

基于 *ABCG2* 基因多态性和肾功能的瑞舒伐他汀群体药动学研究

赵诗晗^{1,2}, 盛长城², 陈宇^{2,3}, 冒觉蕙⁴, 唐才林², 黄伟康^{1,2}, 张彦燕¹, 白雪^{1,2,3*} (1. 贵州医科大学药学院, 贵阳 550004; 2. 贵州省人民医院药剂科, 贵阳 550002; 3. 上海交通大学医学院附属上海儿童医学中心贵州医院, 贵阳 550009; 4. 中国药科大学基础医学与临床药学院, 南京 211198)

摘要:目的 本研究旨在建立瑞舒伐他汀在中国高脂血症患者中的群体药动学 (PPK) 模型, 并探讨人口学数据、临床特征和基因多态性 (*ABCG2*, *SLCO1B1*, *SLCO1B3*, *SLCO10A1*, *ABCB1*, *CYP2C9*) 对该药的药动学参数的影响。方法 收集 944 例患者的 944 个稳态血药浓度数据, 使用超高效液相色谱-串联质谱 (UPLC-MS/MS) 测定瑞舒伐他汀的血浆浓度, 提取 DNA 并测定浓度, 利用 Sequenom Mass Array 技术平台进行基因分型, 最终采用非线性混合效应模型软件 (NONMEM) 建立模型。结果 清除率、表观分布容积和口服吸收常数的群体典型值分别为 253 L·h⁻¹、1 810 L 和 0.318 h⁻¹。在相同的剂量下, 随着估算肾小球滤过率 (eGFR) 的降低和 rs2199936 突变位点的增加, 瑞舒伐他汀的稳态浓度升高。携带 *ABCG2* rs2199936 的 1 个和 2 个突变位点的个体, 其清除率相对于无突变的个体分别降低了 32.6% 和 53.2%。结论 *ABCG2* rs2199936 和 eGFR 是显著影响瑞舒伐他汀清除率的协变量。对于携带 rs2199936 突变基因及肾功能不全的患者, 应避免使用高剂量瑞舒伐他汀, 特别是接受冠状动脉造影的患者。

关键词: *ABCG2* 基因; 瑞舒伐他汀; 群体药动学; 中国人群; 非线性混合效应模型软件

doi:10.11669/cpj.2025.05.008 中图分类号:R969.1 文献标志码:A 文章编号:1001-2494(2025)05-0507-08

Pharmacogenetics-Based Population Pharmacokinetic Analysis of Rosuvastatin in Chinese Patients with Hyperlipidemia: Effects of BCRP Polymorphism and Renal Function

ZHAO Shihan^{1,2}, SHENG Changcheng², CHEN Yu^{2,3}, MAO Juehui⁴, TANG Cailin², HUANG Weikang^{1,2}, ZHANG Yanyan¹, BAI Xue^{1,2,3*} (1. College of Pharmacy, Guizhou Medical University, Guiyang 550004, China; 2. Department of Pharmacy, Guizhou Provincial People's Hospital, Guiyang 550002, China; 3. Guizhou Branch of Shanghai Children's Medical Center, Shanghai Jiaotong University School of Medicine, Guiyang 550009, China; 4. School of Basic Medicine and Clinical Pharmacy, China Pharmaceutical University, Nanjing 211198, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To establish a population pharmacokinetic (PK) model for rosuvastatin and investigate the effects of demographic data, clinical characteristics, and genetic polymorphisms (*ABCG2*, *SLCO1B1*, *SLCO1B3*, *SLCO10A1*, *ABCB1*, *CYP2C9*) on its PK parameters in Chinese population. **METHODS** A total of 944 steady-state concentration data were collected from 944 patients with hyperlipidemia. UPLC-MS/MS was used to determine the plasma concentration of rosuvastatin. DNA was extracted and measured for concentration, and the Sequenom MassArray technology platform was utilized for genetic typing. Eventually a population PK model was established with non-linear mixed-effects modeling software (NONMEM). **RESULTS** The population estimates for the apparent clearance, apparent volume of distribution and absorption rate constant were 253 L·h⁻¹, 1 810 L and 0.318 h⁻¹, respectively. The datasets were best described by a one-compartment model with first-order elimination. The steady-state concentration of rosuvastatin increased as estimated glomerular filtration rate (eGFR) decreased and the variant allele for rs2199936 increased, under the same dosage regimen. Carrying one or two variant alleles for the *ABCG2* rs2199936 showed a decrease of 32.6% and 53.2% in apparent clearance relative to the value in individuals without the variant allele. **CONCLUSION** Both *ABCG2* rs2199936 and the eGFR were found to be significant covariates for apparent clearance. The results suggest that Chinese individuals with renal impairment and one or two variant alleles for the rs2199936 polymorphism (*ABCG2*) who are undergoing coronary angiography (CAG) should avoid high doses of rosuvastatin.

KEY WORDS: gene *ABCG2*; rosuvastatin; population pharmacokinetics; Chinese population; non-linear mixed-effects modeling software

基金项目: 国家自然科学基金项目资助 (81960681, 82260732); 中国药学会-施维雅青年医院药学创新研究资助 (CPA-B04-ZC-2024-001); 2024 年药物安全研究项目资助 (ADR2024MS15); 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, GPPH-NSFC-2019-26)

作者简介: 赵诗晗, 女, 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, 副主任药师 研究方向: 药物代谢与药物基因组学 Tel: (0851) 85926892

瑞舒伐他汀作为一种常用的他汀类药物,能有效降低低密度脂蛋白胆固醇,对于冠状动脉疾病(coronary artery disease, CAD)的一级和二级预防具有重要作用^[1-2]。它主要与白蛋白结合,仅10%通过细胞色素P₄₅₀酶代谢,因此药物相互作用的风险较低^[3]。瑞舒伐他汀主要通过粪便排泄,10%通过肾脏排泄。约90%的瑞舒伐他汀以原型形式抑制羟甲基戊二酰辅酶A(hydroxy-methylglutaryl-coenzyme A, HMG-CoA)还原酶的活性,并随粪便排出^[4]。瑞舒伐他汀在肝脏的吸收主要依赖于有机阴离子转运多肽1B1(organic anion-transporting polypeptide 1B1, OATP1B1)^[5],而其吸收过程受到乳腺癌耐药蛋白(breast cancer resistance protein, BCRP)的调节^[6]。

