

• 论 著 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2023.22.007

降压药物基因多态性在高血压患者中的分布^{*}

冯 淳¹,甄拴平¹,王 华¹,邓明星¹,王 慧¹,姚 杨^{2△}

1. 陕西省宝鸡市中医医院检验科,陕西宝鸡 721001;2. 陕西省宝鸡市妇幼保健院
生殖医学中心,陕西宝鸡 721004

摘 要:目的 对陕西省宝鸡地区高血压患者降压药物相关基因的基因型种类进行回顾性分析,明确与降压药物相关的基因突变率。**方法** 选取 2022 年 1—12 月在陕西省宝鸡市中医医院就诊的高血压患者 224 例为研究对象,采用飞行时间质谱仪对高血压药物代谢、疗效或不良反应相关的 11 个基因位点进行检测,然后进行检测结果的基因多态性分析。**结果** 各基因分布频率符合 Hardy-Weinberg 平衡。男性与女性 CYP2D6 * 1、* 5、* 10,ACE I/D,SLCO1B1 c. 388A>G 的基因型分布频率比较,差异有统计学意义($P<0.05$),其余药物基因型分布频率比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。CYP2D6 * 1、* 5、* 10,CYP3A5 * 1、* 3,SLCO1B1 c. 388A>G 在不同年龄段的高血压患者中基因型分布频率比较,差异有统计学意义($P<0.05$);其余药物基因型分布频率在不同年龄段的患者中比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。**结论** 对高血压患者进行降压药物基因型种类检测,可以为临床医生对患者制订个体化治疗方案提供辅助性的指导,具有重要的临床价值。

关键词:基因多态性; 高血压; 药物基因组学; 个体化用药

中图法分类号:R446.9

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2023)22-3290-07

Distribution of antihypertensive drug gene polymorphism in patients with hypertension^{*}

FENG Chun¹, ZHEN Shuanping¹, WANG Hua¹, DENG Mingxing¹, WANG Hui¹, YAO Yang^{2△}

1. Department of Clinical Laboratory, Baoji City Hospital of Traditional Chinese Medicine, Baoji, Shaanxi 721001, China; 2. Department of Reproductive Medicine, Baoji Maternal and Child Health Hospital, Baoji, Shaanxi 721004, China

Abstract: Objective To review the genotypes of antihypertensive drugs-related genes in hypertensive patients in Baoji area, Shaanxi Province, and to clarify the gene mutation rate associated with antihypertensive drugs. **Methods** A total of 224 hypertensive patients who visited Baoji City Hospital of Traditional Chinese Medicine from January to December 2022 were selected as objects and the 11 gene locus related to drug metabolism, efficacy or adverse effects of hypertension were tested by time-of-flight mass spectrometry, followed by gene polymorphism analysis of the test results. **Results** The distribution frequency of each gene corresponded to Hardy-Weinberg equilibrium. There was statistical significance on the distribution frequency of CYP2D6 * 1, * 5, * 10, ACE I/D, SLCO1B1 c. 388A>G genotype between male and female ($P<0.05$), while there was no statistical significance on the distribution frequency of other drug genotypes ($P>0.05$). There were significant differences on the distribution frequency of CYP2D6 * 1, * 5, * 10, CYP3A5 * 1, * 3, SLCO1B1 c. 388A>G in hypertension patients with different ages ($P<0.05$), while there was no significant difference on the distribution frequency of other drug genotypes among different age groups ($P>0.05$). **Conclusion** Genetic testing of antihypertensive drugs in hypertensive patients can provide auxiliary guidance for clinical doctors to develop personalized treatment plans for patients, and has important clinical value.

Key words: gene polymorphism; hypertension; pharmacogenomics; individualized medication

高血压是全球最常见、负担最重的慢性非传染性疾病之一^[1],也是我国面临的重要公共卫生问题^[2]。《中国心血管病报告 2018》指出,2013 年我国有 250 万人死于高血压,占全部死因的 27.5%,当年全国卫生总费用为 31 869 亿元,其中用于高血压疾病卫生费用占

6.61%,即 2 106.5 亿元,而且我国高血压患病率呈总体上升趋势^[3]。因此,全面、准确地获得高血压疾病诊治的相关数据,为高血压疾病防治提供精准、科学的方案,对有效减缓高血压患病率与病死率的上升趋势非常重要。研究表明,心血管疾病患者的药物治疗效果存

