

## 基因变异对瑞舒伐他汀引起造影剂相关的急性肾损伤的影响

白雪<sup>1</sup>, 刘菊娥<sup>2</sup>, 严春宏<sup>1</sup>, 嵇云鹏<sup>1</sup>, 钟诗龙<sup>3\*</sup>

1. 贵州省人民医院 药剂科, 贵州 贵阳 550002

2. 广东省人民医院 (广东省医学科学院) 药学部, 广东 广州 510080

3. 广东省人民医院 (广东省医学科学院) 医学研究部 广东省冠心病防治研究重点实验室, 广东 广州 510080

**摘要:** **目的** 研究基因变异对服用瑞舒伐他汀的造影患者发生造影剂相关的急性肾损伤事件的影响。**方法** 考察贵州省人民医院和广东省人民医院服用瑞舒伐他汀患者造影前后 48 h 的肾功能和造影剂相关的急性肾损伤事件, 采用 Sequenom Mass Array system 对瑞舒伐他汀的药动学和药效学相关基因进行分型。**结果** 共 635 人纳入了研究, 其中 30 名患者发生造影剂相关的急性肾损伤。*ABCG2* rs2231142 (421C>A) 突变组的造影剂相关急性肾损伤风险显著高于未突变组 (OR: 2.049; 95% CI: 1.185~3.542,  $P=0.010$ )。经基线校正后, 差异仍具有显著意义 (OR: 2.283; 95% CI: 1.247~4.182,  $P_{\text{adj}}=0.008$ )。**结论** *ABCG2* 421C>A 是服用瑞舒伐他汀患者发生造影剂相关的急性肾损伤事件独立的危险因素, 服用瑞舒伐他汀且携带 *ABCG2* rs2231142 A 等位基因的患者行造影时需警惕造影剂相关的急性肾损伤的发生。

**关键词:** 瑞舒伐他汀; 基因变异; 造影剂相关的急性肾损伤; *ABCG2* rs2231142 (421C>A) 突变

**中图分类号:** R969 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674 - 5515(2022)01 - 0064 - 06

**DOI:** 10.7501/j.issn.1674-5515.2022.01.009

## Effect of gene variations on rosuvastatin inducing contrast-associated acute kidney injury

BAI Xue<sup>1</sup>, LIU Ju-e<sup>2</sup>, YAN Chun-hong<sup>1</sup>, JI Yun-peng<sup>1</sup>, ZHONG Shi-long<sup>3</sup>

1. Department of Pharmacy, Guizhou Provincial People's Hospital, Guiyang 550002, China

2. Department of Pharmacy, Guangdong Provincial People's Hospital (Guangdong Academy of Medical Sciences), Guangzhou 510080, China

3. Guangdong Provincial Key Laboratory of Coronary Heart Disease Prevention, Department of Medical Research, Guangdong Provincial People's Hospital (Guangdong Academy of Medical Sciences), Guangzhou 510080, China

**Abstract: Objective** To study the effects of gene variations on the contrast-associated acute kidney injury event on patients with rosuvastatin and coronary angiography. **Methods** The renal function and contrast-associated acute kidney injury event of 48 h before and after angiography of patients with rosuvastatin were prospectively investigated. Pharmacokinetic and pharmacodynamic genotypes of rosuvastatin were detected by Sequenom Mass Array system, and the influences of these genes on contrast-associated acute kidney injury were analyzed. **Results** 635 Patients were included and 30 patients occurred contrast-associated acute kidney injury among them. The contrast-associated acute kidney injury risk in the *ABCG2* rs2231142 (421C>A) mutation group was significantly higher than that in wild-type group (OR: 2.049; 95% CI: 1.185 — 3.542,  $P = 0.010$ ). The difference was still significant after adjustment at baseline (OR: 2.283; 95% CI: 1.247 — 4.182,  $P_{\text{adj}} = 0.008$ ). **Conclusion** *ABCG2* 421C>A is an independent risk factor of contrast-associated acute kidney injury events for patients with rosuvastatin. Patients taking rosuvastatin with *ABCG2* rs2231142 A allele should be alert to the occurrence of contrast-associated acute kidney injury during angiography.

