临床研究 论 著

*SLCO1B1*和*APOE*基因多态性对经皮冠状动脉介入治疗术后患者他汀类药物选择及预后的影响

郑美华[1]，王荣荣[2]，齐杰[1]，贾志[1*]

[1]天津市北辰医院心内科，天津 300400；[2]天津市北辰医院心内功能室，天津 300400

[中图分类号] R541.4 [文献标志码] A [DOI] 10.11855/j.issn.0577-7402.0025.2025.0805

[声明] 本文所有作者声明无利益冲突

[引用本文] 郑美华, 王荣荣, 齐杰, 等. 蛋白家族成员1B1和载脂蛋白E基因多态性对经皮冠状动脉介入治疗术后患者他汀类药物选择及预后的影响[J]. 解放军医学杂志, 2025, 50(10): 1298-1305.

[收稿日期] 2025-01-06 [录用日期] 2025-02-21 [上线日期] 2025-08-05

[摘要] **目的** 探讨溶质载体有机阴离子转运蛋白家族成员1B1(*SLCO1B1*)及载脂蛋白E(*APOE*)基因多态性对经皮冠状动脉介入治疗(PCI)术后患者他汀类药物的选择及预后的影响。**方法** 本研究为回顾性研究。收集2021年1月—2023年2月于天津市北辰医院住院的612例冠心病患者，其中411例行PCI治疗患者作为PCI组，201例未行PCI治疗患者作为非PCI组。根据治疗方法进一步将PCI组分为两个亚组：观察组(n=305)与对照组(n=106)；非PCI组分为两个亚组：观察组(n=147)与对照组(n=54)。其中观察组均在用药前进行*SLCO1B1*和*APOE*基因多态性检测，根据检测结果选择适宜的他汀类药物及剂量制订初始个体化治疗方案；对照组则给予常规剂量的他汀类药物。比较观察组与对照组患者的用药前基本资料、用药后血脂达标率[血脂意向性治疗(ITT)达标率和血脂符合方案分析(PP)达标率]、血脂达标时间、用药前后肝功能指标及预后情况，以及*SLO1B1*和*APOE*基因分型及等位基因频率分布。采用条件logistic回归分析不同基因型与预后易感性的关系；以多因子降维法(MDR)分析*SLCO1B1*基因型与*APOE*基因型间的交互作用。**结果** 观察组的*SLO1B1*和*APOE*基因各基因型均符合Hardy-Weinberg遗传平衡检验(P>0.05)。与对照组比较，观察组治疗6、12个月后血脂PP达标率均明显增高；治疗3个月后观察组的完成例数及达标例数明显增多，且血脂达标时间明显短于对照组，差异均有统计学意义(P<0.05)。与用药前相比，观察组及对照组患者谷丙转氨酶(ALT)和肌酸激酶同工酶(CK-MB)水平均未发生明显改变(P>0.05)；总胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)水平明显降低(P<0.001)，而HDL-C水平明显升高(P<0.01)。观察组治疗12个月后谷草转氨酶(AST)水平明显低于用药前，也低于相应的对照组，差异均有统计学意义(P<0.05)。PCI组内，观察组与对照组的心肌梗死分别为1例及5例，靶血管血运重建分别为2例及6例，卒中分别为0例及3例，再发心绞痛分别为0例及7例，再次入院分别为1例及5例，观察组与对照组间比较差异均有统计学意义(P<0.05)。非PCI组内，观察组与对照组的心源性死亡分别为0例及3例，心肌梗死分别为2例及6例，靶血管血运重建分别为2例及5例；卒中分别为0例及4例；再发心绞痛分别为0例及8例，再次入院分别为2例及4例，观察组与对照组间比较差异均有统计学意义(P<0.05)。PCI观察组、非PCI观察组*SLO1B1和APOE*基因均与预后在隐性模型中明显相关(P<0.05)。采用MDR分析PCI观察组、非PCI观察组*SLCO1B1*基因型与*APOE*基因型间的交互作用，结果显示各基因型间存在明显交互作用，且与预后密切相关(P<0.05)。**结论** 基于*SLO1B1*和*APOE*基因多态性检测的个体化他汀类药物治疗方案可提高PCI术后患者血脂达标率，缩短达标时间，改善预后。

