

DOI: 10.19338/j.issn.1672-2019.2024.12.004

· 论 著 ·

孝感地区高脂血症人群 *ApoE*/*SLCO1B1* 基因多态性与血脂水平及他汀类药物相关性研究

宁洋¹, 付汉东²

[1. 锦州医科大学研究生培养基地 (孝感市中心医院), 湖北 孝感 432000; 2. 武汉科技大学附属孝感医院 (孝感市中心医院), 湖北 孝感 432000]

摘要: **目的** 探讨孝感地区高脂血症人群 *ApoE* 和 *SLCO1B1* 基因位点多态性分布, 从分子水平研究该基因不同位点与血脂水平的相关性, 评估他汀类药物个体化用药的疗效, 为临床高脂血症个体化防治提供理论依据。**方法** 选择2022年7月至2023年7月孝感市中心医院900例患者作为研究对象, 测定所有患者的血脂指标, 包括甘油三酯 (TG)、总胆固醇 (TC)、高密度脂蛋白胆固醇 (HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇 (LDL-C)、极低密度脂蛋白胆固醇 (VLDL-C), 采用实时荧光定量PCR法定性检测患者外周血全血样本中 *ApoE* 基因的 *ApoE2* (526C>T) 和 *ApoE4* (388T>C) 位点的基因多态性和 *SLCO1B1* 基因的 *SLCO1B1**1b (388A>G) 和 *SLCO1B1**5 (521T>C) 位点的基因多态性, 与国内已报道的其他地区高脂血症人群的数据进行比较, 分析不同地区间的基因型分布差异。**结果** 血脂异常人群 *ApoE* 基因型分布频率为 E2/E2 (0.34%), E2/E3 (14.00%), E3/E3 (68.89%), E3/E4 (13.22%), E2/E4 (1.78%) 和 E4/E4 (1.78%)。 *SLCO1B1* 基因型频率: *1a/*1a (7.22%), *1a/*1b (32.89%), *1b/*1b (39.22%), *1a/*5 (0.11%), *1a/*15 (6.22%), *1b/*15 (13.00%), *15/*15 (1.33%)。**结论** 孝感地区 *ApoE* 中 E3/E3 基因型所占人数最多, *SLCO1B1* 基因中 *1b/*1b 型占比最高, 即孝感地区高脂血症人群中使用他汀类药物后, 大部分人疗效较好, 肌病风险较低。 *ApoE* 基因型 E4 基因频率分布与血脂水平差异有统计学意义 ($P<0.05$)。 *ApoE*/*SLCO1B1* 其他位点与血脂水平差异均无统计学意义 ($P>0.05$)。

关键词: 血脂水平; *ApoE*; *SLCO1B1*; 他汀类药物; 基因多态性

中图分类号: R589.2; R440

Correlation of *ApoE*/*SLCO1B1* gene polymorphisms with lipid levels and statins in hyperlipidemic population in Xiaogan area

NING Yang¹, FU Handong²

[1. Postgraduate Training Base of Jinzhou Medical University (Xiaogan Central Hospital), Xiaogan, Hubei 432000, China; 2. Xiaogan Hospital Affiliated to Wuhan University of Science and Technology (Xiaogan Central Hospital), Xiaogan, Hubei 432000, China]

Abstract: **【Objective】** To investigate the polymorphism distribution of *ApoE* and *SLCO1B1* gene loci in hyperlipidemia population in Xiaogan area, study the correlation between different loci of the gene and lipid level from the molecular level, evaluate the efficacy of personalized statin drug administration, and provide theoretical basis for the individualized prevention and treatment of hyperlipidemia. **【Methods】** Nine hundred patients in Xiaogan Central Hospital from July 2022 to July 2023 were selected as the study objects, and the blood lipid indexes of all patients were determined, including triglyceride (TG), total cholesterol (TC), high density lipoprotein cholesterol (HDL-C), low density lipoprotein cholesterol (LDL-C), and very low density lipoprotein cholesterol (VLDL-C). The polymorphism of *ApoE2* (526C>T) and *ApoE4* (388T>C) locus of *ApoE* gene and *SLCO1B1**1b (388A>G) and *SLCO1B1**5 (521T>C) locus of *SLCO1B1* gene were qualitatively detected by real-time fluorescence quantitative PCR method, which were compared with the reported data of hyperlipidemics from other regions in China, and the differences in genotype distribution among different regions were analyzed. **【Results】** The distribution frequency of *ApoE* genotype in dyslipidemia

