

有机阴离子转运多肽 1B1 (OATP1B1) 基因多态性对他汀类药物影响的研究进展

薛 阳, 刘凯歌*

西安医学院, 陕西 西安 710021

摘要: 有机阴离子转运多肽 1B1 (OATP1B1) 是一种负责转运多种内外源性物质进入肝细胞发挥作用的摄入型转运蛋白。他汀类药物又称 3-羟基-3-甲基戊二酸单酰辅酶 A (HMG-CoA) 还原酶抑制剂, 临床上广泛应用于调脂及心脑血管疾病的预防, 其疗效及不良反应有显著的个体化差异。研究表明 OATP1B1 基因多态性是导致他汀类药物个体化差异的重要因素。对 OATP1B1 基因多态性对他汀类药物影响的研究进展进行综述, 为他汀类药物的个体化、安全化应用提供可能的理论指导。

关键词: 他汀类药物; 有机阴离子转运多肽 1B1; 单核苷酸多态性; 调脂

中图分类号: R973 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2020)04-0820-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2020.04.046

Research progress on effect of OATP1B1 gene polymorphism on statins

XUE Yang, LIU Kai-ge

Xi'an Medical University, Xi'an 710021, China

Abstract: OATP1B1 is a kind of uptake transporter which is responsible for transporting a variety of endogenous and exogenous substances into hepatocytes. Statins, also known as 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A (HMG CoA) reductase inhibitors, are widely used in the prevention of lipid-lowering and cardiovascular and cerebrovascular diseases, with significant individual differences in efficacy and adverse reactions. Studies have shown that the OATP1B1 gene polymorphism is an important factor leading to individual differences in statins. The research progress on effect of OATP1B1 gene polymorphism on statins is reviewed in this article and to provide possible theoretical guidance for the individual and safe application of statins.

Key words: statins; OATP1B1; single nucleotide polymorphisms; regulating lipid

有机阴离子转运多肽 1B1 (OATP1B1) 隶属于 OATPs 家族, 又称 OATP2、OATP-C、SLC21A6 和 LST-1, 是一种在肝细胞基底外侧膜上特异表达的摄入型转运体, 主要作用是将底物主动转运至肝细胞内。转运底物具有广泛性, 包括内源性激素和外源性药物, 内源性激素包括胆红素、胆汁酸、甲状腺素等; 外源性药物包括他汀类药物、降糖药、抗肿瘤药物、抗菌药物等。OATP1B1 的编码基因 SLCO1B1 具有单核苷酸多态性 (SNPs), 是导致他汀类药物疗效、不良反应个体化差异的主要原因之一^[1]。

OATP1B1 位于人类 12 号染色体短臂 21 区 2 带, 全长 10.86 kb, 包括 14 个内含子、14 个编码外显子和 1 个非编码外显子 (位于第 1 个编码外显子

上游 10.277 kb 处)。编码基因 SLCO1B1 的 cDNA 包含 2 073 个碱基, 编码 691 个氨基酸, 转录成 2 791 bp 的 mRNA (NM_006446), 包括 1 个 95 bp-5'-非翻译区和一个 621 bp-3'-非翻译区。根据其嗜水性分析, OATP1B1 有 12 个跨膜区间域和 1 个大的第 5 胞外环, 在 2 号和 5 号胞外环上载有 OATPs 共有的 N-糖基化位点, 在 3 号胞外环和第 6 跨膜区间的边缘有 OATP 超家族的标记 D-X-RW-(I,V)-GAWW-X-G-(F,L)-L。在第 10 跨膜区间存在可与底物结合、参与底物跨膜转运的氨基酸^[2]。SLCO1B1 在人群中现已发现超 40 个突变位点^[3], 部分位点突变可影响转运体活性。4 号外显子 SLCO1B1 c.388 A>G (rs2306283) 和 5 号外显子 SLCO1B1 c.521 T>C

收稿日期: 2020-01-02

作者简介: 薛 阳, 研究方向为消化内科常见疾病。E-mail: x3y2y2@163.com

*通信作者 刘凯歌, 教授, 硕士生导师。E-mail: kaigeliu007@163.com

(rs4149056) 突变率高, 意义较显著, 是 OATP1B1 基因多态性主要的研究位点, 二者在我国的突变率分别为 72.8%、15.9%^[4]。SLCO1B1 c.388 A>G 有 AA (野生型)、AG (杂合突变)、GG (纯合突变) 3 种基因型; SLCO1B1 c.521 T>C 有 TT (野生型)、TC (杂合突变)、CC (纯合突变) 3 种基因型。组成 4 种单倍型: *1a (c.388A+c.521T)、*1b (c.388G+c.521T)、*5 (c.388A+c.521C)、*15 (c.388G+c.521C), 及 9 种表型: *1a/*1a、*1a/*1b、*1a/*5、*1a/*15、*1b/*1b、*1b/*15、*5/*5、*5/*15、*15/*15。

