

• 临床基础 •

基于 *SLCO1B1* 基因多态性高胆固醇血症患者阿托伐他汀的群体药动学研究

何春远, 王法财*, 赵为陈, 张峰森, 李 晶, 段自峰, 王 芳
六安市人民医院 安徽医科大学附属六安医院, 安徽 六安 237005

摘要: 目的 分析高胆固醇血症患者阿托伐他汀血药浓度, 建立阿托伐他汀的群体药动学模型, 考察 *SLCO1B1* 基因多态性的影响。方法 选取 2023 年 1 月—2024 年 6 月六安市人民医院收治的高胆固醇血症患者作为研究对象, 口服阿托伐他汀钙片, 起始剂量 20 mg, 1 次/d。采用 HPLC-MS/MS 法测定阿托伐他汀血药浓度。采用多态性聚合酶链式反应 (PCR) 法鉴定 *SLCO1B1* 基因 c.521T>C 位点多态性。构建群体药动学模型, 计算患者阿托伐他汀清除率, 分析其与患者随访期间肌酸激酶均值和低密度脂蛋白差值的相关性。结果 136 例患者的阿托伐他汀血药浓度谷浓度 0.29~2.12 ng/mL, 峰浓度 1.12~12.27 ng/mL。基因频率分布具有较好的群体代表性。阿托伐他汀表观清除率与肌酸激酶、低密度脂蛋白差值呈明显负相关。结论 *SLCO1B1* 基因 c.521T>C 位点多态性是影响阿托伐他汀清除的重要因素, 其与患者降脂效果和用药安全性风险密切相关。

关键词: 阿托伐他汀; 高胆固醇血症; 群体药动学; *SLCO1B1* 基因; 肌酸激酶; 低密度脂蛋白
中图分类号: R968; R973 文献标志码: A 文章编号: 1674-5515(2025)10-2498-07
DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2025.10.011

Population pharmacokinetics of atorvastatin in patients with hypercholesterolemia based on *SLCO1B1* genetic polymorphism

HE Chunyuan, WANG Facai, ZHAO Weichen, ZAHNG Fengsen, LI Jing, DUAN Zihao, WANG Fang
Lu'an People's Hospital, Lu'an Hospital of Anhui Medical University, Lu'an 237005, China

Abstract: Objective To analyze the atorvastatin blood concentration in patients with hypercholesterolemia, establish a population pharmacokinetic model for atorvastatin, and investigate the influence of *SLCO1B1* gene polymorphism. **Methods** Patients with hypercholesterolemia admitted to Lu'an People's Hospital from January 2023 to June 2024 were selected as the study subjects. They were *po* administered with Atorvastatin Calcium Tablets at an initial dose of 20 mg, once daily. The blood concentration of atorvastatin was determined by HPLC-MS/MS method. The c.521T>C polymorphism of the *SLCO1B1* gene was identified using PCR method. A population pharmacokinetic model was constructed to calculate the atorvastatin clearance rate for patients and analyzed its correlation with the mean creatine kinase levels and the difference in low-density lipoprotein during follow-up. **Results** The trough concentration range of atorvastatin in 136 patients was 0.29 — 2.12 ng/mL, and the peak concentration range was 1.12 — 12.27 ng/mL. The gene frequency distribution had good population representativeness. The apparent clearance rate of atorvastatin was significantly negatively correlated with the difference in creatine kinase and low-density lipoprotein difference. **Conclusion** The c.521T>C polymorphism of *SLCO1B1* gene is an important factor affecting the clearance of atorvastatin, which is closely related to the lipid-lowering effect and medication safety risk in patients.

Key words: atorvastatin; hypercholesterolemia; population pharmacokinetics; *SLCO1B1* gene; creatine kinase; low-density lipoprotein

高胆固醇血症是以血清低密度脂蛋白胆固醇 血管疾病的重要危险因素, 其导致患者早发冠心病
升高为主要表现的脂质代谢紊乱疾病, 是诱发心脑 和脑梗死的比例高达 72.5%、6.35%^[1-2]。研究表明,

收稿日期: 2025-03-10

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(82300841); 安徽省高校自然科学基金项目(KJ2021A0342); 安徽医科大学校科研基金项目(2020xkj231); 六安市科技计划项目(2022lakj013)