收稿日期: 2024-01-08

[通信作者] 付汉东, E-mail: Fu040620@163.com; Tel: 13986496898

population was E2/E2 (0.34%), E2/E3 (14.00%), E3/E3 (68.89%), E3/E4 (13.22%), E2/E4 (1.78%) and E4/E4 (1.78%). *SLCO1B1* genotype frequency: *1a/*1a (7.22%), *1a/*1b (32.89%), *1b/*1b (39.22%), *1a/*5 (0.11%), *1a/*15 (6.22%), *1b/*15 (13.00%), *15/*15 (1.33%). 【Conclusion】 E3/E3 genotype accounted for the largest proportion of *ApoE* in Xiaogan area, and *1b/*1b genotype in *SLCO1B1* gene accounted for the highest proportion, that is, after the use of statins in hyperlipidemia population in Xiaogan area, most of them had a good effect and a low risk of myopathy. The E4 gene frequency distribution of *ApoE* genotype had statistical significance with blood lipid level ($P<0.05$). There was no significant difference between *ApoE/SLCO1B1* and lipid levels ($P>0.05$).

Keywords: lipid level; *ApoE*; *SLCO1B1*; statins; gene polymorphism

随着生活水平的提高,动脉粥样硬化性心血管疾病(ASCVD)是导致人口死亡首要原因^[1],其中以低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)或总胆固醇(TC)升高所致高脂血症引起ASCVD为主要危险因素^[2]。他汀类药物为目前降低低密度脂蛋白(LDL)最有效药物,是降低血脂的首选药物^[3]。有研究表明,他汀的降脂效果及药物不良反应个体差异较大,可能与基因遗传学方面有关,而*SLCO1B1*和*ApoE*则是两个重要基因^[4]。*SLCO1B1*基因编码的有机阴离子转运多肽1B1(OATP1B1)可介导肝细胞膜特异性转运并吸收他汀类药物^[5]。其中*SLCO1B1* 521T>C(rs4149056)、388A>G(rs2306283)突变率较高,这两个位点突变人群对他汀类药物不良反应较多^[6]。而*ApoE*基因表型可分为E2型(E2/E3、E2/E2)、E3型(E3/E3、E2/E4)和E4型(E3/E4、E4/E4)。其中E2型携带者降脂效果最佳,E4型携带者效果最差^[7]。且目前无针对孝感地区人群*ApoE*和*SLCO1B1*基因多态性与他汀类药物反应的研究,本研究意在对该地区患者*ApoE*和*SLCO1B1*基因位点的多态性进行分析,从分子水平探讨孝感地区*ApoE*和*SLCO1B1*基因遗传多态性的分布,为该地区他汀类药物的合理应用及准确评估提供数据支持。

1 资料与方法

1.1 研究对象

随机选取2022年7月至2023年7月在孝感市中心医院就诊,资料完整的900例患者。患者平均年龄为(50±20)岁,所有入选者均为孝感地区常住人口,研究个体间无血缘关系,均无输血史、无家族性遗传病史。本研究获得孝感市中心医院的医学伦理委员会批准(KY-20220828044)。

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^[1]:TC≥6.2 mmol/L,

甘油三酯(TG)≥2.3 mmol/L;②研究对象知情同意。排除标准:①存在肝肾严重功能不全;②同时患有高血压、冠心病、糖尿病;③妊娠期或哺乳期女性;④拒绝参加本研究。

