

# SLCO1B1 388A > G 与 521T > C 基因多态性对不同中等强度他汀降脂疗效与安全性的影响

李静<sup>1,2,3</sup>, 陈雯雯<sup>2,3</sup>, 袁圆<sup>2,3</sup>, 马丽娟<sup>2,3</sup>, 赵军<sup>2,3\*</sup> (1. 新疆医科大学药学院, 乌鲁木齐 830054; 2. 新疆医科大学第一附属医院药学部, 省部共建中亚高发成因与防治国家重点实验室, 乌鲁木齐 830011; 3. 新疆药物临床研究重点实验室, 乌鲁木齐 830011)

**摘要:**目的 分析冠心病患者溶质载体有机阴离子转运蛋白家族 1B1 (SLCO1B1) 基因 rs2306283 (388A > G) 与 rs4149056 (521T > C) 2 个位点基因多态性分布频率, 探讨其单核苷酸多态性对不同种类中等强度他汀降脂疗效与安全性的影响。**方法** 收集 183 例冠心病患者血样, 采用 PCR-荧光探针法检测 SLCO1B1 rs2306283 与 rs4149056 基因多态性, 收集患者进行中等强度剂量的瑞舒伐他汀、阿托伐他汀以及其他类他汀治疗前后的血脂与血生化指标检测结果, 记录甘油三酯 (TG)、总胆固醇 (TC)、低密度脂蛋白胆固醇 (LDL-C) 和高密度脂蛋白胆固醇 (HDL-C) 以及尿素氮 (BUN)、血清肌酐 (Scr)、肌酸激酶 (CK)、丙氨酸氨基转移酶 (ALT)、门冬氨酸氨基转移酶 (AST)、碱性磷酸酶 (ALP)、直接胆红素 (DBIL) 与间接胆红素 (IBIL) 等, 并计算以上指标用药前后的变化值。分析 SLCO1B1 rs2306283、rs4149056 基因多态性与不同种类中等强度他汀降脂疗效与安全性的关系。**结果** SLCO1B1 A388G 各基因型分布频率在汉族患者与维吾尔族患者中有显著性差异 ( $P < 0.05$ )。SLCO1B1 388AG + GG 型患者治疗后 LDL-C 降低差值较 AA 型更明显 ( $P < 0.05$ )。388GG 型患者使用瑞舒伐他汀和其他类他汀后 HDL-C 水平明显高于阿托伐他汀 ( $P < 0.05$ )。SLCO1B1 521TT 型患者经其他类他汀治疗后 HDL-C 水平明显高于阿托伐他汀 ( $P < 0.05$ ), 经阿托伐他汀治疗后 TC 水平下降值及 LDL-C 水平降低改变值则明显优于瑞舒伐他汀 (均  $P < 0.05$ )。SLCO1B1 388AG 基因型患者经瑞舒伐他汀治疗后 ALP 水平明显低于其他类他汀 ( $P < 0.05$ )。388GG 型患者经其他类他汀治疗后 DBIL 水平较之瑞舒伐他汀和阿托伐他汀治明显升高 ( $P < 0.05$ )。SLCO1B1 521TC 型患者治疗后 IBIL、CK 及 ALT 差值均高于 TT 型 (均  $P < 0.05$ )。TT 型患者经阿托伐他汀治疗后 AST 升高差值较其他类他汀明显偏低 ( $P < 0.05$ )。TC 基因型患者经阿托伐他汀和瑞舒伐他汀治疗后 DBIL 明显低于其他类他汀 (均  $P < 0.05$ )。**结论** SLCO1B1 388G 等位基因增强瑞舒伐他汀的降脂作用, 尤其对 HDL-C 效果明显。521T 等位基因增强阿托伐他汀的降脂作用, 尤其对 LDL-C 和 TC 效果明显, 521C 等位基因可能会增加肌病与肝功能损害的风险。SLCO1B1 rs2306283 和 rs4149056 基因多态性与不同中等强度他汀降脂疗效和安全性方面存在一定相关性, 可能作为预测冠心病患者他汀疗效与不良反应的遗传学指标。

**关键词:** 溶质载体有机阴离子转运蛋白家族成员 1B1; 基因多态性; 疗效; 安全性; 中等强度他汀

doi: 10.11669/cpj.2025.04.011 中图分类号: R969 文献标志码: A 文章编号: 1001-2494(2025)04-0412-10

## Effect of SLCO1B1 388A > G and 521T > C Gene Polymorphisms on the Lipid-Lowering Efficacy and Safety of Different Moderate-Intensity Statins

LI Jing<sup>1,2,3</sup>, CHEN Wenwen<sup>1,2,3</sup>, YUAN Yuan<sup>2,3</sup>, MA Lijuan<sup>2,3</sup>, ZHAO Jun<sup>2,3\*</sup> (1. College of Pharmacy, Xinjiang Medical University, Urumqi 830054, China; 2. Department of Pharmacy, State Key Laboratory of Pathogenesis, Prevention and Treatment of High Incidence Diseases in Central Asia, The First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi 830011, China; 3. Xinjiang Key Laboratory of Clinical Drug Research, Urumqi 830011, China)

**ABSTRACT: OBJECTIVE** To analyze the distribution frequency of rs2306283 and rs4149056 polymorphisms in the solute carrier organic anion transporter family 1B1 (SLCO1B1) gene and investigate the effect of SLCO1B1 gene on the efficacy and safety of different moderate kinds of statins in patients with coronary heart disease (CHD). **METHODS** A total of 183 blood samples of patients with CHD were collected, and polymerase chain reaction-fluorescence probe technology was used to detect the polymorphism of SLCO1B1 gene. Blood lipid indicators and blood biochemical indexes before and after statin treatment (atorvastatin, rosuvastatin, other statins), such as triglyceride (TG), total cholesterol (TC), low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C), high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C), and urea nitrogen (BUN), serum creatinine (Scr), creatine kinase (CK), alanine aminotransferase (ALT), aspartate aminotransferase (AST), alkaline phosphatase (ALP), direct bilirubin (DBIL), indirect bilirubin (IBIL), *et al*, were recorded. The

**基金项目:** 国家重点研发计划项目资助 (2017YFC0910001); 省部共建中亚高发成因与防治国家重点实验室开放课题资助 (SKL-HIDCA-2022-JZ3); “天山英才”医药卫生高层次人才培养计划资助 (TSYC202301A051)

**作者简介:** 李静, 女, 硕士, 主管药师 研究方向: 临床药理学 \* 通讯作者: 赵军, 女, 硕士, 主任药师, 副教授 研究方向: 药物基因组学 Tel: (0991)4365513

change values of TG, TC, LDL-C, HDL-C, *et al*, were calculated. The relationships between *SLCO1B1* gene polymorphism and the efficacy and safety of different statins in CHD patients were analyzed. **RESULTS** There was significant difference between Han and Uyghur CHD patients in the distribution frequency of *SLCO1B1* A388G genotypes. The difference in LDL-C was significantly increased in *SLCO1B1* 388AG + GG patients compared with AA ( $P < 0.05$ ). The difference of LDL-C after treatment in 388AA type was significant ( $P > 0.05$ ), and the change of HDL-C in GG type patients treated with rosuvastatin was significantly higher than patients with atorvastatin ( $P < 0.05$ ). The changes of HDL-C in TT genotype patients with other statins were significantly higher than patients with atorvastatin ( $P < 0.05$ ), and the change values of TC and LDL-C in TT genotype patients with atorvastatin were significantly higher than those of the rosuvastatin group (all  $P < 0.05$ ). The ALP levels in *SLCO1B1* 388AG genotype patients with rosuvastatin were significantly lower than the other statins ( $P < 0.05$ ), and the DBIL levels in GG patients with other statins were significantly higher than the rosuvastatin and atorvastatin ( $P < 0.05$ ). The IBIL, CK levels and the change of ALT in *SLCO1B1* 521TC patients were higher than TT (all  $P < 0.05$ ). The AST increase in TT genotype patients with atorvastatin was significantly lower than that of other statins ( $P < 0.05$ ), and the IBIL levels in TC genotype patients with rosuvastatin and atorvastatin were significantly lower than the other statins ( $P < 0.05$ ). **CONCLUSION** There is relevance between *SLCO1B1* rs2306283 and rs4149056 gene polymorphisms and efficacy and safety of different statins treatment. *SLCO1B1* 388G allele enhances the lipid-lowering effect of rosuvastatin, especially on HDL-C. *SLCO1B1* 521T allele enhances the lipid-lowering effect of atorvastatin, especially for LDL-C and TC, and the 521C allele may increase the risk of myopathy and liver function impairment. There is relevance among *SLCO1B1* rs2306283 and rs4149056 gene polymorphisms and efficacy and safety of different statins treatment, which may be a genetic indicator to predict the efficacy and adverse effects of statins.

