

· 实验研究 ·

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2018.19.003

有机阴离子转运多肽 OATP1B1 基因多态性与瑞格列奈 药物疗效的相关性研究*

何新苗,赵福兰,姚 飞,傅存冀,马晓丽[△]

(新疆维吾尔自治区乌鲁木齐市第一人民医院,新疆 乌鲁木齐 830002)

摘要:目的 探讨有机阴离子转运多肽 OATP1B1 基因多态性与瑞格列奈药物疗效的相关性。方法 筛选医院 2014 年 3 月至 2016 年 3 月收治的 2 型糖尿病患者 45 例,入组患者均常规口服瑞格列奈片 3 个月,检测 OATP1B1 OATP1B1 388A>G(rs2306282),OATP1B1 521T>C(rs41409056)多态性及治疗前后糖、脂代谢相关指标变化。结果 A、G 等位基因频率分别为 67.78% 和 32.22%;T、C 等位基因频率分别为 84.44% 和 15.56%,不符合 Hardy-Weinberg 平衡定律,仅分析 OATP1B1 388A>G 与瑞格列奈药物疗效的相关性。使用瑞格列奈药物治疗后,AA、AG、GG 3 组进行对比分析,AA 组空腹血糖(FBG)和糖化血红蛋白(HbA_{1c})均有显著改善($P<0.05$),AG 组仅有 HbA_{1c} 显著改善($P<0.05$),GG 组 FBG 等相关指标均无显著改善($P>0.05$);治疗后,GG 组总胆固醇(TG)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)改善最显著,且优于其他组($P<0.05$)。结论 OATP1B1 OATP1B1 388A>G(rs2306282)位点变异与瑞格列奈药物治疗 2 型糖尿病的疗效无明显相关性,但其位点变异与脂代谢指标变化相关,其中 GG 组脂代谢指标下降最显著。

关键词:OATP1B1;SLCO1B1;基因多态性;瑞格列奈;2 型糖尿病;疗效

中图分类号:R965;R977.1*5

文献标识码:A

文章编号:1006-4931(2018)19-0007-04

Correlation Between Gene Polymorphism of Organic Anion Transport Polypeptide OATP1B1 and Drug Efficacy of Repaglinide

He Xinmiao, Zhao Fulan, Yao Fei, Fu Cunji, Ma Xiaoli

(Urumqi City First People's Hospital, Urumqi, Xinjiang, China 830002)

Abstract: Objective To investigate the correlation between gene polymorphism of organic anion transporter polypeptide(OATP1B1) and

*基金项目:新疆乌鲁木齐市科学计划项目[Y141310041];新疆乌鲁木齐市卫生局科学计划项目[201433]。

第一作者:何新苗,女,硕士研究生,副主任药师,研究方向为药理学,(电子信箱)1399224239@qq.com。

[△]通信作者:马晓丽,硕士研究生导师,副教授,研究方向为药理学,(电子信箱)mxl108@sohu.com。

所测指标并不能解释或不能完全解释中医证候的变化。因此,建立或有效反映生物表征的动物模型,使中医临床研究和病理学研究紧密结合起来,可促进中医证-证研究的快速发展。

牛磺酸是一种特殊的氨基酸,为含硫氨基酸,也存在于动物体内,具有多种药理学活性,具有自由基清除剂作用,在维持正常眼功能方面发挥着重要作用,牛磺酸缺乏可使视网膜产生病理改变,甚至导致失明。

本研究结果显示,复方牛磺酸滴眼液可明显改善小鼠肠系膜微循环作用,对大鼠具有明显的抗眼过敏作用,且与蔡扑维滴眼液的作用较接近,表明复方牛磺酸滴眼液具有改善局部微循环和抗眼过敏作用。

参考文献:

- [1] 李金芳,周荫庄,屠淑洁.牛磺酸对细胞的保护功能[J].首都师范大学学报(自然科学版),2006,27(1):63-66.
- [2] 康漫天,黄国荣,韦 娜,等.牛磺酸及微量营养素对人体视觉功能的影响[J].营养学报,2000,22(3):228-231.
- [3] 吴 盛,吴至凤.视疲劳研究概述[J].赣南医学院学报,2007,27(3):480-482.