1.2 仪器与设备

迈瑞全自动生化,超微量分光光度计,全血基因组核酸提取及纯化试剂(上海思路迪生物有限公司),实时荧光定量PCR仪(雅睿),*ApoE/SLCO1B1*基因多态性检测试剂盒(武汉友芝友医疗科技有限公司),本实验所用内参基因均由武汉友芝友医疗科技有限公司生产。

1.3 实验方法

按照说明书提取DNA后,应用*SLCO1B1*和*ApoE*基因检测试剂盒进行检测,检测均按规定步骤进行,采用PCR-荧光探针法测定*ApoE*2(526C>T)、*ApoE*4(388T>C)位点和*SLCO1B1*基因*SLCO1B1**1b(388A>G)、*SLCO1B1**1b(521T>C)位点多态性。

1.4 统计学方法

使用SPSS 26.0统计学软件处理数据。计数资料采用百分率(%)表示,比较用 χ^2 检验;计量资料以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,多组比较采用单因素方差分析,两两比较采用*t*检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 孝感地区*ApoE/SLCO1B1*基因多态性分布

根据服用他汀类药物后发生肌病风险将其分为正常风险型(*1a/*1a, *1a/*1b, *1b/*1b)、中等风险型(*1a/*5, *1a/*15, *1b/*15)、高等风险型(*5/*5, *5/*15, *15/*15)三类。孝感地区上述三类患者的人群占比分别为79.33%, 19.33%和1.33%。*ApoE*基因388T>C, 526C>T两个位点与使用他汀类药物的效果相关,根据不同基因型服用他汀类药物的效果不同将其分为三大类,疗效

好基因型（E2/E2，E2/E3），疗效正常基因型（E2/E4，E3/E3）和疗效差基因型（E3/E4，E4/E4），孝感地区这三类人群的占比分别为 14.33%、70.67% 和 15.00%。见表 1。

表 1 孝感地区 *ApoE*/*SLCO1B1* 基因多态性分布 [n(%)]

基因型	<i>n</i>	疗效好(<i>n</i> =129)		疗效正常(<i>n</i> =636)		疗效差(<i>n</i> =135)		合计
		E2/E2	E2/E3	E2/E4	E3/E3	E3/E4	E4/E4	
正常风险型	714							
*1a/*1a		0(0.00)	10(1.11)	2(0.22)	47(5.22)	5(0.56)	1(0.11)	65(7.22)
*1a/*1b		2(0.22)	42(4.67)	5(0.56)	210(23.33)	34(3.78)	3(0.33)	296(32.89)
*1b/*1b		1(0.11)	50(5.56)	8(0.89)	232(25.78)	52(5.78)	10(1.11)	353(39.22)
中等风险型	174							
*1a/*5		0(0.00)	0(0.00)	1(0.11)	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)	1(0.11)
*1a/*15		0(0.00)	9(0.01)	0(0.00)	40(0.44)	7(0.78)	0(0.00)	56(6.22)
*1b/*15		0(0.00)	15(1.67)	0(0.00)	79(8.78)	21(2.33)	2(0.22)	117(13.00)
高等风险型	12							
*5/*5		0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)
*5/*15		0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)
*15/*15		0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)	12(1.33)	0(0.00)	0(0.00)	12(1.33)
合计		3(0.33)	126(14.00)	16(1.78)	620(68.89)	119(13.22)	16(1.78)	900(100.00)

2.2 血脂异常患者 *SLCO1B1* 和 *ApoE* 基因型组间血脂水平比较

血脂异常患者在一共收集的 900 例患者中有 800 例，血脂正常患者有 100 例。

孝感地区血脂异常患者 *SLCO1B1* 基因型正常风险型和中等风险型两组的 TG 指标高于高等风险组，而 LDL，高密度脂质白（HDL）两个指标均低于高等风险组。中等风险组 TC 低于另外两组。但三组基因型与 TG、TC、LDL 和 HDL 血脂水平比较，差异均无统计学意义（*P*>0.05）。见表 2。

