

他汀类药物相关遗传标记物的研究进展

朱 路, 杨远荣*, 李华荣

荆州市中心医院 药学部, 湖北 荆州 434020

摘 要: 随着低密度脂蛋白胆固醇 (LDL-C) 与动脉粥样硬化性心血管疾病 (ASCVD) 的关联性被充分研究, LDL-C 的调控目标正朝着越来越低的方向发展, 意味着患者需要接受降脂药物强化治疗。他汀类药物作为降低 LDL-C 的一线药物, 疗效与不良反应存在明显个体差异, 有少数患者接受他汀类药物治疗时更容易发生严重不良反应。通过搜索众多数据库中与他汀遗传标记物相关的研究, 分析他汀类药物疗效及不良反应相关的遗传标记物, 为个性化应用他汀类药物提供参考和建议。

关键词: 他汀类药物; 遗传标记物; 心血管疾病

中图分类号: R966 文献标志码: A 文章编号: 1674-5515(2019)04-1263-06

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2019.04.080

Research progress on statin-related genetic markers

ZHU Lu, YANG Yuan-rong, LI Hua-rong

Department of Pharmacy, Jingzhou Center Hospital, Jingzhou 434020, China

Abstract: As the association between low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) and atherosclerotic cardiovascular disease (ASCVD) is well studied, the regulatory goals of LDL-C are moving in a lower and lower direction, implying that patients need to receive intensive treatment of lipid-lowering drugs. As a first-line drug for lowering LDL-C, statins have obvious individual differences in efficacy and adverse reactions, and a small number of patients are more likely to have serious adverse reactions when treated with statins. In this paper, a number of databases related to statin genetic markers are searched to analyze the efficacy of statins and genetic markers associated with adverse reactions, and provide references and recommendations for the personalized application of statins.

Key words: statins; genetic marker; cardiovascular disease

尽管出现依泽替米贝、前蛋白转化酶枯草菌素溶菌素 9 (PCSK9) 抑制剂等新型降脂药物, 他汀类药物依然是降低密度脂蛋白胆固醇 (LDL-C) 的一线药物。随着 LDL-C 与动脉粥样硬化性心血管疾病 (ASCVD) 的关联性被充分研究, LDL-C 的调控目标正朝着越来越低的方向发展, 这意味着大部分患者需要接受他汀类药物的强化治疗^[1-5]。他汀类药物有明显个体差异, 有少数患者接受他汀类药物治疗时更容易发生严重不良反应。他汀类药物主要不良反应包括肌痛、肌肉毒性和新发糖尿病 (NOD) 等。相关肌肉症状 (SAMS) 是迄今为止常见的不良反应, 也是他汀类药物停止治疗的关键原因之一。有证据显示, 早期不坚持他汀类药物治疗与心肌梗死和心血管疾病死亡的风险增加相关^[6-7]。搜索众多

数据库中与他汀遗传标记物相关的研究, 包括全基因组相关研究 (GWAS), 荟萃分析, 美国国立生物技术信息中心 (NCBI) 的所有数据库, MEDLINE 里的医学主题标题 (MeSH) 以及短遗传变异数据库 (dbSNP)。并将临床药物基因组学实施联盟 (CPIC) 的相关指南纳入到研究范围中。在纳入标准上, 考虑大样本, 并有各种民族背景代表性的研究。文献尽量选用近 4 年内的研究, 部分遗传标记物与他汀类药物的相关性研究见表 1。本研究通过探讨与他汀类药物疗效及不良反应相关的遗传标记物, 为个性化应用他汀类药物提供参考和建议。