尽管大多数患者能良好地耐受他汀类药物,但据观察性研究结果表明约有10%~15%的他汀类药物使用者会出现从轻微肌肉痛到严重肌肉症状的肌肉相关副作用^[7]。普遍认为,他汀类药物诱导的肌肉相关病症是一个依赖于高血浆暴露量的不良事件,他汀及其代谢物的遗传因素起着关键作用^[7-9]。

SLCO1B1 (OATP1B1) 和 *ABCG2* (BCRP) 的基因多态性被认为是瑞舒伐他汀暴露量变异的最重要遗传因素^[10-11]。携带 *SLCO1B1* 521T > C (rs4149056) 和 *ABCG2* 421C > A (rs2231142) 突变位点的个体与野生型纯合子相比,瑞舒伐他汀的暴露量显著升高^[11-12]。种族也被认为是影响瑞舒伐他汀药动学(pharmacokinetic, PK)的重要因素,研究表明亚洲受试者的血浆暴露量约为高加索人受试者的2倍,推荐的服用剂量也仅为高加索人的一半^[12-14]。

目前,大多数关于他汀类药物的群体药动学(population pharmacokinetic, PPK)研究都集中在阿托伐他汀^[15-19],对瑞舒伐他汀的研究有限。已发表的瑞舒伐他汀 PPK 模型主要涉及高加索人群,针对亚洲人群的研究较少,未全面将与瑞舒伐他汀相关的 PK 基因多态性纳入 PPK 研究^[20-22]。本研究旨在结合人口学数据、临床特征和基因多态性多方面数据,使用非线性混合效应建模软件(NONMEM)建立中国人群的瑞舒伐他汀 PPK 模型,为其临床的安全使用,减少不良反应提供参考。

1 材料与方法

1.1 数据来源

本研究数据来自贵州省人民医院和广东省人民医院使用瑞舒伐他汀进行高脂血症治疗的患者。排除标准为:①年龄 < 18 岁;②无连续 7 d 以上口服瑞

舒伐他汀片;③肾移植或透析;④肝功能不全(定义为肝酶水平高于正常上限 3 倍)或诊断为肝硬化;⑤孕妇和哺乳期妇女;⑥晚期癌症;⑦瑞舒伐他汀检测浓度低于定量下限。

数据包括人口统计学和临床资料,如年龄(age)、性别(sex)、谷丙转氨酶(alanine transaminase, ALT)、谷草转氨酶(aspartate transaminase, AST)、血清肌酐(serum creatinine, SCR)、估算肾小球滤过率(estimated glomerular filtration rate, eGFR)、合并用药史。

1.2 给药方案和血样收集方案

入组患者每晚睡前口服 5、10 或 20 mg 的瑞舒伐他汀(商品名:可定,阿斯利康制药有限公司)。收集患者末次给药后 10 h 的静脉血 3 mL 置于含 EDTA 抗凝管中。样品立即在 4 °C 下 3 000 × g 离心 10 min,分离上层血浆于 1.5 mL 无酶 EP 管中,置于 -80 °C 冰箱储存待血药浓度测定。本研究获得了贵州省人民医院(伦理批号:伦理[2020]-20号)和广东省人民医院(伦理批号:粤医科伦理 2017071H 号)伦理委员会的批准。所有参与患者或其家属均签署知情同意书。

1.3 肾功能指标的计算公式

当患者的 eGFR < 90 mL · min⁻¹ · 1.73 m⁻² 时,则判断该患者肾功能不全。通过 2009 年慢性肾脏病流行病学合作研究(CKD-EPI)公式公式 1 进行 eGFR 的计算。

$$eGFR = a \times (SCR/b)^c \times (0.993)^{age} \quad \text{公式(1)}$$

女性: $a = 144, b = 0.7, SCR \leq 62 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}, c = -0.329, SCR > 62 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}, c = -1.209$; 男性: $a = 141, b = 0.9, SCR \leq 80 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}, c = -0.411, SCR > 80 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}, c = -1.209$ 。

eGFR 的单位为 mL · min⁻¹ · 1.73 m⁻²; SCR 的单位为 $\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 。

1.4 分析测定方法

采用超高效液相色谱-串联质谱(UPLC-MS/MS)测定瑞舒伐他汀的血浆浓度。色谱柱:Waters Acquity UPLC HSS T3 (3.0 mm × 100 mm, 1.8 μm),柱温:40 °C,流动相:水相为体积分数 0.1% 甲酸水,有机相为乙腈,流速:0.3 mL · min⁻¹。瑞舒伐他汀的检测离子对质荷比: m/z 482.1 → 258.1。配制质量浓度为 2、4、40 和 800 ng · mL⁻¹ 的质控工作液。日内、日间精密度和准确度在 88.2% ~ 96.4% 之间。定量范围为 0.1 ~ 50 ng · mL⁻¹。

1.5 基因型分析

本研究对 6 个候选基因中可能与瑞舒伐他汀 PK

相关的9个单核苷酸多态性(single nucleotide polymorphisms, SNPs)进行了基因分型。包括:*SLCO1B1* 521T > C(rs4149056)、*SLCO1B1* 388A > G(rs2306283)、*SLCO1B1* rs4363657、*SLCO1B3* rs7311358、*SLCO10A1* * 2 rs2296651、*ABCG2* 421C > A(rs2231142)、*ABCG2* rs2199936、*ABCB1* rs1045642、*CYP2C9* * 3 rs1057910。

采用DNA自动提取仪(TGuide M16 Systems, Tiangen, China)进行DNA提取。采用吸光比(A260/A280:1.8~2.0)进行DNA质量控制,采用NanoDrop 2000测定DNA浓度。利用Sequenom MassArray技术平台(美国Agena Bioscience公司)对9个SNPs进行基因分型,并采用SHEsis(<http://analysis.bio-x.cn>)进行基因位点的连锁不平衡分析。采用Pearson's χ^2 检验分析纳入基因位点是否符合Hardy-Weinberg平衡。

1.6 模型的建立

NONMEM软件(version 7.5,美国ICON plc公司)用于建模和模拟,采用个体间变异和个体内变异交互作用的一阶条件估算法(first-order conditional estimation method with interaction, FOCEI)来估算参数;R软件(version 4.2.1)用于统计分析和作图。

