

ABCG2 基因多态性对于瑞舒伐他汀及其代谢物血药浓度的影响研究

陈宇^{1,2}, 赵诗晗^{1,2}, 唐才林², 陈琦², 李银洛², 张彦燕¹, 白雪^{1,2*} (1. 贵州医科大学药学院, 贵阳 550025; 2. 贵州省人民医院药剂科, 贵阳 550002)

摘要:目的 本研究旨在探究瑞舒伐他汀(rosuvastatin, RST)药动学相关的基因多态性对 RST 及其代谢物瑞舒伐他汀内酯(rosuvastatin-5S-lactone, RSTL)血药浓度的影响。**方法** 通过 HPLC-MS, 建立测定 RST 及其代谢物血药浓度的方法, 对纳入的 520 名稳定服用 RST 1 周以上的中国人群进行血药浓度测定; 并提取 DNA, 使用 Sequenom MassArray iPLEX 对 RST 药动学相关的有机阴离子转运蛋白、乳腺癌耐药蛋白、细胞色素 P450 酶的 9 个单核苷酸多态性进行基因分型。采用单因素及多重线性回归分别分析患者的基线特征及基因多态性对 RST、RSTL 的影响。**结果** 单因素分析显示, ABCG2 rs2231142GG/GT/TT 基因型对 RST 及 RSTL 的血药浓度均存在显著差异($P < 0.05$), r^2 分别为 9.7% 和 3.3%。SLCO1B1 rs4149056 TT/TC/CC 基因型对 RST 的血药浓度存在显著差异($P < 0.05$), $r^2 = 1%$, 但对 RSTL 的浓度无显著性影响。纳入多重回归模型后, ABCG2 rs2231142、年龄、肌酐保留在回归模型中($P < 0.05$)。**结论** ABCG2 rs2231142 基因多态性对中国人群 RST 血药浓度的影响大于 SLCO1B1 rs4149056。ABCG2 rs2231142 基因突变是影响 RST 及 RSTL 血药浓度的独立因素。

关键词: 瑞舒伐他汀; 血药浓度; ABCG2; SLCO1B1

doi:10.11669/cpj.2024.01.008 中图分类号:R969 文献标志码:A 文章编号:1001-2494(2024)01-0060-07

ABCG2 Gene Polymorphisms Significantly Affect the Plasma Concentration of Rosuvastatin and Its Metabolites

CHEN Yu^{1,2}, ZHAO Shihan^{1,2}, TANG Cailin², CHEN Qi², LI Yinluo², ZHANG Yanyan¹, BAI Xue^{1,2*} (1. College of Pharmacy, Guizhou Medical University, Guiyang 550025, China; 2. Department of Pharmacy, GuiZhou Provincial People's Hospital, Guiyang 550002, China)

ABSTRACT; OBJECTIVE To investigate the effect of pharmacokinetic-related gene polymorphisms of rosuvastatin on plasma concentrations of rosuvastatin(RST) and its metabolites: rosuvastatin lactone(RSTL). **METHODS** The plasma concentrations of RST and its metabolites were determined through an established performance liquid chromatography mass spectrometry method. And the plasma concentrations were determined and DNA was extracted in the Chinese group of 520 people who were stably taking RST for more than one week. Nine SNPs in RST pharmacokinetics-related organic anion transporter, breast cancer resistance protein, cytochrome P450 enzyme genes were genotyped by using the Sequenom MassArray iPLEX platform. Univariate and multiple linear regression were used to analyze the effects of baseline characteristics and gene polymorphisms on RST and RSTL respectively. **RESULTS** The research results revealed that ABCG2 rs2231142 variations were highly associated with the plasma concentrations of RST, RSTL ($P < 0.05$; RST; $r^2 = 9.7%$; RSTL; $r^2 = 3.3%$). SLCO1B1 rs4149056 significantly affected the concentrations of RST ($P < 0.05$, $r^2 = 1%$). But, SLCO1B1 rs4149056 had no significant effect on the concentration of RSTL. After inclusion in the multiple regression model, ABCG2 rs2231142, age, and creatinine were retained in the regression model($P < 0.05$). **CONCLUSION** The effect of ABCG2 rs2231142 gene polymorphisms on the plasma concentration of RST in the Chinese is greater than that of SLCO1B1 rs4149056. ABCG2 rs2231142 variations are the independent factor affecting the plasma concentrations of RST and RSTL.

