

SLCO1B1和APOE基因多态性对瑞舒伐他汀疗效及安全性的影响

韩伟超¹, 石韵宜¹, 区淑雅¹, 周国祥², 列镇邦², 丁少波^{1*}

东莞市人民医院 1. 药学部, 2. 心血管内科, 广东 东莞 523000

【摘要】目的 探讨SLCO1B1和APOE基因多态性对瑞舒伐他汀疗效及安全性的影响。**方法** 入选2020年10月至2021年10月服用瑞舒伐他汀的冠心病患者300例,根据瑞舒伐他汀服用剂量分为10 mg组及20 mg组,每组150例。检测患者SLCO1B1和APOE基因型,监测患者用药前、用药1、3和6个月后的血脂水平指标,并随访其6个月内肌肉、肝脏和神经系统等不良反应发生情况。**结果** SLCO1B1 388A>G、521T>C与APOE 526C>T、388T>C的突变率分别为71.7%、13.8%、7.8%和10.5%。20 mg组中,携带SLCO1B1 521T>C突变或*15突变的患者的肌肉不良反应发生率高于非携带者($P < 0.05$),但在10 mg组中差异无统计学意义($P > 0.05$)。在全部患者组中,携带APOE 526C>T突变患者总胆固醇(TC)及低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)降低水平显著高于野生型患者($P < 0.05$),携带APOE 388T>C突变患者TC及LDL-C降低水平显著低于野生型患者($P < 0.05$),在10 mg组中仅携带APOE 388T>C突变患者LDL-C降低水平显著低于野生型患者($P < 0.05$),20 mg组中比较差异均无统计学意义($P > 0.05$)。**结论** SLCO1B1 521T>C突变增加了瑞舒伐他汀的肌肉不良反应发生率,APOE 526C>T突变增强了瑞舒伐他汀降脂作用,APOE 388T>C突变减弱了瑞舒伐他汀降脂作用。SLCO1B1基因多态性对瑞舒伐他汀安全性的影响在20 mg组更显著,APOE基因多态性对瑞舒伐他汀疗效的影响在10 mg组更显著。

【关键词】 SLCO1B1; APOE; 瑞舒伐他汀; 疗效; 安全性

【中图分类号】 R972.6; R969.3

【文献标识码】 A

【文章编号】 1672-3384(2022)10-0030-06

Doi: 10.3969/j.issn.1672-3384.2022.10.006

Effects of SLCO1B1 and APOE gene polymorphisms on therapeutic efficacy and safety of rosuvastatin

HAN Wei-chao¹, SHI Yun-yi¹, OU Shu-ya¹, ZHOU Guo-xiang², LIE Zhen-bang², DING Shao-bo^{1*}

1. Department of Pharmacy, 2. Department of Cardiovascular, Dongguan People's Hospital, Guangdong Dongguan 523000, China

【Abstract】 Objective To investigate the effects of SLCO1B1 and APOE gene polymorphisms on therapeutic efficacy and safety of rosuvastatin in patients with coronary heart disease (CHD). **Methods** A total of 300 patients with CHD took rosuvastatin from October 2020 to October 2021 were enrolled in. The patients were assigned to 10 mg group and 20 mg group depending on the dosage of rosuvastatin (10 mg/d or 20 mg/d), with 150 patients in each group. The SLCO1B1 and APOE genotypes were detected after admission. The levels of blood lipid were measured before, 1 month, 3 months and 6 months after administration. The adverse reactions of muscle, liver, and nervous systems were followed up for 6 months. **Results** The mutation rates of SLCO1B1 388 A > G, SLCO1B1 521 T > C, APOE 526 C > T, and APOE 388 T > C were 71.7%, 13.8%, 7.8% and 10.5%, respectively. In the 20 mg group, the incidence of muscle adverse reactions was significantly higher in patients carrying SLCO1B1 521 T > C or *15 mutation than in the non-carriers ($P < 0.05$), but there was no statistical significance in the 10 mg group ($P > 0.05$). In the whole patients, the reduced levels of total cholesterol (TC) and low density lipoprotein cholesterol (LDL-C) in patients carrying APOE 526 C > T mutation was significantly higher than that in wild-type patients ($P < 0.05$), the reduced levels of TC and LDL-C in patients carrying APOE 388 T > C mutation was significantly lower than that in wild-type patients ($P < 0.05$). However, the reduced percentage of LDL-C in patients carrying APOE 388 T > C

