

中图分类号: R969.1; R587.1 文献标志码: A 文章编号: 1006-4931(2026)10-0122-04
doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2026.10.025



ApoE、SLCO1B1 基因多态性与 2 型糖尿病伴脂代谢异常患者血脂水平及他汀类药物药品不良反应的相关性*

宁 鑫, 张连波, 宋成伟, 崔 琦

(吉林省一汽总医院, 吉林 长春 130011)

摘要:目的 探讨载脂蛋白 E(ApoE)、有机阴离子转运蛋白家族成员 1B1(SLCO1B1)的基因多态性与 2 型糖尿病(T2DM)伴脂代谢异常患者血脂水平及他汀类药物药品不良反应(ADR)的相关性。方法 选取医院 2021 年 1 月至 2024 年 9 月收治的 T2DM 伴脂代谢异常患者 316 例,患者均规律服用中等强度他汀类药物(阿托伐他汀 10~20 mg 或瑞舒伐他汀 10 mg)1 个月以上,检测患者 ApoE、SLCO1B1 的基因表型及血脂水平、肌酸激酶(CK)指标,收集 ADR 发生情况,分析其基因型与血脂水平、CK 水平、他汀类药物的 ADR 的相关性。结果 患者 ApoE 基因表型以大众类基因型(E3 型)为主(68.35%);等位基因突变发生率为 7.75%。SLCO1B1 基因表型以正常肌病风险型(I 类)为主(76.90%);等位基因突变发生率为 12.18%。ApoE 基因表型中 E4 型患者低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、脂蛋白 a [Lp(a)]水平显著高于 E2 型($P < 0.05$);SLCO1B1 各基因表型患者 LDL-C、总胆固醇、Lp(a)、高密度脂蛋白胆固醇、甘油三酯水平比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。患者出现他汀类药物相关肌病 10 例,ADR 发生率为 3.16%,均非横纹肌溶解等严重 ADR,其中 5 例患者伴 CK 水平升高。ApoE 和 SLCO1B1 各基因表型患者 CK 水平比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。结论 长春地区 T2DM 伴血脂异常患者 ApoE 和 SLCO1B1 基因型分布与国内总体分布基本一致,ApoE 和 SLCO1B1 基因多态性与他汀类药物的疗效和 ADR 密切相关,根据基因多态性指导相应患者他汀类药物的使用,可提高调脂效果,同时减少 ADR 的发生,实现个体化精准化用药指导。

关键词: ApoE; SLCO1B1; 2 型糖尿病; 脂代谢异常; 基因多态性; 血脂; 药品不良反应

Correlation Between ApoE, SLCO1B1 Gene Polymorphism and Blood Lipid Levels and Adverse Drug Reactions of Statins in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus with Dyslipidemia

NING Xin, ZHANG Lianbo, SONG Chengwei, CUI Qi

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

Abstract: Objective To investigate the correlation between apolipoprotein E(ApoE) and solute carrier organic anion transporter family member 1B1 (SLCO1B1) genetic polymorphism and blood lipid levels and adverse drug reactions (ADR) of statins in patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM) with dyslipidemia. **Methods** A total of 316 patients with T2DM and dyslipidemia admitted to our hospital from January 2021 to September 2024 were selected. All patients had regularly taken moderate - intensity statins (Atorvastatin 10 - 20 mg or Rosuvastatin 10 mg) for more than one month. Their ApoE and SLCO1B1 gene phenotypes, blood lipid levels, and creatine kinase (CK) indicators were detected. The occurrences of ADRs were collected, and the correlation between their genotypes and blood lipid levels, CK levels, and ADRs of statins were analyzed. **Results** The ApoE gene phenotype of the patients was mainly the common genotype (type E3, 68.35%), and the allele mutation rate was 7.75%. The SLCO1B1 gene phenotype was mainly the normal myopathy risk type (class I, 76.90%), and the allele mutation rate was 12.18%. In the ApoE gene phenotypes, levels of low - density lipoprotein cholesterol (LDL - C) and lipoprotein a [Lp(a)] in patients with E4 genotypes were significantly higher than those with E2 genotypes ($P < 0.05$). However, there were no statistically significant differences in LDL - C, total cholesterol (TC), Lp(a), high - density lipoprotein cholesterol, and triglyceride levels among patients with different SLCO1B1 gene phenotypes ($P > 0.05$). Ten patients developed statin - associated myopathy, with an incidence rate of ADRs of 3.16%, and none of the ADRs were severe, such as rhabdomyolysis, among them, CK levels of five patients increased. There were no statistically significant differences in CK levels between patients with different genotypes of ApoE and SLCO1B1 ($P > 0.05$). **Conclusion** The distribution of ApoE and SLCO1B1 genotypes in patients with T2DM and dyslipidemia in Changchun was basically consistent with the overall distribution in China. The ApoE and SLCO1B1 gene polymorphism were closely related to the efficacy and ADRs of statins. By guiding the use of statins for corresponding patients based on genetic polymorphism, the efficacy of blood lipid regulation can be improved, and the occurrence of ADRs can be reduced, and individualized and precision

*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,硕士,副主任药师,研究方向为临床药学,(电子信箱)181970722@qq.com。

medication guidance can be achieved.

