• 临床基础 •

血脂异常患者 *ApoE* 和 *SLCO1B1* 基因多态性与阿托伐他汀调脂治疗后血脂和肝功能的相关性

许娇娇, 尹忠鹏, 王淑梅*, 张晨涛, 王一鑫, 王娜
沧州市人民医院 药学部, 河北 沧州 061000

摘要: 目的 研究血脂异常患者载脂蛋白 (*ApoE*)、有机阴离子转运蛋白家族成员 1B1 (*SLCO1B1*) 基因多态性与阿托伐他汀调脂治疗后血脂、肝功能的相关性。方法 选取 2020 年 1 月—2023 年 9 月就诊于沧州市人民医院的 128 例高脂血症患者, 阿托伐他汀治疗至少 4 周, 检测 *ApoE*、*SLCO1B1* 基因和血脂、肝功能指标, 分析其因型与调脂疗效、肝功能指标关系。结果 阿托伐他汀治疗后, *ApoE* 基因表型 E2 组三酰甘油 (TG)、高密度脂蛋白胆固醇 (HDL-C) 水平均较治疗前改善, E3 组总胆固醇 (TC)、HDL-C、低密度脂蛋白胆固醇 (LDL-C) 水平均较治疗前改善, E4 组 HDL-C 水平均较治疗前改善, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。治疗后, *ApoE* 基因表型各组丙氨酸转氨酶 (ALT) 差异无统计学意义, 仅 E3 组谷氨酰转氨酶 (GGT) 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。阿托伐他汀治疗后, *SLCO1B1* 基因表型 I 型的 TC、TG、HDL-C、LDL-C 均较治疗前改善, II 型 HDL-C 较治疗前改善, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。治疗后, *SLCO1B1* 基因表型各组 ALT、GGT 差异无统计学意义。结论 临床使用阿托伐他汀时, 可检测 *ApoE*、*SLCO1B1* 基因多态性评估降脂疗效, 实现阿托伐他汀个体化用药。关键词: 阿托伐他汀; 血脂异常; *ApoE* 基因; *SLCO1B1* 基因; 血脂; 肝功能

中图分类号: R972 文献标志码: A 文章编号: 1674-5515(2024)03-0615-06

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2024.03.011

Correlation between *ApoE* and *SLCO1B1* gene polymorphisms and blood lipids and liver function of patients with dyslipidemia after atorvastatin lipid-lowering therapy

XU Jiaojiao, YIN Zhongpeng, WANG Shumei, ZHANG Chentao, WANG Yixin, WANG Na
Department of Pharmacy, Cangzhou People's Hospital, Cangzhou 061000, China

Abstract: Objective To investigate the association of *ApoE* and *SLCO1B1* polymorphism with lipid and liver function in patients with dyslipidemia after lipid-lowering with atorvastatin. **Methods** A total of 128 patients with dyslipidemia in Cangzhou People's Hospital from January 2020 to September 2023 were collected. The patient received at least 4 weeks of atorvastatin therapy. *ApoE* genes, *SLCO1B1* genes, blood lipids, and liver function indicators were detected. The relationship between their genotype and lipid-lowering efficacy, as well as liver function indicators was evaluate. **Results** After atorvastatin treatment, the levels of TG and HDL-C of *ApoE* gene phenotype in E2 group, the levels of TC, HDL-C, LDL-C, and LDL-C in E3 group, and the levels of HDL-C in E4 group were improved compared with before treatment, and the difference was statistically significant ($P < 0.05$). After treatment, there was no statistically significant difference in ALT among *ApoE* gene phenotype groups, while only the difference in GGT of E3 group was statistically significant ($P < 0.05$). After atorvastatin therapy, TC, TG, HDL-C, and LDL-C of *SLCO1B1* gene phenotype I improved compared to before treatment, while HDL-C of *SLCO1B1* gene phenotype II improved compared to before treatment, with statistical significance ($P < 0.05$). After treatment, there was no statistically significant difference in ALT and GGT among the *SLCO1B1* gene phenotype groups. **Conclusion** In the clinical application of statins, the lipid-lowering efficacy can be evaluated by detecting *APOE* and *SLCO1B1* gene polymorphisms, and the individualized use of atorvastatin can be realized.

