

SLCO1B1 基因多态性与高脂血症患者服用他汀类药物疗效的相关性

才奇博 丁琦 郭家鼎 任占军 杜欣 李亚东 张智龙

作者单位: 161000 黑龙江省齐齐哈尔, 齐齐哈尔医学院附属第三医院检验科

通信作者: 才奇博, Email: wy18930177221@163.com

DOI: 10.3969/j.issn.1674-7151.2024.04.015

【摘要】 目的 分析溶质载体有机阴离子转运蛋白家族成员 1B1 (SLCO1B1) 基因多态性与黑龙江省齐齐哈尔地区高脂血症患者服用他汀类药物疗效的相关性。**方法** 选择齐齐哈尔医学院附属第三医院 2024 年 1—6 月住院治疗的 100 例血脂异常或服用他汀类药物患者作为研究对象。提取所有患者的基因组 DNA, 采用 PCR-荧光探针法检测 SLCO1B1 基因多态性, 统计并比较等位基因频率及基因型频率。根据他汀类药物的治疗效果将患者分为疗效不良组 (18 例)、疗效正常组 (69 例)、疗效良好组 (13 例), 统计并比较各组的 SLCO1B1 基因型分布。**结果** SLCO1B1 基因型频率分布: *1b/*1b 型、*1a/*1b 型、*1b/*15 型、*1a/*1a 型、*1a/*15 型、*15/*15 型的基因型频率分别为 43.0%、30.0%、16.0%、6.0%、3.0%、2.0%, 而 *1a/*5 型、*5/*5 型、*5/*15 型的基因型频率均为 0%。疗效不良组、疗效正常组、疗效良好组的基因型分布比较差异无统计学意义, 整体分布均匀, 正常风险基因型 *1b 的等位基因频率最高 (为 65.0%), 其次为中度风险基因型 *1a (等位基因频率为 23.5%), 高度风险基因型 *15 的等位基因频率最低 (为 11.5%)。**结论** 齐齐哈尔地区高脂血症患者适合选用他汀类药物, 利用基因型别对给药频率和剂量进行调整, 能保证临床疗效, 减少不良反应。

【关键词】 有机阴离子转运蛋白家族成员 1B1; 基因多态性; 高脂血症; 他汀; 基因频率

基金项目: 黑龙江省齐齐哈尔市科技攻关项目 (LSFGG-2024027)

Correlation between SLCO1B1 gene polymorphism and statin efficacy in patients with hyperlipidemia

Cai Qibo, Ding Qi, Guo Jiading, Ren Zhanjun, Du Xin, Li Yadong, Zhang Zhilong. Department of Clinical Laboratory, the Third Affiliated Hospital of Qiqihar Medical College, Qiqihar 161000, Heilongjiang, China

Corresponding author: Cai Qibo, Email: wy18930177221@163.com

【Abstract】 Objective To analyze the correlation between the polymorphism of solute carrier organic anion transporter family member 1B1 (SLCO1B1) gene and the therapeutic effect of statin therapy in patients with hyperlipidemia in Qiqihar area, Heilongjiang Province. **Methods** The 100 patients with dyslipidemia or taking statins in the Third Affiliated Hospital of Qiqihar Medical College from January to June 2024 were selected as study objects. Genomic DNA was extracted from all patients, and the SLCO1B1 gene polymorphism was determined using PCR-fluorescence probe method, and the allele frequency and genotype frequency were statistically compared. According to the therapeutic effect of statins, the patients were divided into poor efficacy group (18 cases), normal efficacy group (69 cases) and good efficacy group (13 cases). The genotype frequency distribution of SLCO1B1 among all groups was statistically and compared. **Results** SLCO1B1 genotype frequency distribution: the genotype frequencies of type *1b/*1b, type *1a/*1b, type *1b/*15, type *1a/*1a, type *1a/*15 and type *15/*15 were 43.0%, 30.0%, 16.0%, 6.0%, 3.0% and 2.0%. The genotype frequencies of type *1a/*5, type *5/*5 and type *5/*15 were all 0%. There was no statistical significance in the difference of genotype distribution in poor efficacy group, normal efficacy group and good efficacy group, and the overall distribution was uniform. The normal risk genotype *1b had the highest allele frequency (65.0%), followed by the moderate risk genotype *1a (allele frequency was 23.5%), and the high-risk genotype *15 had the lowest allele frequency (11.5%). **Conclusions** The patients with hyperlipidemia in Qiqihar area are suitable for statin therapy. By adjusting the frequency and dosage of medication based on genotype, clinical efficacy could be ensured and adverse reactions could be reduced.

