论著·临床研究

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

陈　敏，段泰豪，李勤琴，邓少丽，陈　鸣，唱　凯△
（陆军军医大学第三附属医院检验科，重庆 400042）

摘　要：目的　研究重庆地区高脂血症人群载脂蛋白 E（ApoE）和 SLCO1B1 基因多态性的分布情况，以探究其多态性对他汀类药物的影响。**方法**　选取中国人民解放军陆军军医大学第三附属医院 497 例血脂异常患者[空腹血清总胆固醇（TC）＞5.2 mmol/L 或三酰甘油（TG）＞1.7 mmol/L 或低密度脂蛋白胆固醇（LDL-C）＞3.4 mmol/L 或高密度脂蛋白胆固醇（HDL-C）＜1.0 mmol/L]，男 252 例，女 245 例，平均年龄（66±11）岁。提取基因组 DNA，采用 PCR-荧光探针法测定 ApoE 基因 ApoE2（526C＞T）、ApoE4（388T＞C）和 SLCO1B1 基因 SLCO1B1＊1b（388A＞G）、SLCO1B1＊5（521T＞C）多态性；统计 ApoE 和 SLCO1B1 基因型频率和等位基因频率。根据不同 ApoE 基因型的他汀类药物疗效将其分为疗效良好组、疗效正常组和疗效不良组，明确 3 组间 SLCO1B1 基因型分布频率。**结果**　ApoE 基因型分布频率为 E2/E2 1.00%，E2/E3 12.47%，E3/E3 66.80%，E3/E4 16.50%，E2/E4 2.01%和 E4/E4 1.21%，即疗效良好组 13.48%，疗效正常组 68.81%，疗效不良组 17.71%。SLCO1B1 基因型频率：＊1a/＊1a 型 6.24%，＊1a/＊1b 型 30.18%，＊1b/＊1b 型 42.66%，＊1a/＊15 型 3.02%，＊1b/＊15 型 16.10%，＊15/＊15 型 1.81%。疗效良好组、正常组和不良组中 SLCO1B1 基因型分布整体均匀，没有显著差别。疗效良好组中正常风险基因型占 82.09%，中等风险基因型占17.91%，高度风险基因型 0%；疗效正常组中正常风险基因型占 78.95%，中等风险基因型占 18.72%，高等风险基因型占 2.33%；疗效不良组中正常风险基因型占 75.00%，中等风险基因型占 23.87%，高等风险基因型仅有 1 例占 1.13%。**结论**　重庆地区高血脂人群适合使用他汀类药物进行治疗，并可通过基因型别调整药物剂量，以降低其不良反应。

关键词：高脂血症；　载脂蛋白 E；　基因多态性；　他汀类药物
DOI：10.3969/j.issn.1673-4130.2019.14.021　　**中图法分类号：**R589.2
文章编号：1673-4130(2019)14-1750-05　　**文献标识码：**A

Analysis of polymorphisms of ApoE and SLCO1B1 gene in Chongqing hyperlipidemia crowd and dyslipidemia correlation with statins

CHEN Min, DUAN Taihao, LI Qingqing, DENG Shaoli, CHEN Ming, CHANG Kai△
(*Department of Clinical Laboratory, the Third Affiliated Hospital of the Army Medical University, Chongqing* 400042, *China*)

Abstract: Objective　To study the distribution of apolipo protein E (ApoE) and SLCO1B1 gene polymorphisms in hyperlipidemia crowd in chongqing, and to explore the influence of their polymorphisms on statins. **Methods**　Randomly selected 497 cases of patients with dyslipidemia from the third affiliated hospital of the army medical university[Fasting serum total cholesterol (TC) > 5.2 mmol/L or triglycerides (TG) > 1.7 mmol/L or low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C)>3.4 mmol/L or high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C)<1.0 mmol/L], there were 252 males and 245 females with an average age of (66±11) years. Extraction of peripheral venous blood genomic DNA, The genotypes in ApoE gene ApoE2 (526C>T), ApoE4 (388T>C) and SLCO1B1 gene ＊1b(388A>G), ＊5(521T>C) were examined by described methods using Real-Time PCR analysis. Genotype frequency and allele frequency of ApoE and SLCO1B1 were calculated. According to the efficacy of statins with different ApoE genotypes, they were divided into the group with good efficacy, the group with normal efficacy and the group with poor efficacy. The distribution frequency of SLCO1B1 genotype among the three groups was determined. **Results**　ApoE genotype distribution of E2/E2 1.00%, E2/E3 12.47%, E3/E3 66.80%, E3/E4 16.50%, E2/E4 2.01%, E4/E4 1.21%, the group of good

