

药物转运体基因多态性与不同他汀类药物调脂效果及不良反应的相关性

续茜桥*,徐晓宇,石秀锦,林 阳*(首都医科大学附属北京安贞医院药事部,北京 100029)

中图分类号 R968;R972*.6 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2017)32-4596-05

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2017.32.35

摘要 目的:为他汀类药物的个体化治疗提供参考。方法:查阅国内外药物转运体基因多态性与不同种类他汀类药物调脂效果及不良反应的相关文献,就两者的相关性进行归纳和总结。结果与结论:药物转运体同一编码基因突变对不同种类他汀类药物调脂效果及不良反应的影响程度各不相同。其中,有机阴离子转运多肽1B1(*SLCO1B1*)521T>C多态性与他汀类药物调脂效果的相关性研究尚未取得一致性结论;但与其他他汀类药物相比,*SLCO1B1* 521T>C多态性与辛伐他汀致肌肉毒性的相关性更强。腺苷三磷酸结合盒亚家族B成员1(*ABCB1*)1236C>T、2677G>T/A和3435C>T多态性与他汀类药物调脂效果及不良反应是否相关仍存有争议,而腺苷三磷酸结合盒亚家族C成员2(*ABCC2*)基因多态性与他汀类药物调脂作用及不良反应的相关性研究则较少,均有待进一步研究证实。腺苷三磷酸结合盒亚家族G成员2(*ABCG2*)421C>A多态性可能与舒瑞伐他汀降低低密度脂蛋白胆固醇的作用有关,而其多态性与不良反应的相关性研究则较少。临床在制订个体化治疗方案时,除关注遗传因素外,还应综合考虑患者的性别、年龄、病史等非遗传因素,以确保治疗的有效性与安全性。

关键词 基因多态性;他汀类药物;调脂效果;不良反应;相关性;个体化治疗

近年来,多项大规模临床研究证实,他汀类药物可显著降低血浆总胆固醇(TC)和低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)水平,降低冠心病发病率、心血管病病死率和全因死亡率,因而在冠心病一、二级预防中占有重要地位^[1-4]。他汀类药物主要通过抑制3-羟基-3-甲戊二酰辅酶A(HMG-CoA)还原酶的活性,阻止胆固醇和低密度脂蛋白的生成,从而发挥调脂作用^[5]。其主要不良反应包括肌肉毒性、对肝酶的影响等,特别是他汀类药物致肌肉毒性受到临床极大的关注^[6]。他汀类药物一般具有较好的耐受性和安全性,但个体对他汀类药物的反应仍然存在一定的差异。相关研究显示,基因多态性是影响其调脂效果及不良反应发生风险的重要因素之一,其中药物转运体编码基因的多态性可能通过影响药物转运体的活性从而对他汀类药物的调脂效果及不良反应发生风险产生影响,而不同种类的他汀类药物代谢途径及药动学等方面均存在差异,故基因多态性对其调脂效果与不良反应发生风险的影响程度各不相同^[7]。本文以“*SLCO1B1*”“*ABCB1*”“*ABCC2*”“*ABCG2*”“Statin”“Polymorphism”“Response”“Myopathy”“他汀”“基因”等为关键词,组合查询2000年1月—2016年9月PubMed、中国知网、万方、维普等数据库中关于基因多态性与不同他汀类药物调脂效果及不良反应相关性的研究文献,并进行归纳与总结,以期为他汀类药物的个体化治疗提供依据。