**Key words:** rosuvastatin; gene variation; contrast-associated acute kidney injury; *ABCG2* rs2231142 (421C>A) mutation

收稿日期: 2021-09-26

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (81960681); 贵州省科技支撑计划项目 (黔科合支撑[2018]2801)

作者简介: 白雪, 女, 博士, 研究方向为药理学。E-mail: baixuesysu@163.com

\*通信作者: 钟诗龙。E-mail: zhongsl@hotmail.com

他汀类药物具有抗炎、抗氧化、内皮保护等作用<sup>[1-2]</sup>,因此早期的研究认为冠脉造影前给予患者他汀类药物具有肾功能保护作用<sup>[3]</sup>。随后的研究出现了与之相悖的结果,发现高效能的他汀类药物会加剧造影剂相关的急性肾损伤<sup>[4-5]</sup>。瑞舒伐他汀是目前调脂效能最强的他汀类药物。本课题组前期的研究发现,瑞舒伐他汀的高血浆暴露量与增加的造影剂相关的急性肾损伤风险显著相关<sup>[6]</sup>。此外,瑞舒伐他汀的血浆暴露量受基因多态性的影响<sup>[7]</sup>,这在本课题组前期的研究中也得到了一致的结论<sup>[8]</sup>。影响瑞舒伐他汀血浆暴露量和调脂效能的基因是否会影 响造影剂相关的急性肾损伤值得探究。本研究纳入了瑞舒伐他汀的药动学和药效学相关基因,研究这些基因变异与服用瑞舒伐他汀患者的造影剂相关急性肾损伤事件的相关性,以期为临床预警瑞舒伐他汀的不良 反应、实现个性化用药提供依据。

## 1 材料与方法

### 1.1 仪器与材料

TGuide M16 自动核酸提取仪[天根生化科技(北京)有限公司],血液基因组 DNA 提取试剂盒[天根生化科技(北京)有限公司,货号 OSR-M102],NanoDrop 2000 核酸浓度测定仪(美国 Thermo 公司),MassArray iPLEX 基因分型质谱仪(美国 Sequenom 公司)。PCR 酶、虾碱性磷酸反应(SAP)酶、单碱基延伸反应(Extension)酶及其反应体系和质谱分型芯片均购自美国 Sequenom 公司。

### 1.2 研究对象

纳入贵州省人民医院和广东省人民医院行冠脉造影的冠心病患者,且服用瑞舒伐他汀钙片[阿斯利康药业(中国)有限公司,规格 10 mg/片,产品批号 501542、501551、501552]7 d 以上,患者年龄 18~80 岁。该研究获得贵州省人民医院和广东省人民医院伦理委员会的批准,批准号分别为:伦审字(科研)[2019]37 号、粤医科伦理 2017071H 号。所有患者均签订知情同意书。

排除标准:(1)年龄小于 18 岁或大于 80 岁的患者;(2)严重肾功能不全,肾移植或透析的患者;(3)造影剂过敏或 7 d 内有造影剂暴露史的患者;(4)严重肝功能不全或肝硬化的患者;(5)癌症患者;(6)未收集到血浆样本的患者;(7)未同时获得造影前后肌酐水平的患者。

### 1.3 血样本的收集

于清晨(服用瑞舒伐他汀钙片 10~12 h 后)收

集患者的全血,在 2 h 内于 4 ℃、3 000 r/min 离心 10 min 后,收集下层血细胞,于-80 ℃中储存待用。患者肝肾功能指标的检测血样也于清晨收集。

