

SLCO1B1 基因多态性对瑞舒伐他汀有效性和安全性影响的 Meta 分析^Δ

鲁春云*,王松,刘克锋,薛莹,陈娟娟,赵院霞,杜书章[#](郑州大学第一附属医院药学部,郑州 450052)

中图分类号 R969;R972 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2024)19-2397-07
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2024.19.13



摘要 目的 研究 SLCO1B1 基因(521T>C 和 388A>G)多态性与瑞舒伐他汀有效性和安全性的相关性。方法 在 PubMed、Embase、Cochrane Library、PharmGKB、中国知网和万方数据库中检索 521T>C 和 388A>G 基因多态性对瑞舒伐他汀有效性和安全性影响的研究,检索时限为建库起至 2023 年 12 月,用 RevMan 5.3 软件对所纳入的数据进行分析。结果 共纳入 16 篇相关研究。Meta 分析结果显示,521T>C 基因多态性与瑞舒伐他汀疗效有显著相关性——在显性基因模型下,与 TT 基因型相比,CC+TC 基因型能显著提高瑞舒伐他汀升高高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)的疗效[MD=2.38,95%CI(0.61,4.16),P=0.009 0];在纯合子基因模型下,与 TT 基因型相比,CC 基因型能显著提高瑞舒伐他汀降低总胆固醇的疗效[MD=-7.50,95%CI(-13.05,-1.95),P=0.008 0];在杂合子基因模型下,与 TT 基因型相比,TC 基因型能显著提高瑞舒伐他汀降低低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)[MD=-5.14,95%CI(-9.74,-0.53),P=0.03]和升高 HDL-C[MD=5.67,95%CI(2.61,8.73),P=0.000 3]的疗效。388A>G 基因多态性与瑞舒伐他汀疗效亦有显著相关性——在显性或纯合子基因模型下,与 AA 基因型相比,GG+AG 基因型[MD=-6.88,95%CI(-7.46,-6.30),P<0.000 1]或 GG 基因型[MD=-9.23,95%CI(-9.41,-9.04),P<0.000 1]能显著提高瑞舒伐他汀降低 LDL-C 的疗效;在杂合子基因模型下,与 AA 基因型相比,AG 基因型能显著提高瑞舒伐他汀降低 LDL-C[MD=-3.00,95%CI(-3.19,-2.82),P<0.000 1]、总胆固醇[MD=-5.80,95%CI(-6.00,-5.59),P<0.000 1]和甘油三酯[MD=-11.79,95%CI(-19.57,-4.02),P=0.003 0]的疗效;在隐性基因模型下,与 AA+AG 基因型相比,GG 基因型能显著提高瑞舒伐他汀降低 LDL-C[MD=-4.31,95%CI(-8.47,-0.14),P=0.040 0]和升高 HDL-C[MD=4.49,95%CI(2.20,6.77),P=0.000 1]的疗效。4 种基因模型下,521T>C 基因多态性与瑞舒伐他汀相关 ADR 发生概率之间均存在显著相关性(P<0.05),但并未发现 388A>G 基因多态性与瑞舒伐他汀相关 ADR 发生概率之间存在显著相关性(P>0.05)。结论 521T>C 基因多态性与瑞舒伐他汀的降脂疗效和安全性显著相关,C 等位基因可能是导致瑞舒伐他汀降脂疗效增强和 ADR 增多的因素之一;388A>G 基因多态性与瑞舒伐他汀的降脂疗效显著相关,但与其安全性无关联性。

关键词 SLCO1B1 基因;基因多态性;瑞舒伐他汀;有效性;安全性;Meta 分析

Meta-analysis of the effects of SLCO1B1 gene polymorphisms on the efficacy and safety of rosuvastatin

LU Chunyun, WANG Song, LIU Kefeng, XUE Ying, CHEN Juanjuan, ZHAO Yuanxia, DU Shuzhang (Dept. of Pharmacy, the First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450052, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE** To study the correlation between SLCO1B1 (521T>C and 388A>G) gene polymorphisms and the efficacy and safety of rosuvastatin. **METHODS** Retrieved from PubMed, Embase, Cochrane Library, PharmGKB, CNKI database and Wanfang database, the studies about the effects of 521T>C and 388A>G gene polymorphisms on the efficacy and safety of rosuvastatin were collected during the inception to Dec. 2023. The included data were analyzed by using RevMan 5.3 software. **RESULTS** A total of 16 studies were included. The results of meta-analysis showed that 521T>C gene polymorphism was significantly correlated with the efficacy of rosuvastatin. In the dominant gene model, compared with TT genotype, CC+TC genotype significantly improved the efficacy of rosuvastatin in raising high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C) [MD=2.38, 95%CI(0.61, 4.16), P=0.009 0]. In the homozygous gene model, compared with TT genotype, CC genotype significantly improved the efficacy of rosuvastatin in reducing total cholesterol [MD=-7.50, 95%CI(-13.05, -1.95), P=0.008 0]. In heterozygous gene model, compared with TT genotype, TC genotype significantly improved rosuvastatin in reducing low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) [MD=-5.14, 95%CI(-9.74, -0.53), P=0.03] and increasing HDL-C [MD=5.67, 95%CI(2.61, 8.73), P=0.000 3]. 388A>G gene polymorphism was also significantly correlated with the efficacy of rosuvastatin. In dominant or homozygous gene models, compared with AA genotype, GG+AG genotype [MD=-6.88, 95%CI(-7.46,

^Δ 基金项目 河南省重点研发与推广专项(科技攻关)项目(No. 232102311200)