**KEY WORDS:** organic anion transporter family 1B1; gene polymorphism; efficacy; safety; moderate-intensity statin

随着居民生活水平的提高及饮食习惯的改变, 总体居民的血脂异常发生比率逐渐升高<sup>[1]</sup>。血脂代谢异常主要是指甘油三酯(triglyceride, TG)、总胆固醇(total cholesterol, TC)和低密度脂蛋白胆固醇(low-density lipoprotein cholesterol, LDL-C)水平升高,或高密度脂蛋白胆固醇(high-density lipoprotein cholesterol, HDL-C)水平降低。研究发现,血脂代谢异常是促使机体发生动脉粥样硬化并导致动脉粥样硬化性心血管疾病(athero-sclerosis cardiovascular disease, ASCVD)的重要危险因素<sup>[2-3]</sup>,由血脂异常为诱因导致的ASCVD相关死亡率逐年增加,严重危害居民生命健康<sup>[4-5]</sup>。

他汀类药物可以降低LDL-C及总胆固醇水平,预防心血管疾病,被《中国成人血脂异常防治指南》定为I类推荐,在冠心病的一级、二级预防中发挥重要作用<sup>[6]</sup>,但是在临床实际应用中常发现他汀类药物的降脂疗效与安全性存在较大个体差异。研究发现<sup>[7-8]</sup>,不同个体对于他汀类疗效及不良反应差异的原因,主要与编码他汀药物转运蛋白的相关基因单核苷酸多态性(single nucleotide polymorphism, SNP)有关。

溶质载体有机阴离子转运蛋白家族成员1B1(solute carrier organic anion transporter family member 1B1, *SLCO1B1*)基因主要编码他汀类药物转运体即有机阴离子转运多肽1B1(organic anion transporting polypeptide 1B1, OATP1B1), *SLCO1B1*存在2个主要SNP位点即rs2306283(388A > G)与rs4149056

(521T > C)基因多态性,以上突变位点可引起OATP1B1的特定氨基酸结构改变及转运体的功能改变,通过影响相关转运蛋白的活性及含量进而影响他汀类药物在血浆及肝脏中的浓度<sup>[9]</sup>,故而推测*SLCO1B1*基因rs2306283与rs4149056位点多态性可能与他汀类药物的降脂效果及安全性相关。本研究旨在探讨*SLCO1B1*基因多态性与不同种类他汀降脂疗效及安全性的关系,分析他汀类药物相关基因遗传变异对冠心病治疗作用的影响,为实现冠心病患者个体化精准治疗方案提供依据。

## 1 材料、对象与方法

### 1.1 研究对象

入选于新疆医科大学第一附属医院冠心病科确诊为冠状动脉粥样硬化性心脏病的患者183例。本研究经新疆医科大学第一附属医院伦理委员会批准(伦理批号:20180201-01),所有参试人员均签署知情同意书。

**1.1.1 纳入标准** 符合冠状动脉粥样硬化性心脏病诊断标准<sup>[10]</sup>,均经冠脉造影检查确诊为冠心病;均接受中等强度他汀类药物治疗;试验前2周内未使用其他降脂药物以及诱导或抑制药物代谢酶的药物如苯巴比妥、苯妥英钠、利福平、西咪替丁、帕罗西汀、红霉素等。

**1.1.2 排除标准** 恶性肿瘤患者,严重免疫系统疾病或血液系统疾病患者,他汀类药物使用过程中出

现严重过敏反应患者、发生重症感染患者,临床信息记录不全患者。

### 1.2 药品、试剂与仪器

瑞舒伐他汀钙片[规格:每片 10 mg,批号:M25632,批准文号:国药准字 HJ20160545,阿斯利康药业(中国)有限公司];阿托伐他汀钙片(规格:每片 20 mg,批号:L41946,批准文号:国药准字 H20051408,辉瑞制药有限公司);普伐他汀钠片(规格:每片 20 mg,批号:21127611,批准文号:国药准字 H20050150,瀚晖制药有限公司);辛伐他汀片(规格:每片 20 mg,批号:A22030402,批准文号:国药准字 H20000009,浙江京新药业有限公司)。

DNA 提取试剂盒(上海百傲科技有限公司);人类 *SLCO1B1* 和 *ApoE* 基因检测试剂盒(武汉友芝友医疗科技股份有限公司)。

NaNoDrop 2000 核酸浓度测定仪(美国 Thermo 公司);ADVIA 2400 全自动生化分析仪(德国西门子子公司);全自动医用聚合酶链式反应(PCR)分析仪(SLAN-96S,上海宏石医疗科技有限公司)。

### 1.3 治疗方法

治疗方案参照《中国成人血脂异常防治指南(2016 年修订版)》<sup>[6]</sup>中等强度他汀治疗方案,包括:阿托伐他汀钙片每次 20 mg、瑞舒伐他汀钙片每次 10 mg、普伐他汀每次 40 mg、辛伐他汀每次 20 mg,每日 1 次,持续治疗 1 个月。

### 1.4 降脂疗效与安全性指标

于不同种类中等强度他汀治疗前及治疗 1 个月后,记录疗效指标如 TG、TC、LDL-C 和 HDL-C,以及计算 TG 治疗前后差值( $\Delta$ TG)、TC 治疗前后差值( $\Delta$ TC)、LDL-C 治疗前后差值( $\Delta$ LDL-C)、HDL-C 治疗前后差值( $\Delta$ HDL-C);记录安全性指标如尿素氮(blood urea nitrogen, BUN)、血清肌酐(serum creatinine, Scr)、肾小球滤过率(glomerular filtration rate, GFR)、肌酸激酶(creatine kinase, CK)、丙氨酸氨基转移酶(alanine aminotransferase, ALT)、天冬氨酸氨基转移酶(aspartate aminotransferase, AST)、碱性磷酸酶(alkaline phosphatase, ALP)、直接胆红素(direct bilirubin, DBIL)、间接胆红素(indirect bilirubin, IBIL)与总胆红素(total bilirubin, TBIL),并计算 BUN 治疗前后差值( $\Delta$ BUN)、Scr 治疗前后差值( $\Delta$ Scr)、肾小球滤过率治疗前后差值( $\Delta$ GFR)、CK 治疗前后差值( $\Delta$ CK)、ALT 治疗前后差值( $\Delta$ ALT)、AST 治疗前后差值( $\Delta$ AST)、ALP 治疗前后差值

( $\Delta$ ALP)、DBIL 治疗前后差值( $\Delta$ DBIL)、IBIL 治疗前后差值( $\Delta$ IBIL)和 TBIL 治疗前后差值( $\Delta$ TBIL)。

### 1.5 *SLCO1B1* 基因多态性检测

采用吸附柱法提取患者血液 DNA,并经核酸浓度测定仪检测提取的 DNA 浓度与纯度。采用 PCR-荧光探针法检测 *SLCO1B1* 基因 rs2306283 与 rs4149056 位点基因多态性,试剂盒针对 *SLCO1B1* 基因 2 个 SNP 位点的不同多态性,设计 2 套特异性引物和探针组合,在反应体系中通过 FAM 和 VIC 2 种通道检测 1 个位点的基因多态性。利用 SLAN-96S 分析仪对 PCR 过程中相应通道的信号强度进行实时监测和输出,得到 *SLCO1B1* 基因分型结果。