基金项目: 东莞市社会科技发展一般项目(202050715001568)

*通信作者: 丁少波, 本科, 主任药师, 研究方向: 临床药学, E-mail: 943098759@qq.com.

mutation was significantly lower than that in wild-type patients ($P < 0.05$) only in the 10 mg group, and there was no statistical significance in the 20 mg group ($P > 0.05$). **Conclusion** The *SLCO1B1* 521 T > C mutation increased the incidence of muscle adverse reactions of rosuvastatin, *APOE* 526 C > T mutation enhanced the lipid-lowering effect of rosuvastatin, *APOE* 388 T > C mutation attenuated the lipid-lowering effect of rosuvastatin. The effect of *SLCO1B1* gene polymorphism on the safety of rosuvastatin was more significant in the 20 mg group, and the effect of *APOE* gene polymorphism on the efficacy of rosuvastatin was more significant in the 10 mg group.

【Key words】 *SLCO1B1*; *APOE*; rosuvastatin; efficacy; safety

他汀类药物是血脂异常药物治疗的基石,是冠心病一级预防和二级预防的关键药物之一^[1]。*SLCO1B1*和*APOE*基因多态性已被证实与多种他汀类药物的疗效及安全性相关^[2],并被国家卫生和计划生育委员会发布的《药物代谢酶和药物作用靶点基因检测技术指南(试行)》^[3]推荐用于指导他汀类药物治疗。但由于针对*SLCO1B1*和*APOE*基因多态性对瑞舒伐他汀影响的研究相对缺乏且存在一定争议,因此指南中仅有阿托伐他汀、辛伐他汀和匹伐他汀的用药剂量调整方案。为此,本研究拟观察不同*SLCO1B1*和*APOE*基因型的患者应用不同剂量瑞舒伐他汀的疗效及安全性差异,探究其是否存在相关性及其影响大小,以期瑞舒伐他汀的合理应用提供参考。

1 资料与方法

1.1 资料

2020年10月至2021年10月符合冠心病相关诊断标准的住院患者^[4-5]。纳入标准:①18~80岁且具有完全行为能力;②入选时选择瑞舒伐他汀为初始用药并持续使用6个月以上,且研究前2周内未使用其他调脂药物;③无活动性肝肾疾病;④未使用CYP3A强诱导剂及强抑制剂。排除标准:①患有严重心、肝、肾、胃肠道或血液系统疾病;②恶性肿瘤患者;③严重感染;④患者依从性差;⑤哺乳期或妊娠期患者;⑥其他他汀类药物禁忌证;⑦病例临床资料不完善。研究经该院医学伦理委员会批准(伦理批件号为KYKT2020-030),所有受试者均签署知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 抽样与分组方法 纳入符合条件的患者,采用随机数字表法随机分为10 mg组和20 mg组。10 mg组口服瑞舒伐他汀(生产厂家:先声药业有限公司;批准文号:国药准字H20113246;生产批号:176-

200703)10 mg/d,20 mg组口服瑞舒伐他汀20 mg/d。

1.2.2 观察指标 患者入组后使用ABI 7500型实时荧光定量PCR仪(生产厂家:美国Thermo Fisher Scientific公司)和人类*SLCO1B1*和*ApoE*基因检测试剂盒(生产厂家:武汉友芝友医疗科技股份有限公司;产品批号:20062209)按照试剂及仪器说明检测*SLCO1B1*和*ApoE*基因型。分别在患者用药前、用药1、3及6个月后,采用奥林巴斯全自动生化分析仪AU5800(生产厂家:美国贝克曼库尔特有限公司)进行血脂系列检查,包括总胆固醇(total cholesterol, TC)、甘油三酯(triglyceride, TG)、低密度脂蛋白胆固醇(low-density lipoprotein cholesterol, LDL-C)、高密度脂蛋白胆固醇(high-density lipoprotein cholesterol, HDL-C)、载脂蛋白A1(apolipoprotein A1, APOA1)和载脂蛋白B(apolipoprotein B, APOB)等。

