

• 论 著 •

# APOE 和 SLCO1B1 基因多态性检测指导他汀类药物个体化临床应用的效果评价\*

彭晓凤<sup>1</sup>, 郭鹏飞<sup>1</sup>, 陈晓旺<sup>2</sup>, 李斌<sup>3△</sup>

1. 重庆市合川区人民医院药剂科, 重庆 401520; 2. 重庆市合川区人民医院内分泌科, 重庆 401520; 3. 重庆市合川区妇幼保健院药剂科, 重庆 401520

**摘要:**目的 探讨载脂蛋白 E(APOE)和 SLCO1B1 基因多态性检测指导他汀类药物个体化临床应用的疗效和临床意义。方法 以 2019 年 1 月至 2020 年 7 月招募的 100 例高脂血症患者作为研究对象,按照招募的顺序依次编号,单号纳入试验组,双号纳入对照组。对照组给予阿托伐他汀钙 20 mg/d、每天 1 次的经验性治疗;试验组患者在用药之前先进行 APOE 和 SLCO1B1 基因多态性检测,根据检测结果选择适宜的他汀类药物和适宜的剂量制订初始的个体化治疗方案。服药后每 2 周复查两组血脂、肝功能、肌酸激酶,比较两组血脂达标率、达标时间、治疗费用,并监测药品不良反应发生情况。结果 试验组治疗 4 周后和治疗 6 周后血脂符合研究方案(PP)达标率分别为 91.7%和 100.0%,对照组治疗 4 周后和治疗 6 周后血脂 PP 达标率分别为 80.4%和 95.0%,试验组治疗 4 周后和治疗 6 周后血脂的 PP 达标率均高于对照组,差异均有统计学意义( $P < 0.05$ )。治疗后试验组患者血脂平均达标时间为(31.13±4.20)d,对照组患者血脂平均达标时间为(35.00±11.01)d,两组血脂达标时间差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。治疗 6 周后试验组和对照组患者 AST、ALT 和 CK 水平与治疗前相比均未发生明显改变( $P > 0.05$ ),两组均未出现肌肉疼痛的不良反应,两组患者药品不良反应的发生情况差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。去除基因检测的费用,将血脂、肝功能、CK 的检查以及药品费用进行比较,试验组所有患者血脂达标时所花费的平均费用为(246.78±55.73)元,对照组为(290.41±79.26)元,两组治疗费用差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。结论 根据检测 APOE 和 SLCO1B1 基因多态性结果指导高脂血症患者个体化治疗可使患者血脂在较短时间内得到有效改善,值得临床推广。

**关键词:** APOE; SLCO1B1; 基因多态性; 他汀类药物; 个体化治疗

**DOI:** 10.3969/j.issn.1673-4130.2021.21.017 **中图法分类号:** R969

**文章编号:** 1673-4130(2021)21-2631-04

**文献标志码:** A

## Effect evaluation of APOE and SLCO1B1 gene polymorphisms detection for guiding the personalized clinical application of statins\*

PENG Xiaofeng<sup>1</sup>, GUO Pengfei<sup>1</sup>, CHEN Xiaowang<sup>2</sup>, LI Bin<sup>3△</sup>

1. Department of Pharmacy, Hechuan District People's Hospital, Chongqing 401520, China;

2. Department of Endocrinology, Hechuan District People's Hospital, Chongqing 401520,

China; 3. Department of Pharmacy, Chongqing Hechuan District Maternal and Child Health Care Hospital, Chongqing 401520, China

