

中图分类号: R587.1 文献标志码: A 文章编号: 1006-4931(2025)08-0064-04
doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2025.08.015



长春地区 2 型糖尿病伴脂代谢异常患者 *ApoE* 及 *SLCO1B1* 基因多态性研究*

宁 鑫, 张连波, 李清波, 孙婷婷

(吉林省一汽总医院, 吉林 长春 130011)

摘要:目的 探讨长春地区 2 型糖尿病(T2DM)伴脂代谢异常患者 *ApoE* 及 *SLCO1B1* 基因多态性分布情况。方法 选取医院收治的上述患者 300 例, 采用原位杂交法检测其外周血 *ApoE* 基因位点 [c. 526C > T(rs429358) 和 c. 388T > C(rs7412)] 和 *SLCO1B1* 基因位点 [c. 521T > C(rs4149056)、c. 388A > G(rs2306283)], 分析其基因多态性分布特点, 比较不同性别、不同地区之间基因型分布, 以及两基因各类型患者糖化血红蛋白(HbA_{1c})水平的差异。结果 检测到全部 6 种 *ApoE* 基因型, 分别为 E2/E2 型(0.33%)、E2/E3 型(12.33%)、E2/E4 型(0.67%)、E3/E3 型(67.67%)、E3/E4 型(16.67%)、E4/E4 型(2.33%), 以大众类基因型(E2/E4、E3/E3)占比最高(68.33%); 检测到 9 种 *SLCO1B1* 基因型中的 7 种(除*1a/*5 型和*5/*5 型外), 以正常疾病风险型(*1a/*1a 型, *1a/*1b 型, *1b/*1b 型)占比最高(77.00%)。两种基因的基因多态性频率分布满足 Hardy-Weinberg 遗传平衡, 具有群体代表性; 不同性别患者各基因型组合分布比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$)。长春地区 *ApoE* 及 *SLCO1B1* 基因型分布与华中、华南、北京地区比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$)。且长春地区 T2DM 患者 *ApoE* 及 *SLCO1B1* 各基因型患者的 HbA_{1c} 水平比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$)。结论 长春地区 T2DM 伴脂代谢异常患者 *ApoE* 及 *SLCO1B1* 基因型分别以他汀类药物疗效正常的大众类基因型和服用他汀类药物剂量耐受性较高的正常疾病风险型为主; 服用他汀类药物诱发肌病风险较低, 调脂效果较好; 且两种基因多态性分布特征不受性别影响。检测两基因多态性可辅助临床制订他汀类药物个体化给药方案, 减少不良反应的发生。

关键词: *ApoE*; *SLCO1B1*; 基因多态性; 2 型糖尿病; 脂代谢异常; 长春地区

Study on *ApoE* and *SLCO1B1* Gene Polymorphisms in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus with Abnormal Lipid Metabolism in Changchun Area

NING Xin, ZHANG Lianbo, LI Qingbo, SUN Tingting

(Jilin Province FAW General Hospital, Changchun, Jilin, China 130011)

Abstract: Objective To investigate the gene polymorphisms distribution of *ApoE* and *SLCO1B1* in type 2 diabetes mellitus (T2DM) patients with abnormal lipid metabolism in Changchun area. **Methods** A total of 300 patients admitted to the hospital were selected. The *ApoE* gene loci [c. 526C > T(rs429358) and c. 388T > C(rs7412)] and *SLCO1B1* gene loci [c. 521 T > C(rs4149056) and c. 388 A > G(rs2306283)] in peripheral blood were detected by in situ hybridization, and the characteristics of gene polymorphism distribution were analyzed. The genotype distribution among different genders and different regions were compared, and the differences in the levels of glycosylated hemoglobin (HbA_{1c}) of various type between the two genes. **Results** All six *ApoE* genotypes were detected, including E2/E2 (0.33%), E2/E3 (12.33%), E2/E4 (0.67%), E3/E3 (67.67%), E3/E4 (16.67%), and E4/E4 (2.33%). The general population of genotype (E2/E4, E3/E3) was highest (68.33%). Seven of the

