 IU/L);对携带相同 DD 基因型患者而言,洛沙坦对 ACE 活性的疗效的大量白蛋白尿患者好于正常白蛋白尿患者 (77.9 vs 109.0 IU/L);但都没有显著性差异;Felehgari 等^[40]验证了上述观点。Nordestgaard 等^[41]认为 DD 基因型高血压左心室肥大患者的血浆 ACE 活性比 II 基因型携带者高 50%,但基因型不能影响血压和心率、心血管终点事件的降低以及洛沙坦的疗效。在肾脏的保护作用、左心室增大、血管收缩等方面,洛沙坦在 II 和 DD 基因型携带者中起到的作用相似^[42-45];在血红蛋白水平的影响上,洛沙坦在 DD 基因型携带者与非 DD 基因型携带者中所起作用也相似^[46]。因此,大多数研究认为,D 等位基因携带者与 I 等位基因携带者相比,心肌血管紧张素转化酶水平更高,发生左心室肥大风险更高,DD 基因型携带者与 II 基因型携带者相比,更易将 Ang I 转化为 Ang II,具有更高的 ACE 浓度^[42, 47],但对洛沙坦的疗效没有显著性差异,只有 Parving 等^[48]认为基因型与洛沙坦疗效差异有关,这还需更深入的研究证实。

2.4 丝氨酸苏氨酸激酶 39 (STK39)

STK39 由位于染色体 2q24.3 上的 STK39 基因编码,是高血压的新的易感基因,它的基因多态性通过影响 STK39 的表达量,进而调节肾脏中 Na^+ 的分泌^[49]。其中,单核苷酸多态位点 rs6749447 与洛沙坦的疗效有关。Donner 等^[50]发现,TT 基因型高血压患者服用洛沙坦后收缩压降低程度是 G 等位基因携带者的 1.5 倍,而 TT、TG 基因型高血压患者的舒张压降低程度分别是 GG 基因型携带者的 2.0、1.4 倍。

3 结语

洛沙坦在临床中广泛应用于原发性高血压的治疗中,疗效好,但在治疗过程中可能出现疗效不可

预知性、个体差异等。研究者对于基因多态性的研究致力于改变临床用药的经验给药模式,强调药物反应的个体差异,帮助不同药物基因型患者选择最适合的饮食方式、药物、剂量、剂型和给药方式,指导患者合理用药。随着个体化用药在临床的不断推广以及遗传药理学的不断深入研究,精准医学成为常态的临床医疗模式。本文仅以洛沙坦为例,介绍了与洛沙坦相关的遗传药理学的研究进展,对今后洛沙坦实现一人一量的个体化给药模式有一定借鉴意义。

