

闽东地区 *SLCO1B1* 基因型分布及其对血脂的影响

林敏华 陈家鑫 汪余嘉 林小惠 陈芯媛 陈子春

【摘要】 目的:探究闽东地区人群 *SLCO1B1* 基因型的分布,结合血脂情况,研究 *SLCO1B1* 基因型对血脂水平的影响。**方法:**收集 2020 年 3 月至 2021 年 2 月于宁德师范学院附属宁德市医院进行 *SLCO1B1* 基因型检测的 2 655 例宁德籍贯患者 *SLCO1B1* 基因型及服用他汀类等降脂药前的血脂水平,采用统计学方法分析 *SLCO1B1* 与血脂水平的相关性。**结果:**闽东地区人群 *SLCO1B1**1b (388A>G) 基因型分布为 AA 5.80%、AG 34.73%、GG 59.47%, *SLCO1B1**5 (521T>C) 基因型分布为 TT 77.25%、TC 21.21%、CC 1.54%; *SLCO1B1**5 (521T>C) CC 型的携带者,高密度脂蛋白胆固醇 (HDL-C) 水平显著升高 ($P<0.05$)。**结论:** *SLCO1B1**5 (521T>C) 基因型可能成为预测血脂异常的新靶点,闽东地区 12.15% 的人群 *SLCO1B1**5 (521T>C) 携带 C 等位基因,结合既往研究,服用他汀类药物需关注患者肌毒性的风险。

【关键词】 *SLCO1B1*; 血脂; 高密度脂蛋白胆固醇; 他汀类药物;

doi: 10.3969/j.issn.1673-6583.2022.04.012

The distribution of *SLCO1B1* genotype and its effect on blood lipid levels in Eastern Fujian LIN minhua, CHEN jiaxin, WANG yujia, LIN xiaohui, CHEN Xinyuan, CHEN zichun
Department of Pharmacy, Ningde Municipal Hospital Affiliated to Ningde Normal University, Ningde 352100, China

【Abstract】 Objective: To explore the distribution of *SLCO1B1* genotypes and the effect of gene polymorphism on blood lipid levels in eastern Fujian. **Methods:** *SLCO1B1* genotypes were collected from 2 655 cases of Ningde native patients who underwent *SLCO1B1* genotype detection in Ningde Municipal Hospital affiliated to Ningde Normal University from March 2020 to February 2021, and their lipid indices before taking statins or other lipid-lowering drugs were obtained at the same time. **Results:** The frequencies of genotypes *SLCO1B1**1b (388A>G) AA, AG, GG were 5.80%, 34.73%, 59.47%, respectively. The frequencies of genotypes *SLCO1B1**5(521T>C) TT, TC, CC were 77.25%, 21.21%, 1.54%, respectively. HDL-C level was significantly increased in patients with genotype *SLCO1B1**5(521T>C) CC ($P<0.05$). **Conclusion:** Genotype *SLCO1B1**5 (521T>C) may be a new target for predicting dyslipidemia, and the population carrying C allele (521T>C) reaches 12.15% in eastern Fujian. Combined with previous studies, such patients should be concerned about the risk of myotoxicity when taking statins.

【Keywords】 *SLCO1B1*; Blood lipid; HDL-cholesterol; Statins

近年来,随着社会老龄化及生活方式的改变,我国居民冠状动脉粥样硬化性心脏病(冠心病)发生率显著升高^[1],而血脂异常为冠心病重要的危险因素。低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、总胆固醇(TC)、三酰甘油(TG)升高及高密度脂蛋白

胆固醇(HDL-C)降低均与冠心病发病率存在一定关联^[2-4]。预测健康人群发生血脂异常的风险,可能有助于降低冠心病的发病率。目前,美国国家脂类协会推荐部分患者可以通过基因检测预测血脂异常的发生率^[5]。*SLCO1B1* 基因主要编码有机阴离子转运多肽(OATP1B1), OATP1B1 的主要功能是转运蛋白,分布于肝脏管基底膜外侧,具有