Key words: *ApoE*; *SLCO1B1*; type 2 diabetes mellitus; lipid metabolism disorder; genetic polymorphism; blood lipid; adverse drug reaction

脂代谢异常是造成血管弹性变化的关键因素,也是糖尿病大血管病变的重要危险因素^[1]。在2型糖尿病(T2DM)患者中有40%~50%合并脂代谢异常,此类患者发生血管意外事件的风险是单纯高脂血症患者的2~4倍,且预后更差,约75%患者最终因心血管疾病死亡^[2]。他汀类药物是指南推荐降低血脂水平的首选药物,可显著降低心脑血管疾病的发病率及死亡率^[3]。但临床使用他汀类药物的调脂效果和药品不良反应(ADR,含肌痛、肝功能异常、横纹肌溶解等)的个体差异较大,原因可能与载脂蛋白E(*ApoE*)和有机阴离子转运蛋白家族成员1B1(*SLCO1B1*)的基因多态性影响他汀类药物药物效应动力学和药物代谢动力学有关^[4]。血清脂蛋白a[Lp(a)]为血脂检测指标,被公认为是动脉粥样硬化性心血管疾病(ASCVD)的独立危险因素^[3]。且近年来有研究发现,Lp(a)的水平与糖尿病的发生发展密切相关,可能影响并发症的病理进程,也是糖尿病血管并发症患者的独立危险因素^[5-6]。因此,探寻与Lp(a)相关的基因位点对于预防心血管疾病、糖尿病具有重要意义。目前,国外有研究报道*ApoE*^[7]亚型的Lp(a)水平较高,尤其是在E2等位基因的患者中,提示*ApoE*基因型对Lp(a)水平有影响。但目前国内尚未见关于*ApoE*或*SLCO1B1*基因型与Lp(a)水平相关性的研究。基于此,本研究中拟探讨*ApoE*、*SLCO1B1*基因多态性与T2DM伴脂代谢异常患者血脂水平及他汀类药物ADR的相关性,并分析其基因型与血脂指标Lp(a)的相关性,以期为临床他汀类药物个体化治疗提供参考。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

纳入标准:诊断T2DM > 3个月,糖化血红蛋白(HbA_{1c}) ≥ 6.5%;符合甘油三酯(TG) > 1.70 mmol/L、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C) > 3.10 mmol/L、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C) < 1.03 mmol/L、总胆固醇(TC) > 5.17 mmol/L中任意一项;规律服用中等强度他汀类药物(阿托伐他汀10~20 mg或瑞舒伐他汀10 mg) > 1个月;性别不限,年龄18~75岁。本研究经医院科学技术伦理审查委员会批准(意见号:SB-2021-007),患者及其家属签署知情同意书。

排除标准:未检测基因表型;肝、肾、血液系统等严重原发性疾病或肝功能异常伴能明确引起血脂异常的疾病,如甲状腺功能异常、系统性红斑狼疮、肝癌、胆道疾病、肾脏疾病等;近3个月内参加过(或正参加)其他临床试验。

病例选择:选取医院2021年1月至2024年9月收治的T2DM伴脂代谢异常患者316例,其中男194例,女

122例;平均年龄(65.5 ± 10.9)岁。

1.2 方法

1.2.1 *ApoE*和*SLCO1B1*基因多态性检测分析

采集患者静脉外周血2~4 mL,置乙二胺四乙酸(EDTA)抗凝管中,充分混匀。采用原位杂交法,使用多通道荧光定量分析仪及测序反应通用试剂盒,检测患者*ApoE*和*SLCO1B1*基因多态性。包括*ApoE*基因位点c. 526C > T(rs429358)、c. 388T > C(rs7412),*SLCO1B1*基因位点c. 521T > C(rs4149056)、c. 388A > G(rs2306283)。其中*ApoE*基因的2个位点可形成3种表型(E2型、E3型、E4型),6种基因型,其中E2/E2、E2/E3型为保护类基因型,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;E2/E4、E3/E3型为大众类基因型(即正常型基因);E3/E4、E4/E4型为风险类基因型,发生前述疾病的风险较高。*SLCO1B1*基因的2个位点可形成3类表型(I类、II类、III类),9种基因型,其中I类为正常肌病风险型,包括*1a/*1a、*1a/*1b、*1b/*1b;II类为中度肌病风险型,包括*1a/*5、*1a/*15、*1b/*15;III类为高度肌病风险型,包括*5/*5、*5/*15、*15/*15。