Key words: atorvastatin; dyslipidemia; *ApoE* gene; *SLCO1B1* gene; blood lipid; liver function

收稿日期: 2023-10-19

基金项目: 河北省医学科学研究课题 (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

高脂血症已成为目前严重危害人们健康的高发性疾病^[1]，而他汀类药物作为羟甲戊二酰辅酶 A 还原酶抑制剂可阻断细胞内羟甲戊酸的代谢过程，反射性造成细胞膜表面的低密度脂蛋白胆固醇受体数量、活性增加，使血清胆固醇清除量增加而水平降低，是当前应用最广泛的调脂类药物^[2-3]。他汀类药物分为天然和人工合成化合物，辛伐他汀、普伐他汀、洛伐他汀为天然化合物，阿托伐他汀、瑞舒伐他汀、氟伐他汀为人工合成化合物^[4]。他汀类药物可较好地降低患者总胆固醇（TC）、三酰甘油（TG）和低密度脂蛋白胆固醇（LDL-C），升高高密度脂蛋白胆固醇（HDL-C），减轻动脉粥样硬化症状，预防并治疗心脑血管疾病^[5]。患者使用他汀类药物的降脂效果和不良反应（肝功能异常、肌痛等）存在较大的个体差异，部分原因可能与遗传因素有关。载脂蛋白（ApoE）、有机阴离子转运蛋白家族成员 1B1（SLCO1B1）基因多态性是影响他汀类药物的药动学、药效学的重要因素^[6]，ApoE 基因可影响血脂水平，SLCO1B1 基因与不良反应相关^[7]。本研究旨在分析血脂异常患者 ApoE、SLCO1B1 基因多态性与阿托伐他汀调脂治疗后血脂、肝功能的相关性，为阿托伐他汀个体化治疗提供参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2020 年 1 月—2023 年 9 月就诊于沧州市人民医院的 128 例高脂血症患者，其中男 89 例，女 39 例，年龄 29~88 岁，平均（1.55±11.19）岁。排除标准：肝肾功能不全；存在甲状腺等影响研究结果疾病或近期服用影响研究结果的药物。本研究通过医院伦理委员会审核批准，批号 K2021-批件-056。

1.2 研究方法

所有入选患者均完善治疗前血脂 TC、TG、HDL-C 和 LDL-C 水平和肝功能指标丙氨酸转氨酶（ALT）、谷氨酰转氨酶（GGT）的检测，对患者进行 ApoE、SLCO1B1 基因检测。均规律口服阿托伐他汀钙片（齐鲁制药有限公司，规格 20 mg/片）20 mg，1 次/d，治疗至少 4 周后，复测血脂和肝功能指标，分析基因型与调脂疗效、肝功能指标的关系。

1.3 ApoE 和 SLCO1B1 基因检测

取患者静脉血 2~3 mL 于 EDTA 抗凝采血管，通过连接酶测序方法，使用 Fascaan 48E 多通道荧光定量分析仪、SNP-U4 测序反应通用试剂盒（西安

天隆科技有限公司）检测 ApoE、SLCO1B1 基因多态性，涵盖 ApoE 388T>C、526 C>T 和 SLCO1B1 388 A>G、521 T>C 基因位点。

ApoE 基因的两个位点可产生 3 种亚型 E2、E3、E4 以及 3 组不同的基因表型 E2 基因型组（E2/2、E2/3）、E3 基因型组（E3/3、E2/4）、E4 基因型组（E3/4 和 E4/4），SLCO1B1 基因的两个位点可产生 3 种基因表型 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）、III 类弱代谢型（*5/*5、*5/*15、*15/*15）。