KEY WORDS: rosuvastatin; plasma concentration; ABCG2; SLCO1B1

瑞舒伐他汀(rosuvastatin, RST)是广泛应用于治疗高脂血症、冠心病预防的一线药物,可有效降低心血管疾病的发生风险^[1-3]。基于亚洲人群增高的

血药浓度^[4],在临床应用中,RST在中国人群中的服药起始剂量、维持剂量、最高剂量仅为白种人的一半。与其他的他汀类药物不同,RST为亲水性他汀,

基金项目:国家自然科学基金项目资助(81960681);贵州省科技支撑计划项目资助(黔科合支撑[2018]2801);贵州省人民医院2019年度国家自然科学基金后补助资金资助(GPPH-NSFC-2019-26);贵州省人民医院2019年度国家自然科学基金后补助资金资助([2019]GPPH-NSFC-D-2019-25)

作者简介:陈宇,男,硕士研究生 研究方向:药物代谢与药物基因组学 * 通讯作者:白雪,女,博士研究生 研究方向:药物代谢与药物基因组学 Tel: (0851) 85926892

仅有约 10% 经细胞色素 P₄₅₀ (cytochrome P450 family 2 subfamily C member 9, CYP2C9) 代谢为少量瑞舒伐他汀内酯 (rosuvastatin-5S-lactone, RSTL), 其体内的吸收、分布需要有机阴离子转运蛋白 (organic anion transporting polypeptides, OATP)、乳腺癌耐药蛋白 (breast cancer resistance protein, BCRP) 等转运蛋白的参与^[5-7]。美国食品药品监督管理局 (US Food and Drug Administration, FDA) 说明书指出, 在服用 RST 的患者中 ($n = 3 \sim 5$), *SLCO1B1* rs4149056 位点突变可引起 RST 血药浓度显著升高, 进而影响 RST 的疗效及患者肌毒性的发生。然而, 对于中国人群, 存在不一致的研究结果, Zhou 等^[8] 进行的研究表明, 在 5 例中国人群中, *ABCG2* rs2231142 及 *ABCB1* rs1045642 位点突变的才是 RST 药动学和药效学的决定因素。

从已有的研究报道发现, RST 的药动学和药效学存在种族差异, 引起 RST 药动学差异的遗传因素在已有研究中存在不一致的结论, 且少有针对中国人群开展的研究, 在已有研究中纳入的研究例数也非常少。药动学基因多态性可通过影响药物及其代谢物的体内浓度, 进而影响药物的疗效和安全性。因此, 有必要在中国人群中开展遗传因素对 RST 及 RSTL 血药浓度的影响研究, 为探究 RST 的疗效及安全性的种族差异、个体差异奠定基础, 进一步为中国人群安全及个性化地服用 RST 提供依据。

1 资料与方法

1.1 临床资料

从贵州省人民医院招募并收集服用 RST 1 周的中国汉族冠心病患者。纳入标准: 无严重的肝肾功能不全 [谷丙转氨酶 (ALT) $< 240 \text{ U} \cdot \text{L}^{-1}$, 肾小球滤过率 (eGFR) $> 30 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1} \cdot 1.73 \text{ m}^{-2}$], 未行血液透析, 未行腹膜透析的患者。最后, 520 名符合条件的患者被纳入分析。该研究已获得贵州省人民医院伦理委员会的批准, 所有患者均已签署知情同意书。

1.2 血样收集

患者服用 RST 片 1 周后, 采集血样 5 mL 于 EDTA 抗凝管中, 2 h 内于 4 °C, 3 000 r · min⁻¹ 离心 10 min, 收集上层血浆和下层血细胞, 于 -80 °C 中储存待用。空白血浆采集自健康志愿者。

1.3 血药浓度测定

建立液相色谱-质谱联用 (HPLC-MS) 方法进行 RST 浓度测定, 其方法学各项指标均达到《生物样品定量分析方法验证指导原则》。血浆样本处理:

取血浆 100 μL, 加入 pH = 4 的醋酸铵溶液 100 μL, 加入标工作液 5 μL, 加入乙酸乙酯 600 μL, 涡旋 3 min, 于 4 °C, 12 000 r · min⁻¹ 离心 5 min, 取上清液 500 μL, 40 °C 下真空干燥 30 min (完全干燥), 加入 70% 的乙腈溶液 (乙腈-水 = 70:30) 100 μL 复溶, 涡旋 2 min, 于 4 °C, 12 000 r · min⁻¹ 离心 10 min, 取上清液, 进样 5 μL。色谱条件: 色谱柱: Acquity UPLC HSS T3 column (3.0 mm × 100 mm, 1.8 μm); 流动相: 水相为 0.1% 的甲酸 (A), 有机相为乙腈 (B), 进行梯度洗脱, 如下。流速 0.3 mL · min⁻¹, 柱温: 30 °C, 进样量: 5 μL。流动相的梯度设置如下: (时间 → B 相的比例): (0 ~ 0.3 min, 70% A; 0.3 ~ 0.8 min, 20% A; 0.8 ~ 3.2 min, 10% A; 3.2 ~ 3.5 min, 70% A)。质谱条件: RST、RSTL 和内标氘代瑞舒伐他汀 m/z 分别为 482.1 → 258.1、464.1 → 270.1 和 488.2 → 264.2。

