·综述·

阿托伐他汀的基因多态性研究进展

黄　琴[1,2], 索南格勒[3], 李文斌[1], 孙月梅[1], 王　荣[1,2]（1. 中国人民解放军联勤保障部队第九四〇医院药剂科, 甘肃 兰州 730050; 2. 兰州大学药学院, 甘肃 兰州 730000; 3. 青海省玉树州人民医院内科, 青海 玉树 815000）

［摘要］ 阿托伐他汀是临床上广泛使用的调血脂药物, 长期使用能够预防并减少动脉粥样硬化性心血管疾病(ASCVD)的发生, 但阿托伐他汀的疗效具有显著的个体间差异, 有些个体不能达到预期调脂目标值或出现严重的不良反应。这与个体间的遗传多样性有关, 遗传变异可导致药物体内处置不同, 从而导致临床疗效和不良反应有差异。对影响阿托伐他汀药物反应的药物代谢酶、药物转运体、药物作用靶点及与脂质代谢相关基因多态性加以综述, 并从基因水平上探讨不同个体使用阿托伐他汀的药动学、药效学及不良反应易感性差别的原因。

［关键词］ 阿托伐他汀; 血脂; 药物代谢酶; 药物转运体; 基因多态性
［中图分类号］ R589.2　［文献标志码］ A　［文章编号］ 2097-2024(2022)05-0416-06
［DOI］ 10.12206/j.issn.2097-2024.202110042

Research progress of atorvastatin gene polymorphism

HUANG Qin[1,2], SUONAN Gele[3], LI Wenbin[1], SUN Yuemei[1], WANG Rong[1,2]（1. The Altitude Medicine Laboratory of the People's Liberation Army, No. 940 Hospital of Joint Logistics Support Force, Lanzhou 730050, China; 2. School of Pharmacy, Lanzhou University, Lanzhou 730050, China; 3. Department of Internal Medicine, Yushu Prefecture People's Hospital, Yushu 815000, China）

［**Abstract**］ Atorvastatin is a blood lipid-lowering drug widely used clinically. Long-term use can prevent and reduce the occurrence of atherosclerotic cardiovascular disease (ASCVD). However, the efficacy of atorvastatin has significant inter-individual differences. Some individuals failed to achieve the expected lipid-lowering target value or had serious adverse reactions, which were related to the genetic diversity between individuals. Genetic variation can lead to differences in drug configuration, clinical efficacy and adverse reactions. The drug metabolism enzymes, drug transporters, drug targets and genetic polymorphisms related to lipid metabolism were reviewed in this paper that affect the drug response of atorvastatin, and from the gene level to explore the reasons for the differences in the pharmacokinetics, pharmacodynamics and susceptibility to adverse reactions of different individuals using atorvastatin.

［**Key words**］ atorvastatin; blood lipids; drug metabolizing enzymes; drug transporters; gene polymorphisms

他汀类药物抑制胆固醇合成途径的限速酶 3-羟基-3-甲基戊二酸单酰辅酶 A 还原酶(HMG-CoA 还原酶)的活性, 抑制胆固醇的生成, 上调肝细胞表面的 LDL 受体以加快 LDL 的分解代谢。阿托伐他汀以活性酸形式给药, 通过被动扩散或 OATP1B1 转运进入肝细胞, 主要由 CYP3A4 在肝脏和肠壁代谢阿托伐他汀, 少量由 CYP2C9、CYP2C19、CYP3A5 和 UGT1A1 代谢。阿托伐他汀酸由 CYP3A 代谢产生邻、对位羟基活性代谢产物, 在体内它们与各自的非活性内酯形式处于平衡状态。ABCB1(编码 p-gp)和 ABCG2(编码 BCRP)介导阿托伐他汀及其代谢物从肝脏排入胆汁后消除(图 1)[1]。

［基金项目］ 国家自然科学基金(81673508); 中央高校基本科研业务费专项(3192020009); 甘肃省青年科技基金计划(20JR10RA014); 医院院内应急医学科研项目(20yjky017)
［作者简介］ 黄　琴, 硕士研究生; Tel: 13239678605, Email: qhuang20@lzu.edu.cn
［通信作者］ 王　荣, 教授, 博士生导师; Tel:(0931)8994675, Email: wangrong-69@163.com

1　药物代谢酶及其基因多态性

1.1　CYP3A4

大多数 CYP3A 代谢发生在肝细胞内, 部分发生在小肠内。CYP3A 的活性存在较大的个体间差异, 显著影响阿托伐他汀的体内代谢。阿托伐他汀和阿托伐他汀内酯主要由 CYP3A4 同工酶代谢, CYP3A4 的活性在不同个体之间可能存在 10 倍的差异, 这可能是由于编码酶的基因多态性所致[2]。

