

不同基因多态性对他汀类药物影响的研究进展

许娇娇, 郭珊珊, 宗传杰, 王淑梅*

沧州市人民医院 药学部, 河北 沧州 061000

摘要: 他汀类药物是目前临床应用最广泛的降脂药物, 为心血管疾病的一级、二级预防的基石。他汀类药物为羟基-甲基戊二酰辅酶 A 还原酶抑制剂, 可以显著降低血清总胆固醇、低密度脂蛋白胆固醇、三酰甘油水平, 同时可轻度升高高密度脂蛋白胆固醇水平。目前研究的参与他汀类药物代谢的酶、转运蛋白、受体等基因多态性对他汀类药物安全性、不良反应有重要影响。阐述遗传因素载脂蛋白 E、SLCO1B1、ATP 结合盒转运蛋白 B1、ABCG2、CYP、3-羟基-3-甲基戊二酰辅酶 A 还原酶基因等相关基因多态性对他汀类药物疗效和安全性的影响, 为他汀类药物的个体化用药提供参考依据。

关键词: 他汀类药物; 基因多态性; 载脂蛋白 E; 3-羟基-3-甲基戊二酰辅酶 A 还原酶基因; 总胆固醇; 疗效; 安全性

中图分类号: R968 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2022)11-2647-06

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2022.11.039

Research progress on effect of different gene polymorphisms on statins

XU Jiao-jiao, GUO Shan-shan, ZONG Chuan-jie, WANG Shu-mei

Department of Pharmacy, Cangzhou People's Hospital, Cangzhou 061000, China

Abstract: Statins are the most widely used lipid-lowering drugs in clinical practice, and are the cornerstone of primary and secondary prevention of cardiovascular disease. Statins are hydroxymethylglutaryl coenzyme A reductase inhibitors, which can significantly reduce serum total cholesterol (TC), low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C), and triacylglycerol (TG) levels, and slightly increase high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C) levels. The genetic polymorphisms of enzymes, transporters, receptors and other genes involved in the metabolism of statins currently studied play an important role in safety and adverse reactions of statins. This article describes the influence of genetic factors such as ApoE gene, SLCO1B1 gene, ABCB1 gene, ABCG2 gene, CYP family gene, HMGCR gene, and other related gene polymorphisms on the efficacy and safety of statins, providing a reference for the individualized use of statins.

Key words: statins; gene polymorphism; ApoE; HMGCR; TC; efficacy; safety

心血管疾病是目前我国人群致死的主要原因, 其中血脂异常是导致动脉粥样硬化性心血管疾病的重要危险因素, 特点为总胆固醇(TC)升高或低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)升高, 降低 LDL-C 水平可明显降低动脉粥样硬化性心血管疾病的发病率^[1]。《中国成人血脂异常防治指南(2016 年修订版)》报道, 中国人群高脂血症患病率呈逐渐上升趋势, LDL-C 为首要的降低血脂水平的干预靶点^[2]。他汀类药物是目前临床应用最广泛的降脂药物, 为心血管疾病的一级、二级预防的基石^[3]。他汀类药物为羟基-甲基戊二酰辅酶 A (HMG-CoA) 还原酶

抑制剂, 可以显著降低血清 TC、LDL-C、三酰甘油(TG)水平, 同时可轻度升高高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)水平^[4]。他汀类药物在临床使用中疗效和安全性具有明显的个体差异, 可能与患者的基因多态性相关^[5]。目前研究的参与他汀类药物代谢的酶、转运蛋白、受体等基因多态性对他汀类药物安全性、不良反应有重要影响。本文阐述遗传因素载脂蛋白 E (ApoE)、SLCO1B1、ATP 结合盒转运蛋白 B1 (ABCB1)、ABCG2、CYP、3-羟基-3-甲基戊二酰辅酶 A 还原酶(HMGCR)等相关基因多态性对他汀类药物疗效和安全性的影响, 为他汀类药物的

收稿日期: 2022-08-08

基金项目: 河北省医学科学研究课题计划项目(20220310)