- [4] 王丽娟,王 勇.牛磺酸药理作用的研究进展[J].天津药学,2004,16(5):46-48.
- [5] 金亚丽,李德平.牛磺酸的药理研究及临床应用[J].南京部队医药,2000,2(3):80.
- [6] 孟保华,孟宪丽,刘韵璐,等.独一味对小鼠肠系膜微循环的影响[J].中药药理与临床,2009,25(2):84-85.
- [7] 董兴高.牛王刺对小鼠肠系膜微循环的影响[J].中国民族民间医药,2012,21(12):36-37.
- [8] 莫小林,陈金月,周 芳,等.疏血通脉胶囊对小鼠肠系膜微循环的影响[J].甘肃中医学院学报,2012,29(3):4-6.
- [9] 胡彦武.单味中药抗敏药理作用的研究进展[J].食品与药品,2005,7(7A):20-22.
- [10] 张 洋.利巴韦林眼用凝胶剂刺激性试验和过敏性实验研究[J].哈尔滨医药,2007,27(2):42-43.
- [11] 谢雷克,张俊杰,李润婷,等.复方牛磺酸滴眼剂抗过敏作用研究[J].中国医院药学杂志,1998,18(9):409-411.
- [12] 张 伟,陈翠真.牛磺酸防治白内障的实验研究[J].国外医学(眼科分册),1995,19(5):293.
- [13] 陈 奇.中药药理研究方法学[M].北京:人民卫生出版社,1993:53-54.

(收稿日期:2017-12-28;修回日期:2018-03-13)

drug efficacy of repaglinide. **Methods** Totally 45 patients with type 2 diabetes mellitus(T2DM) admitted to our hospital from March 2014 to March 2016 were selected and routinely treated with oral Repaglinide Tablets for 3 months, the polymorphisms of OATP1B1 OATP1B1 388A > G(rs2306282), OATP1B1 521T > C(rs41409056) and the related indicators of glucose and lipid metabolism were detected before and after treatment. **Results** The A and G alleles frequencies were 67.78% and 32.22%, the T and C alleles frequencies were 84.44% and 15.56%, which did not meet the Hardy - Weinberg equilibrium law. Therefore this study only analyzed the correlation between OATP1B1 388A > G and drug efficacy of repaglinide. After treatment with repaglinide, the AA, AG and GG three groups were compared and analyzed, and the results showed that the levels of FBG and HbA_{1c} in the AA group were significantly improved ($P < 0.05$), the level of HbA_{1c} in the AG group was significantly improved ($P < 0.05$), there was no significant improvement in the levels of related indicators of FBG in the GG group ($P > 0.05$). After treatment, the levels of TG, HDL - C and LDL - C in the GG group were significantly improved, and the improvement in the GG group was better than that in the other two groups ($P < 0.05$). **Conclusion** Variation of OATP1B1 OATP1B1 388A > G(rs2306282) locus has no significant correlation with the efficacy of repaglinide in the treatment of T2DM, but the locus variation is related to the changes of lipid metabolism indexes, and the lipid metabolism indexes are decreased most significantly in the GG group.

Key words: OATP1B1; SLC01B1; gene polymorphism; repaglinide; type 2 diabetes; curative effect

瑞格列奈是较有效的餐时血糖调节剂,可有效抑制胰腺 β 细胞三磷酸腺苷(ATP)敏感的钾通道,恢复胰岛素早期分泌的时相,有效减少就餐时的血糖高峰值^[1],起效快,半衰期短,不良反应少,广泛用于治疗2型糖尿病(T2DM)。瑞格列奈在治疗T2DM过程中疗效常出现较大的个体差异,倍受关注。有机阴离子转运多肽OATP1B1是特异性分布于肝细胞基底膜上的转运蛋白,瑞格列奈主要通过其转运。瑞格列奈口服后被迅速吸收并消除,在消除过程中OATP1B1对药物的转运作用是肝细胞摄取药物的关键^[2]。有研究表明,OATP1B1的单核苷酸多态性(SNPs)影响瑞格列奈的药物浓度,可能是造成瑞格列奈疗效和不良反应个体差异的部分原因^[3]。本研究选取OATP1B1 388A > G及521T > C 2个位点探讨其与瑞格列奈药物疗效的相关性,旨在提高药物治疗的疗效和安全性,为临床个体化合理用药提供参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料