CYP3A4*1G/*1G 基因型患者的阿托伐他汀

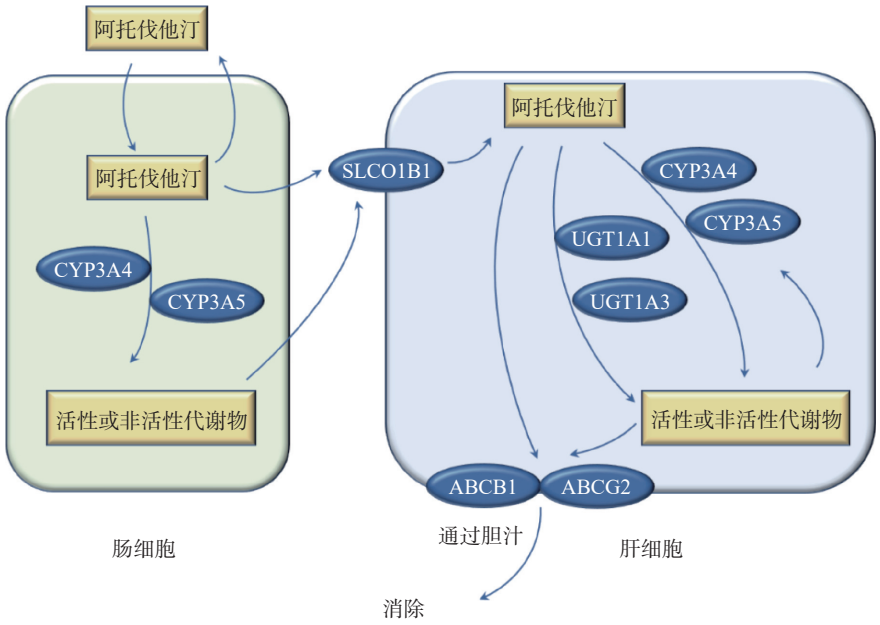


图 1　阿托伐他汀代谢途径的基因集合

$AUC_{0-\infty}$比野生型和*1/*1G 基因型低 36% 和 25%。阿托伐他汀和 2-羟基阿托伐他汀的 t_{max} 和 (CL/Fm) 在 CYP3A4*1G/*1G 基因型和野生型之间存在显著性差异[3]。

经阿托伐他汀治疗后，CYP3A4 启动子变异 (rs2740574) 与野生型等位基因相比显示出更低的 LDL-C 水平和更好的疗效[2]。CYP3A4*1G(20230G>A)多态性对血清 TC 下降具有剂量依赖性(P<0.01)。携带 CYP3A4*1G 增加了阿托伐他汀的降脂效果，对辛伐他汀降脂治疗没有显著影响[4]。CYP3A4*22 (rs35599367) 会导致 CYP3A4 酶含量和活性显著降低，CYP3A4*22 携带者的阿托伐他汀、辛伐他汀或洛伐他汀的剂量仅为野生型的 20%～60%[5]。携带 CYP3A4*1B(290A>G)G 等位基因可降低辛伐他汀和阿托伐他汀的血药浓度，特别是女性和具有 ABCB1 3435T 变异等位基因的患者[6]。CYP3A4 A290G 变异等位基因与阿托伐他汀治疗后较高的 LDL-C 水平显著相关，而非同义多态性 M445T 变异与治疗后较低的 LDL-C 水平显著相关[7]。此外，携带 CYP3A4 A290G 变异等位基因比野生型等位基因型的患者具有更高的 HDL 水平 (P<0.001)，可能与体内 CYP3A4 活性降低相关，导致阿托伐他汀活性增加[8]。临床上可减少 CYP3A4*22 携带者的药物剂量，CYP3A4*1B 突变对他汀类药物降脂作用影响尚无定论。

1.2　CYP3A5

CYP3A4 和 CYP3A5 约占 CYP450 的 30%，CYP3A4 和 CYP3A5 均在肝脏和肠道中表达，其中 CYP3A5 主要在肝外组织中表达。CYP3A5 基因与 CYP3A 家族其他成员一起位于 7q22.1 染色体上，由 9 个外显子组成，编码 502 个氨基酸。

Kivistö等[9] 研究发现洛伐他汀、辛伐他汀和阿托伐他汀对 CYP3A5 表达者(CYP3A5*1)的疗效显著低于非表达者(CYP3A5*3)。携带 CYP3A5*1 等位基因的受试者 1 年内的平均血清 TC 水平和 LDL-C 水平分别比 CYP3A5*3 纯合等位基因的受试者高 23%(P=0.0014) 和 24%(P=0.036)。在服用不依赖于 CYP3A5 代谢的氟伐他汀、普伐他汀的 23 名受试者中，未发现降血脂与 CYP3A5 多态性的关联。因此，CYP3A5*3 突变可导致 CYP3A5 酶的表达降低,提高了他汀类药物的降脂疗效。

1.3　CYP2D6

在 192 例由阿托伐他汀治疗缺血性卒中的中国患者中，Chen 等[10] 发现 CYP2D6 rs1065852 显著影响 ΔLDL(P<0.001)，ΔLDL/LDL (P<0.001)，Δ(LDL/HDL)(P<0.001)，Δ(LDL/HDL)/(LDL/HDL)(P<0.001)水平。阿托伐他汀对 CYP2D6 rs1065852 G 等位基因携带者具有较好的降脂效果。