* 第一作者 主管药师, 硕士。研究方向:循证药学。E-mail: 1037326536@qq.com

[#] 通信作者 主任药师。研究方向:药物经济学、医院药学。E-mail: dushuzhang911@163.com

-6.30), $P < 0.000 1$] or GG genotype [MD=-9.23, 95%CI(-9.41, 9.04), $P < 0.000 1$] significantly improved the efficacy of rosuvastatin in lowering LDL-C. In the heterozygous gene model, compared with AA genotype, AG genotype significantly improved the efficacy of rosuvastatin in lowering LDL-C [MD=-3.00, 95%CI(-3.19, -2.82), $P < 0.000 1$], total cholesterol [MD=-5.80, 95%CI(-6.00, -5.59), $P < 0.000 1$] and triglyceride [MD=-11.79, 95%CI(-19.57, -4.02), $P = 0.003 0$]. In the recessive gene model, compared with AA+AG genotype, GG genotype significantly improved the therapeutic efficacy of rosuvastatin in reducing LDL-C [MD=-4.31, 95%CI(-8.47, -0.14), $P = 0.040 0$] and elevating HDL-C [MD=4.49, 95%CI(2.20, 6.77), $P = 0.000 1$]. Under 4 gene models, there was a significant correlation between 521T>C gene polymorphism and rosuvastatin-related ADR probability ($P < 0.05$), but no significant correlation was found in 388A>G gene polymorphism ($P > 0.05$).

CONCLUSIONS The polymorphism of 521T>C gene is significantly related to the efficacy and safety of rosuvastatin in lowering lipid, and the C allele may be one of the factors leading to the increase of rosuvastatin in lipid-lowering efficacy and ADR. 388A>G gene polymorphism is significantly associated with the lipid-lowering efficacy of rosuvastatin, but not with its safety.

KEYWORDS *SLCO1B1* gene; gene polymorphism; rosuvastatin; efficacy; safety; meta-analysis

近年来,心血管疾病已经成为全球范围内排名第一的致死、致残原因^[1]。血脂异常被认为是与心血管疾病发生、发展密切相关的危险因素,因此有效调脂对防治心血管疾病尤为重要^[2]。瑞舒伐他汀是一种新型的强效他汀类药物,在防治心血管疾病方面具有明显疗效,较其它他汀类药物具有使用剂量小、效果好和安全性高等优势^[3]。然而,瑞舒伐他汀的治疗效果存在显著的个体差异。由于瑞舒伐他汀在人体内只有10%被肝脏代谢,主要以原型发挥作用,所以负责转运的转运体——有机阴离子转运多肽1B1(organic anion transporting polypeptide 1B1, OATP1B1)将会很大程度地影响该药在体内的药物分布^[4]。有研究证实,编码OATP1B1的*SLCO1B1*基因的多态性对瑞舒伐他汀药代动力学行为的影响较大,进而影响该药的效果及安全性^[4]。但目前关于*SLCO1B1*基因多态性对瑞舒伐他汀有效性和安全性影响的研究存在一定争议^[1,5]。鉴于此,本研究采用Meta分析的方法,初步探讨了*SLCO1B1*基因有功能意义改变的多态性位点(521T>C和388A>G)与瑞舒伐他汀有效性和安全性的相关性,旨在评价该基因在瑞舒伐他汀个体化用药中的价值,为临床用药提供循证参考。

1 资料与方法

1.1 文献检索策略

计算机检索Cochrane Library、PubMed、Embase、PharmGKB、中国知网和万方数据,中英文检索词为“他汀类药物”“瑞舒伐他汀”“*SLCO1B1*”“有机阴离子转运多肽1B1”“hydroxymethylglutaryl-CoA reductase inhibitors”“hydroxymethylglutaryl CoA reductase inhibitors”“HMG CoA reductase inhibitor”“statin”“rosuvastatin”“*SLCO1B1* protein”“organic anion transporter 1B1”“OATP1B1”。将上述检索词采用主题词和自由词相结合的方式进行搜索,检索时限为建库起至2023年12月。以PubMed为例,具体检索策略见图1。

1.2 纳入标准

本研究的纳入标准包括:(1)国内外公开发表的关于*SLCO1B1*基因(521T>C和388A>G)多态性与瑞舒

```
#1 "hydroxymethylglutaryl-CoA reductase inhibitors"[Mesh]
#2 "hydroxymethylglutaryl CoA reductase inhibitors"[Title/Abstract]
#3 "HMG-CoA reductase inhibitor"[Title/Abstract]
#4 "statin"[Title/Abstract]
#5 "rosuvastatin"[Title/Abstract]
#6 #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR
#7 "SLCO1B1 protein"[Mesh]
#8 "organic anion transporter 1B1"[Title/Abstract]
#9 "OATP1B1"[Title/Abstract]
#10 #7 OR #8 OR #9
#11 #6 AND #10
```

图1 PubMed检索策略(示例)

伐他汀疗效或安全性相关性的研究,研究类型为病例对照或者队列研究;(2)对*SLCO1B1*基因521T>C和388A>G多态性进行了检测,检测方法不限;(3)报道了不同基因型患者用药前后低密度脂蛋白胆固醇(low-density lipoprotein cholesterol, LDL-C)、总胆固醇、甘油三酯(triglyceride, TG)、高密度脂蛋白胆固醇(high-density lipoprotein cholesterol, HDL-C)水平的变化率[(治疗后指标水平-治疗前指标水平)/治疗前指标水平×100%],数据均以 $\bar{x} \pm s$ 表示;(4)报道了瑞舒伐他汀相关不良反应(adverse drug reaction, ADR)的发生情况,包括肌毒性(肌痛、肌病、横纹肌溶解综合征)和肝毒性。

