

他汀类药物抵抗及其分子机制研究进展

李洋, 艾丽菲热·买买提, 王永涛, 付真彦, 马依彤

(新疆医科大学第一附属医院心脏中心, 新疆乌鲁木齐市 830011)

[关键词] 他汀类药物; 药物抵抗; 血脂异常; 低密度脂蛋白胆固醇

[摘要] 血脂异常是心血管病的主要危险因素, 尤其是低密度脂蛋白胆固醇 (LDLC) 升高显著增加动脉粥样硬化性心血管疾病 (ASCVD) 发病率。他汀类药物已被证实可以有效降低血清 LDLC, 进而减少 ASCVD 发生风险。但是在他汀类药物的临床应用过程中, 越来越多的研究显示他汀类药物存在耐药性, 即药物抵抗。研究表明, 他汀类药物抵抗主要受药物在体内的吸收、转运、代谢以及药物作用本身的影响。深入研究他汀类药物抵抗可为进一步揭示他汀类药物作用机制提供理论依据, 并有望为研发新的降脂药物提供靶点。

[中图分类号] R543

[文献标识码] A

Research progress on statins resistance and its molecular mechanisms

LI Yang, MAIMAITI Ailifeire, WANG Yongtao, FU Zhenyan, MA Yitong

(Department of Cardiology, First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi, Xinjiang 830011, China)

[KEY WORDS] statins; drug resistance; dyslipidemia; low density lipoprotein cholesterol

[ABSTRACT] Dyslipidemia is a major risk factor for cardiovascular disease, especially elevated low density lipoprotein cholesterol (LDLC) significantly increases the incidence of atherosclerotic cardiovascular disease (ASCVD). Statins have shown to be effective in reducing serum LDLC, thereby reducing the risk of ASCVD. However, in the course of clinical application of statins, more and more studies show that statins have drug resistance. Studies have shown that statin resistance is mainly affected by drug absorption, transport, metabolism and drug action itself. Intensive study of statin resistance can provide theoretical basis for further revealing the action mechanism of statins, and hopefully provide a target for the development of new lipid-lowering drugs.

2012 年的全国成人血脂异常调查结果显示, 中国人群的血脂异常总体患病率呈逐年增加的趋势, 到目前为止已经高达 40.4%^[1]。血脂异常作为心血管病的主要危险因素, 会直接影响到心血管事件的增加。最新数据显示血清胆固醇水平的升高将直接导致我国心血管病事件在 2010 年至 2030 年期间增加约 920 万人次^[2]。今年来随着各项大型临床研究结果的公布, “血脂学说”已经被提升到“血脂理论”的高度。明确低密度脂蛋白胆固醇 (low density lipoprotein cholesterol, LDLC) 升高是动脉粥样硬化性心血管疾病 (atherosclerotic cardiovascular disease, ASCVD) 的重要危险因素, 因此降低 LDLC 水平是防控 ASCVD 危险的首要干预措施, 可显著降低 ASCVD 的发病及死亡危险^[3]。

1 他汀类药物的临床应用

近年来, 随着多项大规模临床试验结果的公布, 他汀类 (statins) 降胆固醇药物已被证实可以显著降低 ASCVD 所并发的心血管事件发生风险^[4-5]。目前, 临床上国内外各项指南均首选他汀类调脂药物, 以降低 LDLC 水平^[6-8]。他汀类调脂药物主要通过抑制 3-羟基 3-甲基戊二酰辅酶 A 还原酶 (3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A reductase, HMGCR) (肝脏细胞内胆固醇合成的限速酶) 来抑制肝细胞内胆固醇合成。同时他汀类药物还可以通过上调肝脏细胞表面的低密度脂蛋白受体 (low density lipoprotein receptor, LDLR) 来加速血清中 LDLC 的肝脏吸收效率, 进一步加速血清 LDLC 的代谢吸收^[9]。根据

[收稿日期] 2018-05-04

[修回日期] 2018-06-19

[基金项目] 新疆维吾尔自治区重点研发计划项目 (2016B03053)