**Abstract: Objective** To explore the efficacy and clinical significance of APOE and SLCO1B1 gene polymorphism testing for guiding the individualized clinical application of statins. **Methods** One hundred patients with hyperlipidemia from January 2019 to July 2020 were recruited as the research subjects and in turn numbered according to the order of recruitment. The odd number was included in the experimental group and the even number in the control group. The control group was given the empiric therapy, atorvastatin calcium 20 mg/d, once a day. The experimental group conducted the APOE and SLCO1B1 gene polymorphisms detection before medication, and selected the appropriate statins and appropriate doses according to the detection results for formulating the initial individualized treatment scheme. The blood lipids, liver function and creatine kinase in the two groups were redetected in every two weeks after medication. The blood lipid reaching standard rate, reaching standard time and treatment cost were compared between the two groups, and the occurrence of ad-

\* 基金项目:重庆市科卫联合医学科研项目(2019QNXM037)。

作者简介:彭晓凤,女,主管药师,主要从事临床药学(慢性疾病管理)方面的研究。△ 通信作者,E-mail:312407652@qq.com。

本文引用格式:彭晓凤,郭鹏飞,陈晓旺,等. APOE 和 SLCO1B1 基因多态性检测指导他汀类药物个体化临床应用的效果评价[J]. 国际检验医学杂志, 2021, 42(21): 2631-2634.

verse drug reactions was monitored. **Results** The blood lipid per-protocol (PP) reaching standard rate within 4 weeks and 6 weeks in the experimental group were 91.7% and 100.0% respectively, which in the control group were 80.4% and 95.0% respectively, the blood lipids PP reaching standard rate within 4 weeks and 6 weeks in the experimental group were higher than those in the control group, and the differences were statistically significant ( $P < 0.05$ ). The average reaching standard time of blood lipids in the experimental group was  $(31.13 \pm 4.20)$  d, which in the control group was  $(35.00 \pm 11.01)$  d, and the differences between the two groups were statistically significant ( $P < 0.05$ ). After week treatment, the levels of AST, ALT and CK in the experimental group and control group had no significant changes compared with those before treatment ( $P > 0.05$ ), and no adverse reaction of myalgia occurred in both groups. There was no statistically significant difference in the incidence rate of adverse drug reactions between the two groups ( $P > 0.05$ ). Excluding the cost of genetic detection, in the comparison of blood lipids, liver function, CK detection and drug costs, the average cost of all patients in the experimental group when blood lipids reached the standard was  $(246.78 \pm 55.73)$  Yuan, which in the control group was  $(290.41 \pm 79.26)$  Yuan, and the difference in the treatment cost between the two groups was statistically significant ( $P < 0.05$ ). **Conclusion** Guiding the individualized treatment of the patients with hyperlipidemia according to the results of APOE and SLCO1B1 gene polymorphism can make the patients with hyperlipidemia to obtain the effective improvement of blood lipids in a short time, which is worthy of clinical promotion.

**Key words:** APOE; SLCO1B1; gene polymorphism; statins; individualized treatment

根据我国最新的流行病学调查结果显示,我国心血管病发生呈上升趋势,且血脂异常人群也同步上升,2012—2014 年人群血低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)水平较 2002 年上升了近 50%,明显高于 10 年前水平<sup>[1-2]</sup>。目前研究显示高脂血症是引发诸多心脑血管疾病的主要因素之一<sup>[3]</sup>。他汀类药物具有优良的降胆固醇功效,在临床上得到广泛应用,但不同患者存在遗传差异,服用他汀类药物的疗效与安全性个体差异大,因此,通过基因检测可指导临床医师选择适合患者的他汀类药物,并给予合适的剂量,对高脂血症患者个体化治疗具有重要的指导作用。本研究通过检测载脂蛋白 E(APOE)和 SLCO1B1 基因多态性指导高脂血症患者选择合适的他汀类药物和剂量,并对他汀类药物个体化治疗的临床疗效进行评价。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 以 2019 年 1 月至 2020 年 7 月合川区人民医院招募的 100 例高脂血症患者作为研究对象,其中男 53 例,女 47 例;平均年龄为  $(53.5 \pm 12.4)$  岁。纳入标准:(1)符合《中国成人血脂异常防治指南》(2016 年修订)中的诊断标准<sup>[1]</sup>;(2)近 3 个月内未服用过他汀类药物及其他调脂类药物;(3)研究对象知情同意,并签署知情同意书。排除标准:(1)存在肝肾严重功能不全;(2)继发性血脂异常;(3)同时患有高血压、冠心病、糖尿病;(4)妊娠期或哺乳期女性;(5)拒绝参加本研究。本研究经合川区人民医院伦理委员会批准。将 100 例高脂血症患者按照招募的顺序依次编号,单号纳入试验组,双号纳入对照组,每组 50 例。试验组中男 23 例,女 27 例;年龄 31~71 岁,平均  $(53.4 \pm 11.6)$  岁;平均体质量指数  $(23.64 \pm 2.50)$  kg/m<sup>2</sup>。对照组中男 22 例,女 28 例;年龄 33~69 岁,平均  $(52.53 \pm 11.50)$  岁;平均体质量指数  $(23.13 \pm$