【Key words】 Organic anion transporter family member 1B1; Gene polymorphism; Hyperlipidemia; Statin; Gene frequency

Fund Program: Science and Technology Research Project of Qiqihar City, Heilongjiang Province (LSFGG-2024027)

相关调查数据显示,在 2012 年血脂异常在我国成年人群中的发病率达到 40%,与 2002 年比较增长趋势明显,血清总胆固醇(total cholesterol, TC)水平上升会使我国心血管病事件增加约 920 万例^[1]。血脂异常的特点主要表现为 TC 或低密度脂蛋白胆固醇(low-density lipoprotein cholesterol, LDL-C)水平上升,与动脉粥样硬化心血管疾病的发生存在显著相关性,所以在对动脉粥样硬化心血管疾病进行预防时,降低 LDL-C 水平是非常重要的途径^[2]。降低 LDL-C 水平不但能让主要心血管事件的发生风险及全因病死率明显降低,而且不会增加心血管事件所导致的死亡风险。他汀类药物也被称为 3-羟甲基-3-甲基戊二酰辅酶 A 还原酶抑制剂,有临床研究结果证实,在预防动脉粥样硬化心血管疾病时应用他汀类药物能明显降低心血管事件的发生风险,是对该类疾病进行防治的常用药物,但是不同人群对不同药物的不良反应及疗效也存在明显的个体差异性^[2]。通过常规药效动力学及药代动力学并不能详细解释药物治疗不良反应及疗效的个体差异^[3]。个体差异的遗传基础是药物反应及代谢差异的主要原因,其本质就是药物代谢相关基因的多态性^[4]。通过基因检测能结合个人遗传因素的差异来对药物的种类和剂量进行确定,以实现个体化治疗“定制时代”。因此,通过检测相关药物代谢的基因能使心脑血管疾病患者的临床用药更具有针对性,以保证药效,减少不良反应。溶质载体有机阴离子转运蛋白家族成员 1B1(solute carrier organic anion transporter family member 1B1, SLC01B1)的分布区域主要为肝细胞基底膜外侧,在肝细胞内呈特异性表达^[5],可介导内源性和外源性物质经血液转运至肝细胞,是肝脏内主要药物转运通路的构成物质。SLC01B1 转运的外源性物质主要有血管紧张肽转换酶抑制剂、他汀类降脂药等。临床研究结果显示,SLC01B1 基因的单核苷酸多态性(single nucleotide polymorphisms, SNPs)与他汀类药物的血药浓度存在显著相关性,且与他汀类药物引起的肌病发生风险密切相关^[6]。本研究分析 SLC01B1 基因 SNPs 与黑龙江省齐齐哈尔地区高脂血症患者服用他汀类药物疗效的相关性,旨在为临床合理应用他汀类药物提供参考,现报告如下。

1 资料与方法

1.1 研究对象与一般资料 选择 2024 年 1—6 月在本院住院治疗的 100 例血脂异常或服用他汀类药

物患者作为研究对象,其中男性 68 例,女性 32 例;年龄 44~73 岁,平均(59.54 ± 10.26)岁。根据他汀类药物的疗效将全部患者分为疗效不良组(18 例)、疗效正常组(69 例)、疗效良好组(13 例)。

1.1.1 纳入标准 ① 所有研究对象均签署知情同意书;② 三酰甘油(triglyceride, TG) > 1.7 mmol/L, TC > 5.2 mmol/L,高密度脂蛋白胆固醇(high-density lipoprotein cholesterol, HDL-C) < 1.0 mmol/L, LDL-C > 3.4 mmol/L。

1.1.2 排除标准 ① 患有家族性高胆固醇血症;② 对他汀类药物过敏;③ 合并恶性肿瘤;④ 合并严重肾功能不全;⑤ 患有慢性肝病;⑥ 入院前已接受调脂药物治疗。

1.1.3 伦理学 本研究符合医学伦理学标准,并经本院伦理审批(审批号:2024LL-34),所有检测均获得过受检者或家属的知情同意。

1.2 试剂与仪器 人血基因组 DNA 提取试剂盒由北京天根生化科技有限公司提供,人类 SLC01B1 基因检测试剂盒由武汉友芝友医疗科技有限公司提供, BIO-RAD CFX-96 实时荧光定量 PCR 仪购自美国伯乐公司。

1.3 检测方法 根据试剂盒说明书进行外周静脉血样本基因组 DNA 提取,采用 PCR-荧光探针法检测 SLC01B1 基因 SLC01B1*1b(388A $>$ G)位点以及 SLC01B1*5(521T $>$ C)位点多态性。