1.4 血脂和肝功能检测

使用罗氏全自动生化免疫分析仪、配套血脂和肝功能检测试剂检测患者经阿托伐他汀治疗后血脂 TC、TG、LDL-C、HDL-C 和肝功能 ALT、GGT。血脂正常标准为 TC: 0.00~5.18 mmol/L, TG: 0.00~1.70 mmol/L, LDL-C: 0.00~3.37 mmol/L, HDL-C: 1.1~1.42 mmol/L。血脂异常患者满足 TC≥5.18 mmol/L, TG≥1.70 mmol/L, LDL-C≥3.37 mmol/L, HDL-C≤1.16 mmol/L 中的任意 1 项。

1.5 统计学方法

本研究采用 SPSS 23.0 软件进行统计学分析，利用 χ^2 检验对样本进行 Hardy-Weinberg 遗传平衡检验， $P>0.05$ 为样本具有群体代表性。使用 Kolmogorov-Smirnov 检验评估连续变量分布的正态性，计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示。多组间比较用单因素方差分析，组间两两比较采用 SNK 和 LSD 法分析。不符合正态分布的计量资料以四分位数表示，比较采用秩和检验。计数资料用例（%）表示，组间比较采用 χ^2 检验。

2 结果

2.1 ApoE 和 SLCO1B1 基因分布频率

ApoE 388 T>C、526 C>T、SLCO1B1 388A>G、521 T>C 的基因突变率分别为 11.33%、7.42%、75.78%、8.20%。ApoE、SLCO1B1 基因型分布均符合 Hardy-Weinberg 平衡，具有群体代表性，见表 1。

2.2 ApoE 和 SLCO1B1 基因表型分布

ApoE 基因主要以 E3 型为主，其次是 E4、E2；SLCO1B1 基因型以 I 类基因型为主，未检测到 III 类基因型，见表 2。

2.3 阿托伐他汀治疗前后血脂水平比较

血脂异常患者使用阿托伐他汀治疗后，TC、LDL-C 水平降低，差异具有统计学意义（ $P<0.05$ ），见表 3。

表 1 *ApoE* 和 *SLCO1B1* 基因分布频率Table 1 Distribution of *ApoE* and *SLCO1B1* genes

基因	基因型			等位基因		
	基因	频次	频率/%	基因	频次	频率/%
<i>ApoE</i> 388 T>C	TT	99	77.34	T	227	88.67
	TC	29	22.66	C	29	11.33
	CC	0				
<i>ApoE</i> 526 C>T	CC	110	85.94	C	237	92.58
	CT	17	13.28	T	18	7.42
	TT	1	0.78			
<i>SLCO1B1</i> 388 A>G	AA	9	7.03	A	62	24.22
	AG	44	34.38	G	194	75.78
	GG	75	58.59			
<i>SLCO1B1</i> 521 T>C	TT	107	83.60	T	235	91.80
	TC	21	16.40	C	21	8.20
	CC	0				

2.4 *ApoE* 和 *SLCO1B1* 各基因表型与血脂、肝功能相关性

2.4.1 *ApoE* 各基因表型与血脂、肝功能指标的相关

性 *ApoE* 基因表型中 E4 型 TC、LDL-C 水平明显高于 E2、E3 型, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), TG、HDL-C 水平比较差异无统计学意义。*ApoE* 各基因表型的 ALT、GGT 比较差异无统计学意义。见表 4。

2.4.2 *SLCO1B1* 各基因表型与血脂、肝功能的相关性 *SLCO1B1* 各基因表型中的 TC、TG、HDL-C、LDL-C 水平和 ALT、GGT 差异无统计学意义, 见表 4。

表 2 *ApoE* 和 *SLCO1B1* 基因表型分布Table 2 Phenotypic distribution of *ApoE* and *SLCO1B1* genes

基因	n/例	占比/%	
<i>ApoE</i>	E2	17	13.28
	E3	82	64.06
	E4	29	22.66
<i>SLCO1B1</i>	I 型	107	83.59
	II 型	21	16.41
	III 型	0	0.00

