

# SLCO1B1 & ApoE基因多态性 与他汀类治疗疗效相关性的 研究

殷佳丽, 黄 坚\*

赣南医学院第一临床医学院, 江西 赣州

收稿日期: 2022年6月1日; 录用日期: 2022年6月28日; 发布日期: 2022年7月5日

## 摘 要

目的: 了解江西赣南地区SLCO1B1 & ApoE基因多态性的分布情况及其与治疗急性缺血性卒中疗效的相关性。方法: 严格按照病例纳入和排除标准, 连续募集2021年1月1日至2021年6月30日期间, 在赣南医学院第一附属医院住院诊断为急性缺血性卒中的患者, 常规按急性缺血性脑卒中诊治指南进行治疗, 并予以SLCO1B1 & ApoE基因检测, 同时监测其肝功能、血脂, 记录肌痛情况。结果: SLCO1B1基因型包括\*1a/\*1a、\*1a/\*1b、\*1b/\*1b、\*1a/\*5、\*1a/\*15、\*1b/\*15、\*5/\*5、\*5/\*15、\*15/\*15, 患者所占比例分别为23.08%、25.82%、19.52%、1.92%、8.24%、14.56%、1.92%、3.02%、1.92%。ApoE基因型包括E2/E2、E2/E3、E2/E4、E3/E3、E3/E4、E4/E4, 患者所占比例为1.10%、4.40%、13.46%、60.16%、18.41%、2.47%。结论: SLCO1B1 & ApoE基因检测利于个体化他汀类药物治疗。

## 关键词

他汀类药物, SLCO1B1, 基因检测, ApoE

## Study on the Correlation between SLCO1B1 & ApoE Gene Polymorphisms and the Efficacy of Statin Therapy

Jiali Yin, Jian Huang\*

\*通讯作者。

The First Clinical Medical College, Gannan Medical University, Ganzhou Jiangxi

Received: Jun. 1<sup>st</sup>, 2022; accepted: Jun. 28<sup>th</sup>, 2022; published: Jul. 5<sup>th</sup>, 2022

## Abstract

**Objective:** To investigate the distribution of SLC01B1 & ApoE gene polymorphism and its correlation with the therapeutic effect of acute ischemic stroke in the Gannan area of Jiangxi Province. **Methods:** In strict accordance with the inclusion and exclusion criteria, patients diagnosed with acute ischemic stroke in our hospital from January 1, 2021, to June 30, 2021, were recruited continuously, and were given SLC01B1 & ApoE gene tests. Meanwhile, their liver function and blood lipid were monitored, and myalgia was recorded. **Results:** SLC01B1 gene types including the \*1a/\*1a, \*1a/\*1b, \*1b/\*1b, \*1a/\*5, \*1a/\*15, \*1b/\*15, \*5/\*5, \*5/\*15, and \*15/\*15. The proportion of patients were 23.08%, 25.82%, 19.52%, 1.92%, 8.24%, 14.56%, 1.92%, 3.02%, and 1.92%, respectively. ApoE gene types including E2/E2, E2/E3, E2/E4, E3/E3, E3/E4, and E4/E4, and the proportion of patients was 1.10%, 4.40%, 13.46%, 60.16%, 18.41%, and 2.47%. **Conclusion:** SLC01B1 & ApoE gene detection is beneficial to individualized statin therapy.

## Keywords

Statins, SLC01B1, Genetic Testing, ApoE

Copyright © 2022 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

## 1. 引言

随着人口老龄化及人们生活水平日益提高, 高血压病、高血脂症、脑卒中、冠状动脉粥样硬化性心脏病等疾病的发病率逐年升高。众所周知, 缺血性脑卒中、冠状动脉粥样硬化性心脏病, 具有高发病率、高致残率、高死亡率、高复发率, 严重危害人类的健康, 给社会、家庭、个人带来严重的负担。而他汀类药物是缺血性脑卒中、冠状动脉粥样硬化性心脏病患者二级预防治疗的重要基石[1]。他汀类药物是胆固醇合成限速酶 - 羟甲基戊二酰辅酶 A (hydroxyl methyl glutaryl-coenzyme A, HMG-CoA) 还原酶的抑制剂, 主要通过竞争性抑制 HMG-CoA 还原酶的活性, 抑制肝细胞内胆固醇的合成, 增加肝细胞表面低密度脂蛋白胆固醇(LDL)受体的水平, 加快血液中 LDL 的清除。但不同个体对他汀药物的反应性存在明显差异, 医学研究表明, 在降低低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)的治疗中他汀类药物有 10%~70% 不等的个体差异, 并且接受他汀治疗的患者中 10%~15% 有他汀不耐受性[2]。个体的差异可能主要与他汀类药物代谢的酶、转运蛋白及药物靶受体等的基因多态性密切相关, 尤其是与编码他汀类药物肝脏代谢关键转运蛋白 OATP1-B1 的 SLC01B1 基因以及参与体内脂质代谢的 APOE 基因多态性相关[3]。研究表明, 人类 SLC01B1、ApoE 基因具有多态性, 其可影响他汀类药物在血浆和肝脏中的浓度, 进而影响着他汀类药物的疗效及安全性[4]。因此, 为进一步探寻江西赣南地区 SLC01B1 & ApoE 基因多态性的分布状况和其在治疗急性缺血性脑卒中疗效的相关性, 本研究采用队列研究进行探寻分析。