### 1.6 统计学处理

采用 SPSS 21.0 软件数据分析。正态分布的计量资料用均数 $\pm$ 标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示,计数资料用率或构成比表示,2 组以上计数资料比较用卡方检验,2 组以上计量资料比较用单因素方差分析,2 组间比较采用独立样本 *t* 检验,相同基因型间用药前后疗效指标及安全性指标比较采用配对样本 *t* 检验。非正态分布计量资料以中位数(median)和四分位间距( $P_{25} \sim P_{75}$ )表示,2 组间比较采用 Mann-Whitney 检验及 Wilcoxon 符号秩检验,2 组以上比较采用 Kruskal-Wallis 检验。

## 2 结果

### 2.1 一般资料

根据纳入排除标准,最终纳入 183 例诊断为冠心病的患者,男性 136 例(74.32%),女性 47 例(25.68%),汉族 103 例(56.28%),维吾尔族 57 例(31.15%),其他少数民族 23 例(12.57%),平均年龄( $62.74 \pm 12.78$ )岁,体质量( $74.25 \pm 12.58$ )kg, BMI( $25.67 \pm 3.28$ )kg $\cdot$ m<sup>-2</sup>,本研究人群中服用阿托伐他汀患者为 135 例(73.77%),服用瑞舒伐他汀患者为 31 例(16.94%),服用其他类他汀患者为 17 例(9.29%),其中,由于辛伐他汀与普伐他汀亦经过 OATP1B1 转运,受 *SLCO1B1* 基因表达调控影响<sup>[11-12]</sup>,且以上两类药物临床病例较少,故将两者合并为其他类他汀进行研究。

### 2.2 *SLCO1B1* 在研究人群中的分布特征

本研究人群 *SLCO1B1* 基因 rs2306283 与 rs4149056 各基因型分布均符合哈迪-温伯格分布平衡( $P > 0.05$ ),未出现遗传漂移或特定的选择性优势,遗传保持稳定。在本研究人群中,*SLCO1B1* 基

因 A388G 与 T521C 位点的 G 等位基因与 C 等位基因突变频率分别为 68.58% 和 8.47%。

*SLCO1B1* 各基因型的分布频率在男性患者与女性患者中均相近 ( $P > 0.05$ ), *SLCO1B1* A388G 基

因 AG 型与 GG 型在汉族与维吾尔族患者中分布存在显著性差异 ( $P < 0.05$ ), 其中 GG 型汉族患者明显多于维吾尔族患者, 而 AG 基因型则维吾尔族患者比率明显高于汉族患者比率。结果见表 1。

表 1 溶质载体有机阴离子转运蛋白家族成员 1B1 (*SLCO1B1*) 基因型在不同性别和民族患者中的分布。n, %

Tab. 1 Distribution of the solute carrier organic anion transporter family member 1B1 gene (*SLCO1B1*) genotypes in different genders and ethnics. n, %

Genotype	Gender (proportion)		P	Ethnic (proportion)		P
	Male (n = 136)	Female (n = 47)		Han (n = 103)	Uyghur (n = 57)	
<i>SLCO1B1</i> AA	17 (12.5)	5 (10.6)	0.621	11 (10.7)	7 (12.3)	0.030 <sup>1)</sup>
<i>SLCO1B1</i> AG	55 (40.4)	16 (34.1)		34 (33.0)	30 (52.6)	
A388G GG	64 (47.1)	26 (55.3)		58 (56.3)	20 (35.1)	
TT	105 (77.2)	41 (87.2)		82 (79.6)	46 (80.7)	
<i>SLCO1B1</i> TC	31 (22.8)	6 (12.8)	0.140	21 (20.4)	11 (19.3)	0.869
T521C CC	0 (0)	0 (0)		0 (0)	0 (0)	

注: 与汉族比较, <sup>1)</sup> $P < 0.05$ 。

Note: <sup>1)</sup> $P < 0.05$ , compared with Han group.

### 2.3 *SLCO1B1* 基因多态性与不同种类中等强度他汀降脂效果的关系

#### 2.3.1 *SLCO1B1* 各基因型患者经他汀治疗前后血脂水平的比较

采用配对样本 *t* 检验分别比较 *SLCO1B1* 各基因型患者经阿托伐他汀、瑞舒伐他汀和其他类他汀治疗前后的血脂指标, 即 TG、TC、LDL-C 和 HDL-C, 结果显示: *SLCO1B1* A388G 各基因型中 AA 型患者他汀治疗后的血脂水平与治疗前

相比差异均无统计学意义 ( $P > 0.05$ ), 而 AG 型、GG 型患者治疗后的 TG、TC 和 LDL-C 水平均较治疗前指标明显降低 ( $P < 0.05$ )。

本研究人群中, 未发现 *SLCO1B1* 521CC 基因型患者。 *SLCO1B1* T521C 各基因型患者中 TT 型经他汀治疗后 TG、TC、LDL-C 和 HDL-C 水平均较治疗前有明显改变 ( $P < 0.05$ ), 而 TC 型患者则为 TC 和 LDL-C 水平较治疗前明显降低 ( $P < 0.05$ )。见表 2。

表 2 *SLCO1B1* 基因多态性与他汀治疗前后血脂水平的比较。n = 183,  $\bar{x} \pm s$

Tab. 2 Comparison of serum lipid levels in patients with different *SLCO1B1* genotypes before and after statins treatment. n = 183,  $\bar{x} \pm s$

<i>SLCO1B1</i>	TG/mmole · L <sup>-1</sup>			TC/mmole · L <sup>-1</sup>			HDL-C/mmole · L <sup>-1</sup>			LDL-C/mmole · L <sup>-1</sup>		
	Prior	Post	P	Prior	Post	P	Prior	Post	P	Prior	Post	P
AA (22)	1.77 ± 0.80	1.59 ± 0.72	0.121	3.9 ± 1.09	3.66 ± 0.83	0.231	1.03 ± 0.27	0.96 ± 0.23	0.137	2.42 ± 0.89	2.24 ± 0.67	0.225
A388G AG (71)	1.74 ± 1.25	1.47 ± 0.86	0.029 <sup>1)</sup>	3.72 ± 0.93	3.34 ± 0.71	0.001 <sup>1)</sup>	0.99 ± 0.26	0.95 ± 0.27	0.145	2.26 ± 0.78	2.03 ± 0.64	0.007 <sup>1)</sup>
GG (90)	1.86 ± 1.02	1.56 ± 0.93	0.016 <sup>2)</sup>	4.06 ± 1.32	3.39 ± 1.07	0.000 <sup>2)</sup>	1.02 ± 0.36	0.97 ± 0.32	0.106	2.59 ± 0.96	2.04 ± 0.81	0.000 <sup>2)</sup>
TT (146)	1.73 ± 1.02	1.48 ± 0.91	0.004 <sup>3)</sup>	3.85 ± 1.08	3.37 ± 0.87	0.000 <sup>3)</sup>	1.02 ± 0.31	0.96 ± 0.29	0.003 <sup>3)</sup>	2.41 ± 0.84	2.02 ± 0.69	0.000 <sup>3)</sup>
T521C TC (37)	2.09 ± 1.31	1.69 ± 0.73	0.054	4.15 ± 1.43	3.56 ± 1.11	0.002 <sup>4)</sup>	0.98 ± 0.32	0.98 ± 0.29	0.984	2.59 ± 1.09	2.21 ± 0.87	0.009 <sup>4)</sup>
CC (0)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

注: TG - 甘油三酯; TC - 总胆固醇; HDL-C - 高密度脂蛋白胆固醇; LDL-C - 低密度脂蛋白胆固醇; 与治疗前 388AG 基因型组相比, <sup>1)</sup> $P < 0.05$ ; 与治疗前 388GG 基因型组相比, <sup>2)</sup> $P < 0.05$ ; 与治疗前 521TT 基因型组相比, <sup>3)</sup> $P < 0.05$ ; 与治疗前 521TC 基因型组相比, <sup>4)</sup> $P < 0.05$ 。

Note: TG - triglyceride; TC - total cholesterol; HDL-C - high-density lipoprotein cholesterol; LDL-C - low-density lipoprotein cholesterol; <sup>1)</sup> $P < 0.05$ , compared with 388AG genotype group before statins treatment; <sup>2)</sup> $P < 0.05$ , compared with 388GG genotype group before statins treatment; <sup>3)</sup> $P < 0.05$ , compared with 521TT genotype group before statins treatment; <sup>4)</sup> $P < 0.05$ , compared with 521TC genotype group before statins treatment.

