

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

魏滋鸿^{1,2}, 武卫党², 王 泽^{2,3}, 孙英辉^{2,4}, 夏媛媛^{2,4}, 闫凤英^{2,4}, 伊秀林^{2,4*}

1. 千叶大学医学药学府, 千叶 260-8675

2. 天津药物研究院 释药技术与药代动力学国家重点实验室, 天津 300301

3. 天津中医药大学, 天津 301617

4. 中国医学科学院 药物代谢新技术创新单元, 天津 300193

摘要: 目的 研究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。方法 体外培养稳定高表达 OATP1B1 和 OATP1B1 基因多态性 A388G、T521C 的人胚肾细胞 (HEK293) 株, 高表达空白载体 (Mock) 的 HEK293 细胞为空白对照, 实时荧光定量 PCR (qRT-PCR) 法检测各转运体细胞中 mRNA 表达; 放射性标记化合物 ³H-estrone sulfate 作为转运底物、利福平作为阳性抑制剂验证各高表达细胞的转运活性; 测定 30 μmol·L⁻¹ 的达比加群、辛伐他汀、替格瑞洛、卡培他滨、多西他赛、依那普利对各细胞 ³H-estrone sulfate 摄入活性的抑制作用, 并依据抑制试验结果, 进一步测定辛伐他汀、替格瑞洛、多西他赛对转运体细胞的半数抑制浓度 (IC₅₀)。结果 HEK293 细胞内导入的各种转运体基因都呈现良好的复制表达; OATP1B1、OATP1B1/A388G、OATP1B1/T521C 对底物 ³H-estrone sulfate (5 μmol·L⁻¹) 的转运活性分别为 Mock 细胞的 39、49 和 48 倍, 30 μmol·L⁻¹ 利福平添加后, 可将细胞的转运活性抑制到 50% 以下; 辛伐他汀、替格瑞洛、多西他赛对 OATP1B1 的抑制作用较强, 30 μmol·L⁻¹ 给药的转运活性分别为对照组的 (40.09±1.95) %、(33.82±0.61) %、(45.08±0.22) %; 辛伐他汀对 OATP1B1、OATP1B1/A388G、OATP1B1/T521C 的 IC₅₀ 分别为 14.2、>100、>100 μmol·L⁻¹, 替格瑞洛的 IC₅₀ 分别为 19.1、68.4、>100 μmol·L⁻¹, 多西他赛的 IC₅₀ 分别为 17.6、22.9、19.3 μmol·L⁻¹。结论 OATP1B1 基因多态性在一定程度上改变了抑制剂对转运体活性的影响程度。

关键词: 药物转运体; OATP1B1; OATP1B1/A388G; OATP1B1/T521C; 基因多态性

中图分类号: R969.2 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376 (2022) 09-1795-06

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2022.09.013

Effect of six drugs on transport of organic anion transporting polypeptide OATP1B1 and its gene polymorphisms A388G and T521C

WEI Zihong^{1,2}, WU Weidang², WANG Ze^{2,3}, SUN Yinghui^{2,4}, XIA Yuanyuan^{2,4}, YAN Fengying^{2,4}, YI Xiulin^{2,4}

1. School of Medical and Pharmaceutical Sciences, University of Chiba, Chiba 260-8675, Japan

2. State Key Laboratory of Drug Delivery Technology and Pharmacokinetics, Tianjin Institute of Pharmaceutical Research, Tianjin 300301, China

3. Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 301617, China

4. Research Unit for Drug Metabolism, Chinese Academy of Medical Sciences, Tianjin 300193, China

Abstract: **Objective** Study the transport effect of six drugs on the organic anion transporting polypeptide OATP1B1 and its gene polymorphisms A388G and T521C. **Methods** Human embryonic kidney cell (HEK293) lines stably and highly expressing OATP1B1 and OATP1B1 gene polymorphisms A388G and T521C were cultured *in vitro*, HEK293 cells with high expression of blank vector (Mock) were used as blank control. The Real time fluorescent quantitative PCR (qRT-PCR) method was used to detect mRNA expression in each transporter cell. The radiolabelled compound ³H-estrone sulfate was used as a transport substrate to verify the transport activity of each highly expressed cell. The inhibitory effects of 30 μmol·L⁻¹ dabigatran, simvastatin, Tegretol, capecitabine, docetaxel and enalapril on the transport activity of ³H-estrone sulfate in each cell were determined, and the median

收稿日期: 2022-02-18

基金项目: 中国医学科学院医学与健康科技创新工程项目资助 (2019-I2M-5-020)

第一作者: 魏滋鸿, 博士在读, 研究方向为药理学。Tel: 13702067207 E-mail: wzh0825@foxmail.com

*通信作者: 伊秀林, 研究员, 研究方向为药理学。Tel: 13752724125 E-mail: yixl@tipr.com.cn

inhibitory concentration (IC_{50}) of simvastatin, ticagrelor and docetaxel on transporter cells was further determined based on the results of the inhibition test. **Results** Various transporter genes introduced into HEK293 cells showed good replication and expression. The transport activity of OATP1B1, OATP1B1/A388G and OATP1B1/T521C to substrate 3H -estrone sulfate ($5 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$) was 39, 49 and 48 times that of Mock cells, respectively. Rifampicin of $30 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ could inhibit the cell transport activity to less than 50%. The inhibition of OATP1B1 by $30 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ simvastatin, tegretol, and docetaxel was stronger, were $(40.09\pm 1.95)\%$, $(33.82\pm 0.61)\%$, and $(45.08\pm 0.22)\%$ of control group, respectively. The IC_{50} of simvastatin on OATP1B1, OATP1B1/A388G, and OATP1B1/T521C were 14.2, >100 , $>100 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$, IC_{50} of tegretol were 19.1, 68.4, $>100 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ and IC_{50} of docetaxel were 17.6, 22.9, and $19.3 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$, respectively. **Conclusion** The polymorphism of OATP1B1 gene changed the effect of inhibitor on transporter activity to some extent.

Key words: drug transporters; OATP1B1; OATP1B1/A388G; OATP1B1/T521C; genetic polymorphisms

药物转运体是一系列以药物为基质的,存在于组织、器官细胞膜表面,担当药物跨膜转运功能的蛋白质的总称^[1]。不同种类和功能的转运体分布于机体的各个脏器,这些转运体不仅影响药物的吸收、分布、代谢和排泄等动力学过程,同时也与药物的临床安全性密切相关^[2]。特别是与药物的肝脏及肾脏排泄密切相关的转运体,其蛋白转运活性的变化,可很大程度上导致药动学结果的改变,致使临床用药出现安全隐患^[3]。有机阴离子转运多肽(OATPs)1B1(OATP1B1)存在于人体肝脏的基底膜侧,主要功能是将阴离子药物由血液向肝细胞内转运。OATP1B1转运蛋白的调控基因位于人类染色体12p上,具有多种基因多态性,其中A388G、T521C的发生频率较高,分别为63%、15.8%^[4]。本研究选择了临床治疗中常用的6种药物——达比加群、辛伐他汀、替格瑞洛、卡培他滨、多西他赛、依那普利为研究对象,通过比较不同药物对OATP1B1、OATP1B1/A388G和OATP1B1/T521C的 3H -estrone sulfate底物转运活性影响,阐明临床合并用药时可能发生的因OATP1B1基因多态性引起的药物相互作用,为解释并预防临床药物不良反应的发生提供理论依据。

1 材料

1.1 主要仪器

HERAcell 150i 二氧化碳培养箱, Thermo Scientific公司; CKX41 倒置显微镜, 日本Olympus公司; Tri-Carb 2910 TRc 放射性液体闪烁仪, PerKinElmer公司; TR-2AR Thermal Robo, 日本亚速旺株式会社; 生物安全柜, 力康生物医疗科技控股有限公司; BS124S分析天平, 北京赛多利斯仪器系统有限公司。