1.2.3 判断标准 ①肌肉不良反应,主要为他汀相关肌肉症状(statin-associated musculoskeletal symptoms, SAMS):出现任何肌肉无力、酸痛和压痛等肌肉症状伴或不伴有肌酸激酶(creatine kinase, CK)升高时均定义为SAMS,同时按CK升高程度分为可耐受肌痛[$CK \leq$ 正常值上限(upper limit of normal, ULN)]、不可耐受肌痛(1倍 $ULN < CK \leq$ 4倍 ULN)、肌病(4倍 $ULN < CK \leq$ 10倍 ULN)和严重肌病($CK > 10$ 倍 ULN);②肝脏不良反应:主要为转氨酶升高:任何丙氨酸氨基转移酶(alanine transaminase, ALT)值高于 ULN 伴或不伴有天冬氨酸氨基转移酶(aspartate transaminase, AST)升高定义为转氨酶升高,其中按升高程度分为轻微升高($ULN < ALT \leq 3$ 倍 ULN)、中度升高(3倍 $ULN < ALT \leq 5$ 倍 ULN)和严重升高($ALT > 5$ 倍 ULN);③神经系统不良反应主要为头晕头痛;④血脂变化:血脂水平指标变化率=(用药后血脂指标值-血脂指标基线值)/血脂指标基线值 $\times 100\%$ 。出现以下任一情

况将停药:①ALT>3倍ULN;②患者出现无法忍受的严重肌痛;③患者单次检测CK>10倍ULN或连续两次检测CK>4倍ULN;④患者出现其他无法耐受的不良反应。患者出院后第1、3及6个月定期随访。

1.2.4 统计分析 采用SPSS 22.0软件进行数据分析。计量资料根据是否符合正态分布,采用方差分析或非参数检验。计数资料及Hardy-Weinberg平衡采用 χ^2 检验分析, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般情况

共纳入患者300例,每组各150例。2组患者一般临床资料比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),

见表1。

2.2 *SLCO1B1*和*APOE*基因型分布

在全部患者、10 mg组和20 mg组中,*SLCO1B1* 388A>G的突变率分别为71.7%、73.0%和70.3%;*SLCO1B1* 521T>C的突变率分别为13.8%、14.0%和13.7%;*APOE* 526C>T的突变率分别为7.8%、7.0%和8.7%;*APOE* 388T>C的突变率分别为10.5%、10.0%和11.0%。Hardy-Weinberg平衡分析后显示, P 值均>0.05,符合Hardy-Weinberg平衡。提示各组患者具有良好的群体代表性。另外,两组患者各基因型比例比较,差异均无统计学意义(均 $P>0.05$)。