他汀类药物自 1987 年上市来已发展至第 3 代, 具有降低胆固醇、低密度脂蛋白, 改善内皮细胞功能, 抑制炎症因子, 降低氧化应激反应等作用, 是调脂、预防心脑血管疾病应用最广泛的药物^[5], 但其疗效及不良反应均存在个体化差异。主要不良反应为肌毒性, 与全身药物暴露增加有关。遗传因素是影响全身药物暴露的主要因素, 包括参与他汀类药物摄取、代谢、清除基因的单核苷酸多态性 (SNPs) 等^[6]。多数他汀类药物通过 OATP1B1 转运至肝细胞^[7-8], 且 OATP1B1 基因多态性是影响他汀类药物药动学、药效学及不良反应的主要因素。因此, 研究 OATP1B1 基因多态性与他汀类药物的关系, 为优化他汀类药物治疗方案, 降低不良反应的发生起到至关重要的作用。

1 他汀类药物

1.1 阿托伐他汀

阿托伐他汀是一种人工合成的第 3 代他汀类药物, 分子结构中的苯环和氮杂环可使药物进入体内无需代谢即具有生物活性, 且相对分子质量较大, 具有见效快, 降脂作用强, 持续时间久的优点, 是目前使用率最高的他汀类药物^[9]。

1.1.1 药动学 Rajput 等^[10]研究发现, SLCO1B1 c.388 A>G 各基因型的比较中, c.388 GG 的曲线下面积 (AUC) 较 c.388 AA 高 75.79%, c.388 GG 的峰浓度 ($C_{\max}$) 较 c.388 AG 高 40.4%, 其余比较均无明显差异; SLCO1B1 c.521 T>C 各基因型 AUC (c.521 CC > c.521 TC > c.521 TT)、 $C_{\max}$ (c.521 CC > c.521 TC > c.521 TT) 比较均有显著差异, 表明 SLCO1B1 c.521 T>C 基因多态性可能是影响阿托伐他汀药动学的主要因素, SLCO1B1 c.521 T>C 基因突变可能增加体内药物浓度。

1.1.2 药效学 张亚同等^[11]对我国服用阿托伐他汀降脂人群的研究结果发现, c.388 GG 组比 c.388

(AA+AG) 组 TC、TG、LDL-C 的下降幅度更加显著, 这与 Kadam 等^[12]的研究结果一致, 表明 SLCO1B1 c.388 A>G 基因多态性可能影响阿托伐他汀的药效, SLCO1B1 c.388 A>G 基因突变可能增加阿托伐他汀的降脂疗效。

1.1.3 不良反应 Hubáček 等^[13]研究发现长期接受大剂量阿托伐他汀治疗的患者中, 携带 1 个 c.521 C 等位基因, 肌毒性的发生风险增加 4.5 倍; 而接受低剂量治疗的患者中, SLCO1B1 c.521 T>C 各基因在肌病组、未出现肌病组及人群对照组的分布无显著差异, 表明 SLCO1B1 c.521 T>C 基因多态性与肌毒性的发生可能存在剂量相关性。因此, 对于长期、大剂量服用阿托伐他汀的患者, 要避免肌毒性的发生应严密监测肌酸激酶或与其他类型他汀药物交替使用。

1.2 普伐他汀

普伐他汀是由洛伐他汀衍生出的第 1 代他汀类药物, 分子结构中开放酸成分与 HMG-CoA 还原酶类似, 能竞争性抑制 HMG-CoA 还原酶的活性, 增加 LDL-C 受体, 显著降低 LDL-C。普伐他汀具有肝肾双向消除途径, 能避免因药物蓄积造成的靶器官损害, 可用于肝或肾功能不全患者的降脂治疗^[14]。

