

论著 • 临床研究

早发型重度子痫前期患者血清 2-ME 水平和胎盘 COMT 表达及其意义^{*}

黄丽琼¹, 郑 波^{1△}, 张元珍²

(1. 咸宁市中心医院湖北科技学院附属第一医院妇产科, 湖北咸宁 437000;

2. 武汉大学中南医院妇产科, 湖北武汉 430071)

摘要:目的 观察早发型重度子痫前期患者血清中 2-甲氧雌二醇(2-ME)水平和胎盘组织儿茶酚-O-甲基转移酶(COMT)蛋白表达变化及其临床意义。方法 选取孕周为 28~34 周早发型重度子痫前期单胎孕妇 25 例;随机选取同期健康对照组 25 例,标准为孕周小于 34 周早发的单胎健康孕妇。收集两组年龄、孕周、孕产次、孕前体质量指数、采血日体质量指数、收缩压、舒张压、分娩孕周、期待治疗时间临床资料。采用酶联免疫吸附法检测两组孕妇血清 2-ME 水平,分析 2-ME 与临床指标的相关性。免疫组化检测两组胎盘组织中 COMT 的表达,逆转录-聚合酶链反应(RT-PCR)和蛋白质印迹法(Western Blot)法分别检测胎盘组织中 COMT mRNA 和蛋白的表达。结果 早发型重度子痫前期(EOSPE)组血清 2-ME 水平为(525.3±172.6)pg/mL,健康对照(NP)组为(705.9±157.4)pg/mL,EOSPE 组血清 2-ME 水平低于 NP 组,差异有统计学意义($P<0.05$);2-ME 水平与收缩压呈负相关($r=-0.648, P<0.05$);与期待治疗时间呈正相关($r=0.694, P<0.05$)。两组孕妇胎盘组织中均有 COMT 表达,EOSPE 组 COMT mRNA 相对表达量(0.447±0.152)与 NP 组 COMT mRNA 相对表达量(0.467±0.151)比较,差异无统计学意义($P>0.05$);EOSPE 组胎盘组织中 COMT 蛋白相对表达量(0.8916±0.1020)与 NP 组(0.9240±0.1587)比较差异无统计学意义($P>0.05$)。结论 早发型重度子痫前期患者血清 2-ME 水平降低,并与病情严重程度相关;胎盘 COMT 表达无明显变化。提示 2-ME 水平降低可能会导致子痫前期发生及发展,但与胎盘 COMT 表达无关。

关键词:子痫前期; 早发型; 2-甲氧雌二醇; 儿茶酚-O-甲基转移酶

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2019.14.022

中图法分类号:R714.244

文章编号:1673-4130(2019)14-1754-05

文献标识码:A

Serum 2-Methoxyoestradiol levels and placental catechol-O-methyltransferase expression in early-onset severe pre-eclampsia and its significances^{*}

HUANG Liqiong¹, ZHENG Bo^{1△}, ZHANG Yuanzhen²

(1. Department of Gynaecology and Obstetrics, XianNing Central Hospital, the First Affiliated Hospital of Hubei University of Science and Technology, Xianning, Hubei 437000, China;

2. Department of Gynaecology and Obstetrics, Zhongnan Hospital of Wuhan University, Wuhan, Hubei 430071, China)

Abstract: Objective To observe the levels of 2-methoxyestradiol (2-ME) in the serum and the protein expression changes and clinical significances of catechol-O-methyltransferase (COMT) in placenta tissue of patients with early-onset severe preeclampsia. **Methods** 25 cases with early-onset severe preeclampsia patients were selected (EOSPE group), who were singleton pregnancy and the gestational weeks were more than 28 weeks but less than 34 weeks; 25 cases of healthy pregnant women were randomly selected as the normal control group (NP group), who were singleton pregnancy with gestational weeks less than 34 weeks and premature birth. The related clinical data were collected for a statistical analysis, such as age of the patients, gestational weeks, the gravidity and parity history, BMI before the pregnancy, BMI on the blood collection day, systolic blood pressure, diastolic blood pressure, gestational age, and expectant treatment time. The 2-ME levels in the serum of two groups were detected by ELISA, and the correlation between the 2-ME and clinical indicators was analyzed. The expression levels of catecholamine-o-methyltransferase (COMT) in placenta tissue of two