表1 2组患者的一般临床资料比较

类别	10 mg组($n=150$)	20 mg组($n=150$)	统计量	P 值
男性[$n(\%)$]	121(80.67)	123(82.00)	0.088	0.767
年龄(岁)	60.73±11.49	58.38±11.08	1.801	0.073
体质指数(kg/m^2)	25.02±3.60	25.23±3.69	-0.509	0.611
既往史/现病史[$n(\%)$]				
吸烟	67(44.67)	71(47.33)	0.215	0.643
饮酒	14(9.33)	20(13.33)	1.194	0.275
糖尿病	47(31.33)	36(24.00)	2.015	0.156
高血压	89(59.33)	89(59.33)	0.000	1.000
高脂血症	70(46.67)	78(52.00)	0.853	0.356
实验室检查				
总胆固醇(mmol/L)	5.21±1.08	5.23±1.16	-0.132	0.895
甘油三酯(mmol/L)	1.77±1.00	1.83±1.04	0.516	0.606
低密度脂蛋白胆固醇(mmol/L)	3.25±0.90	3.31±0.93	-0.548	0.584
高密度脂蛋白胆固醇(mmol/L)	1.08±0.25	1.08±0.22	-0.138	0.891
载脂蛋白A1(g/L)	1.22±0.23	1.21±0.22	0.510	0.610
载脂蛋白B(g/L)	0.95±0.27	0.99±0.27	-1.217	0.225
脂蛋白(a)(mg/L)	291.51±308.12	260.58±286.14	-0.978	0.328
同型半胱氨酸($\mu\text{mol}/\text{L}$)	14.47±3.77	14.17±5.15	0.576	0.565
丙氨酸氨基转移酶(U/L)	28.73±22.65	31.76±21.18	1.751	0.080
天冬氨酸氨基转移酶(U/L)	34.78±33.00	36.68±29.96	1.703	0.089
血肌酐($\mu\text{mol}/\text{L}$)	83.16±21.60	80.24±28.61	0.990	0.323
肌酸激酶(U/L)	180.94±208.10	201.49±179.16	1.664	0.096
服用药物[$n(\%)$]				
血管紧张素转换酶抑制剂	35(23.33)	33(22.00)	0.076	0.783
钙通道阻滞剂	34(22.67)	25(16.67)	1.709	0.191
质子泵抑制剂	136(90.67)	133(88.67)	0.324	0.569
β 受体拮抗剂	96(64.00)	91(60.67)	0.355	0.551

2.3 瑞舒伐他汀治疗前后各组患者血脂水平变化情况

治疗6个月后,各组患者TC、TG、LDL-C和APOB水平较治疗前显著降低,HDL-C和APOA1水平显著升高,差异具有统计学意义($P<0.05$)。在同一时间点,20 mg患者组TC、LDL-C和APOB改善水平显著优于10 mg组,差异有统计学意义($P<0.05$),见表2。

2.4 瑞舒伐他汀治疗后各组患者不良反应发生情况

20 mg组患者总不良反应发生率显著高于10 mg

组,差异具有统计学意义($P<0.05$)。300例患者中除1例患者出现明显的转氨酶升高($ALT>3\times ULN$)而停药外,其他患者均未出现需要停药的严重不良反应,且大部分患者不良反应较轻,均可自行恢复。

2.5 *SLCO1B1*基因多态性对瑞舒伐他汀疗效及安全性的影响

在20 mg组患者中,携带*SLCO1B1* 521T>C突变或*15突变的患者的肌肉不良反应发生率显著高于非携带者($P<0.05$),但在10 mg组中差异无统计学意义($P>0.05$),见表3。

表2 两组患者用药前后血脂水平指标变化率(% , $\bar{x}\pm s$)

血脂指标	10 mg组($n=150$)			20 mg组($n=150$)		
	用药1个月	用药3个月	用药6个月	用药1个月	用药3个月	用药6个月
TC	-25.10±10.78	-28.20±12.55	-29.74±12.30	-29.92±11.37*	-32.44±11.48*	-34.17±13.54*
TG	-13.85±22.01	-17.43±24.63	-17.77±25.79	-18.68±23.75	-20.49±21.40	-18.72±22.35
LDL-C	-29.45±13.48	-31.84±15.54	-33.68±16.65	-35.55±12.72*	-38.24±13.69*	-39.17±13.09*
HDL-C	0.30±11.90	3.43±12.97	5.33±15.78	0.92±12.44	4.85±14.38	5.47±16.26
APOA1	4.45±10.88	5.81±14.88	7.39±17.38	5.79±14.50	6.16±11.60	7.93±15.91
APOB	-23.51±13.17	-24.80±16.86	-26.85±17.95	-28.77±14.66*	-29.06±14.78*	-30.75±15.25*

注:TC表示总胆固醇;TG表示甘油三酯;LDL-C表示低密度脂蛋白胆固醇;HDL-C表示高密度脂蛋白胆固醇;APOA1表示载脂蛋白A1;APOB表示载脂蛋白B;与同时时间点10 mg组比较,* $P<0.05$