1 有机阴离子转运多肽1B1(*SLCO1B1*)基因

* 硕士研究生。研究方向:临床药学。电话:010-64456609。E-mail: asckly0313@126.com

通信作者:主任药师,博士。研究方向:药事管理学、临床药学、I期临床试验。电话:010-64456609。E-mail: liyang3623@163.com

*SLCO1B1*基因参与编码肝细胞表面摄取药物的载体有机阴离子转运多肽,后者在肝脏摄取多种内源性和外源性化合物(包括他汀类药物)的过程中发挥着重要的作用^[8]。该转运多肽在肝细胞基底外侧膜表达,调控他汀类药物从门静脉进入到肝细胞内。其编码基因的多态性使得转运多肽的摄取功能发生改变,引起他汀类药物血药浓度的变化,从而影响其调脂效果,并增加他汀类药物致肌肉毒性发生的风险^[7]。人类*SLCO1B1*基因定位于12号染色体短臂1区2带,全长108.6 kb,包括15个外显子和14个内含子。近年来,*SLCO1B1*基因已陆续发现多个多态性位点,其中521T>C(rs4149056)是研究较多的位点之一。该位点T等位基因在非洲、美国、亚洲人群中的分布频率依次为0.99、0.87、0.88,C等位基因在上述人群中的分布频率依次为0.01、0.13、0.12^[9]。

1.1 *SLCO1B1* 521T>C多态性与他汀类药物调脂效果的相关性

有学者对*SLCO1B1* 521T>C多态性与他汀类药物调脂效果的相关性进行研究,但目前尚未得出一致性结论。Mayer zu Schwabedissen HE等^[10]纳入高脂血症患者214例,探讨其*SLCO1B1* 521T>C多态性与辛伐他汀调脂效果的相关性,结果显示,521CC与TC型患者对辛伐他汀的反应较TT型患者差($P=0.02$);而Hu M等^[11]的一项包含247例中国高脂血症患者的研究发现,虽然521CC型患者LDL-C水平的降幅分别比TC、TT型患者低4.4%与6.4%,但差异均无统计学意义($P=0.232$)。

一项在智利人群中进行的队列研究结果显示,129例患者口服阿托伐他汀治疗后,TC水平的降幅与*SLCO1B1* 521T>C多态性存在相关性($P=0.03$),但未发现该基因多态性与阿托伐他汀降低LDL-C、高密度脂蛋白胆

固醇(HDL-C)、三酰甘油(TG)作用有关($P>0.05$)^[12]。而Fu Q等^[13]对中国人群进行研究,共纳入高脂血症患者363例,其中189例应用阿托伐他汀治疗,同时检测其基因型,分析治疗前后TG、LDL-C、HDL-C水平变化情况。结果显示,521T>C位点基因突变对阿托伐他汀的调脂效果并无显著影响($P>0.05$)。

Chasman DI等^[14]对6 989例患者进行全基因组相关分析(GWAS)结果显示,*SLCO1B1* 521T>C多态性与瑞舒伐他汀降LDL-C作用有关($P=1.7\times 10^{-4}$)。而Hu M等^[1]在中国人群中的研究结果却显示,携带521C等位基因与T等位基因的患者在应用瑞舒伐他汀进行治疗时,其调脂效果的差异并无统计学意义($P=0.92$)。

Zhang W等^[15]在中国人群中进行的一项纳入45例冠心病患者的研究结果显示,521T>C多态性可影响普伐他汀的调脂效果,TT型患者TC水平的降幅较C等位基因携带者更高,差异有统计学意义($P<0.03$),但两组患者治疗前后TG、LDL-C、HDL-C水平及其变化幅度比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。另一项研究将626例口服普伐他汀的患者按*SLCO1B1*基因型分为TT+TC型与CC型两组,比较两组患者治疗前后TC、TG、LDL-C、HDL-C水平的变化幅度,其差异均无统计学意义(P 分别为0.35、0.87、0.33、0.59)^[16]。

SLCO1B1 521T>C多态性影响他汀类药物调脂效果的机制可能与该位点突变引起转运多肽表达减少有关,该突变影响了转运多肽对他汀类药物的转运作用,使得药物调脂效果减弱。但现有相关研究尚未取得一致性结论,原因可能与部分研究样本量较少、不同他汀类药物存在药动学差异、各研究中他汀类药物使用剂量不同、血脂水平测定时间不同以及种族差异有关。因此,对于*SLCO1B1* 521T>C多态性与他汀类药物调脂效果的相关性有待大规模临床研究进一步验证。