广泛的底物特异性,能够转运他汀类药物经肝脏进入体内发挥降脂作用^[6]。既往对 *SLCO1B1* 基因的研究主要集中在其对他汀类药物肌毒性及疗效的影响^[7-9],极少研究其对血脂水平的影响。本研究探究闽东地区人群的 *SLCO1B1* 基因型的分布情况,并探索该基因对血脂水平的影响,为临床预测血脂异常提供新的靶点。

1 材料与方法

1.1 研究对象

收集 2020 年 3 月至 2021 年 2 月于宁德师范学院附属宁德市医院就诊并进行 *SLCO1B1* 基因检测的 2 655 例宁德籍贯患者,其中汉族 2 567 例、畲族 88 例,男性 1 670 例、女性 985 例。

排除标准:(1)无法获取血脂水平;(2)既往服用过降脂药;(3)肝、胆功能异常;(4)18 岁以下。

1.2 仪器和试剂

SLCO1B1 基因检测:多通道荧光定量分析仪(西安天隆科技有限公司,型号 Fascan 48E),测序反应通用试剂盒(西安天隆科技有限公司,型号 SNP-U4)及试剂盒自带阴性、阳性质控。血脂水平检测:用罗氏自动生化分析仪及配套试剂。

1.3 方法

静脉采血 2 mL,加至抗凝管中,并充分混匀,血液标本采集后及时检测,操作流程包括样本稀释-与反应液混匀、多通道荧光定量分析仪检测。通

过连接酶介导的荧光探针技术测定 *SLCO1B1* 基因型。*SLCO1B1* 基因型分为 2 个位点:*SLCO1B1**1b(388A>G)分为 AA、AG、GG,*SLCO1B1**5(521T>C)分为 TT、TC、CC^[10]。

记录研究对象的性别、年龄、民族、*SLCO1B1* 基因型、TC 值、TG 值、LDL-C 值、HDL-C 值。

1.5 统计学分析

通过 R 4.0.4 分析 Hardy-Weinberg 遗传平衡(HWE),应用 SPSS 23.0 软件及 GraphPad Prism 8.0 进行数据录入及统计学分析。计数资料采用频数、百分比表示,计量资料采用均值±标准差表示,定性资料之间比较采用卡方检验。应用 Kolmogorov-Smirnova 法进行数据正态性检验,对符合正态分布的计量资料采用方差分析进行比较。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 *SLCO1B1* 基因分布情况及 Hardy-Weinberg 遗传平衡检验

*SLCO1B1**1b(388A>G)及 *SLCO1B1**5(521T>C)基因频率分布见表 1,均符合 Hardy-Weinberg 遗传平衡检验(HWE),说明该人群该基因频率符合遗传平衡法则,具有恒定性。*SLCO1B1**1b(388A>G)及 *SLCO1B1**5(521T>C)中主要的等位基因型分别为 G(76.84)%和 T(12.15%)。

表1 闽东地区*SLCO1B1*基因分布情况

位点	基因型	频次	频率/%	等位基因	频次	频率/%	HWE检验
<i>SLCO1B1</i> *1b (388A>G)	AA	154	5.80	A	1 230	23.16	χ^2 1.584 P 0.208
	AG	922	34.73	G	4 080	76.84	
	GG	1 579	59.47				
<i>SLCO1B1</i> *5 (521T>C)	TT	2 051	77.25	T	4 665	87.85	χ^2 0.110 P 0.740
	TC	563	21.21	C	645	12.15	
	CC	41	1.54				