表3 两组患者不同*SLCO1B1*基因型间调脂疗效及不良反应的比较

组别	<i>SLCO1B1</i> 基因型	例数	血脂变化率(%)				不良反应(例)		
			TC	TG	LDL-C	HDL-C	肌肉	肝脏	神经系统
10 mg组	388A>G								
	AA	11	-30.16±11.16	-13.65±22.06	-35.12±16.09	6.10±14.27	0	1	1
	AG+GG	139	-29.71±13.12	-18.10±20.54	-33.57±15.83	5.27±15.34	11	6	11
20 mg组	388A>G								
	AA	14	-31.83±11.44	-13.29±21.63	-39.38±15.81	5.92±15.52	1	3	1
	AG+GG	136	-34.41±10.40	-19.28±23.07	-39.15±14.29	5.42±15.79	14	10	17
10 mg组	521T>C								
	TT	110	-30.51±11.47	-18.11±23.58	-34.78±15.08	5.65±15.25	6	7	7
	TC+CC	40	-27.62±12.81	-16.84±24.26	-30.66±16.50	4.45±15.48	5	0	5
20 mg组	521T>C								
	TT	112	-34.69±12.74	-19.17±23.12	-39.79±13.61	5.66±15.02	7	11	11
	TC+CC	38	-32.64±13.47	-17.39±23.35	-37.34±14.00	4.91±16.35	8*	2	7
10 mg组	非*15携带者	110	-30.51±11.47	-18.11±23.58	-34.78±15.08	5.65±15.25	6	7	7
	*15携带者	40	-27.62±12.81	-16.84±24.26	-30.66±16.50	4.45±15.48	5	0	5
20 mg组	非*15携带者	112	-34.69±12.74	-19.17±23.12	-39.79±13.61	5.66±15.02	7	11	11
	15携带者	38	-32.64±13.47	-17.39±23.35	-37.34±14.00	4.91±16.35	8	2	7

注:TC表示总胆固醇;TG表示甘油三酯;LDL-C表示低密度脂蛋白胆固醇;HDL-C表示高密度脂蛋白胆固醇;与野生型或非携带者比较,* $P<0.05$

2.6 APOE基因多态性对瑞舒伐他汀疗效及安全性的影响

10 mg组患者和20 mg组患者均出现TC及LDL-C降低水平基因型E2>E3>E4的变化趋势,但仅在10 mg组中携带APOE 388T>C突变患者LDL-C降低水平显著低于野生型患者($P<0.05$),E4型患者LDL-C降低水平显著低于E2型患者($P<0.05$),差异均有统计学意义,见表4。

3 讨论

3.1 探究SLCO1B1和APOE基因多态性对瑞舒伐他汀疗效及安全性影响的重要意义

他汀类的疗效及安全性存在较大的个体差异,在中高强度他汀治疗时中国人群肝酶升高率超过欧洲患者10倍,而肌病风险也高于欧洲人群10倍^[6],因此他汀药物的个体化应用在中国人群中尤为重要。国内外多项研究已显示SLCO1B1和APOE基因多态性对多种他汀类药物的药物代谢动力学及药效学产生显著影响^[7-9]。瑞舒伐他汀由于疗效优于同剂量其他

他汀类、药物相互作用少和药代动力学特征优良等特点而广泛应用于冠心病治疗^[10]。但是目前关于SLCO1B1和APOE基因多态性对瑞舒伐他汀影响的相关研究较少且结果并不一致,缺乏研究探讨在不同剂量的瑞舒伐他汀治疗中基因多态性的影响是否存在差异。

3.2 SLCO1B1基因多态性对瑞舒伐他汀疗效及安全性的影响

张丹等^[11]回顾性分析157例原发性高脂血症患者发现SLCO1B1 521T>C和388A>G突变型患者LDL-C降低程度高于野生型患者。Dai等^[12]纳入包括7079例患者的13项研究进行荟萃分析显示SLCO1B1 521T>C突变患者LDL-C降低程度低于野生型患者,而SLCO1B1 388A>G无显著影响。此外其他研究结果也存在明显差异^[7, 13],而在本研究中SLCO1B1 521T>C和388A>G突变导致调脂作用的差异均无统计学意义,但SLCO1B1 521T>C突变患者的TC和LDL-C降低程度有减小的趋势。另外,全部患者组和20 mg组中,SLCO1B1 521T>C突变患者的肌