1.2 *SLCO1B1* 521T>C多态性与他汀类药物不良反应的相关性

1.2.1 *SLCO1B1* 521T>C多态性与辛伐他汀不良反应的相关性 他汀类药物的肌肉毒性与用药剂量有关,随着药物体内浓度的升高,患者出现肌肉毒性的风险也随之增加^[3]。目前已有大规模研究结果显示,*SLCO1B1* 521CC型患者发生肌肉毒性的风险较TT型患者显著升高[比值比(OR)=16.9,95%置信区间(CI)为(4.7,61.1), $P=4\times 10^{-9}$]^[17]。除此之外,一项队列研究将509例高脂血症患者随机分为辛伐他汀、阿托伐他汀与普伐他汀3个治疗组进行治疗,监测患者的相关实验室指标及肌肉症状,并检测其基因型。结果显示,521T>C基因突变与辛伐他汀致相关不良反应的发生有关($P=0.01$),而与阿托伐他汀、普伐他汀致不良反应无关(P 分别为0.30、0.97)^[18]。Brunham LR等^[19]的一项病例对照研究结果显示,*SLCO1B1* 521T>C多态性与辛伐他汀的肌肉毒性存在相关性[OR=3.2,95%CI(0.83,1.96), $P=$

0.042],但在服用阿托伐他汀的患者中并未发现类似相关性[OR=1.06,95%CI(0.22,4.80), $P=0.480$],提示*SLCO1B1* 521T>C多态性对他汀类药物致肌肉毒性的影响并不是类效应,且现有证据倾向于该多态性与辛伐他汀致肌肉毒性的相关性更强。药动学研究显示,*SLCO1B1* 521T>C基因突变可引起他汀类药物血药浓度、药-时曲线下面积(AUC)增加,并且该突变对辛伐他汀药动学的影响较其他种类的他汀类药物更大^[7],这可能是*SLCO1B1* 521T>C多态性与辛伐他汀致肌肉毒性风险相关性较强的原因。

1.2.2 *SLCO1B1* 521T>C多态性与其他他汀类药物致不良反应的相关性 目前,*SLCO1B1* 521T>C多态性与阿托伐他汀致肌肉毒性相关性研究的结果并不完全一致。Puccetti L等^[20]将46例因肌肉毒性不耐受他汀类药物治疗的患者与46例可耐受他汀类药物治疗的患者进行比较,发现521T>C位点突变与阿托伐他汀致肌肉毒性显著相关[OR=2.7,95%CI(1.3,4.9), $P<0.001$];但Carr DF等^[21]并未观察到该位点突变与阿托伐他汀致肌肉毒性有关[OR=1.91,95%CI(0.56,6.54), $P=0.613$],同时该研究进行的一项Meta分析结果同样显示,在高加索人群中521T>C位点突变与阿托伐他汀致肌肉毒性无关[OR=1.54,95%CI(0.80,2.97)]。现阶段关于*SLCO1B1* 521T>C多态性与瑞舒伐他汀致肌肉毒性相关性的证据相对不足,仍待进一步证实。一项研究将417例服用瑞舒伐他汀进行冠心病一级预防且用药期间出现肌肉毒性的患者与369例服用安慰剂且既往无冠心病及糖尿病病史的患者进行比较,并未观察到C等位基因携带者他汀相关肌肉毒性发生的风险显著升高[风险比(HR)=0.95,95%CI(0.79,1.15), $P=0.55$],原因可能与瑞舒伐他汀和辛伐他汀的代谢途径不同有关^[22]。

2 腺苷三磷酸结合盒(ABC)转运蛋白超家族相关基因

ABC转运蛋白为一类膜整合蛋白,因其结构中含有1个腺苷三磷酸(ATP)结合盒而得名。哺乳动物的ABC转运蛋白包含7个超家族成员(ABCA~ABCG)。该类蛋白转运的底物广泛,其中腺苷三磷酸结合盒亚家族B成员1(ABCB1)、腺苷三磷酸结合盒亚家族C成员2(ABCC2)、腺苷三磷酸结合盒亚家族G成员2(ABCG2)蛋白转运的底物为药物^[23]。同时现有证据显示,其编码基因(ABCB1、ABCC2、ABCG2)的多态性可能影响他汀类药物的调脂效果及不良反应的发生风险。