1.3 排除标准

本研究的排除标准包括:(1)重复发表的研究;(2)基础实验研究;(3)摘要、综述、会议论文;(4)非中、英文文献;(5)不能提取或转换成所需数据的研究。

1.4 文献筛选与资料提取

由两位研究者分别独立按照纳入与排除标准筛选文献和提取资料,如遇分歧则讨论解决或由第三方协助判断。提取的资料包括第一作者及发表年份、国家、年龄、样本量、研究对象、用药剂量、随访时间、基因类型、基因平衡、结局指标等。

1.5 纳入文献质量评价

采用纽卡斯尔-渥太华量表(Newcastle-Ottawa scale, NOS)对文献的质量进行评价。该量表分别从研究病例的选择、有无可比性以及结局/暴露这3个模块进行评分,5~6分为中等质量文献,≥7分为高质量文献^[6]。

1.6 统计学方法

本研究分析了以下4种基因模型:显性基因模型(CC+TC/TT和GG+AG/AA)、隐性基因模型(CC/TT+TC和GG/AA+AG)、纯合子基因模型(CC/TT和GG/AA)和杂合子基因模型(TC/TT和AG/AA)。采用RevMan 5.3软件进行Meta分析。521T>C和388A>G多态性与降脂疗效的关系通过计算平均差(mean deviation, MD)及其95%置信区间(confidence interval, CI)进行评估,与瑞舒伐他汀相关ADR之间的关系则通过比值比(odds ratio, OR)及其95%CI确定。采用 q 检验和 I^2 检验分析研究间的异质性,若 $P \leq 0.10$, $I^2 > 50\%$,认为研究间异质性较大,采用随机效应模型进行Meta分析;反之,则采用固定效应模型进行分析。对于临床异质性明显的研究,采用亚组分析或敏感性分析进一步研究。采用漏斗图检测研究是否存在发表偏倚。检验水准 $\alpha = 0.05$ 。

2 结果

2.1 文献筛选流程及结果

初检共获得相关文献1324篇;删除重复文献后,按照纳入与排除标准阅读标题、摘要和全文,最终纳入16篇文献^[1,7-21]。文献筛选流程见图2;纳入文献的基本信息见表1。

2.2 纳入文献的质量评价结果

16篇文献的质量评分 ≥ 6 分,其中14篇评分 ≥ 7 分,说明文献质量可靠。质量评价结果见表1。

2.3 SLCO1B1基因521T>C多态性与瑞舒伐他汀疗效的关系

2.3.1 521T>C多态性与LDL-C变化率的关系

7项研究^[1,7-8,11,14,19-20]报道了521T>C多态性与LDL-C变化率的关系。杂合子基因模型TC/TT($P = 0.0008$, $I^2 = 79\%$)和显性基因模型CC+TC/TT($P = 0.0005$, $I^2 = 77\%$)结果的异质性较大,采用随机效应模

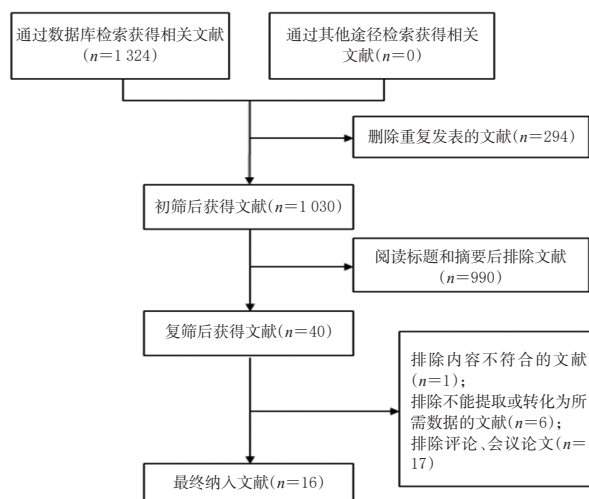


图2 文献筛选流程图

型进行分析;纯合子基因模型CC/TT($P = 0.13$, $I^2 = 48\%$)和隐性基因模型CC/TT+TC($P = 0.34$, $I^2 = 10\%$)结果的异质性较小,采用固定效应模型进行分析。结果显示,在杂合子基因模型下,与TT基因型患者相比,TC基因型患者的LDL-C变化率显著提高,差异有统计学意义[MD = -5.14, 95%CI (-9.74, -0.53), $P = 0.03$];其余3种基因模型下,各基因型患者LDL-C变化率的差异无统计学意义($P > 0.05$),详见图3~图6。

2.3.2 521T>C多态性与总胆固醇变化率的关系

5项研究^[1,7-8,11,14]报道了521T>C多态性与总胆固醇变化率的关系。杂合子基因模型TC/TT($P = 0.0900$, $I^2 = 58\%$)和显性基因模型CC+TC/TT($P = 0.0006$, $I^2 = 83\%$)结果的异质性较大,采用随机效应模型进行分析;纯合子基因模型CC/TT($P = 0.2700$, $I^2 = 17\%$)和隐性基因模型CC/TT+TC($P = 0.4100$, $I^2 = 0$)结果的异质性较小,采用固定基因模型进行分析。结果显示,在纯合子基因模型下,与TT基因型患者相比,CC基因型患者的