表 3 阿托伐他汀治疗前后血脂水平比较 ($\bar{x} \pm s$, $n=128$)Table 3 Comparison of blood lipid levels before and after atorvastatin treatment ($\bar{x} \pm s$, $n = 128$)

观察时间	TC/(mmol L ⁻¹)	TG/(mmol L ⁻¹)	HDL-C/(mmol L ⁻¹)	LDL-C/(mmol L ⁻¹)
治疗前	4.36 ± 1.20	1.74 ± 1.50	1.10 ± 0.24	2.57 ± 1.00
治疗后	3.80 ± 1.06*	1.65 ± 1.39	1.13 ± 0.27	2.15 ± 0.93*

与治疗前比较: * $P < 0.05$ 。

* $P < 0.05$ vs before treatment.

表 4 *ApoE* 和 *SLCO1B1* 各基因表型与血脂、肝功能的相关性Table 4 Correlation between *ApoE* and *SLCO1B1* gene phenotypes and blood lipids and liver function

组别	n/例	TC/($\bar{x} \pm s$, mmol L ⁻¹)	TG/($\bar{x} \pm s$, mmol L ⁻¹)	HDL-C/($\bar{x} \pm s$, mmol L ⁻¹)	LDL-C/($\bar{x} \pm s$, mmol L ⁻¹)	ALT/(U L ⁻¹)	GGT/(U L ⁻¹)
<i>ApoE</i> 基因							
E2	17	4.04 ± 1.56	2.04 ± 2.67	1.05 ± 0.17	2.12 ± 1.08	24.00(13.50, 38.00)	30.00(20.00, 40.00)
E3	82	4.19 ± 1.13	1.54 ± 0.77	1.10 ± 0.25	2.50 ± 1.07	20.00(14.75, 29.00)	24.50(17.00, 39.25)
E4	29	5.01 ± 0.94*	2.17 ± 2.02	1.14 ± 0.26	3.03 ± 0.77*	20.00(13.50, 28.50)	26.00(19.50, 39.50)
<i>SLCO1B1</i> 基因							
I 型	107	4.36 ± 1.22	1.79 ± 1.61	1.10 ± 0.25	2.56 ± 1.01	21.00(14.00, 38.00)	27.00(18.00, 42.00)
II 型	21	4.35 ± 1.12	1.48 ± 0.59	1.09 ± 0.24	2.63 ± 1.01	15.00(13.50, 26.50)	23.00(16.00, 33.50)

E2、E3、E4 之间比较: * $P < 0.05$ 。

* $P < 0.05$ among E2、E3、E4 group.

2.5 阿托伐他汀治疗前后 *ApoE*、*SLCO1B1* 各基因表型与血脂、肝功能比较

2.5.1 阿托伐他汀治疗前后 *ApoE* 各基因表型与血脂、肝功能比较 阿托伐他汀治疗后, *ApoE* 基因表型 E2 组 TG、HDL-C 水平均较治疗前改善, E3 组 TC、HDL-C、LDL-C 水平均较治疗前改善, E4 组 HDL-C 水平均较治疗前改善, 差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。治疗后, *ApoE* 基因表型各组 ALT

差异无统计学意义, 仅 E3 组 GGT 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 5。

2.5.2 阿托伐他汀治疗前后 *SLCO1B1* 各基因表型与血脂、肝功能比较 阿托伐他汀治疗后, *SLCO1B1* 基因表型 I 型的 TC、TG、HDL-C、LDL-C 均较治疗前改善, II 型 HDL-C 较治疗前改善, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。治疗后, *SLCO1B1* 基因表型各组 ALT、GGT 差异无统计学意义, 见表 5。

表 5 阿托伐他汀治疗前后 *ApoE*、*SLCO1B1* 不同基因表型与血脂、肝功能比较

Table 5 Comparison on blood lipids and liver function of different gene phenotypes of *ApoE* and *SLCO1B1* before and after atorvastatin treatment

