

基因多态性与心力衰竭发生和发展的研究进展

臧童童 沈雳

(复旦大学附属中山医院心内科 上海市心血管病研究所, 上海 200032)

【摘要】心力衰竭是一种复杂的临床综合征,发病率高,预后较差。主要是神经体液因子参与这一心功能障碍和心肌肥厚的过程,因此参与这一过程的基因的多态性有可能影响心力衰竭的诊断、治疗和预后。心力衰竭与多种基因多态性有关,主要是肾素-血管紧张素-醛固酮系统、交感-肾上腺髓质系统、内皮素系统和炎症反应中涉及的基因。现回顾近年来已发表的论文以总结基因多态性与心力衰竭的诊断、治疗及预后的关系,为个体化诊断和治疗心力衰竭提供思路。

【关键词】基因多态性;单核苷酸多态性;心力衰竭;生物信息学

【DOI】10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2021.06.010

The Relationship Between Gene Polymorphism and Heart Failure

ZANG Tongtong, SHEN Li

(Department of Cardiology, Zhongshan Hospital, Fudan University, Shanghai Institute of Cardiovascular Diseases, Shanghai 200032, China)

【Abstract】Heart failure is a complicated clinical syndrome with high morbidity and poor prognosis. It is mainly neuro-humoral factors that are involved in the process of cardiac hypertrophy and cardiac dysfunction, so the gene polymorphism in this process may affect the diagnosis, treatment and prognosis of heart failure. Heart failure is associated with several gene polymorphisms, mainly involved in the renin-angiotensin-aldosterone system, the sympathetic-adrenal medulla system, and the endothelin system. Some genes in the inflammatory response are also involved in the development of heart failure. This paper aims to review recent published papers to summarize the relationship between gene polymorphism and the diagnosis, treatment and prognosis of heart failure, providing ideas for individualized diagnosis and treatment of heart failure.

【Key words】Gene polymorphism; Single nucleotide polymorphism; Heart failure; Bioinformatics

心力衰竭(heart failure, HF)是指心脏的收缩功能和/或舒张功能发生障碍,不能泵出足量血液以满足身体需求的一种病理状态。HF 病因复杂,冠状动脉疾病、压力超负荷、心肌病和心脏毒性药物等都可能导致 HF^[1],其关键在于回心的血量与泵出的血量之间急性出现的不平衡。

HF 的机制复杂,与心脏重构、肾素-血管紧张素-醛固酮系统(renin-angiotensin-aldosterone system, RAAS)激活、交感神经系统兴奋和炎症反应等有关^[2]。尽管公众对 HF 的认知度提高,医疗水平进步,如心室辅助装置、心脏移植等治疗新手段的出现为 HF 患者带来希望,但解决 HF 的手段仍有限^[3],HF 仍是临床上面临的一大问题,中国 HF 现患人数为 450 万^[4],随着中国人口老龄化程度的增加,HF 患者人数

可能还会进一步上升。

近年来对 HF 的研究逐渐深入,一些研究报道 HF 与遗传密切相关^[5-6]。当基因突变频率在人群中超过一定比例并符合孟德尔遗传规律,就被称作基因多态性。基因多态性普遍存在于生物当中,它通常分为三类:DNA 片段长度多态性、DNA 重复序列多态性和单核苷酸多态性(single nucleotide polymorphism, SNP)。SNP 是基因多态性中最常见的一种,常用于分析药物遗传学或某些特定的疾病^[7]。随着技术发展,检测基因多态性成为可能。基于基因多态性的新研究和新发现,为个体化诊断和治疗 HF 提供了新思路。

1 基因多态性与 HF 的发生和发展

多态性是指处于随机婚配的群体中,同一个基因位点可存在两种以上的基因型,它们之间互相组合可

基金项目:国家自然科学基金(81670319)

通信作者:沈雳, E-mail: shen.li1@zs-hospital.sh.cn

产生物种基因的丰富性。在人群中,个体间基因的核苷酸序列存在差异性称为基因多态性。

HF 过程中,神经体液调节机制激活,主要是交感-肾上腺髓质系统、RAAS 和内皮素(endothelin,ET)系统,心脏发生代偿,最终心室重塑。炎症细胞因子也参与这一过程,在此过程中涉及的基因多态性都有可能影响 HF 的发生和发展过程。