纳入标准:确诊为T2DM且未服用任何降糖药物;若已接受过T2DM药物治疗者经过5~7个药物半衰期后;年龄25~70岁;体质指数(BMI)18.5~30 kg/m²;无胰岛素使用史;本研究方案经医院医学伦理委员会批准,患者知情且自愿签署同意书。

排除标准:CYP2C8, CYP3A4和OATP1B1的诱导剂和抑制剂同时使用;其他家族疾病史,严重肝肾疾病;妊娠期、哺乳期。

病例选择:选取我院2014年3月至2016年3月初诊为T2DM的患者45例。其中,男27例,女18例;平均年龄(64.52 $\pm$ 5.18)岁。

1.2 方法

治疗方案:入组患者均常规口服瑞格列奈片(商品名

诺和龙,诺和诺德公司,进口药品注册证号H20130023,规格为每片1.0 mg),初始剂量1 mg/d,持续治疗1个月,根据血糖控制情况逐步调整服药剂量为1.0, 1.5, 2.0 mg/d至3个月。治疗期间患者饮食、运动习惯保持不变,降压、调脂药物使用者剂量维持不变,检测用药前后各项指标。

SLC01B1基因388A > G, 521T > C多态性检测:使用磁珠法提取血液DNA试剂盒(I30505,北京全式金生物技术有限公司)提取全血中的DNA,用Nano-100型核酸定量仪(杭州奥康生物科技公司)测定DNA浓度,电泳检测DNA完整性。引物设计与合成,388A > G(rs2306282)位点以5'-CACTTTTACCCATCACATC-3'及5'-TAGTGGGAAAAGGTAAGAA-3'为引物,521T > C(rs41409056)位点以5'-AGAATGGACTAATACACCA-3'及5'-TTTCCTTTGTCTACTTTT-3'为引物;PCR体系总体积30 μ L,其中3 μ L 10 $\times$ Pfu Buffer, 0.6 μ L dNTP Mix(10 mmol/L), 0.6 μ L上游引物(10 μ mol/L), 0.6 μ L下游引物(10 μ mol/L), 0.6 μ L Template(模板-DNA样本), 0.3 μ L Pfu DNA Polymerase Polymerase(2.5 U/ μ L), 24.3 μ L ddH₂O。PCR反应条件,95 $^{\circ}$ C预变性5 min,然后95 $^{\circ}$ C 30 s,退火温度55 $^{\circ}$ C, 30 s,共计40个循环,再于72 $^{\circ}$ C 60 s,72 $^{\circ}$ C延伸5 min,4 $^{\circ}$ C终止反应。PCR产物送往测序。

1.3 观察指标

治疗前后,抽取患者空腹静脉血检测糖、脂代谢及肾功能指标,检测空腹血糖(FBG)、空腹胰岛素(FINS)、血脂和糖化血红蛋白(HbA_{1c})后采用放射免疫法测定FINS,计算胰岛素敏感指数(ISI)=1/(FINS $\times$ FBG),胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)=FBG $\times$ FINS/22.5。

1.4 统计学处理

采用SPSS 19.0统计软件处理数据。糖、脂代谢相

关指标以 $\bar{X} \pm s$ 表示,行 t 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 OATP1B1 388A > G, 521T > C 基因变异频率

OATP1B1 388A > G 位点 AA, AG, GG 基因型频率分别为 21 例(46.67%), 19 例(42.22%), 5 例(11.11%); A, G 等位基因频率分别为 67.78% 和 32.22%; 521T > C 位点 TT, TC, CC 基因型频率分别为 31 例(68.89%), 14 例(31.11%), 0 例(0); T, C 等位基因频率分别为 84.44% 和 15.56%。但由于 521T > C 位点不符合 Hardy - Weinberg 平衡定律,未达到遗传平衡,不具群体代表性,因此,本研究中仅分析 OATP1B1 388A > G 与

瑞格列奈药物疗效的相关性。

2.2 OATP1B1 388A > G 多态性与疗效的相关性

将基因型分为 AA 组(AA 型)、AG 组(AG 型)和 GG 组(GG 型)进行对比分析,结果显示,使用瑞格列奈治疗前后,AA 组 FBG 和 HbA_{1c} 均显著降低($P < 0.05$), AG 组仅有 HbA_{1c} 显著降低($P < 0.05$), GG 组 FBG 等相关指标均无显著改善($P > 0.05$)。3 组间比较, GG 组治疗前后总胆固醇(TG)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL - C)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL - C)降低幅度最显著,且优于其他 2 组($P < 0.05$);但 FBG 相关指标的改善程度 3 组间比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。详见表 1 和表 2。