*基金项目: 吉林省卫生健康科技能力提升项目[2021LC098]。

第一作者: 宁鑫, 女, 朝鲜族, 硕士, 副主任药师, 研究方向为临床药学, (电子信箱)181970722@qq.com。

[6] 孙四海, 王晓莉, 贾光伟, 等. 黄芩的提取工艺及抗病毒活性研究进展[J]. 山东化工, 2022, 51(22): 93-96.
[7] 李 颖, 朱志军, 李莹丽, 等. 基于多指标权重分析和均匀设计法优选麦冬提取工艺[J]. 中国药师, 2019, 22(1): 45-47.
[8] 刘富康, 方士元, 曲映红. 大青叶粗黄酮提取及其抑菌性研究[J]. 山东化工, 2018, 47(21): 34-35.
[9] KONG YF, YANG B, LI M, et al. Optimization of microwave extraction of Rehmannia glutinosapolysaccharide by orthogonal test and response surface methodology[J]. Chemical Research, 2022, 32(2): 137-144.
[10] 许伟辰, 罗子宸, 何 钰, 等. 基于液质联用技术的南北产地桔梗药材皂苷谱差异研究[J]. 南京中医药大学学报,

2022, 38(6): 564-549.

[11] 于海艳, 杨 雯, 王 栋, 等. 桔梗皂苷提取工艺及药理作用研究进展[J]. 疾病监测与控制, 2021, 15(4): 330-333.
[12] 任 丹, 齐方圆, 黄紫妍, 等. 15 个产地玄参中哈巴萜与哈巴俄萜含量测定[J]. 药学实践杂志, 2021, 39(4): 313-316.
[13] 邓 莹, 刘 杰, 韩忠耀, 等. 正交试验法结合信息熵理论优化玄参生物活性成分的提取工艺[J]. 贵州农业科学, 2022, 50(12): 146-154.
[14] 涂秀文. 正交法优选玄参中哈巴俄萜的提取工艺研究[J]. 内蒙古中医药, 2015, 30(47): 127-129.

(收稿日期: 2024-06-25; 修回日期: 2024-12-21)

nine *SLCO1B1* genotypes (except *1a / *5 and *5 / *5) were detected, and the normal disease risk proportion of genotypes (*1a / *1a, *1a / *1b, *1b / *1b) was highest (77.00%). The gene polymorphism frequency distribution of the two genes satisfied the Hardy - Weinberg genetic balance and was representative of the population. There was no significant difference in the distribution of genotype combinations between different genders ($P > 0.05$). There was no significant difference in the distribution of *ApoE* and *SLCO1B1* genotypes between Changchun area and the area of Central China, South China and Beijing ($P > 0.05$), and there was no significant difference in HbA_{1c} levels among the various *ApoE* and *SLCO1B1* genotypes in Changchun area ($P > 0.05$).

Conclusion The *ApoE* and *SLCO1B1* genotypes of T2DM patients with abnormal lipid metabolism in Changchun area were mainly the general population genotype with normal statin efficacy and the normal disease risk proportion genotypes with high dose tolerance of statins. Taking statins has a lower risk of inducing myopathy and a better lipid - lowering effect, and the characteristics of gene polymorphisms distribution in the two genes were not affected by gender. The detection of polymorphisms in two genes can assist in the clinical formulation of individualized dosage regimen of statins and reduce the occurrence of adverse reactions.

Key words: *ApoE*; *SLCO1B1*; gene polymorphisms; type 2 diabetes; abnormal lipid metabolism; Changchun area