^{*} 基金项目:陕西省宝鸡市卫生健康科研项目(2021-42)。

作者简介:冯淳,男,技师,主要从事临床分子检验诊断相关研究。△ 通信作者,E-mail:17602830379@163.com。

在较大的个体差异,其中基因多态性对药物个体差异有重要影响^[4]。研究表明 CYP2D6^[5]、ADRB1^[6]、ACE^[7]、CYP2C9^[8]、SLCO1B1^[9]、AGTR1^[10] 等多个基因的多态性与服药后的个体化差异有关。基因多态性在不同人群间差异较大,在我国汉族人群中的研究结论也不尽相同。确定与高血压用药相关的基因突变频率有助于评价基因多态性检测的性价比。本研究对陕西省宝鸡市中医医院心内科和脑病科就诊的宝鸡地区汉族高血压患者的基因多态性检测结果进行回顾性分析,观察与高血压用药个体化差异相关的 9 个基因 11 个位点,以了解宝鸡地区高血压患者与用药相关的基因突变率及基因型分布特点,为降压药物的科学使用提供理论依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2022 年 1—12 月在陕西省宝鸡市中医医院(以下简称本院)心内科与脑病科就诊的高血压患者 224 例为研究对象,其中男 149 例,女 75 例,研究对象均为汉族。纳入标准:(1)年龄≥18 岁;(2)符合《中国高血压防治指南(2018 年修订版)》的诊断标准,在未使用降压药物的情况下,非同日 3 次测量血压,收缩压≥140 mm Hg 和(或)舒张压≥90 mm Hg。本研究经过本院医学伦理委员会审核通过。

1.2 仪器与试剂 使用主要仪器包括核酸提取仪(西安天隆科技有限公司,NP968-C)、飞行时间质谱仪(浙江迪谱诊断技术有限公司,DP-TOP)。使用主要试剂包括核酸提取试剂(西安天隆科技有限公司,全血基因组 DNA 提取试剂盒)、DNA 检测试剂(Thermo Fisher 公司,NanoDrop One DNA 检测试剂盒)、质谱检测试剂(浙江迪谱诊断技术有限公司,心血管药物基因检测试剂)。

1.3 方法

1.3.1 全血基因组 DNA 提取 采集患者处于空腹状态下的乙二胺四乙酸(EDTA)抗凝血 2 mL,采用 NP968-C 型全自动核酸提取仪和全血基因组 DNA 提取试剂盒提取全血基因组 DNA,并用 NanoDrop One DNA 检测试剂盒检测 DNA 水平,DNA≥10 μg/μL 的标本贮存于-20℃冰箱待测。

1.3.2 基因多态性检测 采用 DP-TOP 飞行时间质谱仪及其配套的心血管药物基因检测试剂检测基因多态性,严格按照说明书进行实验操作,基因检测位点主要包括:CYP2D6 * 1、* 5、* 10,ADRB1 c.

1165G>C,ACE I/D,SLCO1B1 c. 521T>C,SLCO1B1 c. 388A>G,CYP2C9 c. 403C>T,CYP2C9 c. 1075A>C,AGTR1 c. 1166A>C,CYP3A5 * 1、* 3,ADD1 c. 1378G>T,MTHFR C677T 等。

1.4 统计学处理 采用 SPSS21.0 统计软件进行数据处理及统计分析。计数资料以例数或百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 高血压相关药物基因的基因型及等位基因分布频率 各基因分布频率符合 Hardy-Weinberg 平衡。 β -受体阻滞剂类药物 CYP2D6 * 1、* 5、* 10 基因型分布频率 CT>TT>CC,ADRB1 c. 1165G>C 基因型分布频率 CC>GC>GG;血管紧张素 II 型受体拮抗剂(ARB)类药物 CYP2C9 c. 403C>T 基因型分布频率 CC>CT,CYP2C9 c. 1075A>C 基因型分布频率 AA>CA,AGTR1 c. 1166A>C 基因型分布频率 AA>CA>CC,SLCO1B1 c. 521T>C 基因型分布频率 TT>CT>CC,SLCO1B1 c. 388A>G 基因型分布频率 GG>GA>AA;钙离子通道阻滞剂(CCB)类药物 CYP3A5 * 1、* 3 基因型分布频率 CC>CT>TT;血管紧张素转化酶抑制剂(ACEI)类药物 ACE I/D 基因型分布频率 II>ID>DD;利尿剂 ADD1 c. 1378G>T 基因型分布频率 GT>GG>TT;叶酸 MTHFR C677T 基因型分布频率 CT>TT>CC。224 例高血压患者各种药物基因分布频率及等位基因分布频率见表 1。