1.2.1 药动学 Nishizato 等^[15]首次发现 OATP1B1 基因多态性对普伐他汀药动学的影响, 研究发现 OATP1B1 *1a/*1a、OATP1B1 *1a/*1b、OATP1B1 *1b/*1b 3 组的总清除率 (CLt)、非肾清除率 (CLnr) 无显著差异; OATP1B1 *1b/*15 CLt、CLnr 较 OATP1B1 *1b/*1b 显著降低; OATP1B1 *1b/*1b 和 OATP1B1 *1b/*15 的 AUC_{0-24h} 无显著差异; OATP1B1 *15/*15 具有最低的 CLt、CLnr 和最高的 AUC_{0-24h} , 表明 SLCO1B1 c.521 T>C 基因多态性较 SLCO1B1 c.388 A>G 基因多态性对普伐他汀药动学的影响更为显著, 当两位点均发生突变时, 其中以 SLCO1B1 c.521 T>C 突变更为有意义, 使血药浓度显著增加, 清除速度显著降低。

1.2.2 药效学 Takane 等^[16]对服用普伐他汀降脂人群的研究发现, OATP1B1 *15 携带者较非 OATP1B1 *15 携带者相比, TC、LDL-C 下降水平显著降低; Meyer 等^[17]研究发现 c.521 C 等位基因携带者 TC 下降水平显著减少; 表明 SLCO1B1 c.521 T>C 基因多态性可能影响普伐他汀的药效, SLCO1B1 c.521 T>C 基因突变可能降低普伐他汀的

降脂疗效。

1.2.3 不良反应 Morimoto 等^[18]研究发现服用普伐他汀后出现肌毒性组的 OATP1B1 *15 的频率显著高于未出现肌毒性组,表明 SLCO1B1 c.521 T>C 基因及 SLCO1B1 c.388 A>G 基因均发生突变时,可能增加肌毒性的发生风险。因此,SLCO1B1 c.521 T>C 基因和 SLCO1B1 c.388 A>G 基因均发生突变者应小剂量服用普伐他汀,如需增加剂量时,建议密切监测肌酸激酶或更换其他类型他汀药物。

1.3 辛伐他汀

辛伐他汀是以洛伐他汀为原料,用 2,2-二甲基丁酰氧基侧链取代 2-甲基丁酰氧基侧链而制成的第 1 代他汀类药物^[19],主要通过抑制 HMG-CoA 还原酶活性,减少内源性胆固醇的合成,具有降低胆固醇效果显著、价格低廉的优势。

1.3.1 药动学 Voora 等^[20]研究发现,c.521 CC 基因型受试者服用辛伐他汀后血药浓度是 c.521 TT 基因型的 221%;Choi 等^[21]对服用辛伐他汀降脂人群的研究发现,SLCO1B1 c.388 A>G 不同基因型的辛伐他汀 AUC_{0-24h} 无显著差异;表明 SLCO1B1 c.521 T>C 基因多态性与辛伐他汀药动学具有相关性,而 SLCO1B1 c.388 A>G 基因多态性对辛伐他汀药动学无显著相关性。

1.3.2 药效学 Wu 等^[22]对服用辛伐他汀降脂人群的研究发现,与 c.388A、c.521C 等位基因携带者相比,c.388G 等位基因携带者和 c.521T 等位基因携带者 TC、LDL-C 水平显著降低,表明 SLCO1B1 c.388 A>G 基因突变增加了降脂效果,SLCO1B1 c.521 T>C 基因突变降低了降脂效果。

1.3.3 不良反应 Link 等^[23]研究发现,携带 1 个 c.521C 等位基因,肌病的优势比(OR)为 4.3,携带 2 个 c.521C 等位基因,OR 为 17.4,长期服用 80mg 辛伐他汀多于第 1 年出现肌病,肌病发生风险分别为 c.521 TT (0.6%)、c.521 TC (3.0%)、c.521 CC (18%),表明 SLCO1B1 c.521 T>C 基因多态性与辛伐他汀出现肌毒性可能具有相关性。因此,SLCO1B1 c.521 T>C 基因突变者在服用辛伐他汀时,宜从低剂量起服或与其他类型的他汀类药物交替使用,服药期间应严密监测肌酸激酶,避免肌毒性的发生。

1.4 瑞舒伐他汀

瑞舒伐他汀是一种全合成单一对映异构体的第 3 代他汀类药物,分子结构中亲水性较强的甲磺酰

氨基,易被肝细胞摄取,显著增加抑制 HMG-CoA 还原酶作用;同时也可避免被细胞色素 P450 酶大量代谢,较小用量即可显著降低 LDL-C 水平、增加 HDL-C 水平,具有高效、安全、高成本-效益比的优点^[24]。