基础模型考察了一房室模型和二房室模型,个体间变异采用最常见的指数型模型,残差变异采用加和型、比例型、混合型模型分别进行考察。本研究拟考察的协变量包括:年龄、性别、ALT、AST、SCR、eGFR、合并用药以及9个SNPs。基因型被定义为野生型纯合子(WW)、突变型杂合子(WV)和突变型纯合子(VV)。连续协变量使用中位数进行标准化,分类协变量作为幂函数包含在模型中。

采用前向纳入和后向剔除的逐步回归法,分别考察协变量对药动学参数的影响,并观察目标函数值(objective function value, OFV)的变化。在前向纳入中,若OFV变化值 $\Delta\text{OFV} > 3.84$ ($P < 0.05$, $df = 1$)时,则该协变量可纳入基础模型,逐一纳入有意义协变量建立全量回归模型。为确保每个协变量的相关性,在后向剔除阶段,从全量回归模型中单独移除。若剔除某一协变量时 $\Delta\text{OFV} < 10.83$ ($P > 0.001$, $df = 1$),则认为该协变量可从模型中剔除,进行逐步剔除得到最终模型。

结构模型和协变量模型的选择通过诊断图、统计检验和参数估算精度来综合评价。评估标准包括OFV、相对标准误差(relative standard error, RSE)、收缩值(shrinkage),提供了NONMEM参数估算的精度和合理性。

1.7 模型的验证

通过绘制拟合优度图(goodness-of-fit plots, GO-Fs)进行拟合优度直观评估,包括观测值(observed concentration, DV)对群体预测值(population prediction, PRED)、个体预测值(individual prediction, IPRED)、条件加权残差(conditional weighted residuals, CWRES)对PRED、eGFR的散点图。非参数自举法(Bootstrap)来评估模型的稳定性,通过进行1000次自举来计算稳健率,估算参数的中位数和95%置信区间(CI)。最后,采用正态化预测分布误差(normalized prediction distribution error, NPDE)进行1000次模拟,通过统计检验和可视化检验验证模型的准确性及预测能力。

2 结果

2.1 患者特征

根据排除标准,本研究共纳入944名患者,共收集到944份血浆样本。其中88.14%的患者每日口服10 mg的瑞舒伐他汀,9.86%的患者每日口服20 mg,2%的患者每日口服5 mg。患者人口数据和临床特征见表1,9个SNPs的基因频率见表2。

2.2 最终模型

经过考察并结合采样策略,本研究选择含有线性吸收和消除的一室模型来描述数据。药动学参数包括表观清除率(apparent clearance, CL/F)、表观分布容积(apparent volume of distribution, V/F)和吸收速率常数(absorption rate constant, k_a)。使用指数误差模型描述个体间变异对模型参数的影响。残差变异采用比例误差模型来描述。由于残差变异的估算值较小(< 0.1),因此将其固定为0.1。所有参数的RSE均小于20%。

在协变量模型中,考察了表1和表2中的全部协变量。结果表明,包括年龄、SCR、eGFR、联合氯吡格雷、*ABCG2* 421C > A(rs2231142)、*ABCG2* rs2199936和*SLCO1B1* 521T > C(rs4149056)多态性显著影响 CL/F ,使OFV降低超过3.84 ($P < 0.05$)。而剩余协变量,包括性别、ALT、AST、*SLCO1B1* 388A > G(rs2306283)、*SLCO1B1* rs4363657、*SLCO1B3* rs7311358、*SLCO10A1* * 2 rs2296651、*ABCB1* rs1045642和*CYP2C9* * 3 rs1057910多态性对参数无显著影响。通过逐步回归法纳入协变量的过程见表3。由于其他PK参数的估算精度较低,shrinkage较高,本研究仅探究了协变量对 CL/F 的影响。

表1 瑞舒伐他汀临床研究患者数据

Tab. 1 Patients data for rosuvastatin clinical study

Characteristic	<i>n</i> (%) or Mean ± SD	Median	Range
Demographic data			
Total number	944		
Rosuvastatin concentrations/ng·mL ⁻¹	4.10 ± 3.44	3.09	0.1 – 19.65
Age/years		63.05	24.6 – 90.6
Sex	Male	673 (71.29)	
	Female	271 (28.71)	
Dosage/mg	5	19 (2.00)	
	10	832 (88.14)	
	20	93 (9.86)	
Biochemical measurements			
SCR/μmol·L ⁻¹	85.93 ± 39.92	80	10.11 – 520.3
ALT/U·L ⁻¹	30.21 ± 24.15	23	6 – 251
AST/U·L ⁻¹	30.22 ± 22.61	24	10.4 – 227
eGFR/mL·min ⁻¹ ·1.73 m ⁻²	82.69 ± 24.77	85	6 – 241
Medication			
β-blockers	Yes	803 (85.06)	
	No	141 (14.94)	
ACEIs	Yes	493 (52.22)	
	No	451 (47.78)	
CCBs	Yes	270 (28.60)	
	No	674 (71.40)	
PPIs	Yes	485 (51.38)	
	No	459 (48.62)	
Clopidogrel	Yes	912 (96.61)	
	No	32 (3.39)	
Aspirin	Yes	898 (95.13)	
	No	46 (4.87)	

注: ALT – 谷丙转氨酶, AST – 谷草转氨酶, SCR – 血清肌酐, eGFR – 估算肾小球滤过率; β-blockers – β受体阻滞剂; ACEIs – 血管紧张素转换酶抑制剂; CCB – 钙通道阻滞剂; PPIs – 质子泵抑制剂; SD – 标准差。

Note: ALT – alanine transaminase; AST – aspartate transaminase; SCR – serum creatinine; eGFR – estimated glomerular filtration rate; ACEI – angiotensin-converting enzyme inhibitors; CB – calcium channel blockers; PPI – proton pump inhibitor; SD – standard deviation.