作者简介：陈敏，女，技师，主要从事临床分子生物学研究。　△　**通信作者**，E-mail：changkai0203@163.com。

本文引用格式：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.

curative effect 13.48%, the group of normal curative effect 68.81% and the group of bad curative effect 17.71%. SLCO1B1 genotype frequency: *1a/*1a 6.24%, *1a/*1b 30.18%, *1b/*1b 42.66%, *1a/*15 3.02%, *1b/*15 16.10%　*15/*15 1.81%; The distribution of SLCO1B1 genotype in good efficacy group, normal group and poor group was similar, there is no significant difference. In good efficacy group, normal risk genotype accounted for 82.09%, medium risk genotype accounted for 17.91%, high risk genotypes for 0%. Normal risk genotype accounted for 78.95%, moderate risk genotype accounted for 18.72%, higher risk genotype accounted for 2.33% in normal efficacy group. Normal risk genotype accounted for 75.00%, moderate risk genotype accounted for 23.87%, high risk genotype only one case and 1.13% in poor efficacy group. **Conclusion**　The patients with hyperlipidemia in chongqing are suitable for statin treatment, and the dosage can be adjusted by genotype to reduce the adverse reactions.

Key words: hyperlipidemia;　apolipo protein E;　gene polymorphism;　statins

高脂血症是指由于机体脂质代谢或运转异常导致血浆内一种或多种脂质高于正常值的一类疾病，常见的有高三酰甘油血症和高胆固醇血症，主要危害为诱发和加重动脉粥样硬化及并发各类动脉栓塞性疾病，包括冠心病、心肌梗死、脑栓塞、肾动脉栓赛等。冠状动脉粥样硬化性心血管病是一种具有高患病率、高致残率和高病死率特性的疾病，是严重威胁人类健康的主要杀手之一[1-2]。他汀类药物是目前最能有效降低低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)水平的降脂药物，成为了世界上临床使用最广泛的降脂药。但使用他汀类药物同样可能出现不良反应，常见的有肝功能异常、肌病及横纹肌溶解、消化道反应等，最严重的不良反应当属横纹肌溶解。大量应用他汀类药物后人们发现不同个体间在降脂效果及不良反应方面有相当大的差异，研究表明载脂蛋白 E(ApoE)和 SLCO1B1 基因是影响他汀类药物药效动力学和药代动力学的两个重要因素[3-4]。本研究通过测定重庆地区高脂血症人群 ApoE 和 SLCO1B1 基因型及分析两种基因的分布和相互关系来解析本地区高脂血症患者使用他汀类药物的合理性，为重庆地区临床使用他汀类药物进行调脂疗法的个体化治疗方案提供一定的依据。

1　资料与方法

1.1　一般资料　选取 2016 年 7－12 月来中国人民解放军陆军军医大学第三附属医院血脂异常患者 497 例，包括空腹血清总胆固醇(TC)＞5.2 mmol/L；三酰甘油(TG)＞1.7 mmol/L；LDL-C＞3.4 mmol/L；高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)＜1.0 mmol/L，男 252 例，女 245 例，平均年龄(66±11)岁。

1.2　仪器与试剂　人血基因组 DNA 提取试剂盒购自天根生化科技(北京)有限公司、人类 SLCO1B1 和 ApoE 基因检测试剂盒购自武汉友芝友医疗科技有限公司及 BIO-RAD CFX-96 实时荧光定量 PCR 仪。