1.2 主要试剂

达比加群, 批号20180611, 质量分数98.5%, 天津药物研究院有限公司; 辛伐他汀(批号K1710081, 质量分数97%)、替格瑞洛(批号L1613016, 质量分

数98%)、卡培他滨(批号LA50Q49, 质量分数99%)、多西他赛(批号A1804003, 质量分数98%)、依那普利(批号F1526059, 质量分数98%), 均购自上海阿拉丁生化科技股份有限公司; 利福平, MCE公司, 批号11246; DPBS缓冲溶液, Gibco公司, 批号13110212; 二甲基亚砜(DMSO), 上海百研生物科技有限公司, 批号WXBC5269V; DMEM, Gibco公司, 批号8118129; 胎牛血清(FBS), Gibco公司, 批号1966174C; 嘌呤霉素, Solarbio公司, 批号119L048; 3H -estrone sulfate, ARE公司, 批号170906; ULTIMA Gold 闪烁液, PerKinElmer公司, 批号77-17301; TRNzol Reagent, 天根生化科技有限公司; DEPC水, 北京索莱宝科技有限公司; 逆转录试剂盒、实时荧光定量PCR(qRT-PCR)试剂盒, 上海诺唯赞生物科技有限公司; 引物, 深圳华大基因科技有限公司。

1.3 细胞

稳定高表达OATP1B1和OATP1B1基因多态性A388G、T521C的人胚肾细胞(HEK293)株, 高表达空白载体(Mock)的HEK293细胞为空白对照, 均由天津药物研究院有限公司提供。

2 方法

2.1 药品配制

精密称取一定量的各受试药物, 加入相应体积的DMSO, 完全溶解, 配制成终浓度为 $20 \text{ mmol}\cdot\text{L}^{-1}$ 的储备液。

2.2 细胞的培养

复苏后的高表达OATP1B1的HEK293细胞及阴性对照细胞培养于DMEM培养基, 含10% FBS; 高表达OATP1B1/A388G、OATP1B1/T521C的HEK293细胞培养于DMEM培养基, 含 $1 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 嘌呤霉素和10% FBS, 细胞于 37°C 、5% CO_2 、饱和湿度的无菌培养箱中培养。传代后, 经胰酶消化、回收细胞, 将细胞浓度调至 $2.0\times 10^5\cdot\text{mL}^{-1}$, 每孔1 mL接种于24孔细胞培养板, 培养48 h, 细胞生长至致

密融合后用于实验。

2.3 *OATP1B1*、*OATP1B1/A388G*、*OATP1B1/T521C* mRNA 相对表达量

采集对数生长期的阴性对照和稳定高表达 *OATP1B1*、*OATP1B1/A388G*、*OATP1B1/T521C* 的 HEK293 细胞,测定 *OATP1B1*、

OATP1B1/A388G、*OATP1B1/T521C* 的 mRNA 表达量。采用 TRNzol 法裂解细胞,提取、纯化、定量 RNA,逆转录制备 cDNA。mRNA 表达量测定参照 qRT-PCR 试剂盒的说明书,采用 $2^{-\Delta\Delta C_t}$ (Livak 法) 计算相对表达量。反应体系中使用的引物序列见表1。