[作者简介] 李洋, 博士, 主要从事心血管疾病的预防和治疗研究, E-mail 为 lynju2010@126.com。通信作者马依彤, 教授, 博士研究生导师, 主要从事血脂代谢及先天性心脏病的研究, E-mail 为 myt-xj@163.com。

ASCVD 的不同危险程度,指南推荐调脂治疗设定的目标值也不同。总之,他汀类药物可以有效降低血清 LDLC,并对降低 ASCVD 具有重要临床意义。但是随着他汀类药物的广泛应用,产生了一些新的困境:(1)他汀类药物覆盖时间占总服药时间比例(proportion of days covered, PDC) $\geq 80\%$ 的患者中,仍然存在一部分患者单独服用他汀类药物而血脂控制不能达到目标值;(2)服用他汀类药物不达标的患者中存在极少部分他汀类药物无反应或弱反应者;(3)在口服他汀类药物初始剂量基础上,当其药物剂量翻倍时,降脂获益仅增加 6%。同时,随着他汀类药物剂量的增加,药物不良反应也明显增加,而且会增加胰岛素抵抗^[10-13]。

2 他汀类药物抵抗的定义

他汀类药物抵抗也就是他汀类药物耐药。根据美国国家医学图书馆医学主题标题对药物耐受的解釋,耐药是指个体在服用药物达到目标剂量后仍对药物的无反应或者弱反应^[11]。目前比较主流的观点将他汀类药物耐药定义为:尽管达到了他汀类药物的最高可耐受剂量并且有很好的依从性,LDLC 降低小于 10% 为无效,10% ~ 20% 为有效,大于 20% 为显效;有效与显效之和称为总有效。LDLC 降低小于 10% 称为“用药无效或弱效”,被认为是他汀耐药(statin resistance)^[9]。

ACCESS、PRINCE、PROSPER、JUPITER 和 TNT 等大型临床研究后续针对他汀类药物疗效的研究,前后均发现口服他汀类药物的患者,即使其依从性良好,且接收规范化治疗 6 个月,其 LDLC 的下降幅度却不同^[14-18]。在同一人种间,他汀类药物降低 LDLC 的幅度可从 31% 到 63%^[10];不同人种之间,同一种他汀类药物降低 LDLC 的幅度可从 5% 到 70%^[19]。此外最新的荟萃研究通过分析近 17 年报道的有可能影响他汀类药物作用的突变基因,结果表明这些基因中有一部分发生突变的基因会影响他汀类药物降脂效率^[20]。由此可见耐药性问题已经成为了他汀类药物临床应用的重要限制因素。

3 他汀类药物抵抗的机制

3.1 药物吸收与他汀类药物抵抗

他汀类药物是一种两亲性分子,由肠道吸收后,主要经血液循环通过肝脏门静脉进入肝脏。在肠道中他汀类药物的降脂效率可能会受到小肠内尼曼-匹

克 C1 型类蛋白 1(Niemann-Pick C1-like 1, NPC1L1)的影响。Polisecki 等^[21]的研究发现 NPC1L1 基因突变纯合型患者的基线 LDLC 较野生纯合型低,同时,突变纯合型对他汀类药物治疗的降脂效应也较低。随后他汀类药物进入血液循环,其降脂效率主要受血浆中参与胆固醇运输蛋白质的影响,主要涉及参与胆固醇运载的载脂蛋白 E (apolipoprotein E, ApoE)、血浆脂蛋白(a) [lipoprotein (a), Lp(a)] 以及将胆固醇从周围组织转运到肝脏组织的胆固醇酯转移蛋白(cholesteryl ester transfer protein, CETP)。Hubacek 等^[22]研究表明当 ApoE2、E3 或 E4 发生突变时,他汀类药物降低 LDLC 的效率会增加,并且他汀类药物作用于 E4 基因型突变个体较 E2 或 E3 基因型突变个体降低 LDLC 的效率更低。Donnelly 等^[23]研究表明 Lp(a) 基因 rs10455872 位点的突变与他汀类药物降低血浆 LDLC 的效率有显著相关性,并且血浆 Lp(a) 水平与他汀类药物降低 LDLC 的水平显著相关。Keyser 等^[24]研究发现 Taq1B 是 CETP 基因常见的突变位点,该突变位点与脂质转运和血浆 LDLC 水平的变化有关,影响他汀类药物的降脂效率。由此可见,他汀类药物从肠道到达肝细胞是一个复杂的吸收过程,此过程中如果出现影响他汀类药物吸收的基因突变,一定会导致他汀类药物降脂效率的下降。