1.1 交感-肾上腺髓质系统

交感神经活动产生于中脑孤束核和腹外侧神经管,它直接刺激髓质嗜铬细胞释放肾上腺素和去甲肾上腺素,通过血液循环到达全身组织和器官。当交感神经激活时,向心脏发出的信号使心输出量适用于外周应激情况。长期交感神经激活,心脏结构重构,导致肥厚和纤维化,最终导致 HF^[8]。

$\beta 1$ 肾上腺素能受体($\beta 1$ adrenoceptor, ADRB1)在人群中存在基因多态性,常见有 ADRB1 Ser49Gly 和 Arg389Gly。Luzum 等^[9]的研究发现,携带 ADRB1 Ser49Gly 的射血分数降低性心力衰竭患者比携带 Arg389Gly 的患者其左室射血分数能更好地恢复。Johnson 等^[10]在非裔美国人 HF 试验中发现,基因之间也可能存在协同作用,ADRB1 Arg389Arg 基因型携带者可放大 G 蛋白 $\beta 3$ 亚基 825 TT 基因型的影响,携带者的无事件生存期更长。 $\beta 2$ 肾上腺素能受体($\beta 2$ adrenoceptor, ADRB2)也存在基因多态性,目前研究较多的为 Arg16Arg、Arg16Gly 和 Gly16Gly。携带有 G 等位基因的患者(AG 型和 GG 型)与 AA 纯合型患者相比其预后更差^[11]。

1.2 RAAS

RAAS 在 HF 的发生和发展中起重要作用。血管紧张素转化酶抑制剂(angiotensin converting enzyme inhibitor,ACEI)主要通过抑制体内 RAAS 活性,抑制血管紧张素 I 转化为血管紧张素 II,减少血管紧张素 II 的生成,抑制缓激肽降解,从而达到降压和改善心肌重构的作用。大部分研究的关注点是血管紧张素转换酶(angiotensin converting enzyme,ACE)基因的插入和缺失(ACE I/D)与 HF 的关系,因 ACE I/D 可能会影响血浆中 ACE 的水平。

目前各项研究得到的结论不同。大部分研究发现 ACE DD 型与心肌梗死有关,但 ACE I/D 与 HF 的关系存在较大争议。在中国广东进行的一项病例对照研究中发现 ACE I/D 与 HF 发生密切相关,DD 型人群慢性 HF 发生率高^[12]。DD 型人群发生左心室肥大的概率也比其他基因型人群要高^[13]。但 Bai 等^[14]的 meta

分析发现 ACE I/D 与 HF 风险无关,其亚分类中缺血性心力衰竭和扩张型心肌病导致的失代偿性心力衰竭风险和 ACE I/D 也无关。

血管紧张素 II 受体 1(angiotensin II type 1 receptor,AT1R)是血管紧张素 II 的主要受体,与血管紧张素 II 功能的发挥密切相关,是 RAAS 的重要组成部分。关于 AT1R 与 HF 的关系的结论也存在矛盾。Starzhynska 等^[15]发现 AT1R 的等位基因与血管内皮的状态有关,进而与 HF 的发生和发展有一定的关系。同时 Moe 等^[16]的研究发现,AT1R rs5186 突变与不良结局有关,其 HF 发生率显著上升。但 Zhang 等^[17]通过 meta 分析发现 AT1R 与 HF 的发生和发展无关。结论的不同可能与研究对象和试验设计有关,RAAS 与 HF 的关系需深入的研究。

1.3 ET 系统

ET 具有强力而持久的收缩血管的作用,同时促进细胞生长,促进有丝分裂,对维持基础血管张力和心血管系统稳态十分重要。ET-1 可刺激受体引起一氧化氮合成增加,从而引起心室重塑^[18]。因而探究 ET 系统中的基因多态性和 HF 之间的关系具有临床价值。