1.4 基因型选择

基因型: *SLCO1B1* rs4149056、*SLCO1B1* rs2306283、*SLCO1B1* rs4363657、*SLCO1B3* rs7311358、*SLCO10A1* rs2296651、*ABCG2* rs2231142、*ABCG2* rs2199936、*ABCB1* rs1045642、*CYP2C9* rs1057910。

基因测定: 通过使用 TGuide DNA 自动提取器 (中国 Tiangen 公司) 提取基因分型 DNA。采用 NanoDrop2000 测定 DNA 浓度。使用 Mass ARRAY Assay Design (美国 Sequenom 公司) 技术平台对 9 个单核苷酸多态性 (single-nucleotide polymorphisms, SNP) 进行基因分型。

1.5 统计分析

数据分析采用 SPSS 软件进行统计分析, Graph-Pad Prism 8 进行作图。

① 采用单因素回归分析, 评价临床基线特征对 RST、RSTL 血药浓度的影响。

将 $P < 0.1$ 的变量纳入多重线性回归模型, 仅 $P < 0.05$ 保留在多重回归模型中。

② 采用 χ^2 检验分析所纳入的位点是否符合 Hardy-Weinberg 平衡。

③ 采用 SHEsis (<http://analysis.bio-x.cn>) 进行基因位点的连锁不平衡分析。

2 结果

2.1 患者的基线特征及其对瑞舒伐他汀及代谢物血药浓度的影响因素分析

共测定 520 例服用 RST 的中国汉族人群的 RST、RSTL, 其服用 5、10、20 mg 的患者数量 (患者数

量占比)见表1。此外,研究还对纳入的人群进行合并疾病及用药统计(表1)。

因RSTL的血药浓度较低,且大部分患者的服

药剂量为10 mg,因此,将稳态剂量校正浓度定义为每10 mg药物浓度的给药日剂量,简称血药浓度,单位为 $\text{ng} \cdot \text{mL}^{-1}$ 。

表1 患者的基线特征和基线特征对瑞舒伐他汀(RST)、瑞舒伐他汀内酯(RSTL)血药浓度的影响. $n = 520, \bar{x} \pm s$

Tab. 1 Baseline characteristics of patients and the effect of baseline characteristics on the plasma concentrations of rosuvastatin (RST) and rosuvastatin lactone (RSTL). $n = 520, \bar{x} \pm s$

Characteristics	Diseases and medications	$\bar{x} \pm s$	$\rho(\text{RST})/\text{ng} \cdot \text{mL}^{-1}$			$\rho(\text{RSTL})/\text{ng} \cdot \text{mL}^{-1}$		
			$\bar{x} \pm s$	Estimate	P value	$\bar{x} \pm s$	Estimate	P value
Demographic data								
Total number	-	520	4.11 ± 4.16			0.56 ± 0.59		
Age (years)	-	62.84 ± 10.71		0.016	0.000		0.012	0.014
Sex								
Female	-	160 (30.77%)	4.30 ± 4.28	-0.103	0.265	0.59 ± 0.51	-0.125	0.276
Male	-	360 (69.23%)	4.02 ± 4.12			0.54 ± 0.63		
Medical history								
Arrhythmia	No	482 (92.69%)	3.93 ± 3.70	0.338	0.033	0.54 ± 0.59	0.348	0.076
	Yes	38 (7.31%)	6.17 ± 7.59			0.70 ± 0.68		
Heart failure	No	328 (63.08%)	4.07 ± 4.03	-0.016	0.860	0.56 ± 0.58	-0.106	0.356
	Yes	192 (36.92%)	4.19 ± 4.48			0.54 ± 0.63		
Hypertension	No	283 (54.42%)	4.36 ± 4.60	-0.072	0.400	0.60 ± 0.68	-0.173	0.102
	Yes	237 (45.58%)	3.80 ± 3.55			0.50 ± 0.46		
Hyperlipidemia	No	466 (89.62%)	4.07 ± 4.19	0.071	0.618	0.56 ± 0.60	-0.141	0.424
	Yes	54 (10.38%)	4.41 ± 3.93			0.52 ± 0.56		
Biochemical measurements								
ALT/ $\text{U} \cdot \text{L}^{-1}$	-	32.25 ± 25.76	-	-0.002	0.204	-	0.000	0.961
AST/ $\text{U} \cdot \text{L}^{-1}$	-	31.05 ± 25.40	-	0.000	0.825	-	0.001	0.526
CREA/ $\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$	-	85.04 ± 36.34	-	0.005	0.000	-	0.004	0.002
Medication								
β -blockers	No	68 (13.08%)	4.17 ± 4.36	-0.064	0.608	0.59 ± 0.68	-0.067	0.666
	Yes	452 (86.92%)	4.10 ± 4.14			0.55 ± 0.58		
ACEIs	No	244 (46.92%)	4.13 ± 3.79	-0.098	0.247	0.57 ± 0.61	0.050	0.636
	Yes	276 (53.08%)	4.08 ± 4.49			0.54 ± 0.58		
CCBs	No	363 (69.81%)	4.32 ± 4.65	-0.065	0.484	0.57 ± 0.66	0.201	0.079
	Yes	157 (30.19%)	3.60 ± 2.62			0.53 ± 0.40		
PPIs	No	255 (49.04%)	3.68 ± 3.70	0.193	0.022	0.56 ± 0.62	0.062	0.554
	Yes	265 (50.96%)	4.53 ± 4.55			0.55 ± 0.57		
Clopidogrel	No	16 (3.08%)	4.72 ± 3.78	-0.298	0.216	0.96 ± 0.80	-0.522	0.079
	Yes	504 (96.92%)	4.08 ± 4.18			0.54 ± 0.58		
Aspirin	No	23 (4.42%)	4.86 ± 5.14	-0.235	0.230	0.84 ± 0.95	-0.178	0.462
	Yes	497 (95.58%)	4.07 ± 4.11			0.54 ± 0.57		