2.2 不同性别高血压患者药物基因分布情况 男性与女性 CYP2D6 * 1、* 5、* 10、ACE I/D、SLCO1B1 c. 388A>G 基因型的分布频率比较,差异有统计学意义($P<0.05$);其余药物基因型的分布频率比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。不同性别患者降压药物基因分布情况见表 2。

2.3 不同年龄段高血压患者药物基因分布情况 将患者按年龄分为 3 个年龄段,分别为<36 岁、36~65 岁和>65 岁,其中 CYP2D6 * 1、* 5、* 10、CYP3A5 * 1、* 3、SLCO1B1 c. 388A>G 在不同年龄段的高血压患者中的基因型分布频率比较,差异有统计学意义($P<0.05$);其余药物基因分布频率在不同年龄段的患者中比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。见表 3。

表 1 高血压相关药物基因的基因型及等位基因分布频率[n(%)]

降压药物	基因位点	基因型	基因型分布	等位基因	等位基因分布
β -受体阻滞剂	CYP2D6 * 1、* 5、* 10	CC	65(29.02)	C	223(49.78)
		CT	93(41.52)	T	225(50.22)
		TT	66(29.46)		

续表 1 高血压相关药物基因的基因型及等位基因分布频率[*n*(%)]

降压药物	基因位点	基因型	基因型分布	等位基因	等位基因分布
ARB	ADRB1 c. 1165G>C	CC	112(50.00)	C	323(72.10)
		GC	99(44.20)	G	125(27.90)
		GG	13(5.80)		
	CYP2C9 c. 403C>T	CC	223(99.55)	C	447(99.78)
		CT	1(0.45)	T	1(0.22)
	CYP2C9 c. 1075A>C	CA	26(11.61)	C	26(5.80)
		AA	198(88.39)	A	422(94.20)
	AGTR1 c. 1166A>C	CC	0(0.00)	C	19(4.24)
		CA	19(8.48)	A	429(95.76)
		AA	205(91.52)		
CCB	SLCO1B1 c. 521T>C	CC	5(2.23)	C	56(12.50)
		CT	46(20.54)	T	392(87.50)
		TT	173(77.23)		
	SLCO1B1 c. 388A>G	GG	126(56.25)	G	326(72.77)
		GA	74(33.04)	A	122(27.23)
		AA	24(10.71)		
	CYP3A5 * 1、* 3	CC	106(47.32)	C	302(67.41)
		CT	90(40.18)	T	146(32.59)
		TT	28(12.50)		
ACEI	ACE I/D	DD	34(15.18)	D	158(35.27)
		ID	90(40.18)	I	290(64.73)
		II	100(44.64)		
利尿剂	ADD1 c. 1378G>T	GG	54(24.11)	G	228(50.89)
		GT	120(53.57)	T	220(49.11)
		TT	50(22.32)		
叶酸	MTHFR C677T	CC	39(17.41)	C	182(40.62)
		CT	104(46.43)	T	266(59.38)
		TT	81(36.16)		

表 2 高血压患者药物基因在不同性别患者中的基因型分布频率[*n*(%)]

降压药物	基因位点	性别	基因型	基因型分布	χ^2	<i>P</i>
β -受体阻滞剂	CYP2D6 * 1、* 5、* 10	男性	CC	49(32.89)	9.527	0.009
			CT	66(44.30)		
			TT	34(22.82)		
		女性	CC	16(21.33)		
			CT	27(36.00)		
			TT	32(42.67)		
	ADRB1 c. 1165G>C	男性	CC	74(49.67)	1.783	0.410
			GC	64(42.95)		
			GG	11(7.38)		
		女性	CC	38(50.67)		
			GC	35(46.67)		
			GG	2(2.67)		

续表 2 高血压患者药物基因在不同性别患者中的基因型分布频率[*n*(%)]