$2.47)$  kg/m<sup>2</sup>。两组患者性别、年龄、体质量指数方面差异均无统计学意义 ( $P > 0.05$ ),具有可比性。

## 1.2 方法

**1.2.1 基因检测方法** 取试验组受试者 EDTA 抗凝静脉血约 3~5 mL,使用 Fscan 48E 多通道荧光定量分析仪高通量测序并获取标本中他汀类药物代谢能力相关基因 SNP 位点(APOE c. 388T>C、APOE c. 526C>T 和 SLCO1B1 c. 388 A>G、SLCO1B1 c. 521T>C)的序列信息,进行 APOE 和 SLCO1B1 基因多态性检测。APOE2 基因型: E2/E2、E2/E3; APOE3 基因型: E2/E4、E3/E3; APOE4 基因型: E3/E4、E4/E4。SLCO1B1 I 类基因型: \*1a/\*1a、\*1a/\*1b、\*1b/\*1b; SLCO1B1 II 类基因型: \*1a/\*5、\*1a/\*15、\*1b/\*5、\*1b/\*15; SLCO1B1 III 类基因型: \*5/\*5、\*5/\*15、\*15/\*15。

**1.2.2 治疗原则** 试验组根据 APOE 和 SLCO1B1 基因型检测结果进行个体化治疗。APOE2 基因型:可选择阿托伐他汀、普伐他汀、瑞舒伐他汀、氟伐他汀和洛伐他汀; APOE3 基因型:他汀类均可选择; APOE4 基因型:选择辛伐他汀。SLCO1B1 I 类:建议使用中等或较大剂量的他汀类药物; SLCO1B1 II 类:建议使用中等剂量的他汀类药物; SLCO1B1 III 类:建议使用较低剂量的他汀类药物。对照组均给予中等强度的阿托伐他汀钙片(乐普制药科技有限公司,国药准字 H20163270) 20 mg/d,每天 1 次的经验性治疗。两组每治疗 2 周复查 1 次血脂、肝功能、肌酸激酶(CK)。

**1.3 观察指标** (1)检测所有患者用药前和每 2 周后的总胆固醇(TC)、三酰甘油(TG)、LDL-C、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)水平。血脂达标评价标准: TC<5.2 mmol/L、TG<1.7 mmol/L、LDL-C<3.4

mmol/L。(2)比较两组血脂达标率和达标时间。血脂达标率分别用意向治疗(ITT)分析和符合研究方案(PP)分析进行评估。ITT 分析:包括所有入选患者,随访失败患者被认为是治疗失败。PP 分析:随访失败或服药依从性低的患者被剔除。(3)检测两组患者天门冬氨酸氨基转移酶(AST)、丙氨酸氨基转移酶(ALT)、CK,记录不良反应发生情况。(4)计算两组患者治疗费用。

**1.4 统计学处理** 运用 SPSS 21.0 软件分析所得数据。符合正态分布的计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示,组间比较采用独立样本 *t* 检验;偏态分布的计量资料以四分位数表示,比较采用秩和检验;计数资料以例数或百分率表示,比较采用  $\chi^2$  检验;以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