作者简介: 何春远(1993—), 男, 主管药师, 硕士, 研究方向为定量药理学。E-mail: m18255367542_4@163.com

*通信作者: 王法财(1982—), 男, 安徽颍上人, 副主任药师, 硕士, 研究方向为临床药学、临床药理学。E-mail: wafacai305@163.com

积极的降脂治疗可显著降低心脑血管不良事件发生的风险,改善患者远期预后^[3]。阿托伐他汀作为羟甲基戊二酰辅酶 A (HMG-CoA) 还原酶抑制剂,是临床最常用的降血脂药物之一。既往研究表明,在高血压合并高胆固醇血脂患者中,予以阿托伐他汀调脂治疗可显著降低 5 年内冠状动脉缺血事件和卒中发生率^[4]。然而,阿托伐他汀在临床治疗过程中,不同患者间在降脂疗效和不良反应发生风险出现了较大的个体差异^[5]。研究认为,由于阿托伐他汀需要经有机阴离子转运多肽 1B1 (OATP1B1) 蛋白转运入肝后发挥抑制胆固醇生成的作用,而编码 OATP1B1 蛋白基因溶质载体有机阴离子转运多肽 1B1 (SLCO1B1) 出现突变后可影响该转运体的转运活性,从而使阿托伐他汀的药动学过程产生变化,这可能是导致阿托伐他汀在不同患者间出现疗效和安全差异的主要因素之一^[6]。本研究通过群体药动学研究方法定量分析 *SLCO1B1* 基因多态对阿托伐他汀药动学和药效学的影响,以期为临床制定阿托伐他汀个体化给药方案提供参考。

1 研究对象

选取 2023 年 1 月—2024 年 6 月六安市人民医院收治的高胆固醇血症患者作为研究对象。共纳入患者 136 例,其中男 57 例,女 79 例,一般临床特征见表 1。本研究经六安市人民医院医学伦理委员会批准同意(批准号:六医伦审 2021159)。

表 1 纳入患者的临床特征

Table 1 Clinical characteristics of enrolled patients		
项目	中位值	范围
年龄/岁	61	23~90
身体质量指数/(kg·cm ⁻²)	25.12	21.64~27.39
血清肌酐/(μmol·L ⁻¹)	82.36	71.29~108.87
丙氨酸转氨酶/(U·L ⁻¹)	31.28	16.49~38.19
天冬氨酸转氨酶/(U·L ⁻¹)	27.94	18.33~40.72
总胆固醇/(mmol·L ⁻¹)	7.26	6.93~9.36
低密度脂蛋白/(mmol·L ⁻¹)	5.72	4.98~7.27
高密度脂蛋白/(mmol·L ⁻¹)	1.12	0.33~1.87
三酰甘油/(mmol·L ⁻¹)	2.47	1.89~5.37

纳入标准:(1) 患者高胆固醇血症符合《家族性高胆固醇血症筛查与诊治中国专家共识》^[7]中的相关标准,即①患者在未接受降脂药物治疗下血清低密度脂蛋白 (LDL-C) ≥4.7 mmol/L; ②皮肤、皮下组织、肌肉或肌腱有含脂质的组织细胞-泡沫细

胞聚集,形成黄色瘤或 45 岁以下患者出现脂性角膜弓; ③患者一级亲属有高胆固醇血症、心血管疾病、脑血管疾病以及周围血管疾病等。患者满足上述 2 项或 2 项以上即可诊断为高胆固醇血症。有阿托伐他汀使用适应证;(2) 年龄 ≥18 周岁,男女不限;(3) 患者依从性高,能按照阿托伐他汀给药方案治疗。

排除标准:(1) 妊娠期或哺乳期妇女;(2) 合并有阿托伐他汀治疗禁忌证;(3) 治疗前合并有肝功能损伤或肌肉骨骼系统疾病等。

2 方法与结果

2.1 给药方案

所有患者均口服阿托伐他汀钙片[齐鲁制药(海南)有限公司,规格 20 mg/片],起始剂量 20 mg,1 次/d,于第 4、8 周测定血清谷浓度(下一次给药前 30 min)。治疗期间若患者怀疑为阿托伐他汀钙片导致的毒性反应,则于给药后 1.5 h 抽取血液样本测定阿托伐他汀血清峰浓度。

2.2 HPLC-MS/MS 法测定阿托伐他汀血药浓度^[8]

2.2.1 色谱条件 安捷伦 Zorbax SB-C₁₈ 色谱柱(250 mm×4.6 mm, 5 μm),流动相为 5 mmol/L 乙酸钠溶液(含 0.1%甲酸),柱温 40 ℃,进样器 5 ℃,进样体积 30 μL。