表 2 血脂异常患者 *SLCO1B1* 基因型组间血脂水平比较 ($\bar{x} \pm s$, mmol/L)

基因型	<i>n</i>	TG	TC	LDL	HDL
正常风险型	640	3.28±63.72	5.05±5.19	2.60±3.82	0.99±2.06
中等风险型	149	3.29±11.71	4.96±4.06	2.69±4.49	0.94±1.19
高等风险型	11	2.99±5.80	5.35±1.22	3.01±1.53	1.11±0.82
<i>F</i>		0.34	0.64	1.44	1.59
<i>P</i>		0.709	0.530	0.237	0.205

孝感地区血脂异常患者 *ApoE* 基因型疗效差组的 TC 指标均高于其他两组，且组间比较差异有统计学意义（*P*<0.05）。TG、LDL、HDL 三个指标组间比较，差异无统计学意义（*P*>0.05），见表 3。

3 讨论

他汀类药物在降脂，降低冠心病的发病率与死亡率起到重要作用^[8]。在心血管危险分层不同

表 3 血脂异常患者 *ApoE* 基因型组间血脂水平比较 ($\bar{x} \pm s$, mmol/L)

基因型	<i>n</i>	TG	TC	LDL	HDL
疗效好	110	3.09±63.91	4.89±4.2	2.61±5.02	0.94±1.83
疗效正常	562	3.33±1.31	5.01±4.25	2.59±3.19	1.00±2.05
疗效差	128	3.20±20.56	5.31±1.49	2.79±3.62	0.94±1.78
<i>F</i>		0.39	3.75	2.64	1.55
<i>P</i>		0.680	0.024	0.072	0.213

的人群中，他汀类药物治疗后均有一定效果^[9]。但他汀类药物使用时有个体差异^[10]，有部分人在使用时有肌病，白内障，阿尔兹海默病等不良反应^[11-12]，因此临床在使用他汀类药物，评估他汀类降脂药物疗效及风险时，检测他汀类药物相关基因位点信息有重要意义。近几年研究表明，他汀类药物的降脂疗效和药物毒副作用可能会受到 *ApoE* 和 *SLCO1B1* 基因多态性的影响^[13]，刘艳辉等^[4]研究发现 *ApoE* 基因影响他汀类药物降脂效果，而 *SLCO1B1* 基因会增加肌病风险。但其基因型分布可能存在地域，种族等差异，对于他汀类药物疗效及预后风险评估一直没有统一标准，如何提高和评估他汀类药物疗效，并且预测和避免不良反应，是临床用药方案指导探索的焦点。

成熟载脂蛋白 E（*ApoE*）是一种由 299 个氨基酸组成的糖蛋白，在肝、脑等许多组织中合成，*ApoE* 可以通过不同受体相互作用清除肝脏中脂蛋白^[14]。*ApoE* 有三种基因型，E2 型（E2/E3、E2/E2）、E3 型（E3/E3、E2/E4）和 E4 型（E3/E4、

E4/E4)，其中 E3 最常见，三种基因型可能会随着地理和种族不同所占比例也不同^[15]。可分成 6 种不同表型：E2/E2、E2/E3、E2/E4、E3/E3、E3/E4 和 E4/E4^[16]。有研究表明，携带 E2 等位基因者对他汀类药物降脂效果最佳，E4 基因型疗效最差^[17]，本研究中，根据不同基因型服用他汀类药物的效果不同将其分为三大类，疗效好基因型（E2/E2，E2/E3），疗效正常基因型（E2/E4，E3/E3）和疗效差基因型（E3/E4，E4/E4），孝感地区这三类人群的占比分别为 14.33%、70.67% 和 15.00%。本研究的对象为汉族人群，ApoE 主要基因型为 E3/E3，结果与北京^[18]、华南和西南地区^[19] 汉族人群基因多态性分布结果相符。