1 他汀类药物不良反应相关遗传标记物研究

1.1 SAMS

1.1.1 SLCO1B1 与他汀类药物 SAMS 的相关遗传

收稿日期: 2019-01-04

作者简介: 朱 路, 研究方向为药物基因组学和遗传药理学。E-mail: 181815544@qq.com

*通信作者 杨远荣 E-mail: yangyr1970@sina.com

表 1 部分遗传标记物与他汀类药物的相关性研究

Table 1 Research on correlation between some genetic markers and statins

类别	基因	SNP	多态性对药物个体差异的影响
SAMS	SLCO1B1	rs4149056	TC、CC 型患者风险高，需要降低用药剂量，并建议监测肌酸激酶（CK）
	ABCB1	rs1128503	部分文献表明 3 种 rs 变异与升高的 AUC 面积和 $C_{\max}$ 相关
		rs2032582	
		rs1045642	
	CYP3A4	rs35599367	等位基因 T 与 CYP3A4 的表达降低相关
	CYP3A5	rs776746	GG 基因型与辛伐他汀的清除减少相关
	COQ2	rs4693075	等位基因 G 与他汀类药物肌病风险增加相关
		rs4693570	等位基因 C 与肌痛风险增加相关
	GATM	rs9806699	等位基因 A 与他汀类相关肌病风险降低相关
	LILRB5	rs12975366	基因突变与较低的肌酸激酶和乳酸脱氢酶水平相关，Asp247 纯合型携带者具有更高风险
NOD	GLUT4		GLUT4 基因突变导致表达减弱，转位受阻，糖尿病风险上升
	HMGCR	rs17238484	携带 G 等位基因可能与较高的 2 型糖尿病风险相关
	PCSK9	rs11583680	4 个独立的 PCSK9 变异基因每使 LDL-C 降低 1 mmol/L，空腹血糖会升高 0.09 mmol/L，
		rs11591147	体质量增加 1.03 kg，腰臀比增加 0.006，糖尿病风险升高 29%
		rs2479409	
		rs11206510	
	NPC1L1	rs17655652	NPC1L1 变异与 2 型糖尿病的比值比（OR）为 2.42，没有显著相关性
	LDLR、APOB		LDLR 或 APOB 基因突变的家族性高胆固醇血症患者 2 型糖尿病患病率明显低于未患病家族成员，且使用他汀类药物进行治疗的患者中，LDLR 未突变者糖尿病风险最低
	APOE	rs7412	apoE2 携带者对于 LDL 受体表现出非常弱的亲和力，使用他汀类药物治疗更容易抑制胆固醇合成
	LPA	rs10455872	2 个 SNP 均与血浆 LPA 水平密切相关，会影响检测他汀类药物降 LDL-C 效果
降脂作用		rs3798220	
	SORT1	rs646776	最小等位基因携带者通常有着较低水平的 LDL，使用他汀类药物时比非携带者 LDL 降低约每等位基因 1.5%
心血管保护作用	SORT、PPAP2B、PCSK9 等 27 个基因		高遗传风险的人群接受他汀类药物进行治疗心血管系统获益最大

传标记物主要集中在参与药物转运、代谢和清除的基因中。最典型的是有机阴离子转运蛋白家族成员 1B1（SLCO1B1 或 OATP1B1），它在人肝细胞膜上表达，促使肝脏摄取许多内源性化合物，如胆汁酸、胆红素、类固醇激素结合物以及利福平、环孢菌素和大多数他汀类药物。SLCO1B1 编码基因具有多态性已被研究发现，特别是 c.521C>T（Val174Ala、rs4149056），与减少体外 SLCO1B1 活性和显著增加他汀类药物血浆浓度有关。尽管 521C 等位基因对他汀类药物体内降脂效力影响很小，但与肌毒性风险增加有关。相比野生型，杂合突变携带者和纯合

子突变携带者，每天服用辛伐他汀 80 mg 肌病风险分别高 4.5、17 倍^[8]。2011 年，美国食品药品监督管理局（FDA）对辛伐他汀发出黑框警告，为避免肌病的风险，不建议以 80 mg/d 初始剂量服用辛伐他汀。医生应根据患者 SLCO1B1 基因型，确定肌毒性风险（高、中、低）后制定用药剂量，见表 2。已有临床试验在进行中，旨在确认 SLCO1B1 是否能够帮助医师选择合适的他汀类药物种类和剂量，同时尽可能的减少肌肉疼痛的不良反应。与此同时，在基础设施不健全的地区，只能改用更高效的他汀类药物来弥补无法检测基因多态性的不足。

表 2 他汀类药物基于 SLCO1B1 基因多态性的个体化给药参考
Table 2 Personalized drug reference for statins based on SLCO1B1 gene polymorphism