## 2. 对象与方法

### 2.1. 对象

本项目采用队列研究, 录入从 2021 年 1 月 1 日~2021 年 6 月 30 日赣南医学院第一附属医院神经内科住院部诊治的急性缺血性脑卒中病例。入选标准: 1) 18 岁以上, 不限性别; 2) 确诊是急性缺血性脑卒中的病例(包括 TIA 发作、急性脑梗死); 3) 自愿参加并签署知情同意书的患者。

### 2.2. 基因分型检测

将纳入此次研究的患者行基因分型(SLCO1B1 和 ApoE)检测。取 2 ml 受试者空腹状态下依地酸(EDTA)抗凝血, 2 小时内检测, 选用产自北京诺博莱德公司的 DNA 提取试剂盒, 应用核酸提取仪(AX-48 型)完成提取。人类 SLCO1B1 & ApoE 基因检测试剂盒来自上海氟元生物科技有限公司。全部采集到的样本用 PCR 仪行 PCR 扩增, 程序运行设置为 37°C 10 min, 95°C 5 min, 95°C 15 s, 60°C 60 s, 40 个循环, 于最后的 60°C 60 s 这个阶段采集 VIC、FAM 通道的荧光信号。

### 2.3. 统计方法

运用的软件为 SPSS 22.0, 均数  $\pm$  标准差和百分率分别表示计量和计数资料。差异有统计学意义定为  $P < 0.05$ 。

## 3. 结果

### 3.1. 一般资料

纳入女 166 例, 男 198 例, 总 364 例患者。年龄 20~92 岁, 平均年龄( $51.27 \pm 3.28$ )岁。其中服用辛伐他汀患者 35 例(9.62%), 瑞舒伐他汀患者 128 例(35.16%), 阿托伐他汀患者 134 例(36.81%), 匹伐他汀患者 67 例(18.41%)。

### 3.2. 基因分布情况

人 SLCO1B1 分为 4 个等位基因: \*1a、\*1b、\*5 和 \*15; 基因型包括 \*1a/\*1a、\*1a/\*1b、\*1b/\*1b、\*1a/\*5、\*1a/\*15、\*1b/\*15、\*5/\*5、\*5/\*15、\*15/\*15, 本研究中各型患者的占比依次为 84 (23.08%)、94 (25.82%)、71 (19.52%)、7 (1.92%)、30 (8.24%)、53 (14.56%)、7 (1.92%)、11 (3.02%)、7 (1.92%)。ApoE 基因分为 3 个等位基因: E2、E3、E4; 基因型包括 E2/E2、E2/E3、E2/E4、E3/E3、E3/E4、E4/E4, 不同基因型占比分别为 4 (1.10%)、16 (4.40%)、49 (13.46%)、219 (60.16%)、67 (18.41%)、9 (2.47%)。

### 3.3. 基因多态性与他汀类药物的相关性

结合 SLCO1B1 和 ApoE 基因型, 得出以下他汀用药建议: 1) ApoE 基因型为 E2/E4、E3/E3、E2/E2、E2/E3, 且 SLCO1B1 基因型为 \*1a/\*1a、\*1a/\*1b、\*1b/\*1b, 则为正常代谢型, 首选阿托伐他汀或瑞舒伐他汀; 2) ApoE 基因型为 E2/E4、E3/E3、E2/E2、E2/E3, 但 SLCO1B1 基因型为 \*1a/\*5、\*1a/\*15、\*1b/\*15、\*5/\*5、\*5/\*15、\*15/\*15, 则他汀类药物耐受剂量中等, 药物相互作用小, 但需注意匹伐他汀、辛伐他汀的肌肉毒性; 3) ApoE 基因型为 E3/E4、E4/E4, 且 SLCO1B1 基因型为 \*1a/\*1a、\*1a/\*1b、\*1b/\*1b, 则药物效果差, 可以选择辛伐他汀, 或者换用依折麦布、普罗布考等其他调血脂的药物; 4) ApoE 基因型为 E3/E4、E4/E4, 且 SLCO1B1 基因型为 \*1a/\*5、\*1a/\*15、\*1b/\*15、\*5/\*5、\*5/\*15、\*15/\*15, 则不建议单独使用中高强度他汀, 同样推荐换用依折麦布、普罗布考等其他非他汀类的调血脂的药物。具体详见表 1。