2.2.2 质谱条件 采用 ESI⁺进行离子监测,源温度 550 ℃,源喷射电压 5 500 V。离子源气体、碰撞气和气帘气气压分别为 35、4、20 psi (1 psi=6 895 Pa)。阿托伐他汀在 ESI⁺源电离下生成 [M+H]⁺ (*m/z* 559.5),将该离子作为母离子,进行碰撞碎裂后子离子为 *m/z* 440.3。阿托伐他汀的碰撞能量、去簇电压分别为 34、103 eV。

2.2.3 对照品溶液的制备 使用甲醇溶液将阿托伐他汀钙溶解,并定容至 50 mL 量瓶中,配制成 15.4 μg/mL 阿托伐他汀对照品溶液。同法制备 1.23 μg/mL 格列齐特对照品溶液,作为内标液。

2.2.4 样品预处理 取 200 μL 血液样本,分别加入 10 μL 内标液、1 mL 甲基叔丁基醚、1 mL 醋酸乙酯、200 μL 乙酸钠溶液(6 mol/L)和 10 μL 50%甲醇溶液,机械震荡 5 min,并以 4 000 r/min 离心 5 min,于液氮冰箱内冷冻水层,抽取有机层置试管中,以 15 psi 在 40 ℃下使用氮吹仪吹干后,加入 6 mol/L 乙酸钠溶液 200 μL,混匀后转移样品至 EP 管,并以 3 000 r/min 离心 3 min,抽取上清液置进样瓶中,进行分析。

2.2.5 测定结果 共收集 136 例患者的阿托伐他汀血药浓度样本 325 份, 其中谷浓度 272 个, 峰浓度 53 个。谷浓度中位值为 0.67 ng/mL, 范围为 0.29~2.12 ng/mL; 峰浓度中位值为 6.12 ng/mL, 范围为 1.12~12.27 ng/mL。

2.3 多态性聚合酶链式反应 (PCR) 法鉴定 *SLCO1B1* 基因 c.521T>C 位点多态性

2.3.1 外周血基因组 DNA 提取 抽取患者外周静脉血 3~5 mL, 静置 30 min, 以 3 000 r/min 使用低温离心机离心 10 min, 分离上层血清, 置于 EP 管中, 于 -80 °C 冰箱保存备用。采用磁珠法, 使用由宁波基内生物技术有限公司提供的血液基因组提取试剂盒提取患者外周血基因组 DNA 完整片段。

2.3.2 引物设计 参照 Chen 等^[8]研究, 设计 *SLCO1B1* 基因第 6 外显子引物序列, 上游引物为 5'-AAGTAGTTAAATTTGTAATAGAAATGC-3', 下游引物为 5'-GTAGACAAAGGGAAAGTGATCATA3'。

2.3.3 PCR 扩增体系和扩增条件 PCR 扩增体系 (50 μL): 含 MgCl₂ 的 10×PCR 缓冲液 5 μL, DNA 模板 5 μL, 5×buffer 缓冲液 4 μL, 4×dNTP 5 μL, Taq DNA 聚合酶 0.5 μL, 上下游引物各 1 μL, 剩余使用纯净水补足。PCR 反应条件: 首先预变性 94 °C、5 min, 然后变性 94 °C、30 s, 退火 48 °C、45 s, 延伸 72 °C、min, 共计 40 个循环; 最后 72 °C 下再延伸 6 min, 4 °C 保存。

2.3.4 基因多态性鉴定结果 取 10 μL *SLCO1B1* 基因第 6 外显子 PCR 扩增产物和 10 μL 限制性内切酶 BstUI (New England Biolabs 公司) 于 60 °C 下温育过夜, 加入到 3.0% 琼脂糖凝胶上样孔, 以 5 V/cm 电泳 30 min 后在凝胶成像系统中可观察条带 (即不同基因型), 对电泳结果进行摄像并保存。*SLCO1B1* 基因 c.521T>C 位点多态性检测显示, 野生纯合子 TT 型患者 109 例 (80.15%), 杂合突变 TC 型和纯合突变 CC 型患者分别为 24 例 (17.65%)、3 例 (2.21%), Hardy-weinberg 平衡检验提示, 基因频率分布具有较好的群体代表性 ($P=0.092$)。