表 1 基因 rs2306283 不同等位基因糖、脂代谢指标对比($\bar{X} \pm s$)

指标	治疗前			治疗后			t 值			P 值		
	AA 组	AG 组	GG 组	AA 组	AG 组	GG 组	AA 组	AG 组	GG 组	AA 组	AG 组	GG 组
FBG(mmL/L)	9.55 ± 2.11	10.15 ± 3.41	8.81 ± 1.25	8.12 ± 1.74	8.53 ± 2.45	7.11 ± 2.26	2.39	1.68	1.47	0.022*	0.102	0.180
TC (mmol/L)	4.78 ± 1.33	5.15 ± 0.80	4.64 ± 0.82	4.94 ± 1.30	4.76 ± 0.64	5.82 ± 2.10	-0.38	1.54	-1.07	0.708	0.133	0.344
TG(mmL/L)	2.13 ± 1.63	2.20 ± 0.90	1.71 ± 0.43	1.87 ± 0.61	1.87 ± 0.92	1.84 ± 1.27	0.63	1.05	-0.21	0.533	0.302	0.846
HDL - C(mmL/L)	1.29 ± 0.58	1.29 ± 0.26	1.33 ± 0.16	1.32 ± 0.51	1.34 ± 0.29	1.22 ± 0.25	-0.20	-0.57	0.66	0.840	0.572	0.546
LDL - C(mmL/L)	2.75 ± 0.96	3.12 ± 0.59	3.06 ± 0.53	2.93 ± 0.98	3.04 ± 0.49	4.13 ± 1.07	-0.57	0.38	-1.74	0.572	0.705	0.157
ISI(mU/L)	13.26 ± 1.14	11.57 ± 0.62	13.26 ± 1.14	16.85 ± 1.84	14.26 ± 0.75	16.85 ± 1.84	-2.07	-0.07	-0.07	0.077	0.946	0.826
HOMA - IR	5.52 ± 0.33	4.89 ± 0.19	5.52 ± 0.33	4.79 ± 0.61	4.21 ± 0.26	4.79 ± 0.61	-0.09	0.89	0.89	0.932	0.401	0.702
FINS(mU/L)	18.43 ± 2.02	16.21 ± 2.11	17.74 ± 2.28	20.43 ± 2.21	17.89 ± 1.89	19.64 ± 2.25	0.25	-0.42	-0.42	0.813	0.691	0.781
HbA _{1c} (%)	9.11 ± 1.30	9.75 ± 1.79	9.43 ± 1.89	7.80 ± 1.47	8.35 ± 1.50	7.90 ± 2.57	3.07	2.61	1.07	0.004*	0.013*	0.316

注:“*”为 $P < 0.05$, 差异有统计学意义。表 2 同。

表 2 基因 rs2306283 不同等位基因糖、脂代谢指标差值对比($\bar{X} \pm s$)

指标	基因 rs2306283			F 值	P 值
	AA 组	AG 组	GG 组		
FBG(mmL/L)	1.43 ± 1.37	1.62 ± 1.80	1.70 ± 1.32	0.11	0.901
TC(mmL/L)	0.59 ± 1.21	0.39 ± 0.82	3.20 ± 2.93	4.91	0.019*
TG(mmL/L)	-0.01 ± 0.76	0.10 ± 0.61	0.93 ± 0.81	2.11	0.148
HDL - C(mmL/L)	0.07 ± 0.44	0.02 ± 0.11	0.89 ± 0.79	5.47	0.013*
LDL - C(mmL/L)	0.08 ± 0.79	0.04 ± 0.68	2.08 ± 1.90	6.01	0.009*
FINS(mU/L)	2.00 ± 1.02	2.03 ± 1.02	1.90 ± 1.05	2.34	0.216
HOMA - IR	3.59 ± 1.50	3.71 ± 1.23	4.02 ± 1.58	1.27	0.208
FINS(mU/L)	0.73 ± 0.41	0.75 ± 0.38	0.80 ± 0.44	0.75	0.455
HbA _{1c} (%)	1.32 ± 1.24	1.38 ± 1.58	1.53 ± 0.92	0.05	0.952