血脂异常为2型糖尿病(T2DM)患者发生动脉粥样硬化性心血管疾病(ASCVD)的重要危险因素^[1]。与普通人群相比, T2DM患者血脂异常的风险显著增加, 进而导致心脑血管疾病及其并发症发生率升高。他汀类药物能显著降低心血管事件发生率、致残率和死亡率^[2], 但其临床疗效和安全性存在较大的个体差异, 部分患者未达预期效果, 而部分患者则可能出现肝毒性和肌肉毒性(包括肌痛、肌炎和横纹肌溶解)等不良反应^[3]。这给临床用药选择、用药剂量个体化及预后评估等方面带来挑战。研究发现, 他汀类药物的疗效及不良反应与载脂蛋白E(*ApoE*)基因及有机阴离子转运多肽(*OATP1B1*)的编码基因 *SLCO1B1* 的单核苷酸多态性(SNP)密切相关^[4]。*ApoE*参与脂类代谢的转运和调节, 该基因的SNP会严重影响他汀类药物的降脂疗效。*SLCO1B1*基因的SNP会影响该转运蛋白的活性及含量, 突变型的 *SLCO1B1* 基因可引起他汀类药物血药浓度上升, 增加肌病和肝功能异常等毒副作用的风险^[4]。因此, *ApoE*与 *SLCO1B1* 基因是影响他汀类药物药物代谢动力学与药物效应动力学的2个重要基因^[5]。研究显示, 不同地区 *ApoE*和 *SLCO1B1* 基因多态性的基因型频率和等位基因频率存在差异^[6], 而对于长春地区T2DM伴脂代谢异常患者 *ApoE*和 *SLCO1B1* 基因多态性的分布特点, 目前尚未见报道。因此, 本研究中采用原位杂交法进行相应分析, 以通过基因检测为T2DM伴脂代谢异常患者疾病的防治及他汀类药物的精准治疗提供理论依据。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 研究对象

纳入标准: 年龄18~75岁, 确诊T2DM时间长于3个月, 糖化血红蛋白(HbA_{1c}) ≥ 6.5%; 符合《中国成人血脂异常防治指南(2016年修订版)》^[1]血脂异常诊断标准。本研究经医院医学伦理委员会批准(审查意见号: SB-2021-007), 患者签署知情同意书。

排除标准: 未检测到基因表型; 肝、肾、血液系统等

严重原发性疾病或肝功能异常; 近3个月内参加过其他药物临床试验; 伴能引起血脂异常的疾病。

病例选择: 选取医院2021年1月至2021年12月收治的接受 *ApoE*和 *SLCO1B1* 基因多态性检测的T2DM伴脂代谢异常患者300例。其中男184例, 女116例; 平均年龄(65.8 ± 10.8)岁。

1.2 方法

采集患者外周静脉血2 mL, 置乙二胺四乙酸(EDTA)抗凝管。取全血样本10 μL, 加测序反应通用试剂盒样本稀释液290 μL处理, 于多通道荧光定量分析仪检测。采用原位杂交法检测 *ApoE* 基因位点[c. 526C > T(rs429358)和 c. 388T > C(rs7412)]和 *SLCO1B1* 基因位点[c. 521T > C(rs4149056)、c. 388A > G(rs2306283)]。其中, *ApoE*在人体表达为E2、E3和E4等3种基因表型, 其中E2(包括E2/E2、E2/E3)为保护类基因型, 发生冠状动脉粥样硬化性心脏病(简称冠心病)、脑梗死、老年期痴呆等疾病的风险较低, E3(包括E2/E4、E3/E3)为大众类基因型(即正常基因型), E4(包括E3/E4、E4/E4)为风险类基因型, 发生冠心病、心肌梗死、脑梗死、老年期痴呆等疾病的风险较高。*SLCO1B1*在人体中表达为I类、II类和III类3种基因表型, 其中I类包括*1a/*1a、*1a/*1b、*1b/*1b, II类包括*1a/*5、*1a/*15、*1b/15, III类包括*5/*5、*5/*15、*15/*15, 分别为正常、中度、高度疾病风险型。

1.3 统计学处理

采用SPSS 22.0统计学软件分析。采用 χ^2 检验分析各位点基因型分布是否符合Hardy - Weinberg遗传平衡; 计数资料以率(%)表示, 行 χ^2 检验; 计量资料以 $\bar{X} \pm s$ 表示, 多组间比较行Mann - Whitney U检验; 并行Logistic回归分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 Hardy - Weinberg 遗传平衡检验

300例患者中, *ApoE*基因的388 T > C位点检测出野生型(TT)241例, 纯合突变型(CC)7例, 杂合突变

型(TC)52例,等位基因频率为11.00%;526 C > T位点检测出野生型(CC)260例,纯合突变型(TT)1例,杂合突变型(CT)39例,等位基因频率为6.83%。*ApoE*等位基因分布频率与基因型见表1,其基因型分布符合Hardy - Weinberg遗传平衡。*SLCO1B1*基因的388A > G位点检测出野生型(AA)28例,纯合突变型(GG)168例,杂合突变型(AG)104例,等位基因频率为73.33%;521T > C位点检测出野生型(TT)232例,纯合突变型(CC)6例,杂合突变型(TC)62例,等位基因频率为12.33%。两基因等位基因的基因型分布均符合Hardy - Weinberg遗传平衡,提示该样本来自同一总体,具有群体代表性。