2.4 群体药动学模型的构建

2.4.1 软件和协变量考察 通过非线性混合效应模型 (NONMEM) 软件构建模型。参考文献报道^[9-10], 并结合本研究数据特征, 采用二室模型进行拟合, 并将 K_a 固定为 2.5 h/L。阿托伐他汀分布容积和清除率使用表观分布容积 (V/F) 和表观清除率 (CL/F) 表示, 基础模型各参数表达如下:

$$CL/F = \theta_{CL} \times EXP(\eta_1) \quad (1)$$

$$V/F = \theta_V \times EXP(\eta_2) \quad (2)$$

模型中, θ_{CL} 和 θ_V 分别代表阿托伐他汀 CL/F 和 V/F 的群体典型值, 单位分别为 ng/mL、L, η_1 代表上述参数的个体间随机效应参数, 通常认为这种个体间随机效应符合以 0 为中心、方差为 ω^2 的正态分布。

比较加和型、比例型和混合型残差模型对数据的拟合效果, 选择赤池信息量准则 (AIC) 较低模型作为残差模型。残差模型表达如下:

$$Y_{obs} = Y_{pred} + \varepsilon_1 \quad (3)$$

$$Y_{obs} = Y_{pred} \times (1 + \varepsilon_2) \quad (4)$$

$$Y_{obs} = Y_{pred} \times (1 + \varepsilon_2) + \varepsilon_1 \quad (5)$$

公式中, Y_{obs} 代表阿托伐他汀的观测浓度, Y_{pred} 代表预测浓度, ε_1 、 ε_2 分别表示加和型和比例型误差, 通常情况下, 这种个体内变异符合以 0 为中心、方差为 σ^2 的正态分布。

残差模型分别选择加和型、比例型和混合型对数据进行拟合, AIC 值分别为 406.12、425.76、418.39, 故选择加和型对数据进行拟合。基础模型结果提示, 阿托伐他汀的 CL 、中央室表观分布容积、外周室表观分布容积、室间清除率的群体典型值分别为 508.61 L/h、1 532.85 L、2 965.47 L、1 727.64 L/h, 各参数的相对标准误 (RSE) 均小于 20%, 见表 2。

2.4.2 协变量模型的构建 考察患者性别、年龄、体质量指数、丙氨酸转氨酶、天冬氨酸转氨酶、肌酐清除率、白蛋白、总蛋白、血细胞比容、*SLCO1B1* 基因 c.521T>C 位点多态性对阿托伐他汀药动学参数的影响。其中连续性变量采用幂函数 (公式 6) 引入基础模型, 分类变量采用线性模型引入基础模型 (公式 7)。公式表达如下:

$$P = \theta_P \times (\text{covariate}/\text{median})^{\theta_{\text{covariate}}} \quad (6)$$

$$P = \theta_P \times (1 + \theta_{\text{covariate}} \times \text{covariate}) \quad (7)$$

公式中 P 为药动学参数, θ_P 为该药动学参数的群体典型值, 当协变量为连续性变量时, covariate 为实际测量值, 当为分类变量时, covariate 取值为 0 或 1, median 为连续性协变量的中位值, $\theta_{\text{covariate}}$ 为协变量对该药动学参数的固定效应值。

通过向前纳入法和向后剔除法建立协变量模型。采用扩展的非线性最小二乘法原理将拟合过程中对数极大似然值的 -2 倍 (-2LL) 定义为目标函数 (OFV)。在协变量向前纳入法筛选过程中, 若 OFV

表 2 阿托伐他汀基础模型和最终模型参数及其 Bootstrap 验证结果
Table 2 Parameters of atorvastatin base model and final model with Bootstrap validation results