3 讨论

药物经血液循环进入人体肝脏,由 I 相或 II 相酶介导代谢产生氧化或结合性代谢产物排出体外,肝细胞摄取转化体在这一过程中至关重要。目前,已知分布于肝细胞上的 OATP1B1 对多种药物摄取作用明显,其基因多态性可直接影响药代动力学(简称药动学)及药物效应学,与药物疗效及药品不良反应密切相关^[4-5]。

OATP1B1 也是瑞格列奈的主要转运蛋白,其遗传

多态性可能也是造成瑞格列奈药动学及疗效差异的因素之一。SLCO1B1 在亚洲人群中最常突变为 c. 388A > G (rs2306283) 和 c. 521T > C (rs41409056), 中国健康人群的突变发生率分别为 73.03% 和 6.25%^[6], 与本研究结果相近。既往研究显示, OATP1B1 的以上 2 个位点突变对瑞格列奈的药动学有显著影响^[7-8]。而 c. 388A > G 的突变与单剂量口服 2 mg 瑞格列奈的药动学相关,可减少瑞格列奈药物浓度 - 时间曲线下面积(AUC)并增加瑞格列奈的清除,但 3 种基因型对血糖浓度的影响无显著差异^[9-11]。本研究中,选取 388A > G 及 521T > C 2 个位点探讨其与瑞格列奈药物疗效的相关性,但由于 521T > C 位点不符合 Hardy - Weinberg 平衡定律,不具群体代表性,因此仅分析 388A > G 基因型为 AA, AG, GG 3 组患者瑞格列奈药物治疗后的血糖相关指标改善程度。结果显示,使用瑞格列奈药物治疗前后, AA 组 FBG 和 HbA_{1c} 均有显著改善($P < 0.05$), AG 组仅有 HbA_{1c} 有显著改善($P < 0.05$), GG 组血糖等相关指标均无显著改善($P > 0.05$)。可见, AA 组 FBG 及 HbA_{1c} 改善最显著,疗效最好, GG 组基本无改善, 3 组疗效指标改善程度的趋势可能在一定程度上印证了 c. 388A > G

的突变可减少瑞格列奈 AUC 并增加其清除这一结论导致的结果,同样 3 组基因型间疗效的比较发现,FBG 等相关指标的改善程度在各组间无显著差异($P > 0.05$),这也和 c. 388A > G 的 3 种基因型对 FBG 浓度的影响无显著差异这一结果基本一致。

OATP1B1 c. 388A > G(rs2306283) 和 c. 521T > C(rs41409056) 的突变,对于主要通过肝脏 HMG-CoA 还原酶代谢的他汀类药物有较大影响而被广泛研究。多项研究显示,c. 521T > C 使血清中 TC 水平降低减少,从而降低他汀类药物的调脂疗效^[12-13],c. 388A > G 可显著降低血清中 TC 和 LDL-C 含量,提高他汀类药物的调脂疗效^[14-15]。刘志军等^[16]通过对 52 例高血脂患者氟伐他汀群体药动学特征的研究发现,OATP1B1 388A > G, OATP1B1 521T > C 对氟伐他汀的 PPK 参数有显著影响,其中 OATP1B1 388 位点突变降低氟伐他汀清除率。本研究中发现,388A > G 位点 AA,AG,GG 3 组间比较,治疗前后 TG, HDL-C, LDL-C 的降幅以 GG 组最显著,且优于其他 2 组($P < 0.05$)。GG 组血脂指标降低最显著,这一结果排除了瑞格列奈本身对血脂的影响,同时也从另一侧面反映 c. 388A > G 位点的突变可提高他汀类药物疗效的研究结果。本研究结果提示,对于 388A > G 位点 GG 型患者,临床应用他汀类调脂药时可能选用小剂量,调脂效果良好,大剂量可能会增加不良反应的发生率。