注:ALT - 谷丙转氨酶; AST - 谷草转氨酶; CREA - 肌酐; ACEIs - 血管紧张素转化酶抑制剂; CCBs - 钙通道阻滞剂; PPIs - 质子泵抑制剂。

Note: ALT - Alanine aminotransferase; AST - Aspartate aminotransferase; CREA - Creatinine; ACEIs - Angiotensin converting enzyme inhibitors; CCBs - Calcium channel blockers; PPIs - Proton pump inhibitors.

2.2 基因型分布与不同种族间最小等位基因频率比较

经 χ^2 检验,所纳入检测的9个位点均符合Hardy-Weinberg平衡。对本次所检测基因型的MAF (minimum allele frequency, 最小等位基因分布频率)进行统计,结果显示:CYP2C9 rs1057910的最小等位基因分布频率小于0.1,突变率低,无人出现纯合突变,不再列入后面的分析(表2)。

2.3 遗传因素对RST及代谢物RSTL血药浓度的影响

分析药动力学相关的SNPs对RST及其代谢物血药浓度的影响,以基因型为自变量,RST、RSTL血药浓度的自然对数值为因变量,进行单因素线性回归。分析结果如下。

2.3.1 ABCG2位点基因对RST及代谢物RSTL血药浓度的影响 ABCG2 rs2231142显著影响RST、RSTL

的血药浓度。*ABCG2* rs2231142 位点 GG/GT/TT 基因型对 RST 和 RSTL 血药浓度差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。而 *ABCG2* rs2199936 与

rs2231142 强连锁 ($D' = 0.996, r^2 = 0.993$), 对 RST、RSTL 血药浓度的影响与 rs2231142 相似。见表 3 及图 1A、B。

表 2 RST 相关基因型 sequenom 检测结果和最小等位基因频率

Tab. 2 Genotypes and MAF of SNPs associated with RST

Gene	SNPs	Mutation	Genotype, n (%)			MAF
			Wt	Het	Mut	
<i>SLCO1B1</i>	rs4149056	T > C	315 (0.76)	60 (0.14)	39 (0.09)	0.17
	rs2306283	G > A	225 (0.55)	167 (0.41)	20 (0.05)	0.25
	rs4363657	T > C	111 (0.27)	217 (0.53)	79 (0.19)	0.46
<i>SLCO1B3</i>	rs7311358	A > G	218 (0.53)	162 (0.40)	28 (0.07)	0.27
<i>SLCO10A1</i>	rs2296651	G > A	328 (0.79)	79 (0.19)	6 (0.01)	0.11
<i>ABCG2</i>	rs2231142	C > A	190 (0.46)	178 (0.43)	45 (0.11)	0.32
	rs2199936	C > A	189 (0.46)	175 (0.43)	44 (0.11)	0.32
<i>ABCB1</i>	rs1045642	C > T	170 (0.41)	183 (0.44)	59 (0.14)	0.37
<i>NR1H4</i>	rs56163822	G > T	324 (0.78)	85 (0.21)	5 (0.01)	0.11
<i>CYP2C9</i>	rs1057910	A > C	397 (0.96)	17 (0.04)	0 (0.00)	0.02