### 1.4 基因型检测

采用候选基因的方法对纳入与瑞舒伐他汀转运体和代谢酶相关的药动学和药效学基因相关的位点进行研究<sup>[9-12]</sup>。共计 10 个基因,14 个位点。药动学基因位点为 *ABCG2* 421C>A (rs2231142)、*ABCG2* rs2199936、*ABCB1* rs1045642、*SLCO1B1* 521 T>C (rs4149056)、*SLCO1B1* 388A>G (rs2306283)、*SLCO1B1* rs4363657、*SLCO1B3* rs7311358、*SLCO10A1* rs2296651、*CYP2C9* rs1057910、*NR1H4* rs56163822。药效学基因位点为:*HMGCR* rs17238484、*HMGCR* rs12916、*APOE* rs429358、*APOB* rs693。

采用全自动核酸提取仪和基因组 DNA 提取试剂盒提取 DNA。使用核酸浓度测定仪测定 DNA 浓度,浓度低于 20 ng/μL,再次重新提取。通过美国 Sequenom 公司在线软件 Assay Design Suite 设计基因位点的引物,使用 MassArray iPLEX 基因分型质谱仪进行基因型检测。

### 1.5 研究终点

患者冠脉造影前 48 h 内检查血肌酐水平,作为基线值。造影后 48 h 内复查血肌酐,评估造影前后患者的肾功能。研究终点为患者是否发生造影剂相关的急性肾损伤。造影剂相关急性肾损伤的诊断标准参照国际急性肾损伤网络标准<sup>[13]</sup>:血肌酐较基线值升高 0.3 mg/dL (26.5 μmol/L) 以上、血肌酐水平在冠脉造影或经皮冠脉介入术后 6~48 h 升高超过基线值的 50%。

### 1.6 统计学方法

数据分析采用 SAS 9.4 软件(美国 SAS Inst)进行统计分析。分类变量以百分比表示,连续变量以均值和标准差表示;采用  $\chi^2$  检验分析所纳入的位点是否符合 Hardy-Weinberg 平衡;采用 SHEsis (<http://analysis.bio-x.cn>) 进行基因位点的连锁不平衡分析;采用 logistic 回归分析患者的基线资料和基因型对造影剂相关的急性肾损伤事件的影响,将基线资料中对造影剂相关的急性肾损伤有显著影响的因素带入基因型模型中进行校正。

## 2 结果

### 2.1 基线资料

最终研究共纳入 635 例患者,其中男性 471 名,女性 164 名,基线资料见表 1。

表 1 患者的基线特征  
Table 1 Characteristics of patients

| 项目          | n/例或 $\bar{x} \pm s$ | 项目   | n/例或 $\bar{x} \pm s$ |
|-------------|----------------------|--|----------------------|
| 性别          |                      | 血管紧张素转化酶抑制剂  | 284                  |
| 女性          | 164                  | 否  |                      |
| 男性          | 471                  | 是  | 351                  |
| 年龄/岁        | 62.07 ± 10.50        | 钙通道拮抗剂   | 455                  |
| SYNTAX 评分   | 14.19 ± 12.49        | 否  | 180                  |
| 瑞舒伐他汀日剂量/mg |                      | 是  | 288                  |
| 5           | 11                   | 质子泵抑制剂   | 347                  |
| 10          | 557                  | 否  | 24                   |
| 20          | 67                   | 是  | 611                  |
| 基础疾病        |                      | 阿司匹林   | 30                   |
| 心律失常        |                      | 否  | 605                  |
| 否           | 584                  | 是  |                      |
| 是           | 51                   | 检验指标   |                      |
| 糖尿病         |                      | 丙氨酸氨基转移酶/(U·L <sup>-1</sup> )                        | 29.27 ± 18.80        |
| 否           | 503                  | 天冬氨酸氨基转移酶/(U·L <sup>-1</sup> )                       | 31.19 ± 30.87        |
| 是           | 132                  | 血肌酐/(μmol·L <sup>-1</sup> )                          | 88.66 ± 40.28        |
| 心衰          |                      | 肾小球滤过率/(mL·min <sup>-1</sup> ·1.73 m <sup>-2</sup> ) | 98.55 ± 83.96        |
| 否           | 591                  | 肌酸激酶/(U·L <sup>-1</sup> )                            | 146.90 ± 321.49      |
| 是           | 44                   | 肌酸磷酸激酶同工酶/(U·L <sup>-1</sup> )                       | 7.99 ± 11.10         |
| 高血压         |                      | 低密度脂蛋白/(mmol·L <sup>-1</sup> )                       | 2.77 ± 1.13          |
| 否           | 356                  | 高密度脂蛋白/(mmol·L <sup>-1</sup> )                       | 1.00 ± 0.26          |
| 是           | 279                  | 三酰甘油/(mmol·L <sup>-1</sup> )                         | 1.67 ± 1.24          |
| 高血脂         |                      | 胆固醇/(mmol·L <sup>-1</sup> )                          | 4.53 ± 1.45          |
| 否           | 566                  | 脂蛋白/(mg·L <sup>-1</sup> )                            | 275.42 ± 292.45      |
| 是           | 69                   | 载脂蛋白/(g·L <sup>-1</sup> )                            | 1.06 ± 0.27          |
| 用药史         |                      |  |                      |
| β 受体阻滞剂     |                      |  |                      |
| 否           | 86                   |  |                      |
| 是           | 549                  |  |                      |