他汀类药物	用药剂量/mg			参考给药
	TT 基因型	TC 基因型	CC 基因型	
辛伐他汀	40	40	20	10~40
阿托伐他汀	80	40	20	10~80
普伐他汀	80	40	40	10~80
瑞舒伐他汀	40	20	20	5~40
氟伐他汀	80	80	80	20~80

1.1.2 其他相关标记物 其他相关标记物还包括参与他汀类药物药动学过程、促进 SMAS 发展的遗传标记物 ABCB1 (rs1128503、rs2032582、rs1045642)，编码负责他汀类药物及其代谢产物在肝胆和肾脏中转运的转运蛋白、几种细胞色素 P450 基因如 CYP3A (CYP3A4*22、rs35599367; CYP3A5*3、rs776746)^[8]。另直接参加 SAMS 病理过程标记物还包括辅酶 Q10 生物合成酶编码基因 COQ2(rs4693075 和 rs4693570)、肌酸生物合成途径限速酶——甘氨酸脒基转移酶编码基因 GATM (rs9806699)^[8]。与 SLCO1B1 不同，这些基因的数据结论不完全一致，需要进一步评估。不久前一个新基因白细胞免疫球蛋白样受体亚家族-B (LILRB5)^[9]被发现，该基因多态性 Asp247Gly (rs12975366) 与较低的肌酸激酶和乳酸脱氢酶水平相关，而两者都是肌肉损伤生物标志物，Asp247 纯合型携带者具有更高风险。当然，这些发现仍需进一步确认。LILRB5 直接参与肌肉病理学发展过程尚不清楚，但可能与免疫系统有关。

1.2 NOD

长期以来，他汀类药物导致糖尿病风险一直被忽视。一项包括 17 802 名受试者针对瑞舒伐他汀一级预防作用的随机双盲临床试验，研究者通过分别给予瑞舒伐他汀 20 mg 或安慰剂，首次发现他汀类药物导致糖尿病发病率增加 (27%)^[10]。随后多个随机对照试验支持这一结论，他汀类药物相关的 NOD 增加范围为 9%~13%，且影响与剂量呈正相关性。年龄较大，体质指数 (BMI) 较高，空腹血糖水平较高，三酰甘油较高，代谢综合征均为 NOD 危险因素^[11]。最新观察性研究分析发现他汀类导致 NOD 发病率平均值为 44% (辛伐他汀 38%、瑞舒伐他汀 61%)^[12]。这项荟萃分析未涉及的匹伐他汀可能是唯一没有致 NOD 的药物^[13]。另一方面，

鉴于大多数匹伐他汀研究的随访时间很短，Park 等^[14]开展了一项随访时间为 2 年的试验，研究比较 4 mg 匹伐他汀与 20 mg 阿托伐他汀对代谢综合征患者 NOD 发展的影响。虽然尚未彻底了解潜在的机制，但研究范围已涉及到控制胰岛素分泌的胰腺 β 细胞对钙通道的影响、葡萄糖转运蛋白 4 (GLUT4) 的易位和细胞内信号的变化^[15]。

1.2.1 HMGCR 研究表明参与胆固醇代谢的各种基因与 2 型糖尿病风险之间存在相关性。Swerdlow 等^[16]研究了编码 3-羟基甲基戊二酰辅酶 A 还原酶 (HMGCR) 基因多样性，而 HMGCR 正是他汀类药物的靶点。在超过 220 000 患者参与的试验中，他们发现了一个常见位点突变 (rs17238484-G) 会降低 LDL-C 水平 (2.3 mg/dL 每等位基因) 和体质量，并且 2 型糖尿病风险增加 5%。这个发现被 Ference 等^[17]证实。根据 7 种遗传基因 (HMGCR 6 个位点和 PCSK9) 构建评分体系分析超过 110 000 名患者，结果发现 PCSK9 和 HMGCR 的两种变体在增加糖尿病风险方面非常相似，这些影响是独立的和可叠加的，另外糖尿病风险增加似乎仅限于空腹血糖水平高的个体^[17]。