综上所述,OATP1B1 388 位点变异可能与瑞格列奈药物治疗 T2DM 疗效无相关性,影响瑞格列奈疗效的因素具有复杂性,CYP2C8, CYP3A4, SLC01B1 和 MDR1 等与药物代谢和转运有关的基因多态性都可能间接影响瑞格列奈的疗效,药物治疗的个体差异不能用单个 SNP 完全解释,往往是多个遗传因素的叠加表现。因此,后续需加大样本量,采取多位点联合研究结合多因素综合分析的方法,进一步开展药物疗效与基因多态性的遗传药理学研究,可为临床合理用药提供新思路。

参考文献:

- [1] 吕旭艳,谢敏,陈小丽,等. 阿卡波糖与瑞格列奈联合二甲双胍治疗 2 型糖尿病餐后高血糖的效果观察[J]. 中国药师, 2016, 19(6): 1113-1115.
- [2] Bachmakov I, Glaeser H, Fromm MF, et al. Interaction of oral antidiabetic drugs with hepatic uptake transporters: focus on organic anion transporting polypeptides and organic cation transporter 1[J]. Diabetes, 2008, 57(6): 1463-1469.
- [3] 宋金方,赵懿清,王涛,等. 口服降糖药的药物基因组学研究进展[J]. 实用药物与临床, 2015, 18(7): 851-856.
- [4] 杨凡,张梅. 药物转运体有机阴离子转运多肽 1B1 基因多态性的研究进展[J]. 医药导报, 2013, 32(10): 1329-1333.
- [5] 孙晓琳,赵娣,李军袖,等. 有机阴离子转运多肽 OATP1B1、OATP1B3 的基因多态性及其介导的药物相互作用研究进展[J]. 中国临床药理学与治疗学, 2015, 20(11): 1296-1301.
- [6] 张卓,向倩,胡琨,等. 药物转运蛋白相关单核苷酸多态性在中国汉族健康人群中的分布[J]. 中国临床药理学杂志, 2017, 33(5): 387-390.
- [7] Kalliokoski A, Backman JT, Neuvonen PJ, et al. Effects of the SLC01B1 * 1B haplotype on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of repaglinide and nateglinide[J]. Pharmacogenetics, 2008, 18(11): 937-942.
- [8] Kalliokoski A, Neuvonen M, Neuvonen PJ, et al. The effect of SLC01B1 polymorphism on repaglinide pharmacokinetics persists over a wide dose range[J]. Br J Clin Pharmacol, 2008, 66(6): 818-825.
- [9] He J, Qiu Z, Li N, et al. Effects of SLC01B1 polymorphisms on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of repaglinide in healthy Chinese volunteers[J]. Eur J Clin Pharmacol, 2011, 67(7): 701-707.
- [10] Kalliokoski A, Neuvonen M, Neuvonen PJ, et al. Different effects of SLC01B1 polymorphism on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of repaglinide and nateglinide[J]. J Clin Pharmacol, 2008, 48(3): 311-321.
- [11] Kalliokoski A, Neuvonen PJ, Niemi M. SLC01B1 polymorphism and oral antidiabetic drugs[J]. Basic Clin Pharmacol Toxicol, 2010, 107(4): 775-781.
- [12] Meyer ZSH, Albers M, Baumeister SE, et al. Function-impairing polymorphisms of the hepatic uptake transporter SLC01B1 modify the therapeutic efficacy of statins in a population-based cohort[J]. Pharmacogenetics, 2015, 25(1): 8-18.
- [13] Zhang W, Chen BL, Ozdemir V, et al. SLC01B1 521T > C functional genetic polymorphism and lipid-lowering efficacy of multiple-dose pravastatin in Chinese coronary heart disease patients[J]. Br J Clin Pharmacol, 2007, 64(3): 346-352.
- [14] Sortica VA, Fiegenbaum M, Lima LO, et al. SLC01B1 gene variability influences lipid-lowering efficacy on simvastatin therapy in Southern Brazilians[J]. Clin Chem Lab Med, 2012, 50(3): 441-448.
- [15] Rodrigues AC, Perin PM, Purim SG, et al. Pharmacogenetics of OATP transporters reveals that SLC01B1 c. 388A > G variant is determinant of increased atorvastatin response[J]. Int J Mol Sci, 2011, 12(9): 5815-5827.
- [16] 刘志军,张红,熊玉卿,等. 高血脂患者中氟伐他汀群体药代动力学特征的研究[J]. 中国临床药理学杂志, 2017, 33(13): 1207-1211.

(收稿日期:2018-04-28)