**2 结 果**

**2.1 两组用药前血脂水平比较** 两组用药前的初始血脂情况见表 1。两组患者用药前 TC、TG、LDL-C、HDL-C 水平比较差异均无统计学意义( $P > 0.05$ )。

表 1 两组用药前血脂情况( $\bar{x} \pm s$ , mmol/L)

组别	<i>n</i>	TC	TG	LDL-C	HDL-C
试验组	50	5.89±0.52	3.09±0.95	3.68±0.66	1.55±0.35
对照组	50	5.87±0.60	3.01±0.87	3.74±0.93	1.60±0.40

**2.2 试验组 APOE 和 SLCO1B1 基因多态性分布情况** 试验组 50 例患者血液标本 APOE 和 SLCO1B1 基因多态性检测结果显示, APOE2 型检出 8 例(16%)、APOE3 型检出 31 例(62%)、APOE4 型检出 11 例(22%); SLCO1B1 I 类检出 44 例(88%)、SLCO1B1 II 类检出 6 例(12%),未检出 SLCO1B1 III 类基因型。

**2.3 两组患者治疗后血脂达标率比较** 试验组患者治疗 4 周后和治疗 6 周后血脂 ITT 和 PP 达标率均高于对照组,且 PP 达标率差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。见表 2。

表 2 两组患者治疗前后血脂达标率比较

组别	时间	纳入例数	完成例数	达标例数	ITT 达标率 (%)	PP 达标率 (%)
试验组	治疗 4 周后	50	48	44	88	91.7
	治疗 6 周后	50	42	42	84	100.0
对照组	治疗 4 周后	50	46	37	74	80.4 <sup>*</sup>
	治疗 6 周后	50	40	38	76	95.0 <sup>#</sup>

注:与试验组治疗 4 周后比较,  $^* P < 0.05$ ;与试验组治疗 6 周后比较,  $^{\#} P < 0.001$ 。

**2.4 两组患者治疗后血脂达标时间比较** 试验组患者在 6 周内血脂全部达标(达标率为 100.0%),平均达标时间为(31.13±4.20)d;对照组患者在 12 周内血脂全部达标,平均达标时间为(35.00±11.01)d。两组患者治疗后血脂达标时间差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。

**2.5 两组患者治疗前后 AST、ALT 和 CK 水平变化及不良反应发生情况** 治疗 6 周后试验组和对照组患者 AST、ALT 和 CK 水平与治疗前相比,均未发生明显改变( $P > 0.05$ )。见表 3。两组共计有 3 例患者在治疗期间出现了药品不良反应,其中试验组 1 例 AST、ALT 水平轻度升高,1 例服药初期有皮疹;对照组 1 例患者 AST、ALT 水平轻度升高;两组患者均未出现肌肉疼痛的不良反应。两组患者药品不良反应的发生情况差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。

表 3 两组患者治疗前后 AST、ALT 和 CK 水平变化( $\bar{x} \pm s$ , U/L)

组别	时间	<i>n</i>	AST	ALT	CK
试验组	治疗前	50	31.23±9.02	29.45±8.85	90.04±26.66
	治疗 6 周后	42	29.76±8.90 <sup>*</sup>	29.89±9.07 <sup>*</sup>	91.32±24.72 <sup>*</sup>
对照组	治疗前	50	32.50±9.31	28.56±8.25	89.65±25.33
	治疗 6 周后	40	33.82±10.73 <sup>*</sup>	28.07±9.14 <sup>*</sup>	90.47±27.46 <sup>*</sup>