2.2 不同性别*SLCO1B1*等位基因分布情况

闽东地区 *SLCO1B1**1b(388A>G) 基因中, A 等位基因在男性及女性中占比分别为 23.14% 及 23.20%, G 等位基因在男性及女性中占比分别为 76.86% 及 76.80%;*SLCO1B1**5(521T>C)基因中, T 等位基因在男性及女性中占比分别为 87.37% 及 88.68%, C 等位基因在男性及女性中占比分别为 12.63% 及 11.32%,不同性别在 *SLCO1B1* 各等位基因分布上无显著性差异,见表 2。

表2 不同性别*SLCO1B1*等位基因分布情况

基因位点	男性/例	女性/例	χ^2	P
<i>SLCO1B1</i> *1b(388A>G)				
A	773	457	0.002	0.964
G	2 567	1 513		
<i>SLCO1B1</i> *5(521T>C)				
T	2 918	1 747	2.008	0.157
C	422	223		

2.3 不同民族SLCO1B1等位基因分布情况

闽东地区 *SLCO1B1**1b (388A>G) 基因中, A 等位基因在汉族及畲族中占比分别为 23.24% 及 21.02%, G 等位基因在汉族及畲族中占比分别为 76.76% 及 78.98%;*SLCO1B1**5 (521T>C) 基因中, T 等位基因在汉族及畲族中占比分别为 87.85% 及 88.07%, C 等位基因在汉族及畲族中占比分别为 12.15% 及 11.93%, 汉族及畲族在 *SLCO1B1* 各等位基因分布上无显著性差异, 见表 2。

表3 不同民族SLCO1B1基因型分布情况

基因位点	汉族/例	畲族/例	χ^2	P
<i>SLCO1B1</i> *1b (388A>G)				
A	1 193	37	0.469	0.494
G	3 941	139		
<i>SLCO1B1</i> *5 (521T>C)				
T	4 510	155	0.008	0.929
C	624	21		

2.4 SLCO1B1对血脂的影响

*SLCO1B1**5 (521T>C) CC 型患者, 其 HDL-C 的水平较另外 2 种基因型患者显著升高 ($P<0.05$) (见图 1), 其余基因型的血脂水平均无显著性差异。

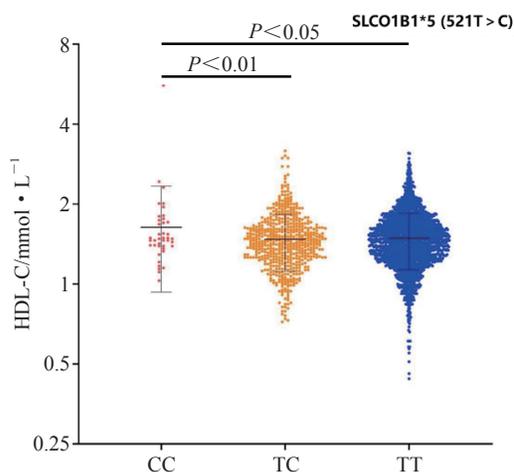


图1 *SLCO1B1*对血脂的影响

3 讨论

他汀类药物在动脉粥样硬化心血管疾病一级和二级预防中均能显著降低心血管事件风险, 但有少数患者在治疗过程中, 尤其是接受大剂量他汀类药物时, 可能会出现肝毒性、肌毒性等不良反应, 其中横纹肌溶解症是临床关注的重点不良