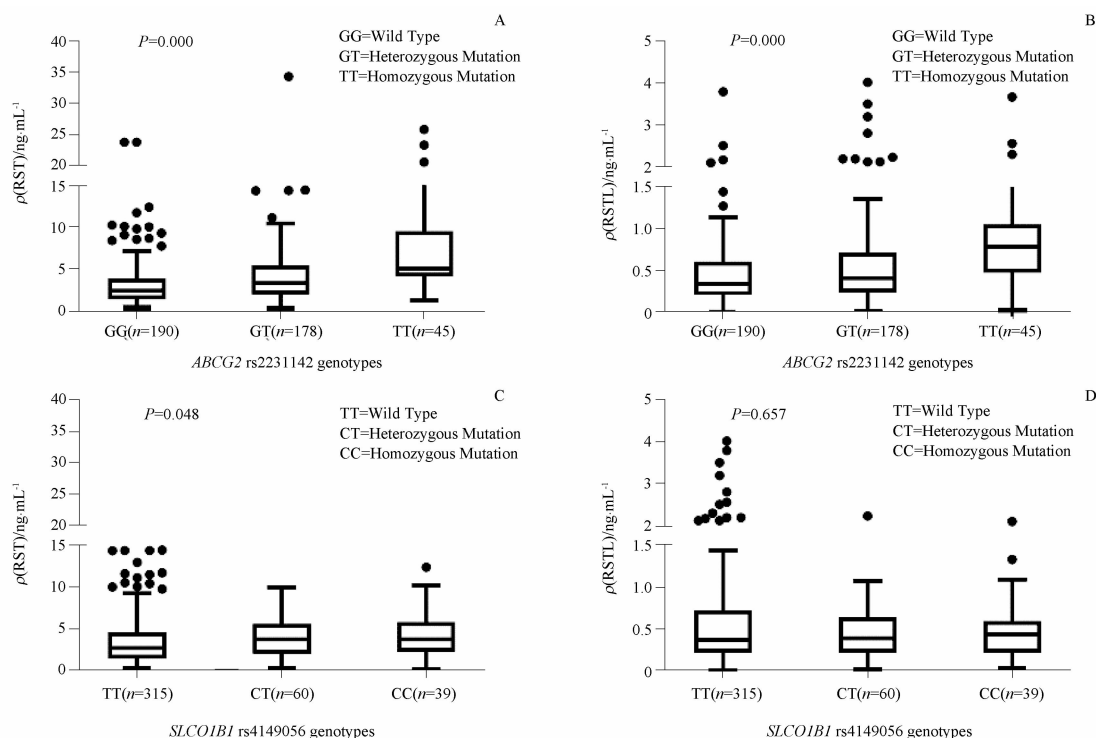
注: SNPs - 单核苷酸多态性; MAF - 变异等位基因频率。

Note: SNPs - Single nucleotide polymorphisms; MAF - Mutant allele frequency.

表 3 药动学相关基因对 RST、RSTL 血药浓度的影响。n = 520, $\bar{x} \pm s$

Tab. 3 The effect of pharmacokinetics - related genes on concentrations of RST and RSTL. n = 520, $\bar{x} \pm s$

Gene	SNPs	Genotype	ρ (RST)/ng · mL ⁻¹		ρ (RSTL)/ng · mL ⁻¹	
			$\bar{x} \pm s$	P value	$\bar{x} \pm s$	P value
<i>SLCO1B1</i>	rs4149056	TT	3.65 ± 3.28	0.048	0.56 ± 0.59	0.657
		CT	4.40 ± 3.42		0.46 ± 0.36	
		CC	4.15 ± 2.77		0.47 ± 0.38	
	rs2306283	GG	3.87 ± 3.88	0.33	0.51 ± 0.56	0.125
		GA	4.30 ± 4.40		0.61 ± 0.58	
		AA	4.76 ± 4.36		0.64 ± 0.67	
rs4363657	TT	4.39 ± 4.19	0.485	0.68 ± 0.71	0.007	
	TC	4.06 ± 4.50		0.54 ± 0.56		
	CC	3.82 ± 2.89		0.43 ± 0.34		
<i>SLCO1B3</i>	rs7311358	AA	4.29 ± 4.42	0.275	0.60 ± 0.62	0.396
		AG	3.93 ± 3.81		0.50 ± 0.50	
		GG	3.80 ± 3.63		0.56 ± 0.60	
<i>SLCO10A1</i>	rs2296651	GG	4.12 ± 4.26	0.957	0.56 ± 0.54	0.079
		GA	4.24 ± 3.92		0.56 ± 0.72	
		AA	2.82 ± 1.27		0.30 ± 0.09	
<i>ABCG2</i>	rs2231142	GG	3.20 ± 3.39	0.000	0.46 ± 0.47	0.000
		GT	4.27 ± 4.05		0.58 ± 0.62	
		TT	7.46 ± 5.59		0.88 ± 0.68	
	rs2199936	GG	3.21 ± 3.40	0.000	0.45 ± 0.47	0.000
		GA	4.32 ± 4.07		0.59 ± 0.62	
		AA	7.54 ± 5.62		0.89 ± 0.68	
<i>ABCB1</i>	rs1045642	GG	4.30 ± 4.03	0.733	0.60 ± 0.62	0.853
		GA	4.03 ± 4.25		0.51 ± 0.54	
		AA	4.01 ± 4.29		0.57 ± 0.54	
<i>NR1H4</i>	rs56163822	GG	4.28 ± 4.40	0.254	0.57 ± 0.60	0.851
		GT	3.55 ± 3.19		0.52 ± 0.47	
		TT	3.63 ± 1.49		0.45 ± 0.29	
<i>CYP2C9</i>	rs1057910	AA	4.14 ± 4.30	0.795	0.55 ± 0.55	0.820
		CA + CC	3.56 ± 1.98		0.72 ± 0.81	