1.3　方法　提取 DNA 及位点检测，按照说明书提取外周静脉血基因组 DNA，采用 PCR-荧光探针法测定 ApoE 基因 ApoE2(526C＞T)、ApoE4(388T＞C)位点和 SLCO1B1 基因 SLCO1B1*1b(388A＞G)、SLCO1B1*5(521T＞C)位点多态性。

1.4　统计学处理　ApoE 和 SLCO1B1 基因型和等位基因频率均应用频率计数法计算。按 ApoE 基因型分为疗效良好组(E2/E2，E2/E3)、疗效正常组(E2/E4，E3/E3)、疗效不良组(E3/E4，E4/E4)，并计算 3 组基因型频率；再将 SLCO1B1 按横纹肌溶解症和肌病风险分为正常风险组(*1a/*1a，*1a/*1b，*1b/*1b)、中度风险组(*1a/*5，*1a/*15，*1b/*15)、高度风险组(*5/*5，*5/*15，*15/*15)，计算出 3 个疗效组间 SLCO1B1 基因型频率和等位基因频率并进行比较及分析。

2　结　　果

2.1　ApoE 和 SLCO1B1 基因型检测结果　使用激发波长 450～490 nm(FAM)和激发波长 515～535 nm(VIC)通道采集多态性 ApoE 和 SLCO1B1 基因扩增荧光信号，使用激发波长 560～590 nm(ROX)通道采集内标基因扩增的荧光信号，ApoE 和 SLCO1B1 的各种基因型判读见表 1、2。

表 1　ApoE 基因型结果判读

APOE 检测基因型	检测位点	
	APOE2	APOE4
E2/E2	526 T/T	388 T/T
E2/E3	526 T/C	388 T/T
E2/E4	526 T/C	388 T/C
E3/E3	526 C/C	388 T/T
E3/E4	526 C/C	388 T/C
E4/E4	526 C/C	388 C/C

2.2　ApoE 和 SLCO1B1 基因型和等位基因频率　ApoE 基因型和等位基因频率：E2/E2 型 1.00%，E2/E3 型 12.47%，E3/E3 型 66.80%，E3/E4 型 16.50%，E2/E4 型 2.01%，E4/E4 型 1.21%；APOE 等位基因频率：E2 型 8.25%，E3 型 81.29%，E4 型 10.46%。见表 3。

SLCO1B1 基因型频率：*1a/*1a 型 6.24%，*1a/*1b 型 30.18%，*1b/*1b 型 42.66%，*1a/*5 型 0.00%，*1a/*15 型 3.02%，*1b/*15 型

16.10%，*5/*5 型 0.00%，*5/*15 型 0.00%，*15/*15 型 1.81%；SLCO1B1 等位基因频率：*1b 型 65.79%，*1a 型 22.84%，*5 型 0.00%，*15 型 11.37%。见表 4。

表 2　SLCO1B1 基因型结果判读

SLCO1B1 检测基因型	检测位点	
	SLCO1B1*1b	SLCO1B1*5
*1a/*1a	388 A/A	521 T/T
*1a/*1b	388 A/G	521 T/T
*1b/*1b	388 G/G	521 T/T
*1a/*5	388 A/A	521 T/C
*1a/*15	388 A/G	521 T/C
*1b/*15	388 G/G	521 T/C
*5/*5	388 A/A	521 C/C
*5/*15	388 A/G	521 C/C
*15/*15	388 G/G	521 C/C

表 3　ApoE 中 526C>T 与 388T>C 频率分布

基因多态性	等位基因	等位基因频率[n(%)]	基因型	基因型频率[n(%)]
526C>T	E2	82(8.25)	E2/E2	5(1.00)
			E2/E3	62(12.47)
	E3	808(81.29)	E3/E3	332(66.80)
			E3/E4	82(16.50)
388T>C	E4	104(10.46)	E2/E4	10(2.01)
			E4/E4	6(1.21)