表1 qRT-PCR反应引物序列
Table 1 qRT-PCR primer sequences

引物名称	碱基序列(5'→3')
<i>β-actin</i>	Forward:GGCATCCTCACCCTGAAGTA
<i>β-actin</i>	Reverse:GGGGTGTGAAGGTCTCAAA
<i>OATP1B1</i>	Forward:CCGCTCGAGATGGACCAAAATCAACATTT
<i>OATP1B1</i>	Reverse:ATAAGAATGCGGCCGCTTAACAATGTGTTTCACTAT
<i>OATP1B1/A388G</i>	Forward:ATTCTAAAGAACTAATATCGATTTCATCAGAAAATTCAACA
<i>OATP1B1/A388G</i>	Reverse:TGTTGAATTTTCTGATGAATCGATATTAGTTTCTTTAGAAT
<i>OATP1B1/T521C</i>	Forward:GTCATACATGTGGATATATGCGTTCATGGGTAATATGCTTC
<i>OATP1B1/T521C</i>	Reverse:GAAGCATATTACCCATGAACGCATATATCCACATGTATGAC

2.4 转运体表达细胞的底物转运活性和特异性验证

经复苏、传代培养于24孔细胞培养板的 Mock 细胞及高表达 *OATP1B1*、*OATP1B1* 基因多态性 *A388G*、*T521C* 的 HEK293 细胞分别设置对照组及利福平($30 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ [5-6], *OATP1B1* 抑制剂)组。2组细胞添加磷酸缓冲液(PBS), 37°C 孵育 10 min 后,分别给予 $50 \text{ nmol}\cdot\text{L}^{-1}$ ^3H -estrone sulfate、 $50 \text{ nmol}\cdot\text{L}^{-1}$ ^3H -estrone sulfate+利福平,给药时间 2 min。反应结束后,添加 $0\sim4^\circ\text{C}$ 预冷的杜氏磷酸盐缓冲液(DPBS)缓冲液终止。每孔添加 400 μL 细胞裂解液,充分裂解后收集至闪烁瓶,加入 3 mL ULTIMA Gold 闪烁液充分混匀后, Tri-Carb 2910 TRc 放射性液体闪烁仪测定样本放射活性。

相对转运活性= $(U_{\text{给药}}-U_0)/(U_{\text{对照}}-U_0)$
 U_0 -Mock 细胞的背景值(dpm); $U_{\text{对照}}$ -对照组细胞转运值(dpm); $U_{\text{给药}}$ -给药组细胞转运值(dpm)

2.5 单浓度药物对转运体表达细胞转运活性的抑制作用

高表达 *OATP1B1*、*OATP1B1/A388G*、*OATP1B1/T521C* 的 HEK293 细胞分别设置对照组、给药组,对照组给予 $50 \text{ nmol}\cdot\text{L}^{-1}$ ^3H -estrone sulfate,给药组分别给予 $50 \text{ nmol}\cdot\text{L}^{-1}$ ^3H -estrone sulfate+ $30 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 的达比加群、辛伐他汀、替格瑞洛、卡培他滨、多西他赛和依那普利。给药时间、样本处理和测定方法同“2.4”项。

2.6 药物对转运体表达细胞活性的半数抑制浓度(IC_{50})

根据“2.5”项结果,选择对 *OATP1B1*、*OATP1B1/*

A388G、*OATP1B1/T521C* 转运活性抑制作用较强,且对 *OATP1B1/A388G*、*OATP1B1/T521C* 活性的抑制作用与 *OATP1B1* 差异较大的辛伐他汀、替格瑞洛、多西他赛进一步测定 IC_{50} 。给药浓度设定为 0、1、3、10、30、100 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$,给药时间、样本处理和测定方法同“2.4”项。Graphpad Prism 5 软件绘制非线性回归曲线,计算 IC_{50} 。

2.7 数据处理

数据以 $\bar{x}\pm s$ 表示,应用 WebSphere Process Server 软件、单因素方差分析统计差异显著性。

3 结果

3.1 *OATP1B1*、*OATP1B1/A388G*、*OATP1B1/T521C* mRNA 相对表达量

与 Mock 细胞比较,各细胞株转染基因都具有较高的表达量(表2)。证明宿主细胞内导入的各种转运体基因都呈现良好的复制表达。

表2 各转运体细胞的 *OATP1B1*、*OATP1B1/A388G*、*OATP1B1/T521C* mRNA 相对表达量($n=3$)