降压药物	基因位点	性别	基因型	基因型分布	χ^2	<i>P</i>
ARB	CYP2C9 c. 403C>T	男性	CC	148(99.33)	1.005	0.316
			CT	1(0.67)		
		女性	CC	75(100.00)		
			CT	0(0.00)		
	CYP2C9 c. 1075A>C	男性	AA	133(89.26)	0.327	0.567
			CA	16(10.74)		
		女性	AA	65(86.67)		
			CA	10(13.33)		
	AGTR1 c. 1166A>C	男性	CC	0(0.00)	1.454	0.228
			CA	10(6.71)		
			AA	139(93.29)		
		女性	CC	0(0.00)		
			CA	9(12.00)		
			AA	66(88.00)		
CCB	SLCO1B1 c. 521T>C	男性	CC	5(3.35)	4.889	0.087
			CT	34(22.82)		
			TT	110(73.83)		
		女性	CC	0(0.00)		
			CT	12(16.00)		
			TT	63(84.00)		
	SLCO1B1 c. 388A>G	男性	GG	94(63.09)	8.438	0.015
			GA	42(28.19)		
			AA	13(8.72)		
		女性	GG	32(42.67)		
			GA	32(42.67)		
			AA	11(14.66)		
ACEI	CYP3A5 *1、*3	男性	CC	74(49.66)	1.152	0.562
			CT	56(37.58)		
			TT	19(12.76)		
		女性	CC	32(42.67)		
			CT	34(45.33)		
			TT	9(12.00)		
利尿剂	ACE I/D	男性	DD	29(19.46)	7.952	0.019
			ID	61(40.94)		
			II	59(39.60)		
		女性	DD	5(6.66)		
			ID	29(38.67)		
			II	41(54.67)		
利尿剂	ADD1 c. 1378G>T	男性	GG	38(25.50)	0.869	0.648
			GT	80(53.69)		
			TT	31(20.81)		
		女性	GG	16(21.33)		
			GT	40(53.33)		
			TT	44(58.67)		

续表 2 高血压患者药物基因在不同性别患者中的基因型分布频率[n(%)]						
降压药物	基因位点	性别	基因型	基因型分布	χ^2	P
叶酸	MTHFR C677T	男性	TT	19(25.34)	3.816	0.148
			CC	31(20.81)		
			CT	68(45.64)		
		女性	TT	50(33.55)		
			CC	8(10.67)		
			CT	36(48.00)		
			TT	31(41.33)		

表 3 高血压相关药物基因在不同年龄段患者中的基因型分布[n(%)]							
降压药物	基因位点	基因型	基因型分布			χ^2	P
			<36 岁 (n=14)	36~65 岁 (n=133)	>65 岁 (n=77)		
β-受体阻滞剂	CYP2D6 *1、*5、*10	CC	3(21.43)	34(25.56)	28(36.36)	11.389	0.023
		CT	8(57.14)	59(44.36)	26(33.77)		
		TT	3(21.43)	40(30.08)	23(29.87)		
ARB	ADRB1 c.1165G>C	CC	6(42.86)	70(52.63)	36(46.75)	8.078	0.089
		GC	6(42.86)	59(44.36)	34(44.16)		
		GG	2(14.28)	4(3.01)	7(9.09)		
	CYP2C9 c.403C>T	CC	14(100.00)	132(99.25)	77(100.00)	—	—
		CT	0(0.00)	1(0.75)	0(0.00)		
	CYP2C9 c.1075A>C	CA	2(14.29)	20(15.04)	4(5.19)	—	—
		AA	12(85.71)	113(84.96)	73(94.81)		
	AGTR1 c.1166A>C	CC	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)	3.741	0.154
		CA	2(14.29)	12(9.02)	5(6.49)		
		AA	12(85.71)	121(90.98)	72(93.51)		
CCB	SLCO1B1 c.521T>C	CC	1(7.14)	2(1.50)	2(2.60)	7.587	0.108
		CT	4(28.57)	25(18.80)	17(22.08)		
		TT	9(64.29)	106(79.70)	58(75.32)		
	SLCO1B1 c.388A>G	GG	7(50.00)	73(54.89)	46(59.74)	18.871	0.001
		GA	7(50.00)	45(33.83)	22(28.57)		
		AA	0(0.00)	15(11.28)	9(11.69)		
		CC	5(35.71)	66(49.62)	35(45.45)		
	CYP3A5 *1、*3	CT	9(64.29)	51(38.35)	30(38.96)	26.397	<0.001
		TT	0(0.00)	16(12.03)	12(15.58)		
		DD	3(21.43)	16(12.03)	15(19.48)		
ACEI	ACE I/D	ID	4(28.57)	56(42.11)	30(38.96)	5.800	0.215
		II	7(50.00)	61(45.86)	32(41.56)		
		GG	5(35.71)	32(24.06)	17(22.08)		
利尿剂	ADD1 c.1378G>T	GT	7(50.00)	71(53.38)	42(54.54)	7.136	0.129
		TT	2(14.29)	30(22.56)	18(23.38)		
		CC	4(28.57)	20(15.04)	15(19.48)		
叶酸	MTHFR C677T	CT	6(42.86)	66(49.62)	32(41.56)	7.251	0.123
		TT	4(28.57)	47(35.34)	30(38.96)		
		CC	4(28.57)	20(15.04)	15(19.48)		

