

· 临床药学 ·

ABCB1(2677T>G)和SLCO1B1(521T>C)基因多态性对阿托伐他汀降脂疗效的影响

张天栋, 武德珍, 李奎, 赵欣, 左旭, 孙彩艳, 王培, 布紫云 (新乡市中心医院, 新乡 453000)

摘要 目的: 探讨新乡地区人群ABCB1(2677T>G)、SLCO1B1(521T>C)基因多态性分布及其与阿托伐他汀降脂疗效的相关性。方法: 采用荧光原位杂交方法, 检测120例血脂异常患者ABCB1(2677T>G)、SLCO1B1(521T>C)基因型分布; 入选患者每晚服用阿托伐他汀20 mg, 连续用药4周后, 检测用药前后血脂水平, 评价降脂疗效。结果: 在新乡市中心医院的120例入选患者中, ABCB1(2677T>G)和SLCO1B1(521T>C)基因突变频率分别为70.5%和21.8%, 该基因分布符合Hardy-Weinberg平衡。携带ABCB1 2677GG型患者对LDL-C的调节作用显著高于同一位点的其他基因型, 而其他血脂指标未见相关性。SLCO1B1(521T>C)各基因型患者间血脂变化差异无统计学意义。结论: 携带ABCB1 2677GG基因型的患者接受阿托伐他汀治疗时, 降脂疗效较佳。

关键词: ABCB1(2677T > G); SLCO1B1(521T > C); 基因多态性; 阿托伐他汀; 降脂疗效

中图分类号: R589.2 文献标识码: A 文章编号: 1002-7777(2018)11-1558-04

doi:10.16153/j.1002-7777.2018.11.016

Effect of ABCB1(2677T>G) and SLCO1B1(521T>C) Gene Polymorphisms on Lipid-lowering Efficacy of Atorvastatin

Zhang Tiandong, Wu Dezhen, Li Kui, Zhao Xin, Zuo Xu, Sun Caiyan, Wang Pei, Bu Ziyun (Xinxiang Central Hospital, Xinxiang 453000, China)

Abstract Objective: To investigate the association between the distribution of ABCB1(2677T>G) and SLCO1B1(521T>C) gene polymorphisms and lipid-lowering efficacy of atorvastatin (ATV) of the Xinxiang population. **Methods:** The distribution of genotypes of ABCB1(2677T>G) and SLCO1B1(521T>C) in 120 patients with dyslipidemia was determined by fluorescence in situ hybridization (FISH). The eligible patients were treated with 20 mg ATV once a day for 4 weeks. The levels of serum lipid before and after treatment were measured to evaluate the efficacy of lipid-lowering of ATV. **Results:** The frequencies of ABCB1(2677T>G) and SLCO1B1(521T>C) gene polymorphisms of the 120 patients in Xinxiang Central Hospital were 70.5% and 21.8%, respectively. The distribution of the gene polymorphisms was in Hardy-Weinberg equilibrium. Patients with ABCB1 2677GG showed significantly greater regulation of LDL-C in response to ATV therapy than those of other genotypes. No association was found in other serum lipid indicators. However, there was no significant difference in serum lipid among patients with genotypes of SLCO1B1 (521T>C). **Conclusion:** Patients with the

ABCB1 2677GG genotype exhibited better lipid-lowering efficacy than other patients when treated with ATV.

Keywords: ABCB1(2677T>G); SLCO1B1(521T>C); gene polymorphisms; atorvastatin; lipid-lowering efficacy

阿托伐他汀(ATV)是目前广泛使用的口服降脂药,但在临床应用中其降脂疗效具有一定差异,研究发现该差异可能与遗传多态性相关^[1-2]。影响ATV转运及代谢的摄入转运体为SLCO1B1,外排转运体为ABCB1和ABCG2,据报道SLCO1B1基因具有较高的遗传变异性,其中521T>C突变在亚洲人群分布频率较高,且为功能意义明显的突变位点^[3-5],ABCB1单核苷酸多态性(SNPs)与血脂异常及调脂疗效研究主要为C3435T和G1677T/A位点^[6-8],对G2677T位点与ATV降脂疗效相关性研究较少。本文旨在探讨ABCB1(2677T>G)和SLCO1B1(521T>C)基因型在新乡地区血脂异常患者中的分布,考察其基因多态性与ATV调脂疗效的相关性。