Table 2 Relative expression of *OATP1B1*, *OATP1B1/A388G*, *OATP1B1/T521C* mRNA in transport cells ($n=3$)

转运体类型	各转运体 mRNA 相对表达量
Mock	1
<i>OATP1B1</i>	1 318±114
<i>OATP1B1/A388G</i>	1 767±232
<i>OATP1B1/T521C</i>	1 879±216

3.2 转运体表达细胞的底物转运活性和特异性验证

OATP1B1、OATP1B1/A388G、OATP1B1/T521C对底物³H-estrone sulfate($5\text{ }\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$)均具有非常高的底物亲和性和转运能力,转运活性分别为Mock细胞的39、49和48倍。 $30\text{ }\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ OATP1B1阳性抑制剂利福平添加后,可明显将细胞的转运活性抑制到50%以下,与对照组比较差异显著($P<0.001$)。结果表明各种转运体高表达细胞的活性和特异性均良好(图1)。

3.3 单浓度药物对转运体表达细胞转运活性的抑制作用

辛伐他汀、替格瑞洛、多西他赛对3种细胞株均呈现较强的抑制作用,其中对OATP1B1活性的抑制

作用最强,相对转运活性分别为(40.09 ± 1.95)%、(33.82 ± 0.61)%、(45.08 ± 0.22)%,而对基因多态性OATP1B1/A388G、OATP1B1/T521C活性的抑制作用明显低于对OATP1B1的抑制作用,其中辛伐他汀差异最大,分别为91.8%和87.8%,替格瑞洛的抑制作用分别为66.2%和63.3%,多西他赛为64.8%和62.9%(图2)。

3.4 药物对转运体表达细胞活性的 IC_{50}

与单浓度抑制作用结果相同,辛伐他汀对OATP1B1的底物转运活性显示出较强的抑制作用, IC_{50} 为 $14.2\text{ }\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$,但对OATP1B1/A388G和OATP1B1/T521C的抑制作用较弱, IC_{50} 均超出 $100\text{ }\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 的测定浓度上限。替格瑞洛对OATP1B1也显示出较强的抑制作用, IC_{50} 为 $19.1\text{ }\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$;对OATP1B1/A388G显示出中等度的抑制作用, IC_{50} 为 $68.4\text{ }\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$,对OATP1B1/T521C的抑制作用较弱, $\text{IC}_{50}>100\text{ }\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 。多西他赛抑制作用明显,对OATP1B1、OATP1B1/A388G和OATP1B1/T521C的 IC_{50} 分别为17.6、22.9和 $19.3\text{ }\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 。结果见图3。

4 讨论

药物转运体分布于人体的所有脏器,是内源性代谢产物和外源性药物跨细胞膜转运的主要载体,在阐明药代动力学、药效动力学、药物安全性、以及药物相互作用等方面都具有十分重要的意义^[7-8]。肝脏作为人体最重要的解毒器官和药物代谢的主要场所,分布着大量种类各异、能够识别不同分子结构的转运体,借以完成人体内源性代谢产物和药物向肝脏的摄入和胆汁的排泄,OATP1B1是其中主

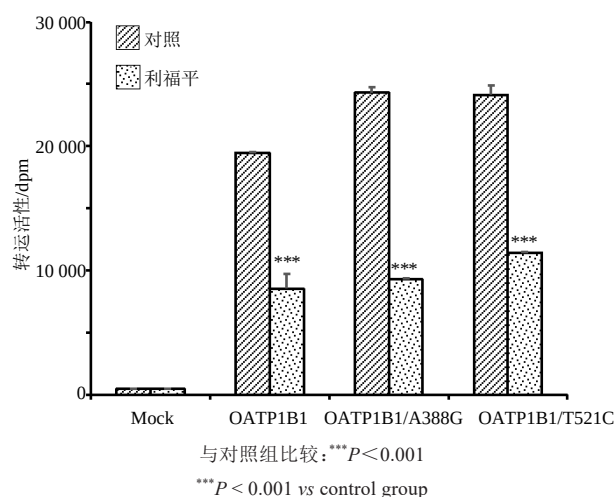


图1 转运体细胞活性和特异性验证($\bar{x}\pm s, n=3$)