1.4　UGTs

阿托伐他汀由 UGT1A1 和 UGT1A3 介导的葡萄糖醛酸化转化为相应的内酯形式，UGT1A3 是内酯化的主要酶。

Sung 等[11] 研究表明 UGT1A3*2 携带者内酯的生成量显著增加。UGT1A3*2/*2 组阿托伐他汀内酯和 2-羟基阿托伐他汀内酯的 AUC 分别比 UGT1A3*1/*1 组高 72% 和 160%。UGT1A3*2 携带

者的 TC 和 LDL-C 降低百分比分别比非携带者低 29% 和 18%。UGT1A3*2 多态性与阿托伐他汀内酯化增加相关，可能影响其降脂作用。低表达等位基因 UGT1A1*28$(TA)_7$ 的携带者较正常活性等位基因 $(TA)_6$ 携带者的阿托伐他汀内酯水平更低（P<0.05）[12]。

2　药物转运体及其基因多态性

阿托伐他汀易于口服吸收，其吸收取决于转运蛋白的活性，包括摄取性转运体（如有机阴离子转运多肽 OATPs）和外排性转运体（乳腺癌耐药蛋白 BCRP 和 P-gp）。阿托伐他汀通过 OATP1B1 摄取进入肝细胞，通过 ABC 转运体家族成员（BCRP、P-gp）排泄到胆汁。

2.1　OATP1B1

有机阴离子转运多肽 1B1（OATP1B1）表达于人肝细胞的窦状膜上，负责他汀类药物的肝脏摄取，SLCO1B1 基因编码。SLCO1B1 的 SNP 影响他汀类药物的体内分布和效能，目前研究最多的两个SNPs 为SLCO1B1521T>C(rs4149056) 和388A>G (rs2306283)。

在携带 SLCO1B1 和 ABCG2 野生型等位基因的中国和日本受试者的瑞舒伐他汀、阿托伐他汀和辛伐他汀的 AUC 比白种人更高，其中，阿托伐他汀 $AUC_{0-\infty}$分别比白种人高 53% 和 69%[13]。SLCO1B1 c.521CC 基因型患者的阿托伐他汀 AUC_{0-48} 比 TT 基因型高 144%（P<0.001），比 TC 基因型高 61%（P=0.049）[14]。521C 等位基因携带者的阿托伐他汀和 2-羟基阿托伐他汀的平均 C_{max}、AUC_{0-24h} 和 $AUC_{0-\infty}$ 显著高于 521TT 基因型组，平均 CL 值较 521TT 基因型受试者低，521C 等位基因受试者的阿托伐他汀肌毒性风险增加[15]。SLCO1B1 521T>C 在阿托伐他汀的临床试验中均可增高 AUC，388A>G 多态性对疗效影响不显著。

一项体外研究表明[16]，SLCO1B1 521T>C 下调质膜上 OATP1B1 的表达以减少阿托伐他汀转运进肝细胞。SLCO1B1 521T>C 通过降低肝脏对阿托伐他汀的摄取使药物对 HMG-COA 还原酶的抑制作用减弱，同时血药浓度升高。SLCO1B1 521C (rs4149056) 与辛伐他汀、阿托伐他汀、洛伐他汀和普伐他汀的降脂作用减弱有关[17]。然而，Prado 等[18]研究表明，阿托伐他汀对智利高胆固醇血症受试者的降脂作用与 SLCO1B1 rs4149056 和 rs2306283 多态性无关（P>0.05），但 388A>G rs2306283 与阿托伐他汀治疗后更高的 HDL-C 相关（P=0.02）。现有的研究支持 SLCO1B1 521T>C基因多态性可增加阿托伐他汀的血药浓度，携带突变基因型的患者应适量减少用药剂量。

2.2　乳腺癌耐药蛋白

乳腺癌耐药蛋白 (BCRP) 由 ABCG2 基因编码，BCRP 在肝脏、小肠、胆管等多种正常组织和癌细胞中均有表达。

ABCG2 c.421C>A 在非洲人群中突变频率较低，但在白种人中突变频率为 10%～14%，在日本或中国受试者中突变频率高达 35%[19]。ABCG2 c.421C>A 显著影响阿托伐他汀和瑞舒伐他汀的药动学，ABCG2 在抑制这类他汀药物肠道吸收方面起到重要作用。c.421AA 基因型携带者的瑞舒伐他汀 $AUC_{0-\infty}$分别比 c.421CA 和 c.421CC 基因型高 100%和 144%。c.421AA 基因型携带者的阿托伐他汀 $AUC_{0-\infty}$比 c.421CC 高 72%[1]。携带 ABCG2 rs2622604 的日本患者的阿托伐他汀口服生物利用度比非携带者增加了 55%(95%CI: 16%～131%)[20]。亚洲人群的 ABCG2 c.421C>A 突变率较高，具有变异等位基因的患者使用他汀类药物需减少剂量。

2.3　P-gp

MDR1 中的同义单核苷酸多态性 C3435T 和非同义单核苷酸多态性 G2677T/A 是药物处置和疗效差异的潜在因素。ABCB1 TTT/TTT 基因型携带者的辛伐他汀酸 AUC_{0-12h} 和阿托伐他汀 $AUC_{0-\infty}$ 分别比 CGC-CGC 高 60% 和 55%，且 TTT/TTT 型的阿托伐他汀的半衰期比 CGC-CGC 型长 24%（P<0.05）[21]。ABCB1 rs1128503 (1236C>T)、rs2032582 (2677G>T/A) 和 rs1045642 (3435C>T) 显著影响阿托伐他汀的 AUC 和阿托伐他汀治疗的降脂效果[22]。