表1 纳入文献的基本信息

第一作者及年份	国家	年龄/岁	患者数(男性/女性)/例	研究对象	用药剂量	随访时间	基因位点	基因平衡	结局指标	NOS评分/分
田余 2019 ^[1]	中国	-	247(147/100)	血脂异常患者	10 mg/d	6个月	521T>C,388A>G	是	①②③④⑤	7
张响赞 2016 ^[7]	中国	66.2 ± 10.6	62(34/28)	高脂血症患者	10 mg/d	1.6周	521T>C	-	①②③④⑤	7
马占青 2020 ^[8]	中国	48.5 ± 7.8	150(65/85)	高脂血症患者	10 mg/d	6周	521T>C	是	①②③④	6
贺红祥 2020 ^[9]	中国	52.5 ± 5.4	108(40/68)	高脂血症患者	10 mg/d	2个月	521T>C	-	⑤	7
刘扬 2021 ^[10]	中国	32~90	267(172/95)	接受瑞舒伐他汀治疗的患者	-	-	521T>C	是	⑤	8
韩伟超 2022 ^[11]	中国	60.7 ± 11.49	150(121/29)	心脏病患者	10 mg/d	6个月	521T>C,388A>G	是	①②③④⑤	9
王仲朝 2016 ^[12]	中国	60.5 ± 8.4	152(-)	高脂血症患者	10 mg/d	8周	521T>C	-	⑤	7
谢东德 2023 ^[13]	中国	64.37 ± 3.44	268(148/120)	动脉粥样硬化性心血管疾病患者	10 mg/d	6个月	521T>C,388A>G	是	⑤	7
张丹 2020 ^[14]	中国	63.5 ± 11.1	157(90/67)	高脂血症患者	-	8周	521T>C,388A>G	是	①②③④⑤	9
Ramakumari 2018 ^[15]	印度	63	202(131/71)	高脂血症患者	10 mg/d	12年	521T>C	是	⑤	8
Merčep 2022 ^[16]	克罗地亚	-	217(98/119)	接受瑞舒伐他汀治疗的患者	5~40 mg/d	2年	521T>C	-	⑤	8
Liu 2017 ^[17]	中国	-	403(333/70)	冠心病患者	-	6个月	521T>C,388A>G	是	⑤	7
Bai 2019 ^[18]	中国	-	758(576/182)	冠状动脉疾病患者	5,10,20 mg	2年	521T>C,388A>G	是	⑤	7
Hu 2012 ^[19]	中国	55.7 ± 11.1	247(100/147)	高脂血症患者	10 mg	≥4周	521T>C,388A>G	-	①	7
Lee 2013 ^[20]	中国	55.9 ± 11.6	276(131/145)	高脂血症患者	10 mg	≥4周	521T>C,388A>G	-	①	7
Zakria 2023 ^[21]	巴基斯坦	53.46 ± 9.94	166(85/81)	心血管病患者	10 mg	2年	521T>C,388A>G	是	⑤	6

①:LDL-C水平的变化率;②:总胆固醇水平的变化率;③: TG水平的变化率;④:HDL-C水平的变化率;⑤:阿托伐他汀相关ADR的发生概率。

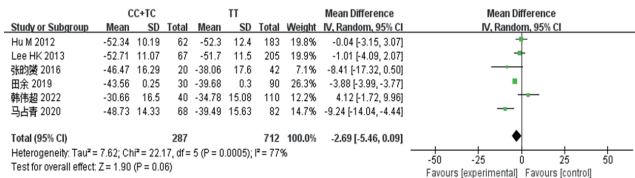


图3 显性基因模型(CC+TC/TT)下LDL-C变化率结果的森林图

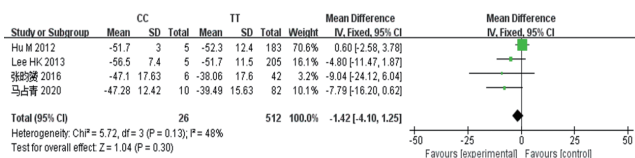


图4 纯合子基因模型(CC/TT)下LDL-C变化率结果的森林图

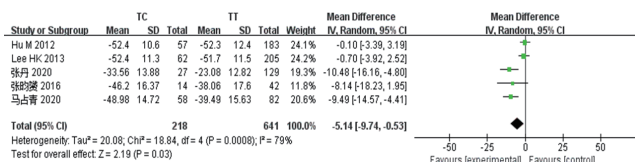


图5 杂合子基因模型(TC/TT)下LDL-C变化率结果的森林图

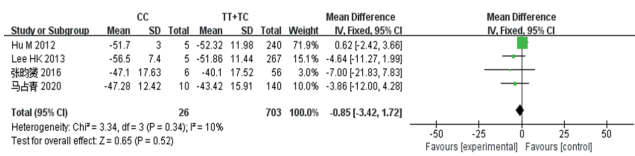


图6 隐性基因模型(CC/TT+TC)下LDL-C变化率结果的森林图

总胆固醇变化率显著提高,差异有统计学意义[MD=-7.50, 95%CI(-13.05, -1.95), P=0.008 0];其余3种基因模型下,各基因型患者总胆固醇变化率的差异无统计学意义(P>0.05),详见表2(森林图略,下同)。

表2 4种基因模型下521T>C基因多态性与总胆固醇、TG和HDL-C变化率关系的Meta分析结果

结局指标	基因模型	异质性		效应模型	Meta分析结果		
		I ² %	P		MD	95%CI	P
总胆固醇	CC+TC/TT	83	0.000 6	随机	-2.25	(-6.42, 1.91)	0.290 0
	CC/TT	17	0.270 0	固定	-7.50	(-13.05, -1.95)	0.008 0
	TC/TT	58	0.090 0	随机	-3.84	(-9.68, 2.00)	0.200 0
	CC/TT+TC	0	0.410 0	固定	-5.35	(-10.88, 0.17)	0.060 0
TG	CC+TC/TT	61	0.050 0	随机	0.09	(-2.61, 2.80)	0.950 0
	CC/TT	0	0.330 0	固定	-2.51	(-9.13, 4.11)	0.460 0
	TC/TT	0	0.370 0	固定	-2.84	(-6.01, 0.32)	0.080 0
	CC/TT+TC	0	0.720 0	固定	-0.72	(-7.23, 5.80)	0.830 0
HDL-C	CC+TC/TT	50	0.110 0	固定	2.38	(0.61, 4.16)	0.009 0
	CC/TT	0	0.850 0	固定	5.45	(-0.82, 11.73)	0.090 0
	TC/TT	0	0.810 0	固定	5.67	(2.61, 8.73)	0.000 3
	CC/TT+TC	0	0.440 0	固定	2.14	(-3.68, 7.97)	0.470 0