Fig. 1 Verification of transporter cells activity and specificity ($\bar{x}\pm s, n=3$)

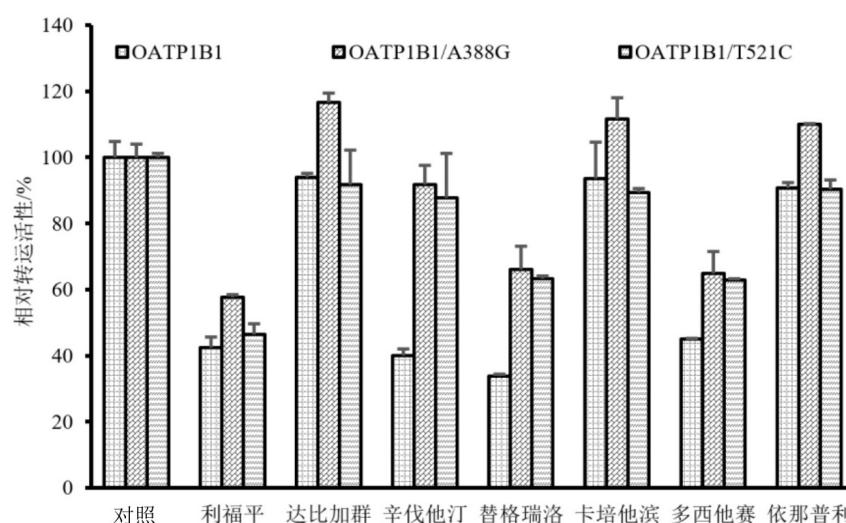


图2 转运体细胞对药物的相对转运活性($\bar{x}\pm s, n=3$)

Fig. 2 Drug transport activity by transporter cells ($\bar{x}\pm s, n=3$)