#### 2.3.2 *SLCO1B1* 各基因型患者中等强度他汀治疗后血脂水平的比较

*SLCO1B1* A388G 与 T521C 各基因型患者他汀治疗前 TG、TC、LDL-C 以及 HDL-C 水平均无显著性差异 ( $P > 0.05$ )。 *SLCO1B1* T521C 各基因

型患者他汀治疗后 TG、TC、LDL-C 和 HDL-C 水平均无明显改变 ( $P > 0.05$ )。 *SLCO1B1* A388G 各基因型患者中, 与 AA 型患者相比, AG 型与 GG 型经他汀治疗后 LDL-C 水平降低更明显 ( $P < 0.05$ )。结果见表 3。

表3 *SLCO1B1* A388G 和 *SLCO1B1* T521C 各基因型患者他汀治疗后血脂指标的比较。n = 183,  $\bar{x} \pm s$

Tab. 3 Comparison of blood lipid indicators after statins treatment in patients with various genotypes of *SLCO1B1* A388G and *SLCO1B1* T521C. n = 183,  $\bar{x} \pm s$

Blood lipid indicators	<i>SLCO1B1</i> A388G			P	<i>SLCO1B1</i> T521C			P
	AA(22)	AG(71)	GG(90)		TT(146)	TC(37)	CC(0)	
TG/mm $\cdot$ L <sup>-1</sup>	1.59 ± 0.72	1.47 ± 0.86	1.56 ± 0.93	0.787	1.48 ± 0.91	1.69 ± 0.73	-	0.199
TC/mm $\cdot$ L <sup>-1</sup>	3.66 ± 0.83	3.34 ± 0.71	3.39 ± 1.07	0.366	3.37 ± 0.87	3.56 ± 1.11	-	0.254
HDL-C/mm $\cdot$ L <sup>-1</sup>	0.96 ± 0.23	0.95 ± 0.27	0.97 ± 0.32	0.878	0.96 ± 0.29	0.98 ± 0.29	-	0.697
LDL-C/mm $\cdot$ L <sup>-1</sup>	2.24 ± 0.67	2.03 ± 0.64	2.04 ± 0.81	0.467	2.02 ± 0.69	2.21 ± 0.87	-	0.168
$\Delta$ TG/mm $\cdot$ L <sup>-1</sup>	-0.19 ± 0.55	-0.27 ± 1.02	-0.3 ± 1.15	0.908	-0.25 ± 1	-0.39 ± 1.2	-	0.440
$\Delta$ TC/mm $\cdot$ L <sup>-1</sup>	-0.24 ± 0.93	-0.38 ± 0.9	-0.67 ± 1.09	0.080	-0.49 ± 0.99	-0.58 ± 1.09	-	0.594
$\Delta$ HDL-C/mm $\cdot$ L <sup>-1</sup>	-1.46 ± 1	-1.32 ± 0.82	-1.62 ± 0.95	0.112	-1.45 ± 0.86	-1.61 ± 1.11	-	0.401
$\Delta$ LDL-C/mm $\cdot$ L <sup>-1</sup>	-0.18 ± 0.68	-0.24 ± 0.72	-0.55 ± 0.80	0.015 <sup>1)</sup>	-0.39 ± 0.75	-0.39 ± 0.86	-	0.995

注:  $\Delta$ TG - 甘油三酯治疗前后差值;  $\Delta$ TC - 总胆固醇治疗前后差值;  $\Delta$ HDL-C - 高密度脂蛋白治疗前后差值;  $\Delta$ LDL-C - 低密度脂蛋白治疗前后差值; 与 388AA 基因型组比较, <sup>1)</sup>P < 0.05。

Note:  $\Delta$ TG - change value of TG;  $\Delta$ TC - change value of TC;  $\Delta$ HDL-C - change value of HDL-C;  $\Delta$ LDL-C - change value of LDL-C; <sup>1)</sup>P < 0.05, compared with 388AA genotype group.

2.3.3 *SLCO1B1* 各相同基因型患者经 3 组中等强度他汀治疗后血脂水平的比较 *SLCO1B1* 388AA 与 AG 基因型患者经阿托伐他汀、瑞舒伐他汀和其他类他汀治疗后的血脂水平变化均相近 (P > 0.05)。

*SLCO1B1* 388GG 基因型患者中, 与阿托伐他汀治疗相比, 使用瑞舒伐他汀和其他类他汀后患者 HDL-C 水平升高更明显 (P < 0.05)。

*SLCO1B1* 521 TT 基因型患者经其他类他汀治疗后 HDL-C 水平明显高于阿托伐他汀治疗后 HDL-C (P < 0.05), 而与使用瑞舒伐他汀相比, 经阿托伐他汀治疗后 TC 水平下降值及 LDL-C 水平降低改变值均更加显著 (均 P < 0.05)。

*SLCO1B1* 521TC 基因型患者经 3 组中等强度他汀治疗后的血脂水平变化均相近 (P > 0.05), 见表 4。

表4 *SLCO1B1* A388G、T521C 各相同基因型患者经不同种类中等强度他汀治疗后血脂水平的比较。n = 183,  $\bar{x} \pm s$

Tab. 4 Comparison of serum lipid levels after treatment with different types of moderate-intensity statins in patients with the same genotype of *SLCO1B1* A388G and *SLCO1B1* T521C. n = 183,  $\bar{x} \pm s$

<i>SLCO1B1</i>	Drug (n)	Blood lipid indicator/mm $\cdot$ L <sup>-1</sup>							
		TG	TC	HDL-C	LDL-C	$\Delta$ TG	$\Delta$ TC	$\Delta$ HDL-C	$\Delta$ LDL-C
388AA	A(15)	1.57 ± 0.74	3.74 ± 0.89	0.99 ± 0.24	2.27 ± 0.70	-0.24 ± 0.65	-0.06 ± 0.83	-1.33 ± 0.99	-0.05 ± 0.63
	R(5)	1.43 ± 0.21	3.36 ± 0.84	0.91 ± 0.16	2.02 ± 0.73	-0.14 ± 0.29	-0.75 ± 1.17	-1.76 ± 1.19	-0.65 ± 0.79
	O(2)	2.07 ± 1.52	3.79 ± 0.09	0.92 ± 0.36	2.55 ± 0.08	0.08 ± 0.03	-0.34 ± 1.00	-1.67 ± 0.93	-0.03 ± 0.49
388AG	A(48)	1.39 ± 0.80	3.24 ± 0.61	0.91 ± 0.26	1.94 ± 0.56	-0.32 ± 0.98	-0.54 ± 0.85	-1.38 ± 0.85	-0.36 ± 0.67
	R(15)	1.63 ± 0.86	3.52 ± 0.83	0.98 ± 0.31	2.23 ± 0.81	-0.18 ± 0.70	0.05 ± 0.78	-1.13 ± 0.78	0.12 ± 0.71
	O(8)	1.68 ± 1.25	3.63 ± 0.92	1.10 ± 0.20	2.19 ± 0.74	-0.12 ± 1.69	-0.22 ± 1.18	-1.27 ± 0.82	-0.17 ± 0.90
388GG	A(71)	1.61 ± 0.99	3.41 ± 1.07	0.92 ± 0.28	2.03 ± 0.83	-0.32 ± 1.20	-0.78 ± 1.11	-1.76 ± 0.91	-0.65 ± 0.80
	R(11)	1.53 ± 0.83	3.20 ± 1.19	1.16 ± 0.38 <sup>1)</sup>	2.02 ± 0.72	-0.17 ± 1.24	-0.19 ± 1.08	-0.96 ± 0.89	-0.10 ± 0.80
	O(8)	1.08 ± 0.27	3.50 ± 1.03	1.19 ± 0.39 <sup>1)</sup>	2.18 ± 0.74	-0.28 ± 0.45	-0.36 ± 0.75	-1.29 ± 0.93	-0.30 ± 0.61
521TT	A(108)	1.50 ± 0.96	3.31 ± 0.86	0.92 ± 0.28	1.96 ± 0.67	-0.33 ± 1.08	-0.61 ± 0.98 <sup>3)</sup>	-1.52 ± 0.85	-0.48 ± 0.71 <sup>3)</sup>
	R(24)	1.47 ± 0.61	3.56 ± 0.91	1.03 ± 0.28	2.23 ± 0.79	-0.04 ± 0.56	-0.09 ± 1.02	-1.25 ± 0.91	-0.05 ± 0.82
	O(14)	1.40 ± 0.99	3.51 ± 0.86	1.13 ± 0.31 <sup>2)</sup>	2.14 ± 0.62	0.02 ± 0.86	-0.16 ± 0.84	-1.20 ± 0.78	-0.19 ± 0.77
521TC	A(27)	1.70 ± 0.61	3.72 ± 1.08	0.94 ± 0.21	2.30 ± 0.91	-0.25 ± 1.02	-0.62 ± 1.15	-1.80 ± 1.11	-0.45 ± 0.93
	R(7)	1.90 ± 1.16	2.79 ± 0.91	1.04 ± 0.50	1.75 ± 0.46	-0.62 ± 1.51	-0.41 ± 0.78	-0.91 ± 0.89	-0.20 ± 0.65
	O(3)	1.19 ± 0.29	3.92 ± 1.32	1.20 ± 0.26	2.48 ± 1.12	-1.15 ± 2.08	-0.68 ± 1.47	-1.55 ± 1.15	-0.28 ± 0.65
521CC	-	-	-	-	-	-	-	-	