ABCB1 C3435T 与阿托伐他汀疗效下降相关。Kajinami 等[23] 发现 C3435T 多态性与降 LDL-C 作用减弱相关，并且仅在女性中存在变异基因型携带者升 HDL-C 作用增强的现象。Rodrigues 等[24]评估了 G2677T/A 和 C3435T MDR1 多态性对阿托伐他汀治疗前后血脂水平的影响，阿托伐他汀疗效与 MDR1 多态性之间没有显著相关性（P>0.05）。单倍型分析显示，与非 T/T 基因携带者相比，T/T 携带者有较高的基础 TC 和 LDL-C 水平，提示 MDR1 多态性可能对巴西高胆固醇血症患者的基础胆固醇水平有重要影响。DeGorter 等[25] 报道的一项病例对照研究中，未发现 ABCB1 2677T 与阿托伐他汀血药浓度之间的关联。由于 ABCB1 变异的临床研究结果不确定且不一致，目前不建议临床常规使用 ABCB1 基因分型来预测他汀类药物的毒性。尽

管如此，ABCB1 在他汀类药物转运中发挥重要作用，未来可能包括 ABCB1 变异的多基因指导他汀类药物治疗。

3　药物作用靶点及其基因多态性

3.1　HMGCR

HMGCR 是内源性胆固醇合成途径中的限速酶，他汀类药物竞争性抑制 HMGCR。外显子 13 上选择性剪切 HMGCR pre-mRNA，产生两个全长(FL)HMGCR 和 D13 HMGCR[26]。缺少外显子 13 的选择性剪接 HMGCR 转录物的表达量与体内 TC、LDL-C、APOB 和 TC 的降低呈负相关[27]。Yu 等[28]的研究表明，HNRNPA1 的过表达降低了 HMGCR 酶的活性，增强了 LDL 的摄取并增加 APOB。同时，rs1920045 是一种与 HNRNPA1 外显子 8 选择性剪接相关的 SNP，其与他汀类药物降 TC 作用减弱有关。Leduc 等[29]发现 HMGCR的选择性剪接可以解释家族性高胆固醇血症患者对他汀类药物应答的 22%～55% 的差异。携带 rs3846662 AA 基因型女性在接受他汀治疗后 LDL-C 的降低百分比显著低于非 AA 基因型女性 (38.4%*vs*46.2%，*P*<0.05)。rs3846662 多态性和 HMGCR mRNA 的选择性剪接显著影响女性对他汀治疗的反应。Cuevas 等[30]发现在接受阿托伐他汀治疗的智利患者中，HMGCR rs17671591 T 等位基因比野生型 C 等位基因，显示出更明显地降低 LDL-C 和升高 HDL-C 效应 (LDL 降低 8%，*P*=0.021;HDL 增加 7.7%，*P*=0.039)[22]。

4　脂质代谢相关基因多态性

4.1　ApoE

载脂蛋白 E (ApoE) 是脂质代谢的重要组成部分。ApoE 基因的多态性与血脂水平和他汀类药物的降脂反应有关。APOE ε2 等位基因的男性携带者 LDL-C 的降低率比野生型个体高 7%～10% (*P*=0.01)[31]。Cerda 等[32]报道 APOE ε2 等位基因者对高胆固醇血症具有保护作用，并减少致动脉粥样硬化的脂质分布。Deshmukh 等[33]发现 APOE rs445925 变异与阿托伐他汀治疗后 LDL 降低相关，而 APOE rs4420638 变异对阿托伐他汀治疗后 LDL 下降作用减弱相关。Jenny 等[34]报道阿托伐他汀对 139 名智利受试者的降脂作用与 APOE 变异相关，E3/4 基因型携带者的降胆固醇作用较 E3/3 基因型差 (LDL-C：-18%*vs*-29%，*P*<0.001)。E2 等位基因携带者的疗效优于 E3 和 E4 携带者，E4 基因携带者需增加用药剂量才能达到目标调脂作用。

4.2　CYP7A1

CYP7A1 为胆固醇 7a 羟化酶，是催化胆固醇合成胆汁酸排泄途径的限速酶。CYP7A1 基因是胆固醇排泄途径中最重要的调控基因，CYP7A1 的基因突变可能会影响他汀类药物的反应。rs8192870 位于 CYP7A1 基因第一个内含子，与阿托伐他汀降低 LDL 有关，阿托伐他汀治疗后，GG/GA 基因型携带者 LDL 水平降低 27.89%，AA 基因型携带者 LDL 水平降低 35.26%(*P*=0.021)[35]。