2.2 长春地区人群 *ApoE* 基因多态性分布

300例患者血液样本中检测到全部6种基因型,其中大众型、保护型、风险型基因占比分别为68.33%,12.67%,19.00%。不同性别患者*ApoE*基因型和等位基因分布比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。详见表1。

表1 不同性别患者*ApoE*基因表型分布

Tab. 1 Distribution of *ApoE* gene phenotype between different genders

基因型 / 等位基因		男(n = 184)	女(n = 116)	χ^2 值	P值
E2	E2 / E2	1(0.54)	0(0)		
	E2 / E3	22(11.95)	15(12.93)		
E3	E2 / E4	2(1.09)	0(0)	1.165	0.280
	E3 / E3	128(69.57)	75(40.76)		
E4	E3 / E4	25(13.59)	25(13.59)	3.157	0.076
	E4 / E4	6(3.26)	1(0.54)		

2.3 长春地区人群 *SLCO1B1* 基因多态性分布

300例患者血液样本中检测到除*1a / *5型和*5 / *5型外的7种基因型。其中,正常、中度、高度疾病风险型占比分别为77.00%,21.00%,2.00%。不同性别患者*SLCO1B1*基因表型分布比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。详见表2。

表2 不同性别患者*SLCO1B1*基因表型分布

Tab. 2 Distribution of *SLCO1B1* gene phenotype between different genders

等位基因 / 基因型	男(n = 184)	女(n = 116)	合计(n = 300)
*1a / *1a	21(11.41)	7(6.03)	28(9.33)
*1a / *1b	56(30.43)	31(26.72)	87(29.00)
*1b / *1b	69(37.50)	47(40.51)	116(38.67)
*1a / *15	9(4.89)	8(6.90)	17(5.67)
*1b / *15	26(14.13)	20(17.24)	46(15.33)
*5 / *15	0(0)	1(0.86)	1(0.33)
*15 / *15	3(1.63)	2(1.72)	5(1.67)
I类	146(79.35)	85(73.28)	231(77.00)
II类	35(19.02)	28(24.14)	63(21.00)
III类	3(1.63)	3(2.59)	6(2.00)

2.4 不同地区患者两基因型分布比较

长春地区*ApoE*、*SLCO1B1*基因型与华中^[7]、北京^[8]、华南^[9]地区比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。详见表3。

表3 长春地区与不同地区*ApoE*、*SLCO1B1*基因型分布比较

Tab. 3 Comparison of *ApoE* and *SLCO1B1* genotype distribution between Changchun area and other different areas

地区	人数	<i>ApoE</i> 基因型			<i>SLCO1B1</i> 基因型		
		保护类	大众类	风险类	I类	II类	III类
长春	300	38(12.67)	205(68.33)	57(19.00)	231(77.00)	63(21.00)	6(2.00)
华中	918	121(13.18)	647(70.48)	150(16.34)	729(79.41)	177(19.28)	12(1.31)
华南	142	13(9.15)	112(78.87)	17(11.98)	104(73.24)	35(24.65)	3(2.11)
北京	826	114(13.80)	583(70.58)	129(15.62)	669(80.99)	146(17.67)	11(1.34)

2.5 长春地区两基因不同表型患者的HbA_{1c}比较

两基因各类型患者的HbA_{1c}水平比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。详见表4。

表4 长春地区两基因不同表型患者的HbA_{1c}比较

Tab. 4 Comparison of HbA_{1c} in different phenotypes of two genes in Changchun area

<i>ApoE</i> 基因类型					<i>SLCO1B1</i> 基因类型				
E2(n=38)	E3(n=205)	E4(n=57)	F值	P值	I类(n=231)	II类(n=63)	III类(n=6)	F值	P值
7.70±1.55	7.87±1.65	7.45±1.43	1.61	0.20	7.76±1.62	7.72±1.49	7.95±1.88	1.17	0.31