^{*} 基金项目:咸宁市科技局自然科学基金项目(201638)。

作者简介:黄丽琼,女,副主任医师,主要从事围产医学研究。△ 通信作者,E-mail:1820953032@qq.com。

本文引用格式:黄丽琼,郑波,张元珍.早发型重度子痫前期患者血清 2-ME 水平和胎盘 COMT 表达及其意义[J].国际检验医学杂志,2019,40(14):1754-1758.

groups were detected by the immunohistochemistry. The expression levels of COMT mRNA and protein in placenta tissue of two groups were separately detected by the methods of RT-PCR and Western Blot.

Results The 2-ME level of pregnancy serum in the EOSPE group was (525.3 ± 172.6) pg/mL, and the NP group was (705.9 ± 157.4) pg/mL; The 2-ME level of pregnancy serum in EOSPE group was lower than those in NP group, and the differences were statistically significant ($P < 0.05$). There was a negative correlation between the 2-ME level and systolic blood pressure ($r = -0.648, P < 0.05$); There was a positive correlation between the 2-ME level and the expectant treatment time ($r = 0.694, P < 0.05$). COMT expression was found in the placental tissues of pregnant women in the two groups. The relative expression of COMT mRNA in the EOSPE group (0.447 ± 0.152) was compared with that in the NP group (0.467 ± 0.151), but there was no significant difference ($P > 0.05$). The relative expression of COMT protein in the placental tissues of pregnant women in the EOSPE group (0.8916 ± 0.1020) was compared with that in the NP group (0.9240 ± 0.1587), but the difference was not statistically significant ($P > 0.05$).

Conclusion The expression level of 2-ME in the serum of the early-onset severe preeclampsia pregnant women reduced, which is related to the severity of the disease. However, the expression of COMT in placenta tissue of the early-onset severe preeclampsia pregnant women is no obvious changes. It is suggested that the decrease of 2-ME level may lead to the occurrence and development of preeclampsia, but it has nothing to do with the expression of COMT in placenta.

Key words: preeclampsia; early-onset; 2-methoxyestradiol; catechol-O-methyltransferase

子痫前期(子痫前期)是妊娠期特有的多器官多系统疾病, 母儿并发症多, 病死率高, 其发病机制至今仍未明确, 目前采用的治疗方式仍然是终止妊娠。2-甲氧雌二醇(2-ME)是 17β 雌二醇经细胞色素 P450 (CYP450) 羟基化然后由 COMT 甲基化生成的代谢产物。2008 年 KANASAKI 等^[1]首次发现子痫前期患者体内 2-ME 水平降低, 敲除 COMT 基因的小鼠可出现子痫前期症状, 并能通过补充 2-ME 得以改善。虽然此后, 不断有学者进行 2-ME/COMT 与子痫前期关系的研究^[2-4], 但有关早发型子痫前期的研究罕见, 而且 COMT 与子痫前期关系结论也不一致^[5-6]。本课题组在前期实验中发现晚发型子痫前期患者血清 2-ME 水平升高, 胎盘 COMT 蛋白表达无明显变化^[7]。这一结论在早发型子痫前期患者中是否一致? 为此设计此项研究来探讨 2-M/COMT 与早发型重度子痫前期的关系。

1 资料与方法

1.1 一般资料 子痫前期的划分标准按照中华医学会颁发的《妊娠期高血压疾病诊治指南(2012 版)》执行, 收集 25 例 2014 年 3 月至 2017 年 3 月期间咸宁市中心医院妇产科收治的早发型重度子痫前期病例(孕周为 28~34 周, EOSPE 组), 随机选取同期健康对照组(NP 组)25 例, 标准为孕周小于 34 周早产的单胎健康孕妇。收集包括孕妇年龄、孕产次、分娩孕周、体质质量指数(BMI)、期待治疗时间、收缩压和舒张压的临床基本资料。研究已得到入组的健康孕妇与子痫患者的同意并签署知情同意书, 且课题研究通过咸宁市中心医院医学伦理委员会批准。