参考文献

- [1] Timmermans P, Wong P C, Chiu A T, *et al.* Angiotensin II receptors and angiotensin II receptor antagonists [J]. *Pharmacol Rev*, 1993, 45(2): 205-251.
- [2] Simpson K L, McClellan K J. Losartan: a review of its use, with special focus on elderly patients [J]. *Drugs Aging*, 2000, 16(3): 227-250.
- [3] Chen R N, Ho H O, Yu C Y, *et al.* Development of swelling/floating gastroretentive drug delivery system based on a combination of hydroxyethyl cellulose and sodium carboxymethyl cellulose for Losartan and its clinical relevance in healthy volunteers with CYP2C9 polymorphism [J]. *Eur J Pharm Sci*, 2010, 39(1/3): 82-89.
- [4] Lo M W, Goldberg M R, Mccrea J B, *et al.* Pharmacokinetics of losartan, an angiotensin II receptor antagonist, and its active metabolite EXP3174 in humans [J]. *Clin Pharmacol Ther*, 1995, 58(6): 641-649.
- [5] Sandwall P, Lo M W, Jonzon B, *et al.* Lack of polymorphism of the conversion of losartan to its active metabolite E-3174 in extensive and poor metabolizers of debrisoquine (cytochrome P450 2D6) and mephenytoin (cytochrome P4502C19) [J]. *Eur J Clin Pharmacol*, 1999, 55(4): 279-283.
- [6] McCrea J B, Cribb A, Rushmore T, *et al.* Phenotypic and genotypic investigations of a healthy volunteer deficient in the conversion of losartan to its active metabolite E-3174 [J]. *Clin Pharmacol Ther*, 1999, 65(3): 348-352.
- [7] Soldner A, Benet L Z, Mutschler E, *et al.* Active transport of the angiotensin-II antagonist losartan and its main metabolite EXP 3174 across MDCK-MDR1 and Caco-2 cell monolayers [J]. *Br J Pharmacol*, 2000, 129(6): 1235-1243.
- [8] Yasar U, Babaoglu M O, Bozkurt A. Disposition of a CYP2C9 phenotyping agent, losartan, is not influenced by the common 3435C > T variation of the drug transporter gene ABCB1 (MDR1) [J]. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*, 2008, 103(2): 176-179.
- [9] Miners J O, Birkett D J. Cytochrome P4502C9: an enzyme of major importance in human drug metabolism [J]. *Br J Clin Pharmacol*, 1998, 45(6): 525-538.
- [10] Yasar U, Forslund-Bergengren C, Tybring G, *et al.* Pharmacokinetics of losartan and its metabolite E-3174 in relation to the CYP2C9 genotype [J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2002, 71(1): 89-98.
- [11] Bae J W, Choi C I, Kim M J, *et al.* Frequency of CYP2C9 alleles in Koreans and their effects on losartan pharmacokinetics [J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2011, 32(10): 1303-1308.
- [12] Cabaleiro T, Román M, Ochoa D, *et al.* Evaluation of the relationship between sex, polymorphisms in CYP2C8 and CYP2C9, and pharmacokinetics of angiotensin receptor blockers [J]. *Drug Metab Dispos*, 2013, 41(1): 224-229.
- [13] Sandberg M, Johansson I, Christensen M, *et al.* The impact of CYP2C9 genetics and oral contraceptives on cytochrome P4502C9 phenotype [J]. *Drug Metab Dispos*, 2004, 32(5): 484-489.
- [14] Babaoglu M O, Yasar U, Sandberg M, *et al.* CYP2C9 genetic variants and losartan oxidation in a Turkish population [J]. *Eur J Clin Pharmacol*, 2004, 60(5): 337-342.
- [15] Sekino K, Kubota T, Okada Y, *et al.* Effect of the single CYP2C9*3 allele on pharmacokinetics and pharmacodynamics of losartan in healthy Japanese subjects [J]. *Eur J Clin Pharmacol*, 2003, 59(8/9): 589-592.
- [16] Joy M S, Dornbrook-Lavender K, Blaisdell J, *et al.* CYP2C9 genotype and pharmacodynamic responses to losartan in patients with primary and secondary kidney diseases [J]. *Eur J Clin Pharmacol*, 2009, 65(9): 947-953.
- [17] Lajer M, Tarnow L, Andersen S, *et al.* CYP2C9 variant modifies blood pressure-lowering response to losartan in Type 1 diabetic patients with nephropathy [J]. *Diabet Med*, 2007, 24(3): 323-325.
- [18] Lee C R, Pieper J A, Hinderliter A L, *et al.* Losartan and E3174 pharmacokinetics in cytochrome P4502C9*1/*1,*1/*2, and*1/*3 individuals [J]. *Pharmacotherapy*, 2003, 23(6): 720-725.
- [19] Hatta F H M, Lundblad M, Ramsjö M, *et al.* Differences in CYP2C9 genotype and enzyme activity between Swedes and Koreans of relevance for personalized medicine: role of ethnicity, genotype, smoking, age, and sex [J]. *OMICS*, 2015, 19(6): 346-353.
- [20] Dorado P, Gallego A, Peñas-Lledó E, *et al.* Relationship between the CYP2C9 IVS8-109A > T polymorphism and high losartan hydroxylation in healthy Ecuadorian volunteers [J]. *Pharmacogenomics*, 2014, 15(11): 1417-1421.
- [21] Hatta F H, Teh L K, Helldén A, *et al.* Search for the