作者简介: 许娇娇, 女, 主管药师, 硕士, 主要从事精准用药研究。E-mail: xujiao327@163.com

*通信作者: 王淑梅, 女, 主任药师, 硕士, 主要从事药事管理研究。E-mail: wangshumei2000@163.com

个体化用药提供参考依据。

1 ApoE 基因多态性

他汀类药物受到药物在体内吸收、分布、代谢、排泄的影响^[6]。ApoE 为人外源性 TC 和内源性 TG 的重要转运蛋白^[7]，是由 299 个氨基酸残基组成的多肽链，作为配体与低密度脂蛋白 (LDL) 受体结合，控制乳糜微粒和极低密度脂蛋白在肝脏的摄取，起到降血脂的作用^[8-9]。ApoE 基因具有 3 种等位基因 (E2、E3、E4)，分别组合形成 6 种不同的表型：E2/E2、E2/E3、E3/E3、E2/E4、E3/E4 和 E4/E4，根据上述基因表型不同可分为 E2 型 (E2/E2、E2/E3)、E3 型 (E3/E3、E2/E4)、E4 型 (E3/E4、E4/E4)^[10]。研究发现，在 4 193 例心脑血管病患者中，ApoE 基因多态性中 E3 等位基因出现频率最

高，为 82.71%，E2、E4 等位基因仅分别为 7.73%、9.56%，基因表型 E3/E3 类型最常见，占比可达 68.57%^[11]。杜海燕等^[12]提出 E4 基因型的 TC、TG 水平显著高于 E3/E3，且血脂异常患者 E4 等位基因分布频率略高于正常人群。姚琼等^[13]发现在研究人群中，ApoE 中 E2 型的 TC、LDL-C 的水平最低，而 E4 型的 TC、LDL-C 的水平最高，并且他汀类药物对 E3/E3 基因型治疗的效果好，对 E3/E4 基因型治疗的效果差，E4 等位基因在他汀类药物治疗的低疗效组别中检出率高。Jabr 等^[14]研究发现，E4 型携带者对他汀类药物的反应明显低于 E3、E2 型携带者。综上所述，E4 基因型可能相对 E2、E3 基因型对他汀类药物的降脂效果较差。他汀类药物基于 ApoE 基因多态性的用药调整见表 1。

表 1 他汀类药物个体化用药建议 (ApoE 基因多态性)

Table 1 Recommendations for individualized use of statins (ApoE gene polymorphism)

基因型	分型	表型	个体化用药建议
ApoE2 型	E2/E2	他汀类药物的治疗效果最明显 ^[13-14]	优先使用他汀类药物
	E2/E3		
ApoE3 型	E3/E3	他汀类药物的治疗效果较好 ^[12-14]	可使用他汀类药物
	E2/E4		
ApoE4 型	E3/E4	他汀类药物的治疗效果欠佳 ^[12-14]	不建议使用他汀类药物
	E4/E4		

2 SLCO1B1 基因多态性

SLCO1B1 基因位于 12 号染色体，编码有机阴离子转运体 1B1 (OATP1B1)，OATP1B1 可将血液中的他汀类药物运送至肝脏发挥药效，未进入肝脏的他汀类药物则进入体循环，分布在包括肌肉组织的多种组织中^[15]。SLCO1B1 基因具有多种单核苷酸多态性 (SNP)，常见的 SNP 为 388 A>G 和 521 T>C；根据基因型可以分为 3 类：I 类正常代谢型 (*1a/*1a、*1a/*1b、*1b/*1b)、II 类中间代谢型 (*1a/*5、*1a/*15、*1b/*15) 和 III 类弱代谢型 (*5/*5、*5/*15、*15/*15)。SLCO1B1 基因突变可引起 OATP1B1 转运功能降低，肝脏摄取他汀类药物能力减弱，造成他汀类药物血药浓度升高，增加肌病的发生风险^[16]。有研究发现，等位基因 SLCO1B1*1b (388 A>G) 突变最常见，突变率为 63.2%，SLCO1B1*5 (521 T>C) 位点的突变率为 11.3%^[17]。Carr 等^[18]强调了 SLCO1B1 521 T>C 等位基因可作