注:与组内治疗前比较,  $^* P > 0.05$ 。

**2.6 两组患者治疗费用比较** 他汀类药物 APOE 和 SLCO1B1 基因多态性检测费用为 440 元/次,试验组所花费的平均费用为(686.78±55.73)元,明显高于对照组( $P < 0.001$ )。但去除基因检测的费用,将血脂、肝功能、CK 的检查以及药品费用进行比较,试验组所有患者血脂达标时所花费的平均费用为(246.78±55.73)元,对照组为(290.41±79.26)元,两组治疗费用差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。

**3 讨 论**

血脂异常是常见的代谢疾病,临床上常将他汀类药物用于心脑血管疾病的一级和二级预防,但他汀类药物个体差异大,服用他汀类药物的疗效和不良反应的差异较大。这差异主要是由于患者个体存在他汀类药物代谢酶、转运蛋白及药物靶受体等基因的多态性<sup>[4-7]</sup>,特别是与编码他汀类药物肝脏代谢关键转运蛋白(OATP1B1)的 SLCO1B1 基因以及参与体内脂质代谢的 APOE 基因多态性相关。CK 水平高、肌肉疼痛是他汀类药物常见的不良反应之一,可能与 SLCO1B1 基因型有关<sup>[8]</sup>,而他汀类药物的疗效则与 APOE 基因有关<sup>[9]</sup>。在用药前如果可以明确患者的相关药物基因类型,则可以应用遗传信息指导临床选择最佳的药物、最适的剂量提高药物疗效,减少或避免不良反应,做到因人用药,一人一药一量,进一步为临床合理用药提供安全保障<sup>[10-13]</sup>。

有研究表明, APOE 参与机体的脂质代谢调节,是影响机体血脂水平的重要内在因素,人类 APOE 基因定位于 19 号染色体上,主要有两种单核苷酸多态性(526C>T 和 388T>C),可以形成 3 种单倍型,分别是 APOE2、APOE3、APOE4<sup>[14]</sup>。有文献报道, APOE4 携带者患冠心病的风险升高 40%,并且他汀类药物对 APOE4 携带者疗效不佳或无效,对 APOE2 携带者的降脂作用最强<sup>[15]</sup>。SLCO1B1 I 类基因型属



于正常代谢型,SLCO1B1 II 类基因型属于中间代谢型,SLCO1B1 III 类基因型属于弱代谢型<sup>[16]</sup>。因此,SLCO1B1 II 类基因型患者使用他汀类药物引起肌肉疼痛、触痛、无力、行动困难、肌痉挛等临床表现的肌病或横纹肌溶解的风险为中度,建议使用中等剂量的他汀类药物;而 SLCO1B1 III 类基因型为突变基因,该类患者发生肌病或横纹肌溶解的风险为高度,建议使用较低剂量的他汀类药物。本研究将患者分为试验组和对照组,试验组在调脂治疗前进行 SLCO1B1 和 APOE 基因多态性检测,并根据检测结果进行个体化用药,而对照组仅凭借经验性治疗统一给予阿托伐他汀 20 mg/d、每天 1 次的治疗,结果显示,试验组患者的 TC、TG 和 LDL-C 水平能够在更短的时间内达标。本研究结果进一步证实了根据基因检测结果选择合适的药物和剂量可以更快实现调脂的目的。同时从治疗成本分析,2019 年国家实施药品集中采购以来他汀类药物大幅度降价,减轻了高脂血症患者的治疗负担。除去基因检测的费用,由于试验组达标时间比对照组短,所花费的治疗费用亦更低,因此本研究提示他汀类药物个体化用药可发挥最大成本效益。

SLCO1B1 基因参与编码 OATP1B1, OATP1B1 在肝脏细胞基底外侧膜表达,调节他汀类药物从门静脉血液中进入肝脏细胞内。如果他汀类药物在血液中水平升高,则有诱导患者发生肌病的风险<sup>[17-18]</sup>。SLCO1B1 III 类基因型为突变基因,携带者相比未突变者发生肌毒性的风险增加约 20 倍,使用中不仅需要调整用药剂量,还要密切监测患者的 CK 水平和不良反应症状。本次纳入试验组的患者中未发现 SLCO1B1 突变基因携带者,研究表明,两组患者的 CK 水平均无明显变化,研究期间均未发生肌病和横纹肌溶解的不良反应,可能与研究时间较短以及标本数量不足有关。