造影剂相关的急性肾损伤发生率为 4.7%。分析基线资料对造影剂相关性急性肾损伤事件影响，基线资料包括性别、年龄、瑞舒伐他汀日剂量、血浆暴露量、SYNTAX 评分、造影剂的用量、是否合并心律失常、是否合并糖尿病及心衰、患者的肝肾功能、是否合用 β 受体阻滞剂、血管紧张素转化酶抑制剂和钙通道拮抗剂等。采用单因素 Logistic 回归分析基线资料对造影剂相关性肾损害事件的影响。结果显示性别、瑞舒伐他汀的服药剂量、瑞舒伐他汀及其代谢物的血浆暴露量、是否行经皮冠脉介入手术、是否合并糖尿病和心衰对造影剂相关性肾损害的影响 P 值均小于 0.1，将这些因素纳入多元 Logistic 回归模型，P < 0.05 保留在多元 Logistic

回归模型中。结果显示瑞舒伐他汀的服药剂量、瑞舒伐他汀的血浆暴露量、是否合并糖尿病、是否合并心衰显著影响造影剂相关的急性肾损伤的发生，其他基线资料在未发生造影剂相关的急性肾损伤事件组和事件组中均无显著差异<sup>[6]</sup>。

## 2.2 基因多态性对造影剂相关的急性肾损伤事件的影响

经  $\chi^2$  检验，所纳入检测的 15 个位点均符合 Hardy-Weinberg 平衡；经 SHEsis 在线分析结果显示，ABCG2 rs2231142、ABCG2 rs2199936 为强连锁 ( $D' = 0.996$ ,  $r^2 = 0.993$ )，因此后面仅分析 ABCG2 rs2231142 对造影剂相关的急性肾损伤事件的影响。结果见表 2。

表 2 瑞舒伐他汀服药患者基因型对造影剂相关的急性肾损伤事件的影响

Table 2 Effects of genotypes on contrast-associated acute kidney injury on patients who took rosuvastatin