3.2 药物转运与他汀类药物抵抗

他汀类药物进入肝脏后,主要经肝脏细胞膜表面的各种药物转运蛋白转运进入肝细胞发挥作用。他汀类药物的主动转运主要由血浆膜蛋白 ATP 结合盒(ATP binding cassette transporter, ABC)和等离子体膜转运体(solute carrier, SLC)这 2 种超家族受体介导转运。ABC 超家族主要由 3 个成员组成:p-糖蛋白(pg-p/ABCB1)、乳腺癌抗性蛋白(BCRP/ABCG2)和多药耐药相关蛋白(MRP1/ABCC1 和 MRP2/ABCC2),其主要功能是限制药物进入肝脏组织,并通过胆汁消除药物及其代谢产物。Rebecchi 等^[25]的研究发现 MRP1 基因的 C3435T 位点突变与他汀类药物降低 LDLC 效率的减少相关,同时 MRP2 基因 mRNA 在肝脏高表达会抑制他汀类药物的降脂效应;该研究还发现 MRP2 基因 C1446G 突变与他汀类药物降脂效率下降有关。SLC 超家族由有机阴离子转运多肽(OATP/SLCO)构成,他汀类药物是该超家族成员反应的底物。Generaux 等^[26]研究表明当 OATP1B1 基因突变导致转运体的活性改变或表达异常时会对他汀类药物吸收产生影响,从而影响他汀类药物的脂质效能。

此外,法尼酯 X 受体(farnesoid X receptor, FXR)是胆汁酸激活核受体超家族成员,它在脂质代谢中起着重要的作用,并且参与调控多种药物的转运;Hu 等^[27]研究发现 FXR-1 基因的 G>T 突变会影响他汀类药物的降脂效率。因此,当肝细胞表面转运蛋白的活性改变或表达异常时会影响他汀类药物的吸收,导致他汀类药物脂质效率下降。

3.3 药物作用与他汀类药物抵抗

他汀类调脂药物进入肝细胞后,其主要通过竞争性抑制 HMGCR,从而抑制肝脏细胞内生胆固醇的合成。此外,他汀类调脂药物还可以促进肝细胞表面 LDLR 数目的增加,促进肝脏细胞对血清 LDL 的吸收增加。Krauss 等^[28]的研究发现 HMGCR 基因和 LDLR 基因发生突变显著影响他汀类药物降脂效率。此外,PRINCE 研究发现 HMGCR 基因 rs17244841 和 rs17238540 位点突变与他汀类药物降脂效率的下降明显相关^[15]。同时 TNT 研究通过分析 HMGCR 的基因还发现了其他 3 个与他汀类药物反应异常相关的候选单核苷酸多态性(single nucleotide polymorphism, SNP)位点: rs10474433、rs17671591 和 rs6453131。位于第 5 内含子的 rs17244841 和位于第 18 内含子的 rs17238540 虽然间隔较远,但是这 2 个等位基因高度连锁相关,并且与他汀类药物降脂低效率相关^[18]。Dong 等^[29]研究证实枯草溶菌素转化酶 9 基因的功能获得性突变致常染色体显性的家族性高胆固醇血症患者肝细胞表面 LDLR 数目下降,从而导致肝细胞吸收血清 LDL 能力下降,使得他汀类药物降脂效率受影响^[29]。总之,他汀类药物进入肝脏细胞后竞争性抑制 HMGCR,同时调控肝细胞表面表达的 LDLR 数目。如果基因突变影响到 HMGCR 活性或 LDLR 受体数目,一定会影响他汀类药物降脂效率。