组别	n/例	观察时间	TC/($\bar{x} \pm s$, mmol L ⁻¹)	TG/($\bar{x} \pm s$, mmol L ⁻¹)	HDL-C/($\bar{x} \pm s$, mmol L ⁻¹)	LDL-C/($\bar{x} \pm s$, mmol L ⁻¹)	ALT/(U L ⁻¹)	GGT/(U L ⁻¹)
<i>ApoE</i>								
E2	17	治疗前	4.04 ± 1.56	2.04 ± 2.67	1.05 ± 0.17	2.12 ± 1.08	24.00(13.50, 38.00)	30.00(20.00, 40.00)
		治疗后	3.42 ± 1.21	1.80 ± 1.76*	1.07 ± 0.22*	1.83 ± 1.03	27.00(19.50, 36.00)	31.00(22.00, 43.00)
E3	82	治疗前	4.19 ± 1.13	1.54 ± 0.77	1.10 ± 0.25	2.50 ± 1.07	20.00(14.75, 29.00)	24.50(17.00, 39.25)
		治疗后	3.81 ± 1.02*	1.67 ± 1.50	1.15 ± 0.27*	2.14 ± 0.91*	23.00(19.00, 35.00)	27.00(18.00, 41.25)*
E4	29	治疗前	5.01 ± 0.94	2.17 ± 2.02	1.14 ± 0.26	3.03 ± 0.77	20.00(13.50, 28.50)	26.00(19.50, 39.50)
		治疗后	4.00 ± 1.09	1.52 ± 0.68	1.10 ± 0.29*	2.36 ± 0.88	24.00(15.00, 44.50)	27.00(17.00, 37.50)
<i>SLCO1B1</i>								
I 型	107	治疗前	4.36 ± 1.22	1.79 ± 1.61	1.10 ± 0.25	2.56 ± 1.01	21.00(14.00, 38.00)	27.00(18.00, 42.00)
		治疗后	3.80 ± 1.07*	1.68 ± 1.48*	1.13 ± 0.28*	2.15 ± 0.99*	24.00(17.00, 36.00)	28.00(19.00, 41.00)
II 型	21	治疗前	4.35 ± 1.12	1.48 ± 0.59	1.09 ± 0.24	2.13 ± 0.94	15.00(13.50, 26.50)	23.00(16.00, 33.50)
		治疗后	3.82 ± 1.04	1.50 ± 0.83	1.11 ± 0.23*	2.25 ± 0.90	21.00(15.00, 34.00)	22.00(17.50, 41.00)

与同组治疗前比较: * $P < 0.05$ 。

* $P < 0.05$ vs same group before treatment.

3 讨论

当前心脑血管疾病为我国老年患者死亡的重要原因, 据统计有 3 亿以上人群患有心脑血管疾病, 血脂异常是心脑血管疾病的重要危险因素^[8-9]。研究表明, 降低 LDL-C 可有效改善血脂水平, 而他汀类药物能够显著降低 LDL-C^[10], 并可降低 TC、TG, 且使 LDL-C 水平升高, 为全面降脂药物。他汀类药物最常见的不良反应为肌痛, 同时伴随肝功能、肾功能损伤等^[11]。他汀类药物疗效、不良反应的个体差异受到基因多态性的影响, 其中参与他汀类药物代谢的 *ApoE*、*SLCO1B1* 基因其多态性可能会影响其降脂效果, 且可能引发药物不良反应。