4.3　ABCG5/G8

ABCG5/G8 的胆固醇排泄和 CYP7A1 催化的胆汁酸生物合成是胆固醇排泄到胆汁中的主要途径。ABCG8 D19H 变异体与阿托伐他汀治疗后降低 LDL-C 作用增强相关，而降 TC 作用没有显著性差异[36]。ABCG8 H19 等位基因携带者比野生型 D19 等位基因携带者降低 LDL-C 作用更显著。ABCG8 H19 和 CYP7A1 C-204 等位基因对阿托伐他汀反应以剂量依赖性方式相互作用[37]。这些组合多态性分析比单一多态性分析(CYP7A1 为 4.2%，ABCG8 D19H 为 3.0%)更能有效解释降 LDL-C 差异，临床上应组合多态性分析以指导特定基因型患者合理用药。

4.4　CETP

胆固醇酯转运蛋白 CETP 虽然不是他汀类药物的药物靶点，但在胆固醇逆向转运过程、脂蛋白的分解代谢、不同脂蛋白类型的转化中发挥重要作用。CETP 629C/A 的突变频率为 0.412。与 CC 或 CA 基因型携带者相比，AA 基因型携带者具有较低的 CETP 水平(*P*=0.026)和较高的 HDL-C 水平(*P*=0.035)。连续服用阿托伐他汀一年后，CC 基因型携带者比 CA 或 AA 基因型降低 LDL-C、降低 LP(A)(*P*=0.005)，升高 HDL-C(*P*=0.045)疗效更显著(*P*<0.001)[38]。

5　不良反应

他汀类药物是临床上首选的调血脂药物，并不是所有患者对他汀类药物反应良好，多数患者并未达到调脂目标值，还有部分患者出现不良反应(肌毒性、横纹肌溶解、肝转氨酶持续升高等)。

5.1　肌毒性

他汀相关肌肉症状(SAMS) 是最常见的药物不良反应，常导致患者用药依从性差或停药。他汀类肌炎的特征是肌肉组织炎症导致肌肉疼痛或无力，并伴有肌酸激酶浓度持续升高。SAMS 症状出现在开始他汀类药物治疗的最初 6 个月内，并在他

汀类药物剂量降低或停止后消退，他汀类药物治疗需要密切监测血清肌酸激酶 (CK) 水平以预防 SAMS。临床应用阿托伐他汀的群体中，SAMS 的发病率更高。欧洲动脉粥样硬化协会共识小组发布的注册和观察性研究中，SAMS 的发生率为 7%～29%[39]。他汀诱导的肌毒性在体内外均呈现浓度依赖性，从轻度肌痛到潜在致命的横纹肌溶解或暴发性横纹肌溶解合并肌红蛋白尿最终导致急性肾功能衰竭。使用辛伐他汀的患者发生 SAMS 频率最高，其次是阿托伐他汀，氟伐他汀 SAMS 频率最低[40]。

遗传变异和高血药浓度是他汀类药物诱导肌病的关键原因。一项涉及 1 550 名阿托伐他汀使用者的 Meta 分析表明，SLCO1B1 c.521T>C 与阿托伐他汀不良反应之间存在显著相关性。未发现 SLCO1B1 c.388A>G 多态性与不良反应或疗效之间的关联（P>0.05）[41]。SLCO1B1 rs4149056 与辛伐他汀治疗后肌病的发生显著相关，辛伐他汀诱导相关肌病的作用可能比阿托伐他汀更强[42]。与 SLCO1B1 521 TT 基因型携带者相比，TC 或 CC 基因型阿托伐他汀的不良反应发生率高 2.3 倍[43]。Liu 等[44] 发现携带至少一个 SLCO1B1 521C 等位基因的患者发生肌毒性的风险更高。在接受瑞舒伐他汀治疗的个体中，SLCO1B1 521C 突变等位基因突变与肌肉毒性风险显著相关。然而，521C 突变等位基因与阿托伐他汀和辛伐他汀诱导肌毒性风险之间无显著相关性。SLCO1B1 c.521 T>C 突变能降低 OATP1B1 的转运功能，使他汀类药物血药浓度升高，携带突变基因型的患者应降低药物剂量以减少不良反应。

CYP3A 基因型与阿托伐他汀诱导的肌肉损伤严重程度增加有关。在具有 CYP3A5*3 变异等位基因的个体中，肌酸激酶水平高于野生型个体（P=0.01）[45]。CYP3A 基因型与阿托伐他汀诱导肌肉损伤的严重程度增加有关。服用阿托伐他汀的 CYP3A5*3/*3 基因型患者出现肌痛的可能性更大且更严重[45]。因此，携带 CYP3A5*3 变异等位基因的个体应减少药物剂量以减轻肌肉损伤程度。发生他汀类相关横纹肌溶解不良反应约 60% 与药物相互作用有关[46]。临床上使用 CYP3A4 酶的抑制剂或诱导剂会影响阿托伐他汀的血药浓度，导致发生不良反应的风险增加。