1.4 观察指标 ① 对研究对象的等位基因频率及基因型频率进行统计和记录;② 对疗效不良组、疗效正常组、疗效良好组的 SLC01B1 基因学分布情况进行统计和记录。

1.5 统计学分析 采用 SPSS 22.00 软件对数据进行分析。符合正态分布的计量资料以均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用 t 检验;计数资料以例(%)表示,组间比较采用 χ^2 检验。以 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 SLC01B1 基因型检测结果 选择激发波长为 515~535 nm 通道对 SLC01B1 基因扩张荧光信号进行采集,并选择激发波长为 560~590 nm 通道对内标基因扩增荧光信号进行采集, SLC01B1 的基因型检测结果见表 1。

2.2 SLC01B1 基因 388A $>$ G 与 521T $>$ C 等位基因不同基因型频率分布 SLC01B1 基因等位基因 *1b、*1a、*15、*5 的等位基因频率分别为 65.0%、23.5%、

11.5%、0%；SLCO1B1 基因 *1b/*1b 型、*1a/*1b 型、*1b/*15 型、*1a/*1a 型、*1a/*15 型、*15/*15 型的基因型频率分别为 43.0%、30.0%、16.0%、6.0%、3.0%、2.0%，而 *1a/*5 型、*5/*5 型、*5/*15 型的基因型频率均为 0%。见表 2。

表 1 SLCO1B1 基因型检测结果

SLCO1B1 检测基因型	检测位点	
	SLCO1B1*1b	SLCO1B1*5
*1a/*1a	388A/A	521T/T
*1a/*1b	388A/G	521T/T
*1b/*1b	388G/G	521T/T
*1a/*5	388A/A	521T/C
*1a/*15	388A/G	521T/C
*1b/*15	388G/G	521T/C
*5/*5	388A/A	521C/C
*5/*15	388A/G	521C/C
*15/*15	388G/G	521C/C

注：SLCO1B1 为溶质载体有机阴离子转运蛋白家族成员 1B1

表 2 SLCO1B1 基因 388A>G 与 521T>C 位点的等位基因频率分布

基因多态性	等位基因	等位基因频率 (%)	基因型	基因型频率 (%)
388A>G	*1b	65.0	*1a/*1a	6.0
	*1a	23.5	*1a/*1b	30.0
			*1b/*1b	43.0
			*1a/*5	0.0
521T>C	*5	0.0	*1a/*15	3.0
	*15	11.5	*1b/*15	16.0
			*5/*5	0.0
			*5/*15	0.0
			*15/*15	2.0

注：SLCO1B1 为溶质载体有机阴离子转运蛋白家族成员 1B1

2.3 使用他汀类药物不同疗效患者的 SLCO1B1 基因型频率分布比较 在 13 例疗效良好组患者中，*1b/*1b 型、*1a/*1b 型、*1a/*1a 型、*1a/*15 型、*1b/*15 型、*15/*15 型分别有 5 例、4 例、2 例、1 例、1 例、0 例；在 69 例疗效正常组患者中，*1b/*1b 型、*1a/*1b 型、*1b/*15 型、*1a/*1a 型、*1a/*15 型、*15/*15 型分别有 30 例、20 例、10 例、4 例、3 例、2 例；在 18 例疗效不良组患者中，*1a/*1b 型、*1b/*1b 型、*1b/*15 型、*1a/*1a 型、*1a/*15 型、*15/*15 型分别有 6 例、6 例、3 例、1 例、1 例、1 例。见表 3。

3 讨论

作为调节脂质水平的一线用药，他汀类药物现阶段在临床中的应用非常广泛，具有比较理想的降脂效果和其他作用，能对心血管疾病进行有效预防^[7]。应用他汀类药物治疗能对胆固醇合成进行有效抑制，尤其是能显著降低 LDL-C 水平^[8]。另外他汀类药物还表现出其他的多效性，如能对平滑肌细胞的迁移与增殖、血栓形成以及血小板聚集进行有效抑制，使血管粥样硬化斑块保持稳定，同时能改善血管内皮功能^[9-10]。本研究中，13 例患者疗效良好，69 例患者疗效正常，18 例患者疗效不良，由此可见，齐齐哈尔地区的高脂血症患者适合选用他汀类药物进行治疗，降脂效果比较理想。