1.4.1 药动学 Birmingham 等^[25]研究发现,c.521 TC 基因型较 c.521 CC 基因型相比,瑞舒伐他汀的 C_{max}、AUC_{0-t} 均升高,而 c.388 A>G 各基因型的 C_{max}、AUC_{0-t} 无显著差异,表明瑞舒伐他汀药动学与 SLCO1B1 c.521 T>C 基因多态性可能具有相关性,与 SLCO1B1 c.388 A>G 基因多态性无相关性。

1.4.2 药效学 张昀赟等^[26]对服用瑞舒伐他汀降脂人群的研究发现,与 c.521 TT 基因型相比,c.521 CC 基因型和 c.521 TC 的 TC、LDL-C 均明显降低($P<0.01$),但 c.521 CC 和 c.521 TC 组间差异无统计学意义,表明 SLCO1B1 c.521 T>C 基因突变可增加瑞舒伐他汀降脂效果。

1.4.3 不良反应 Liu 等^[27]研究发现,携带至少 1 个 c.521C 等位基因会显著增加肌毒性的发生风险(OR=1.69, 95% 置信区间为 1.42~9.47),而 SLCO1B1 c.388 A>G 基因突变未增加肌毒性的发生风险,表明 SLCO1B1 c.521 T>C 基因多态性可能影响瑞舒伐他汀的肌毒性。因此,OATP1B1 基因多态性对瑞舒伐他汀的影响主要集中在 SLCO1B1 c.521 T>C 基因多态性,而 SLCO1B1 c.388 A>G 基因多态性与瑞舒伐他汀间无明显相关性。

2 OATP1B1 介导的他汀类药物和其他药物间相互作用

药物相互作用是指联合应用两种或两种以上药物时,药物之间的相互影响和干扰改变了原有的理化性质、代谢过程及机体对药物的反应,从而使药物的药理效应或毒性发生改变。OATP1B1 基因多态性不仅与他汀类药物的药动学、药效学相关,还介导他汀类药物与其他药物间的相互作用,其中环孢素 A、吉非贝齐对他汀类药物的影响最为广泛且深刻。

2.1 环孢素 A

环孢素 A 是一种强效免疫抑制剂,联合他汀类药物用于治疗肾移植术后患者合并高脂血症。环孢素 A 是 OATP1B1 的经典抑制剂,1 $\mu\text{mol/L}$ 可完全抑制 OATP1B1 活性^[28],环孢素 A 也能抑制许多他汀类药物代谢酶 CYP3A4 活性,故不能忽视代谢方面的影响。而瑞舒伐他汀不通过 CYP3A4 代谢,是以原型从粪便(约 90%)和尿液(约 10%)排出。

对环孢素 A 和瑞舒伐他汀的研究发现^[29], 环孢素 A 使瑞舒伐他汀的 AUC_{24h} 和 C_{max} 显著升高, 表明环孢素 A 主要通过抑制 OATP1B1 的转运活性来影响他汀类药物。环孢素 A 和不同他汀类药物合用的共同特点是 AUC 和 C_{max} 的变化较半衰期 ($t_{1/2}$) 更加显著, 这是由于环孢素 A 显著抑制 OATP1B1 活性, 导致肝脏摄取他汀类药物减少, 从而使 AUC 和 C_{max} 显著增加, 而 $t_{1/2}$ 等于 $\ln 2 \times CL/Vd$, CL 和 Vd 均会减少, 故 $t_{1/2}$ 维持基本不变^[25]。因此, 环孢素 A 与他汀类药物联用时, 增加了他汀类药物的血药浓度, 使肌毒性及继发性急性肾损伤的发生几率显著增加, 建议将环孢素 A 对他汀类药物的抑制作用写入他汀类药物的说明书内^[30]。

2.2 吉非贝齐

吉非贝齐属于贝特类降脂药物, 与他汀类药物联用治疗混合型血脂异常, 但会显著增加肌毒性的发生风险^[31]。研究发现, 服用西立伐他汀发生横纹肌溶解致死亡的 31 例患者中有 12 例合用过吉非贝齐, 西立伐他汀被撤市^[32]。这引起了人们对吉非贝齐与他汀类药物相互作用的重视。研究还发现不同他汀类药物合用吉非贝齐时, 血药浓度均升高, 西立伐他汀 (5.6 倍)、瑞舒伐他汀 (1.9 倍)、辛伐他汀 (2.9 倍)、阿托伐他汀 (1.3 倍), 而吉非贝齐对上述他汀类药物的代谢途径均无影响, 故吉非贝齐通过抑制 OATP1B1 活性来增加肌毒性的发生几率^[33]。因此, 吉非贝齐主要通过抑制 OATP1B1 活性来对他汀类药物产生影响。