5.2　肝毒性

他汀类药物的另一种常见不良反应是肝毒性。肝毒性的发生率以血中转氨酶浓度升高为特征，远低于 SAMS。ABCB1 rs2032582 可预测日本人群患阿托伐他汀诱导的肝损伤（AILI）的风险。ABCB1 中的一个 SNP 位点 (rs2032582:2677G>T/A) 与 AILI 显著相关 (P=0.000 68, OR=2.59, 95%CI 为 1.49～4.50)，提示 G 等位基因可能是 AILI 的危险因素。利用稳定表达 ABCB1 rs2032582 编码的 ABCB1 蛋白的 Flp-In-293 细胞，研究阿托伐他汀的细胞毒性，明确 ABCB1 rs2032582 G 等位基因在体内和体外是一个重要的 AILI 危险因素[47]。ABCB1 rs2032582 可能是导致 AILI 的危险因素，携带该突变基因的个体应减少用药剂量。

6　结语

阿托伐他汀的有关药物代谢酶、转运体、药物作用靶点以及脂质代谢相关基因多态性对阿托伐他汀药动学及药效学的影响，国内外已有很多研究，但仍不完善且许多研究结论不一致，可能是选取人群种族和样本数量的差异造成。目前缺乏多基因相互作用对他汀类药物治疗的影响研究，未来还需参考更多基因多态性以指导临床他汀类药物个体化合理用药。

【参考文献】

[1] KESKITALO J E, ZOLK O, FROMM M F, et al. ABCG2 polymorphism markedly affects the pharmacokinetics of atorvastatin and rosuvastatin[J]. Clin Pharmacol Ther, 2009, 86(2): 197-203.

[2] KAJINAMI K, TAKEKOSHI N, BROUSSEAU M E, et al. Pharmacogenetics of HMG-CoA reductase inhibitors: exploring the potential for genotype-based individualization of coronary heart disease management[J]. Atherosclerosis, 2004, 177(2): 219-234.

[3] HE B X, SHI L, QIU J, et al. The effect of CYP3A4*1G allele on the pharmacokinetics of atorvastatin in Chinese Han patients with coronary heart disease[J]. J Clin Pharmacol, 2014, 54(4): 462-467.

[4] GAO Y, ZHANG L R, FU Q. CYP3A4*1G polymorphism is associated with lipid-lowering efficacy of atorvastatin but not of simvastatin[J]. Eur J Clin Pharmacol, 2008, 64(9): 877-882.

[5] WANG D, GUO Y, WRIGHTON S A, et al. Intronic polymorphism in CYP3A4 affects hepatic expression and response to statin drugs[J]. Pharmacogenomics J, 2011, 11(4): 274-286.

[6] BECKER M L, VISSER L E, VAN SCHAIK R H, et al. Influence of genetic variation in CYP3A4 and $ABCB_1$ on dose decrease or switching during simvastatin and atorvastatin therapy[J]. Pharmacoepidemiol Drug Saf, 2010, 19(1): 75-81.

[7] KAJINAMI K, BROUSSEAU M E, ORDOVAS J M, et al. CYP3A4 genotypes and plasma lipoprotein levels before and after treatment with atorvastatin in primary hypercholester-