注: A - 阿托伐他汀; R - 瑞舒伐他汀; O - 其他类他汀; 与使用阿托伐他汀的 388GG 基因型组比较, <sup>1)</sup>P < 0.05; 与使用阿托伐他汀的 521TT 基因型组比较, <sup>2)</sup>P < 0.05; 与使用瑞舒伐他汀的 521TT 基因型组比较, <sup>3)</sup>P < 0.05。

Note: A - atorvastatin; R - rosuvastatin; O - other statins; <sup>1)</sup>P < 0.05, compared with 388GG genotype group in atorvastatin; <sup>2)</sup>P < 0.05, compared with 521TT genotype group in atorvastatin; <sup>3)</sup>P < 0.05, compared with 521TT genotype group in rosuvastatin.

**2.4 SLCO1B1 rs2306283、rs4149056 基因多态性与不同种类中等强度他汀安全性的关系**

**2.4.1 SLCO1B1 各基因型患者经他汀治疗前后血生化指标的比较** 采用配对样本 *t* 检验分别比较 SLCO1B1 各基因型患者他汀治疗前后的 GFR、TBIL 和 IBIL 指标,结果显示:SLCO1B1 A388G 和 T521C 各基因型患者经他汀治疗后 GFR、TBIL 和 IBIL 与治疗前均无显著性差异(均  $P > 0.05$ ),见表 5。

采用 Wilcoxon 符号秩检验分别比较 SLCO1B1 各

基因型患者他汀治疗前后的 BUN、Scr、CK、DBIL、AST、ALT 和 ALP 指标,结果显示:SLCO1B1 521TT 型患者治疗后 CK、DBIL 和 ALP 均较治疗前有显著性差异(均  $P < 0.05$ ),TC 型患者则为治疗后 DBIL 与 ALT 较治疗前有显著性差异(均  $P < 0.05$ ),见表 6~7。

SLCO1B1 388AG 型患者治疗后 DBIL 和 ALP 均较治疗前有显著性差异(均  $P < 0.05$ ),GG 型患者则为治疗后 DBIL 较治疗前有显著性差异( $P < 0.05$ ),见表 7~8。

**表 5** SLCO1B1 各基因型与他汀治疗前后血生化指标的比较。 $n = 183, \bar{x} \pm s$

**Tab. 5** Comparison of blood biochemical indicators in patients with different SLCO1B1 genotype before and after statins treatment.  $n = 183, \bar{x} \pm s$

SLCO1B1	GFR/mL · min <sup>-1</sup> · m <sup>-2</sup>			TBIL/μmol · L <sup>-1</sup>			IBIL/μmol · L <sup>-1</sup>			
	Prior	Post	<i>P</i>	Prior	Post	<i>P</i>	Prior	Post	<i>P</i>	
AA(22)	108.91 ± 58.12	102.96 ± 33.96	0.561	14.17 ± 5.43	15.62 ± 4.73	0.300	8.97 ± 4.26	10.70 ± 4.76	0.102	
A388G	AG(71)	97.37 ± 39.99	96.26 ± 39.4	0.639	14.51 ± 6.31	15.92 ± 7.83	0.131	9.42 ± 5.08	10.40 ± 4.90	0.129
	GG(90)	94.69 ± 43.01	94.10 ± 37.91	0.812	16.04 ± 6.93	15.82 ± 6.55	0.714	10.72 ± 5.87	11.13 ± 5.89	0.529
	TT(146)	95.19 ± 44.76	94.44 ± 38.36	0.734	14.52 ± 5.76	15.42 ± 6.66	0.110	9.33 ± 4.78	10.22 ± 4.88	0.054
T521C	TC(37)	106.32 ± 39.76	102.17 ± 36.16	0.301	17.99 ± 8.54	17.47 ± 7.48	0.608	12.65 ± 6.89	13.05 ± 6.62	0.700
	CC(0)	-	-	-	-	-	-	-	-	

**表 6** SLCO1B1 各基因型与他汀治疗前后血生化指标的比较 (median)

**Tab. 6** Comparison of blood biochemical indicators in patients with different SLCO1B1 genotypes before and after statins treatment (median)

SLCO1B1	BUN/mmol · L <sup>-1</sup>			Scr/μmol · L <sup>-1</sup>			CK/μmol · L <sup>-1</sup>			DBIL/μmol · L <sup>-1</sup>			
	Prior	Post	<i>P</i>	Prior	Post	<i>P</i>	Prior	Post	<i>P</i>	Prior	Post	<i>P</i>	
AA(22)	5.10	5.35	0.516	71.30	69.10	0.548	90.84	82.54	0.570	1.09	2.80	0.149	
A388G	AG(71)	5.24	5.90	0.130	75.66	76.00	0.718	94.43	104.44	0.422	0.30	2.33	0.036 <sup>1)</sup>
	GG(90)	5.86	5.95	0.753	70.17	71.32	0.871	84.70	83.21	0.091	0.30	2.36	0.002 <sup>2)</sup>
	TT(146)	5.70	5.97	0.372	74.00	71.52	0.479	83.64	85.05	0.019 <sup>3)</sup>	0.30	2.38	0.003 <sup>3)</sup>
T521C	TC(37)	5.48	5.70	0.746	70.33	73.80	0.358	108.10	111.70	0.635	0.30	2.43	0.009 <sup>4)</sup>
	CC(0)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	

注:与治疗前 388AG 基因型组相比,<sup>1)</sup> $P < 0.05$ ;与治疗前 388GG 基因型组相比,<sup>2)</sup> $P < 0.05$ ;与治疗前 521TT 基因型组相比,<sup>3)</sup> $P < 0.05$ ;与治疗前 521TC 基因型组相比,<sup>4)</sup> $P < 0.05$ 。

Note:<sup>1)</sup> $P < 0.05$ , compared with 388AG genotype group before statins treatment;<sup>2)</sup> $P < 0.05$ , compared with 388GG genotype group before statins treatment;<sup>3)</sup> $P < 0.05$ , compared with 521TT genotype group before statins treatment;<sup>4)</sup> $P < 0.05$ , compared with 521TC genotype group before statins treatment.