2.1 ABCB1基因

*ABCB1*基因又称多药耐药基因(*MDR1*),其编码的蛋白为外排转运蛋白,属于ABC转运蛋白超家族成员,也称为P-糖蛋白(P-gp)。P-gp在肿瘤组织以及正常组织(如肝、肾、肠道等)中均有分布,可调节他汀类药物在肝、肾、肠道、胆道的吸收、转运、代谢和排泄,从而影响其药动学过程。*ABCB1*基因定位于7号染色体长臂2区

1带,包含28个外显子,全长超过100 kb;其主要的多态性位点包括1236C>T(rs1128503)、2677G>T/A(rs2032582)和3435C>T(rs1045642)^[24]。*ABCB1* 1236C>T位点C等位基因在非洲、美国、亚洲人群中的分布频率分别为0.86、0.60、0.37,T等位基因在上述人群中的分布频率分别为0.14、0.40、0.63;*ABCB1* 2677G>T/A位点G等位基因在上述人群中的分布频率分别为0.02、0.37、0.40,T等位基因的分布频率分别为0.98、0.57、0.47,A等位基因的分布频率分别为0、0.06、0.13;*ABCB1* 3435C>T位点C等位基因在上述人群中的分布频率分别为0.60、0.57、0.60,T等位基因的分布频率分别为0.40、0.43、0.40^[9]。

2.1.1 *ABCB1* 基因多态性与他汀类药物调脂效果的相关性 *ABCB1* 基因多态性与他汀类药物调脂效果是否存在相关性仍存在争议。Becker ML等^[25]的研究纳入了85例口服辛伐他汀的患者,探讨其*ABCB1* 基因多态性与辛伐他汀调脂效果的相关性。结果显示,1236C>T、2677G>T/A和3435C>T野生纯合型患者TC水平的降幅显著低于突变纯合型患者,差异均有统计学意义(*P*分别为0.004、0.012和0.024);同时该研究还发现,在男性亚组中,*ABCB1* 1236/2677/3435 TTT单倍型(即同一条染色体上这3个位点的核苷酸组合为TTT)患者TC、LDL-C水平的降幅分别比CGC单倍型患者高0.39、0.51 mmol/L,差异均有统计学意义(*P*分别为0.001、0.002)。

Thompson JF等^[26]的研究纳入了1 259例使用阿托伐他汀治疗的患者,探讨了16个基因、共43个位点的多态性对阿托伐他汀调脂效果的影响。研究结果显示,2677G>T/A位点GG型患者LDL-C水平的降幅比TT型患者多3%,TC水平的降幅比TT型患者多2%,差异均有统计学意义(*P*分别为0.001 26、0.009 51)。近年一些小规模研究结果也显示,*ABCB1* 2677G>T/A、3435C>T位点突变与阿托伐他汀降LDL-C作用有关(*P*<0.05)^[27-29]。然而Mega JL等^[30]的一项包含1 507例急性冠脉综合征患者的研究并未发现*ABCB1* 2677G>T/A和3435C>T多态性与阿托伐他汀降LDL-C作用相关(*P*=0.91);同时单倍型分析结果也显示,虽然*ABCB1* 2677/3435 TC单倍型患者LDL-C水平的降幅比GC单倍型患者低5.87%,但差异无统计学意义(*P*=0.17)。另外一项共纳入2 705例口服阿托伐他汀患者的GWAS研究也提示,*ABCB1* 1236C>T、2677G>T/A和3435C>T多态性与阿托伐他汀降LDL-C作用在全基因组水平上无关(*P*>0.05)^[31]。

Mega JL等^[30]的研究还发现,*ABCB1* 2677G>T/A野生纯合型、突变杂合型、突变纯合型患者应用普伐他汀治疗后,各基因型患者LDL-C水平的降幅比较,差异有统计学意义(*P*=0.042);*ABCB1* 2677/3435非GC单倍型(即TC和AC单倍型)患者LDL-C水平的降幅较GC单倍型患者低10.50%(*P*=0.000 3),其中AC单倍型患者LDL-C水平的降幅较GC单倍型患者低12.42%(*P*=