olemia[J]. Am J Cardiol, 2004, 93(1): 104-107.
[8] ROSALES A, ALVEAR M, CUEVAS A, et al. Identification of pharmacogenetic predictors of lipid-lowering response to atorvastatin in Chilean subjects with hypercholesterolemia[J]. Clinica Chimica Acta, 2012, 413(3-4): 495-501.
[9] KIVISTÖ K T, NIEMI M, SCHAEFFELER E, et al. Lipid-lowering response to statins is affected by CYP3A5 polymorphism[J]. Pharmacogenetics, 2004, 14(8): 523-525.
[10] PENG C, DING Y, YI X, et al. Polymorphisms in CYP450 genes and the therapeutic effect of atorvastatin on ischemic stroke: a retrospective cohort study in Chinese population[J]. Clin Ther, 2018, 40(3): 469-477.e2.
[11] CHO S K, OH E S, PARK K, et al. The UGT1A3*2 polymorphism affects atorvastatin lactonization and lipid-lowering effect in healthy volunteers[J]. Pharmacogenetics Genom, 2012, 22(8): 598-605.
[12] STORMO C, BOGSRUD M P, HERMANN M, et al. UGT1A1*28 is associated with decreased systemic exposure of atorvastatin lactone[J]. Mol Diagn Ther, 2013, 17(4): 233-237.
[13] BIRMINGHAM B K, BUJAC S R, ELSBY R, et al. Impact of ABCG2 and SLCO1B1 polymorphisms on pharmacokinetics of rosuvastatin, atorvastatin and simvastatin acid in Caucasian and Asian subjects: a class effect? Eur J Clin Pharmacol, 2015, 71(3): 341-355.
[14] PASANEN M K, FREDRIKSON H, NEUVONEN P J, et al. Different effects of SLCO1B1 polymorphism on the pharmacokinetics of atorvastatin and rosuvastatin[J]. Clin Pharmacol Ther, 2007, 82(6): 726-733.
[15] WANG Y, TIAN Y, LV P, et al. The effect of SLCO1B1 polymorphism on the pharmacokinetics of atorvastatin and 2-hydroxyatorvastatin in healthy Chinese people[J]. Die Pharmazie, 2017, 72(6): 365-368.
[16] KAMEYAMA Y, YAMASHITA K, KOBAYASHI K, et al. Functional characterization of SLCO1B1 (OATP-C) variants, SLCO1B1*5, SLCO1B1*15 and SLCO1B1*15+C1007G, by using transient expression systems of HeLa and HEK293 cells[J]. Pharmacogenet Genomics, 2005, 15(7): 513-522.
[17] PETERS B J M, RODIN A S, KLUNGEL O H, et al. Pharmacogenetic interactions between $ABCB_1$ and SLCO1B1 tagging SNPs and the effectiveness of statins in the prevention of myocardial infarction[J]. Pharmacogenomics, 2010, 11(8): 1065-1076.
[18] PRADO Y, SAAVEDRA N, ZAMBRANO T, et al. SLCO1B1 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): 20609-20619.
[19] GRADHAND U, KIM R B. Pharmacogenomics of mrp transporters ($ABCC_1$-5) and bcrp (ABCG2)[J]. Drug Metab Rev, 2008, 40(2): 317-354.
[20] TSAMANDOURAS N, GUO Y Y, WENDLING T, et al. Modelling of atorvastatin pharmacokinetics and the identification of the effect of a BCRP polymorphism in the Japanese population[J]. Pharmacogenetics Genom, 2017, 27(1): 27-38.
[21] KESKITALO J E, KURKINEN K J, NEUVONEN P J, et al. $ABCB_1$ haplotypes differentially affect the pharmacokinetics of the acid and lactone forms of simvastatin and atorvastatin[J]. Clin Pharmacol Ther, 2008, 84(4): 457-461.
[22] PODURI A, KHULLAR M, BAHL A, et al. Common variants of HMGCR, CETP, APOAI, ABCB1, CYP3A4, and CYP7A1 genes as predictors of lipid-lowering response to atorvastatin therapy[J]. DNA Cell Biol, 2010, 29(10): 629-637.
[23] KAJINAMI K, BROUSSEAU M E, ORDOVAS J M, et al. Polymorphisms in the multidrug resistance-1 (MDR1) gene influence the response to atorvastatin treatment in a gender-specific manner[J]. Am J Cardiol, 2004, 93(8): 1046-1050.
[24] RODRIGUES A C, REBECCHI I M M, BERTOLAMI M C, et al. High baseline serum total and LDL cholesterol levels are associated with MDR1 haplotypes in Brazilian hypercholesterolemic individuals of European descent[J]. Braz J Med Biol Res, 2005, 38(9): 1389-1397.
[25] DEGORTER M K, TIRONA R G, SCHWARZ U I, et al. Clinical and pharmacogenetic predictors of circulating atorvastatin and rosuvastatin concentrations in routine clinical care[J]. Circ Cardiovasc Genet, 2013, 6(4): 400-408.
[26] JOHNSON J M, CASTLE J, GARRETT-ENGELE P, et al. Genome-wide survey of human alternative pre-mRNA splicing with exon junction microarrays[J]. Science, 2003, 302(5653): 2141-2144.
[27] MEDINA M W, KRAUSS R M. The role of HMGCR alternative splicing in statin efficacy[J]. Trends Cardiovasc Med, 2009, 19(5): 173-177.
[28] YU C Y, THEUSCH E, LO K, et al. HNRNPA1 regulates HMGCR alternative splicing and modulates cellular cholesterol metabolism[J]. Hum Mol Genet, 2014, 23(2): 319-332.
[29] LEDUC V, BOURQUE L, POIRIER J, et al. Role of rs3846662 and HMGCR alternative splicing in statin efficacy and baseline lipid levels in familial hypercholesterolemia[J]. Pharmacogenet Genomics, 2016, 26(1): 1-11.
[30] CUEVAS A, FERNÁNDEZ C, FERRADA L, et al. HMGCR rs17671591 SNP determines lower plasma LDL-C after atorvastatin therapy in Chilean individuals[J]. Basic Clin Pharmacol Toxicol, 2016, 118(4): 292-297.
[31] PEDRO-BOTET J, SCHAEFER E J, BAKKER-ARKEMA R G, et al. Apolipoprotein E genotype affects plasma lipid response to atorvastatin in a gender specific manner[J]. Atherosclerosis, 2001, 158(1): 183-193.
[32] CERDA A, GENVIGIR F D, WILLRICH M A, et al. Apolipoprotein E mRNA expression in mononuclear cells from normolipidemic and hypercholesterolemic individuals treated with atorvastatin[J]. Lipids Health Dis, 2011, 10: 206.
[33] DESHMUKH H A, COLHOUN H M, JOHNSON T, et al. Genome-wide association study of genetic determinants of LDL-c response to atorvastatin therapy: importance of Lp(a)[J]. J Lipid Res, 2012, 53(5): 1000-1011.