A - *ABCG2* rs2231142 对 RST 的影响; B - *ABCG2* rs2231142 对 RSTL 的影响; C - *SLCO1B1* rs4149056 对 RST 的影响; D - *SLCO1B1* rs4149056 对 RSTL 的影响; A、B 与 *ABCG2* rs2231142 突变型的 RST、RSTL 血药浓度相比, $P < 0.05$ 。

A - the effect of *ABCG2* rs2231142 on RST; B - the effect of *ABCG2* rs2231142 on RSTL; C - the effect of *SLCO1B1* rs4149056 on RST; D - the effect of *SLCO1B1* rs4149056 on RSTL; A and B compare with the serum concentrations of RST and RSTL for *ABCG2* rs2231142 mutation, $P < 0.05$ 。

图 1 不同基因型下 *ABCG2* rs2231142、*SLCO1B1* rs4149056 对 RST、RSTL 血药浓度的影响。 $n = 520, \bar{x} \pm s$

Fig. 1 The effects of *ABCG2* rs2231142 and *SLCO1B1* rs4149056 on concentrations of RST and RSTL under different genotypes. $n = 520, \bar{x} \pm s$

2.3.2 *SLCO1B1* 位点基因对 RST 及代谢物 RSTL 血药浓度的影响 *SLCO1B1* rs4149056 位点 TT/CT/CC 基因型影响 RST 的血药浓度, 差异具有统计学意义 ($P < 0.05$); 对 RSTL 血药浓度无统计学意义 ($P > 0.05$); *SLCO1B1* rs2306283、rs4363657 基因型对 RST 血药浓度无影响, 无统计学意义 ($P > 0.05$)。仅 rs4363657 位点 TT/CT/CC 基因型对 RSTL 血药浓度有显著影响 ($P < 0.05$)。见表 3 及图 1C、D。

2.3.3 其余基因对 RST 及代谢物 RSTL 血药浓度的影响 此外, 同时纳入分析 *SLCO1B3*、*SLCO10A1*、*ABCB1*、*NRIH4*、*CYP2C9* 等 5 个基因位点。其基因位点对 RST、RSTL 血药浓度均无显著影响 ($P > 0.05$)。见表 3。

2.4 独立遗传因素及非遗传因素对影响 RST 及代谢物 RSTL 血药浓度的因素分析

分析影响 RST 及 RSTL 血药浓度的独立因素, 排除其他因素对考察所有纳入研究的代谢相关因素对 RST、RSTL 的血药浓度和遗传因素的影响。同时

分别纳入非遗传因素和遗传因素中对 RST、RSTL 的血药浓度, 影响 $P < 0.1$ 的因素, 一并纳入多重回归模型。进行多重线性回归, 回归采用逐步法, $P < 0.05$ 保留在模型中, 为影响药物血浆浓度的独立因素, 并采用 r^2 表示单因素在回归关系中所解释的比例, 采用校正的 r^2 表示该多因素模型所解释的比例。

2.4.1 遗传因素及非遗传因素对瑞舒伐他汀血药浓度的影响 纳入了 *ABCG2* rs2231142、*SLCO1B1* rs4149056、年龄、合并疾病及用药, 结果显示: *ABCG2* rs2231142 ($P = 0.000$)、年龄 ($P = 0.003$)、CREA ($P = 0.000$) 保留在多重回归模型中。其在回归关系中可解释的比例为 *ABCG2* rs2231142 ($r^2 = 9.7\%$)、年龄 ($r^2 = 3.6\%$)、CREA ($r^2 = 3.6\%$), 整个多重回归模型可解释 RST 的血药浓度变异的比例为 15.90%。分析结果见表 4。

2.4.2 遗传因素及非遗传因素对瑞舒伐他汀内酯血药浓度的影响 该多重线性回归模型, 纳入了 (*ABCG2*) rs2231142、*SLCO1B1* rs4363657、

SLCO10A1 rs2296651、年龄、合并疾病及用药等因素进入多重回归模型,结果 *ABCG2* rs2231142 ($P=0.000$)、*SLCO1B1* rs4363657 ($P=0.026$)、年龄 ($P=0.044$)、CREA ($P=0.004$) 保留在多重回归模型中。其在回归关系中可解释的比例为 *ABCG2* rs2231142 ($r^2=3.3\%$)、*SLCO1B1* rs4363657 ($r^2=1.8\%$)、年龄 ($r^2=1.3\%$)、CREA ($r^2=2.1\%$),整个多重回归模型可解释 RSTL 血药浓度变异的比例为 7.20%。分析结果见表 5。