表4 两组患者不同APOE基因型间调脂疗效及不良反应的比较

组别	APOE基因型	例数	血脂变化率(%)				不良反应(例)		
			TC	TG	LDL-C	HDL-C	肌肉	肝脏	神经系统
10 mg组	526C>T								
	CC	129	-29.07±11.86	-16.93±23.01	-32.72±15.64	5.31±14.47	10	7	10
	CT+TT	21	-33.86±11.80	-22.93±24.82	-39.58±15.93	5.45±15.41	1	0	2
20 mg组	526C>T								
	CC	124	-33.62±12.23	-18.06±22.37	-38.38±13.49	5.38±15.06	12	12	15
	CT+TT	26	-36.79±12.00	-21.87±23.32	-42.94±14.32	5.90±15.80	3	1	3
10 mg组	388T>C								
	TT	121	-30.61±11.34	-18.67±24.74	-35.34±15.08	5.15±15.15	9	6	10
	TC+CC	29	-26.11±12.11	-14.01±24.43	-26.75±14.53*	6.08±15.70	2	1	2
20 mg组	388T>C								
	TT	120	-34.79±11.90	-19.35±22.72	-40.19±13.34	5.40±15.93	14	12	16
	TC+CC	30	-31.69±12.26	-16.20±23.24	-35.09±13.51	5.75±15.68	1	1	2
10 mg组	E2	20	-33.91±11.99	-22.91±24.69	-39.83±15.78	5.48±15.63	1	0	1
	E3	102	-29.84±11.34	-17.75±24.66	-34.30±15.04	5.13±15.08	8	6	10
	E4	28	-26.40±12.20	-14.17±24.38	-27.03±14.56 [#]	5.95±15.96	2	1	1
20 mg组	E2	24	-36.77±12.14	-22.25±23.56	-42.96±14.03	5.78±15.89	3	1	2
	E3	98	-34.23±12.29	-18.39±22.99	-39.28±13.47	5.38±15.75	11	11	15
	E4	28	-31.73±11.96	-16.85±22.87	-35.54±13.42	5.52±16.03	1	1	1

注:TC表示总胆固醇;TG表示甘油三酯;LDL-C表示低密度脂蛋白胆固醇;HDL-C表示高密度脂蛋白胆固醇;与野生型或E3组比较,* $P<0.05$;与E2组比较,[#] $P<0.05$

肉不良反应发生率分别为16.7%和21.1%,显著高于野生型患者的5.9%和6.3%,而在10 mg组中该差异并无统计学意义,这可能是由于10 mg组的不良反应发生率显著低于20 mg组,*SLCO1B1* 521T>C突变患者和野生型患者肌肉不良反应发生率差异减小所致。

3.3 *APOE*基因多态性对瑞舒伐他汀疗效及安全性的影响

Hu等^[14]对386例高脂血症患者进行研究发现*APOE*基因多态性对瑞舒伐他汀的调脂疗效无显著影响。Zhang等^[8]对1002例血脂异常的冠心病患者进行分析发现TC、TG和LDL-C的降低程度:E2>E3>E4,差异具有统计学意义。在本研究中,携带*APOE* 526C>T突变患者TC及LDL-C降低水平显著高于野生型患者,携带*APOE* 388T>C突变患者TC及LDL-C降低水平显著低于野生型患者。调脂疗效:E2>E3>E4,但TG降低程度差异并不显著,这可能与TG变化率的个体差异较大有关。值得注意的是,10 mg组和20 mg组中虽然调脂作用均具有E2>E3>E4的趋势,但20 mg组中差异小于10 mg组,10 mg组中差异比较仍具有统计学意义,而20 mg组中差异无统计学意义。不同研究中的结果差异是否与瑞舒伐他汀的剂量有关仍需进一步研究。