1 材料与方法

1.1 试药、试剂与仪器

1.1.1 试药与试剂

阿托伐他汀钙片(规格:20 mg,批号:N11207,辉瑞制药有限公司);PHARM-GENE 01 SNP分析保存液、PHARM-GENE 200 SNP分析样本处理试剂、预处理液(北京华夏时代基因科技发展有限公司,批号:20160503)。

1.1.2 仪器

TL998 荧光检测仪(西安天隆科技有限公司),BY-G16 离心机(北京白洋医疗器械有限公司)。

1.2 方法

1.2.1 入选标准

选择2016年5月至2017年6月新乡市中心医院住院和门诊患者。高脂血症诊断标准依据2007年《中国成人血脂异常防治指南》,入选患者标准:TC ≥ 5.18 mmol $\cdot$ L⁻¹或TG ≥ 1.70 mmol $\cdot$ L⁻¹或LDL-C ≥ 3.37 mmol $\cdot$ L⁻¹或HDL-C < 1.04 mmol $\cdot$ L⁻¹。入选高脂血症患者120例,其中男性68例,女性52例,平均年龄(56.2 $\pm$ 14.5)岁,肝肾功能正常,患者均口服ATV作为调脂药物,且用药前两周内未服用其他调脂药物及CYP3A4抑制剂或诱导剂。

1.2.2 基因检测

抽取患者外周静脉血2 mL置于EDTA抗凝管中,移取血液200 μ L置含1 mL预处理液的EP管中,静置5 min,经4000 rpm离心5 min,弃去上层液体,保留下层白细胞,用1 mL 0.9%生理盐水混匀白细胞,再次离心(4000 rpm, 5 min),将上层液体弃去,向富集有白细胞的EP管中加入30 μ L PHARM-GENE 01 SNP分析保存液,静置30 min,移取上述样本1.8 μ L加至相应的PHARM-GENE 200 SNP分析样本处理试剂中,通过荧光检测仪检测基因型并应用Microseq微测序程序分析。

1.2.3 阿托伐他汀降脂疗效测定

入选患者每晚口服ATV 20 mg,连续用药4周,检测TC、TG、HDL-C、LDL-C水平,根据用药前后的各项脂质变化,分析基因多态性与ATV降脂疗效的相关性。

1.2.4 统计学处理

应用SPSS 19.0统计软件进行统计学分析, $P < 0.05$ 代表差异具有统计学意义。通过 χ^2 检验分析ABCB1(2677T>G)和SLCO1B1(521T>C)各基因型的分布是否符合Hardy-Weinberg平衡, $P > 0.05$ 表明具有群体代表性。

2 结果

2.1 基因型分布频率

所有患者均进行ABCB1(2677T>G)、SLCO1B1(521T>C)基因分型检测,基因型分布见表1,结果显示ABCB1(2677T>G)和SLCO1B1(521T>C)基因突变频率分别为70.5%和21.8%,各基因型分布符合Hardy-Weinberg平衡定律(χ^2 test: $P > 0.05$),表明本研究人群各基因型已达到遗传平衡,具有群体代表性。

2.2 ABCB1(2677T>G)、SLCO1B1(521T>C)基因型对ATV降脂疗效影响

患者经ATV药物治疗4周后,4种脂质的变化率分组比较见表1,结果显示携带ABCB1 2677GG基因型的患者较其他基因型患者的LDL-C水平呈显著性降低,TG、TC和HDL-C的变化率无显著差异;SLCO1B1(521T>C)不同基因型患者血清