表 4　SLCO1B1 中 388A>G 与 521T>C 频率分布

基因多态性	等位基因	等位基因频率[n(%)]	基因型	基因型频率[n(%)]
388A>G	*1b	654(65.79)	*1a/*1a	31(6.24)
	*1a	227(22.84)	*1a/*1b	150(30.18)
			*1b/*1b	212(42.66)
			*1a/*5	0(0.00)
521T>C	*5	0(0.00)	*1a/*15	15(3.02)
	*15	113(11.37)	*1b/*15	80(16.10)
			*5/*5	0(0.00)
			*5/*15	0(0.00)
			*15/*15	9(1.81)

2.3　疗效良好组、疗效正常组和疗效不良组中 SLCO1B1 基因型的分布情况　根据 ApoE 基因型的他汀类药物疗效不同将其分为 3 个组，分别为疗效良好组(E2/E2、E2/E3)：*1a/*1a 型 10.45%，*1a/*1b 型 29.85%，*1b/*1b 型 41.79%，*1a/*5 型 0.00%，*1a/*15 型 2.99%，*1b/*15 型14.93%，*5/*5 型 0.00%，*5/*15 型 0.00%，*15/*150.00%；疗效正常组(E2/E4、E3/E3)：*1a/*1a 型 5.85%，*1a/*1b 型 29.24%，*1b/*1b 型 43.86%，*1a/*5 型 0.00%，*1a/*15 型 3.22%，*1b/*15 型 15.50%，*5/*5 型 0.00%，*5/*15 型 0.00%，*15/*152.34%；疗效不良组(E3/E4、E4/E4)：*1a/*1a 型 4.55%，*1a/*1b 型 34.09%，*1b/*1b 型 36.36%，*1a/*5 型 0.00%，*1a/*15 型 4.55%，*1b/*15 型 19.32%，*5/*5 型0.00%，*5/*15 型 0.00%，*15/*15 1.14%。见表 5。

表 5　疗效良好组、疗效正常组和疗效不良组患者中 SLCO1B1 的频率分布[n(%)]

项目	疗效良好组(n=67)	疗效正常组(n=342)	疗效不良组(n=88)
*1a/*1a	7(10.45)	20(5.85)	4(4.55)
*1a/*1b	20(29.85)	100(29.24)	30(34.09)
*1a/*15	2(2.99)	11(3.22)	4(4.55)
*1b/*1b	28(41.79)	150(43.86)	32(36.36)
*1b/*15	10(14.93)	53(15.50)	17(19.32)
*15/*15	0(0.00)	8(2.33)	1(1.13)

3　讨　论

他汀类药物是一线调脂用药，如今得到广泛应用，其降脂疗效及其他效果显著降低了心血管疾病的发生风险。他汀类药物能有效抑制各类胆固醇的合成，特别对降低 LDL-C 水平有良好的效果，还具有改善血管内皮功能、抗血小板聚集、稳定粥样硬化斑块、抑制血栓形成和抑制平滑肌细胞增殖及迁移等其他多效性[2,5]。研究发现，ApoE 基因多态性与他汀类药物疗效具有相关性[6-7]，ApoE4 携带者患冠心病风险较高[8]，且他汀类药物对此类患者往往疗效不佳或无疗效，而 ApoE3 携带者疗效正常，对 ApoE2 携带者的降脂作用最强[9-12]；故本研究中按照 ApoE 基因型分为疗效良好组(E2/E2，E2/E3)、疗效正常组(E2/E4，E3/E3)、疗效不良组(E3/E4，E4/E4)，3 组的比例分别为疗效良好组 13.47%、疗效正常组 68.82%、疗效不良组 17.71%，ApoE 等位基因频率为 E2 8.25%，E3 81.29%，E4 10.46%。ApoE4 等位基因频率为 10.46%，疗效不良组比例为 17.71%，ApoE4 等位基因频率和疗效不良组比例都比较低；ApoE2 和 ApoE3 等位基因频率共 89.54%，疗效良好组和疗效正常组的人数占比 82.29%，这说明重庆地区的高脂血症人群适合使用他汀类药物进行降脂治疗。