为他汀类药物引起肌病的一种可复制的遗传风险因素，携带 C 等位基因的个体患肌病的风险增加。刘龙梅等^[19]在研究过程中发现 SLCO1B1 521 TT、TC、CC 3 种基因型的肌病不良反应 (肌痛) 发生频率分别为 2.7%、17.9%、25.0%，即 CC、TC 发生肌痛风险的几率明显增加。张丹等^[20]研究也指出 SLCO1B1 521 T>C 的 CC、TC 突变基因型中肌酸激酶升高人数占比显著多于野生基因型 TT，且发现 SLCO1B1 388 A>G 可影响瑞舒伐他汀的调脂疗效，突变型 GG、AG 患者服用瑞舒伐他汀能更好地降低心血管疾病风险。白颖等^[21]研究发现 SLCO1B1 521 T>C、388 A>G 基因多态性对阿托伐他汀的降脂疗效无显著影响。因此，SLCO1B1 对他汀类药物的调脂作用尚无定论，但 SLCO1B1 521 T>C 等位基因突变增加了患者发生肌病的风险，使用他汀类药物时应及时调整剂量。他汀类药物基于 SLCO1B1 基因多态性的用药调整见表 2。

表 2 他汀类药物个体化用药建议 (SLCO1B1 基因多态性)

Table 2 Recommendations for individualized use of statins (SLCO1B1 gene polymorphism)

基因型	521 T>C	388 A>G	代谢类型	表型	个体化用药建议
*1a/*1a	TT	AA	I 类正常代谢型	他汀类药物发生肌病风险最低 ^[19-20]	常规剂量使用他汀类药物
*1a/*1b	TT	AG			
*1b/*1b	TT	GG			
*1a/*5	TC	AA	II 类中间代谢型	他汀类药物发生肌病风险较高 ^[18-20]	减少他汀类药物使用剂量
*1a/*15	TC	AG			
*1b/*15	TC	GG			
*5/*5	CC	AA	III 类弱代谢型	他汀类药物发生肌病风险明显增高 ^[18-20]	大幅度减少他汀类药物使用剂量
*5/*15	CC	AG			
*15/*15	CC	GG			

3 ABC 基因多态性

ABCB1 为跨膜蛋白, 可利用 ATP 的供能作用与其结合的药物或化学物质等底物主动泵出细胞外。他汀类药物通过外排转运蛋白从肝细胞中清

除, 外排转运蛋白主要包括多药耐药基因 1 (MDR1) 和乳腺癌耐药蛋白 (BCRP), 分别由 ABCB1 基因和 ABCG2 基因编码 (表 3), 上述基因多态性的改变, 可影响他汀类药物的临床疗效性和安全性^[22]。

表 3 他汀类药物 ABC 基因多态性

Table 3 ABC gene polymorphisms of statins

基因	SNP	他汀种类	他汀作用反应或临床结局
ABCB1	2677 G>T/A	阿托伐他汀、瑞舒伐他汀	TT 基因型患者选用瑞舒伐他汀降脂疗效明显优于阿托伐他汀, GA 基因型可增加阿托伐他汀的调脂疗效 ^[26-27]
	3435 C>T	阿托伐他汀、瑞舒伐他汀、辛伐他汀	CC 和 CT 基因型, 对他汀类药物降低 LDL-C 和升高 HDL-C 有明显影响 ^[28]
	1236 C>T	阿托伐他汀	CC 和 CT 基因型服用阿托伐他汀后 LDL-C 显著降低 ^[27]
ABCG2	421 C>A	阿托伐他汀、瑞舒伐他汀	携带等位基因 A 者可显著增加瑞舒伐他汀的血浆暴露量, CC 及 CA 基因型服用阿托伐他汀后 LDL-C 显著下降 ^[27, 31]

3.1 ABCB1 基因多态性

P-糖蛋白 (P-gp) 又称 MDR1, 是由位于 7 号染色体的 ABCB1 基因编码的细胞膜上的转运糖蛋白, 广泛分布于小肠、肝脏、血脑屏障等膜系统, 为特异性药物的外排泵, 可降低药物吸收, 影响药物的生物利用度^[23]。MDR1 有多个 SNP, 其中 2677 G>T/A、3435 C>T、1236 C>T 等对 P-gp 影响较大, 上述基因变异可降低转运蛋白的活性, 使他汀类药物在血液和肝外组织中的浓度增加^[24]。姚彩霞等^[25]Meta 分析中纳入 10 项独立研究共涵盖患者数 3 088 例, 发现 ABCB1 2677 G>T/A 各基因型人群的血脂 TC、TG、LDL-C、HDL-C 水平差异无统计学意义, 也未发现 ABCB1 2677 G>T/A 基因多态性与他汀类药物降脂疗效存在相关性。汪宝军等^[26]