表 4 相关因素对 RST 血药浓度影响的多重线性分析结果

Tab. 4 The effects of variants on plasma concentrations of RST in multiple linear regression model

Variants	Univariate Analysis		Mutiplyvariate Analysis		
	P value	r ²	Estimate	P value	Adjusted r ²
<i>ABCG2</i> rs2231142	0.000	0.097	0.423	0.000	0.159
<i>SLCO1B1</i> rs4149056	0.048	0.010			
Age/years	0.000	0.036	0.011	0.003	
Arrhythmia	0.033	0.010			
CREA	0.000	0.036	0.005	0.000	
PPIs	0.022	0.011			

表 5 相关因素对 RSTL 血药浓度影响的多重线性分析结果

Tab. 5 The effects of variants on plasma concentrations of RSTL in multiple linear regression model

Variants	Univariate Analysis		Mutiplyvariate Analysis		
	P value	r ²	Estimate	P value	Adjusted r ²
<i>ABCG2</i> rs2231142	0.000	0.033	0.308	0.000	0.072
<i>SLCO1B1</i> rs4363657	0.007	0.018	-0.180	0.026	
<i>SLCO10A1</i> rs2296651	0.079	0.007			
Age/years	0.014	0.013	0.010	0.044	
Arrhythmia	0.076	0.007			
CREA	0.002	0.021	0.004	0.004	
CCBs	0.079	0.007			
Clopidogrel	0.079	0.007			

3 讨论

3.1 影响 RST 及代谢物 RSTL 的非遗传因素

早期的研究发现, RST 仅 10% 通过肾脏排泄^[9]。RST 的说明书列出:轻、中度肾功能损害不用调整 RST 的服药剂量,严重肾功能损害($eGFR < 30 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1} \cdot 1.73 \text{ m}^{-2}$)时严禁使用 RST 的任何剂量。但是,近年的体外研究发现,约 28% 的 RST 通过肾脏清除,研究者也提出肾脏对 RST 的影响在以前的研究中可能被低估^[10-11]。本研究结果从体内验证了体外的研究结果,本研究发现肌酐水平的增高是 RST 和 RSTL 血药浓

度增高的独立危险因素。因此,在 RST 的临床应用中,可能需要考虑根据患者的肾功能调整剂量。此外,本研究显示:年龄也是显著影响 RST 和 RSTL 血药浓度的独立因素,这可能与随着患者的年龄增大,肾功能进行性下降相关。这提示我们在 RST 的临床应用中,因服药患者老年人居多,服药过程中可能需注意监测肾功能。

3.2 *ABCG2* rs2231142 与 *SLCO1B1* rs4149056 对 RST 及代谢物 RSTL 浓度的影响

在本研究中,单因素回归分析显示:*ABCG2* rs2231142 位点基因突变使 RST、RSTL 体内的血药浓度显著增高,3 种基因型呈明显的基因剂量效应, $r^2=0.097$ 。而 *SLCO1B1* rs4149056 仅对 RST 的血药浓度有边缘性的显著影响 ($P=0.048$),对 RSTL 的血药浓度无显著影响,3 种基因型间缺乏基因剂量效应,且其 3 种等位基因间 RST 的平均浓度差异不如 *ABCG2* 明显, r^2 仅为 1%,纳入多重回归后,*SLCO1B1* rs4149056 未保留在回归模型,仅 *ABCG2* rs2231142 保留在回归模型中,为影响 RST 浓度的独立因素。

本研究结果显示:*ABCG2* rs2231142 对中国人群 RST 及其代谢物的影响明显大于 *SLCO1B1* rs4149056,影响中国人群的 RST 的药动学基因与白种人不一致。在 Zhou 等^[8] 在 5 例中国患者中的研究结果中发现:*ABCG2* rs2231142 及 *ABCB1* rs1045642 位点突变显著影响中国人群 RST 的血药浓度。研究结果显示,*ABCG2* rs2231142 对血药浓度的影响与 Zhou 等的研究结果一致,但未发现 *ABCB1* rs1045642 位点的突变能显著影响中国人群的 RST 血药浓度。本研究在 520 例患者中证实了 *ABCG2* rs2231142 为影响中国人群 RST 药动学最重要的遗传因素。

3.3 *ABCG2* rs2231142 显著影响 RST 及代谢物 RSTL 浓度的机制

对于 RST 药动学的种族差异,*ABCG2* rs2231142 基因在中国人群突变频率为 32%,白种人中的突变率仅为 9%~14% 左右^[12-13]。*ABCG2* rs2231142 对中国人群血药浓度的影响大于白种人,可能与 *ABCG2* rs2231142 在中国人群中显著增高的突变率相关。

ABCG2 是 *BCRP* 的编码基因,在胃肠道、肝、肾和脑内皮中高度表达。有研究显示,*ABCG2* 作为药物的转运蛋白,其多态性可降低 *BCRP* 的表达^[14-15]。*BCRP* 活性的降低可增加胃肠道中 RST 的吸收,同