TG、TC、LDL-C和HDL-C浓度的变化率无显著差异,提示ATV药物降低血脂LDL-C的能力与ABCB1

(2677T>G)相关,携带ABCB1 2677GG等位基因的患者体现较好的降脂疗效。

表 1 不同基因型患者血脂变化率

($\bar{x} \pm s$, $n=120$)

基因型		分布频率 /%	血脂变化率 /%			
			TC	TG	LDL-C	HDL-C
SLCO1B1 (521T > C)	TT	78.2	21.8 ± 3.3	25.6 ± 5.2	31.3 ± 4.5	-1.2 ± 2.6
	CT	16.8	19.6 ± 3.9	23.4 ± 4.5	29.1 ± 3.9	-0.95 ± 3.2
	CC	5.00	18.2 ± 3.6	20.7 ± 6.3	26.6 ± 5.7	0.30 ± 3.5
	<i>P</i>	0.286	0.221	0.315	0.213	0.396
ABCB1 (2677T > G)	GG	31.4	24.4 ± 1.8	27.6 ± 3.9	35.5 ± 6.4	-2.3 ± 5.5
	GT	39.1	21.3 ± 3.9	25.3 ± 5.2	26.1 ± 5.7	-1.9 ± 4.3
	TT	29.5	20.6 ± 2.3	22.8 ± 5.6	18.2 ± 3.5	-1.1 ± 3.0
	<i>P</i>	0.192	0.362	0.258	0.036	0.317

3 讨论

G2677T位点是ABCB1基因常见的非同义编码SNPs,当等位基因T突变为G时,改变编码蛋白质的氨基酸序列,使丝氨酸变为丙氨酸,对药物的转运及代谢产生影响^[9-10]。本研究结果显示ABCB1 2677GG基因型的携带者相比ABCB1 2677TT基因型患者对血脂LDL-C呈现显著降低,提示ABCB1 2677GG基因型提高了对ATV药物的转运能力,服用常规剂量ATV药物时,在作用靶点即可达到有效浓度,有效降低血脂。相反,若患者携带ABCB1 2677TT基因型,可快速清除开环羟酸类药物ATV,使药效减弱,对这类患者可适当增加给药剂量或更换其他他汀类药物,以期达到较好的降脂疗效,结果表明携带ABCB1 2677GG等位基因的患者接受ATV药物治疗时,对血脂LDL-C的降低作用较强,降脂效果较好,不同患者间降脂差异受ABCB1 (2677T>G) SNPs影响。

SLCO1B1基因编码的有机阴离子转运多肽1B1(OATP1B1)是肝脏细胞膜特异性表达的主动转运体。ATV作为OATP1B1的转运底物,主要通过OATP1B1转运、吸收进入肝细胞发挥作用,SLCO1B1基因突变可能影响ATV的转运能力,对其降脂疗效产生差异^[11-13]。目前SLCO1B1 (521T>

C) SNPs与ATV药物疗效的相关性研究仍有争议,付强等^[14]研究发现SLCO1B1基因多态性对ATV降脂疗效无显著影响,而Akao等^[15]研究发现521T>C多态性与他汀疗效有密切关系。本研究显示在新乡地区SLCO1B1 (521T>C)基因突变对ATV降脂疗效的差异无统计学意义,未发现SLCO1B1 (521T>C) SNPs与患者服用ATV后降脂疗效有显著相关性。该结果考虑有以下可能:1)单个或几个单核苷酸多态性解释药物个体差异存在一定局限,其他基因位点可能影响阿托伐他汀调脂疗效。2)本研究病例总数不多,小样本使统计学检验效力降低,或可能两者关联性弱,容易受一些混杂因素(患者性别、年龄、药物相互作用等)干扰,影响ATV转运及疗效的主要遗传因素有待进一步探讨。