**Table 1.** Recommendations for statin administration in SLCO1B1 and ApoE genotypes**表 1.** SLCO1B1 和 ApoE 基因型与他汀药物建议

基因型	SLCO1B1		
	*1a/*1a、*1a/*1b、*1b/*1b	*1a/*5、*1a/*15、*1b/*15、*5/*5、*5/*15、*15/*15	
ApoE	E2	E2/E2 E2/E3	正常型 耐受剂量中等 药物相互作用小：匹伐他汀 辛伐他汀注意肌毒性
	E3	E2/E4 E3/E3	首选阿托伐他汀、瑞舒伐他汀 辛伐他汀注意肌毒性
	E4	E3/E4 E4/E4	药物效果差 不建议单独使用中高强度他汀 可以选择辛伐他汀，可以考虑换用 其它调脂药如依折麦布、普罗布考 可以考虑换用其它调脂药如依折麦布、普罗布考

#### 4. 讨论

人类 SLCO1B1 基因分为 4 个等位基因：\*1a、\*1b、\*5 和\*15，具有遗传多态性。其中 SLCO1B1 的突变型基因能使 OATP1B1 转运蛋白活性下降，减弱肝脏对他汀类药的吸收，导致他汀的血药浓度升高，从而将患肌病、横纹肌溶解症等的风险提高[5]。人类 ApoE 基因分为三个等位基因：E2、E3、E4。其中 E2 为突变型，是阿尔兹海默症、脑卒中和冠心病的保护因子[6]。作为野生型的 E3，在对保持身体生理功能正常发挥上有关键作用[7]。E4 为突变型，与阿尔兹海默症、心脑血管病、抑郁症的高发性相关。ApoE 基因突变可抑制肝脏 LDL 受体表达，从而会影响他汀在降脂方面的作用。另外，ApoE4 携带者应用他汀后降脂效果通常很差或者无效，但是 ApoE2 携带者应用他汀类药物后降脂效果最佳。2017 年《AAACE 指南》将 ApoE 基因分型作为冠状动脉粥样硬化性心血管疾病风险的最新风险因素。而且，有研究发现，携带 ApoE4 基因的人群患冠心病的风险增高 42% [8]。

我们的研究发现，在中国赣南地区 SLCO1B1 野生型(即\*1a/\*1a、\*1a/\*1b、\*1b/\*1b 型)比例最高，达 68.42%，表明这里大部分人应用他汀类药物会有正常肌病风险，对他汀药物耐受剂量相对较大；ApoE 基因型中 E2/E4、E3/E3 型占比最高，达 73.62%，属于正常基因型，降脂效果较好，患老年痴呆、卒中、冠心病的风险无明显增高。当然，对于一些杂合，甚至纯合突变的基因型，小剂量他汀联用依折麦布、普罗布考、非诺贝特等其他调脂药物非常必要，不仅可以减少肌毒性等副作用，而且可以更好地起到调脂预防疾病作用。

总之，SLCO1B1 & ApoE 联合基因检测有利于个体化他汀类药物治疗。

#### 课题来源

江西省卫健委科技计划一般项目(编号：202130693)，赣州市科技局指导性科技项目(编号：GZ2020ZSF014)。

#### 参考文献

- [1] 诸骏仁, 高润霖, 赵水平, 等. 中国成人血脂异常防治指南(2016 年修订版) [J]. 中国循环杂志, 2016, 31(10): 937-953.
- [2] Schmitz, G. and Langmann, T. (2006) Pharmacogenomics of Cholesterol-Lowering Therapy. *Vascular Pharmacology*, 44, 75-89. <https://doi.org/10.1016/j.vph.2005.07.012>
- [3] 王京伟, 李艳, 乔斌, 陈娟娟. 华中地区汉族人群 SLCO1B1 与 APOE 基因多态性分析及临床意义[J]. 实用医学杂志, 2018, 34(18): 3041-3046.

- [4] Guan, Z.W., Wu, K.R., Li, R., *et al.* (2019) Pharmacogenetics of Statins Treatment: Efficacy and Safety. *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics*, **44**, 858-867. <https://doi.org/10.1111/jcpt.13025>
- [5] Meyer, Z.S.H., Albers, M., Baumeister, S.E., *et al.* (2015) Function-Impairing Polymorphisms of the Hepatic Uptake Transporter SLCO1B1 Modify the Therapeutic Efficacy of Statins in a Population-Based Cohort. *Pharmacogenetics and Genomics*, **25**, 8-18. <https://doi.org/10.1097/FPC.0000000000000098>
- [6] Kumar, A., Kumar, P., Prasad, M., *et al.* (2016) Association between Apolipoprotein ε4 Gene Polymorphism and Risk of Ischemic Stroke: A Meta-Analysis. *Annals of Neurosciences*, **23**, 113-121. <https://doi.org/10.1159/000443568>
- [7] Zende, P.D., Bankar, M.P., Kamble, P.S. and Momin, A.A. (2013) Apolipoprotein E Gene Polymorphism and Its Effect on Plasma Lipids in Arteriosclerosis. *Journal of Clinical and Diagnostic Research*, **7**, 2149-2152. <https://doi.org/10.7860/JCDR/2013/6195.3455>
- [8] Wu, N., Liu, G., Huang, Y., *et al.* (2018) Study of the Association of 17 Lipidrelated Gene Polymorphisms with Coronary Heart Disease. *The Anatolian Journal of Cardiology*, **19**, 360-367. <https://doi.org/10.14744/AnatolJCardiol.2018.23682>