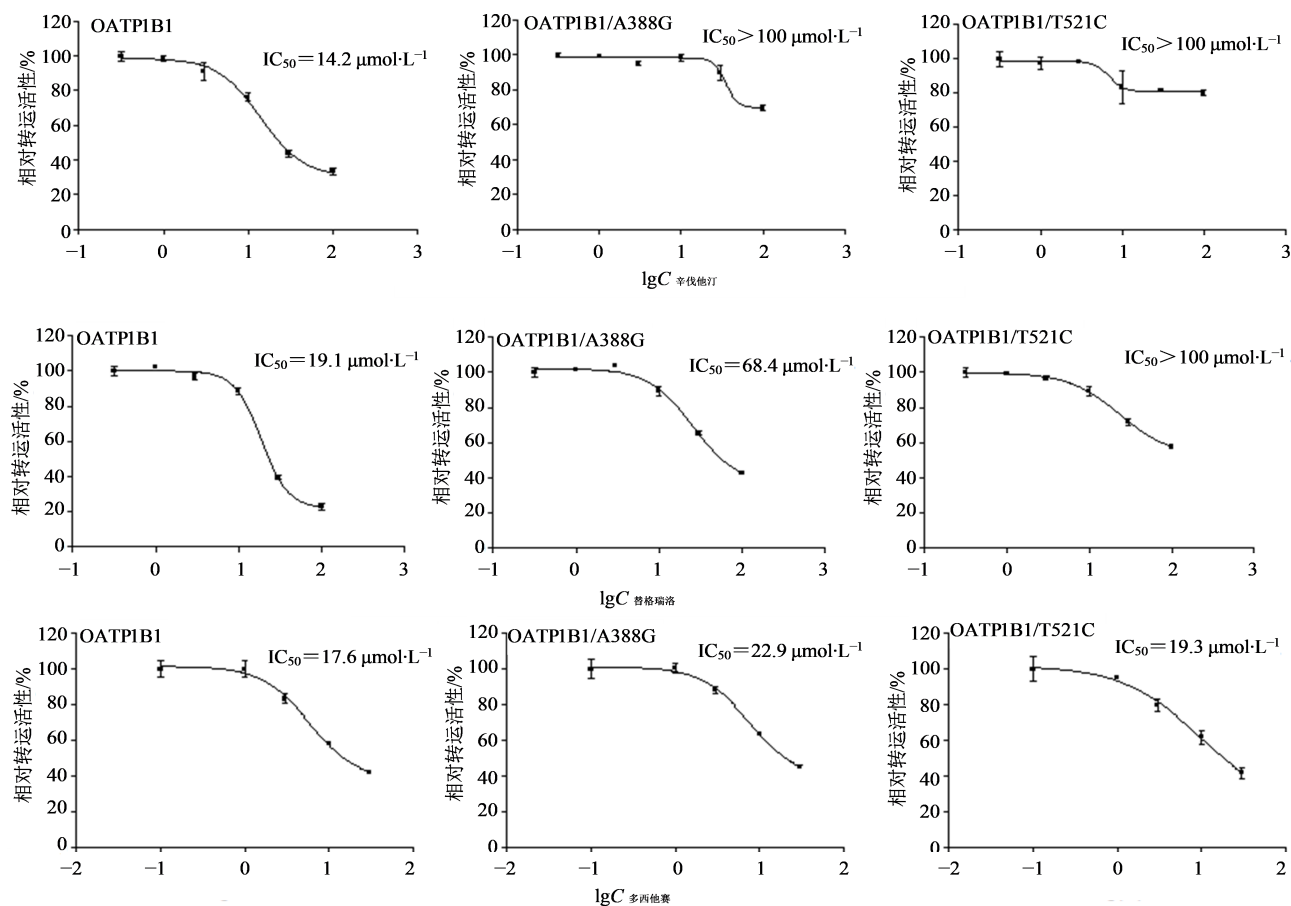


图3 辛伐他汀、替格瑞洛、多西他赛对OATP1B1、OATP1B1/A388G、OATP1B1/T521C的抑制作用($\bar{x} \pm s, n=3$)

Fig. 3 Inhibition of simvastatin, ticagrelor, and docetaxel on OATP1B1, OATP1B1/A388G, OATP1B1/T521C ($\bar{x} \pm s, n=3$)

要成员之一^[9]。作为摄入型转运体,OATP1B1分布在肝脏的基底膜侧,主要功能是阴离子成分向肝细胞内的跨膜转运^[10]。

OATP1B1的基因多态性能够在一定程度上改变转运活性和转运能力,影响肝细胞对药物的转运吸收过程,进而影响药物的安全性。常见的T521C位于蛋白跨膜区,可使OATP1B1与底物亲和力下降,转运活性下降。另一个常见基因多态性A388G,目前对其功能的影响还没有一致的研究结论,曾有学者认为A388G基因多态性对蛋白的功能没有影响,但最近的研究资料显示,A388G基因多态性与蛋白的表达有关^[11-12]。不同结论的产生,可能源于各实验中所采用的体外研究系统或底物的不同。

本研究数据表明,药物对OATP1B1以及基因多态性产生的抑制作用呈现以下3种不同的变化趋势:(1)随着A388G、T521C基因多态性变化,药物对OATP1B1转运活性的抑制作用与野生型相比明显减弱(辛伐他汀),此情况下基本上不会发生因基因多态性导致的药物对OATP1B1抑制作用的增强,