3 讨论

T2DM患者血脂异常率超50%^[10],异常的血脂水平不但会促进糖尿病疾病的进展,也会导致并发症的发生,是心血管疾病的重要危险因素^[1]。他汀类药物是目前临床使用最广泛的调脂药,也是《中国成人血脂异常防治指南》(2016年修订版)I类推荐,具有A级证据,可显著降低心血管事件发生率^[2]。但他汀类药物的临床疗效存在个体差异,*ApoE*和*SLCO1B1*的基因多态性是与之相关度较高的两个重要遗传学因素。

*ApoE*基因存在于人体第19号染色体长臂13区2带^[11],共6个外显子,其编码的蛋白质由317个氨基酸残基组成^[12]。*ApoE*基因的388 T > C、526 C > T位点作为调节因子,是影响他汀类药物调脂疗效的主要因素,也是高脂血症及ASCVD、阿尔茨海默病的易感基因,其rs429358:388 T > C和rs7412:526 C > T基因多态性是很重要的机体脂质代谢的调节因素^[13]。包括*ApoE* E2(388T - 526T)、*ApoE* E3(388T - 526C)和*ApoE* E4(388C - 526C)3种常见等位基因^[10]。正常人群中E2基因携带者他汀类药物调脂效果最显著,其血浆血脂水平低于E3基因携带者,E2基因携带者患冠心病、心肌梗死、脑梗死、老年痴呆症风险低于E3基因携带者。而E4基因携带者能够抑制肝自身合成胆固醇,导致羟甲基戊二酸辅酶A(HMG - CoA)还原酶的活性减弱,影响他汀类药物对酶的抑制作用,因此使用他汀类调脂效果较

差^[10]。本研究中患者 *ApoE* 的基因型以 E3 大众类基因型最常见,且不同性别患者间基因型分布无统计学差异。说明长春地区多数人群服用他汀类药物相对安全,可取得预期疗效。而 E4 基因携带者属于冠心病、心肌梗死、脑梗死、老年痴呆发病风险较高人群,临床需要格外关注此类患者,及早预防^[14]。另外,本研究中长春地区 *ApoE* 基因不同类型分布比例与华中、北京地区、华南地区高度一致,说明我国 *ApoE* 基因型分布无显著地域差异。

SLCO1B1 基因位于第 12 号染色体短臂 12 区上^[15],其编码的 OATP1B1 是一种摄入型转运体,可将他汀类药物转运到肝脏代谢。*SLCO1B1* 基因具有许多基因多态性,其变异频率具有种族特性,我国人群常见的基因多态性为 c. 388A > G 和 c. 521T > C,其突变可显著降低 OATP1B1 蛋白转运活性,使他汀类药物血药浓度升高,从而增加肌病或横纹肌溶解等不良反应的风险^[16]。因此,根据 *SLCO1B1* 检测结果评估他汀类药物的疗效与安全性,对于该类药物治疗的安全性及个体化治疗具有重要意义。本研究中患者检出 *SLCO1B1* 基因 9 种基因型中的 7 种,以正常疾病风险型占比最高,且不同性别患者间基因型分布无统计学差异。说明长春地区多数人群均可耐受较大剂量的他汀类药物,但 *5 / *15、*15 / *15 基因携带者服用他汀类药物存在高风险,此类患者需要注意他汀类药物的使用剂量,同时监测不良反应的发生。此外, *SLCO1B1* 基因型分布在我国亦无地域差异。

300 例 *ApoE* 及 *SLCO1B1* 各基因表型患者的 HbA_{1c} 水平无统计学差异。但因本研究纳入样本量相对较少,且血糖评价指标较单一,研究分析未能显示 *ApoE* 及 *SLCO1B1* 基因多态性与糖尿病的相关性,未来需扩大样本量,增加血糖的评价指标验证。300 例受检者中同时具有 *ApoE* 保护类基因型和 *SLCO1B1* 正常疾病风险的患者 47 例 (15.67%), 此类人群对他汀类药物耐受性强,发生脑血管事件和肌病相关不良反应的风险较低,疗效较好,是他汀类药物的最佳受益人群。同时具有 *ApoE* 风险类基因型和 *SLCO1B1* 高度肌病风险的患者 1 例 (0.33%), 此类人群对他汀类药物的代谢能力较差,疗效欠佳,发生肌病不良反应的概率较高。他汀类药物在此类人群中应禁用。