[关键词] 载脂蛋白E；基因多态性；经皮冠状动脉介入治疗；他汀类药物；预后；溶质载体有机阴离子转运蛋白家族成员1B1

Impact of *SLCO1B1* and *APOE* gene polymorphisms on statin selection and prognosis in patients after percutaneous coronary intervention

[基金项目] 天津市北辰医院区级科研项目(SHGY-2021017)

[作者简介] 郑美华，硕士研究生，主要从事心血管疾病治疗方面的研究

[通信作者] 贾志，E-mail：johnbikzly@163.com

Zheng Mei-Hua[1], Wang Rong-Rong[2], Qi Jie[1], Jia Zhi[1*]

[1]*Department of Cardiology,* [2]*Department of Cardiac Function, Tianjin Beichen Hospital, Tianjin 300400, China*

[*]*Corresponding author, E-mail: johnbikzly@163.com*

This work was supported by the District-Level Scientific Research Project of Tianjin Beichen Hospital (SHGY-2021017)

[**Abstract**] **Objective** To explore the impact of polymorphisms in the solute carrier organic anion transporter family member 1B1(*SLCO1B1*) and apolipoprotein E(*APOE*) genes on statins selection and prognosis in patients after percutaneous coronary intervention (PCI). **Methods** This retrospective study enrolled 612 patients with coronary heart disease hospitalized in Tianjin Beichen Hospital from January 2021 to February 2023. Among them, 411 patients who underwent PCI were assigned to PCI group, and 201 patients who did not undergo PCI were assigned to non-PCI group. According to treatment methods, PCI group was further divided into two subgroups: observation subgroup (n=305) and control subgroup (n=106). Non-PCI group was also divided into two subgroups: observation subgroup (n=147) and control subgroup (n=54). Patients in all observation subgroups underwent the detection of *SLCO1B1* and *APOE* gene polymorphisms before medication, and an initial individualized treatment plan (including the selection of appropriate statins and dosages) was formulated based on the detection results. Patients in control subgroups were given statins at conventional dosages. Basic data before medication, post-medication lipid compliance rates [lipid intention-to-treat (ITT) compliance rate and lipid per-protocol analysis (PP) compliance rate], time to lipid compliance, liver function indicators before and after medication, and prognosis, as well as *SLCO1B1* and *APOE* genotyping and allele frequency distribution were compared between observation subgroup and control subgroup. Conditional logistic regression was used to analyze the relationship between different genotypes and prognostic susceptibility. Multifactor dimensionality reduction (MDR) was applied to analyze the interaction between *SLCO1B1* genotype and *APOE* genotype. **Results** All genotypes of *SLCO1B1* and *APOE* genes in observation subgroups conformed to the Hardy-Weinberg genetic equilibrium test (P>0.05). Compared with control subgroups, the observation subgroups had significantly higher lipid PP compliance rates after 6 and 12 months of treatment. After 3 months of treatment, the number of completed cases and compliant cases in observation subgroups was significantly higher, and the time to lipid compliance was significantly shorter than that in control subgroups (P<0.05). Compared with before treatment, there were no significant changes in alanine aminotransferase (ALT) and creatine kinase isoenzyme (CK-MB) levels in either observation subgroups or control subgroups (P>0.05); the levels of total cholesterol (TC), triglycerides (TG), and low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) were significantly decreased (P<0.001), while high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C) level was significantly increased (P<0.01). After 12 months of treatment, the aspartate aminotransferase (AST) level in observation subgroups was significantly lower than that before medication and also lower than that in the corresponding control subgroups (P<0.05). Within PCI group: there were 1 case and 5 cases of myocardial infarction, 2 cases and 6 cases of target vessel revascularization, 0 cases and 3 cases of stroke, 0 cases and 7 cases of recurrent angina pectoris, 1 case and 5 cases of readmission in observation subgroup and control subgroup, respectively. There were statistically significant differences between observation subgroup and control subgroup (P<0.05). Within non-PCI group: there were 0 cases and 3 cases of cardiogenic death, 2 cases and 6 cases of myocardial infarction, 2 cases and 5 cases of target vessel revascularization, 0 cases and 4 cases of stroke, 0 cases and 8 cases of recurrent angina pectoris, and 2 cases and 4 cases of readmission in observation subgroup and control subgroups, respectively, with statistically significant differences between the two subgroups (P<0.05). In the recessive model, *SLCO1B1* and *APOE* genes were significantly correlated with prognosis in both PCI observation subgroup and non-PCI observation subgroup (P<0.05). MDR analysis of the interaction between *SLCO1B1* genotype and *APOE* genotype in PCI observation subgroup and non-PCI observation subgroup showed that there was a significant interaction between the genotypes, which was closely related to prognosis (P<0.05). **Conclusion** Individualized statin treatment regimens based on the detection of *SLCO1B1* and *APOE* gene polymorphisms can improve the lipid compliance rate, shorten the time to lipid compliance, and improve the prognosis of patients after PCI.