2.3.3 521T>C多态性与TG变化率的关系

5项研究^[1,7-8,11,14]报道了521T>C多态性与TG变化

率的关系。显性基因模型CC+TC/TT(P=0.050 0, I²=61%)结果的异质性较大,采用随机效应模型进行分析;纯合子基因模型CC/TT(P=0.330 0, I²=0)、杂合子基因模型TC/TT(P=0.370 0, I²=0)和隐性基因模型CC/TT+TC(P=0.720 0, I²=0)结果的异质性较小,采用固定效应模型进行分析。结果显示,4种基因模型下,各基因型患者TG变化率的差异均无统计学意义(P>0.05),详见表2。

2.3.4 521T>C多态性与HDL-C变化率的关系

5项研究^[1,7-8,11,14]报道了521T>C多态性与HDL-C变化率的关系。4种基因模型结果的异质性均较小,采用固定效应模型进行分析。结果显示,在显性基因模型下,与TT基因型患者相比,CC+TC基因型患者的HDL-C变化率显著提高,差异有统计学意义[MD=2.38, 95%CI(0.61, 4.16), P=0.009 0];在杂合子基因模型下,与TT基因型患者相比,TC基因型患者的HDL-C变化率显著提高,差异有统计学意义[MD=5.67, 95%CI(2.61, 8.73), P=0.000 3];其余2种基因模型下,各基因型患者HDL-C变化率的差异无统计学意义(P>0.05),详见表2。

2.4 SLCO1B1基因388A>G多态性与瑞舒伐他汀疗效的关系

5项研究^[1,11,14,19-20]报道了388A>G多态性与LDL-C变化率的关系。Meta分析结果显示,4种基因模型下,各基因型患者LDL-C变化率的差异均有统计学意义(P<0.05)。尤其在纯合子基因模型中,与AA基因型患者相比,GG基因型患者LDL-C的变化率最高,差异有统计学意义[MD=-9.23, 95%CI(-9.41, -9.04), P<0.000 1],详见表3。

表3 4种基因模型下388A>G基因多态性与瑞舒伐他汀疗效关系的Meta分析结果

结局指标	基因模型	异质性		效应模型	Meta分析结果		
		I ² %	P		MD	95%CI	P
LDL-C	GG+AG/AA	0	0.430 0	固定	-6.88	(-7.46, -6.30)	<0.000 1
	GG/AA	0	0.430 0	固定	-9.23	(-9.41, -9.04)	<0.000 1
	AG/AA	0	0.950 0	固定	-3.00	(-3.19, -2.82)	<0.000 1
	GG/AA+AG	92	<0.000 1	随机	-4.31	(-8.47, -0.14)	0.040 0
总胆固醇	GG+AG/AA	81	0.006 0	随机	-4.10	(-11.46, 3.27)	0.280 0
	GG/AA	74	0.050 0	随机	-7.58	(-16.63, 1.48)	0.100 0
	AG/AA	3	0.310 0	固定	-5.80	(-6.00, -5.59)	<0.000 1
	GG/AA+AG	70	0.070 0	随机	-4.42	(-9.38, 0.55)	0.080 0
TG	GG+AG/AA	86	0.001 0	随机	-9.66	(-22.39, 3.06)	0.140 0
	GG/AA	94	<0.000 1	随机	-10.10	(-33.70, 13.50)	0.400 0
	AG/AA	60	0.120 0	随机	-11.79	(-19.57, -4.02)	0.003 0
	GG/AA+AG	94	<0.000 1	随机	-1.61	(-17.78, 14.55)	0.840 0
HDL-C	GG+AG/AA	86	0.000 6	随机	-1.93	(-11.38, 7.52)	0.690 0
	GG/AA	92	0.000 4	随机	0.53	(-14.15, 15.21)	0.940 0
	AG/AA	93	0.000 1	随机	-5.33	(-20.72, 10.07)	0.500 0
	GG/AA+AG	0	0.560 0	固定	4.49	(2.20, 6.77)	0.000 1

3项研究^[1,11,14]报道了388A>G基因多态性与总胆固醇和TG变化率的关系。Meta分析结果显示,在杂合子基因模型中,与AA基因型患者相比,AG基因型患者的总胆固醇变化率[MD=-5.80,95%CI(-6.00,-5.59), $P<0.0001$]和TG变化率[MD=-11.79,95%CI(-19.57,-4.02), $P=0.0030$]均显著提高,差异有统计学意义,详见表3。

3项研究^[1,11,14]报道了388A>G基因多态性与HDL-C变化率的关系。Meta分析结果显示,在隐性基因模型中,与AA+AG基因型患者相比,GG基因型患者的HDL-C变化率显著提高,差异有统计学意义[MD=4.49,95%CI(2.20,6.77), $P=0.0001$],详见表3。