有机阴离子转运多肽 1B1，也被叫做 OATP-C 是由 *SLCO1B1* 编码的，OATP1B1 转运蛋白存在于肝细胞基底外侧膜，在脂类转运中起到重要作用^[20]。*SLCO1B1* 位于 12 号染色体上，有许多单倍体，其中 388A>G（rs2306283）和 521T>C（rs4149056）与他汀类药物有一定相关性，可以形成四种不同的单倍型：*1A（388A/521T）、*1B（388G/521T）、*5（388A/521C）和 *15（388G/521C）^[21] 和 9 种不同表型：*1a/*1a、*1a/*1b、*1b/*1b、*1a/*5、*1a/*15、*1b/*5、*5/*5、*5/*15 和 *15/*15。研究表明 *SLCO1B1**1b 型可增加他汀的药效，*SLCO1B1**5 和 *15 可能会导致增加横纹肌溶解风险^[22]。孝感地区根据服用他汀类药物后发生肌病风险将其分为正常风险型（*1a/*1a，*1a/*1b，*1b/*1b）、中等风险型（*1a/*5，*1a/*15，*1b/*15）、高风险型（*5/*5，*5/*15，*15/*15）三类。上述三类患者的人群占比分别为 79.33%，19.33% 和 1.33%，高风险型生横纹肌溶解症或肌病风险高，需减少他汀类药物使用剂量，是临床格外关注的对象。*SLCO1B1* 正常风险型频率最高，该结果与甘肃^[23]、重庆地区^[24] 血脂异常人群频率分布基本一致，推测此次研究的孝感地区血脂异常人群在服用他汀类药物后，出现肌病的风险较小。

本研究探讨孝感地区血脂异常患者 *SLCO1B1* 和 ApoE 基因型多态性与血脂水平的相关性，分析数据得出孝感地区血脂异常患者 *SLCO1B1* 基因型正常风险型和中等风险型两组的 TG 指标均高于高等风险组，而 LDL，HDL 两个指标低于高等风险组。中等风险组 TC 低于另外两组。但三组基因型与 TG、TC、LDL 和 HDL 血脂水平比较差异均无

统计学意义（ $P>0.05$ ）。血脂异常患者 ApoE 基因型疗效差组的 TC 指标均高于其他两组，且组间比较差异有统计学意义（ $P<0.05$ ）。TG、LDL、HDL 三个指标组间比较差异无统计学意义（ $P>0.05$ ）。与相关研究结论相符^[25]，ApoE 基因型多态性与血脂水平存在一定相关性，而 *SLCO1B1* 可能有种族和地区差异，不存在相关性。

综上所述，孝感地区 *SLCO1B1* 基因多态性与血脂水平不存在相关性，而 ApoE 基因多态性和血脂水平可能存在相关性，根据检测 ApoE 和 *SLCO1B1* 基因型，可对临床是否使用他汀类药物降脂及用药剂量进行指导，对高脂血症个体化治疗有重要意义。