表2 患者瑞舒伐他汀药动力学相关基因的基因分型及基因频率分布

Tab. 2 Genotyping and gene frequency distribution of rosuvastatin pharmacokinetics related genes in patients

Genes	SNPs	Allele change	Frequency, <i>n</i> (%)				<i>P</i>
			WW	WV	VV	Missing	
<i>SLCO1B1</i>	rs4149056	T→C	726 (76.90)	147 (15.57)	71 (7.53)	0(0)	<0.001
	rs4363657	T→C	255 (27.01)	467 (49.47)	213 (22.56)	9(0.96)	0.77
	rs2306283	A→G	543 (57.52)	333 (35.28)	58 (6.14)	10 (1.06)	0.40
<i>SLCO1B3</i>	rs7311358	G→A	481 (50.95)	367 (38.98)	80 (8.47)	16 (1.60)	0.28
<i>SLCO10A1</i> * 2	rs2296651	C→T	749 (79.34)	178 (18.85)	15 (1.59)	2 (0.22)	0.24
<i>ABCG2</i>	rs2231142	C→A	448 (47.46)	402 (42.58)	94 (9.96)	0(0)	0.78
	rs2199936	G→A	448 (47.46)	404 (42.80)	92 (9.74)	0(0)	0.95
<i>ABCB1</i>	rs1045642	A→G	364 (38.56)	450 (47.67)	129 (13.67)	1 (0.10)	0.59
<i>CYP2C9</i> * 3	rs1057910	A→C	894 (94.70)	50 (5.30)	0(0)	0(0)	0.40

注: SNPs – 单核苷酸多态性; WW – 野生型等位基因纯合; WV – 变异型等位基因杂合; VV – 变异型等位基因纯合; Missing – 缺失; *P* – Pearson's χ^2 检验值。

Note: SNPs – single nucleotide polymorphisms; WW – homozygous for the wild type allele; WV – heterozygous for the variant allele; VV – homozygous for the variant allele; *P* – value for Pearson's χ^2 test.

最终模型纳入的协变量为 eGFR 和 *ABCG2* rs2199936。结果表明 *ABCG2* rs2199936 多态性显著影响瑞舒伐他汀 PK 过程。与 WW 基因型个体相比, WV 和 VV 基因型个体的 *CL/F* 分别降低了 32.6% 和 53.2%。最终模型的参数估算结果见表 4。最终模型的方程(公式 2~4)如下:

$$CL/F(L \cdot h^{-1}) = 253 \times (1 + \theta_{1,2}) \times (eGFR/85)^{0.405} \quad \text{公式(2)}$$

$$V/F(L) = 1.810 \quad \text{公式(3)}$$

$$k_a(h^{-1}) = 0.318 \quad \text{公式(4)}$$

其中当个体为 WV 基因型 $\theta_1 = -0.326$, VV 基因型 $\theta_2 = -0.532$ 。

2.3 模型评价

最终模型的拟合优度图见图 1。在 IPRED 与 DV 图中未观察到结构性偏差。CWRES 对 PRED、eGFR 图散点趋势分布明显,大多数点分布在 ± 2 之间,未见显著性趋势变化。

采用 Bootstrap 重抽样 1 000 次,稳健率为 98.2%,所得参数的中位值全部落于估算参数的 95% CI 内,结果见表 4。

NPDE 基本符合正态分布,结果如图 2。*Q-Q* 图中点均匀分布在趋势线附近;NPDE 对 PRED、eGFR 的散点图大致均匀分布在 *x* 轴两侧,且大多数分布在 ± 2 之间。经 R 语言计算得到, NPDE 均值和方差分别为 0.165 9 和 0.945 9。Fisher 方差检验 $P = 0.713$, Shapiro-Wilks 正态分布检验 $P = 0.826$,但在 Wilcoxon 符号秩检验和 Bonferroni 校正中, $P < 0.001$,提示模型没有完全捕捉到数据中的所有变异性,或者存在系统性的偏差。

表 3 逐步回归法探究协变量对瑞舒伐他汀药动学参数影响的结果

Tab. 3 The effect of covariates on rosuvastatin pharmacokinetic parameters was investigated by stepwise regression

Covariates	OFV	ΔOFV
Base model	2 772. 137	-
Forward inclusion		
Age on <i>CL/F</i>	2 743. 863	-28. 274
SCR on <i>CL/F</i>	2 764. 177	-7. 96
eGFR on <i>CL/F</i>	2 746. 91	-25. 227
Clopidogrel on <i>CL/F</i>	2 764. 767	-7. 37
rs2199936 on <i>CL/F</i>	2 689. 789	-82. 348
rs2231142 on <i>CL/F</i>	2 692. 13	-80. 007
rs4149056 on <i>CL/F</i>	2 764. 439	-7. 698
Backward elimination		
eGFR on <i>CL/F</i>	2 689. 789	28. 769
rs2199936 on <i>CL/F</i>	2 746. 91	85. 89
Final model		
rs2199936 and eGFR on <i>CL/F</i>	2 661. 02	-111. 117

注:OFV - 目标函数值; OFV - 目标函数值的变化; *CL/F* - 表观清除率; eGFR - 估算肾小球滤过率。

Note:OFV - objective function value; OFV - change in objective function value; *CL/F* - apparent clearance; eGFR - estimated glomerular filtration rate.

表 4 瑞舒伐他汀最终模型参数估算和 Bootstrap 验证结果

Tab. 4 Population pharmacokinetic parameter estimates of the final model for rosuvastatin and Bootstrap evaluation

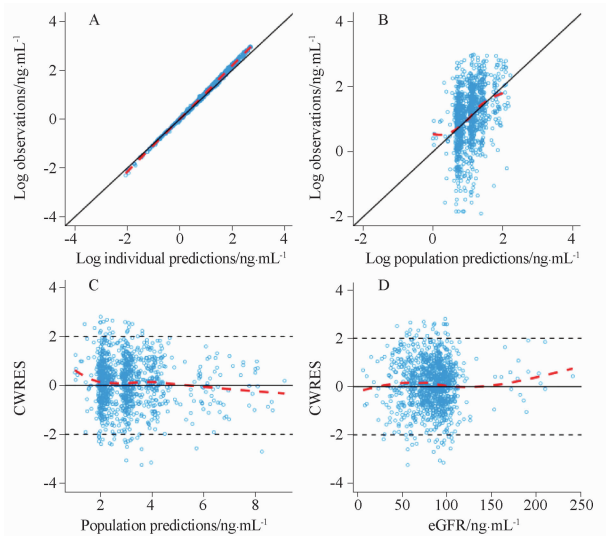
Parameter	Estimate (% RSE)	Shrinkage /%	Bootstrap result	
			Median	CI (5%, 95%)
<i>CL/F</i> /L · h ⁻¹	253 (5%)	-	251. 314	231. 14, 273. 24
<i>V/F</i> /L	1 810 (15%)	-	1 742. 39	1 320. 49, 2 256. 93
<i>ka</i> /h ⁻¹	0. 318 (15%)	-	0. 315	0. 22, 0. 40
eGFR on <i>CL/F</i>	0. 405 (18%)	-	0. 399	0. 277, 0. 522
Effect of rs2199936				
WV on <i>CL/F</i>	-0. 326 (12%)	-	-0. 319	-0. 381, -0. 259
VV on <i>CL/F</i>	-0. 532 (8%)	-	-0. 510	-0. 576, -0. 433
IIV on <i>CL/F</i> (% CV)	0. 544 (8%)	6	0. 539	0. 457, 0. 619
Proportional error	0. 1 (fixed)	57	-	-