提出瑞舒伐他汀和阿托伐他汀降脂疗效与 ABCB1 2677 G>T 基因多态性存在相关性, ABCB1 2677 TT 基因型患者使用瑞舒伐他汀的降脂疗效明显优于阿托伐他汀。李师承等^[27]发现在 ABCB1 2677 GA 基因型冠心病患者中, 阿托伐他汀治疗后 TC、LDL-C 水平显著降低, 证实 ABCB1 2677 GA 基因型可增加阿托伐他汀的降脂效果。ABCB1 3435 C>T 的等位基因有种族差异, 中国汉族人群中 3435 C>T 突变等位基因的发生频率为 44%, 远大于黑种人群的 16%。研究发现 ABCB1 3435 C>T 的 CC、CT 基因型相较于 TT 基因型, 对他汀类药物降低 LDL-C 和升高 HDL-C 有明显影响^[28]。田华等^[29]系统评价中尚不能认为 ABCB1 3435 C>T 基因多态性与中国人群中他汀类药物疗效有关联, 这一研究与国

外文献报道的 MDR1 多态性对他汀类药物的疗效无显著影响的观点一致^[30]。国内外对 ABCB1 基因多态性的研究多集中在 3435 C>T、2677 G>T 位点,而对 1236 C>T 位点研究较少,研究发现 1236 C>T 基因突变可能影响阿托伐他汀的降脂疗效,CC 和 CT 基因型的冠心病人群服用阿托伐他汀后 LDL-C 显著降低^[27]。因此 ABCB1 基因多态性对他汀类药物的影响尚有待商榷,需进一步研究。

3.2 ABCG2 基因多态性

ABCG2 转运体又称乳腺癌耐药蛋白(BCRP),可转运包括调脂药物的多种物质,ABCG2 基因突变可能改变患者的他汀类药物的药动学,从而影响药物的疗效和引发不良反应。ABCG2 有多个突变基因位点,基因多态性与其相对应编码的蛋白表达功能有关,目前对于 ABCG2 的基因多态性相关研究多集中在 ABCG2 421 C>A 上。已有研究表明,ABCG2 421 C>A 携带等位基因 A 的人群诱发造影剂有关急性肾损伤的风险显著增加,推测该突变可

显著增高瑞舒伐他汀的血浆暴露量,即证实 ABCG2 可影响瑞舒伐他汀的血药浓度^[31]。李师承等^[27]提出 ABCG2 421 CC、CA 基因型的冠心病人群服用阿托伐他汀后 LDL-C 显著下降,AA 基因型人群血脂变化未见统计学差异,即 ABCG2 421 C>A 基因突变影响了阿托伐他汀的药动学,从而降低阿托伐他汀的疗效。提示 ABCG2 421 C>A 等位基因可能影响他汀类药物的血药浓度,从而影响其药效。

4 CYP 家族基因多态性

CYP 是存在肝脏中的混合功能氧化酶,参与药物 I 相代谢,在药物代谢方面占据重要地位,可介导大多数药物代谢、催化胆固醇合成等许多反应。CYP 是大部分他汀类药物的代谢酶,可影响他汀类药物的代谢,有多种亚型,其中可能影响他汀类药物代谢的关键酶有 CYP3A4、CYP2D6、CYP2C9(表 4),均为细胞色素 P450 超家族成员^[32]。CYP 基因的遗传多态性可影响他汀类药物的代谢,导致血脂水平的个体间差异。

表 4 他汀类药物 CYP 家族基因多态性

Table 4 Gene polymorphisms of the CYP family of statins

基因	SNP	他汀种类	他汀作用反应或临床结局
CYP3A4	*1G (20230 G>A)	阿托伐他汀	*1G 突变可使阿托伐他汀调脂效果降低 ^[34]
	*1B(290 A>G)	阿托伐他汀、辛伐他汀	服用阿托伐他汀和辛伐他汀,突变 G 等位基因者比 AA 野生基因型者发生不良反应风险低 ^[35]
	*22(15389 C>T)	辛伐他汀	*22 突变可降低 CYP3A4 酶活性,增强辛伐他汀降脂疗效 ^[34]
CYP2D6	*5	洛伐他汀	突变型(wt/*10、*10/*10、*10/*5、*5/*5)与洛伐他汀药时曲线下面积(AUC)增加、表观清除率(CI/F)降低存在相关性 ^[37]
	*10		
	*41	辛伐他汀	*41/*41 基因型可使辛伐他汀 AUC 增加约 260% ^[36]
CYP2C9	*3(1075 A>G)	氟伐他汀	*3/*3 型患者服用氟伐他汀,血浆峰浓度明显增高,不良反应风险加大 ^[32]