3.4 胆固醇、药物代谢与他汀类药物抵抗

肝脏细胞内胆固醇主要由细胞色素 P450(cytochrome P450, CYP450)系统代谢。其中胆固醇 7-羟化酶基因(CYP7A1)是胆汁酸生物合成的关键,主要影响胆固醇-胆汁酸代谢途径,影响肝细胞内胆固醇排出。此外 RhoA 作为 Rho 小分子量 G 蛋白家族成员之一,具有 GTP 酶活性,在 RhoA-GTP 和 RhoA-GDP 间进行转换。RhoA 通过影响肝脏细胞内胆固醇排出而改变细胞内胆固醇稳态。Kajinami 等^[30]和 Medina 等^[31]的研究团队分别发现当这 2 个基因发生突变时,会间接影响他汀类药物的降脂效率。此外,肝细胞内他汀类药物同样由 CYP450 系统代谢。CYP3A4 是他汀类药物代谢的主要途径,同时

CYP2D6(影响 fluvastatin、pitavastatin 和 rosuvastatin 代谢)和 CYP2C9(影响 pitavastatin 和 rosuvastatin 代谢)也参与了他汀类药物的代谢。Maggo 等^[32]研究发现当这些基因发生突变时会影响他汀类药物的降脂效率。

上述基因已经被许多研究证实其 SNP 会影响到他汀类药物降脂效率。但是由于不同研究样本量大小、患者基线资料以及服用他汀类药物后 LDLC 所达到的目标剂量有差异,导致研究结果一致性较差;也有一些基因的 SNP 研究结果可重复。因此针对影响他汀类药物降脂效率的相关基因,研究其单核苷酸的功能变异可能就蕴藏着解释他汀类药物耐药的原因,并且能为新的降脂药物的研发提供理论支撑。

3.5 他汀类药物抵抗与 HMGCR 相关

目前,研究已经证实肝细胞内的胆固醇主要通过细胞内的固醇调控元件结合蛋白(sterol regulatory element-binding protein, SREBP)来调控 HMGCR 的表达。当肝细胞内胆固醇含量下降时,肝细胞内质网上 SREBP 裂解活化蛋白(SREBP cleavage-activating protein, SCAP)被激活,诱导 SCAP/SREBP 复合物进入高尔基复合体。进入高尔基体后,SCAP 进一步激活位点 1 蛋白酶(site 1 protease, S1P)和位点 2 蛋白酶(site 2 protease, S2P),将 SREBP 前体剪切形成成熟的 SREBP 并诱导其进入细胞核。进入肝细胞核后,SREBP 结合在目标 DNA 的固醇反应元件上,促进 HMGCR 基因的转录;相反,当肝细胞内胆固醇含量增加时,胆固醇结合在 SCAP 敏感区域抑制 SCAP/SREBP 复合物进入高尔基复合体,导致 SREBP 前体无法成熟及进入细胞核,抑制 HMGCR 基因的转录^[33]。Yu 等^[34]使用辛伐他汀处理淋巴细胞系,发现他汀耐药相关基因 HMGCR 第 13 内含子的功能 SNP 位点 rs3846662 参与调节血浆基线 LDLC 的变异,同时该位点突变还会引起血浆 LDLC 对他汀类药物反应性下降。rs3846662 位点突变会影响 HMGCR 基因第 13 外显子的选择性剪接,这导致肝细胞内 HMGCR13⁻/HMGCR13⁺比例发生改变。但是 HMGCR13⁻突变会导致 HMGCR 失去与他汀类药物结合的生物活性,使他汀类药物失去抑制肝细胞合成胆固醇的能力,导致其降低血浆 LDLC 的效率下降。为了防止细胞内聚集过多的胆固醇产生细胞毒性,肝细胞通过非常严格的细胞内胆固醇合成和肝细胞通过 LDLR 吸收血浆内 LDLC 来调控肝细胞内 LDLC 的稳态。因此,该研究表明基因选择性剪切可以成为影响他汀类药物调节血