综上所述,*SLCO1B1* 521T>C突变增加瑞舒伐他汀的肌肉不良反应发生风险,*APOE* 526C>T突变增强瑞舒伐他汀降脂作用,*APOE* 388T>C突变减弱瑞舒伐他汀降脂作用,*SLCO1B1*基因多态性影响在20 mg组更为显著,*APOE*基因多态性的影响在10 mg组更为显著。该研究结果对瑞舒伐他汀的个体化用药具有一定的参考意义,但本研究有如下局限性:①瑞舒伐他汀常用剂量包括5、10和20 mg/d,但由于冠心病患者在血脂异常中危险分层属于极高危患者,临床极少使用5 mg/d,因此本研究仅纳入10和20 mg/d两个剂量进行探究;②病例有限导致个别基因型例数较少,且为单中心研究,后续仍需多中心、大样本的随机对照前瞻性试验进一步验证。

【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] Guan ZW, Wu KR, Li R, et al. Pharmacogenetics of statins treatment: efficacy and safety [J]. J Clin Pharm Ther, 2019, 44(6): 858-867.
- [3] 中华人民共和国国家卫生和计划生育委员会,国家卫生计生委医政医管局关于印发《药物代谢酶和药物作用靶点基因检测技术指南(试行)》和《肿瘤个体化治疗检测技术指南(试行)》的通知[EB/OL].(2015-07-11)[2022-09-23].<http://www.nhc.gov.cn/yzygj/s7659/201507/03e00d45538d43babe62729a8f635ff7.shtml>.
- [4] 中华医学会心血管病学分会,中华心血管病杂志编辑委员会.急性ST段抬高型心肌梗死诊断和治疗指南(2019)[J].中华心血管病杂志,2019,47(10):766-783.
- [5] Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM, et al. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice [J]. Eur Heart J, 2021, 42(34): 3227-3337.
- [6] Group HTC. HPS2-THRIVE randomized placebo-controlled trial in 25 673 high-risk patients of ER niacin/laropiprant: trial design, pre-specified muscle and liver outcomes, and reasons for stopping study treatment [J]. Eur Heart J, 2013, 34(17): 1279-1291.
- [7] 王婧,赵帅,王建欣.缺血性脑卒中患者*SLCO1B1*和*ApoE*基因多态性对阿托伐他汀疗效和安全性的影响[J].中国医院药学杂志,2020,40(16):1749-1754.
- [8] Zhang L, He S, Li Z, et al. Apolipoprotein E polymorphisms contribute to statin response in Chinese ASCVD patients with dyslipidemia [J]. Lipids Health Dis, 2019, 18(1): 129.
- [9] Hirota T, Fujita Y, Ieiri I. An updated review of pharmacokinetic drug interactions and pharmacogenetics of statins [J]. Expert Opin Drug Metab Toxicol, 2020, 16(9): 809-822.
- [10] 许丹华,王飞,严伟.常用他汀类药物的比较研究[J].中国现代应用药学,2018,35(07):1112-1117.
- [11] 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(01):31-36.
- [12] Dai R, Feng J, Wang Y, et al. Association between *SLCO1B1* 521 TC and 388 AG polymorphisms and statins effectiveness: a meta-analysis [J]. J Atheroscler Thromb, 2015, 22(8): 796-815.
- [13] Sivkov A, Chernus N, Gorenkov R, et al. Relationship between genetic polymorphism of drug transporters and the efficacy of rosuvastatin, atorvastatin and simvastatin in patients with hyperlipidemia[J]. Lipids Health Dis, 2021, 20(1): 157.
- [14] Hu M, Mak VW, Tomlinson B. Polymorphisms in apolipoprotein E and apolipoprotein A-V do not influence the lipid response to rosuvastatin but are associated with baseline lipid levels in Chinese patients with hyperlipidemia [J]. J Clin Lipidol, 2012, 6(6): 585-592.

收稿日期:2022-06-06

本文编辑:杨昕