近年来，他汀类药物在临床中的应用越来越广泛，人们也开始更加关注药物不良反应^[11]；他汀类药物的不良反应主要为肌损伤、肝功能异常以及胃肠道反应等，其中肌损伤主要表现为肌炎、肌痛以及肌无力等，甚至可能导致横纹肌溶解症^[12]。患者在服用他汀类药物时，一旦发生肌肉相关问题会导致生活质量明显降低，同时还会在一定程度上降低患者依从性。现阶段有关肌病发生的具体机制虽然并不清楚，但是越来越多的临床研究表明他汀类药物的血浆四浓度、肝内运输会直接影响不良反应的发生及临床疗效。

高脂血症患者在接受他汀类药物治疗时，药物首先经门静脉传输到肝细胞膜磷脂双层膜，进而减少肝脏合成的胆固醇，而有机阴离子转运多肽 1B1 (organic anion transporting polypeptide 1B1, OATP1B1) 则参与了转运过程，这一转运作用在机体肝细胞基底外侧膜上进行。SLCO1B1 可对 OATP1B1 进行编码，对肝脏清除和吸收各种外源性 & 内源性物质 (如甲氨喋呤、甲状腺激素、胆汁酸等) 非常关键，而且能传输各种他汀类药物 (如瑞舒伐他汀、普伐他汀、角伐他汀、阿托伐他汀等)。SLCO1B1 基因具有遗传多态性，SNPs 主要为 521T>C 以及 388A>G，其具体形成的多态性包括以下几种：SLCO1B1*15 (388G-521C)、*5 (388A-521T)、*1b (388G-521T)、*1a

表 3 使用他汀类药物不同疗效患者的 SLCO1B1 基因型频率分布

组别	例数 (例)	基因型频率 [% (例)]					
		*1a/*1a	*1a/*1b	*1a/*15	*1b/*1b	*1b/*15	*15/*15
疗效良好组	13	15.38 (2)	30.77 (4)	7.69 (1)	38.46 (5)	7.69 (1)	0.00 (0)
疗效正常组	69	5.80 (4)	28.99 (20)	4.35 (3)	43.48 (30)	14.49 (10)	2.90 (2)
疗效不良组	18	2.56 (1)	33.33 (6)	2.56 (1)	33.33 (6)	16.67 (3)	2.56 (1)

注：SLCO1B1 为溶质载体有机阴离子转运蛋白家族成员 1B1

(388A-521T)^[13-14]。其中 521T>C 会让丙氨酸取代第 174 个位置,可在一定程度上影响转运体活性,增加他汀类药物的血浆浓度,让 LDL-C 的降低效果被削弱。临床研究表明,521T>C 虽然能在一定程度上影响辛伐他汀的药代动力学,然而影响却比较轻微;但会明显影响瑞舒伐他汀及阿托伐他汀的药代动力学,前者为亲水性药物,后者属于亲脂性药物,521T>C 对后者具有更显著的影响。对于 388A>G 位点,纯合突变 G 基因型会显著增强阿托伐他汀的治疗效果。

一旦 SLC01B1 基因发生突变,则会在一定程度上减弱由其编码的 OATP1B1 转运蛋白活性,进而导致肝脏不能有效摄取药物,增加药物的血药浓度,进而导致药物不良反应明显增加,特别是 521T>C 与肌病不良反应、横纹肌溶解症的发生存在显著相关性^[15-16]。正常风险基因型包括 *1b/*1b 型、*1a/*1b 型、*1a/*1a 型;中度风险基因型包括 *1b/*15 型、*1a/*15 型、*1a/*5 型;高度风险基因型包括 *15/*15 型、*5/*15 型、*5/*5 型;本研究中,SLC01B1 等位基因 *1b、*1a、*15、*5 的等位基因频率分别为 65.0%、23.5%、11.5%、0%,占比较高的为正常风险基因型。由此可见,齐齐哈尔地区高脂血症患者在接受他汀类药物治疗时风险正常,存在高度风险的占比较低。另外,本研究分析了使用他汀类药物不同疗效患者的 SLC01B1 的基因型频率分布情况,结果表明疗效不良组、疗效正常组、疗效良好组的基因型频率分布差异无统计学意义,整体均匀,主要为正常风险基因型,其次为中度风险基因型,高度风险基因型的占比较低。本研究结果显示,齐齐哈尔地区高脂血症患者在接受他汀类药物治疗时,大部分能获得正常或良好的疗效,且不良反应的发生风险正常。大部分齐齐哈尔地区高脂血症患者在进行降脂治疗时,采用他汀类药物治疗依然是比较合理的用药方案,然而在实际的临床治疗中应充分考虑个体化差异及患者的具体情况,进而对用药剂量和种类进行合理调整。