3 结语

OATP1B1 基因多态性通过改变转运体活性, 影响肝细胞对他汀类药物的吸收、分布、代谢, 引起他汀类药物血药浓度的改变, 影响不良反应的发生。OATP1B1 基因多态性的不同基因位点是影响特异敏感的类型他汀类药物药动学、药效学及不良反应, 因此存在 OATP1B1 基因多态性时, 可选择其非特异敏感的类型他汀类药物, 以避免出现他汀类药物的药动学、药效学的降低或不良反应, 对临床用药有指导意义。另外他汀类药物需与环孢素 A、吉非贝齐联用时, 建议更换其他药物或密切监测患者症状及血清肌酸磷酸激酶。在临床实践中, 随着基因检测技术的成熟, 基因多态性对疾病诊治、药物疗效、安全及个体化的治疗等可能具有突出的指导意义。

参考文献

[1] Poller B, Woessner R, Barve A, et al. Fevipiprant has a

low risk of influencing co-medication pharmacokinetics: Impact on simvastatin and rosuvastatin in different SLCO1B1 genotypes [J]. *Pulm Pharmacol Ther*, 2019, 57(1): 1-8.

[2] Niemi M, Pasanen M K, Neuvonen P J. Organic anion transporting polypeptide 1B1: a genetically polymorphic transporter of major importance for hepatic drug uptake [J]. *Pharmacol Rev*, 2011, 63(1): 157-181.

[3] Lee H H, Ho R H. Interindividual and interethnic variability in drug disposition: polymorphisms in organic anion transporting polypeptide 1B1 (OATP1B1; SLCO1B1) [J]. *Br J Clin Pharmacol*, 2017, 83(6): 1176-1184.

[4] 郑桂茹, 樊东升. SLCO1B1 基因多态性与阿托伐他汀的安全性及有效性相关性分析 [J]. *中国现代应用药学*, 2019, 36(10): 1268-1272.

[5] Dorsch M P, Lester C A, Ding Y, et al. Effects of race on statin prescribing for primary prevention with high atherosclerotic cardiovascular disease risk in a large healthcare system [J]. *J Am Heart Assoc*, 2019, 8(22): 1-7.

[6] Wang Y, Yan Y T, Lv P, et al. The effect of SLCO1B1 polymorphism on the pharmacokinetics of atorvastatin and 2-hydroxyatorvastatin in healthy Chinese people [J]. *Pharmazie*, 2017, 72(6): 365-368.

[7] Wu H F, Hristeva N, Chang J, et al. Rosuvastatin pharmacokinetics in Asian and white subjects wild-type for both OATP1B1 and BCRP under control and inhibited conditions [J]. *J Pharm Sci*, 2017, 106(9): 2751-2757.

[8] Uchiyama H, Tsujimoto M, Kimura A, et al. Effects of uremic serum residue on OATP1B1- and OATP1B3-Mediated pravastatin uptake in OATP-expressing HEK293 cells and human hepatocytes [J]. *Ther Apher Dial*, 2019, 23(2): 126-132.

[9] 姚宁. 阿托伐他汀与氟伐他汀对老年高脂血症患者强化降脂治疗的疗效和安全性 [J]. *医疗装备*, 2019, 32(10): 119-120.

[10] Rajput T A, Naveed A K, Rehman Z U, et al. Effects of two functionally important SLCO1B1 gene polymorphisms on pharmacokinetics of atorvastatin [J]. *Pak J Pharm Sci*, 2017, 30(4): 1363-1370.

[11] 张亚同, 朱孔彩, 赵明, 等. SLCO1B1 基因多态性对阿托伐他汀降脂作用的影响 [J]. *中国药物警戒*, 2017, 14(5): 274-277.

[12] Kadam P, Ashavaid T F, Ponde C K, et al. Genetic determinants of lipid-lowering response to atorvastatin therapy in an Indian population [J]. *J Clin Pharm Ther*, 2016, 41(3): 329-333.