参 考 文 献

- [1] 李建军. 血脂异常与动脉粥样硬化关系的现代观念[J]. 中国循环杂志, 2022, 37(3): 212-214.
- [2] 陈炎, 陈亚蓓, 陶荣芳. 《2016 年中国成人血脂异常防治指南》内容介绍[J]. 中国实用内科杂志, 2017, 37(S1): 38-42.
- [3] 陈可冀, 刘玥. 2013ACC/AHA 胆固醇治疗指南更新要点解读与思考[J]. 中国中西医结合杂志, 2014, 34(2): 136-137.
- [4] 刘艳辉, 董婧, 陆燕, 等. *SLCO1B1*521 T>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.
- [5] 智丽霞, 王康, 杨慧宇. *SLCO1B1* 基因多态性分析及其临床意义[J]. 中国医药, 2022, 17(6): 899-902.
- [6] 蔡晓彤, 游璠琦, 杨欣. 他汀类药物个体化用药研究进展[J]. 实用药物与临床, 2021, 24(10): 950-955.
- [7] 何思颖, 杜鹏辉, 张磊, 等. 血脂异常患者 ApoE 基因型对他汀类药物降脂疗效的影响[J]. 国际检验医学杂志, 2019, 40(11): 1337-1341.
- [8] 郭凤贤. 冠心病整体防治中他汀类药物的重要地位[J]. 中国处方药, 2017, 15(1): 15-16.
- [9] 仁晖, 陈红, 宋俊贤, 等. 65 岁以上老年患者血脂水平及达标率随年龄变化的趋势[J]. 中华老年心脑血管病杂志, 2015, 17(7): 693-696.
- [10] 陈新华, 罗时梅. 不同剂量他汀类药物短期治疗后降脂效果及不良反应分析[J]. 中国卫生标准管理, 2020, 11(24): 120-123.
- [11] 朱扬媚, 曹建刚, 周玉生. 基因检测在降脂药物个体化治疗中的应用[J]. 中国药房, 2023, 34(9): 1147-1152.
- [12] LIU CC, LIU CC, KANEKIYO T, et al. Apolipoprotein E and Alzheimer disease: risk, mechanisms and therapy[J]. Nat Rev Neurol, 2013, 9(2): 106-118.
- [13] 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.
- [14] BEA AM, LARREA-SEBAL A, MARCO-BENEDI V, et al. Contribution of APOE genetic variants to dyslipidemia[J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2023, 43(6): 1066-1077.
- [15] 宁昕, 邱龄. 载脂蛋白 E 基因多态性与他汀类药物降脂疗效的

关系[J]. 中国循证心血管医学杂志, 2018, 10(9): 1147-1150.

[16] PARK CH, LEE ST, KI CS, et al. Discrepancy in genotyping of apolipoprotein E between allele-specific PCR and fluorescence resonance energy transfer or sequencing[J]. Korean J Lab Med, 2010, 30(3): 325-328.

[17] 魏法权, 王帅, 刘学谦, 等. 中国人群载脂蛋白E基因多态性与他汀类药物疗效关系的Meta分析[J]. 临床荟萃, 2015, 30(5): 486-491.

[18] 杨添尹, 雷婷, 张曼. 498例北京地区汉族人群脑梗死患者SLCO1B1和ApoE基因多态性分析[J]. 标记免疫分析与临床, 2021, 28(10): 1698-1702.

[19] 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SLCO1B1和ApoE基因多态性分析[J]. 山东医药, 2021, 61(26): 65-67.

[20] DAI R, FENG J, WANG Y, et al. Association between SLCO1B1 521 T>C and 388 A>G polymorphisms and statins effectiveness: a meta-analysis[J]. J Atheroscler Thromb, 2015, 22(8): 796-815.

[21] LEE HH, HO RH. Interindividual and interethnic variability in drug disposition: polymorphisms in organic anion transporting polypeptide 1B1 (OATP1B1; SLCO1B1)[J]. Br J Clin Pharmacol, 2017, 83(6): 1176-1184.

[22] KALLIOKOSKI A, NIEMI M. Impact of OATP transporters on pharmacokinetics[J]. Br J Pharmacol, 2009, 158(3): 693-705.

[23] 王博雯, 谢萍, 李燕玲, 等. 甘肃地区汉族ACS患者ApoE及SLCO1B1基因多态性分布研究[J]. 心血管病防治知识, 2023, 13(8): 12-15.

[24] 陈敏, 段泰豪, 李勤琴, 等. 重庆地区高脂血症人群ApoE/SLCO1B1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.

[25] 孙谦, 周辉, 郭丽娜. 血脂异常人群ApoE和SLCO1B1基因多态性及相关性研究[J]. 现代检验医学杂志, 2017, 32(6): 28-31.

(方丽蓉 编辑)