Douvaras 等^[19]发现急性心肌梗死患者与健康人群相比血管内皮生长因子(VEGF)基因多态性并无统计学差异,但在对患者的进一步研究中发现,携带 VEGF CC 型基因的患者发生 HF 的概率是其他患者的 7 倍。除 VEGF,表皮生长因子受体的基因多态性也与 HF 的发生和发展有关。酪氨酸激酶受体 4 是表皮生长因子受体家族成员之一,它是由原癌基因 *erbB-4* 编码的细胞膜受体。它的多态性可能与中国北方汉族人群 HF 的发生及发病严重性有关。rs10932374 和 rs1595064 与较低 HF 风险相关,rs13003941 和 rs1595065 与较高 HF 风险相关^[20]。

而 Colombo 等^[21]通过病例对照研究发现,ET-1 和内皮素受体 A 的基因变异均与 HF 有关。ET-1 Lys198Asn 和内皮素受体 A H323H 对 HF 的发生和发展有协同促进作用。

除 ET 及其受体等的直接作用,一氧化氮合酶(nitric oxide synthase,NOS)也是 ET 系统的重要组成部分。NOS 是一种重要的同工酶,在内皮细胞、巨噬细胞和神经细胞中均有分布。内皮中的 NOS 被称为内皮型一氧化氮合酶(endothelial nitric oxide synthase,eNOS),它在血管内产生一氧化氮,协调血管功能,近年来对 eNOS 基因的研究逐渐深入。Oliveira 等^[22]发现在 eNOS 的 G894T 位置携带 G 等位基因的人群发生

HF 的风险更高。且 Fares 等^[23]发现在外显子 G894T 位置携带 G 等位基因的 HF 患者有更大可能发生心房颤动。G894T 位置负责编码 eNOS 第 298 位的氨基酸,如该位置的核苷酸从 G 突变到 T,该位置对应的氨基酸会从谷氨酰胺突变为天冬氨酸。这可能会对 eNOS 的活性产生一定影响,从而造成 HF 发生率的差异。但也有研究者发现 eNOS 的基因多态性与 HF 无关^[24],这可能与研究对象的种族和试验设计有关。

1.4 炎症反应

炎症反应是 HF 的重要病理生理机制。多种细胞因子[如肿瘤坏死因子 α 、 γ 干扰素、白介素(interleukin, IL)-1 β 和 IL-6]和免疫细胞(如巨噬细胞、T 淋巴细胞和 B 淋巴细胞)均参与 HF 的发生和发展过程^[25]。关于 IL 的研究较为全面,近年来对免疫反应过程中涉及的其他分子的研究逐渐深入。

IL-6 是一种重要的炎症调节因子。Markousis-Mavrogenis 等^[26]通过对 BIOSTAT-CHF 队列研究的分析发现,超过 50% 的 HF 患者出现 IL-6 水平升高。IL-6 基因、IL-6 受体基因和 IL-6 信号转录因子基因在人群中均存在基因多态性。Hansen 等^[27]对 IL-6 基因、IL-6 受体基因和 IL-6 信号转录因子基因的 SNP 进行了大规模的分析,发现 5 个 IL-6 受体内含子 SNP 和 1 个 IL-6 受体编码区 SNP 与不良心血管事件结局有关。随着对 IL-6 信号通路了解的深入,它有可能成为严重 HF 的独立预测指标。

酪蛋白激酶 2 相互作用蛋白 1 可调节 M1 和 M2 巨噬细胞的极化^[28]。Li 等^[29]研究了酪蛋白激酶 2 相互作用蛋白 1 在汉族中的基因多态性和 HF 的关系,发现酪蛋白激酶 2 相互作用蛋白 1 的非同义替换 rs2306235(Pro21Ala)与慢性 HF 有关,尤其在高血压患者中。因此该基因多态性可能是汉族人群中 HF 的危险因素。

除免疫调节与巨噬细胞极化,巨噬细胞的迁移在 HF 中也发挥着重要的作用。巨噬细胞移动抑制因子(macrophage migration inhibition factor, MIF)是一种重要的细胞因子,参与心血管疾病和多种免疫系统疾病的免疫过程。在临床研究发现,MIF 与射血分数降低性心力衰竭患者的不良预后相关^[30]。MIF 也与射血分数正常的心力衰竭有关。El-Mahdy 等^[31]发现携带 MIF rs755622 的人患 HF 的风险更高,尤其患射血分数正常的心力衰竭的概率更高。