1.2 血清 2-ME 水平检测 采用酶联免疫吸附法(ELISA)检测血清 2-ME 水平。乙二胺四乙酸(EDTA)抗凝管采集两组患者外周肘静脉血 10 mL, 室温

直立静置半小时后, 以 1 000 r/min 离心 15 min 吸取上层血清样本, -80°C 超低温保存待用。根据 2-ME ELISA 试剂盒(润裕生物, 上海)说明书同批次检测血清 2-ME 水平, 保证批差异小于 5%。

1.3 胎盘 COMT 表达 分娩后 10 min 内, 无菌状态下以无菌剪刀剪取 2 块约 $1\text{ cm} \times 1\text{ cm} \times 1\text{ cm}$ 大小的胎盘绒毛膜组织, 取材时注意避开胎盘中央母体面的出血、坏死或钙化的区域。并立即用 PBS 磷酸缓冲液(PH 7.2)漂洗组织标本 2 次。其中一块组织样本以石蜡包埋处理, 以用于后期免疫组化(IHC)检测 COMT 表达; 另一块直接液氮冷冻保存, 用于提取 mRNA 与蛋白样本。注意给标本进行编号区分。

1.3.1 逆转录-聚合酶链反应(RT-PCR)检测胎盘中 COMT mRNA 按 Trizol 说明书提取总 RNA, 反转录合成 cDNA, 再使用实时荧光定量 PCR 仪(ABI7300 型), 引物见表 1, 进行 PCR 扩增, 采用 $2^{-\Delta\Delta\text{Ct}}$ 法对结果进行分析。以 3-磷酸甘油醛脱氢酶(GAPDH)为内参。

1.3.2 胎盘 COMT 蛋白检测方法

1.3.2.1 免疫组化检测 胎盘组织块脱蜡后, 滴加 1% 双氧水(H_2O_2) 5% 牛血清白蛋白封闭液, 室温 10 min。抗原修复后封闭 30 min, 加一抗 4°C 过夜, 加二抗孵育 30 min, DAB 染色液显色苏木精复染, 蒸馏水冲洗切片后, 按病理标本处理标准进行乙醇梯度脱水后, 以二甲苯透明切片, 并用中性树脂进行永久封片后, 置于光学显微镜下观察胎盘组织 COMT 蛋白免疫染色, 定义将细胞质与/或细胞核染成棕黄色颗粒为阳性染色。

1.3.2.2 采用蛋白质印迹法(Western Blot)法 取适量的胎盘组织块, 蛋白提取液, 待组织充分裂解后, 采用 BCA 试剂盒进行蛋白定量。每泳道上样 50 μg ,

十二烷基硫酸钠-聚丙烯酰胺凝胶电泳,蛋白电泳后以 PVDF 膜进行转膜 45~60 min,转膜结束后 5%脱脂奶粉封闭膜 1 h,将相应 COMT 一抗按 1:1 000 稀释后,4 ℃孵育 PVDF 膜过夜,PBS 缓冲液冲洗膜后,带辣根过氧化物酶标记的二抗(稀释 1:2 000)孵育 1~2 h,PBS 缓冲液冲洗膜后,在膜上滴加几滴 ECL 化学发光底物,放入凝胶成像系统进行曝光显影,采用相应内参灰度值作为对照,对蛋白条带进行相对定量分析。

1.4 统计学处理 采用 SPSS20.0 统计软件进行分析。以 $\bar{x} \pm s$ 表示计量资料,两组间独立比较采用均数 t 检验;采用非参数秩和检验比较免疫组化染色结果;等级相关检验采用子痫前期 Pearson 分析。 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

表 1 RT-PCR 引物及序列		
基因名称	5'-3'序列	产物长度(bp)
COMT	正向:CGG AAG CGC CCT CCT AAT C	242
	反向:CCT CCG GCA TCT TCA AAG CA	
GAPDH	正向:AAT GGG CAG CCG TTA GGA AA	168
	反向:GCG CCC AAT ACG ACC AAA TC	