脂代谢的分子机制,尤其是涉及人 SREBP2 转录因子的基因。

3.6 他汀类药物抵抗与 RhoA 基因相关

人类 RhoA 基因定位于染色体 3p21.31,总长度约为 1.9 kb,包含 5 个外显子。该基因主要编码小分子量 G 蛋白,具有 GTP 酶活性。RhoA 蛋白在细胞运动、维持正常细胞形态、细胞增殖过程中有重要作用。RhoA 蛋白通过调节 ABCA1 介导肝细胞内胆固醇转运活动,从而调控肝脏细胞内胆固醇的稳态。研究证实 RhoA 主要通过过氧化物酶体增殖物激活受体 γ 和肝 X 受体活化来抑制 ABCA1 基因的表达,使细胞内胆固醇聚集。同时 RhoA 激活会增加 ABCA1 蛋白的稳定性,使细胞内的胆固醇以稳定的速率运出细胞外^[35]。因此,过量的细胞内游离胆固醇可以增加 RhoA 基因表达活性。研究还发现 RhoA 基因下调除了引起细胞内胆固醇聚集还会导致 HMGCR、LDLR 和 SREBP2 的 mRNA 表达下降。HMGCR 和 LDLR 的表达减少是由于胆固醇诱导的 SREBP2 下调所致^[31]。有研究发现 MAPK 和 mTOR 激活因子 1 (late endosomal/lysosomal adaptor, MAPK and mTOR activator 1, LAMTOR1) 可以激活 RhoA 基因表达,并调节肝细胞内胆固醇上升并经成熟的内涵体/溶酶体分泌出去,进一步表明了 RhoA 和胆固醇代谢之间的联系^[36]。RhoA 基因的 mRNA 水平与 HMGCR 和 LDLR 转录之间存在强相关性^[31]。因此,如果 RhoA 基因发生突变引起 mRNA 表达的变化则会影响肝细胞表面 LDLR 蛋白的功能,这会间接影响他汀类药物诱导 RhoA 基因表达与血清 LDLC 对他汀类药物治疗的反应。研究发现位于 RhoA 基因的 rs11716445 位点是一种顺式剪接数量性状位点 (cis-splicing quantitative trait locus),其与 RhoA 基因的第 2.5 外显子等位基因的特异性表达有关。该外显子是在 RhoA 基因的第 2 内含子中发现的一种罕见外显子,不会破坏基因的开放阅读框,并导致参与 RhoA 蛋白 B3 域内所包含 14 个氨基酸的表达。虽然 RhoA 基因第 2.5 外显子产生的详细分子机制尚不清楚,但是 RhoA 基因该位点突变产生的 2 种单体型 H3B 和 H2 被发现与肝细胞内胆固醇含量变化强烈相关^[31]。这种相关性很大程度上会影响他汀类药物的降脂效应,为他汀类药物产生耐药的机制提供新的研究思路。

4 结语与展望

综上所述,他汀类药物的药物抵抗(耐药性)主

要受其在体内的吸收、细胞膜上的转运、肝细胞内的代谢以及 HMGCR 活性的影响。在他汀类药物作用的整个过程中,如果发生基因突变则会影响他汀类药物降低 LDLC 的效率,在临床上主要表现为他汀类药物的弱效应和无效应。针对这一情况,我们需要研究新的降低 LDLC 的药物来减少心血管事件的发生。研究他汀类药物耐药性,一定程度上可以解释血脂异常发生的理论基础,这为临床研究新的降 LDLC 药物带来新理念和新思路。目前关于他汀类药物耐药的机制研究,仍停留在基因多态性层面,在今后的研究工作中我们需要在蛋白分子水平去揭示他汀类药物耐药产生的机制。

[参考文献]