4.1 CYP3A4 基因多态性

已有研究表明洛伐他汀、辛伐他汀、阿托伐他汀主要经肝药酶 CYP3A4 代谢^[33]。目前认为,CYP3A4 *1G、*1B、*22 基因位点可能与他汀类药物的代谢相关。CYP3A4 *1G(20230 G>A)位点突变频率亚洲人群较高,中国人群约 24.9%含此突变,是目前 CYP3A4 基因位点上突变频率最高的位点,可影响阿托伐他汀的调脂效果^[34]。据报道 CYP3A4 *1B(290 A>G)和*22(15389 C>T)与辛伐他汀和阿托伐他汀的降脂反应相关^[35],但这两种等位基因突变都较罕见,故研究相对较少。因此,CYP3A4 可

能影响他汀的降脂作用,但仍需进一步证实。

4.2 CYP2D6 基因多态性

CYP2D6 有多个基因突变位点,研究较多的为 *5、*10、*41 位点,上述等位基因突变引起 CYP2D6 代谢表型的改变。等位基因 CYP2D6 *10 是东方人 CYP2D6 代谢酶活性减弱的主要原因,突变频率可占到 50%^[35]。CYP2D6 *41/*41 基因型可使辛伐他汀的 AUC 增加约 260%^[36]。据报道 CYP2D6 的缺陷性等位基因患者服用辛伐他汀后易产生腹泻、头痛等不良反应,证实 CYP2D6 对预测辛伐他汀的不良反应有一定作用^[32]。CYP2D6 对他汀类药物影响

的研究以辛伐他汀为主,其余他汀类药物的研究较少。1项研究发现,CYP2D6突变基因型(CYP2D6 wt/*10、CYP2D6 *10/*10、CYP2D6 *10/*5、CYP2D6 *5/*5)与洛伐他汀AUC增加、Cl/F降低存在相关性^[37]。综上认为CYP2D6与他汀类药物的降脂疗效和不良反应可能存在相关性,尤其对辛伐他汀影响的相关性较大。

4.3 CYP2C9 基因多态性

当前认为CYP2C9是氟伐他汀的主要代谢酶,其余他汀与CYP2C9基因多态性的相关性研究较少。CYP2C9含有*1、*2、*3共3个基因位点,其中*3(1075 A>G)等位基因是中国人突变频率最高的位点,占2%~3%。服用氟伐他汀的CYP2C9 *3/*3型患者的血浆峰浓度明显增高,不良反应发生风险加大,应减量使用氟伐他汀^[32]。综上认为CYP2C9是氟伐他汀相关的代谢酶,可影响其安全性,但尚不能充分证明氟伐他汀的降脂疗效主要与CYP2C9基因相关。

5 HMGCR 基因多态性

HMGCR是他汀类药物抑制内源性胆固醇合成的限速酶,也是他汀类药物的靶点,其基因多态性可能影响个体的他汀类药物治疗效果和血脂水平差异。有研究指出rs3846662(A>G)等位基因可导致HMGCR活性降低和他汀类药物的反应性降低^[38]。而另1项研究也发现HMGCR等位基因rs3846662(A>G)、rs12916(T>C)对汉族和维吾尔族脑梗死患者服用阿托伐他汀疗效无影响^[39]。故HMGCR基因多态性对他汀类药物降脂疗效的影响尚有争议,需待进一步验证。

6 结语

他汀类药物在体内摄取、转运、排泄的过程影响其有效性和安全性,其中基因多态性可引起他汀类药物血药浓度的改变,从而造成他汀类药物临床使用的个体差异。本文主要阐述了ApoE基因、SLCO1B1基因、ABCB1基因、ABCG2基因、CYP家族基因、HMGCR基因等相关不同基因多态性对他汀类药物疗效和安全性的影响,研究结论尚有争议,其中ApoE基因、SLCO1B1基因多态性与他汀的降脂作用和不良反应具有明显相关性。因与他汀类药物相关的代谢酶、转运蛋白和受体并不单一,机制较为复杂,现阶段的许多研究缺乏上述基因多态性对药动学、药效学影响的联合研究,需系统探索影响他汀类药物疗效和不良反应的多个基因多