注:*CL/F* - 表观清除率; *V/F* - 表观分布容积; *ka* - 吸收速率常数; eGFR - 估算肾小球滤过率; CI - 置信区间; CV - 变异系数; IIV - 个体间变异; RSE - 相对标准误差; WV - 突变型杂合子; VV - 突变型纯合子。

Note: *CL/F* - apparent clearance; *V/F* - apparent volume of distribution; *ka* - absorption rate constant; eGFR - estimated glomerular filtration rate; CI - confidence interval; CV - coefficient of variation; IIV - inter-individual variability; RSE - relative standard error; WV - individuals of heterozygous for the variant allele; VV - individuals of homozygous for the variant allele.

3 模型应用

基于最终模型纳入的协变量为 eGFR 和 *ABCG2* rs2199936, 常规口服剂量为 5、10 mg, 以及 rs2199936 的 3 种基因型 (WV、VV), 本研究设计了六种临床场景。每个场景中设置了不同的

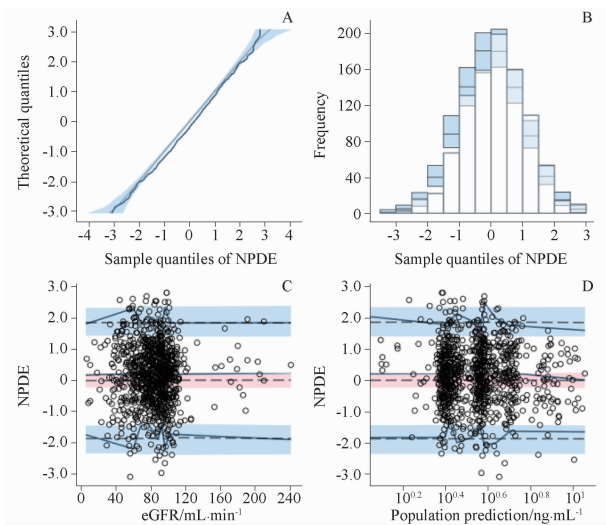


A - 观测值对个体预测值 (DV vs IPRED); B - 观测值对群体预测值 (DV vs PRED); C - 条件加权残差对群体预测值 (CWRES vs PRED); D - 条件加权残差对估算肾小球滤过率 (CWRES vs eGFR)。

A - observation versus individual prediction (DV vs IPRED); B - observation versus population prediction (DV vs PRED); C - condition weighted residual versus population prediction (CWRES vs PRED); D - condition weighted residual versus estimated glomerular filtration rate (CWRES vs eGFR)。

图 1 最终模型拟合优度图

Fig. 1 Goodness-of-fit plots



A - NPDE Q-Q 图; B - NPDE 直方图; C - NPDE 对 eGFR 散点图; D - NPDE 对群体预测值散点图。

A - Q-Q plot of NPDE; B - histogram of NPDE; C - scatter of NPDE versus eGFR; D - scatter of NPDE versus PRED.

图 2 正态化预测分布误差 (NPDE) 验证图

Fig. 2 Graphics of normalized prediction distribution errors (NPDE)

eGFR 值: 30、60、90、120、150 和 200 mL · min⁻¹ · 1. 73 m⁻², 反映了不同程度的肾功能。且每种场景进行了 1 000 次蒙特卡洛模拟, 以预测不同生理状

态下患者的瑞舒伐他汀稳态浓度。

本课题组在接受冠状动脉造影 (coronary artery disease, CAG) 的中国冠心病患者中发现, 瑞舒伐他汀高血浆暴露量显著增加了造影剂诱导的急性肾损伤 (contrast-induced acute kidney injury, CI-AKI) 风险, 并确定了瑞舒伐他汀血浆暴露量的最佳截断值为 $2.88 \text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1}$ 。因此, 本研究采用 $2.88 \text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1}$ 作为 CI-AKI 发生风险的预警浓度阈值。从模

拟中获得的稳态浓度与预警阈值进行叠加, 观察不同口服剂量下, 不同肾功能、不同基因型的患者超过预警阈值的情况。

最终结果如表 5 和图 3 所示。在相同的剂量下, 随着 eGFR 的降低和 rs2199936 突变位点的增加, 瑞舒伐他汀的稳态浓度升高。rs2199936 WW 基因型相比于 WV 基因型, WV 基因型相比于 VV 基因型的血药浓度大约是 1.3 ~ 1.4 倍。

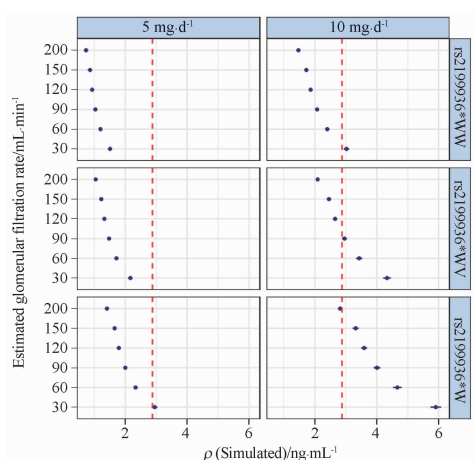
表 5 模拟不同肾功能和基因型的患者口服不同剂量瑞舒伐他汀的稳态浓度。 $\text{ng} \cdot \text{mL}^{-1}$