反应。

他汀类药物的安全性直接影响患者的依从性, 研究表明, *SLCO1B1* 基因与肌毒性密切相关, 此基因编码的有机阴离子转运多肽 1B1 (OATP1B1) 负责将血液中的药物转移至肝脏, 直接发挥药效或代谢转化成为有活性的物质^[11], OATP1B1 的主要功能是转运蛋白, 分布于肝脏管基底膜外侧, 具有广泛的底物特异性, 能够转运他汀类药物经肝脏进入体内发挥降脂作用。他汀类药物是 OATP1B1 的转运底物, *SLCO1B1* 基因会影响该转运蛋白的活性及含量。近年来, 已陆续发现 *SLCO1B1* 基因多个 SNP 位点, *SLCO1B1**5 (521T>C) 和 *SLCO1B1**1b (388A>G) 突变是欧美人群和亚洲人群中分布频率较高且功能意义明显的突变位点。其中 *SLCO1B1**5 (521T>C) 携带 C 等位基因的患者应慎用辛伐他汀和西立伐他汀, 以降低发生肌病的风险^[12]。*SLCO1B1**1b (388A>G) 位点对他汀类药物的药动学也有影响, 但其影响较 *SLCO1B1**5 (521T>C) 弱^[13]。本研究发现, 闽东地区 12.15% 的人群 *SLCO1B1**5 (521T>C) 携带 C 等位基因, 他汀类药物应用时可能存在较高的肌毒性风险, 临床治疗时可进行相应关注。此外, *SLCO1B1* 基因型对胆红素的影响尚存争议^[14-16]。

闽东地区人群中 *SLCO1B1* 基因型分布同欧美人群及非洲人有较大差异^[17-18]。根据国内既往研究^[19-21], *SLCO1B1**1b (388A>G) AA 型的比例较华中地区及华南的佛山市低 ($P<0.05$), 与华东的安徽省相似; 相较于佛山市人群, 闽东地区人群 *SLCO1B1**5 (521T>C) TT 比例显著升高, 而 TC 型比例显著降低; 闽东地区人群 *SLCO1B1**5 (521T>C) 基因型分布同华中地区及安徽省类似。闽东地区的汉族及畲族人群之间的 *SLCO1B1* 各等位基因分布无统计学差异, 且男、女之间等位基因分布也无显著差异。

有研究认为血清 HDL-C 水平与冠心病发病风险呈负相关^[22]。目前仅有少数研究提示 *SLCO1B1* 单倍体与血脂水平存在相关性^[15], 但结果尚有争议^[23-24]。本研究进一步证明其相关性, 并明确具体基因型的影响。本研究还发现, *SLCO1B1**5 (521T>C) CC 型患者的 HDL-C 水平显著升高, 提示该基因携带者冠心病发病率可能较低。其他基因型与血脂水平均无相关性。

目前尚无 *SLCO1B1* 基因对 HDL-C 水平影响

的机制研究,通过查询 Genecard、STRING 等网站并经过权重分析, *SLCO1B1* 基因可能是通过调控白蛋白 (ALB) 影响其他与 HDL-C 相关的蛋白,间接影响 HDL-C 水平。