ApoE 基因编码载脂蛋白可参与机体脂质代谢, 是高脂血症的易感基因, 基因多态性与降脂疗效相关, 共有 3 种蛋白质亚型 E2、E3 和 E4, 其中 E2

降脂作用最好, E3 降脂作用正常, E4 降脂作用最差, 且 E4 有增加心脑血管疾病和阿尔茨海默病的风险^[12]。本研究中 *ApoE* 基因多态性显示, *ApoE* 基因表型以 E3 最常见, E2、E4 占比较低, 这与一般人群中 *ApoE* 基因分布特点一致^[13]。对本人群 *ApoE* 基因表型血脂水平进行分析, E4 基因表型 TC、LDL-C 水平均高于 E2、E3 型, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 3 组 TG 水平 E4 > E2 > E3 组, 各组间差异无统计学意义, 即该研究人群 E4 组血脂水平显著高于 E3、E2 组, 同国内大多研究结果相似^[14-15]。阿托伐他汀治疗后, *ApoE* 基因表型 E2 组 TG、HDL-C 均较治疗前改善, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), E3 组 TC、HDL-C、LDL-C 水平较治疗前改善, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), E4 组血脂水平 TC、TG、LDL-C 水平差异无统计学意义。结果表明,

ApoE 基因多态性对阿托伐他汀降脂疗效有一定影响, E2、E3 基因型较 E4 基因型对阿托伐他汀反应强烈, 即 E2、E3 基因型降低血脂水平的效果较 E4 基因型更明显。

参与他汀类药物代谢的重要转运蛋白 OATP1B1 的基因多态性可影响他汀类药物的血浆、肝脏浓度, 影响其疗效和安全性。*SLCO1B1* 基因编码 OATP1B1, 基因突变可引起 OATP1B1 蛋白的转运体功能下降, 使他汀类药物血药浓度升高, 引起肌病、肝酶异常等不良反应^[16]。*SLCO1B1* 基因与他汀类药物肌病风险密切相关, I 型正常代谢型肌病风险正常, II 型中间代谢型风险增高, III 型弱代谢型风险最高^[17]。本研究发现 *SLCO1B1* 基因型以 I 型基因型为主, 占有所有基因型的 83.59%, 未检测到 III 型基因型。*SLCO1B1* 各基因型的 TC、TG、HDL-C、LDL-C 水平比较差异无统计学意义, 推测 *SLCO1B1* 各基因型对血脂水平影响较小, 与张凌等^[18]研究一致。阿托伐他汀治疗后, *SLCO1B1* 基因型 I 型 TC、TG、HDL-C、LDL-C 均较治疗前改善, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), II 型 HDL-C 水平较治疗前有一定改善, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 而 TC、TG、LDL-C 均较治疗前无改善或改善效果不明显。分析其原因, *SLCO1B1* 基因表型 I 型的编码转运蛋白的能力是正常的, 可以将血液中他汀类药物更多地转运至肝脏, 提升肝脏中他汀类药物的浓度, 发挥更好的降脂功效, 同时也可降低血液中他汀类药物的浓度, 降低不良反应发生的风险。

ApoE 基因型 E2、E3、E4 组之间和 *SLCO1B1* 基因型 I、II 组之间肝功能指标 ALT、GGT 差异无统计学意义, 表明 *ApoE*、*SLCO1B1* 基因多态性与肝功能无明显的相关性, 与彭晓凤等^[19]研究一致; 而治疗后, 仅 *ApoE* 中 E3 组 GGT 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 分析其原因可能是 E3 在人群中占比较高, 同时 E3 组中有 13 位高脂血症患者在阿托伐他汀用药后, GGT 水平显著升高。