Tab. 5 Simulated the steady-state concentration of rosuvastatin at different oral doses in patients with different renal function and genotype. $\text{ng} \cdot \text{mL}^{-1}$

eGFR genotypes	5 mg · d ⁻¹ (Mean, 95% CI)			10 mg · d ⁻¹ (Mean, 95% CI)		
	WW	WV	VV	WW	WV	VV
200	0.737 (0.716 - 0.757)	1.05 (1.02 - 1.07)	1.41 (1.37 - 1.45)	1.47 (1.43 - 1.51)	2.09 (2.04 - 2.15)	2.82 (2.75 - 2.89)
150	0.865 (0.839 - 0.891)	1.23 (1.19 - 1.27)	1.66 (1.61 - 1.71)	1.73 (1.68 - 1.78)	2.46 (2.39 - 2.53)	3.32 (3.22 - 3.42)
120	0.934 (0.908 - 0.959)	1.33 (1.29 - 1.36)	1.80 (1.75 - 1.84)	1.87 (1.82 - 1.92)	2.66 (2.59 - 2.73)	3.59 (3.50 - 3.69)
90	1.04 (1.01 - 1.07)	1.48 (1.44 - 1.52)	2.00 (1.95 - 2.06)	2.08 (2.02 - 2.13)	2.96 (2.88 - 3.04)	4.01 (3.90 - 4.11)
60	1.20 (1.17 - 1.24)	1.72 (1.67 - 1.77)	2.33 (2.26 - 2.40)	2.40 (2.33 - 2.47)	3.43 (3.33 - 3.53)	4.66 (4.53 - 4.80)
30	1.51 (1.47 - 1.55)	2.17 (2.10 - 2.23)	2.95 (2.87 - 3.04)	3.02 (2.94 - 3.11)	4.33 (4.21 - 4.46)	5.90 (5.73 - 6.08)

注: eGFR - 估算肾小球滤过率; CI - 置信区间; WW - 野生型等位基因纯合; WV - 变异型等位基因杂合; VV - 变异型等位基因纯合。

Notes: eGFR - estimated glomerular filtration rate; CI - confidence interval; WW - homozygous for the wild type allele; WV - heterozygous for the variant allele; VV - homozygous for the variant allele.



深蓝色点和水平线 - 模拟稳态浓度平均值和 95% CI; 红色虚线 - 预警造影剂诱导急性肾损伤发生风险的浓度阈值最佳截断点 ($2.88 \text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1}$)。

Dark blue points and horizontal lines - the mean of simulated steady-state concentrations and 95% CI; Vertical line - the best cutoff point as the concentration threshold for alerting the risk of CI-AKI occurrence ($2.88 \text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1}$).

图 3 不同模拟场景的瑞舒伐他汀稳态浓度与造影剂引起急性肾损伤预警阈值的叠加图

Fig. 3 The superimposed plot of rosuvastatin steady-state concentration and the alert threshold for contrast-induced acute kidney injury (CI-AKI) in different simulated scenarios

在 $5 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$ 的情景中, 只有 eGFR 为 $30 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1} \cdot 1.73 \text{ m}^{-2}$ 的 VV 基因型个体血浆浓

度略微超过警戒水平。另外, 在 $10 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$ 的情景中, 当 eGFR 为 $30 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1} \cdot 1.73 \text{ m}^{-2}$ 时, WW 基因型个体的血浆浓度也略微超过了警戒水平。然而, 在 eGFR 低于 $90 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1} \cdot 1.73 \text{ m}^{-2}$ 的 WV 基因型个体中, 血浆浓度已经超过了警戒水平。对于 VV 基因型个体, 除了 eGFR 为 $200 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1} \cdot 1.73 \text{ m}^{-2}$ 时, 模拟浓度均超过了预警阈值, 发生 CI-AKI 的风险较高。总之, 对于接受 CAG 的患者, 如果其肾功能不全并且携带 rs2199936 突变位点, 在服用瑞舒伐他汀治疗时建议每日口服剂量不超过 10 mg , 以及监测肾功能。

4 讨论

研究建立了中国高血脂人群的瑞舒伐他汀 PPK 模型, 并首次探究了基因多态性和肾功能对瑞舒伐他汀药动学参数的影响。此外, 本研究是目前在亚洲人群中进行的最大规模他汀类药物 PPK 研究。

本研究结果显示, 最终模型为一房室模型, CL/F 、 V/F 和 k_a 的群体典型值分别为 $253 \text{ L} \cdot \text{h}^{-1}$ 、 1810 L 和 0.318 h^{-1} 。这与已发表的瑞舒伐他汀 PPK 模型不同, 尤其研究人群具有不可比性。Tzeng 等^[21] 在 945 名健康成年志愿者中进行了探究, 结果显示 CL/F 的群体典型值为 $257 \text{ L} \cdot \text{h}^{-1}$, 肌酐清除率 (cre-

atinine clearance, CLCR) 对 CL/F 有统计学上的显著影响, 并且亚洲志愿者的 CL/F 比高加索志愿者低 44%。Aoyama 等^[22] 在 24 名健康成年志愿者中建立了一个药动学/药效学(PK/PD)模型, 结果显示 CL/F 和 k_a 的群体典型值分别为 $264 \text{ L} \cdot \text{h}^{-1}$ 和 0.368 h^{-1} 。Courlet 等^[23] 在瑞士地区的 65 名艾滋病患者中也建立了 PK/PD 模型, 并探究服用抗逆转录病毒药物时瑞舒伐他汀浓度对非高密度脂蛋白胆固醇水平的影响。Macpherson 等^[20] 探究了患有杂合子型家族性高胆固醇血症的 6 ~ 18 岁儿童服用瑞舒伐他汀的 PK 参数, 体质量为影响 CL/F ($129 \text{ L} \cdot \text{h}^{-1}$) 的显著协变量, 发现男性儿童的 CL/F 水平比女性儿童高约 1.4 倍。上述 4 个模型都为具有一阶线性消除的二室模型, 纳入了多个种族的受试者, 如高加索人、黑人、西班牙裔和亚洲人。在没有调查基因多态性的情况下, 以上研究所估算的参数不能安全地外推到中国人群。