- [1] 国家卫生和计划生育委员会疾病预防控制局. 中国居民营养与慢性病状况报告(2015 年)发布[J]. 上海医药, 2015, 36(13): 79.
- [2] Moran A, Gu D, Zhao D, et al. Future cardiovascular disease in china: markov model and risk factor scenario projections from the coronary heart disease policy model-china[J]. Circ Cardiovasc Qual Outcomes, 2010, 3(3): 243-252.
- [3] 胡大一. 降低密度脂蛋白胆固醇是硬道理[J]. 中华心血管病杂志, 2015, 43(1): 3-4.
- [4] Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration, Baigent C, Blackwell L, et al. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomized trials[J]. Lancet, 2010, 376(9753): 1670-1681.
- [5] 朱小莉, 周云, 孙晓靖. 冠心病危险因素分析及其与冠状动脉狭窄程度的关系[J]. 中国循证心血管医学杂志, 2017, 9(12): 1513-1515.
- [6] 诸仁, 高润霖, 赵水平, 等. 中国成人血脂异常防治指南(2016 年修订版)[J]. 中国循环杂志, 2016, 31(10): 937-953.
- [7] Catapano AL, Graham I, De Backer G, et al. 2016 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias[J]. Kardiol Pol, 2016, 74(11): 1234-1318.
- [8] Jellinger PS, Handelsman Y, Rosenblit PD, 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, 23(Suppl 2): 1-87.
- [9] Goldstein JL, Brown MS. A century of cholesterol and coronaries: from plaques to genes to statins[J]. Cell, 2015, 161(1): 161-172.
- [10] Tiwari V, Khokhar M. Mechanism of action of anti-hypercholesterolemia drugs and their resistance[J]. Eur J Pharmacol, 2014, 741: 156-170.
- [11] Reiner Z. Resistance and intolerance to statins[J]. Nutr Metab Cardiovasc Dis, 2014, 24(10): 1057-1066.
- [12] Zhao SP, Yu BL, Peng DQ, et al. The effect of moderate-dose versus double-dose statins on patients with acute coronary syndrome in China: Results of the CHILLAS trial[J]. Atherosclerosis, 2014, 233(2): 707-712.