1.2.2 血脂和肌酸激酶(CK)检测

采集患者清晨空腹(12 h)静脉血2 mL,1 500 r/min离心5 min,取血清,采用全自动生化分析仪检测LDL-C、HDL-C、TG、TC、Lp(a)等血脂指标及CK水平。

1.2.3 他汀类药物ADR收集

利用医院信息系统收集患者他汀类药物相关肌病(SAM)的发生情况,表现为:1)肌痛,肌肉酸痛或无力,但CK水平正常;2)肌炎,肌肉有酸痛、无力、压痛、僵硬等症状,CK水平升高但低于正常值上限的10倍;3)横纹肌溶解,肌肉前述症状明显,CK水平超过正常值上限的10倍,伴肌酐升高,出现肌红蛋白尿或急性肾衰竭。

1.3 统计学处理

采用SPSS 27.0统计学软件分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间比较行 t 检验,多组间比较行单因素方差分析或Kruskal-Wallis检验。计数资料以频数(%)表示,行 χ^2 检验。采用Hardy-Weinberg遗传平衡检验样本的群体代表性。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 基因型和等位基因频率

2种基因不同位点基因型及等位基因分布情况见表1和表2。基因型分布均符合Hardy-Weinberg遗传平衡定律,说明研究对象具有群体代表性。

表1 患者ApoE基因型和等位基因分布情况(n=316)

Tab.1 Distribution of ApoE genotype and allele in patients (n=316)

基因位点	基因型			等位基因		
	基因	频次	频率(%)	基因	频次	频率(%)
388T>C	TT	253	80.06	T	281	88.92
	TC	56	17.72	C	35	11.08
	CC	7	2.22			
526C>T	CC	272	86.08	C	291.5	92.25
	CT	39	12.34	T	24.5	7.75
	TT	5	1.58			

表2 患者SLCO1B1基因型和等位基因分布情况(n=316)

Tab.2 Distribution of SLCO1B1 genotype and allele in patients (n=316)

基因位点	基因型			等位基因		
	基因	频次	频率(%)	基因	频次	频率(%)
388A>G	AA	28	8.86	A	82.5	26.11
	AG	109	34.49	G	233.5	73.89
	GG	179	56.65			
521T>C	TT	245	77.53	T	277.5	87.82
	TC	65	20.57	C	38.5	12.18
	CC	6	1.90			

表3 ApoE和SLCO1B1基因表型分布(n=316)

Tab.3 Gene phenotypes distribution of ApoE and SLCO1B1 genes (n=316)

ApoE			SLCO1B1		
基因表型	例数	构成比(%)	基因表型	例数	构成比(%)
E2型	42	13.29	I类	243	76.90
E3型	216	68.35	II类	67	21.20
E4型	58	18.35	III类	6	1.90

2.2 基因表型

ApoE基因以E3型(大众类基因型)为主,SLCO1B1基因以I类(正常肌病风险型)为主。详见表3。

2.3 基因表型与血脂指标的相关性

ApoE基因不同表型患者LDL-C、Lp(a)水平比较,差异有统计学意义($P < 0.05$);且E4型患者均显著高于E2型($P < 0.05$)。SLCO1B1基因不同表型患者各指标比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。详见表4。

2.4 ApoE、SLCO1B1基因表型与CK的相关性及ADR发生情况

患者SAM发生率为3.16%,均非横纹肌溶解等严重ADR。ApoE和SLCO1B1基因表型中分别以E2型和III类患者ADR发生率最高。SLCO1B1基因表型中,I,II,III类患者分别有2,2,1例CK水平超出正常范围,最高为1265U/L。且ApoE和SLCO1B1各基因表型患者CK水平组间及组内比较,均无显著差异($P > 0.05$)。详见表5。

表4 ApoE和SLCO1B1各基因表型与血脂指标的相关性($\bar{X} \pm s, \text{mmol/L}$)

Tab.4 Correlation between ApoE and SLCO1B1 gene phenotypes and blood lipids indicators ($\bar{X} \pm s, \text{mmol/L}$)