进而产生药物安全性问题;(2)药物对基因多态性细胞转运活性抑制作用呈现不同程度的减弱(替格瑞洛),此情况下尽管因OATP1B1基因多态性,药物对转运活性的抑制作用有所减轻,但仍会产生一定的影响,临床仍需谨慎用药,防止安全性问题的发生;(3)药物对基因多态性细胞转运活性的影响与野生型相同(多西他赛),提示多态性人群与正常人群同样存在用药安全性问题。从测定数值上看,实验中的6种药物对基因多态性A388G和T521C活性的影响,与野生型OATP1B1相比呈现不同程度的减弱趋势,说明该6种药物不会发生因基因多态性导致临床药物相互作用增强,进而导致超过野生型OATP1B1的临床用药安全性问题,这也为临床安全用药提供了参考。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 伊秀林,司端运,刘昌孝.应用药物转运体的药代动力学评价[J].药物评价研究,2010,33(5):341-346.
Yi X L, Si D Y, Liu C X. Pharmacokinetics evaluation on applications of human drug transporter [J]. Drug Eval

- Res, 2010, 33(5): 341-346.
- [2] Nieuweboer A J, Hu S Y, Gui C S, et al. Influence of drug formulation on OATP1B-mediated transport of paclitaxel [J]. Cancer Res, 2014, 74(11): 3137-3145.
- [3] Hu S, Mathijssen R H J, de Bruijn P, et al. Inhibition of OATP1B1 by tyrosine kinase inhibitors: *In vitro-in vivo* correlations [J]. Br J Cancer, 2017, 117(5): e3.
- [4] Lau Y Y, Huang Y, Frassetto L, et al. Effect of OATP1B transporter inhibition on the pharmacokinetics of atorvastatin in healthy volunteers [J]. Clin Pharmacol Ther, 2007, 81(2): 194-204.
- [5] Barnett S, Ogungbenro K, Ménochet K, et al. Gaining mechanistic insight into coproporphyrin I as endogenous biomarker for OATP1B-mediated drug-drug interactions using population pharmacokinetic modeling and simulation [J]. Clin Pharmacol Ther, 2018, 104(3): 564-574.
- [6] 国家药品监督管理局药品审评中心. 药物非临床药代动力学研究技术指导原则 [S]. 2014.
- Center for Drug Evaluation, State Medical Products Administration. Technical guidelines for non-clinical pharmacokinetic study of drugs [S]. 2014.
- [7] Kiander W, Vellonen K S, Malinen M M, et al. The effect of single nucleotide variations in the transmembrane domain of OATP1B1 on *in vitro* functionality [J]. Pharm Res, 2021, 38(10): 1663-1675.
- [8] Gruetz M, Sticht H, Glaeser H, et al. Analysis of amino acid residues in the predicted transmembrane pore influencing transport kinetics of the hepatic drug transporter organic anion transporting polypeptide 1B1 (OATP1B1) [J]. Biochim Biophys Acta, 2016, 1858(11): 2894-2902.
- [9] 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.
- [10] Nozaki Y, Izumi S. Recent advances in preclinical *in vitro* approaches towards quantitative prediction of hepatic clearance and drug-drug interactions involving organic anion transporting polypeptide (OATP) 1B transporters [J]. Drug Metab Pharmacokinet, 2020, 35(1): 56-70.
- [11] 孙晓琳, 赵 娣, 李军袖, 等. 有机阴离子转运多肽 OATP1B1、OATP1B3 的基因多态性及其介导的药物相互作用研究进展 [J]. 中国临床药理学与治疗学, 2015, 20(11): 1296-1301.
- Sun X L, Zhao D, Li J X, et al. Advances in investigations of gene polymorphisms and drug-drug interactions mediated by organic anion transporting polypeptides OATP1B1 and OATP1B3 [J]. Chin J Clin Pharmacol Ther, 2015, 20(11): 1296-1301.
- [12] Dai R, Feng J, Wang Y, et al. Association between SLCO1B1 521 T>C and 388 A>G polymorphisms and statins effectiveness: A Meta-analysis [J]. J Atheroscler Thromb, 2015, 22(8): 796-815.

[责任编辑 兰新新]