0.000 7)。但由于相关研究较少,证据不足,仍需进一步研究证实。

2.1.2 *ABCB1* 基因多态性与他汀类药物不良反应的相关性 Fiegenbaum M等^[32]的研究发现,携带*ABCB1* 1236T、2677T、2677A、3435T等位基因的患者出现辛伐他汀相关肌肉毒性的风险降低(*P*<0.05)。Hoenig MR等^[28]一项纳入98例口服阿托伐他汀患者的回顾性队列研究结果却显示,出现肌肉毒性的患者*ABCB1* 3435T等位基因频率显著高于未出现肌肉毒性的患者(*P*=0.043),提示*ABCB1* 3435C>T位点突变可能会增加患者肌肉毒性发生的风险,原因可能与携带T等位基因的患者体内他汀类药物的血药浓度较CC型患者更高有关。但由于目前相关研究的样本量较小,且证据不足,故仍需进一步研究予以确证。

2.2 *ABCC2* 基因

ABCC2 基因编码蛋白又称多药耐药相关蛋白2(MRP2),与P-gp同属于ABC转运蛋白超家族成员。该蛋白几乎分布于体内所有组织,可转运多种底物^[33]。*ABCC2* 基因位于10号染色体2区4带,包括32个外显子。Becker ML等^[34]的研究纳入1 014例服用辛伐他汀和阿托伐他汀的患者,检测其*ABCC2* -24C>T、1249G>A和3972C>T基因型,结果发现,-24C>T位点突变会增加辛伐他汀不耐受(减量或换药)的风险[HR=1.32,95%CI(1.04,1.69),*P*=0.023]。在应用阿托伐他汀的患者中虽然也发现了这样的趋势,但差异无统计学意义(*P*=0.65)。但由于目前相关研究的样本量较小,故仍需进一步深入研究。

2.3 *ABCG2* 基因

ABCG2 基因编码蛋白又称乳腺癌耐药蛋白(BCRP)。该蛋白首先在乳腺癌细胞中获得,因此而得名,属于ABC转运蛋白超家族成员。与P-gp一样,BCRP在人体正常组织中也有分布,对药物的吸收、分布、代谢和排泄过程具有重要作用^[33]。*ABCG2* 基因位于4号染色体长臂2区2带,由16个外显子和15个内含子组成,全长66 kb。目前,研究较多的*ABCG2* 多态性位点为421C>A(rs2231142)。该位点C等位基因在非洲、美国、亚洲人群中的分布频率分别为0.99、0.86、0.71,C等位基因在上述人群中的分布频率分别为0.01、0.14、0.29^[9]。

现有研究证据倾向于*ABCG2* 421C>A与瑞舒伐他汀的调脂效果相关。一项大样本研究证实了*ABCG2* 421C>A突变型患者服用瑞舒伐他汀后,其降LDL-C作用增加了6.2%(*P*=0.01)^[35]。Hu M等^[36]在中国人群中寻找可能影响瑞舒伐他汀调脂效果的基因位点,结果显示,*ABCG2* 421C>A与瑞舒伐他汀降LDL-C作用显著相关(*P*= 9.2×10^{-7})。有研究表明,BCRP是肝细胞外排瑞舒伐他汀的主要转运体^[37],*ABCG2* 421C>A基因突变引起BCRP转运功能降低,这可能是导致瑞舒伐他汀在肝脏内浓度上升、降LDL-C作用增强的主要原因。

目前,关于*ABCG2* 基因多态性与他汀类药物不良

反应的相关性研究证据较少,尚需要深入研究。一项病例对照研究发现, *ABCG2* 421AA 型患者服用阿托伐他汀后出现不良反应(包括肌肉毒性、肝酶升高)的风险是 CC 型患者的 2.9 倍($P=0.016$)^[38]。但 Ferrari M 等^[8]的研究未发现 *ABCG2* 421C>A 多态性与他汀类药物(包括阿托伐他汀、辛伐他汀、瑞舒伐他汀)致肌酸激酶(CK)升高的风险有关($P=0.12$)。