2 基因多态性与 HF 的治疗

目前 HF 治疗的主要药物有 ACEI、血管紧张素 II

受体阻滞剂(angiotensin II receptor blocker, ARB)、 β 受体阻滞剂、醛固酮受体拮抗剂、利尿剂、正性肌力药以及新兴出现的血管紧张素受体-脑啡肽酶抑制剂(angiotensin receptor-neprilysin inhibitor, ARNI)^[32]。不同人的药物敏感性和耐受性存在差异,基因多态性可能是其原因。如在心血管等多个领域,基因检测已广泛应用于指导华法林的剂量,维生素 K 环氧化物还原酶复合体 1 和细胞色素 P450 2C9 的多态性已被证实与华法林的代谢速率有关,通过基因检测,可实现对患者的精准治疗^[33-34]。HF 患者的用药复杂,患者个体差异大,因此研究 HF 中的基因多态性对指导临床治疗方案有一定意义。

2.1 基因多态性与 β 受体阻滞剂

2.1.1 药物敏感性

如前所述,ADRB2 也存在基因多态性,带有 G 等位基因的患者预后更差,但他们对 β 受体阻滞剂的敏感性更好,且与 G 等位基因呈剂量相关性,AA 纯合型患者则无这一趋势^[11]。Wu 等^[35]发现 ADRB1 的基因多态性也与治疗效果有关。与 ADRB1 1165CG 患者相比,ADRB1 1165CC 的患者对 β 受体阻滞剂的敏感性更好,预后更佳。但具体机制仍待探讨。

2.1.2 药物耐受性

细胞色素 P450 2D6(CYP2D6)是一种重要的氧化代谢酶,参与美托洛尔的代谢。与不携带 CYP2D6 * 4 的患者相比,CYP2D6 * 4 携带者对美托洛尔的耐受性更低^[36]。临床医生可根据不同患者对 β 受体阻滞剂的敏感性与耐受性综合给药^[37],对于 β 受体阻滞剂敏感性高且耐受性低的患者,需减少剂量;对于 β 受体阻滞剂敏感性低且耐受性高的患者,需适当增加剂量以维持药物效果。通过检测患者对 β 受体阻滞剂的敏感性与耐受性,可更加个性化和合理化地给药。

2.2 基因多态性与 RAAS 抑制剂

2.2.1 基因多态性与 ACEI

ACE I/D 不仅与发病风险相关,也可能与治疗效果有关。Hristova 等^[38]的研究表明,在接受 RAAS 抑制剂的患者中,ACE DD 型患者血清中的 ACE 水平最高,I/D 型次之,II 型患者血清 ACE 水平最低。由于血清 ACE 水平是高血压、HF 等的保护因素,且 ACE I 型人群 ACE 酶活性更高^[39],因此可认为 ACE DD 型患者的 RAAS 抑制剂治疗效果最好。

另外一项包含 158 例患者的研究发现,ACE 基因多态性对培多普利的治疗效果有影响,其中 DD 基因型者对药物更加敏感,且对其预后有明显改善作用。

而 CYP2D6 基因多态性对培多普利的代谢无明显统计学影响^[40]。这与前述的 CYP2D6 基因多态性影响美托洛尔耐受性的结论不同,这可能与不同药物的不同化学结构等有关。

2.2.2 基因多态性与醛固酮受体拮抗剂

作为细胞色素家族的一员,CYP11B2 是重要的醛固酮合成酶,它在不同人群中存在多态性^[41]。Sarhan 等^[42]的研究表明,在同样服用 6 个月螺内酯后,AGT rs699 CC 型和 CYP11B2 rs1799998 TT 型基因携带者的心功能改善情况最好,其左室射血分数回升最多,同时左室收缩末期内径和左室舒张末期内径减少。这可能与 TT 型患者使用螺内酯后,血清中醛固酮水平更高有关^[43]。

2.2.3 基因多态性与利尿剂

噻嗪类利尿剂在临床上有广泛应用。eNOS 作为一种重要的调节血管功能的同工酶,其多态性与利尿剂的作用也存在关系。Turner 等^[44]的研究表明,eNOS 的氨基酸残基 298 位点的多态性与噻嗪类利尿剂的疗效有关。298 位点的多态性共有 3 种:Glu298Glu、Glu298Asp 和 Asp298Asn。在均使用噻嗪类利尿剂的情况下,与其他多态性的患者相比,Glu298Glu 型患者的血压水平降低更多。在 HF 的情况下,有更好的疗效。