2.5 *SLCO1B1* 基因 521T>C 多态性与瑞舒伐他汀安全性的关系

13篇文章^[1,7,9-18,21]报道了521T>C多态性与瑞舒伐他汀相关ADR的关系。4种基因模型结果的异质性均较低,采用固定效应模型进行分析。Meta分析结果显示,4种基因模型下,521T>C多态性与瑞舒伐他汀相关ADR之间均存在显著相关性($P<0.05$);C等位基因突变的患者服用瑞舒伐他汀发生ADR的风险增加,尤其是CC基因型患者发生ADR的概率最大[OR=4.20,95%CI(2.34,7.55), $P<0.0001$],而TC基因型患者发生ADR的概率相对较小[OR=1.97,95%CI(1.39,2.78), $P=0.0001$],安全性更高,详见表4。

表4 4种基因模型下521T>C基因多态性与瑞舒伐他汀安全性关系的Meta分析结果

基因模型	异质性		效应模型	Meta分析结果		
	$I^2/\%$	P		OR	95%CI	P
CC+TC/TT	25	0.2100	固定	2.72	(2.06,3.57)	<0.0001
CC/TT	0	0.6000	固定	4.20	(2.34,7.55)	<0.0001
TC/TT	15	0.3100	固定	1.97	(1.39,2.78)	0.0001
CC/TT+TC	0	0.8500	固定	3.35	(1.89,5.95)	<0.0001

2.6 *SLCO1B1* 基因 388A>G 多态性与瑞舒伐他汀安全性的关系

5篇文章^[11,13,17-18,21]报道了388A>G多态性与瑞舒伐他汀相关ADR的关系。4种基因模型结果的异质性均较低,采用固定效应模型进行分析。Meta分析结果显示,4种基因模型下,均未发现388A>G多态性与瑞舒伐他汀相关ADR之间存在显著相关性($P>0.05$),详见表5。

表5 4种基因模型下388A>G基因多态性与瑞舒伐他汀安全性关系的Meta分析结果

基因模型	异质性		效应模型	Meta分析结果		
	$I^2/\%$	P		OR	95%CI	P
GG+AG/AA	0	0.9000	固定	0.97	(0.54,1.76)	0.9300
GG/AA	0	0.7800	固定	0.90	(0.43,1.89)	0.7700
AG/AA	0	0.8300	固定	0.94	(0.48,1.85)	0.8500
GG/AA+AG	0	0.4300	固定	1.15	(0.77,1.73)	0.5000

2.7 敏感性分析

本研究采用逐一剔除单个研究的方法进行敏感性分析。以521T>C多态性为例,当以LDL-C变化率为指标进行分析时,杂合子基因模型TC/TT和显性基因模型CC+TC/TT即便排除任何一篇文献,结局指标的效应量均未发生显著变化;当以TC变化率为指标进行分析时,杂合子基因模型TC/TT和显性基因模型CC+TC/TT剔除马占青等^[8]的研究后,异质性明显降低;当以TG变化率为指标进行分析时,显性基因模型CC+TC/TT剔除马占青等^[8]的研究后,异质性明显降低。以上提示本研究所得结果的稳定性较好。

2.8 发表偏倚分析

以纳入样本量最大的显性基因模型(CC+TC/TT)下521T>C多态性与瑞舒伐他汀ADR相关性研究为自变量绘制漏斗图,可得各研究的效应点基本呈对称分布,未能从漏斗图中发现明显的发表偏倚,详见图7。

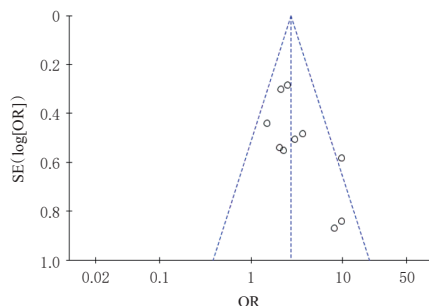


图7 显性基因模型(CC+TC/TT)下521T>C基因多态性与瑞舒伐他汀相关ADR相关性的漏斗图

3 讨论

瑞舒伐他汀作为一种亲水性羟甲基戊二酰辅酶A还原酶抑制剂是目前降低LDL-C效果最强的他汀类药物,但在临床应用中存在较大的个体间差异。与其它他汀类药物不同,瑞舒伐他汀是一种亲水性分子,强烈依赖于药物转运体穿越细胞膜到达作用部位,只有约10%经细胞色素P450代谢,大部分以原型排出,因此影响其分布的转运体将是其调脂作用个体差异的主要来源^[22]。其在体内主要由OATP1B1转运进入肝细胞,同时主要经乳腺癌耐药蛋白(breast cancer resistance protein, BCRP)外排出肝脏^[23]。有研究显示,中国健康受试者BCRP野生型组和突变组在药-时曲线下面积、峰浓度、总清除率和肾清除率上差异均无统计学意义^[24]。OATP1B1为一种在人体肝脏表达的基底外侧膜上的摄入型转运体,由位于人第12号染色体12p12的*SLCO1B1*基因编码,因此,编码OATP1B1的*SLCO1B1*基因多态性是影响他汀类药物药动力学、药效学及ADR的主要因素^[25]。*SLCO1B1*单核苷酸多态性可引起OATP1B1蛋白的某些氨基酸改变,进而显著降低其对底物的摄取能力^[9]。