1.2.2 PCSK9 在另一项包括超过 550 000 名个体和 51 623 例 2 型糖尿病患者，主要针对 PCSK9 4 个不同位点 (rs11583680、rs11591147、rs2479409 和 rs11206510) 的变异研究中，发现 LDL-C 降低与空腹血糖、体质量、腰臀比和 2 型糖尿病风险增加之间存在关联^[18]。其中最罕见变异 rs11591147 (等位基因频率 0.01) 对 LDL-C 影响最大。PCSK9 的这些遗传数据与 PCSK9 抑制剂的临床试验数据形成鲜明对比。PCSK9 抑制剂试验的时间与他汀类药物的临床实践相比还较少，PCSK9 抑制剂降脂作用还需要时间来确定^[19-20]。

1.2.3 NPC1L1 为研究降 LDL-C 药物，Lotta 等^[21]分析了 300 000 名个体中细胞内胆固醇转运蛋白 1 (NPC1L1) 基因多态性，而 NPC1L1 是依泽替米贝的作用靶点。结果显示 NPC1L1 变异与 2 型糖尿病的比值比 (OR) 为 2.42，没有显著相关性。同时证实了有关 HMGCR 和 PCSK9 变异携带者糖尿病风险增加的前期研究结果。这说明虽然有着相似的降 LDL-C 作用，但不同基因与糖尿病之间关联性不同，说明不同基因有着不同的生化调节机制。

1.2.4 LDLR 与 HMGCR、PCSK9 和 NPC1L1 相反，患有低密度脂蛋白受体 (LDLR) 或载脂蛋白 B

(APOB) 基因突变的家族性高胆固醇血症患者 2 型糖尿病患病率明显低于未患病家族成员 (1.75% vs 2.93%)^[22]。另外使用他汀类药物治疗的患者中, LDLR 未突变的糖尿病风险最低。

以上研究表明, 无论选择何种药物降低 LDL-C, 糖尿病风险都可能略有增加。当需要服用降 LDL-C 药物时, 上述基因突变携带者比非携带者具有更高的糖尿病风险。他汀类药物强化治疗虽可以大幅减少心血管事件, 也有患 NOD 的风险。临床试验发现, 在服用他汀类药物时, 具有危险因素患者发生糖尿病事件和防止心血管事件的比例为 1/2.5^[23]。因此必须仔细评估每名患者的风险。糖尿病患者不仅心血管风险增加, 还可能存在其他并发症, 需要服用其他药物, 这可能使药物依从性复杂化(二级预防中的一个主要问题)和生活质量降低。特别是在高风险患者中, 需要特别注意饮食和生活方式以降低 NOD 风险。

2 他汀类药物作用相关遗传标记物研究

2.1 降脂

由超过 300 000 名受试者参与的外显子组关联研究证明, 血浆脂质至少受到 250 个位点变异的影响^[24], 包括在过去 20 多年遗传药理学研究的 300 多个基因。过去大多数研究都集中在与脂质或药物代谢相关的基因上, 并且大多数报道的相关性未在独立调查中得到证实^[25]。本文仅讨论研究充分并被全基因组关联研究证实的基因。

2.1.1 载脂蛋白 E (APOE) APOE 是几种脂蛋白受体的配体, 主要有 3 种表型: apoE2、apoE3 和 apoE4。这些表型由 APOE 基因突变 rs7412 (c.472C>T, Cys158Arg) 和 rs429358 (c.334 T>C, Cys112Arg) 形成。与其他表型相比, 罕见的 apoE2 携带者对于 LDL 受体表现出非常弱的亲和力, 他汀类药物治疗更容易抑制胆固醇合成。虽然 apoE2 等位基因 (Cys112, Cys158) 携带者与非携带者相比, 他汀类药物治疗时 LDL-C 会降低 4%~6%^[26-28]。但 apoE2 等位基因本身与 LDL-C 低水平相关联, 因此他汀类药物的绝对减少量要小于上述值。

2.1.2 脂蛋白 A (LPA) 与 LDL 相似, LPA 值异常是心血管疾病的独立危险因素, 不能被他汀类药物降低^[29]。但编码基因 LPA 的 2 个 SNP(rs10455872 和 rs3798220) 均与血浆 LPA 水平密切相关, 会影响检测他汀类药物降 LDL-C 效果。这种影响对 LDL-C 没有直接效用, 但间接暴露了 LDL-C 检验