态性与他汀类药物的关系,未来仍需更大规模的临床研究来加以验证。相信随着他汀类药物基因检测技术的不断成熟,探究出更多、更全面的基因多态性对他汀类药物的有效性和安全性的影响,实现临床他汀类药物的精准用药。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 张强. ApoE 基因多态性与两种他汀类药物降脂疗效的关系 [J]. 检验医学与临床, 2022, 19(7): 953-956.
- [2] 中国成人血脂异常防治指南修订联合委员会. 中国成人血脂异常防治指南(2016 年修订版) [J]. 中华健康管理学杂志, 2017, 11(1): 7-28.
- [3] Almeida S O, Budoff M. Effect of statins on atherosclerotic plaque [J]. *Trends Cardiovasc Med*, 2019, 29(8): 451-455.
- [4] 陈焱, 李清. 他汀类药物诱导的肌毒性与临床合理用药 [J]. 中国临床新医学, 2021, 14(10): 964-969.
- [5] 刘艳辉, 董婧, 陆燕, 等. SLCO1B1 521 T>C 和 APOE 基因多态性对阿托伐他汀调脂疗效及安全性的影响 [J]. 药学实践杂志, 2021, 39(3): 245-248.
- [6] 王婵娟, 郝志敏, 熊三军, 等. ApoE 基因多态性对急性缺血性脑卒中患者他汀疗效的影响 [J]. 中国医药科学, 2020, 10(23): 230-232.
- [7] Zurnic I, Djuric T, Koncar I, et al. Apolipoprotein E gene polymorphisms as risk factors for carotid atherosclerosis [J]. *Vojnosanit Pregl*, 2014, 71(4): 362-367.
- [8] 王仲朝, 李军, 刘龙梅, 等. SLCO1B1/ApoE 基因多态性与瑞舒伐他汀疗效及安全性的相关性研究 [J]. 国际生物医学工程杂志, 2016, 39(6): 358-361.
- [9] Baptista R, Rebelo M, Decqmota J, et al. Apolipoprotein E epsilon-4 polymorphism is associated with younger age at referral to a lipidology clinic and a poorer response to lipid-lowering therapy [J]. *Lipids Health Dis*, 2011, 10(1): 48.
- [10] 谢骊, 洪茂, 刘涛, 等. 高脂血症患者 SLCO1B1 和 ApoE 基因多态性分析及其与患者血脂水平的相关性探究 [J]. 标记免疫分析与临床, 2019, 26(10): 1723-1728.
- [11] 何莎, 苟东芸, 王文远, 等. 河北地区汉族心脑血管病患者 ApoE 和 SLCO1B1 基因多态性分析 [J]. 中国现代神经疾病杂志, 2021, 21(5): 400-405.
- [12] 杜海燕, 缪阳, 张婷, 等. ApoE 基因多态性对瑞舒伐他汀疗效的影响 [J]. 药学与临床研究, 2021, 29(1): 47-49.
- [13] 姚琼, 郑炎焱, 吴曙智, 等. ApoE 基因多态性与高脂血症患者降脂疗效的相关性 [J]. 浙江医学, 2019, 41(14): 1505-1507.
- [14] Jabr R, Gharaibeh M, Zayed A A, et al. The association