| 基因       | 基因位点       | 基因型   | 对照组携带<br>人数/% | 事件组携带<br>人数/% | 单因素回归                   |       | 多因素回归                   |           |
|----------|------------|-------|---------------|---------------|-------------------------|-------|-------------------------|-----------|
|          |            |       |               |               | OR (95%CI)              | P     | OR (95%CI)              | $P_{adj}$ |
| SLCO1B1  | rs4149056  | TT    | 462 (95.3)    | 23 (4.7)      | 0.926 (0.479~<br>1.789) | 0.220 | 0.868 (0.433~<br>1.737) | 0.688     |
|          |            | CT    | 98 (94.0)     | 6 (6.0)       |                         |       |                         |           |
|          |            | CC    | 43 (97.7)     | 1 (2.3)       |                         |       |                         |           |
|          | rs2306283  | GG    | 348 (94.8)    | 19 (5.2)      | 1.091 (0.528~<br>2.255) | 0.813 | 1.182 (0.542~<br>2.577) | 0.674     |
|          |            | GA    | 220 (96.6)    | 8 (3.4)       |                         |       |                         |           |
|          |            | AA    | 28 (91.6)     | 3 (8.4)       |                         |       |                         |           |
|          | rs4363657  | TT    | 161 (95.4)    | 8 (4.6)       | 1.089 (0.603~<br>1.968) | 0.777 | 1.292 (0.666~<br>2.508) | 0.449     |
|          |            | TC    | 295 (95.4)    | 14 (4.6)      |                         |       |                         |           |
|          |            | CC    | 136 (95.1)    | 7 (4.9)       |                         |       |                         |           |
| SLCO1B3  | rs7311358  | AA    | 302 (93.8)    | 20 (6.2)      | 1.481 (0.744~<br>0.690) | 0.264 | 1.766 (0.811~<br>3.848) | 0.152     |
|          |            | AG    | 227 (97.8)    | 5 (2.2)       |                         |       |                         |           |
|          |            | GG    | 63 (94.2)     | 4 (5.8)       |                         |       |                         |           |
| SLCO10A1 | rs2296651  | GG    | 460 (95.8)    | 20 (4.2)      | 1.656 (0.690~<br>3.101) | 0.364 | 2.920 (0.875~<br>7.934) | 0.136     |
|          |            | GA+AA | 139 (93.3)    | 10 (6.7)      |                         |       |                         |           |
| ABCG2    | rs2231142  | CC    | 282 (96.7)    | 10 (3.3)      | 2.049 (1.185~<br>3.542) | 0.010 | 2.283 (1.247~<br>4.182) | 0.008     |
|          |            | AC    | 264 (96.0)    | 11 (4.0)      |                         |       |                         |           |
|          |            | AA    | 57 (86.9)     | 9 (13.1)      |                         |       |                         |           |
| ABCB1    | rs1045642  | GG    | 236 (97.0)    | 7 (3.0)       | 1.486 (0.867~<br>2.546) | 0.149 | 1.256 (0.709~<br>2.227) | 0.435     |
|          |            | AG    | 285 (94.2)    | 18 (5.8)      |                         |       |                         |           |
|          |            | AA    | 82 (94.1)     | 5 (5.9)       |                         |       |                         |           |
| NR1H4    | rs56163822 | GG    | 474 (95.5)    | 23 (4.5)      | 1.249 (0.483~<br>3.231) | 0.646 | 1.395 (0.504~<br>3.862) | 0.522     |
|          |            | GT+TT | 130 (94.9)    | 7 (5.1)       |                         |       |                         |           |
| CYP2C9   | rs1057910  | AA    | 566 (95.3)    | 28 (4.7)      | 0.568 (0.075~<br>4.313) | 0.585 | 0.485 (0.058~<br>4.074) | 0.505     |
|          |            | CA+CC | 37 (97.4)     | 1 (2.6)       |                         |       |                         |           |
| HMGCR    | rs17238484 | GG    | 250 (94.4)    | 18 (5.6)      | 0.709 (0.351~<br>1.430) | 0.336 | 0.823 (0.394~<br>1.721) | 0.605     |
|          |            | GT    | 239 (95.8)    | 11 (4.2)      |                         |       |                         |           |
|          |            | TT    | 51 (97.4)     | 1 (2.6)       |                         |       |                         |           |
|          | rs12916    | CC    | 194 (94.6)    | 11 (5.4)      | 1.753 (1.026~<br>2.995) | 0.040 | 1.561 (0.873~<br>2.792) | 0.133     |
|          |            | CT    | 296 (96.4)    | 11 (3.6)      |                         |       |                         |           |
|          |            | TT    | 109 (94.0)    | 7 (6.0)       |                         |       |                         |           |
| APOE     | rs429358   | TT    | 504 (95.5)    | 24 (4.5)      | 1.195 (0.434~<br>3.290) | 0.730 | 1.088 (0.368~<br>3.218) | 0.879     |
|          |            | CT+CC | 100 (94.1)    | 6 (5.9)       |                         |       |                         |           |
| APOB     | rs693      | GG    | 538 (96.6)    | 25 (4.4)      | 1.311 (0.441~<br>3.902) | 0.626 | 1.621 (0.514~<br>5.115) | 0.410     |
|          |            | GA+AA | 66 (94.3)     | 4 (5.7)       |                         |       |                         |           |