**表 7** SLCO1B1 各基因型与他汀治疗前后血生化指标的比较 (median)

**Tab. 7** Comparison of blood biochemical indicators in patients with different SLCO1B1 genotypes before and after statins treatment (median)

SLCO1B1	AST/U · L <sup>-1</sup>			ALT/U · L <sup>-1</sup>			ALP/U · L <sup>-1</sup>			
	Prior	Post	<i>P</i>	Prior	Post	<i>P</i>	Prior	Post	<i>P</i>	
AA(22)	25.11	32.55	0.987	22.29	25.55	0.709	68.42	68.01	0.910	
A388G	AG(71)	23.10	22.80	0.495	23.95	23.81	0.790	66.19	66.60	0.038 <sup>1)</sup>
	GG(90)	23.48	25.24	0.468	24.25	26.64	0.081	70.32	68.40	0.167
	TT(146)	23.24	25.70	0.714	23.63	24.15	0.864	68.35	67.22	0.032 <sup>2)</sup>
T521C	TC(37)	23.57	22.70	0.624	25.81	28.70	0.033 <sup>3)</sup>	70.50	68.90	0.741
	CC(0)	-	-	-	-	-	-	-	-	

注:与治疗前 388AG 基因型组相比,<sup>1)</sup> $P < 0.05$ ;与治疗前 521TT 基因型组相比,<sup>2)</sup> $P < 0.05$ ;与治疗前 521TC 基因型组相比,<sup>3)</sup> $P < 0.05$ 。

Note:<sup>1)</sup> $P < 0.05$ , compared with 388AG genotype group before statins treatment;<sup>2)</sup> $P < 0.05$ , compared with 521TT genotype group before statins treatment;<sup>3)</sup> $P < 0.05$ , compared with 521TC genotype group before statins treatment.

**2.4.2** *SLCO1B1* 各基因型患者经他汀治疗后生化指标的比较 采用方差分析与非参数检验分别比较 *SLCO1B1* 各基因型患者他汀治疗后的血液生化指标,结果显示:*SLCO1B1* A388G 各基因型患者他汀治疗后 GFR、TBIL、BUN、Scr、CK、ALT、AST

以及 ALP 等指标均无显著性差异(均  $P > 0.05$ ),而 *SLCO1B1* T521C 各基因型患者中,与 TT 型患者相比,TC 型经他汀治疗后 IBIL 和 CK 升高更明显且 ALT 差值变化亦更明显(均  $P < 0.05$ ),见表 8~9。

**表 8** *SLCO1B1* A388G 和 *SLCO1B1* T521C 各基因型患者他汀治疗后血生化指标的比较。n = 183,  $\bar{x} \pm s$

**Tab. 8** Comparison of blood biochemical indicators after statins treatment in patients with different genotype of *SLCO1B1* A388G and *SLCO1B1* T521C. n = 183,  $\bar{x} \pm s$

Blood lipid indicators	<i>SLCO1B1</i> A388G			P	<i>SLCO1B1</i> T521C			P
	AA(22)	AG(71)	GG(90)		TT(146)	TC(37)	CC(0)	
GFR/mL · min <sup>-1</sup> · m <sup>-2</sup>	102.96 ± 33.96	96.26 ± 39.40	94.10 ± 37.91	0.619	94.44 ± 38.36	102.17 ± 36.16	-	0.269
TBIL/μmol · L <sup>-1</sup>	15.62 ± 4.73	15.92 ± 7.83	15.82 ± 6.55	0.984	15.42 ± 6.66	17.47 ± 7.48	-	0.103
IBIL/μmol · L <sup>-1</sup>	10.70 ± 4.76	10.40 ± 4.90	11.13 ± 5.89	0.698	10.22 ± 4.88	13.05 ± 6.62	-	0.019 <sup>1)</sup>
ΔGFR/mL · min <sup>-1</sup> · m <sup>-2</sup>	-5.95 ± 47.25	-1.11 ± 19.91	-0.59 ± 23.62	0.687	-0.75 ± 26.75	-4.14 ± 23.99	-	0.484
ΔTBIL/μmol · L <sup>-1</sup>	1.44 ± 6.36	1.40 ± 7.75	-0.22 ± 5.62	0.251	0.90 ± 6.74	-0.52 ± 6.09	-	0.247
ΔIBIL/μmol · L <sup>-1</sup>	1.73 ± 4.75	0.99 ± 5.40	0.41 ± 6.12	0.581	0.89 ± 5.52	0.41 ± 6.38	-	0.647

注:与 521TT 基因型组比较,<sup>1)</sup> $P < 0.05$ 。

Note:<sup>1)</sup> $P < 0.05$ , compared with 521TT genotype group.

**表 9** *SLCO1B1* 各基因型患者他汀治疗后血生化指标的比较 (median)

**Tab. 9** Comparison of blood biochemical indicators after statins treatment in patients with different *SLCO1B1* genotypes (median)

Blood lipid indicators	<i>SLCO1B1</i> A388G			P	<i>SLCO1B1</i> T521C			P
	AA(22)	AG(71)	GG(90)		TT(146)	TC(37)	CC(0)	
BUN/mmol · L <sup>-1</sup>	5.35	5.90	5.95	0.521	5.97	5.70	-	0.982
Scr/μmol · L <sup>-1</sup>	69.10	76.00	71.32	0.797	71.52	73.80	-	0.474
CK/μmol · L <sup>-1</sup>	82.54	104.44	83.21	0.420	85.05	111.70	-	0.031 <sup>1)</sup>
DBIL/μmol · L <sup>-1</sup>	2.80	2.33	2.48	0.617	2.38	2.43	-	0.787
AST/U · L <sup>-1</sup>	32.55	22.80	25.24	0.406	25.70	22.70	-	0.434
ALT/U · L <sup>-1</sup>	25.55	23.81	26.64	0.194	24.15	28.70	-	0.178
ALP/U · L <sup>-1</sup>	68.01	66.60	68.40	0.408	67.22	68.90	-	0.257
ΔBUN/mmol · L <sup>-1</sup>	0.35	0.22	0.05	0.451	0.23	-0.20	-	0.872
ΔScr/μmol · L <sup>-1</sup>	-0.78	-0.08	0.26	0.810	-0.19	3.53	-	0.228
ΔCK/μmol · L <sup>-1</sup>	-1.58	-3.64	-5.48	0.778	-5.54	2.90	-	0.164
ΔDBIL/μmol · L <sup>-1</sup>	0.24	0.00	0.00	0.948	0.00	0.36	-	0.202
ΔAST/U · L <sup>-1</sup>	0.20	0.99	-0.70	0.604	-0.20	-0.92	-	0.519
ΔALT/U · L <sup>-1</sup>	1.16	-0.53	2.21	0.434	0.63	3.29	-	0.049 <sup>1)</sup>
ΔALP/U · L <sup>-1</sup>	-1.18	-3.86	-1.56	0.691	-3.36	0.00	-	0.612

注:与 521TT 基因型组比较,<sup>1)</sup> $P < 0.05$ 。

Note:<sup>1)</sup> $P < 0.05$ , compared with 521TT genotype group.

**2.4.3** *SLCO1B1* 各相同基因型患者经 3 组他汀治疗后血生化指标的比较 *SLCO1B1* A388G 各相同基因型患者经阿托伐他汀、瑞舒伐他汀和其他类他汀治疗后 GFR、TBIL 与 IBIL 指标变化差异均无统计学意义( $P > 0.05$ )。

*SLCO1B1* 388AG 基因型患者经瑞舒伐他汀治疗后 ALP 水平明显低于其他类他汀( $P < 0.05$ )。388GG 型

患者经其他类他汀治疗后 DBIL 水平较瑞舒伐他汀和阿托伐他汀明显升高( $P < 0.05$ ),结果见表 10。

*SLCO1B1* 521TT 型患者经阿托伐他汀治疗后 AST 升高程度较之其他类他汀明显偏低( $P < 0.05$ )。521TC 基因型患者经阿托伐他汀和瑞舒伐他汀治疗后 DBIL 明显低于其他类他汀,差异具有统计学意义(均  $P < 0.05$ ),见表 10~11。

表 10 *SLCO1B1* A388G 和 T521C 各相同基因型患者经不同种类他汀治疗后血脂水平的比较 (median)