参数	基础模型			最终模型			Bootstrap 验证	
	估计值	RSE/%	95% CI	估计值	RSE/%	95% CI	M	Q ₂₅ , Q ₇₅
θ_{ka}	2.5(fix)	—	—	2.5 (fix)	—	—	2.5 (fix)	—
θ_{CL}	508.61	16.21	466.47~550.75	512.13	14.15	405.542~618.713	513.76	412.37, 618.92
θ_Q	1 727.64	21.66	919.041~2 536.262	1 538.59	10.36	730.833~2 346.351	1 541.98	1 007.89, 1 956.81
θ_{VC}	1 532.85	29.54	1 060.49~2 005.21	1 812.87	25.91	1 203.310~2 422.430	1 844.31	1 518.47, 2 341.76
θ_{VP}	2 965.47	27.57	2 377.475~3 553.478	3 147.16	20.86	2 449.401~3 844.920	3 177.57	2 397.65, 4 177.87
$\theta_{OATP1B1}$	—	—	—	-0.612	9.17	-0.351~-0.873	-0.608	-0.316, -0.878
ω_{CL}	0.056	15.48	0.021~0.091	0.012	17.92	0.002~0.026	0.015	0.008, 0.037
ω_Q	0.618	18.51	0.191~0.932	0.543	20.19	0.318~0.768	0.528	0.316, 0.815
ω_{VC}	0.754	29.63	0.325~1.183	0.692	31.97	0.433~0.951	33.82	21.76, 41.65
ω_{VP}	0.698	20.84	0.661~0.735	0.616	28.39	0.365~0.867	0.578	0.217, 0.854
剩余误差	1.367	14.82	1.177~1.557	1.417	15.76	1.176~1.658	1.521	1.137, 1.776

下降大于 3.84，则认为该协变量对药动力学参数具有显著影响 ($\Delta\text{OFV}>3.84$, $P<0.05$)，在向后剔除法中，选择更严格的筛选标准，即当 OFV 下降大于 10.83，则将其保留在最终模型中 ($\Delta\text{OFV}>10.83$, $P<0.001$)。

由于本研究中的血液样本数据多来自于消除相， V/F 的估算精准度相对较差，故仅考察协变量对阿托伐他汀 CL/F 的影响，且根据 *SLCO1B1* 基因 c.521T>C 位点多态性分布，CC 型患者较少，故将其与 TC 型患者进行合并考察。向前纳入过程中，*SLCO1B1* 基因 c.521T>C 位点多态性、丙氨酸转氨酶和性别对 CL 有显著影响， ΔOFV 值分别为 -18.12、-4.86、-4.32。逆向剔除过程中，仅 *SLCO1B1* 基因 c.521T>C 位点多态性保留在最终模型中。最终模型阿托伐他汀的 CL/F 、 V_c 、 V_p 、 Q 的群体典型值分别为 512.13 L/h、1 812.87 L、3 147.16 L、1 538.59 L/h，*SLCO1B1* 基因 c.521T>C 位点多态性对阿托伐他汀 CL 影响的固定效应值为 0.612，模型公式 $CL/F=512.13\times(1-0.612\times OATP1B1)$ ，公式中若患者 *SLCO1B1* 基因型为 TT 型，则取值为 0，若为 TC 或 CC 型则取值为 1。见表 2。

2.4.3 模型验证 分别采用拟合优度图 (GOF)、Bootstrap、可视化预测检验 (VPC) 正态预测分布误差法 (NPDE) 对模型的稳定性和预测效能进行评价。最终模型 GOF 图见图 1，可知阿托伐他汀的血药浓度观测值与模型的群体预测值和个体预测值在斜率为 1、截距为 0 的直线两侧呈随机均匀分布，

而观测值和个体预测值 WRES 在不同群体预测值和时间上无明显趋势性分布。1 000 次 Bootstrap 验证结果提示，模型运行成功率为 96.0%，计算 1 000 次获得的模型参数中位值与最终模型估算参数值具有较高的一致性，且最终模型参数均在 Bootstrap 验证的 95% 区间内 (表 2)。VPC 验证结果显示，在第 5、50、95 百分位数附近的观测数据 (校正后) 均在最终模型模拟的血药浓度 95% 置信区间内，提示观测数据和模拟数据具有较大的相似性 (图 2A)。NPDE 结果表明，模型 NPDE 值在 QQ 图 (图 2B) 和直方图 (图 2C) 均显示为近似正态分布，且 NPDE 值在不同给药时间 (图 2D) 和浓度预测值 (图 2E) 间无明显趋势性分布。