- [13] Hubáček J A, Dlouh á D, Ad ánkov á V, *et al.* SLCO1B1 polymorphism is not associated with risk of statin-induced myalgia/myopathy in a Czech population [J]. *Med Sci Monit*, 2015, (21): 1454-1459.
- [14] 郑富文, 徐国旺. 普伐他汀治疗冠心病患者血脂异常的临床疗效 [J]. 深圳中西医结合杂志, 2017, 27(16): 113-114.
- [15] Nishizato Y, Ieiri I, Suzuki H, *et al.* Polymorphisms of OATP-C (SLC21A6) and OAT3 (SLC22A8) genes: consequences for pravastatin pharmacokinetics [J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2003, 73(6): 554-565.
- [16] Takane H, Miyata M, Burioka N, *et al.* Pharmacogenetic determinants of variability in lipid-lowering response to pravastatin therapy [J]. *J Hum Genet*, 2006, 51(9): 822-826.
- [17] Meyer Z S H, Albers M, Baumeister S E, *et al.* Function-impairing polymorphisms of the hepatic uptake transporter SLCO1B1 modify the therapeutic efficacy of statins in a population-based cohort [J]. *Pharmacogenet Genomics*, 2015, 25(1): 8-18.
- [18] Morimoto K, Oishi T, Ueda S, *et al.* A novel variant allele of OATP-C (SLCO1B1) found in a Japanese patient with pravastatin-induced myopathy [J]. *Drug Metab Pharmacokinet*, 2004, 19(6): 453-455.
- [19] 王保升. 固定化LovD酶催化洛伐他汀合成辛伐他汀的研究 [D]. 重庆: 重庆大学, 2018.
- [20] Voora D, Shah S H, Spasojevic I, *et al.* The SLCO1B1*5 genetic variant is associated with statin-induced side effects [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2009, 54(17): 1609-1616.
- [21] Choi H, Bae K, Cho S, *et al.* Impact of CYP2D6, CYP3A5, CYP2C19, CYP2A6, SLCO1B1, ABCB1, and ABCG2 gene polymorphisms on the pharmacokinetics of simvastatin and simvastatin acid [J]. *Pharm Genomics*, 2015, 25(12): 595-608.
- [22] Wu X, 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 Hem*, 2018, 10(11): 1-8.
- [23] Link E, Parish S, Armitage J, *et al.* SLCO1B1 variants and statin-induced myopathy-a genomewide study [J]. *N Engl J Med*, 2008, 359(8): 789-799.
- [24] 缪 慧. 不同剂量瑞舒伐他汀钙辅助治疗高脂血症合并冠心病的效果及安全性比较 [J]. 临床合理用药杂志, 2019, 12(31): 70-72.
- [25] 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.
- [26] 张昀赞, 叶小磊, 王美华, 等. SLCO1B1 521T>C 基因多态性对瑞舒伐他汀钙降脂疗效的影响 [J]. 中风与神经疾病杂志, 2016, 33(6): 533-535.
- [27] Liu J E, Liu X Y, Chen S, *et al.* SLCO1B1 521T>C polymorphism associated with rosuvastatin-induced myotoxicity in Chinese coronary artery disease patients: a nested case-control study [J]. *Eur J Clin Pharmacol*, 2017, 73(11): 1409-1416.
- [28] 肖 熠, 黄 鑫, 江振洲, 等. 有机阴离子转运多肽介导的药物相互作用研究进展 [J]. 药学与临床研究, 2014, 22(3): 257-261.
- [29] Simonson S G, Raza A, Martin P D, *et al.* Rosuvastatin pharmacokinetics in heart transplant recipients administered an antirejection regimen including cyclosporine [J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2004, 76(2): 167-177.
- [30] Hirata M, Saito M, Miyake S, *et al.* Incremental effect and mechanism of cyclosporine on blood concentration of statins and statin package insert information in Japan [J]. *Kokuritsu Iyakuhiin Shokuhin Eisei Kenkyusho Hokoku*, 2005, (123): 37-40.
- [31] 杨世亭. 他汀类药物与其他药物的相互作用 [J]. 中国医刊, 2012, 47(11): 3-5.
- [32] Macha S, Koenen R, Sennewald R, *et al.* Effect of gemfibrozil, rifampicin, or probenecid on the pharmacokinetics of the SGLT2 inhibitor empagliflozin in healthy volunteers [J]. *Clin Ther*, 2014, 36(2): 280-290.
- [33] Niemi M. Role of OATP transporters in the disposition of drugs [J]. *Pharmacogenomics*, 2007, 8(7): 787-802.