- between apolipoprotein E polymorphism and response to statins in group of hyperlipidemic patients [J]. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets*, 2021, 21(4): 720-725.
- [15] 韩勇军, 张亚威, 高伟, 等. 郑州地区 SLCO1B1 和 ApoE 基因多态性分布情况 [J]. 心脏杂志, 2022, 34(1): 44-48.
- [16] 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.
- [17] 智丽霞, 王康, 杨慧宇. SLCO1B1 基因多态性分析及其临床意义 [J]. 中国医药, 2022, 17(6): 899-902.
- [18] Carr D F, Francis B, Jorgensen A L, et al. Genomewide association study of statin-induced myopathy in patients recruited using the UK clinical practice research datalink [J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2019, 106(6): 1353-1361.
- [19] 刘龙梅, 王仲朝, 张颖, 等. SLCO1B1 521T>C/ApoE 基因多态性对阿托伐他汀临床应用的研究 [J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2020, 18(2): 303-306.
- [20] 张丹, 辛文好, 杜雯雯, 等. SLCO1B1 和 APOE 基因多态性对瑞舒伐他汀调脂疗效及不良反应的影响 [J]. 中国新药与临床杂志, 2020, 39(1): 31-36.
- [21] 白颖, 史旭波, 王建旗, 等. SLCO1B1 521T>C 和 388A>G 基因多态性对冠心病患者阿托伐他汀降脂疗效的影响 [J]. 中国药物应用与监测, 2021, 18(3): 143-146.
- [22] 张筱璇, 安鹏姣, 朱曼. 阿托伐他汀疗效及安全性相关基因多态性的研究进展 [J]. 临床药物治疗杂志, 2020, 18(4): 21-25.
- [23] Alam A, Kowal J, Broude E, et al. Structural insight into substrate and inhibitor discrimination by human P-glycoprotein [J]. *Science*, 2019, 363(6428): 753-756.
- [24] du Souich P, Roederer G, Dufour R. Myotoxicity of statins: Mechanism of action [J]. *Pharmacol Ther*, 2017, 175: 1-16.
- [25] 姚彩霞, 邢后彬, 徐霁. ABCB1 基因 G2677T/A 多态性与血脂水平及他汀类药物降脂效应关系的 Meta 分析 [J]. 安徽医药, 2020, 24(3): 551-556.
- [26] 汪宝军, 张莉蓉. 瑞舒伐他汀和阿托伐他汀的降脂疗效与 ABCB1 基因多态性的相关性 [J]. 中国临床药理学杂志, 2021, 30(3): 178-181.
- [27] 李师承, 施莹, 石磊, 等. 阿托伐他汀药物基因多态性对冠心病调脂治疗的影响 [J]. 临床心血管病杂志, 2020, 36(2): 124-128.
- [28] Su J, Xu H, Yang J, et al. ABCB1 C3435T polymorphism and the lipid-lowering response in hypercholesterolemic patients on statins: a meta-analysis [J]. *Lipids Health Dis*, 2015, 14: 122.
- [29] 田华, 张询研, 柳芳, 等. ABCB1 C3435T 多态性与中国人群中他汀类药物疗效关系的系统评价 [J]. 中国药理学杂志, 2017, 52(12): 1083-1088.
- [30] Sivkov A, Chernus N, Gorenkov R, et al. Relationship between genetic polymorphism of drug transporters and the efficacy of rosuvastatin, atorvastatin and simvastatin in patients with hyperlipidemia [J]. *Lipids Health Dis*, 2021, 20(1): 1-9.
- [31] 白雪, 刘菊娥, 严春宏, 等. 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 [J]. 现代药物与临床, 2022, 37(1): 64-69.
- [32] 高洋洋, 樊萍, 黄跃洲, 等. 他汀类药物代谢相关基因多态性与其不良反应发生的相关性 [J]. 中国医院药理学杂志, 2018, 38(3): 280-284.
- [33] Ahangari N, Doosti M, Mobarhan M G, et al. Personalized medicine in hypercholesterolemia: The role of pharmacogenetics in statin therapy [J]. *Ann Med*, 2020, 52(8): 462-470.
- [34] 蔡晓彤, 游璎琦, 杨欣. 他汀类药物个体化用药研究进展 [J]. 实用药物与临床, 2021, 24(10): 950-955.
- [35] Hirota T, Fujita Y, Ieiri I. An updated review of pharmacokinetic drug interactions and pharmacogenetics of statins [J]. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*, 2020, 16(9): 809-822.
- [36] Choi H Y, Bae K S, Cho S H, et al. Impact of CYP2D6, CYP3A5, CYP2C19, CYP2A6, SLCO1B1, ABCB1, and ABCG2 gene polymorphisms on the pharmacokinetics of simvastatin and simvastatin acid [J]. *Pharmacogenet Genom*, 2015, 25(12): 595-608.
- [37] Guan Z, Wu K, Li R, et al. Pharmacogenetics of statins treatment: Efficacy and safety [J]. *J Clin Pharm Ther*, 2019, 44(6): 858-867.
- [38] Cano-Corres R, Candás-Estébanez B, Padró-Miquel A, et al. Influence of 6 genetic variants on the efficacy of statins in patients with dyslipidemia [J]. *J Clin Lab Anal*, 2018, 32(8): e22566.
- [39] Yue Y H, Bai X D, Zhang H J, et al. Gene polymorphisms affect the effectiveness of atorvastatin in treating ischemic stroke patients [J]. *Cell Physiol Biochem*, 2016, 39(2): 630-638.