近年来，随着他汀类药物的广泛使用，其不良反应也引起了人们的关注[13]，患者服用他汀类药物后部分会出现胃肠道反应、肝功能异常、肌损害等不良反应，肌损害常见表现为无力、肌痛、肌炎，更严重的是

出现横纹肌溶解征,这也是他汀类药物的最严重的不良反应[14-15]。SLCO1C1 基因具有遗传多态性,其中 388A>G,521T>C 是两种常见的单核苷酸多态性,可以形成四种多态性 SLCO1B1 * 1a(388A-521T)、* 1b(388G-521T)、* 5(388A-521T)、* 15(388G-521C)。

SLCO1B1 基因的突变会导致其编码的 OATP1B1 转运蛋白活性减弱[16],表现为肝脏摄取药物能力降低,引起他汀类药物血药浓度上升,增加不良反应的发生风险,尤其 521T>C 和横纹肌溶解和肌病不良反应密切相关[17-21]。* 1a/* 1a 型、* 1a/* 1b 型、* 1b/* 1b 型 3 种基因型为正常风险,比例为 79.08%;* 1a/* 5 型、* 1a/* 15 型、* 1b/* 15 型 3 种基因型为中等风险,比例为 19.12%;* 5/* 5 型、* 5/* 15 型、* 15/* 15 型三种基因型为高度风险,比例为 1.80%;SLCO1B1 等位基因频率:* 1b 65.79%,* 1a 22.84%,* 50.00%,* 1511.37%。正常风险基因型占比很大且高度风险基因型只有 1.80%,SLCO1B1 * 5 和 * 15 等位基因频率仅为 11.37%,可看出重庆地区大多数高脂血症人群使用他汀类药物风险正常,小部分会有中等风险,高等风险极少。

本研究结果表明疗效良好组、正常组和不良组中 SLCO1B1 基因型分布整体均匀,没有显著差别。疗效良好组中 * 1a/* 1a 型、* 1a/* 1b 型、* 1b/* 1b 型 3 种正常风险基因型占 82.09%,* 1a/* 5 型、* 1a/* 15 型、* 1b/* 15 型 3 种中等风险基因型占 17.91%,* 5/* 5 型、* 5/* 15 型、* 15/* 15 型 3 种高度风险基因型占 0%;疗效正常组中正常风险基因型占 78.95%,中等风险基因型占 18.72%,高等风险基因型占 2.33%;疗效不良组中正常风险基因型占 75.00%,中等风险基因型占 23.87%,高等风险基因型仅有一例并占 1.13%。上述研究结果表明重庆地区高脂血症人群使用他汀类药物疗效良好或正常且不良反应正常风险的比例很高,疗效不良且中等风险有 21 例,疗效不良且高等风险仅有 1 例。综上所述,他汀类药物依然是重庆地区高脂血症大多数人群降脂治疗的合理药物,但应综合考虑患者的自身情况和个体化差异来调整用药类型和剂量。

4 结　论

根据重庆地区高脂血症人群中的 APOE 及 SLCO1B1 基因多态性的分布发现,该人群中对他汀类药物代谢正常(E3 携带者)且转运正常(* 1a、* 1b 携带者)的人群占大部分比例;但是代谢慢(E4 携带者)且转运异常(* 5、* 15 携带者)的人群也占了一定比例,表明重庆地区的高血脂人群适合使用他汀类药物进行治疗,可通过基因型别调整药物剂量,以降低不良反应的发生,促进其合理利用。

参考文献

[1] WANG H,NAGHAVI M,ALLEN C,et al. Global,regional,and national life expectancy,all-cause mortality,and cause-specific mortality for 249 causes of death,1980-2015:a systematic analysis for the global burden of disease study 2015[J]. Lancet,2016,388(10053):1459-1544.

[2] BAIGENT C,KEECH A,KEARNEY P M,et al. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment:prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins[J]. Lancet,2005,366(9493):1267-1278.