基因表型	LDL-C	HDL-C	TC	TG	Lp(a)	
ApoE	E2型(n=42)	2.92±0.86	1.18±0.28	4.45±1.74	2.47±1.32	232.69±143.74
	E3型(n=216)	3.20±0.81	1.22±1.38	4.44±1.95	2.94±2.42	287.13±260.07
	E4型(n=58)	3.50±0.83*	1.11±0.25	4.64±2.08	2.88±2.49	368.45±280.54*
SLCO1B1	I类(n=243)	3.25±0.84	1.21±1.30	4.48±1.91	2.89±2.49	282.81±261.28
	II类(n=67)	3.06±0.79	1.15±0.28	4.42±2.04	2.79±1.63	269.15±274.01
	III类(n=6)	3.61±1.08	1.22±0.20	4.92±2.29	2.83±1.63	387.17±352.24

注:与E2型比较,* $P < 0.05$ 。

Note:Compared with E2 genotype,* $P < 0.05$.

表5 ApoE、SLCO1B1不同基因表型患者CK水平及ADR发生情况比较

Tab.5 Comparison of CK levels and the incidence of ADRs among patients with different ApoE and SLCO1B1 gene phenotypes

基因表型	ADR[例(%)]	CK($\bar{X} \pm s, \text{U/L}$)	
ApoE	E2型(n=42)	2(4.76)	78.67±38.57
	E3型(n=216)	6(2.78)	128.47±348.07
	E4型(n=58)	2(3.45)	93.33±100.72
SLCO1B1	I类(n=243)	5(2.06)	120.63±332.81
	II类(n=67)	4(5.97)	97.81±151.80
	III类(n=6)	1(16.67)	100.00±90.26

3 讨论

血脂异常是影响T2DM患者疾病进程和相关并发症的重要危险因素,从而导致该类患者心脑血管疾病发生率增加^[8]。他汀类药物在降低心脑血管疾病发生率中发挥着重要作用,但在临床治疗中他汀类药物的调脂效果存在一定的个体差异。研究发现,ApoE和SLCO1B1基因多态性是导致该差异的两个重要因素^[9]。

ApoE基因为肝脏合成的多态性结构蛋白,其基因位点位于19号染色体上,其基因编码的载脂蛋白可参与脂质代谢,是高脂血症的人群的易感基因,该基因的388T>C和526C>T位点是影响他汀类药物调脂效果的主要位点^[10]。ApoE基因的表达由3个等位基因调控,分别为E2、E3、E4 3个亚型,服用他汀类药物后E2型人群调脂效果最好,E3型人群调脂效果正常,E4型人群调脂效果最不明显,药物敏感性差,且E4型人群患冠心病、心肌梗死、脑梗死、老年痴呆的风险较高^[11]。ZHOU等^[12]研究发现,ApoE基因型的分布频率在中国人群中存在显著的特征,其中E3型出现频率最高(75.0%~90.0%),其次为E4型(5.0%~13.0%),再次为E2型(4.5%~10.0%)。本研究中,ApoE基因表型出现频率为E3>E4>E2,基因型分布占比情况与国内相关研究结果^[13]相符。说明长春地区多数T2DM伴血脂异常患者服用常规剂量他汀类药物即可获得良好的调

脂效果。WU等^[14]研究发现,E2型T2DM患者的LDL和TC水平普遍低于E4型。LAMINA等^[5]研究认为,Lp(a)水平与糖尿病的发生发展相关,是糖尿病患者发生血管并发症的独立危险因素。本研究结果显示,ApoE基因表型中E4型患者的LDL-C、Lp(a)水平均显著高于E2型($P < 0.05$),说明ApoE基因多态性与他汀类药物调脂效果有关,E2型患者LDL-C、Lp(a)水平降低较E4型患者更明显,故可根据ApoE基因多态性指导患者选择适宜的他汀类药物,但本研究中,ApoE 3种基因表型CK水平组间及组内比较均无显著差异($P > 0.05$),说明ApoE基因多态性与CK的相关性尚不明确。