综上, *ApoE* 基因中 E4 基因型血脂水平显著高于 E3、E2, E2、E3 较 E4 降低血脂水平的效果更明显。*SLCO1B1* 基因中 I 型比 II 型 TC、TG、LDL-C 均较治疗前有改善。*ApoE*、*SLCO1B1* 基因多态性与阿托伐他汀对肝功能的影响无明显的相关性。临床使用阿托伐他汀时, 可通过检测 *ApoE*、*SLCO1B1* 基因多态性评估患者降脂疗效, 实现阿托伐他汀个体化用药。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 尤佳, 张清洋, 刘佳, 等. 苏中苏南地区高脂血症人群 *ApoE* 基因多态性分析 [J]. 中华老年多器官疾病杂志, 2023, 22(6): 418-421.
- [2] 刘怡, 廖德志, 魏丹. PCSK-9 抑制剂联合他汀类药物早期强化降脂治疗对静脉溶栓疗效和预后的影响 [J]. 中国实用神经疾病杂志, 2023, 26(7): 913-918.
- [3] 赵雪杰, 李晓娜, 张璐, 等. 高脂血症患者 *SLCO1B1* 和 *APOE* 基因多态性与血脂水平的相关性 [J]. 临床检验杂志, 2023, 41(3): 191-194.
- [4] 贾红芳, 叶雪, 赵颖, 等. 他汀类药物防治脑卒中的作用机理、用药指导及不良反应 [J]. 中国药物滥用防治杂志, 2023, 29(10): 1768-1770.
- [5] 李若茗, 向倩, 胡琨, 等. *SLCO1B1* 基因多态性的辛伐他汀个体化用药临床研究分析 [J]. 中国临床药理学杂志, 2022, 38(14): 1688-1691.
- [6] Zhang Z H, Yue Sun L C, Gu H Y, et al. Associations between *SLCO1B1*, *APOE* and *CYP2C9* and lipid-lowering efficacy and pharmacokinetics of fluvastatin: A meta-analysis [J]. *Pharmacogenomics*, 2023, 24(8): 475-484.
- [7] 谢东德, 周思婕, 黄杰, 等. *SLCO1B1*、*ApoE* 基因多态性对瑞舒伐他汀治疗血脂异常超高危动脉粥样硬化性心血管疾病患者的影响 [J]. 中国老年学杂志, 2023, 43(4): 769-773.
- [8] 汪佩丽. 阿托伐他汀联合苯磺酸氨氯地平治疗老年高血压的效果 [J]. 临床合理用药, 2023, 16(26): 45-48.
- [9] 李静, 袁圆, 马丽娟, 等. *SLCO1B1* 和 *ApoE* 基因多态性对不同种类中等强度剂量他汀降脂疗效的影响 [J]. 中国临床药理学杂志, 2023, 39(18): 2626-2630.
- [10] Geck R C, Boyle G, Amorosi C J, et al. Measuring pharmacogene variant function at scale using multiplexed assays [J]. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*, 2022, 62: 531-550.
- [11] 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.
- [12] 刘玉兰, 秦晓燕, 刘兵兵, 等. 北京地区心血管疾病患者 *SLCO1B1* & *ApoE* 基因多态性分析 [J]. 标记免疫分析与临床, 2023, 30(6): 937-941.
- [13] 任晓楠, 赵霞, 王明生, 等. 冠心病介入治疗人群 *ApoE* 基因多态性及其血脂相关性的临床研究 [J]. 中国医药科学, 2023, 13(9): 178-182.
- [14] 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.

- [15] Long L, Sun Q. Analysis of APOE and SLCO1B1 gene polymorphism and correlation with dyslipidemia in China [J]. *Clin Lab*, 2022, 68(11): 2310-2315.
- [16] 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.
- [17] 王凤玲, 孟祥云, 陈正徐, 等. 安徽地区汉族心血管病患者 SLCO1B1 与 ApoE 基因多态性分布及其在他汀类药物临床个体化应用中的意义 [J]. *中国临床药理学与治疗学*, 2021, 26(1): 40-48.
- [18] 张凌, 江涛, 赖艳辉. 人类 SLCO1B1 和 ApoE 基因在脂代谢异常患者药物治疗中的检测意义分析 [J]. *当代医学*, 2020, 26(9): 7-9.
- [19] 彭晓凤, 郭鹏飞, 陈晓旺, 等. APOE 和 SLCO1B1 基因多态性检测指导他汀类药物个体化临床应用的效果评价 [J]. *国际检验医学杂志*, 2021, 42(21): 2631-2634.

【责任编辑 解学星】