3 影响他汀类药物调脂效果和不良反应的其他因素

除了遗传因素外,还有许多因素会影响调脂效果及他汀相关肌肉毒性发生的风险。在调脂效果方面,健康的生活方式(包括减少饱和脂肪酸和胆固醇的摄入,增加可溶性纤维素、植物甾醇等成分,减轻体质量,增加规律的体力活动等)对大多数血脂异常者可起到与药物近似的调脂效果。应用高剂量他汀类药物可导致肌肉毒性风险升高,药物相互作用使得他汀类药物的代谢受到干扰,导致他汀类药物的暴露量增加,从而增加肌肉毒性发生的风险。除此之外,女性、高龄、低体质量、剧烈运动、代谢性疾病(如甲状腺功能减退)以及种族(亚洲、非洲人群)都是他汀类药物致肌肉毒性发生的危险因素^[39]。

4 结语

本文就 *SLCO1B1*、*ABCB1*、*ABCC2*、*ABCG2* 为代表的药物转运体基因多态性与不同种类他汀类药物的调脂效果及不良反应的相关性进行了综述,可见同一基因位点突变对使用不同种类他汀类药物的人群产生的影响并不完全相同。其中, *SLCO1B1* 521T>C 多态性与他汀类药物调脂效果的相关性研究尚未取得一致性结论;但与其他他汀类药物相比, *SLCO1B1* 521T>C 多态性与辛伐他汀致肌肉毒性的相关性更强。 *ABCB1* 1236C>T、2677G>T/A 和 3435C>T 多态性与他汀类药物调脂效果及不良反应是否相关仍存在争议,而 *ABCC2* 多态性与他汀类药物调脂作用及不良反应的相关性研究则较少,均有待进一步研究证实。 *ABCG2* 421C>A 多态性可能与舒瑞伐他汀降低 LDL-C 的作用有关,而其多态性与不良反应的相关性研究则较少。现有研究提示,大多数基因多态性与他汀类药物调脂效果和不良反应的相关性研究并未取得一致性结论,可能与部分研究样本量小,不同研究人群的种族差异,他汀类药物的给药剂量、治疗时间不同等因素有关。此外,除基因多态性外,一些非遗传因素也会影响他汀类药物的调脂效果及不良反应,提示临床工作者在关注遗传因素的同时,还应综合考虑患者的性别、年龄、病史、其他辅助检查结果、用药等非遗传因素,结合药物治疗与非药物治疗,制订个体化的治疗方案,确保治疗的安全性与有效性。

参考文献

[1] Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simv-

astatin in 20 536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial[J]. *Lancet*, 2002, 360(9326):7-22.