注：—为无数据。

3 讨 论

高血压疾病已经是社会上的常见病,虽然高血压患者可以通过服用降压药物进行控制,但是研究表明仍然有 2/3 的高血压患者服用降压药物并不能有效控制血压^[11]。这与患者体内药物代谢酶的活性、转运体及药物作用靶点差异有关。本研究通过检测高血压药物相关基因多态性,以期为本地区高血压患者降压药物的个体化使用提供依据。

$\beta 1$ 肾上腺素受体($\beta 1$ -AR)是 β 受体阻滞剂发挥降压作用的主要靶受体,编码该受体的基因 ADRB1 具有多态性,ADRB1 c. 1165G>C 基因多态性影响受体功能,导致药物疗效存在差异。携带 CC 纯合子基因型高血压患者应用美托洛尔后,血压下降程度是 GC 和 GG 的 3 倍^[7]。本研究中,ADRB1 c. 1165G>C 等位基因 C、G 的分布频率分别为 72.10%、27.90%,表明大部分患者对于 β 受体阻滞剂类药物如美托洛尔、卡维地洛等药物应答率较高。

Cytochrome P450 2D6 (CYP2D6)是细胞色素 P450 家族的一员,它编码的产物是人体内重要的药物代谢酶,参与药物的生物转化过程^[12]。美托洛尔是 β 受体阻滞剂中依赖 CYP2D6 程度最高的药物,70%~80% 药物经 CYP2D6 代谢,已有研究结果显示中国人群 CYP2D6 基因多态性对美托洛尔血药浓度的影响明显,不同代谢型患者服用美托洛尔后,血药浓度峰值/谷值呈现明显差异,不同个体间安全性不一致^[13]。本研究结果显示,CYP2D6 基因在不同性别、不同年龄段患者间的基因型分布频率比较,差异有统计学意义($\chi^2 = 9.527, P = 0.009; \chi^2 = 11.389, P = 0.023$)。

ARB 是继 ACEI 后又一类作用于肾素-血管紧张素系统(RAS)的重要药物,通过阻断血管紧张素 II 与受体结合,调节血管紧张素 II 的大多数心血管效应。ARB 主要由 CYP2C9 基因编码的肝细胞色素 P450 2C9 (CYP2C9) 代谢并转化为非活性/活性形式。研究表明,携带 CYP2C9 * 3 等位基因的个体服用氯沙坦后 E-3174 的生成减少,氯沙坦的代谢率降低;AGTR1 c. 1166A>C 位点 CA 和 CC 基因型使用氯沙坦治疗门静脉高压时,对肝静脉压力梯度的降低效果较差,AA 基因型降压效果优于 CA 和 CC 基因型;SLCO1B1、SLCO1B1 基因多态性影响奥美沙坦肝摄取的药动力学和药效,对 SLCO1B1 的研究表明 OATP1B1 * 15 c. 388A>G 和 OATP1B1 c. 521T>C 受试者奥美沙坦平均最大浓度(C_{max})和 0~24 h 浓度-时间曲线下面积($AUC_{0\sim 24 h}$)大于 * 1b(c. 388A>G)受试者;心力衰竭人群使用坎地沙坦治疗时,AGTR1 c. 1166A>C 位点 AA 型人群对药物的应答强于 CA 及 CC 型人群^[14]。通过对本院高血压患者