方法的不足, 由于大多数 LDL-C 检验不能充分区分 LPA 还是 LDL 中的胆固醇, 较高 LPA 水平存在会影响检测的准确性。

2.1.3 细胞内转运蛋白分拣蛋白 1 (SORT1) SORT1 参与代谢含 apoB 的脂蛋白。SORT1 的 rs646776 最小等位基因携带者通常有着较低水平的 LDL, 使用他汀类药物时比非携带者 LDL 降低约 1.5%^[28]。

总之, 类似的新 SNP 还在不断发现中, 但是单一位点对他汀类药物的影响是有限的, 临床应用价值也较小。许多情况下, 只有整合多个 SNP 综合信息构建遗传风险评分 (GRS) 系统来预测患者的药物反应才更具有实用价值。

2.2 心血管保护作用

通过综合多个 SNP 信息, GRS 将微弱的单个 SNP 作用进行叠加处理, 大大提高了对复杂疾病的预测能力。Mega 等^[30]使用基于冠状动脉疾病 (CAD) 相关的 27 个 SNP 构建 GRS, 重新分析他汀类药物在 CAD 一级预防和二级预防中的作用。48 421 名 CAD 患者 3 477 次心血管不良事件, 按低、中、高遗传风险来评分分层, 与 GRS 分层相对应的心血管不良事件 (如冠心病) 数量各不相同。对于冠心病 10 年发病率, GRS 低、中、高风险组发病数量分别是 66、42、25 例。他汀类药物与心血管风险之间的关联并不是简单的风险越高、LDL-C 值降得越多, 而是在高遗传风险人群中, 他汀类药物显著降低了心血管不良事件的发生, 相比低遗传风险人群, 这种效果更为明显。高遗传风险的人群在他汀类药物治疗中获益最多, 这一结论在另一项运用 57 个 SNP 构建的 GRS 分析他汀类药物一级预防作用的研究中也得到证实^[31]。使用他汀类药物高风险组降低了 44% 的风险, 而其他组仅有 24% 的减少。心血管事件发生数量在高风险组和其他组里分别为 13、38 例。该研究还分析了 GRS 与冠状动脉钙化和颈动脉斑块负荷之间的关联, 显示两者均促使了高风险组患者冠状动脉和颈动脉粥样硬化的形成, 这或许解释了为什么高遗传风险患者在使用他汀类药物一级预防 CAD 获益更多^[31]。因此, 用遗传风险分层来定义患者表型是一个很有效的方法, 使患者在接受他汀类药物治疗时获取最佳的治疗效果。

3 结语

由于遗传异质性和供临床研究患者数量较少, 虽然药物基因组学领域的学者们一直寻找可靠的 SAMS 遗传标记物, 但目前数量有限, 除 SLCO1B1

之外,并未真正改善 SAMS 预防和诊断。他汀类药物与 LDL-C 相关几种遗传标记物的关系已经被研究,但总的来说,这几种基因变异对药效影响较低,并且单个基因突变是否会显著改善临床治疗还有待进一步确定^[32-34]。另一方面,已有证据表明应用 GRS 分层评估患者个体心血管风险,比单一遗传标记物效果更佳,可使高风险患者从他汀类药物治疗中获益最多。随着测序技术不断成熟和成本降低,GRS 的应用前景会更加广泛,当然 GRS 也有着许多不足,比如同样受限于有限的试验对象、筛选 SNP 没有统一标准、以及各个 SNP 的权重比值确定上都需要进一步探讨。这些问题都需要药物基因组学研究继续深入,才可能在临床上实现他汀类药物个体化用药。