本次系统评价显示,521T>C基因多态性与瑞舒伐他汀降脂疗效和安全性显著相关,携带突变等位基因的患者能够获得更好的疗效,但发生ADR的风险却在增加。这可能是由于C等位基因突变降低了OATP1B1的转运活性,使瑞舒伐他汀被转运吸收进入肝细胞的量减少、血药浓度增加,这与Birmingham等^[26]的研究结果一致;而瑞舒伐他汀的血药浓度越高,其发生肌病、横纹肌溶解综合征等副反应的风险也越高。这提示521T>C基因突变患者服用瑞舒伐他汀能更好地预防冠状动脉疾病、降低缺血性事件及心血管疾病发病风险,同时也更容易发生肌病等ADR。因此,对于使用瑞舒伐他汀的患者,应根据其521T>C基因型的不同进行个体化给药,在C等位基因突变的患者中,应该避免使用高剂量药物治疗。同时,本研究亦发现388A>G基因突变型也能增强瑞舒伐他汀的降脂疗效,但并未发现388A>G多态性与瑞舒伐他汀相关ADR之间存在相关性,说明G等位基因的突变也是影响瑞舒伐他汀调脂差异的因素之一,但并不会使ADR的发生增加。

本研究尚存在以下局限性:首先,本研究仅考虑了单个基因*SLCO1B1*多态性对瑞舒伐他汀的影响,未考虑其它对瑞舒伐他汀血药浓度可能有影响的基因,如编码转运体BCRP的*ABCG2*及编码P-gp的*ABCB1*(*MDR1*)等基因的多态性。其次,患者个体的人口学特征(年龄、性别、种族等),瑞舒伐他汀的剂量,LDL、HDL-C、TG、总胆固醇的基线水平,治疗后的随访时间,研究方法等都可能影响研究结果,造成研究间的异质性较大。此外,本研究部分结局指标纳入的研究较少,只有3篇,未来可纳入更多的多中心、多人群、大样本研究,开展全面的亚组分析,以便对瑞舒伐他汀的疗效和安全性进行更为可靠的判断。

综上所述,*SLCO1B1*基因521T>C、388A>G多态性能够影响瑞舒伐他汀的药效发挥;521T>C基因多态性还与瑞舒伐他汀相关ADR的发生概率之间存在显著相关性。因此,对患者进行*SLCO1B1*(521T>C和388A>G)基因多态性监测将有助于合理、有效地控制瑞舒伐他汀的血药浓度,减少ADR的发生,从而实现个体化给药。

参考文献

[1] 田余. ApoE/SLCO1B1基因多态性对血脂异常患者应用瑞舒伐他汀的影响[D]. 呼和浩特:内蒙古医科大学, 2019.
TIAN Y. The effect of ApoE/SLCO1B1 gene polymorphism on the application of rosuvastatin in patients with dyslipidemia[D]. Hohhot: Inner Mongolia Medical University, 2019.

[2] 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.

LI J, YUAN Y, MA L J, et al. Effects of SLCO1B1 and ApoE gene polymorphisms on the lipid-lowering efficacy of different types of moderate-intensity doses of statins[J]. Chin J Clin Pharmacol, 2023, 39(18):2626-2630.

- [3] KIRAC D, BAYAM E, DAGDELEN M, et al. HMGCR and ApoE mutations may cause different responses to lipid lowering statin therapy[J]. Cell Mol Biol (Noisy-legrand), 2017, 63(10):43-48.
- [4] 张刚,陈磊,李灵敏,等. SLCO1B1 T521C基因多态性对他汀类药物药代动力学影响的Meta分析[J]. 第三军医大学学报, 2017, 39(10):1036-1043.
ZHANG G, CHEN L, LI L M, et al. Influence of SLCO1B1 gene T521C polymorphism on pharmacokinetics of HMG-CoA reductase inhibitors: a meta-analysis[J]. J Third Mil Med Univ, 2017, 39(10):1036-1043.
- [5] 闫恒瑜. 甘肃地区SLCO1B1基因的分布特征及基因与他汀类药物降脂疗效和的相关性研究[D]. 兰州:甘肃中医药大学, 2019.
YAN H Y. Distribution characteristics of SLCO1B1 gene in Gansu Province and the correlation between SLCO1B1 gene and lipid-lowering effect of statins[D]. Lanzhou: Gansu University of Chinese Medicine, 2019.
- [6] STANG A. Critical evaluation of the Newcastle-Ottawa scale for the assessment of the quality of nonrandomized studies in meta-analyses[J]. Eur J Epidemiol, 2010, 25(9):603-605.
- [7] 张昀赞,叶小磊,王美华,等. SLCO1B1 521T>C基因多态性对瑞舒伐他汀钙降脂疗效的影响[J]. 中风与神经疾病杂志, 2016, 33(6):533-535.
ZHANG Y Y, YE X L, WANG M H, et al. Effect of SLCO1B1 521T>C gene polymorphism on lipid lowering of rosuvastatin[J]. J Apoplexy Nerv Dis, 2016, 33(6):533-535.
- [8] 马占青. 核受体和转运体基因多态性对瑞舒伐他汀降脂疗效的影响[J]. 心脑血管病防治, 2020, 20(2):139-142.
MA Z Q. Influence of nuclear receptor and transporter gene polymorphism on the lipid-lowering effect of rosuvastatin[J]. Cardio Cerebrovasc Dis Prev Treat, 2020, 20(2):139-142.
- [9] 贺红祥,李贵民,张文魁,等. 有机阴离子转运体1B1与载脂蛋白E基因多态性分布及对服用瑞舒伐他汀的风险评估[J]. 心肺血管病杂志, 2020, 39(11):1346-1350.
HE H X, LI G M, ZHANG W K, et al. Solute carrier organic anion transporter family member 1B1 and apolipoprotein E gene polymorphism distribution and risk assessment of using rosuvastatin[J]. J Cardiovasc Pulm Dis, 2020, 39(11):1346-1350.
- [10] 刘扬,宋翠云,赵正阳,等. CYP3A5和COQ基因多态性对他汀类药物导致肌病病人的影响[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2021, 19(24):4383-4387.
LIU Y, SONG C Y, ZHAO Z Y, et al. Effects of CYP3A5