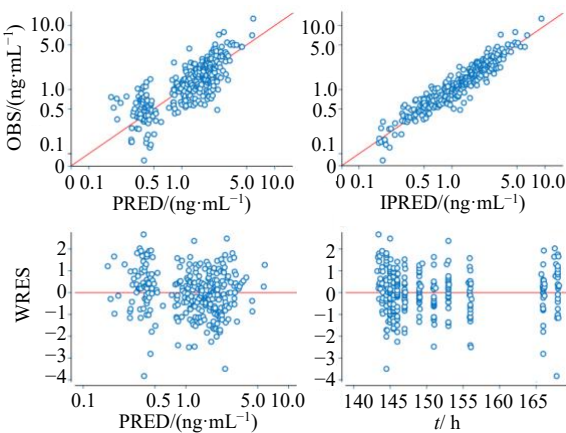


图 1 阿托伐他汀最终模型的 GOF 图
Fig. 1 GOF plots of the final atorvastatin model

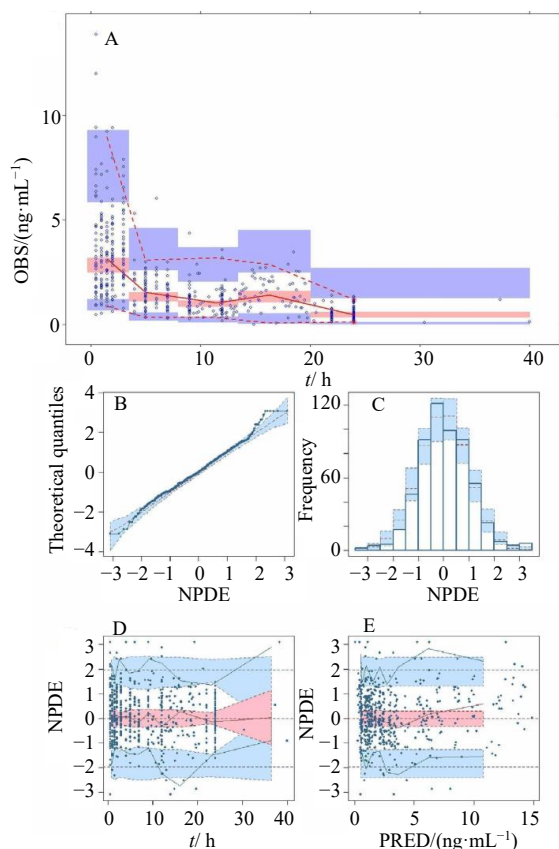


图 2 最终模型的 VPC 和 NPDE 验证

Fig. 2 Visual predictive check and normalized prediction distribution error validation of final model

2.5 药效学评价

所有患者均接受 8 周随访，分别在随访第 1、4、8 周检测患者血清肌酸激酶水平，计算其均值。在患者首次服药前检测 LDL-C 基线值，并在随访第 8 周复查，计算其差值 (Δ LDL-C)。根据阿托伐他汀群体药动学模型计算所有患者 CL/F ，分析其与患者随访期间肌酸激酶均值和 Δ LDL-C 的相关性。136 例患者无失访。根据最终模型估算 136 例患者阿托伐他汀 CL/F 值，并将其与患者研究期间平均肌酸激酶和 LDL-C 变化水平进行相关性分析，发现二者呈明显负相关 ($P < 0.001$)，见图 3。

3 讨论

阿托伐他汀是临床中最常用的降脂药物之一，其主要作用机制是通过抑制肝脏内 HMG-CoA 还原酶活性发挥降低 LDL-C 等血脂水平的作用。OATP1B1 是分布在肝细胞膜上的一种重要的转运蛋白，可将门静脉中的作用底物转运至肝细胞内，而当编码 OATP1B1 基因发生突变后可显著影响肝脏对药物转运功能^[11]。阿托伐他汀是 OATP1B1

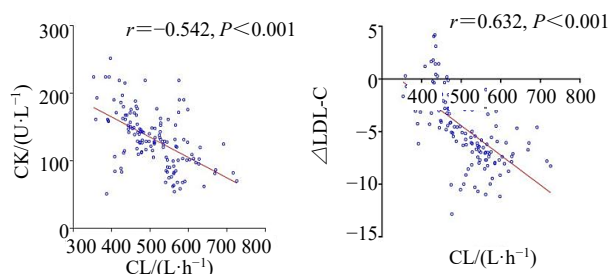


图 3 阿托伐他汀清除率与平均肌酸激酶、 Δ LDL-C 的相关性分析

Fig. 3 Correlation analysis of atorvastatin clearance with mean creatine kinase and Δ LDL-C