参考文献

- [1] Stone N J, Robinson J G, Lichtenstein A H, *et al.* 2013 ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults: a report of the American College of Cardiology/ American Heart Association task force on practice guidelines [J]. *Circulation*, 2014, 129(25 Suppl 2): S1-S45.
- [2] Piepoli M F, Hoes A W, Agewall S, *et al.* European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: the sixth joint task force of the European society of cardiology and other societies on cardiovascular disease prevention in clinical practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts) developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR) [J]. *Eur Heart J*, 2016, 37(29): 2315-2381.
- [3] Jellinger P S, Handelsman Y, Rosenblit P D, *et al.* American association of clinical endocrinologists and American college of endocrinology guidelines for management of dyslipidemia and prevention of cardiovascular disease [J]. *Endocr Pract*, 2017, 23(Suppl 2): 1-87.
- [4] Cannon C P, Blazing M A, Giugliano R P, *et al.* Ezetimibe added to statin therapy after acute coronary syndromes [J]. *N Engl J Med*, 2015, 372(25): 2387-2397.
- [5] Sabatine M S, Giugliano R P, Keech A C, *et al.* Evolocumab and clinical outcomes in patients with cardiovascular disease [J]. *N Engl J Med*, 2017, 376(18): 1713-1722.
- [6] Nielsen S F, Nordestgaard B G. Negative statin-related news stories decrease statin persistence and increase myocardial infarction and cardiovascular mortality: a nationwide prospective cohort study [J]. *Eur Heart J*, 2016, 37(11): 908-916.
- [7] De Vera M A, Bhole V, Burns L C. Impact of statin adherence on cardiovascular disease and mortality outcomes: a systematic review [J]. *Br J Clin Pharmacol*, 2014, 78(4): 684-698.
- [8] Kitzmiller J P, Mikulik E B, Dauki A M, *et al.* Pharmacogenomics of statins: understanding susceptibility to adverse effects [J]. *Pharmacogenomics Pers Med*, 2016, 9: 97-106.
- [9] Siddiqui M K, Maroteau C, Veluchamy A, *et al.* A common missense variant of LILRB5 is associated with statin intolerance and myalgia [J]. *Eur Heart J*, 2017, 38(48): 3569-3575.
- [10] Ridker P M, Danielson E, Fonseca F A, *et al.* Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein [J]. *N Engl J Med*, 2008, 359(21): 2195-2207.
- [11] Kohli P, Knowles J W, Sarraju A, *et al.* Metabolic markers to predict incident diabetes mellitus in statin-treated patients (from the treating to new targets and the stroke prevention by aggressive reduction in cholesterol levels trials) [J]. *Am J Cardiol*, 2016, 118(9): 1275-1281.
- [12] Casula M, Mozzanica F, Scotti L, *et al.* Statin use and risk of new-onset diabetes: a meta-analysis of observational studies [J]. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*, 2017, 27(5): 396-406.
- [13] Vallejo-Vaz A J, Kondapally Seshasai S R, Kurogi K, *et al.* Effect of pitavastatin on glucose, HbA1c and incident diabetes: a meta-analysis of randomized controlled clinical trials in individuals without diabetes [J]. *Atherosclerosis*, 2015, 241(2): 409-418.
- [14] Park J B, Jung J H, Yoon Y E, *et al.* Longterm effects of high-dose pitavastatin on diabetogenicity in comparison with atorvastatin in patients with metabolic syndrome (LESSDM): study protocol for a randomized controlled trial [J]. *Trials*, 2017, 18(1): 501.
- [15] Braut M, Ray J, Gomez Y H, *et al.* Statin treatment and new-onset diabetes: a review of proposed mechanisms [J]. *Metab Clin Exp*, 2014, 63(6): 735-745.
- [16] Swerdlow D I, Preiss D, Kuchenbaecker K B, *et al.* HMG-coenzyme A reductase inhibition, type 2 diabetes, and bodyweight: evidence from genetic analysis and randomised trials [J]. *Lancet*, 2015, 385(9965): 351-361.
- [17] Ference B A, Robinson J G, Brook R D, *et al.* Variation in PCSK9 and HMGCR and risk of cardiovascular disease and diabetes [J]. *N Engl J Med*, 2016, 375(22): 2144-2153.
- [18] Schmidt A F, Swerdlow D I, Holmes M V, *et al.* PCSK9 genetic variants and risk of type 2 diabetes: a mendelian