综上所述,根据检测 APOE 和 SLCO1B1 基因多态性结果指导高脂血症患者个体化治疗可使患者血脂在较短时间内得到改善,值得临床推广。

## 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].中华健康管理学杂志,2016,16(10):7-28.

[2] ZHANG M, DENG Q, WANG L, et al. Prevalence of dyslipidemia and achievement of low-density lipoprotein cholesterol targets in Chinese adults: a nationally representative survey of 163 641 adults[J]. Int J Cardiol, 2018, 260: 196-203.

[3] 田丽. 122 例中青年脑卒中患者危险因素分析[J]. 医学前沿, 2020, 12(10): 40-41.

[4] DU Y, WANG S, CHEN Z, et al. Association of polymorphisms and atorvastatin safety and efficacy: a Meta-analysis[J]. Current Pharmaceutical Design, 2018, 34(24): 4044-4050.

[5] 高辉,王杨,陈婉婷,等. SLCO1B1 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): 2300-2313.

[6] 高洋洋,樊萍,黄跃洲,等. 他汀类药物代谢相关基因多态性与其不良反应发生的相关性[J]. 中国医院药学杂志, 2018, 38(3): 280-284.

[7] LICATA A, GIAMMANCO A, MINISSALE M G, et al. Liver and statins: a critical appraisal of the evidence[J]. Curr Med Chem, 2018, 25(42): 5835-5846.

[8] VASSY J L, CHUN S, ADVANI S, et al. Impact of SLCO1B1 pharmacogenetic testing on patient and healthcare outcomes: a systematic review[J]. Clin Pharmacol Ther, 2019, 106(2): 360-373.

[9] 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-le-grand), 2017, 63(10): 43-48.

[10] BYLSTRA Y, DAVILA S, LIM W K, et al. Implementation of genomics in medical practice to deliver precision medicine for an Asian population[J]. NPJ Genom Med, 2019, 4: 12-15.

[11] ANGIOLILLO D J, CAPODANNO D, DANCHIN N, et al. Derivation, validation, and prognostic utility of a prediction rule for nonresponse to clopidogrel: the ABCD-GENE score[J]. JACC Cardiovasc Interv, 2020, 13(5): 606-617.

[12] 张伟国,樊慧蓉,李红珠,等. 个体化用药时代的新药研发[J]. 药物评价研究, 2015, 38(1): 1-7.

[13] 杨进彬. 药物基因检测对个体化用药的影响[J]. 临床药学, 2017, 21(7): 875-877.

[14] WU N, LIU G, HUANG Y, et al. Study of the association of 17 lipid-related gene polymorphisms with coronary heart disease[J]. Anatol J Cardiol, 2018, 19(6): 360-367.

[15] FORERO D A, LÓPEZ-LEÓN S, GONZÁLEZ-GIRALDO Y, et al. APOE gene and neuropsychiatric disorders and endophenotypes: a comprehensive review[J]. Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet, 2018, 177(2): 126-142.

[16] 王京伟,李艳,乔斌,等. 华中地区汉族人群 SLCO1B1 与 APOE 基因多态性分析及临床意义[J]. 实用医学杂志, 2018, 34(18): 3041-3046.

[17] MLADENOVSKA K, GRAPCI A D, VAVLUKIS M, et al. Influence of SLCO1B1 polymorphisms on atorvastatin efficacy and safety in Macedonian subjects[J]. Pharmazie, 2017, 72(5): 288-295.

[18] ZHONG Z, WU H, LI B, et al. Analysis of SLCO1B1 and APOE genetic polymorphisms in a large ethnic Hakka population in southern China[J]. J Clin Lab Anal, 2018, 32(6): e22408.