- [2] Sacks FM, Pfeffer MA, Moye LA, et al. The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels: Cholesterol and Recurrent Events Trial investigators[J]. *N Engl J Med*, 1996, 335(14):1001-1009.
- [3] Schwartz GG, Olsson AG, Ezekowitz MD, et al. Effects of atorvastatin on early recurrent ischemic events in acute coronary syndromes: the MIRACL study: a randomized controlled trial[J]. *JAMA*, 2001, 285(13):1711-1718.
- [4] Ridker PM, JUPITER Study Group. Rosuvastatin in the primary prevention of cardiovascular disease among patients with low levels of low-density lipoprotein cholesterol and elevated high-sensitivity C-reactive protein: rationale and design of the JUPITER trial[J]. *Circulation*, 2003, 108(19):2292-2297.
- [5] 林志彬, 金有豫. 医用药理学基础[M]. 6版. 北京: 世界图书出版公司, 2008:233-234.
- [6] 陈清杰, 杨毅宁. 他汀类药物不良反应的研究进展[J]. *心血管病学进展*, 2013, 34(2): 279-283.
- [7] Niemi M. Transporter pharmacogenetics and statin toxicity[J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2010, 87(1):130-133.
- [8] Ferrari M, Guasti L, Maresca A, et al. Association between statin-induced creatine kinase elevation and genetic polymorphisms in *SLCO1B1*, *ABCB1* and *ABCG2*[J]. *Eur J Clin Pharmacol*, 2014, 70(5): 539-547.
- [9] The European Bioinformatics Institute. Homo sapiens-1000 genomes browser[EB/OL]. [2016-10-11]. http://browser.1000genomes.org/Homo_sapiens/Info/Index.
- [10] Meyer zu Schwabedissen HE, Albers M, Baumeister SE, et al. Function-impairing polymorphisms of the hepatic uptake transporter *SLCO1B1* modify the therapeutic efficacy of statins in a population-based cohort[J]. *Pharmacogenet Genomics*, 2015, 25(1):8-18.
- [11] Hu M, Mak VW, Tomlinson B. Intronic variants in *SLCO1B1* related to statin-induced myopathy are associated with the low-density lipoprotein cholesterol response to statins in Chinese patients with hyperlipidaemia[J]. *Pharmacogenet Genomics*, 2012, 22(11):803-806.
- [12] Prado Y, Saavedra N, Zambrano T, et al. *SLCO1B1* c.388A>G polymorphism is associated with HDL-C levels in response to atorvastatin in Chilean individuals[J]. *Int J Mol Sci*, 2015, 16(9):20609-20619.
- [13] Fu Q, Li YP, Gao Y, et al. Lack of association between *SLCO1B1* polymorphism and the lipid-lowering effects of atorvastatin and simvastatin in Chinese individuals[J]. *Eur J Clin Pharmacol*, 2013, 69(6):1269-1274.
- [14] Chasman DI, Giulianini F, MacFadyen J, et al. Genetic determinants of statin-induced low-density lipoprotein cholesterol reduction the justification for the use of statins in prevention: an intervention trial evaluating rosuvastatin