SLCO1B1是OATP1B1的编码基因,其基因多态性影响他汀类药物在肝脏及血浆中的浓度,他汀类药物血药浓度增加,易引发肌病或横纹肌溶解等不良反应^[15-16]。根据SLCO1B1的基因多态性,将患者服用他汀类药物出现不良反应的风险分为I类、II类、III类。I类是正常肌病风险型,发生肌病等不良反应的风险较低,因此可使用高剂量或中等剂量的他汀类药物;II类为中度肌病风险型,可使用中等剂量的他汀类药物;III类为高度肌病风险型,为突变基因,发生肌病风险最高,因此此类患者建议使用低剂量的他汀类药物^[9]。本研究表明,SLCO1B1基因表型出现频率为I类 > II类 > III类,说明长春地区大部分T2DM伴血脂异常患者可使用较大剂量的他汀类药物,耐受性较好。此外,本研究中III类患者ADR发生率虽高于I类、II类患者,但考虑到本研究纳入样本量较小,III类患者例数少,该结果可能存在偏倚。研究表明,ApoE基因是影响他汀类药物调脂效果的活性基因,而SLCO1B1基因多态性是否影响他汀类药物疗效尚不明确^[17-18]。本研究结果表明,SLCO1B1基因各表型患者LDL-C、TC、Lp(a)、HDL-C、TG水平比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$),提示未来还需进一步扩大样本量来验证。但对于有肌痛症状并伴CK水升高的患者应给予更多关注,避免发生横纹肌溶解等严重ADR。

综上所述,长春地区T2DM伴血脂异常患者ApoE和SLCO1B1基因型分布与国内其他地区分布基本一致,ApoE和SLCO1B1基因多态性与他汀类药物的疗效和ADR密切相关,根据基因多态性指导相应患者优化他汀类药物的使用,可提高调脂效果,同时减少ADR的发生,实现个体化精准化用药指导。

参考文献

[1] 韩小亚. 2型糖尿病患者脂代谢异常与血糖控制的关系[J]. 罕少疾病杂志,2024,31(4):121-123.
[2] 陈雪文. 二陈平胃散化裁治疗脾虚湿困型2型糖尿病合并脂代谢异常的临床疗效观察[D]. 乌鲁木齐:新疆医科大学,2025.

[3] 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.
[4] 许娇娇,尹忠鹏,王淑梅,等. 血脂异常患者ApoE和SLCO1B1基因多态性与阿托伐他汀调脂治疗后血脂和肝功能的相关性[J]. 现代药物与临床,2024,39(3):615-620.
[5] LAMINA C,WARD NC. Lipoprotein (a) and diabetes mellitus[J]. Atherosclerosis,2022,349:63-71.
[6] 王钰滢,崔德芝. Lp(a)在糖尿病血管并发症中的表达与机制[J]. 生命的化学,2023,43(6):841-846.
[7] MORIARTY PM, VARVEL SA, GORDTS PLSM, et al. Lipoprotein(a) Mass Levels Increase Significantly According to APOE Genotype: An Analysis of 431 239 Patients [J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol,2017,37(3):580-588.
[8] 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.
[9] 李静,袁圆,马丽娟,等. SLCO1B1和ApoE基因多态性对不同种类中等强度剂量他汀降脂疗效的影响[J]. 中国临床药理学杂志,2023,39(18):2626-2630.
[10] 黎华,殷君,杨云飞,等. ApoE,SLCO1B1基因多态性与他汀类药物降脂疗效的关系研究[J]. 中国实用医药,2024,19(23):1-6.
[11] RAULIN A, KRAFT L, AL-HILALY KY, et al. The Molecular Basis for Apolipoprotein E4 as the Major Risk Factor for Late-Onset Alzheimer's Disease [J]. Journal of Molecular Biology,2019,431(12):2248-2265.
[12] ZHOU TB, LI HY, ZHONG HZ, et al. Association of apoE gene polymorphisms with lipid metabolism in renal diseases [J]. African Health Sciences,2020,20(3):1368-1381.
[13] 刘佳,尤佳,朱华,等. ApoE和SLCO1B1基因多态性对高脂血症患者降脂治疗的效果影响[J]. 中国医药导报,2023,20(35):19-23.
[14] WU L, ZHANG Y, ZHAO H, et al. Dissecting the Association of Apolipoprotein E Gene Polymorphisms With Type 2 Diabetes Mellitus and Coronary Artery Disease [J]. Front Endocrinol(Lausanne),2022,13:838547.
[15] 许娇娇,郭珊珊,宗传杰,等. ApoE和SLCO1B1基因多态性分析及临床意义[J]. 分子诊断与治疗杂志,2024,16(4):621-624.
[16] 张丹,辛文好,杜雯雯,等. SLCO1B1和APOE基因多态性对瑞舒伐他汀调脂疗效及不良反应的影响[J]. 中国新药与临床杂志,2020,39(1):31-36.
[17] 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.
[18] 郁露,唐魁,桑道乾. 瑞舒伐他汀对老年轻度认知功能障碍的影响以及与APOE基因多态性的关系[J]. 湖南师范大学学报(医学版),2022,19(3):89-92.

(收稿日期:2025-03-06;修回日期:2025-12-22)