CYP2C9、AGTR1 及 SLCO1B1 的药物多态性位点进行检测,发现大部分患者服用 ARB 类降压药物疗效较好,药物代谢正常。

氨氯地平是一种治疗高血压及冠状动脉疾病的药物。氨氯地平作为长效二氢吡啶类钙离子通道阻滞药的代表药物之一,具有降压持续时间长、疗效稳定的特点,临床应用广泛。有研究显示 CYP3A5 * 3/* 3 人群使用氨氯地平降压效果相对 CYP3A5 * 1/* 1 人群较好,推测可能是由于前者的血药浓度较高^[14]。此外,针对硝苯地平^[15] 和非洛地平^[16] 的研究也表明,与 CYP3A5 * 1/* 1、* 1/* 3 基因型相比,CYP3A5 * 3/* 3 基因型增加了药物暴露量。通过对本院高血压患者 CYP3A5 基因进行检测发现,宝鸡地区患者药物清除变慢人群较多,血药浓度可能略有升高,不同年龄段患者 CYP3A5 * 1/* 3 基因型分布频率比较,差异有统计学意义($\chi^2 = 26.397, P < 0.001$)。

ACE 是 RAS 的关键酶,也是 ACE 抑制剂的作用靶点。ACE 基因位于 17 号染色体 17q23,其内含子 16 存在 288 bp 的 Alu 插入(Insertion)/缺失(Deletion)多态性导致 3 种基因型:II(插入纯合子)、ID(插入缺失杂合子)和 DD(缺失纯合子),ACE I/D 多态性可影响血浆 ACE 的水平,DD 基因型个体血浆 ACE 的活性升高,II 基因型患者在使用卡托普利降血压时,肾功能下降更加明显。本研究结果发现,本院高血压患者更多携带 I 等位基因,意味着服用 ACEI 疗效较差,肾功能下降,ACE I/D 基因型分布频率在不同性别患者中比较,差异有统计学意义($\chi^2 = 7.952, P = 0.019$)。

此外,本研究还检测了本院患者与利尿剂疗效相关的 ADD1 基因和与叶酸代谢相关的 MTHFR 基因,结果显示这两种基因的基因型分布频率在不同性别和不同年龄段患者间比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。

综上所述,本研究针对宝鸡当地高血压患者与常用高血压药物代谢、疗效或不良反应相关的基因均进行了分型,并研究了不同性别和不同年龄段的基因型分布差异,发现个体基因存在一定的差异,进一步造成药物代谢的个体化差异。因此,对患者进行药物基因检测,可以为临床医生对患者制订降压类药物个体化治疗方案提供辅助性的指导。

参考文献

- [1] POULTER N R, PRABHAKARAN D, CAULFIELD M. Hypertension[J]. Lancet, 2015, 386(9995): 801-812.
- [2] 胡盛寿, 高润霖, 刘力生, 等.《中国心血管病报 2018》概要[J]. 中国循环杂志, 2019, 34(3): 209-220.
- [3] FOROUZANFAR M H, ALEXANDER L, ANDERSON

H R, et al. Global, regional, and national comparative risk assessment of 79 behavioural, environmental and occupational, and metabolic risks or clusters of risks in 188 countries, 1990–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013[J]. *Lancet*, 2015, 386 (10010): 2287–2323.

[4] 中华人民共和国国家卫生和计划生育委员会合理用药专家委员会, 中国医师协会高血压专业委员会. 高血压合理用药指南(第 2 版)[J/CD]. 中国医学前沿杂志(电子版), 2017, 9(3): 28–126.

[5] CICALI E J, ELCHYNSKI A L, COOK K J, et al. How to integrate CYP2D6 phenoconversion into clinical pharmacogenetics: a tutorial[J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2021, 110(3): 667.

[6] SWEN J J, NIJENHUIS M, BOER A D, et al. Pharmacogenetics: from bench to byte: an update of guidelines[J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2011, 89(5): 662–673.

[7] 汪莉, 宋婷婷, 董昌武. 原发性高血压与 ACE 基因 rs12709426 多态性关系及影响因素[J]. 山东第一医科大学(山东省医学科学院)学报, 2022, 43(11): 5.

[8] 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.