3 总结与讨论

根据已发表的文献来看,现有研究已证实许多基因多态性与 HF 的发生和发展有关,主要是 RAAS、交感-肾上腺髓质系统和 ET 系统中涉及的基因。随免疫反应在 HF 中的作用被逐步发现,研究者们开始关注炎症反应中的基因多态性。这些基因的多态性与疾病的患病、预后和治疗等都存在密切联系。但不同研究者得到的结论有时互相矛盾,可能与试验对象的人种、年龄、性别以及试验设计有关。

在新型冠状病毒肺炎(COVID-19)大流行的背景下,研究基因多态性与 HF 也有一定的现实意义。由于 ACE2 是新型冠状病毒(SARS-CoV-2)进入细胞的关键受体^[45],关于是否应继续在患有心血管疾病的 COVID-19 患者中使用 RAAS 抑制剂一直存在争议^[46]。Gómez 等^[47]的研究表明,ACE 的基因多态性可能影响 COVID-19 患者的疾病严重程度。Yamamoto 等^[48]的研究表明,SARS-CoV-2 的感染和 COVID-19 导致的死亡与 ACE I/D 存在关联。因此研究基因多态性对 COVID-19 大流行时期的 HF 治疗具有指导意义。

对基因多态性的研究在阐明疾病临床表现多样

性、药物治疗敏感性和疾病易感性与耐受性等方面也具有重要意义。对肿瘤等疾病的基因多态性的研究为精准治疗提供靶点,同样的,对 HF 的基因多态性的研究也可能为个体化治疗 HF 指明方向。临床医生可根据患者的基因型选择用药,调整剂量,防治并发症。研究 HF 的基因多态性具有现实意义。

参考文献

- [1] Dunlay SM, Roger VL, Redfield MM. Epidemiology of heart failure with preserved ejection fraction[J]. *Nat Rev Cardiol*,2017,14(10):591-602.
- [2] Brown DA, Perry JB, Allen ME, et al. Expert consensus document: mitochondrial function as a therapeutic target in heart failure[J]. *Nat Rev Cardiol*,2017,14(4):238-250.
- [3] Csepe TA, Kilic A. Advancements in mechanical circulatory support for patients in acute and chronic heart failure[J]. *J Thorac Dis*,2017,9(10):4070-4083.
- [4] 胡盛寿,高润霖,刘力生,等.《中国心血管病报告 2018》概要[J]. *中国循环杂志*,2019,34(3):209-220.
- [5] Tayal U, Prasad S, Cook SA. Genetics and genomics of dilated cardiomyopathy and systolic heart failure[J]. *Genome Med*,2017,9(1):20.
- [6] Reza N, Owens AT. Advances in the genetics and genomics of heart failure[J]. *Curr Cardiol Rep*,2020,22(11):132.
- [7] Syvänen AC. Accessing genetic variation: genotyping single nucleotide polymorphisms[J]. *Nat Rev Genet*,2001,2(12):930-942.
- [8] Bohm M, Ewen S, Mahfoud F. Renal denervation for chronic heart failure: background and pathophysiological rationale[J]. *Korean Circ J*,2017,47(1):9-15.
- [9] Luzum JA, English JD, Ahmad US, et al. Association of genetic polymorphisms in the beta-1 adrenergic receptor with recovery of left ventricular ejection fraction in patients with heart failure[J]. *J Cardiovasc Transl Res*,2019,12(4):280-289.
- [10] Johnson AE, Hanley-Yanez K, Yancy CW, et al. Adrenergic polymorphisms and survival in African Americans with heart failure: results from A-HeFT[J]. *J Card Fail*,2019,25(7):553-560.
- [11] Huang J, Li C, Song Y, et al. ADRB2 polymorphism Arg16Gly modifies the natural outcome of heart failure and dictates therapeutic response to beta-blockers in patients with heart failure[J]. *Cell Discov*,2018,4:57.
- [12] 张博,李平,刘广交,等.慢性充血性心力衰竭患者的 ACE 基因多态性及预后的研究[J]. *中国医药科学*,2018,8(5):207-210.
- [13] Bahramali E, Rajabi M, Jamshidi J, et al. Association of ACE gene D polymorphism with left ventricular hypertrophy in patients with diastolic heart failure: a case-control study[J]. *BMJ Open*,2016,6(2):e010282.
- [14] Bai YY, Wang L, Hu SS, et al. Association of angiotensin-converting enzyme I/D polymorphism with heart failure: a meta-analysis[J]. *Mol Cell Biochem*,2012,361(1-2):297-304.
- [15] Starzhynska O, Zhebel V, Blonar O. Polymorphism angiotensin II type 1 receptor gene and endothelial dysfunction in patients with essential hypertension and congestive heart failure[J]. *Can J Cardiol*,2012,28(5):S115.
- [16] Moe SM, Long J, Schwantes-An TL, et al. Angiotensin-related genetic determinants of cardiovascular disease in patients undergoing hemodialysis[J]. *Nephrol Dial Transplant*,2019,34(11):1924-1931.
- [17] Zhang JA, Li JR, Qiao YJ. Association of AGTR1 gene A1166C polymorphism with the risk of heart failure: a meta-analysis[J]. *Genet Mol Res*,2015,14(3):9163-9170.