- randomisation study [J]. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2017, 5(2): 97-105.
- [19] Sabatine M S, Leiter L A, Wiviott S D, *et al.* Cardiovascular safety and efficacy of the PCSK9 inhibitor evolocumab in patients with and without diabetes and the effect of evolocumab on glycaemia and risk of new-onset diabetes: a prespecified analysis of the FOURIER randomised controlled trial [J]. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2017, 5(12): 941-950.
- [20] Leiter L A, Muller-Wieland D, Baccara-Dinet M T, *et al.* Efficacy and safety of alirocumab in people with prediabetes vs those with normoglycaemia at baseline: a pooled analysis of 10 phase III ODYSSEY clinical trials [J]. *Diabet Med*, 2018, 35(1): 121-130.
- [21] Lotta L A, Sharp S J, Burgess S, *et al.* Association between low-density lipoprotein cholesterol-lowering genetic variants and risk of type 2 diabetes: a meta-analysis [J]. *JAMA*, 2016, 316(13): 1383-1391.
- [22] Besseling J, Kastelein J J, Defesche J C, *et al.* Association between familial hypercholesterolemia and prevalence of type 2 diabetes mellitus [J]. *JAMA*, 2015, 313(10): 1029-1036.
- [23] Ridker P M, Pradhan A, MacFadyen J G, *et al.* Cardiovascular benefits and diabetes risks of statin therapy in primary prevention: an analysis from the JUPITER trial [J]. *Lancet*, 2012, 380(9841): 565-571.
- [24] Liu D J, Peloso G M, Yu H, *et al.* Exome-wide association study of plasma lipids in > 300 000 individuals [J]. *Nat Genet*, 2017, 49(12): 1758-1766.
- [25] Leusink M, Onland-Moret N C, de Bakker P I, *et al.* Seventeen years of statin pharmacogenetics: a systematic review [J]. *Pharmacogenomics*, 2016, 17(2): 163-180.
- [26] Chasman D I, Giulianini F, MacFadyen J, *et al.* Genetic determinants of statin-induced low-density lipoprotein cholesterol reduction: the justification for the use of statins in prevention: an intervention trial evaluating rosuvastatin (JUPITER) trial [J]. *Circ Cardiovasc Genet*, 2012, 5(2): 257-264.
- [27] Hopewell J C, Parish S, Offer A, *et al.* Impact of common genetic variation on response to simvastatin therapy among 18705 participants in the heart protection study [J]. *Eur Heart J*, 2013, 34(13): 982-992.
- [28] Postmus I, Trompet S, Deshmukh H A, *et al.* Pharmacogenetic meta-analysis of genome-wide association studies of LDL cholesterol response to statins [J]. *Nat Commun*, 2014, 5: 5068.
- [29] Tsimikas S, Fazio S, Ferdinand K C, *et al.* NHLBI working group recommendations to reduce lipoprotein(a) - mediated risk of cardiovascular disease and aortic stenosis [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2018, 71(2): 177-192.
- [30] Mega J L, Stitzel N O, Smith J G, *et al.* Genetic risk, coronary heart disease events, and the Clinical benefit of statin therapy: an analysis of primary and secondary prevention trials [J]. *Lancet*, 2015, 385(9984): 2264-2271.
- [31] Natarajan P, Young R, Stitzel N O, *et al.* Polygenic risk score identifies subgroup with higher burden of atherosclerosis and greater relative benefit from statin therapy in the primary prevention setting [J]. *Circulation*, 2017, 135(22): 2091-2101.
- [32] Jason L, Soieong C, Sanjay A, *et al.* Impact of SLCO1B1 pharmacogenetic testing on patient and healthcare outcomes: a systematic review [J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2018, doi: 10.1002/cpt.1223.
- [33] Maxwell W D, Ramsey L B, Johnson S G, *et al.* Impact of pharmacogenetics on efficacy and safety of statin therapy for dyslipidemia [J]. *Pharmacotherapy*, 2017, 37(9): 1172-1190.
- [34] Arrighoni E, Del Re M, Fidilio L, *et al.* Pharmacogenetic foundations of therapeutic efficacy and adverse events of statins [J]. *Int J Mol Sci*, 2017, 18(1): E104.