2 结 果

2.1 研究对象的临床资料 两组患者年龄、孕产次、孕周、孕前 BMI 比较差异均无统计学意义($P > 0.05$),提示研究背景一致性;采血日 BMI、收缩压、舒张压两两比较,差异有统计学意义($P < 0.05$)。分娩孕周、期待治疗时间在 EOSPE 组和 NP 组之间比较差异无统计学意义($P > 0.05$),见表 2。

2.2 两组血清 2-ME 水平比较 EOSPE 组孕妇血清 2-ME 水平为(525.3 ± 172.6)pg/mL,NP 组孕妇血清 2-ME 水平为(705.9 ± 157.4)pg/mL,差异有统计学意义($P < 0.05$),见表 2,提示早发型重度子痫前期孕妇血清中 2-ME 水平比健康孕妇降低。

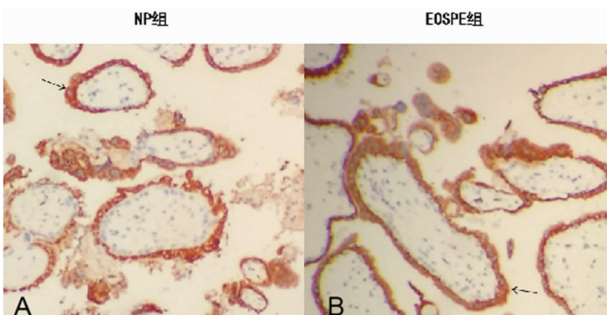
表 2 两组孕妇临床资料比较($\bar{x} \pm s$)		
项目	NP 组($n=25$)	EOSPE 组($n=25$)
年龄(岁)	29.50±4.90	29.60±5.00
孕(次)	2.44±1.19	2.44±0.96
产(次)	1.56±0.65	1.48±0.59
孕前 BMI(Kg/m ²)	22.50±4.20	23.30±4.50
采血日 BMI(Kg/m ²)	24.90±2.00	28.50±2.20*
采血孕周(周)	32.00±1.66	31.10±1.66
分娩孕周(周)	32.85±1.47	32.16±1.80
期待治疗时间(d)	4.92±4.80	6.72±3.58
收缩压(mm Hg)	115.00±10.60	165.90±9.30*
舒张压(mm Hg)	74.80±6.30	112.70±8.40*
血清 2-ME(pg/mL)	705.90±157.40	525.30±172.60*

注:与 NP 组比较,* $P < 0.05$

2.3 两组胎盘 COMT 的表达比较

2.3.1 RT-PCR 法检测胎盘 COMT mRNA 的表达水平 EOSPE 组孕妇胎盘组织中 COMT mRNA 相对表达量为(0.447 ± 0.152),NP 组孕妇胎盘组织中 COMT mRNA 相对表达量为(0.467 ± 0.151),差异无统计学意义($P = 0.678$)。

2.3.2 免疫组化检测胎盘 COMT 蛋白表达 两组孕妇胎盘组织中均有 COMT 表达,COMT 表达定位在合体滋养细胞,见图 1 箭头所指,表达结果均为阳性。



注:A 为 NP 组,B 为 EOSPE 组

图 1 免疫组化检测两组胎盘 COMT 的表达情况($\times 200$)

2.3.3 Western Blot 检测胎盘 COMT 的表达 COMT 有两种蛋白亚型,根据蛋白定位分为胞浆型(S-COMT)和膜结合型(MB-COMT),胎盘 COMT 活性以 S-COMT 为主。EOSPE 组孕妇胎盘组织中 COMT 蛋白相对表达量(0.8916 ± 0.1020),NP 组孕妇胎盘组织中 COMT 蛋白相对表达量(0.9240 ± 0.1587),差异无统计学意义($P = 0.422$),见图 2。