- [18] Dhaun N, Webb DJ. Endothelins in cardiovascular biology and therapeutics[J]. *Nat Rev Cardiol*, 2019, 16(8): 491-502.
- [19] Douvaras P, Antonatos DG, Kekou K, et al. Association of VEGF gene polymorphisms with the development of heart failure in patients after myocardial infarction[J]. *Cardiology*, 2009, 114(1): 11-18.
- [20] Wang Y, Zhang Y, An T, et al. ErbB4 gene polymorphism is associated with the risk and prognosis of congestive heart failure in a northern han Chinese population[J]. *J Card Fail*, 2016, 22(9): 700-709.
- [21] Colombo MG, Ciofini E, Paradossi U, et al. ET-1 Lys198Asn and ET (A) receptor H323H polymorphisms in heart failure. A case-control study [J]. *Cardiology*, 2006, 105(4): 246-252.
- [22] Oliveira RVM, Albuquerque FN, Duque GS, et al. Heart failure and endothelial nitric oxide synthase G894T gene polymorphism frequency variations within ancestries[J]. *Nitric oxide*, 2018, 73: 60-65.
- [23] Fares F, Smith Y, Azzam N, et al. The 894G allele of the endothelial nitric oxide synthase 3 (eNOS) is associated with atrial fibrillation in chronic systolic heart failure[J]. *J Atr Fibrillation*, 2012, 5(4): 757.
- [24] Goppe ES, Maltese PE, Chernova A, et al. Glu298Asp polymorphism in the NOS3 gene is not associated with susceptibility to chronic heart failure in a Russian population[J]. *Genet Mol Res*, 2019, 18(1): 7.
- [25] Shirazi LF, Bissett J, Romeo F, et al. Role of inflammation in heart failure[J]. *Curr Atheroscler Rep*, 2017, 19(6): 27.
- [26] Markousis-Mavrogenis G, Tromp J, Ouwerkerk W, et al. The clinical significance of interleukin-6 in heart failure: results from the BIOSTAT-CHF study[J]. *Eur J Heart Fail*, 2019, 21(8): 965-973.
- [27] Hansen PR, Nelveg-Kristensen KE, Rasmussen HB, et al. Prognostic role of genetic polymorphisms of the interleukin-6 signaling pathway in patients with severe heart failure[J]. *Pharmacogenomics J*, 2019, 19(5): 428-437.
- [28] Chen Y, Liu W, Wang Y, et al. Casein Kinase 2 Interacting Protein-1 regulates M1 and M2 inflammatory macrophage polarization[J]. *Cell Signal*, 2017, 33: 107-121.
- [29] Li MP, Zhang YJ, Hu XL, et al. Association of CKIP-1 P21A polymorphism with risk of chronic heart failure in a Chinese population[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(22): 36545-36552.
- [30] Abraitte A, Aukrust P, Kou L, et al. T cell and monocyte/macrophage activation markers associate with adverse outcome, but give limited prognostic value in anemic patients with heart failure: results from RED-HF[J]. *Clin Res Cardiol*, 2019, 108(2): 133-141.
- [31] El-Mahdy RI, Saleem TH, Essam OM, et al. Functional variants in the promoter region of macrophage migration inhibitory factor rs755622 gene (MIF G173C) among patients with heart failure: association with echocardiographic indices and disease severity[J]. *Heart Lung*, 2021, 50(1): 92-100.