Tab. 10 Comparison of blood biochemical indicators after treatment with different types of statins in patients with the same genotype of *SLCO1B1* A388G and *SLCO1B1* T521C (median)

<i>SLCO1B1</i>	Drug	Blood biochemical indicators						
		BUN/mmol · L <sup>-1</sup>	Scr/μmol · L <sup>-1</sup>	DBIL/μmol · L <sup>-1</sup>	CK/μmol · L <sup>-1</sup>	AST/U · L <sup>-1</sup>	ALT/U · L <sup>-1</sup>	ALP/U · L <sup>-1</sup>
388AA	A(15)	5.30	71.20	3.35	88.91	37.14	38.59	66.80
	R(5)	5.70	60.11	2.47	78.08	28.10	25.31	75.00
	O(2)	5.65	69.85	2.80	74.30	20.95	25.76	81.35
388AG	A(48)	5.97	73.95	1.66	105.22	27.15	25.24	67.29
	R(15)	5.90	76.47	2.74	107.80	20.60	20.30	62.10
	O(8)	5.60	83.20	1.93	75.65	21.35	18.62	81.00 <sup>1)</sup>
388GG	A(71)	6.09	70.72	1.90 <sup>2)</sup>	78.00	27.90	26.40	70.00
	R(11)	7.71	78.40	2.56 <sup>2)</sup>	101.00	20.70	27.10	64.40
	O(8)	5.20	71.00	3.50	106.90	24.35	22.68	62.10
521TT	A(108)	6.09	70.22	1.80	78.35	28.36	24.89	67.79
	R(24)	5.70	76.24	2.65	89.29	22.95	25.36	61.60
	O(14)	5.40	74.56	2.99	92.85	22.75	22.28	70.15
521TC	A(27)	5.43	73.80	2.43 <sup>3)</sup>	120.10	27.90	31.99	68.90
	R(7)	7.71	88.40	2.29 <sup>3)</sup>	106.00	17.21	27.10	76.00
	O(3)	5.60	69.00	6.70	62.00	18.50	12.90	67.00
521CC	-	-	-	-	-	-	-	-

注: A - 阿托伐他汀; R - 瑞舒伐他汀; O - 其他类他汀; 与使用瑞舒伐他汀的 388AG 基因型组相比,<sup>1)</sup>*P* < 0.05; 与使用其他类他汀的 388GG 基因型组比较,<sup>2)</sup>*P* < 0.05; 与使用其他类他汀的 521TC 基因型组比较,<sup>3)</sup>*P* < 0.05。

Note: A - atorvastatin; R - rosuvastatin; O - other statins; <sup>1)</sup>*P* < 0.05, compared with 388AG genotype group in rosuvastatin; <sup>2)</sup>*P* < 0.05, compared with 388GG genotype group in other statins; <sup>3)</sup>*P* < 0.05, compared with 521TC genotype group in other statins.

表 11 *SLCO1B1* A388G 和 T521 各相同基因型患者经不同种类他汀治疗后生生化指标的比较 (median)

Tab. 11 Comparison of blood biochemical indicators after treatment with different types of statins in patients with the same genotype of *SLCO1B1* A388G and *SLCO1B1* T521C (median)

<i>SLCO1B1</i>	Drug	Blood biochemical indicators						
		ΔBUN/mmol · L <sup>-1</sup>	ΔScr/μmol · L <sup>-1</sup>	ΔDBIL/μmol · L <sup>-1</sup>	ΔCK/μmol · L <sup>-1</sup>	ΔAST/U · L <sup>-1</sup>	ΔALT/U · L <sup>-1</sup>	ΔALP/U · L <sup>-1</sup>
388AA	A(15)	0.40	-2.62	0.47	-2.62	-1.10	-1.58	-3.04
	R(5)	-0.10	2.11	0.00	6.00	4.70	5.41	3.30
	O(2)	0.31	0.19	1.00	-9.25	-20.91	10.30	-16.49
388AG	A(48)	0.27	0.45	0.00	2.19	-0.79	-1.08	-4.82
	R(15)	-0.10	1.00	0.00	-13.30	2.52	-2.54	-4.60
	O(8)	0.85	-2.60	-0.10	-13.75	1.05	0.04	4.05
388GG	A(71)	-0.26	0.00	0.00	-5.46	-0.80	1.75	-1.90
	R(11)	0.70	4.40	0.34	-16.20	-2.69	2.33	2.50
	O(8)	0.55	0.00	0.52	20.00	3.90	5.95	2.65
521TT	A(108)	0.18	-0.15	0.00	-3.84	-1.61 <sup>1)</sup>	-0.05	-4.52
	R(24)	-0.05	1.56	0.00	-12.95	2.81	2.82	-4.17
	O(14)	0.85	-2.60	-0.12	-2.10	3.25	5.89	4.55
521TC	A(27)	-0.10	2.34	0.36	10.30	0.70	4.07	-1.41
	R(7)	-0.36	11.60	0.34	-26.50	-3.60	-0.73	4.10
	O(3)	-0.20	0.00	3.40	-12.80	-7.80	-3.16	-0.44
521CC	-	-	-	-	-	-	-	-

注: A - 阿托伐他汀; R - 瑞舒伐他汀; O - 其他类他汀; 与使用其他类他汀的 521TT 基因型组比较,<sup>1)</sup>*P* < 0.05。

Note: A - atorvastatin; R - rosuvastatin; O - other statins; <sup>1)</sup>*P* < 0.05, compared with 521TT genotype group in other statins.

### 3 讨论

血脂异常是冠心病的重要危险因素,而 3-羟基-

3-甲基戊二酰辅酶 A 还原酶抑制剂即他汀类药物可通过降低血浆 LDL-C 水平来降低冠心病的发病率

和死亡率<sup>[5]</sup>。但他汀类药物在降脂疗效与安全性方面存在较大的个体差异,研究显示,基因变异是导致他汀类药物治疗反应个体差异的重要因素。

*SLCO1B1* 基因位于染色体 12p21.2, 包含 14 个外显子, 主要编码位于肝细胞基底膜外侧的有机阴离子转运体 1B1, 该转运蛋白将他汀类药物摄取后转运至肝细胞内代谢, 其活性及表达数量与体内他汀类药物的浓度密切相关<sup>[7]</sup>, 他汀血药浓度过低无法达到预期降脂效果, 而他汀血药浓度过高则易引起药物相关不良反应。有研究显示<sup>[13-14]</sup>, *SLCO1B1* 基因 rs2306283 位点 (388A > G) 和 rs4149056 位点 (521T > C) 的单核苷酸多态性与他汀类药物的疗效和安全性相关。

在本研究人群中, *SLCO1B1* 388G 与 *SLCO1B1* 521C 等位基因突变频率分别为 68.58% 和 8.47%, 与目前国内已报道的其他地区研究结果相比较<sup>[15-16]</sup>, 本研究中 *SLCO1B1* 基因 rs2306283 与 rs4149056 位点的突变频率均略低, 提示新疆地区冠心病人群 *SLCO1B1* 基因 388G 和 521C 突变频率与其他地区存在一定差异。

本研究针对 *SLCO1B1* 基因多态性与他汀降脂效果的关系进行研究, 结果显示, *SLCO1B1* 388AA 型患者各血脂指标水平治疗前后均无明显改变, 而 AG 型、GG 型患者他汀治疗后 TG、TC 和 LDL-C 水平均较治疗前明显降低; *SLCO1B1* 521TT 型经他汀治疗后 TG、TC、LDL-C 和 HDL-C 水平均较治疗前有明显改变, *SLCO1B1* 388AG + GG 型患者他汀治疗后 LDL-C 水平降低较之 AA 型患者更明显, 与国内学者研究结果接近<sup>[17-18]</sup>。此外, 本研究发现 GG 型患者使用瑞舒伐他汀与其他类他汀后 HDL-C 水平明显高于阿托伐他汀, 而 *SLCO1B1* 521TT 型患者经其他类他汀治疗后 HDL-C 水平明显高于阿托伐他汀, 但使用阿托伐他汀治疗的 TC 水平下降差异及 LDL-C 水平降低差异则均优于瑞舒伐他汀。与其他学者研究结果相近<sup>[19-20]</sup>。