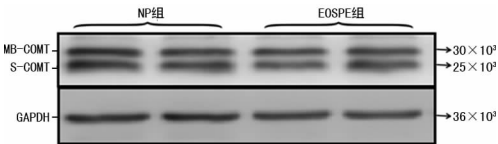


图 2 两组孕妇胎盘组织中 COMT 蛋白相对表达量

2.4 EOSPE 组血清 2-ME 与临床资料的相关性分析

EOSPE 组血清 2-ME 与临床指标进行相关性分析并做出散点图,其中 EOSPE 组 2-ME 水平与收缩压呈负相关($r = -0.648, P < 0.05$);与期待治疗时间呈正相关($r = 0.694, P < 0.05$)。见表 3、图 3、4。

表 3 EOSPE 组血清 2-ME 与临床指标的相关性分析

临床指标	<i>n</i>	<i>r</i>	<i>P</i>
年龄	25	0.241	0.246
孕前 BMI	25	-0.278	0.185
采血日 BMI	25	-0.294	0.153
收缩压	25	-0.648	0.000
舒张压	25	-0.500	0.011
期待治疗时间	25	0.694	0.000

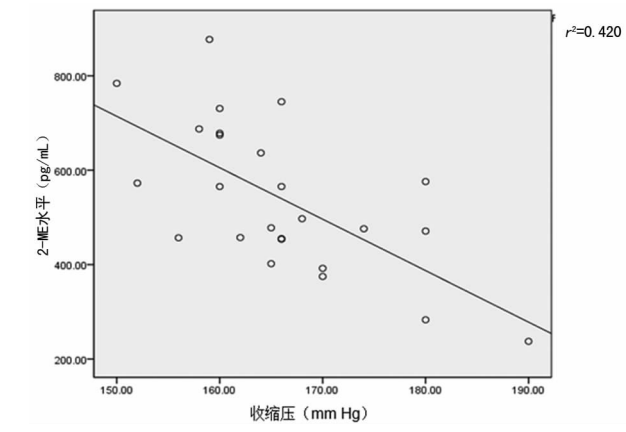


图 3 血清 2-ME 与收缩压相关性散点图

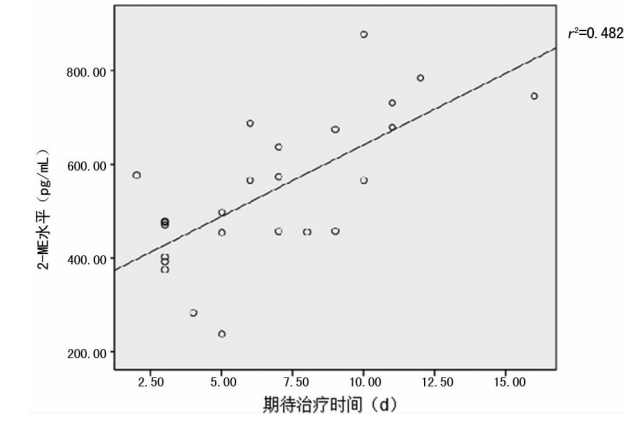


图 4 血清 2-ME 与期待治疗时间相关性散点图

3 讨 论

子痫前期是严重危害母婴健康的妊娠期并发症。世界卫生组织 (WHO) 年报显示,全世界每年大约有 1 500 万例早产儿,其中约有 20% 与子痫前期有关^[8-9]。在经济欠发达国家,子痫前期发病率和因子痫前期导致的孕妇病死率和新生儿早产率是经济发达国家的 20 倍以上^[10]。早发型子痫前期的发病早,母体病情发展迅速,疾病的进展期也不容易预判,且并发症重,目前临床的最佳治疗方法就是适时终止妊娠。因此能够预测病情发展,恰当的延长孕周,选择最佳的终止妊娠时机,对改善孕妇和胎儿的不良结局有着关键作用。