- [32] Leong DP, McMurray JJV, Joseph PG, et al. From ACE inhibitors/ARBs to ARNIs in coronary artery disease and heart failure (part 2/5) [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2019, 74(5): 683-698.
- [33] Johnson JA, Gong L, Whirl-Carrillo M, et al. Clinical pharmacogenetics implementation consortium guidelines for CYP2C9 and VKORC1 genotypes and warfarin dosing[J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2011, 90(4): 625-629.
- [34] Gage BF, Bass AR, Lin H, et al. Effect of warfarin dosing on clinical events and anticoagulation control among patients undergoing hip or knee arthroplasty the GIFT randomized clinical trial[J]. *JAMA*, 2017, 318(12): 1115-1124.
- [35] Wu D, Li G, Deng M, et al. Associations between ADRB1 and CYP2D6 gene polymorphisms and the response to β -blocker therapy in hypertension[J]. *J Int Med Res*, 2015, 43(3): 424-434.
- [36] Luzum JA, Sweet KM, Binkley PF, et al. CYP2D6 genetic variation and beta-blocker maintenance dose in patients with heart failure[J]. *Pharm Res*, 2017, 34(8): 1615-1625.
- [37] 隋小芳, 卜宏魁, 王凤玲, 等. β 受体阻滞剂基因导向治疗老年室上性心律失常疗效的相关性研究[J]. *中国老年保健医学*, 2015, 13(2): 35-38.
- [38] Hristova M, Stanilova S, Miteva L. Serum concentration of renin-angiotensin system components in association with ACE I/D polymorphism among hypertensive subjects in response to ACE inhibitor therapy [J]. *Clin Exp Hypertens*, 2019, 41(7): 662-669.
- [39] Hamid S, Rhaleb IA, Kassem KM, et al. Role of kinins in hypertension and heart failure[J]. *Pharmaceuticals (Basel)*, 2020, 13(11): 347.
- [40] 彭俊, 黄自明, 郭观华. HF 患者 ACE 及 CYP2D6 遗传多态性与培哚普利疗效的关联性研究[J]. *中国临床新医学*, 2015, 8(8): 742-745.
- [41] 赵平, 赵淑萍, 张沂, 等. CYP11B2 基因多态性与汉族、蒙古族原发性高血压的关系[J]. *心血管康复医学杂志*, 2020, 29(4): 401-405.
- [42] Sarhan NM, Shahin MH, El Roubi NM, et al. Effect of genetic and nongenetic factors on the clinical response to mineralocorticoid receptor antagonist therapy in Egyptians with heart failure[J]. *Clin Transl Sci*, 2020, 13(1): 195-203.
- [43] Fontana V, de Faria AP, Barbaro NR, et al. Modulation of aldosterone levels by-344C/T CYP11B2 polymorphism and spironolactone use in resistant hypertension[J]. *J Am Soc Hypertens*, 2014, 8(3): 146-151.
- [44] Turner ST, Chapman AB, Schwartz GL, et al. Effects of endothelial nitric oxide synthase, alpha-adducin, and other candidate gene polymorphisms on blood pressure response to hydrochlorothiazide[J]. *Am J Hypertens*, 2003, 16(10): 834-839.
- [45] Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, et al. SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor[J]. *Cell*, 2020, 181(2): 271-280.
- [46] Zheng YY, Ma YT, Zhang JY, et al. COVID-19 and the cardiovascular system [J]. *Nat Rev Cardiol*, 2020, 17(5): 259-260.
- [47] Gómez J, Alaiceta GM, García-Clemente M, et al. Angiotensin-converting enzymes (ACE, ACE2) gene variants and COVID-19 outcome[J]. *Gene*, 2020, 762: 145102.
- [48] Yamamoto N, Ariumi Y, Nishida N, et al. SARS-CoV-2 infections and COVID-19 mortalities strongly correlate with ACE1 I/D genotype[J]. *Gene*, 2020, 758: 144944.

收稿日期: 2020-10-10