- and COQ gene polymorphisms on statins-induced myopathy patients[J]. *Chin J Integr Med Cardio Cerebrovasc Dis*, 2021, 19(24):4383-4387.
- [11] 韩伟超,石韵宜,区淑雅,等. SLCO1B1和ApoE基因多态性对瑞舒伐他汀疗效及安全性的影响[J]. *临床药物治疗杂志*, 2022, 20(10):30-35.
HAN W C, SHI Y Y, OU S Y, et al. Effects of SLCO1B1 and ApoE gene polymorphisms on therapeutic efficacy and safety of rosuvastatin[J]. *Clin Med J*, 2022, 20(10):30-35.
- [12] 王仲朝,李军,刘龙梅,等. SLCO1B1/ApoE基因多态性与瑞舒伐他汀疗效及安全性的相关性研究[J]. *国际生物医学工程杂志*, 2016, 39(6):358-361.
WANG Z C, LI J, LIU L M, et al. SLCO1B1/ApoE gene polymorphisms associated with efficacy and safety of rosuvastatin[J]. *Int J Biomed Eng*, 2016, 39(6):358-361.
- [13] 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.
XIE D D, ZHOU S J, HUANG J, et al. Effect of SLCO1B1 and ApoE gene polymorphism on rosuvastatin in the treatment of patients with dyslipidemia and ultra-high risk atherosclerotic cardiovascular disease[J]. *Chin J Gerontol*, 2023, 43(4):769-773.
- [14] 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.
ZHANG D, XIN W Y, DU W W, et al. Effects of SLCO1B1/ApoE gene polymorphisms on lipid-lowering efficacy and adverse reactions of rosuvastatin[J]. *Chin J N Drugs Clin Remedies*, 2020, 39(1):31-36.
- [15] RAMAKUMARI N, INDUMATHI B, KATKAM S K, et al. Impact of pharmacogenetics on statin-induced myopathy in South-Indian subjects[J]. *Indian Heart J*, 2018, 70:S120-S125.
- [16] MERČEP I, RADMAN I, TRKULJA V, et al. Loss of function polymorphisms in SLCO1B1 (c. 521T>C, rs4149056) and ABCG2 (c. 421C>A, rs2231142) genes are associated with adverse events of rosuvastatin: a case-control study[J]. *Eur J Clin Pharmacol*, 2022, 78(2):227-236.
- [17] LIU J, LIU X Y, CHEN S, et al. SLCO1B1 521T>C polymorphism associated with rosuvastatin-induced myotoxicity in Chinese coronary artery disease patients: a nested case-control study[J]. *Eur J Clin Pharmacol*, 2017, 73(11):1409-1416.
- [18] BAI X, ZHANG B, WANG P, et al. Effects of SLCO1B1 and GATM gene variants on rosuvastatin-induced myopathy are unrelated to high plasma exposure of rosuvastatin and its metabolites[J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2019, 40(4):492-499.
- [19] HU M, MAK V W L, 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.
- [20] LEE H K, HU M, LUI S S, et al. Effects of polymorphisms in ABCG2, SLCO1B1, SLC10A1 and CYP2C9/19 on plasma concentrations of rosuvastatin and lipid response in Chinese patients[J]. *Pharmacogenomics*, 2013, 14(11):1283-1294.
- [21] ZAKRIA M, HUSSAIN A, AHMAD N, et al. The lipid-lowering efficacy of rosuvastatin is associated with variations in SLCO1B1: a 12-month prospective cohort study [J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2023, 27(10):4708-4717.
- [22] 宋金方,赵懿清,葛重宇,等. NOS1AP基因多态性对瑞舒伐他汀钙调脂效果的影响[J]. *中国药房*, 2017, 28(5):577-581.
SONG J F, ZHAO Y Q, GE C Y, et al. Effects of NOS1AP gene polymorphism on lipid-regulating response of rosuvastatin calcium[J]. *China Pharm*, 2017, 28(5):577-581.
- [23] WAGNER J B, ABDEL-RAHMAN S, GAEDIGK A, et al. Impact of SLCO1B1 genetic variation on rosuvastatin systemic exposure in pediatric hypercholesterolemia[J]. *Clin Transl Sci*, 2020, 13(3):628-637.
- [24] 吴娜琼,郭远林,徐瑞霞,等. 他汀类药物代谢相关基因多态性与疗效和安全性的关联[J]. *临床药物治疗杂志*, 2012, 10(6):29-32.
WU N Q, GUO Y L, XU R X, et al. Effect and safety of statins associated with the gene polymorphisms of drug metabolism[J]. *Clin Med J*, 2012, 10(6):29-32.
- [25] 薛阳,刘凯歌. 有机阴离子转运多肽1B1(OATP1B1)基因多态性对他汀类药物影响的研究进展[J]. *现代药物与临床*, 2020, 35(4):820-824.
XUE Y, LIU K G. Research progress on effect of OATP1B1 gene polymorphism on statins[J]. *Drugs Clinic*, 2020, 35(4):820-824.
- [26] BIRMINGHAM B K, BUJAC S R, ELSBY R, et al. Impact of ABCG2 and SLCO1B1 polymorphisms on pharmacokinetics of rosuvastatin, atorvastatin and simvastatin acid in Caucasian and Asian subjects: a class effect? [J]. *Eur J Clin Pharmacol*, 2015, 71(3):341-355.

(收稿日期:2024-03-07 修回日期:2024-07-22)

(编辑:刘明伟)