(下转第 426 页)

human health[J]. Front Microbiol, 2016, 7: 185.
[27] LAURITZEN K H, MORLAND C, PUCHADES M, et al. Lactate receptor sites link neurotransmission, neurovascular coupling, and brain energy metabolism[J]. Cerebral Cortex, 2014, 24(10): 2784-2795.
[28] RUSSELL D W. The enzymes, regulation, and genetics of bile acid synthesis[J]. Annu Rev Biochem, 2003, 72(1): 137-174.
[29] QUINN M, MCMILLIN M, GALINDO C, et al. Bile acids permeabilize the blood brain barrier after bile duct ligation in rats via Rac1-dependent mechanisms[J]. Dig Liver Dis, 2014, 46(6): 527-534.
[30] RAIMONDI F, SANTORO P, BARONE M V, et al. Bile acids modulate tight junction structure and barrier function of Caco-2 monolayers via EGFR activation[J]. Am J Physiol-Gastrointest Liver Physiol, 2008, 294(4): G906-G913.
[31] MOORE L B, GOODWIN B, JONES S A, et al. St. John's wort induces hepatic drug metabolism through activation of the pregnane X receptor[J]. PNAS, 2000, 97(13): 7500-7502.
[32] 安邦, 张大维, 赵珊珊, 等. 双歧杆菌三联活菌辅助帕罗西汀治疗女性抑郁症患者效果观察及机制探讨[J]. 山东医药, 2020, 60(29): 58-60.
[33] 吴国琳, 余国友, 范小芬, 等. 单味中药及其有效成份对肠道微生态的调节作用研究概况[J]. 中国中医药现代远程教育, 2015, 13(9): 134-136.

［收稿日期］ 2021-11-06　［修回日期］ 2022-02-13
［本文编辑］ 李睿旻

(上接第 421 页)

[34] LAGOS J, ZAMBRANO T, ROSALES A, et al. APOE polymorphisms contribute to reduced atorvastatin response in Chilean Amerindian subjects[J]. Int J Mol Sci, 2015, 16(4): 7890-7899.
[35] JIANG X Y, ZHANG Q, CHEN P, et al. CYP7A1 polymorphism influences the LDL cholesterol-lowering response to atorvastatin[J]. J Clin Pharm Ther, 2012, 37(6): 719-723.
[36] KAJINAMI K, BROUSSEAU M E, NARTSUPHA C, et al. ATP binding cassette transporter G5 and G8 genotypes and plasma lipoprotein levels before and after treatment with atorvastatin[J]. J Lipid Res, 2004, 45(4): 653-656.
[37] KAJINAMI K, BROUSSEAU M E, ORDOVAS J M, et al. Interactions between common genetic polymorphisms in ABCG5/G8 and CYP7A1 on LDL cholesterol-lowering response to atorvastatin[J]. Atherosclerosis, 2004, 175(2): 287-293.
[38] GU G L, XU X L, YANG Q Y, et al. Effect of CETP polymorphism on atorvastatin lipid-regulating effect and clinical prognosis of patients with coronary heart disease[J]. Med Sci Monit, 2014, 20: 2824-2829.
[39] STROES E S, THOMPSON P D, CORSINI A, et al. Statin-associated muscle symptoms: impact on statin therapy-European Atherosclerosis Society Consensus Panel Statement on Assessment, Aetiology and Management[J]. Eur Heart J, 2015, 36(17): 1012-1022.
[40] BRUCKERT E, HAYEM G, DEJAGER S, et al. Mild to moderate muscular symptoms with high-dosage statin therapy in hyperlipidemic patients: the PRIMO study[J]. Cardiovasc Drugs Ther, 2005, 19(6): 403-414.
[41] DU Y M, WANG S Z, CHEN Z Y, et al. Association of SLCO1B1 polymorphisms and atorvastatin safety and efficacy: a meta-analysis[J]. Curr Pharm Des, 2019, 24(34): 4044-4050.
[42] BRUNHAM L R, LANSBERG P J, ZHANG L, et al. Differential effect of the rs4149056 variant in SLCO1B1 on myopathy associated with simvastatin and atorvastatin[J]. Pharmacogenomics J, 2012, 12(3): 233-237.
[43] MIROŠEVIĆ SKVRCE N, MACOLIĆ ŠARINIĆ V, ŠIMIĆ I, et al. ABCG2 gene polymorphisms as risk factors for atorvastatin adverse reactions: a case–control study[J]. Pharmacogenomics, 2015, 16(8): 803-815.
[44] LIU J E, LIU X Y, CHEN S, et al. SLCO1B1 521T > C polymorphism associated with rosuvastatin-induced myotoxicity in Chinese coronary artery disease patients: a nested case-control study[J]. Eur J Clin Pharmacol, 2017, 73(11): 1409-1416.
[45] WILKE R A, MOORE J H, BURMESTER J K. Relative impact of CYP3A genotype and concomitant medication on the severity of atorvastatin-induced muscle damage[J]. Pharmacogenetics Genom, 2005, 15(6): 415-421.
[46] CHATZIZISIS Y S, KOSKINAS K C, MISIRLI G, et al. Risk factors and drug interactions predisposing to statin-induced myopathy: implications for risk assessment, prevention and treatment[J]. Drug Saf, 2010, 33(3): 171-187.
[47] FUKUNAGA K, NAKAGAWA H, ISHIKAWA T, et al. ABCB$_1$ polymorphism is associated with atorvastatin-induced liver injury in Japanese population[J]. BMC Genet, 2016, 17(1): 79.

［收稿日期］ 2021-10-15　［修回日期］ 2022-01-21
［本文编辑］ 李睿旻