[3] KEYSER CE,EIJGELSHEIM M,HOFMAN A,et al. Single nucleotide polymorphisms in genes that are associated with a modified response to statin therapy:the Rotterdam Study[J]. Pharma,2011,11(1):72-80.

[4] 陈可冀,刘明. 2013 ACC/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

[5] 赵水平. 冠心病整体防治中他汀类药物的重要地位[J]. 中华心血管病杂志,2004,32(4):379-381.

[6] SORTICA V A,FIEGENBAUM M,LIMA L O,et al. SLCO1B1 gene variability influences lipid-lowering efficacyon simvastatin therapy in Southern Brazilians[J]. Clin Chem Lab Med,2012,50(3):441-448.

[7] 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,2015,20(5):486-491.

[8] 王瑾,陈韬,刘连,等. ApoE 和 SLCO1B1 基因多态性与冠心病的相关性[J]. 心脏杂志,2018,30(2):150-153.

[9] HATTERS D M,PETERS-LIBEU C A,WEISGRABER K H. Apolipoprotein E structure:insights into function[J]. Trends Biochem Sci,2006,31(8):445-454.

[10] 袁钊,温金华,熊玉卿. 基因组学相关基因遗传多态性对他汀类药物代谢、转运及药效的影响[J]. 中国医院药学杂志,2012,32(5):371-375.

[11] 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):129-132.

[12] UTERMAN G,STEREENMETZ A,WEBER W. Genetic control of human apolipoprotein E Polymor-phism:comparison of one and two dimensional techniques of isoprotein analysis[J]. Hum Genet,1982,60(1):344.

[13] 温晓娜. 他汀类药物不良反应分析[J]. 中国医药导刊,2011,13(1):128-129.

[14] HSIANG B,ZHU Y,WANG Z,et al. A novel human hepatic organic anion transporting polypeptide(OATP2). Identification of a liver-specific human organic anion transporting polypeptide and identification of rat and human hydroxymethylgiutaryl-CoA reductase inhibitor transporters[J]. Biol Chem,1999,274(52):37161-37168.

[15] MARIANO A,CHRISTIAN C,HERNAN C,et al. Pharmacogenomics and adverse drug reactions:

(下转第 1758 页)

4 结　论

血清 2-ME 水平降低可能会导致子痫前期发生，通过检测子痫前期患者血清 2-ME 水平与健康孕妇血清 2-ME 水平，及时掌握病情严重程度，可能对指导延长孕周，适时终止妊娠，达到降低子痫前期母儿相关并发症的发生率、改善孕妇和胎儿的不良结局有一定作用。

参考文献

[1] KANASAKI K, PALMSTEN K, SUGIMOTO H, et al. Deficiency in catechol-O-methyltransferase and 2-methoxyoestradiol is associated with pre-eclampsia[J]. Nature, 2008, 453(7198): 1112-1117.

[2] SHEN Z J, WU Y M, CHEN X, et al. Decreased maternal serum 2-methoxyestradiol levels are associated with the development of preeclampsia[J]. Cell Physiol Biochem, 2014, 34(6): 2189-2199.

[3] PERTEGAL M, FENOY F J, BONACASA B, et al. 2-methoxyestradiol plasma levels are associated with clinical severity indices and biomarkers of preeclampsia[J]. Reprod Sci, 2015, 22(2): 198-206.

[4] WANTANIA J, ATTAMIMI A, SISWISHANTO R. A comparison of 2-Methoxyestradiol value in women with severe preeclampsia versus normotensive pregnancy[J]. J Clin Diagn Res, 2017, 11(3): 35-38.

[5] PEREZ-SEPULVEDA A, JOSE TORRES M, VALENZUELA F J, et al. Low 2-methoxyestradiol levels at the first trimester of pregnancy are associated with the development of pre-eclampsia[J]. Prenat Diagn, 2012, 32(11): 1053-1058.