2-ME 是 17 β 雌二醇在体内经 COMT 甲基化的生物活性代谢产物。曾有国外学者研究发现,重度子痫前期孕妇血清 2-ME 水平 (982 pg/mL, 3 nmol/L),与轻度子痫前期 (1 813 pg/mL, 6 nmol/L) 和正常足月孕妇 (2 186 pg/mL, 7 nmol/L) 比较明显降低,这与本研究结论基本一致^[11]。此外,还有研究发现:在孕 11~14 周,血清 2-ME 水平低的孕妇 (1.9×2 pg/mL, 0.006 nmol/L) 比健康孕妇 (61.7×27 pg/mL, 0.204 nmol/L) 更容易发展为子痫前期^[5]。上述数据表明,妊娠早期血清 2-ME 水平低可能与妊娠后期发展为子痫前期有关。LEE 等研究者^[12] 发现在 2.5% 的低氧环境下,2-ME 能诱导胎盘滋养细胞分化成侵

袭表型,从而更有效地促使细胞浸润生长。滋养层细胞成功入侵,其中低氧环境是重要因素之一,但并非唯一的因素。2-ME 可以通过保护母体血管功能、诱导滋养细胞侵袭表型分化、维持胎盘滋养细胞正常浸润生长,从而达到预防子痫前期发生。本研究发现,EOSPE 组患者血清 2-ME 水平和收缩压呈负相关 ($r = -0.648, P < 0.05$),但 NP 组中血清 2-ME 水平和收缩压未发现具有相关性。虽然 EOSPE 组患者血清 2-ME 水平低,与病情程度具有一定的相关性,而且有证据证明 2-ME 可以抑制心血管平滑肌收缩、生长,防止血管动脉粥样硬化并维持心血管功能有相当大的作用^[13],还有实验发现 2-ME 能防止鼠大动脉平滑肌收缩^[14]。以上证据均显示 2-ME 通过对心血管平滑肌抑制、对内皮细胞功能影响,帮助孕妇维持心血管功能和血压稳定。

在保证子痫前期孕妇和围产儿安全的前提下,对无严重并发症的早发型重度子痫前期缓和采取保守治疗 (又称期待疗法),可适当延长孕周,减少因胎儿不成熟而致围产儿死亡,降低患者严重并发症发生率。保守治疗需要对患者和胎儿的严密监护,虽然延长了孕周,但由于此类病情发展迅猛,严重的并发症不但会导致孕产妇器官功能损害,反而增加了围产儿患病率、病死率。本课题组研究孕妇血清 2-ME 水平与保守治疗 (期待疗法) 时间呈正相关 ($r = 0.694, P < 0.05$),提示低 2-ME 水平的早发型子痫前期患者延长孕周时间有限,需根据病情变化,适时终止妊娠。

COMT 是雌二醇、儿茶酚胺降解的关键酶,广泛存在于人体各个器官,在孕妇胎盘、肝脏、脑组织中含量大。COMT 根据蛋白定位分为胞浆型 (S-COMT) 和膜结合型 (MB-COMT) 两种蛋白亚型,孕妇胎盘 COMT 以胞浆型为主。2008 年 KANASAKI 等^[1] 通过实验敲除小鼠 COMT 基因,成功制造子痫前期小鼠模型。这些 COMT 基因敲除小鼠给予 2-ME 灌胃,子痫前期症状得到较大改善。LEE 等^[12] 发现在 3 例重度子痫前期患者胎盘中发现 COMT 表达降低,与 KANASAKI^[1] 结论一致。2017 年的一项动物实验研究发现 COMT 缺乏可诱发高血压,机制可能与其促进机体对血管紧张素 II 敏感性有关;而 2-ME 可通过弥补 COMT 缺乏来改善血压紊乱^[15]。这些研究结果似乎证明了胎盘中 COMT 的活性与子痫前期发病关系密切,但这些研究从统计学意义上来说,病例数非常有限。本实验中亦未发现 COMT 在 2 组孕妇体内存在差异。因此提示 2-ME 在子痫前期孕妇体内水平降低原因可能不一定是 COMT 酶水平降低和/或活性减少;亦有可能其他代谢途径的异常导致,比如 S-腺苷蛋氨酸的生物利用度降低或 17 β -雌二醇生物利用度下降等^[16]。由以推测相对于 COMT,2-ME 可能对促进母体妊娠期胎盘正常发育及保护血管内皮功能有更积极的作用。

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)