$P_{adj}$  值为经过服药剂量、是否合并心衰、是否合并糖尿病校正后的  $P$  值

$P_{adj}$  is the  $P$  value after correction for the dose, whether it is combined with heart failure, and whether it is combined with diabetes

结果显示: *ABCG2* 421C>A (rs2231142) CC、AC、AA3 种等位基因在对照组的例数分别为 282、264、57, 造影剂相关的急性肾损伤组的例数分别为 10、11、9, 差异具有统计学意义 (OR: 2.049; 95% CI: 1.185~3.542,  $P=0.010$ ); 将显著影响造影剂相关急性肾损伤组的基线资料瑞舒伐他汀的服药剂量、是否合并糖尿病、是否合并心衰带入模型进行校正后, 差异仍有显著差异 (OR: 2.28; 95% CI: 1.247~4.182,  $P_{adj}=0.008$ )。提示 *ABCG2* 421C>A 为服用瑞舒伐他汀造影患者发生造影剂相关的急性肾损伤事件独立的危险因素, 携带等位基因 A 的患者发生造影剂相关的急性肾损伤事件的风险是非携带者的 2.283 倍。

*HMGCR* rs12916 CC、CT、TT 3 种等位基因在对照组的例数分别为 194、296、109, 造影剂相关的急性肾损伤组的例数分别为 11、11、7, 单因素的回归分析显示其差异具有统计学意义 (OR: 1.753; 95% CI: 1.026~2.995,  $P=0.040$ ), 但经过基线值校正后, 其 (OR: 1.561; 95% CI: 0.873~2.792,  $P_{adj}=0.133$ ), 差异无统计学意义。

其他未发现显著影响服用瑞舒伐他汀造影患者发生造影剂相关的急性肾损伤事件的基因。

### 3 讨论

本研究发现, *ABCG2* rs2231142 等位基因 C 突变为 A 后, 显著增高了服用瑞舒伐他汀的造影患者发生急性肾功能损害的风险。结合之前的研究: *ABCG2* rs2231142 突变显著增高瑞舒伐他汀的血浆暴露量<sup>[8]</sup>, 同时高的血浆暴露量是引起造影剂相关的急性肾损伤发生的危险因素<sup>[6]</sup>, 推测 *ABCG2* rs2231142 可能通过影响瑞舒伐他汀的浓度而影响造影剂相关的急性肾损伤事件的发生。

*ABCG2* 421C>A 对中国人群服用瑞舒伐他汀药动学的影响显著高于 *SLCO1B1* 521 T>C<sup>[7-8]</sup>。*ABCG2* 421C>A 为外显子突变, 含等位基因 421A 的患者, BCRP 蛋白表达量显著低, 导致肠道细胞和肝细胞对瑞舒伐他汀的外排减少而提高药物的体内浓度<sup>[14]</sup>。在本研究中, 其突变率高达 32.1%, 其在亚洲人群中的突变频率明显高于其他人群<sup>[7]</sup>。这提醒服用瑞舒伐他汀的中国人群行冠脉造影时更需警惕造影剂相关的急性肾损伤事件的发生, 特别是服用高剂量瑞舒伐他汀的患者<sup>[15]</sup>。