[6] PALMER K, SAGLAM B, WHITEHEAD C, et al. Severe early-onset preeclampsia is not associated with a change in placental catechol O-methyltransferase (COMT) expression[J]. Am J Pathol, 2011, 178(6): 2484-2488.

[7] 黄丽琼，张元珍. 晚发型子痫前期患者血清. 尿液 2-甲氧雌二醇水平及胎盘 COMT 蛋白表达及意义[J]. 山东医药，2015，32(55)：70-71.

[8] KINNEY M V, LAWN J E, HOWSON C P, et al. 15 Million preterm births annually: what has changed this year? [J]. Reprod Health, 2012, 9(11): 28-31.

[9] LIU L, JOHNSON H L, COUSENS S, et al. Global, regional, and National causes of child mortality: an updated systematic analysis for 2010 with time trends since 2000 [J]. Lancet, 2012, 379(9832): 2151-2161.

[10] WALKER J J. Pre-eclampsia[J]. Lancet, 2000, 356(9237): 1260-1265.

[11] DUBEY R K, IMTHURN B, JACKSON E K. 2-Methoxyestradiol: a potential treatment for multiple proliferative disorders[J]. Endocrinology, 2007, 148(9): 4125-4127.

[12] LEE S B, WONG A P, KANASAKI K, et al. Preeclampsia: 2-methoxyestradiol induces cytotrophoblast invasion and vascular development specifically under hypoxic conditions[J]. Am J Pathol, 2010, 176(2): 710-720.

[13] BARCHIESI F, LUCCHINETTI E, ZAUGG M, et al. Candidate genes and mechanisms for 2-methoxyestradiol-mediated vasoprotection[J]. Hypertension, 2010, 56(5): 964-972.

[14] GUI Y, ZHENG X L, ZHENG J, et al. Inhibition of rat aortic smooth muscle contraction by 2-methoxyestradiol [J]. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 2008, 295(5): 1935-1942.

[15] UEKI N, KANASAKI K, KANASAKI M, et al. Catechol-O-Methyltransferase deficiency leads to hypersensitivity of the pressor response against angiotensin Ⅱ[J]. Hypertension, 2017, 69(6): 1156-1164.

[16] PEREZ-SEPULVEDA A, ESPAÑA-PERROT P P, NORWITZ E R, et al. Metabolic pathways involved in 2-methoxyestradiol synthesis and their role in preeclampsia [J]. Reprod Sci, 2013, 20(9): 1020-1029.

(2019-01-04　修回日期：2019-03-12)

(上接第 1753 页)

the case of statins[J]. Expert Opinion Pharmacother, 2011, 12(1): 1499-1509.

[16] 王晶，郭成贤，阳国平，等. 有机阴离子转运多肽 1B1 遗传多态性与个体化用药[J]. 中国临床药理学与治疗学，2015，20(12)：1426-1433.

[17] 王仲朝，李军，刘龙梅，等. SLCO1B1/ApoE 基因多态性与瑞舒伐他汀疗效及安全性的相关性研究[J]. 国际生物医学工程杂志，2016，39(6)：358-361.

[18] RODRIGUES A C, PERIN P M, PURIM S G, et al. Pharmacogenetics of OATP transporters reveals that SLCO1B1 c. 388A ＞G variant is determinant of increased atorvastatin response[J]. Int J Mol Sci, 2011, 12(9): 5815-5827.

[19] LINK E, PARISH S, ARMITAGE J, et al. SLCO1B1 variants and statin-induced myopathy: a genomewide study [J]. N Engl J Med, 2008, 359(8): 789-799.

[20] 隋双明，温金华，李新华，等. OATP1B1 基因位点 521T→C 的突变对瑞舒伐他汀在中国健康人体内药代动力学特征的影响[J]. 药学学报，2011，46(6)：695-700.

[21] NIEMI M, PASANEN M K, NEUVONEN P J. SLCO1B1 polymorphism and sex affect the pharmacokinetics of pravastatin but not fluvastatin[J]. Clin Pharmacol Ther, 2006, 80(1): 356-366.

(2019-01-08　修回日期：2019-03-16)