综上所述,齐齐哈尔地区高脂血症患者适合选择他汀类药物治疗,结合基因型检测结果对药物的给药频率和剂量进行调整,能保证临床疗效,减少不良反应。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- 1 王凤玲,孟祥云,陈正徐,等.安徽地区汉族心血管疾病患者 SLC01B1 与 ApoE 基因多态性分布及其在汀类药物临床个体化应用中的意义[J].中国临床药理学与治疗学,2021,26(1):40-48. DOI: 10.12092/j.issn.1009-2501.2021.01.006.
- 2 高辉,王杨,陈婉婷,等. SLC01B1 和 APOE 基因多态性与他汀类药物疗效的相关性[J].实用医学杂志,2019,35(14):2300-2303. DOI: 10.3969/j.issn.1006-5725.2019.14.023.
- 3 陈娟娟,张平安.武汉地区 SLC01B1 与 ApoE 基因多态性分布及其对他汀类药物个体化使用的风险评估[J].职业与健康,2019,35(3):317-320,327. DOI: 10.13329/j.cnki.zyyjk.2019.0087.
- 4 李静,袁圆,马丽娟,等. SLC01B1 和 ApoE 基因多态性对不同类型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. DOI: 10.13699/j.cnki.1001-6821.2023.18.009.
- 5 刘玉兰,秦晓燕,刘兵兵,等.北京地区心血管疾病患者 SLC01B1 ApoE 基因多态性分析[J].标记免疫分析与临床,2023,30(6):937-941. DOI: 10.11748/hjmy.issn.1006-1703.2023.06.008.
- 6 赵雪杰,李晓娜,张璐,等.高脂血症患者 SLC01B1 和 APOE 基因多态性与血脂水平的相关性[J].临床检验杂志,2023,41(3):191-194. DOI: 10.13602/j.cnki.jcls.2023.03.07.
- 7 陈敏,段泰豪,李勤琴,等.重庆地区高脂血症人群 ApoE/SLC01B1 基因多态性与他汀类药物的相关性研究[J].国际检验医学杂志,2019,40(14):1750-1753,1758. DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2019.14.021.
- 8 杨添尹,雷婷,张曼.498 例北京地区汉族人群脑梗死患者 SLC01B1 和 ApoE 基因多态性分析[J].标记免疫分析与临床,2021,28(10):1698-1702. DOI: 10.11748/hjmy.issn.1006-1703.2021.10.015.
- 9 王博雯,谢萍,李燕玲,等.甘肃地区汉族 ACS 患者 ApoE 及 SLC01B1 基因多态性分布研究[J].心血管病防治知识,2023,13(8):12-15. DOI: 10.3969/j.issn.1672-3015(x).2023.08.005.
- 10 王晶,邓松柏,刘亚杰,等. PCSK9 抑制剂对极高危动脉粥样硬化性心血管疾病患者血脂谱的影响[J].中华危重病急救医学,2020,32(3):341-344. DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20200129-00053.
- 11 智丽霞,王康,杨慧宇. SLC01B1 基因多态性分析及其临床意义[J].中国医药,2022,17(6):899-902. DOI: 10.3760/j.issn.1673-4777.2022.06.023.
- 12 李若茗,向倩,胡琨,等. SLC01B1 基因多态性的辛伐他汀个体化用药临床研究分析[J].中国临床药理学杂志,2022,38(14):1688-1691. DOI: 10.13699/j.cnki.1001-6821.2022.14.025.
- 13 孙思雨,李楠,丁海虎.蚌埠及周边地区血脂异常患者 SLC01B1 与 APOE 基因多态性分析及临床意义[J].现代医药卫生,2022,38(20):3443-3447,3451. DOI: 10.3969/j.issn.1009-5519.2022.20.006.
- 14 彭洁雅,何雅军,伍敏仪.华南地区和西南地区汉族心血管疾病人群 SLC01B1 和 Apo E 基因多态性分析[J].山东医药,2021,61(26):65-67. DOI: 10.3969/j.issn.1002-266X.2021.26.017.
- 15 刘佳,尤佳,朱华,等. ApoE 和 SLC01B1 基因多态性对高脂血症患者降脂治疗的效果影响[J].中国医药导报,2023,20(35):19-23. DOI: 10.20047/j.issn1673-7210.2023.35.04.
- 16 刘艳辉,董婧,陆燕,等. SLC01B1 521T>C 和 APOE 基因多态性对阿托伐他汀调脂疗效及安全性的影响[J].药学实践杂志,2021,39(3):245-248. DOI: 10.12206/j.issn.1006-0111.202012013.

(收稿日期:2024-08-20)

(本文编辑:邵文)