本研究未排除患者饮食、运动习惯等影响因素,可能导致结果有所偏差。

参 考 文 献

- [1] 中华医学会,中华医学会杂志社,中华医学会全科医学分会,等. 血脂异常基层诊疗指南(2019年)[J]. 中华全科医师杂志, 2019, 18(5):406-416.
- [2] Ren J, Grundy SM, Liu J, et al. Long-term coronary heart disease risk associated with very-low-density lipoprotein cholesterol in Chinese: the results of a 15-year Chinese Multi-Provincial Cohort Study (CMCS)[J]. *Atherosclerosis*, 2010, 211(1):327-332.
- [3] 李莹, 陈志红, 周北凡, 等. 血脂和脂蛋白水平对我国中年人群缺血性心血管病事件的预测作用[J]. 中华心血管病杂志, 2004, 32(7):643-647.
- [4] 王森, 赵冬, 王薇, 等. 中国35~64岁人群血清甘油三酯与心血管病发病危险的关系[J]. 中华心血管病杂志, 2008, 36(10):940-943.
- [5] Brown EE, Sturm AC, Cuchel M, et al. Genetic testing in dyslipidemia: a scientific statement from the National Lipid Association[J]. *J Clin Lipidol*, 2020, 14(4):398-413.
- [6] 袁小龙, 高春梅, 梁大虎, 等. 常见药物转运体基因多态性对药动学影响及研究进展[J]. 中国医院药学杂志, 2016, 36(13):1144-1148+1150.
- [7] De Keyser CE, Peters BJ, Becker ML, et al. The *SLCO1B1* c.521T>C polymorphism is associated with dose decrease or switching during statin therapy in the Rotterdam Study[J]. *Pharmacogenet Genomics*, 2014, 24(1):43-51.
- [8] Zubiaur P, Benedicto MD, Villapalos-García G, et al. *SLCO1B1* phenotype and *CYP3A5* polymorphism significantly affect atorvastatin bioavailability[J]. *J Pers Med*, 2021, 11(3):204-218.
- [9] Turongkaravee S, Jittikoon J, Lukkunaprasit T, et al. A systematic review and meta-analysis of genotype-based and individualized data analysis of *SLCO1B1* gene and statin-induced myopathy[J]. *Pharmacogenomics J*, 2021, 21(3):296-307.
- [10] Tirona RG, Leake BF, Merino G, et al. Polymorphisms in OATP-C: identification of multiple allelic variants associated with altered transport activity among European-and African-Americans[J]. *J Biol Chem*, 2001, 276(38):35669-35675.
- [11] Turner RM, Pirmohamed M. Statin-related myotoxicity: a comprehensive review of pharmacokinetic, pharmacogenomic and muscle components[J]. *J Clin Med*, 2019, 9(1):22-58.
- [12] SEARCH Collaborative Group, Link E, Parish S, et al. *SLCO1B1* variants and statin-induced myopathy—a genome-wide study[J]. *N Engl J Med*, 2008, 359(8):789-799.
- [13] Rajput TA, Naveed AK, Farooqi ZR, et al. Effects of two functionally important *SLCO1B1* gene polymorphisms on pharmacokinetics of atorvastatin[J]. *Pak J Pharm Sci*, 2017, 30(4):1363-1370.
- [14] Van DE, Stránecký V, Hartmannová H, et al. Complete OATP1B1 and OATP1B3 deficiency causes human Rotor syndrome by interrupting conjugated bilirubin reuptake into the liver[J]. *J Clin Invest*, 2012, 122(2):519-528.
- [15] Zhang W, He YJ, Gan Z, et al. OATP1B1 polymorphism is a major determinant of serum bilirubin level but not associated with rifampicin-mediated bilirubin elevation[J]. *Clin Exp Pharmacol Physiol*, 2007, 34(12):1240-1244.
- [16] 蒋榆辉, 刘玲, 奚敏, 等. *SLCO1B1* 基因多态性与新生儿高胆红素血症的相关性[J]. 临床儿科杂志, 2018, 36(9):649-652.
- [17] Pasanen MK, Neuvonen PJ, Niemi M. Global analysis of genetic variation in *SLCO1B1*[J]. *Pharmacogenomics*, 2008, 9(1):19-33.
- [18] 续茜桥, 徐晓宇, 石秀锦, 等. 药物转运体基因多态性与不同他汀类药物调脂效果及不良反应的相关性[J]. 中国药房, 2017, 28(32):4596-4600.
- [19] 王凤玲, 孟祥云, 陈正徐, 等. 安徽地区汉族心血管疾病患者 *SLCO1B1* 与 *ApoE* 基因多态性分布及其在他汀类药物临床个体化应用中的意义[J]. 中国临床药理学与治疗学, 2021, 26(1):40-48.
- [20] 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.
- [21] Mo Q, Huang S, Ma J, et al. Association between *SLCO1B1* polymorphism distribution frequency and blood lipid level in Chinese adults[J]. *Br J Biomed Sci*, 2021, 78(1):23-27.
- [22] Gotto AM Jr, Brinton EA. Assessing low levels of high-density lipoprotein cholesterol as a risk factor in coronary heart disease: a working group report and update[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2004, 43(5):717-724.
- [23] 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):2300-2303.
- [24] 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.

(收稿:2021-10-08 修回:2022-01-04)

(本文编辑:丁媛媛)