本研究为基于遗传因素的ATV疗效及制定个体化治疗方案提供依据,建议广大临床医师在使用ATV等相关药物,尤其是患者需要进行心血管手术时,可进行相应的基因多态性检测,参考检测结果,合理选择药物和剂量,实现用药个体化。由于机体血脂水平受多个系统调控,参与因素较多,单个或几个基因变异对各血脂的影响易被其他基因的差异掩盖,此结论仍需大样本、前瞻性研究进一步证实。

参考文献：

- [1] 贺宝霞, 石磊, 赵树进, 等. 阿托伐他汀的药物基因组学研究进展[J]. 中国临床药理学杂志, 2011, 27 (11): 888-891.
- [2] 王琴, 胡琪. 他汀类药物代谢相关基因多态性及其不良反应[J]. 安徽医药, 2016, 20 (5): 998-999.
- [3] Prado Y, Saavedra N, Zambrano T, et al. SLC01B1 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): 20609-20628.
- [4] Donnelly LA, Doney ASF, Tavendale R, et al. Common Non-synonymous Substitutions in SLC01B1 Predispose to Statin Intolerance in Routinely Treated Individuals with Type 2 Diabetes: A GO-DARTS Study[J]. Clin Pharmacol Ther, 2011, 89 (2): 210-216.
- [5] Marco F, Luigina G, Andrea M, et al. Association between Statin-Induced Creatine Kinase Elevation and Genetic Polymorphisms in SLC01B1, ABCB1 and ABCG2[J]. Eur J Clin Pharmacol, 2014, 70: 539-547.
- [6] Pasanen MK, Neuvonen M, Neuvonen PJ, et al. SLC01B1 Polymorphism Markedly Affects the Pharmacokinetics of Simvastatin Acid[J]. Pharmacogenet Genom, 2016, 16 (12): 873-879.
- [7] 田华, 张询研, 柳芳, 等. ABCB1 C3435T多态性与中国人群中他汀类药物疗效关系的系统评价[J]. 中国药理学杂志, 2017, 52 (12): 1083-1088.
- [8] Tornio A, Vakkilainen J, Neuvonen M, et al. SLC01B1 Polymorphism Markedly Affects the Pharmacokinetics of Lovastatin Acid[J]. Pharmacogenet Genom, 2015, 25 (8): 382-387.
- [9] 袁钊, 李新华, 黄世博, 等. OATP1B1及CYP3A4基因多态性对阿托伐他汀转运代谢影响的分子机制[J]. 中国医院药学杂志, 2013, 33 (13): 1035-1041.
- [10] Björkhem-Bergman L, Bergström H, Johansson M, et al. Atorvastatin Treatment Induces Uptake and Efflux Transporters in Human Liver[J]. Drug Metab Dispos, 2013, 41: 1610-1615.
- [11] Kadam P, Ashavaid TF, Ponde CK, et al. Genetic Determinants of Lipid-lowering Response to Atorvastatin Therapy in an Indian Population[J]. Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics, 2016, 41: 329-333.
- [12] Nies AT, Niemi M, Burk O, et al. Genetics is A Major Determinant of Expression of the Human Hepatic Uptake Transporter OATP1B1, but Not of OATP1B3 and OATP2B1[J]. Genome Med, 2013, 5: 1.
- [13] DeGorter MK, Tirona RG, Schwarz UI, et al. Clinical and Pharmacogenetic Predictors of Circulating Atorvastatin and Rosuvastatin Concentrations in Routine Clinical Care[J]. Circ Cardiovasc Genet, 2013, 6: 400-408.
- [14] 付强, 李彦鹏. SLC01B1基因多态性对阿托伐他汀降脂疗效的影响[J]. 中国新药杂志, 2016, 25 (11): 1266-1270.
- [15] Akao H, Polisecki E, Kajinami K, et al. Genetic Variation at the SLC01B1 Gene Locus and Low Density Lipoprotein Cholesterol Lowering Response to Pravastatin in the Elderly[J]. Atherosclerosis, 2012, 220: 413-417.

(收稿日期 2018年1月16日 编辑 邹宇玲)