OATP1B1 和 *BCRP* 基因多态性均已知与瑞舒伐他汀的 PK/PD 个体间变异相关^[24-26]。目前研究表明, 对于亚洲人群而言 *ABCG2* 421C > A (rs2231142) 是 *ABCG2* 基因中最重要的 SNPs^[10,27-28]。然而, 在本研究中, *ABCG2* 421C > A (rs2231142) 和 *ABCG2* rs2199936 对瑞舒伐他汀 CL/F 都有显著影响。在协变量考察过程中, 以上 2 个 SNPs 分别纳入模型后 ΔOFV 相近(表 3)。随后, 通过 SHEsis (<http://analysis.bio-x.cn>) 进行连锁性分析, 观察到 *ABCG2* 421C > A (rs2231142) 和 *ABCG2* rs2199936 之间表现出强连锁 ($D' = 0.996, r^2 = 0.993$)。但 *ABCG2* rs2199936 在初始协变量筛选中 ΔOFV 最大, 即第一个被纳入模型, 之后其他 SNP 未达到可纳入模型的统计学水平。目前, 关于 *ABCG2* rs2199936 对瑞舒伐他汀 PK/PD 影响的研究有限。仅 Chasman 等^[29] 在 6989 名具欧洲血统的受试者中发现, *ABCG2* rs2199936 与 LDL-C 降低显著相关。尚未有研究证实 *ABCG2* rs2199936 与瑞舒伐他汀的 PK 存在关联。

结果显示 eGFR 是瑞舒伐他汀 PK 的决定因素, 这与瑞舒伐他汀部分通过肾脏排泄特性一致^[30]。在本研究中, 55.89% 的患者 eGFR 低于 $90 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1} \cdot 1.73 \text{ m}^{-2}$, 表明超过一半的患者存在不同程度的肾功能损害。尽管年龄和 Scr 显著影响 CL/F , 但因存在共线性, 最终模型仅纳入 eGFR。在分析中, 也未发现肝脏标志物、性别与瑞舒伐他汀 PK 存在显著关联, 这与 Tzeng 等^[21] 之前的成人分析结果相似。

因为与衰老相关的合并症在慢性肾脏病患者中

的发病率更高, 所以 CI-AKI 在老年肾功能不全患者中更为普遍。Chung 等^[31] 发现降胆固醇水平强的他汀类药物可能增加发展严重肾衰竭的风险。此外, Nasri 等^[32] 在大鼠中进行的实验研究表明, 高剂量的他汀类药物可能会诱导肾小管细胞损伤。课题组在瑞舒伐他汀对造影剂相关性肾损害的影响研究中发现, 瑞舒伐他汀高血浆暴露量显著增加了 CI-AKI 的发生风险 (OR: 2.281; 95% CI: 1.441 ~ 3.612; $P = 0.0004$)。在 605 名未诊断为 CI-AKI 的患者 [eGFR: (99.77 ± 85.57) $\text{mL} \cdot \text{min}^{-1} \cdot 1.73 \text{ m}^{-2}$] 和 30 名诊断为 CI-AKI 的患者 [eGFR: (74.08 ± 31.24) $\text{mL} \cdot \text{min}^{-1} \cdot 1.73 \text{ m}^{-2}$] 中, 证实了瑞舒伐他汀血浆暴露量对 CI-AKI 的预测价值 (AUC = 0.82)^[33]。在本研究中, 肾功能不全和 rs2199936 位点变异都与瑞舒伐他汀的血浆暴露量增加有关, 从而增加了 CI-AKI 发生的风险。根据模拟稳态浓度与警戒阈值叠加的结果, 观察到与 $5 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$ 治疗方案相比, $10 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$ 治疗方案超过 CI-AKI 警戒阈值的发生率更高。并且, 在瑞舒伐他汀对造影剂相关性肾损害的影响研究中, 未观察到 30 名诊断为 CI-AKI 的患者使用 $5 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$ 的治疗方案: 23 名服用 10 mg, 6 名服用 20 mg, 1 名服用 40 mg。结合蒙特卡洛模拟的结果, 采用 $5 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$ 的瑞舒伐他汀治疗方案对于正在接受 CAG 并携带 rs2199936 突变位点且肾功能不全的患者来说, 是一个安全的治疗方案。

由于本研究回顾性收集患者资料, 仅收集了用药后 10 h 的瑞舒伐他汀浓度, 未通过密集采样获得完整的药时曲线, 首先对 k_a 和 V/F 的估算精度存在偏差, 以及未能评估重要协变量对全部参数的影响; 其次, 无法分离个体间变异和残差变异, 对模型的稳定性和预测性有一定影响; 最后, 未收集并研究瑞舒伐他汀浓度与疗效、不良反应之间的关系。在后续研究中, 可进一步设计合理可行的密集采样策略, 建立预测性能更高、稳健性更强的模型。

综上所述, 本研究为中国人群建立了瑞舒伐他汀 PPK 模型, 探究了基因多态性、肾功能、年龄、性别、合并用药等因素对瑞舒伐他汀 PK 过程的影响。结果表明, *ABCG2* rs2199936 和肾功能是影响其清除率的主要因素; 对于正在接受 CAG 的肾功能不全患者, 如果其携带 rs2199936 突变基因, 在服用瑞舒伐他汀治疗时建议每日口服剂量不超过 10 mg, 以及监测肾功能。本研究可帮助临床医生更安全地使用瑞舒伐他汀, 为减少不良反应的发生提供参考。