本研究针对 *SLCO1B1* 基因多态性与他汀安全性的关系进行研究, 结果显示, *SLCO1B1* 521TC 突变型患者他汀治疗后 IBIL 和 CK 水平均高于 TT 型, 且 ALT 指标升高幅度更明显, 与其他相关研究结果相似<sup>[18,21]</sup>。本研究发现, *SLCO1B1* 388AG 基因型患者经瑞舒伐他汀治疗后 ALP 水平明显低于其他类他汀, 而 GG 型患者经其他类他汀治疗后 DBIL 水平较之瑞舒伐他汀和阿托伐他汀治明显升高。可能提示携带 388G 突变等位基因的患者使用瑞舒伐

他汀和阿托伐他汀以外的他汀类药物时需注意定期监测肝功能指标。此外, 本研究发现 521TT 型患者经阿托伐他汀治疗后 AST 升高差值较其他类他汀明显偏低, 而 521TC 基因型患者经阿托伐他汀和瑞舒伐他汀治疗后 DBIL 明显低于其他类他汀。

综上所述, *SLCO1B1* rs2306283 与 rs4149056 各基因型患者经不同种类中等强度他汀治疗后降脂疗效与安全性存在个体差异, 携带 *SLCO1B1* 388G 等位基因的患者使用他汀的降脂疗效较好, 使用瑞舒伐他汀的降脂效果更明显, 尤其针对 HDL-C 指标。携带 521T 等位基因患者则对阿托伐他汀的降脂反馈更好, 尤其对 LDL-C 和 TC 效果明显, 而 521C 等位基因则可能会增加肌病与肝功能损害的风险。因而推测 *SLCO1B1* 基因多态性可能对不同种类他汀的降脂疗效及安全性存在一定影响, 可作为他汀降脂疗效与安全性的预测性指标。本课题不足之处在于因研究样本量有限, 可能在评估上存在一定局限性, 后续研究还需进一步扩大样本量并完善方法后对以上结果进行验证。此外, 临床研究中的影响因素众多, 本研究仅检测了 *SLCO1B1* 两个外显子突变, 并不能排除其他位点的变异对临床结局的影响, 而基础研究能够排除其他位点的干扰, 最大限度地展示某些位点变异对功能的影响。

## REFERENCES

- [1] ZHANG J. The management of dyslipidemia was updated from the guidelines for the prevention and treatment of dyslipidemia in China[J]. *Chin J Pract Diagn Treat* (中华实用诊断与治疗杂志), 2017, 31(1):1-3.
- [2] NCD Risk Factor Collaboration. Repositioning of the global epicentre of non-optimal cholesterol [J]. *Nature*, 2020, 582(7810): 73-77.
- [3] ZENG Y H, LIU J, LIU J, et al. The expanding needs on lipid lowering treatment in patients with acute coronary syndrome by applying newly issued definition of extreme high risk by Chinese Society of Cardiology [J]. *Chin J Cardiol* (中华心血管病杂志), 2020, 48(12): 1039-1046.
- [4] FRANCOIS M, COLIN B, ALBERICO L C, et al. 2019 ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk [J]. *Eur Heart J*, 2020, 41(1): 111-188.
- [5] LI J J, MA C S, ZHAO D, et al. Lipoprotein(a) and cardiovascular disease in Chinese population: a Beijing Heart Society expert scientific statement [J]. *JACC Asia*, 2022, 2(6): 653-665.
- [6] Joint Committee on the Prevention and Treatment of Guidelines for Adult Dyslipidemia in China. Guidelines for the prevention and treatment of dyslipidemia in China(2016) [J]. *Chin J Cardiol* (中华心血管病杂志), 2016, 44(10):833-853.

- [ 7 ] MARGHERITA B, CYRIELLE M, ADEM Y D, *et al.* A gene risk score using missense variants in *SLCO1B1* is associated with earlier onset statin intolerance[J]. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother*, 2023, 9(6):536-545.
- [ 8 ] CHEN Y, ZHAO S H, TANG C, *et al.* ABCG2 gene polymorphisms significantly affect the plasma concentration of rosuvastatin and its metabolites[J]. *Chin Pharm J*(中国药理学杂志), 2024, 59(1):60-66.
- [ 9 ] LI R M, XIANG Q, HU K, *et al.* Clinical study of simvastatin based on individual therapy based on *SLCO1B1* gene polymorphisms[J]. *Chin J Clin Pharmacol*(中国临床药理学杂志), 2022, 38(14):1688-1691.
- [ 10 ] Intervention Cardiology Division of Chinese Medical Association, Atherosclerosis and Coronary Heart Disease Group of Cardiovascular Society of Chinese Medical Association, Thrombosis Prevention and Treatment Professional Committee of Cardiovascular Physicians Branch of Chinese Medical Doctor Association, *et al.* Guidelines for the diagnosis and treatment of stable CHD[J]. *Chin J Cardiol*(中华心血管病杂志), 2018, 46(9):680-694.
- [ 11 ] COOPER-DEHOFF M R, NIEMI M, RAMSEY B L, *et al.* The Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium Guideline for *SLCO1B1*, *ABCG2*, and *CYP2C9* genotypes and statin-associated musculoskeletal symptoms[J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2022, 111(5):1007-1021.
- [ 12 ] MYKKANEN J H, TASKINEN S, NEUVONEN M, *et al.* Genome-wide association study of simvastatin pharmacokinetics[J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2022, 112(3):676-686.
- [ 13 ] LU B, SUN L, SERAYDARIAN M, *et al.* Effect of *SLCO1B1* T521C on statin-related myotoxicity with use of lovastatin and atorvastatin[J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2021, 110(3):733-740.
- [ 14 ] LONNBERG K I, TORNIO A, HIRVENSAALO P, *et al.* Real-world pharmacogenetics of statin intolerance: effects of *SLCO1B1*, *ABCG2*, and *CYP2C9* variants[J]. *Pharmacogenet Genom*, 2023, 33(7):153-160.
- [ 15 ] WANG H B, ZHANG D Q, ZHAO J, *et al.* Gene polymorphisms of *SLCO1B1* and ApoE in 2 633 Chinese Han elderly patients[J]. *Acad J Chin PLA Med Sch*(解放军医学院学报), 2019, 40(9):887-891.
- [ 16 ] WANG J, ZHAO S, WANG J X. Effect of *SLCO1B1* and ApoE gene polymorphisms on the efficacy and safety of atorvastatin in patients with ischemic stroke[J]. *Chin J Hosp Pharm*(中国医院药学杂志), 2020, 40(16):1749-1753.
- [ 17 ] LI S C, SHI Y, SHI L, *et al.* The effect of atorvastatin metabolism-related gene polymorphism on the lipid-regulating treatment in coronary heart disease[J]. *J Clin Cardiol China*(临床心血管病杂志), 2020, 36(2):124-128.
- [ 18 ] ZHANG D, XIN W S, DU W W, *et al.* Effects of *SLCO1B1*/*APOE* gene polymorphisms on lipid-lowering efficacy and adverse reactions of rosuvastatin[J]. *Chin J New Drugs Clin Rem*(中国新药与临床杂志), 2020, 39(1):31-36.
- [ 19 ] XIANG Q, CHEN S Q, MA L Y, *et al.* Association between *SLCO1B1* T521C polymorphism and risk of statin-induced myopathy: a Meta-analysis[J]. *Pharmacogenom J*, 2018, 18(6):721-729.
- [ 20 ] WU X Y, GONG C, WEINSTOCK J, *et al.* Associations of the *SLCO1B1* polymorphisms with hepatic function, baseline lipid levels, and lipid-lowering response to simvastatin in patients with hyperlipidemia[J]. *Clin Appl Thromb Hemost*, 2018, 24(9):240-247.
- [ 21 ] DU Y M, WANG S Z, CHEN Z Y, *et al.* Association of *SLCO1B1* polymorphisms and atorvastatin safety and efficacy: a Meta-analysis[J]. *Curr Pharm Des*, 2018, 24(34):4044-4050.

(收稿日期:2024-04-02)