- [13] 刘劲松, 曾小莉, 李娟. 他汀类药物治疗心血管获益与糖尿病风险[J]. 中国循证心血管医学杂志, 2016, 8(12): 1534-1536.
- [14] Chasman DI, Posada D, Subrahmanyam L, et al. Pharmacogenetic study of statin therapy and cholesterol reduction[J]. JAMA, 2004, 291(23): 2821-2827.
- [15] Thompson JF, Man M, Johnson KJ, et al. An association study of 43 SNPs in 16 candidate genes with atorvastatin response[J]. Pharmacogenomics J, 2005, 5(6): 352-358.
- [16] Polisecki E, Muallem H, Maeda N, et al. Genetic variation at the LDL receptor and HMG-CoA reductase gene loci, lipid levels, statin response, and cardiovascular disease incidence in PROSPER[J]. Atherosclerosis, 2008, 200(1): 109-114.
- [17] Chasman DI, 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.
- [18] Thompson JF, Hyde CL, Wood LS, et al. Comprehensive whole-genome and candidate gene analysis for response to statin therapy in the Treating to New Targets (TNT) cohort[J]. Circ Cardiovasc Genet, 2009, 2(2): 173-181.
- [19] Reiner Ž, Tedeschi-Reiner E. Prevalence and types of persistent dyslipidemia in patients treated with statins[J]. Croat Med J, 2013, 54(4): 339-345.
- [20] Leusink M, Onland-Moret NC, de Bakker PI, et al. Seventeen years of statin pharmacogenetics: a systematic review[J]. Pharmacogenomics, 2016, 17(2): 163-180.
- [21] Polisecki E, Peter I, Simon JS, et al. Genetic variation at the NPC1L1 gene locus, plasma lipoproteins, and heart disease risk in the elderly[J]. J Lipid Res, 2010, 51(5): 1201-1207.
- [22] Hubacek JA, Vrablik M. Effect of apolipoprotein E polymorphism on statin-induced decreases in plasma lipids and cardiovascular events[J]. Drug Metabol Drug Interact, 2011, 26(1): 13-20.
- [23] Donnelly LA, van Zuydam NR, Zhou K, et al. Robust association of the LPA locus with low-density lipoprotein cholesterol lowering response to statin treatment in a meta-analysis of 30 467 individuals from both randomized control trials and observational studies and association with coronary artery disease outcome during statin treatment[J]. Pharmacogenet Genomics, 2013, 23(10): 518-525.
- [24] Keyser CE, Eijgelsheim M, Hofman A, et al. Single nucleotide polymorphisms in genes that are associated with a modified response to statin therapy: the Rotterdam Study[J]. Pharmacogenomics J, 2011, 11(1): 72-80.
- [25] Rebecchi IM, Rodrigues AC, Arazi SS, et al. ABCB1 and ABCG1 expression in peripheral mononuclear cells is influenced by gene polymorphisms and atorvastatin treatment[J]. Biochem Pharmacol, 2009, 77(1): 66-75.
- [26] Generaux GT, Bonomo FM, Johnson M, et al. Impact of SLCO1B1 (OATP1B1) and ABCG2 (BCRP) genetic polymorphisms and inhibition on LDL-C lowering and myopathy of statins[J]. Xenobiotica, 2011, 41(8): 639-651.
- [27] Hu M, Lui SS, Tam LS, et al. The farnesoid X receptor -1G>T polymorphism influences the lipid response to rosuvastatin[J]. J Lipid Res, 2012, 53(7): 1384-1389.
- [28] Krauss RM, Mangravite LM, Smith JD, et al. Variation in the 3-hydroxyl-3-methylglutaryl coenzyme A reductase gene is associated with racial differences in low-density lipoprotein cholesterol response to simvastatin treatment[J]. Circulation, 2008, 117(12): 1537-1544.
- [29] Dong B, Wu M, Li H, et al. Strong induction of PCSK9 gene expression through HNF1alpha and SREBP2: mechanism for the resistance to LDL-cholesterol lowering effect of statins in dyslipidemic hamsters[J]. J Lipid Res, 2010, 51(6): 1486-1495.
- [30] Kajinami K, Brousseau ME, Ordovas JM, et al. A promoter polymorphism in cholesterol 7 alpha-hydroxylase interacts with apolipoprotein E genotype in the LDL-lowering response to atorvastatin[J]. Atherosclerosis, 2005, 180(2): 407-415.
- [31] Medina MW, Theusch E, Naidoo D, et al. RHOA is a modulator of the cholesterol-lowering effects of statin[J]. PLoS Genet, 2012, 8(11): e1003058.
- [32] Maggo SD, Kennedy MA, Clark DW, et al. Clinical implications of pharmacogenetic variation on the effects of statins[J]. Drug Saf, 2011, 34(1): 1-19.
- [33] Moon YA. The SCAP/SREBP pathway: A mediator of hepatic steatosis[J]. Endocrinol Metab (Seoul), 2017, 32(1): 6-10.
- [34] Yu CY, Theusch E, Lo K, et al. HNRNPA1 regulates HMGCR alternative splicing and modulates cellular cholesterol metabolism[J]. Hum Mol Genet, 2014, 23(2): 319-332.
- [35] Bao H, Li F, Wang C, et al. Structural basis for the specific recognition of RhoA by the dual GTPase-activating protein ARAP3[J]. J Biol Chem, 2016, 291(32): 16709-16719.
- [36] Hoshino D, Tomari T, Nagano M, et al. A novel protein associated with membrane-type 1 matrix metalloproteinase binds p27 (kip1) and regulates RhoA activation, actin remodeling, and matrigel invasion[J]. J Biol Chem, 2009, 284(40): 27315-27326.

(此文编辑 曾学清)