REFERENCES

- [1] CROUSE J R. An evaluation of rosuvastatin; pharmacokinetics, clinical efficacy and tolerability [J]. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*, 2008, 4(3) : 287-304.
- [2] ADAMS S P, SEKHON S S, WRIGHT J M. Lipid-lowering efficacy of rosuvastatin [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2014, 2014(11) : CD010254. DOI: 10. 1002/14651858. CD010254. pub2.
- [3] LUVAI A, MBAGAYA W, HALL A S, *et al.* Rosuvastatin; a review of the pharmacology and clinical effectiveness in cardiovascular disease [J]. *Clin Med Insights Cardiol*, 2012, 6 : 17-33. DOI: 10. 4137/CMC. S4324
- [4] MARTIN P D, WARWICK M J, DANE A L, *et al.* Metabolism, excretion, and pharmacokinetics of rosuvastatin in healthy adult male volunteers [J]. *Clin Ther*, 2003, 25(11) : 2822-2835.
- [5] TAMAI I, NEZU J, UCHINO H, *et al.* Molecular identification and characterization of novel members of the human organic anion transporter (OATP) family [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2000, 273(1) : 251-260.
- [6] 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.
- [7] ABD T T, JACOBSON T A. Statin-induced myopathy: a review and update [J]. *Expert Opin Drug Saf*, 2011, 10(3) : 373-387.
- [8] COOPER-DEHOFF R M, NIEMI M, RAMSEY L B, *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.
- [9] NIEMI M. Transporter pharmacogenetics and statin toxicity [J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2010, 87(1) : 130-133.
- [10] KIM Y, YOON S, CHOI Y, *et al.* Influence of OATP1B1 and BCRP polymorphisms on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of rosuvastatin in elderly and young Korean subjects [J]. *Sci Rep*, 2019, 9(1) : 19410. DOI: 10. 1038/s41598-019-55562-4.
- [11] ZHANG D, DING Y, WANG X, *et al.* Effects of ABCG2 and SLCO1B1 gene variants on inflammation markers in patients with hypercholesterolemia and diabetes mellitus treated with rosuvastatin [J]. *Eur J Clin Pharmacol*, 2020, 76(7) : 939-946.
- [12] BIRMINGHAM B K, BUJAC S R, ELSBY R, *et al.* Impact of ABCG2 and SLCO1B1 polymorphisms on pharmacokinetics of rosuvastatin, atorvastatin and simvastatin acid in Caucasian and Asian subjects: a class effect? [J]. *Eur J Clin Pharmacol*, 2015, 71(3) : 341-355.
- [13] LEE E, RYAN S, BIRMINGHAM B, *et al.* Rosuvastatin pharmacokinetics and pharmacogenetics in white and Asian subjects residing in the same environment [J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2005, 78(4) : 330-341.
- [14] TOMITA Y, MAEDA K, SUGIYAMA Y. Ethnic variability in the plasma exposures of OATP1B1 substrates such as HMG-CoA reductase inhibitors: a kinetic consideration of its mechanism [J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2013, 94(1) : 37-51.
- [15] STILLEMANS G, PAQUOT A, MUCCIOLI G G, *et al.* Atorvastatin population pharmacokinetics in a real-life setting; Influence of genetic polymorphisms and association with clinical response [J]. *Clin Transl Sci*, 2022, 15(3) : 667-679.
- [16] TSAMANDOURAS N, GUO Y, WENDLING T, *et al.* Modelling of atorvastatin pharmacokinetics and the identification of the effect of a BCRP polymorphism in the Japanese population [J]. *Pharmacogenet Genomics*, 2017, 27(1) : 27-38.
- [17] NARWAL R, AKHLAGHI F, ASBERG A, *et al.* Development of a population pharmacokinetic model for atorvastatin acid and its lactone metabolite [J]. *Clin Pharmacokinet*, 2010, 49(10) : 693-702.
- [18] KNEBEL W, GASTONGUAY M R, MALHOTRA B, *et al.* Population pharmacokinetics of atorvastatin and its active metabolites in children and adolescents with heterozygous familial hypercholesterolemia; selective use of informative prior distributions from adults [J]. *J Clin Pharmacol*, 2013, 53(5) : 505-516.
- [19] DOSTALEK M, SAM W J, PARYANI K R, *et al.* Diabetes mellitus reduces the clearance of atorvastatin lactone; results of a population pharmacokinetic analysis in renal transplant recipients and *in vitro* studies using human liver microsomes [J]. *Clin Pharmacokinet*, 2012, 51(9) : 591-606.
- [20] MACPHERSON M, HAMREN B, BRAAMSKAMP M J, *et al.* Population pharmacokinetics of rosuvastatin in pediatric patients with heterozygous familial hypercholesterolemia [J]. *Eur J Clin Pharmacol*, 2016, 72(1) : 19-27.
- [21] TZENG T B, SCHNECK D W, BIRMINGHAM B K, *et al.* Population pharmacokinetics of rosuvastatin; implications of renal impairment, race, and dyslipidaemia [J]. *Curr Med Res Opin*, 2008, 24(9) : 2575-2585.
- [22] AOYAMA T, OMORI T, WATABE S, *et al.* Pharmacokinetic/pharmacodynamic modeling and simulation of rosuvastatin using an extension of the indirect response model by incorporating a circadian rhythm [J]. *Biol Pharm Bull*, 2010, 33(6) : 1082-1087.
- [23] COURLET P, GUIDI M, ALVES SALDANHA S, *et al.* Pharmacokinetic/pharmacodynamic modelling to describe the cholesterol lowering effect of rosuvastatin in people living with HIV [J]. *Clin Pharmacokinet*, 2021, 60(3) : 379-390.
- [24] 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.
- [25] CHOI J H, LEE M G, CHO J Y, *et al.* Influence of OATP1B1 genotype on the pharmacokinetics of rosuvastatin in Koreans [J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2008, 83(2) : 251-257.
- [26] LEE H K, HU M, LUI S, *et al.* Effects of polymorphisms in ABCG2, SLCO1B1, SLC10A1 and CYP2C9/19 on plasma concentrations of rosuvastatin and lipid response in Chinese patients [J]. *Pharmacogenomics*, 2013, 14(11) : 1283-1294.
- [27] KESKITALO J E, ZOLK O, FROMM M F, *et al.* ABCG2 polymorphism markedly affects the pharmacokinetics of atorvastatin and rosuvastatin [J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2009, 86(2) : 197-203.
- [28] SONG Y, LIM H H, YEE J, *et al.* The association between ABCG2 421C > A (rs2231142) polymorphism and rosuvastatin pharmacokinetics: a systematic review and meta-analysis [J]. *Pharmaceutics*, 2022, 14(3) : 501. DOI: 10. 3390/pharmaceutics14030501.
- [29] CHASMAN D I, 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.
- [30] IGEL M, SUDHOP T, VON BERGMANN K. Pharmacology of 3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A reductase inhibitors (statins), including rosuvastatin and pitavastatin [J]. *J Clin Pharmacol*, 2002, 42(8) : 835-845.
- [31] CHUNG Y H, LEE Y C, CHANG C H, *et al.* Statins of high versus low cholesterol-lowering efficacy and the development of severe renal failure [J]. *Pharmacoevidiol Drug Saf*, 2013, 22(6) : 583-592.
- [32] NASRI H, HASANPOUR Z, NEMATBAKHSH M, *et al.* The effect of the various doses of atorvastatin on renal tubular cells; an experimental study [J]. *J Nephropathol*, 2016, 5(3) : 111-115.
- [33] CAI L, BAI X, LEI H, *et al.* High plasma exposure of statins associated with increased risk of contrast-induced acute kidney injury in Chinese patients with coronary artery disease [J]. *Front Pharmacol*, 2018, 9 : 427. DOI: 10. 3389/fphar. 2018. 00427. (收稿日期:2024-10-28)