的重要作用底物之一。研究发现，在 *SLCO1B1* 基因 c.521T>C 位点发生突变后，CC 型患者发生肌痛和横纹肌溶解症的风险增加了 17 倍，而在野生型 TT 型患者中，常规给予阿托伐他汀给药剂量的降脂疗效难以达到理想效果^[12]。由此可见，c.521T>C 位点变化可影响 OATP1B1 蛋白对阿托伐他汀的转运功能，从而导致其药动学过程变化，影响阿托伐他汀的降脂疗效和用药安全。目前，关于 *SLCO1B1* 基因 c.521T>C 位点突变与阿托伐他汀临床应用效果的研究较广泛，但缺乏不同基因型与阿托伐他汀药动学参数的定量分析。

本研究通过 NONMEM 软件建立阿托伐他汀的群体药动学模型，最终模型结果显示，阿托伐他汀的 CL/F 、 V_c 、 V_p 、 Q 的群体典型值分别为 512.13 L/h、1 812.87 L、3 147.16 L、1 538.59 L/h。Stillemans 等^[13]采用二室模型构建了阿托伐他汀的群体药动学模型，其模型结果显示， CL/F 、 V_c 、 V_p 、 Q 的群体典型值分别为 535 L/h、1 960 L、3 900 L、1 690 L/h，与本研究结果较一致。Langeskov 等^[14]研究结果表明，阿托伐他汀的 CL/F 为 620 L/h，高于本研究的结果，通过分析可知，主要原因可能是该研究中所有患者均同时接受扑热息痛治疗，二者发生药物相互作用，导致阿托伐他汀的清除增加。

此外，本研究结果还表明，*SLCO1B1* 基因 c.521T>C 位点突变对阿托伐他汀 CL/F 有显著影响，其固定效应值为 -0.612，即相较于 TT 型患者，TC 和 CC 型患者阿托伐他汀 CL/F 下降了约 61%。*SLCO1B1* 基因位于第 12 号染色体短臂，是肝细胞膜的一种特异性表达蛋白，可介导其底物由门静脉系统向肝细胞内转运，其功能发生改变后可影响药物的转运和清除^[15]。大量研究证实，阿托伐他汀是

OATP1B1 的重要底物,当该蛋白功能变化时可导致阿托伐他汀的体内代谢过程发生显著变化^[16-17]。目前,已发现 *SLCO1B1* 的单核苷酸多态性多达 20 余种,其中 c.521T>C 位点是目前研究的重点领域,其变异后可导致 OATP1B1 转运功能下降,使肝脏对阿托伐他汀的摄取减少,血药浓度升高,不仅影响其降脂疗效,且进一步增加了用药安全风险^[18]。Pasanen 等^[19]通过药动学研究表明,*SLCO1B1* 基因型为 CC 型的高胆固醇血症患者在接受阿托伐他汀治疗过程中,其药时曲线较野生型 TT 型增加了 144%。刘龙梅等^[20]分析了不同 *SLCO1B1* 基因型患者肌肉疼痛发生率,发现 CC 型患者的发生率明显高于 TC 和 TT 型。以上结果提示 *SLCO1B1* 基因 c.521T>C 位点发生突变后,可显著降低阿托伐他汀的肝内转运,升高血药浓度,导致其降脂效果下降,而用药安全性风险升高。有研究认为,*SLCO1B1* 基因 c.521T>C 位点突变与阿托伐他汀降脂疗效和肌痛风险的发生并无统计学相关性,引起这种差异的主要原因可能是这些研究的人群为冠心病或脑梗死患者,研究对象病情复杂,且常合并使用多种心血管药物,对阿托伐他汀的药效学和药动学影响较大,掩盖了 *SLCO1B1* 基因突变对其药动学参数的影响^[21-22]。本研究基于 *SLCO1B1* 基因 c.521T>C 位点多态性建立了高胆固醇血症患者的群体药动学模型,验证结果显示,模型稳定可靠,且具有较高的预测精准度。基于该模型,引入 *SLCO1B1* 基因 c.521T>C 位点变量后计算所有患者 CL/F 值,将其与患者肌酸激酶和 Δ LDL-C 进行相关性分析可知,阿托伐他汀 CL/F 与肌酸激酶、 Δ LDL-C 呈明显负相关,提示阿托伐他汀清除率下降后随着血药浓度上升用药安全性风险增加,而阿托伐他汀在肝脏内转运减少导致其降脂疗效下降。

综上所述,本研究基于 NONMEM 法建立了高胆固醇患者中阿托伐他汀的群体药动学模型,考察了遗传因素对其药动学参数的影响,结果表明,*SLCO1B1* 基因 c.521T>C 位点多态性是影响阿托伐他汀清除的重要因素,其与患者降脂效果和用药安全性风险密切相关,可为临床中阿托伐他汀的个体化给药方案的制定提供依据。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

[1] 滕浩波,高岩,郭远林,等.我国成人冠心病患者中家族性高胆固醇血症检出率及治疗现状[J].中国循环

杂志,2021,36(5):444-450.