- (JUPITER) trial[J]. *Circ Cardiovasc Genet*, 2012, 5(2): 257-264.
- [15] Zhang W, Chen BL, Ozdemir V, *et al.* SLCO1B1 521T>C functional genetic polymorphism and lipid-lowering efficacy of multiple-dose pravastatin in Chinese coronary heart disease patients[J]. *Br J Clin Pharmacol*, 2007, 64(3):346-352.
- [16] Martin NG, Li KW, Murray H, *et al.* The effects of a single nucleotide polymorphism in SLCO1B1 on the pharmacodynamics of pravastatin[J]. *Br J Clin Pharmacol*, 2012, 73(2):303-306.
- [17] SEARCH Collaborative Group, Link E, Parish S, *et al.* SLCO1B1 variants and statin-induced myopathy: a genome-wide study[J]. *N Engl J Med*, 2008, 359(8): 789-799.
- [18] Voora D, Shah SH, Spasojevic I, *et al.* The SLCO1B1*5 genetic variant is associated with statin-induced side effects[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2009, 54(17):1609-1616.
- [19] Brunham LR, Lansberg PJ, Zhang L, *et al.* Differential effect of the rs4149056 variant in SLCO1B1 on myopathy associated with simvastatin and atorvastatin[J]. *Pharmacogenomics J*, 2012, 12(3):233-237.
- [20] Puccetti L, Ciani F, Auteri A. Genetic involvement in statins induced myopathy: preliminary data from an observational case: control study[J]. *Atherosclerosis*, 2010, 211(1): 28-29.
- [21] Carr DF, O' Meara H, Jorgensen AL, *et al.* SLCO1B1 genetic variant associated with statin-induced myopathy: a proof-of-concept study using the clinical practice research datalink[J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2013, 94(6): 695-701.
- [22] Danik JS, Chasman DI, MacFadyen JG, *et al.* Lack of association between SLCO1B1 polymorphisms and clinical myalgia following rosuvastatin therapy[J]. *Am Heart J*, 2013, 165(6):1008-1014.
- [23] Neumann J, Rose-Sperling D, Hellmich UA. Diverse relations between ABC transporters and lipids: an overview [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2017, 1859(4):605-618.
- [24] Hodges LM, Markova SM, Chinn LW, *et al.* Very important pharmacogene summary: ABCB1 (MDR1, P-glycoprotein) [J]. *Pharmacogenet Genomics*, 2011, 21(3): 152-161.
- [25] Becker ML, Visser LE, van Schaik RH, *et al.* Common genetic variation in the ABCB1 gene is associated with the cholesterol-lowering effect of simvastatin in males[J]. *Pharmacogenomics*, 2009, 10(11):1743-1751.
- [26] Thompson JF, Man M, Johnson KJ, *et al.* An association study of 43 SNPs in 16 candidate genes with atorvastatin response[J]. *Pharmacogenomics J*, 2005, 5(6):352-358.
- [27] Kadam P, Ashavaid TF, Ponde CK, *et al.* Genetic determinants of lipid-lowering response to atorvastatin therapy in an Indian population[J]. *J Clin Pharm Ther*, 2016, 43(3): 329-333.
- [28] Hoenig MR, Walker PJ, Gurnsey C, *et al.* The C3435T polymorphism in ABCB1 influences atorvastatin efficacy and muscle symptoms in a high-risk vascular cohort[J]. *J Clin Lipidol*, 2011, 5(2):91-96.
- [29] Alzoubi KH, Khabour OF, Al-azzam SI, *et al.* The role of Multidrug Resistance-1 (MDR1) variants in response to atorvastatin among Jordanians[J]. *Cytotechnology*, 2015, 67(2):267-274.
- [30] Mega JL, Morrow DA, Brown A, *et al.* Identification of genetic variants associated with response to statin therapy [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2009, 29(9): 1310-1315.
- [31] Deshmukh HA, Colhoun HM, Johnson T, *et al.* Genome-wide association study of genetic determinants of LDL-C response to atorvastatin therapy: importance of Lp(a) [J]. *J Lipid Res*, 2012, 53(5):1000-1011.
- [32] Fiegenbaum M, da Silveira FR, van der Sand CR, *et al.* The role of common variants of ABCB1, CYP3A4, and CYP3A5 genes in lipid-lowering efficacy and safety of simvastatin treatment[J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2005, 78(5):551-558.
- [33] 刘治军, 韩红蕾. 药物相互作用基础与临床[M]. 2版. 北京: 人民卫生出版社, 2015:54-70.
- [34] Becker ML, Elens LL, Visser LE, *et al.* Genetic variation in the ABCG2 gene is associated with dose decreases or switches to other cholesterol-lowering drugs during simvastatin and atorvastatin therapy[J]. *Pharmacogenomics J*, 2013, 13(3):251-256.
- [35] Bailey KM, Romaine SP, Jackson BM, *et al.* Hepatic metabolism and transporter gene variants enhance response to rosuvastatin in patients with acute myocardial infarction: the GEOSTAT-1 Study[J]. *Circ Cardiovasc Genet*, 2010, 3(3):276-285.
- [36] Hu M, Lui SS, Mak VW, *et al.* Pharmacogenetic analysis of lipid responses to rosuvastatin in Chinese patients [J]. *Pharmacogenet Genomics*, 2010, 20(10):634-637.
- [37] Huang L, Wang Y, Grimm S. ATP-dependent transport of rosuvastatin in membrane vesicles expressing breast cancer resistance protein[J]. *Drug Metab Dispos*, 2006, 34(5):738-742.
- [38] Mirošević Skvrce N, Macolić Šarinić V, Šimić I, *et al.* ABCG2 gene polymorphisms as risk factors for atorvastatin adverse reactions: a case-control study[J]. *Pharmacogenomics*, 2016, 16(8):803-815.
- [39] Ramsey LB, Johnson SG, Caudle KE, *et al.* The clinical pharmacogenetics implementation consortium guideline for SLCO1B1 and simvastatin-induced myopathy: 2014 update[J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2014, 96(4):423-428.

(收稿日期:2016-12-23 修回日期:2017-08-09)

(编辑:张元媛)