瑞舒伐他汀对肾功能损害的病理学机制还未明确。目前认为与他汀类药物抑制羟甲戊二酰辅酶

A 后, 甲羟戊酸 (辅酶 Q10 的前体) 合成减少, 导致体内辅酶 Q10 合成减少, 从而影响肾脏细胞线粒体的电子传递功能<sup>[16-17]</sup>。此外, 瑞舒伐他汀的分子结构中的类磺胺基水解后去甲基形成磺胺甲基, 其乙酰化产物在尿中溶解度较小, 易析出结晶在肾小管聚集, 并导致远端小管内涵体酸化障碍, 终致肾小管的蛋白吸收障碍, 形成蛋白尿。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

### 参考文献

- [1] Bedi O, Dhawan V, Sharmap, *et al.* Pleiotropic effects of statins: New therapeutic targets in drug design [J]. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol*, 2016, 389(7): 695-712.
- [2] Teshima C A, Watanabe M, Nakamara S H *et al.* Renoprotective effect of statin: A ischemia-reperfusion animal model [J]. *Rev Bras Ter Intensiva*, 2010, 22(3): 245-249.
- [3] Leve I, Kornowski R, Vaknin-assa H, *et al.* Effect of previous treatment with statins on outcome of patients with ST-segment elevation myocardial infarction treated with primary percutaneous coronary intervention [J]. *Am J Cardiol*, 2009, 103(2): 165-169.
- [4] Billings F T, Hendricks P A, Schilocrout J S, *et al.* High-dose perioperative atorvastatin and acute kidney injury following cardiac surgery: A randomized clinical trial [J]. *JAMA*, 2016, 315(9): 877-888.
- [5] Park J H, Shim J K, Song J W, *et al.* Effect of atorvastatin on the incidence of acute kidney injury following valvular heart surgery: A randomized, placebo-controlled trial [J]. *Intensive Care Med*, 2016, 42(9): 1398-1407.
- [6] Cai L Y, Bai X, Lei H P, *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.
- [7] White C M. A review of the pharmacologic and pharmacokinetic aspects of rosuvastatin [J]. *J Clin Pharmacol*, 2002, 42(9): 963-970.
- [8] Bai X, Zhang B, Wang P, *et al.* Effects of *SLCO1B1* and *GATM* gene variants on rosuvastatin-induced myopathy are unrelated to high plasma exposure of rosuvastatin and its metabolites [J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2019, 40(4): 492-499.
- [9] Kitamura S, Maeda K, Wang Y, *et al.* Involvement of multiple transporters in the hepatobiliary transport of rosuvastatin [J]. *Drug Metab Dispos*, 2008, 36(10): 2014-2023.
- [10] 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.
- [11] 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.
- [12] Birmingham B K, Bujac S R, Elsbey 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.
- [13] Mehat R L, Kellum J A, Shah S V, *et al*. Acute kidney injury network: Report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury [J]. *Crit Care*, 2007, 11(2): R31.
- [14] 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.
- [15] Mithani S, Kuskowski M, Slinin Y, *et al*. Dose-dependent effect of statins on the incidence of acute kidney injury after cardiac surgery [J]. *Ann Thorac Surg*, 2011, 91(2): 520-525.
- [16] Dormuth C R, Hemmelrarn B R, Paterson J M, *et al*. Use of high potency statins and rates of admission for acute kidney injury: Multicenter, retrospective observational analysis of administrative databases [J]. *BMJ*, 2013, 346f880.
- [17] Nasri H, Hasanpour Z, Nematbakhah, *et al*. The effect of the various doses of atorvastatin on renal tubular cells; an experimental study [J]. *J Nephrothol*, 2016, 5(3): 111-115.

【责任编辑 解学星】