综上所述,检测 *ApoE* 和 *SLCO1B1* 对于 T2DM 伴脂代谢异常患者制订调脂药剂量很有必要,基因型检测结果可为临床医师调整用药方案提供依据,从而实现个体化用药和安全用药。本研究的不足包括,未考虑患者的民族,且有限的样本量可能导致统计学偏倚,仍需进一步完善研究及使用临床大样本量的数据进一步分析 *ApoE* 和 *SLCO1B1* 基因多态性与他汀类药物的疗效

和安全性,从而科学地评估此类药物的效益 / 风险比。

参考文献

- [1] 中国医师协会全科医师分会. 2 型糖尿病合并血脂异常的他汀类药物治疗专家共识(基层版)[J]. 中华糖尿病杂志, 2017,9(12):736-739.
- [2] 中国成人血脂异常防治指南修订联合委员会. 中国成人血脂异常防治指南(2016 年修订版)[J]. 中国循环杂志, 2016, 31(10):937-953.
- [3] 陈新华, 罗时梅. 不同剂量他汀类药物短期治疗后降脂效果及不良反应分析[J]. 中国卫生标准管理, 2020,11(24):120-123.
- [4] 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用药的意义[J]. 临床药理学, 2021,26(1):40-48.
- [5] GUAN ZW, WU KR, LI R, et al. Pharmacogenetics of statins treatment: Efficacy and safety [J]. J Clin Pharm Ther, 2019, 44(6):858-867.
- [6] LEE HH, HO RH. Interindividual and interethnic variability in drug disposition: polymorphisms in organic anion transporting polypeptide 1B1 (OATP1B1; *SLCO1B1*) [J]. Br J Clin Pharmacol, 2017,83(6):1176-1184.
- [7] 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.
- [8] 刘娜, 刘琳. 北京偏远山区心血管病患者 *SLCO1B1* 和 *ApoE* 基因多态性分析[J]. 中国社区医师, 2023,39(10):88-90.
- [9] 李歆, 徐韞健, 罗娥. 华南地区汉族人群 *SLCO1B1* 和 *ApoE* 基因多态性分析[J]. 检验医学与临床, 2017,14(16):773-775.
- [10] 王燕, 陈思, 袁慧, 等. 北京地区汉族人群溶质载体有机阴离子转运蛋白家族 1B1 与载脂蛋白 E 基因多态性分布及其意义[J]. 中国医药, 2020,15(12):1947-1951.
- [11] 王亚丹, 郑颖颖, 艾景雪, 等. *ApoE* 基因多态性与冠心病病变范围及氯吡格雷抵抗的关系[J]. 安徽医学, 2021, 42(12):1365-1371.
- [12] 刘艳辉, 董婧, 陆燕, 等. *SLCO1B1*521 T > C 和 *APOE* 基因多态性对阿托伐他汀调脂疗效及安全性的影响[J]. 药学实践杂志 2021, 39(3):245-248.
- [13] 孙思雨, 李楠, 丁海虎. 蚌埠及周边地区血脂异常患者 *SLCO1B1* 与 *APOE* 基因多态性分析及临床意义[J]. 现代医药卫生, 2022,38(20):3443-3447.
- [14] 韩勇军, 张亚威, 高伟, 等. 郑州地区 *SLCO1B1* 和 *ApoE* 基因多态性分布情况[J]. 心脏杂志, 2022,34(1):44-48.
- [15] 莫巧璇, 黄声淳, 吕微风. *ApoE* 基因型多态性与血脂水平相关性研究及风险评估[J]. 国际检验医学杂志, 2021, 42(13):1593-1597.
- [16] 刘玉兰, 秦晓燕, 刘兵兵, 等. 北京地区心血管疾病患者 *SLCO1B1* & *ApoE* 基因多态性分析[J]. 标记免疫分析与临床, 2023,30(6):937-941.

(收稿日期:2024-01-31;修回日期:2024-12-29)