- [2] 滕浩波,刘佳敏,吴超群,等.国内缺血性卒中患者家族性高胆固醇血症检出率及临床特征研究[J].中国分子心脏病学杂志,2021,21(2):3850-3855.
- [3] 刘青,刘莉.通过降血脂对心血管病进行早期和延迟一级预防的30年预期受益[J].中华高血压杂志,2020,28(10):105.
- [4] Sever P S, Dahlöf B, Poulter N R, *et al.* Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial--Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): A multicentre randomised controlled trial [J]. *Lancet*, 2003, 361(9364): 1149-1158.
- [5] 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.
- [6] Mori D, Kashihara Y, Yoshikado T, *et al.* Effect of OATP1B1 genotypes on plasma concentrations of endogenous OATP1B1 substrates and drugs, and their association in healthy volunteers [J]. *Drug Metab Pharmacokinet*, 2019, 34(1): 78-86.
- [7] 中华医学会心血管病学分会动脉粥样硬化及冠心病学组,中华心血管病杂志编辑委员会.家族性高胆固醇血症筛查与诊治中国专家共识[J].中华心血管病杂志,2018,46(2):99-103.
- [8] 宋玉晨,宫晓,易欢,等.人血浆中阿托伐他汀和5个代谢产物LC-MS/MS分析方法的建立及在药代动力学研究中的应用[J].药物分析杂志,2024,44(1):58-67.
- [9] Chen S Q, Ding W H, Zhang N, *et al.* Influence of OATP1B1 and OATP1B3 mutations and glomerular filtration rate on trough serum digoxin concentration in the Chinese population: A prospective cohort study [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2019, 98(14): e15088.
- [10] Stilleman 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.
- [11] 魏滋鸿,武卫党,王泽,等.6种药物对有机阴离子转运多肽 OATP1B1 及其基因多态性 A388G、T521C 转运作用的影响[J].药物评价研究,2022,45(9):1795-1800.
- [12] 刘龙梅,王仲朝,张颖,等. *SLCO1B1* 521 T>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.
- [13] Stilleman 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.
- [14] Langeskov E K, Kristensen K. Population pharmacokinetic of paracetamol and atorvastatin with co-administration of semaglutide [J]. *Pharmacol Res Perspect*, 2022, 10(4): e00962.
- [15] Ramsey L B, Gong L, Lee S B, *et al.* PharmVar GeneFocus: SLCO1B1 [J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2023, 113(4): 782-793.
- [16] Balasubramanian R, Maideen N M P. HMG-CoA reductase inhibitors (statins) and their drug interactions involving CYP enzymes, P-glycoprotein and OATP transporters-An overview [J]. *Curr Drug Metab*, 2021, 22(5): 328-341.
- [17] Lu Y, Hu Q, Chen L, *et al.* Interaction of deoxyschizandrin and schizandrin B with liver uptake transporters OATP1B1 and OATP1B3 [J]. *Xenobiotica*, 2019, 49(2): 239-246.
- [18] Garrison D A, Talebi Z, Eisenmann E D, *et al.* Role of OATP1B1 and OATP1B3 in drug-drug interactions mediated by tyrosine kinase inhibitors [J]. *Pharmaceutics*, 2020, 12(9): 856.
- [19] Pasanen M K, Fredrikson H, Neuvonen P J, *et al.* Different effects of SLCO1B1 polymorphism on the pharmacokinetics of atorvastatin and rosuvastatin [J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2007, 82(6): 726-733.
- [20] 刘龙梅, 王仲朝, 张颖, 等. SLCO1B1 521 T>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.
- [21] 张天栋, 武德珍, 李奎, 等. ABCB1(2677T>G)、SLCO1B1(521T>C)基因多态性与阿托伐他汀个体化用药的研究 [J]. 中国医院药学杂志, 2018, 38(23): 2406-2409.
- [22] 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.

【责任编辑 解学星】