- molecular basis of ultra-rapid CYP2C9-catalysed metabolism: relationship between SNP IVS8-109A > T and the losartan metabolism phenotype in Swedes [J]. *Eur J Clin Pharmacol*, 2012, 68(7): 1033-1042.
- [22] Allabi A C, Gala J L, Horsmans Y, et al. Functional impact of CYP2C*5, CYP2C9*6, CYP2C9*8, and CYP2C9*11 *in vivo* among black Africans [J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2004, 76(2): 113-118.
- [23] Li Z, Wang G, Wang L S, et al. Effects of the CYP2C9*13 allele on the pharmacokinetics of losartan in healthy male subjects [J]. *Xenobiotica*, 2009, 39(10): 788-793.
- [24] Bae J W, Choi C I, Lee H I, et al. Effects of CYP2C9*1/*3 and *1/*13 on the pharmacokinetics of losartan and its active metabolite E-3174 [J]. *Int J Clin Pharmacol Ther*, 2012, 50(9): 683-689.
- [25] Yin T, Maekawa K, Kamide K, et al. Genetic variations of CYP2C9 in 724 Japanese individuals and their impact on the antihypertensive effects of losartan [J]. *Hypertens Res*, 2008, 31(8): 1549-1557.
- [26] Donner K M, Hiltunen T P, Suonsyrja T, et al. CYP2C9 genotype modifies activity of the renin-angiotensin-aldosterone system in hypertensive men [J]. *J Hypertens*, 2009, 27(10): 2001-2009.
- [27] Sun H, Qu Q, Qu J, et al. URAT1 gene polymorphisms influence uricosuric action of losartan in hypertensive patients with hyperuricemia [J]. *Pharmacogenomics*, 2015, 16(8): 855-863.
- [28] Laragh J H. Vasoconstriction-volume analysis for understanding and treating hypertension: the use of renin and aldosterone profiles [J]. *Am J Med*, 1973, 55(3): 261-274.
- [29] Moore N, Dicker P, O'Brien J K, et al. Renin gene polymorphisms and haplotypes, blood pressure, and responses to renin-angiotensin system inhibition [J]. *Hypertension*, 2007, 50(2): 340-347.
- [30] Griendling K K, Alexander R W. The angiotensin (AT(1)) receptor [J]. *Semin Nephrol*, 1993, 13(6): 558-566.
- [31] Martinez-Rodriguez N, Posadas-Romero C, Cardoso G, et al. Association of angiotensin II type 1-receptor gene polymorphisms with the risk of developing hypertension in Mexican individuals [J]. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst*, 2012, 13(1): 133-140.
- [32] Miller J A, Thai K, Scholey J W. Angiotensin II type 1 receptor gene polymorphism predicts response to losartan and angiotensin II [J]. *Kidney Int*, 1999, 56(6): 2173-2180.
- [33] Spiering W, Kroon A A, Fuss-Lejeune M, et al. Genetic contribution to the acute effects of angiotensin II type I receptor blockade [J]. *J Hypertens*, 2005, 23(4): 753-758.
- [34] Diez J, Laviades C, Orbe J, et al. The A1166C polymorphism of the AT(1) receptor gene is associated with collagen type I synthesis and myocardial stiffness in hypertensives [J]. *J Hypertens*, 2003, 21(11): 2085-2092.
- [35] Sookoian S, Castaño G, García S I, et al. A 1166C angiotensin II type I receptor gene polymorphism may predict hemodynamic response to losartan in patients with cirrhosis and portal hypertension [J]. *Am J Gastroenterol*, 2005, 100(3): 636-642.
- [36] Roberts R, Sidhu J. Genetic basis for hypertrophic cardiomyopathy: implications for diagnosis and treatment [J]. *Am Heart Hosp J*, 2003, 1(2): 128-134.
- [37] Baudin B. Polymorphism in angiotensin II receptor genes and hypertension [J]. *Exp Physiol*, 2005, 90(3): 277-282.
- [38] 张 猛, 郭军霞, 甘立军, 等. ACE 基因多态性及 MYBPC3 突变与高血压左室肥厚的关系 [J]. 中国老年学杂志, 2013, 33(13): 3027-3029.
- [39] Rahimi Z, Felehgari V, Rahimi M, et al. The frequency of factor V Leiden mutation, ACE gene polymorphism, serum ACE activity and response to ACE inhibitor and angiotensin II receptor antagonist drugs in Iranians type II diabetic patients with microalbuminuria [J]. *Mol Biol Rep*, 2011, 38(3): 2117-2123.
- [40] Felehgari V, Rahimi Z, Mozafari H, et al. ACE gene polymorphism and serum ACE activity in Iranians type II diabetic patients with macroalbuminuria [J]. *Mol Cell Biochem*, 2011, 346(1/2): 23-30.
- [41] Nordestgaard B G, Kontula K, Benn M, et al. Effect of ACE insertion/deletion and 12 other polymorphisms on clinical outcomes and response to treatment in the life study [J]. *Pharmacogenet Genomics*, 2010, 20(2): 77-85.
- [42] Myerson S G, Montgomery H E, Whittingham M, et al. Left ventricular hypertrophy with exercise and ACE gene insertion/deletion polymorphism: a randomized controlled trial with losartan [J]. *Circulation*, 2001, 103(2): 226-230.
- [43] Andersen S, Tarnow L, Cambien F, et al. Long-term renoprotective effects of losartan in diabetic nephropathy [J]. *Diabetes Care*, 2003, 26(5): 1501-1506.
- [44] Andersen S, Tarnow L, Cambien F, et al. Renoprotective effects of losartan in diabetic nephropathy: Interaction with ACE insertion/deletion genotype? [J]. *Kidney Int*, 2002, 62(1): 192-198.
- [45] van Dijk M A, Kroon I, Kamper A M, et al. The angiotensin-converting enzyme gene polymorphism and responses to angiotensins and bradykinin in the human forearm [J]. *J Cardiovasc Pharmacol*, 2000, 35(3): 484-490.
- [46] Yildiz A, Cine N, Akkaya V, et al. Comparison of the effects of enalapril and losartan on posttransplantation erythrocytosis in renal transplant recipients - Prospective

- randomized study [J]. *Transplantation*, 2001, 72(3): 542-545.
- [47] Luik P T, Hoogenberg K, Kerstens M N, *et al.* The influence of the ACE (I/D) polymorphism on systemic and renal vascular responses to angiotensins in normotensive, normoalbuminuric Type 1 diabetes mellitus [J]. *Diabetologia*, 2003, 46(8): 1131-1139.
- [48] Parving H, de Zeeuw D, Cooper M E, *et al.* ACE gene polymorphism and losartan treatment in type 2 diabetic patients with nephropathy [J]. *J Am Soc Nephrol*, 2008, 19(4): 771-779.
- [49] Wang Y, O'Connell J R, Mcardle P F, *et al.* Whole-genome association study identifies STK39 as a hypertension susceptibility gene [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2009, 106(1): 226-231.
- [50] Donner K M, Hiltunen T P, Hannila-Handelberg T, *et al.* STK39 variation predicts the ambulatory blood pressure response to losartan in hypertensive men [J]. *Hypertens Res*, 2012, 35(1): 107-114.