[9] SUWANNAKUL S, IEIRI I, KIMURA M, et al. Pharmacokinetic interaction between pravastatin and olmesartan in relation to SLCO1B1 polymorphism[J]. *J Hum Genet*, 2008, 53(10): 899–904.

[10] DENUS S D, ZAKRZEWSKI-JAKUBIAK M, MARIE-PIERRE D, et al. Effects of AGTR1 A1166C gene polymorphism in patients with heart failure treated with candesartan[J]. *Ann Pharmacoth*, 2008, 42(7): 925–932.

[11] JOHNSON J A, ZINEH I, PUCKETT B J, et al. Beta 1-adrenergic receptor polymorphisms and antihypertensive response to metoprolol[J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2003, 74 (1): 44–52.

[12] COOPER-DEHOFF R M, JOHNSON J A. Hypertension pharmacogenomics: in search of personalized treatment approaches[J]. *Nat Rev Nephrol*, 2016, 12(2): 110–122.

[13] 杨军, 王爽, 董天威, 等. CYP2D6 *10 基因多态性与美托洛尔治疗高血压疗效的关系[J]. 心血管康复医学杂志, 2014, 23(2): 5.

[14] CAI J, HUANG Z, YANG G, et al. Comparing antihypertensive effect and plasma ciclosporin concentration between amlodipine and valsartan regimens in hypertensive renal transplant patients receiving ciclosporin therapy[J]. *Am J Cardiovasc Drugs*, 2011, 11(6): 401–409.

[15] DAVID M H, SARA K Q, JAYANTI M C, et al. Nifedipine pharmacokinetics are influenced by CYP3A5 genotype when used as a preterm labor tocolytic[J]. *Am J Perinatol*, 2012, 30(4): 275–282.

[16] XIANG Q, LI C, ZHAO X, et al. The influence of CYP3A5 *3 and BCRPC421A genetic polymorphisms on the pharmacokinetics of felodipine in healthy Chinese volunteers[J]. *J Clin Pharm Ther*, 2017, 42(3): 345–349.

(收稿日期: 2023-02-10 修回日期: 2023-08-18)

(上接第 3289 页)

[6] ZHOU J, PAN J, YU Y, et al. Independent risk factors of hypoxemia in patients after surgery with acute type A aortic dissection[J]. *Ann Palliat Med*, 2021, 10(7): 7388–7397.

[7] LAGIER D, ZENG C, FERNANDEZ-BUSTAMANTE A, et al. Perioperative pulmonary atelectasis: part II. Clinical implications[J]. *Anesthesiology*, 2022, 136(1): 206–236.

[8] MIN W K, JIN S, CHOI Y J, et al. Lung ultrasound score-based assessment of postoperative atelectasis in obese patients according to inspired oxygen concentration: a prospective, randomized-controlled study[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2023, 102(7): e32990.

[9] POLLOCK R D, GATES S D, RADCLIFFE J J, et al. Indirect measurements of acceleration atelectasis and the role of inspired oxygen concentrations[J]. *Aerosp Med Hum Perform*, 2021, 92(10): 780–785.

[10] NTELIOPOULOS G, NIKOLAKOPOULOU Z, CHOW B H, et al. Lung injury following cardiopulmonary bypass: a clinical update[J]. *Expert Rev Cardiovasc Ther*, 2022, 20(11): 871–880.

[11] WU Z, WANG Z, WU H, et al. Obesity is a risk factor for preoperative hypoxemia in stanford A acute aortic dissection[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2020, 99(11): e19186.

[12] ZHANG L, ZHANG L, ZHAO Z, et al. Metabolic syndrome and its components are associated with hypoxemia after surgery for acute type A aortic dissection: an observational study[J]. *J Cardiothorac Surg*, 2022, 17(1): 151.

[13] 张涛, 刘帅洲, 朱龙金, 等. 213 例心外科冠状动脉旁路移植术后胸部切口愈合不良的相关影响因素分析[J]. 临床研究, 2021, 29(12): 11–15

[14] LEE PENG G, KEROLUS J L. Management of surgical scars[J]. *Facial Plast Surg Clin North Am*, 2019, 27(4): 513–517.

[15] MAJITHIA J, HARIA P, POPAT P, et al. Fat necrosis: a consultant’s conundrum [J]. *Front Oncol*, 2023, 12: 926396.

(收稿日期: 2023-05-17 修回日期: 2023-10-09)