时减少肝脏中的药物清除,进而增加 RST 的血药浓度。因此, *ABCG2* 基因突变对 RST 在全身循环中的积聚可能是由吸收增强和肝脏清除减少的双重作用引起的^[16]

综上, *ABCG2* rs2231142、年龄、CREA 为影响 RST 血药浓度的独立因素。这提示在服用 RST 的患者中,对于携带 *ABCG2* rs2231142 A 等位基因、高龄、肾功能不全的患者,可能需要考虑予以个体化地降低 RST 的服药剂量,并在使用过程中密切监测患者的肾功能。

REFERENCES

- [1] YUSUF S, BOSCH J, DAGENAIS G, *et al.* Cholesterol lowering in intermediate - risk persons without cardiovascular disease [J]. *N Engl J Med*, 2016, 374(21): 2021-2031.
- [2] CORTESE F, GESUALDO M, CORTESE A, *et al.* Rosuvastatin: beyond the cholesterol-lowering effect [J]. *Pharmacol Res*, 2016, 107(15): 1-18.
- [3] HE R R, DING S B, LIANG S Z, *et al.* Effects of atorvastatin, rosuvastatin, and pravastatin on antiplatelet activity of clopidogrel in patients with acute coronary syndrome and different CYP2C19 genotypes[J]. *Chin Pharm J* (中国药学杂志), 2019, 54(19): 1599-1603.
- [4] BIRMINGHAM B K, BUJAC S R, ELSBY R, *et al.* Rosuvastatin pharmacokinetics and pharmacogenetics in Caucasian and Asian subjects residing in the United States [J]. *Eur J Clin Pharmacol*, 2015, 71(3): 329-340.
- [5] HUGUET J, LU J, GAUDETTE F, *et al.* No effects of pantoprazole on the pharmacokinetics of rosuvastatin in healthy subjects [J]. *Eur J Clin Pharmacol*. 2016, 72(8):925-931.
- [6] NIEMI M, PASANEN M K, NEUVONEN P J, *et al.* Organic anion transporting polypeptide 1B1: a genetically polymorphic transporter of major importance for hepatic drug uptake [J]. *Pharmacol Rev*, 2011, 63(1):157-181.
- [7] DENG F, TUOMI S K, NEUVONEN M, *et al.* Comparative Hepatic and Intestinal Efflux Transport of Statins [J]. *Drug Metab Dispos*, 2021, 49(9):750-759.
- [8] ZHOU Q, RUAN Z R, YUAN H, *et al.* ABCB1 gene polymorphisms, ABCB1 haplotypes and ABCG2 c.421c > A are determinants of inter-subject variability in rosuvastatin pharmacokinetics [J]. *Pharmazie*, 2013, 68(2): 129-134.
- [9] WHITE C M. A review of the pharmacologic and pharmacokinetic aspects of rosuvastatin [J]. *J Clin Pharmacol*, 2002, 42(9): 963-970.
- [10] ELSBY R, MARTIN P, SURRY D, *et al.* Solitary Inhibition of the Breast Cancer Resistance Protein Efflux Transporter Results in a Clinically Significant Drug-Drug Interaction with Rosuvastatin by Causing up to a 2-Fold Increase in Statin Exposure [J]. *Drug Metab Dispos*, 2016, 44(3): 398-408.
- [11] HAN E, KIM G, LEE J Y, *et al.* Comparison between Atorvastatin and Rosuvastatin in Renal Function Decline among Patients with Diabetes [J]. *Endocrinol Metab (Seoul)*, 2017, 32(2): 274-280.
- [12] GIACOMINI K M, BALIMANE P V, CHO S K, *et al.* International Transporter Consortium commentary on clinically important transporter polymorphisms [J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2013, 94(1): 23-26.
- [13] MAO Q, UNADKAT J D. Role of the breast cancer resistance protein (BCRP/ABCG2) in drug transport--an update [J]. *AAPS J*. 2015, 17(1):65-82.
- [14] WEN X, KOZLOSKY D, ZHANG R, *et al.* BCRP/ABCG2 Transporter Regulates Accumulation of Cadmium in Kidney Cells: Role of the Q141K Variant in Modulating Nephrotoxicity [J]. *Drug Metab Dispos*, 2021, 49(8):629-637.
- [15] HIRA D, TERADA T. BCRP/ABCG2 and high-alert medications: Biochemical, pharmacokinetic, pharmacogenetic, and clinical implications [J]. *Biochem Pharmacol*, 2018, 147:201-210.
- [16] ZHANG W, YU B N, HE Y J, *et al.* Role of BCRP 421C > A polymorphism on rosuvastatin pharmacokinetics in healthy Chinese males [J]. *Clin Chim Acta*, 2006, 373(1-2): 99-103.

(收稿日期:2023-06-12)