[**Key words**] apolipoprotein E; gene polymorphism; percutaneous coronary intervention; statins; prognosis; solute carrier organic anion transporter family member 1B1

随着心血管疾病发病率逐年增高，经皮冠状动脉介入治疗(percutaneous coronary intervention，PCI)已成为冠心病患者恢复心肌血供的重要手段[1-2]。然而，PCI术后患者需长期服用他汀类药物以控制血脂水平，降低心血管事件(major adverse cardiovascular events，MACE)再发生的风险[3]。他汀类药物作为临床广泛应用的降脂药物，其有效性及安全性在不同个体间存在明显差异[4]，这主要归因于基因多态性的影响[5]。溶质载体有机阴离子转运蛋白家族成员1B1(solute carrier organic anion transporter family member 1B1，*SLCO1B1*)基因可编码有机阴离子转运多肽(organic anion-transporting peptides，OATP1B1)，该转运蛋白在肝脏中广泛分布，负责将包括他汀类药物在内的多种内、外源性物质转运至肝细胞内进行代

谢及消除[6]。*SLCO1B1*基因突变可增加他汀类药物相关肌病及横纹肌溶解症的发生风险[7-8]。载脂蛋白E(apolipoprotein E，*APOE*)基因多态性则通过影响*APOE*的合成及表达进而调控血脂水平以及动脉粥样硬化的发生发展[9-10]。因此，在对是否行PCI术后患者的他汀类药物治疗方案中，综合考虑*SLCO1B1*及*APOE*基因多态性对于优化药物选择、提高治疗效果、减少不良反应具有重要意义。本研究探讨*SLCO1B1*及*APOE*基因多态性对是否行PCI术后患者他汀类药物选择及预后的影响，旨在为临床个体化用药提供科学依据，以期实现更加精准、安全、有效的降脂治疗。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集2021年1月—2023年2月于天津市北辰医院住院的612例冠心病患者的临床资料进行回顾性分析。其中男338例，女274例，年龄45~70(52.4±6.7)岁。纳入标准：(1)冠状动脉造影或冠状动脉CT检查显示管腔狭窄程度≥50%，满足冠心病的诊断标准；(2)心脏结构或功能存在异常，心功能分级Ⅱ—Ⅳ级[11]。排除标准：(1)年龄≤18岁；(2)对他汀类药物过敏或不能耐受；(3)肌酐清除率<30 ml/min；肝功能Child-Pugh分级≥9级；(4)活动性肝病(包括血清转氨酶已升高)；(5)肌病、同时需使用环孢素；(6)妊娠、哺乳及育龄期；(7)心源性休克、伴有其他终末期疾病、预期生存时间<1年。612例中，将经PCI治疗者作为PCI组(n=411)，未行PCI治疗者作为非PCI组(n=201)。根据治疗方法进一步将PCI组分为两个亚组：PCI观察组(n=305)与PCI对照组(n=106)；将非PCI组分为两个亚组：非PCI观察组(n=147)与非PCI对照组(n=54)。其中，两个组的观察组亚组均在用药前进行*SLCO1B1*和*APOE*基因多态性检测；而对照组则均未行基因检测，给予常规剂量的他汀类药物。本研究获天津市北辰医院伦理委员会审批(2022080317)。纳入患者流程见图1。

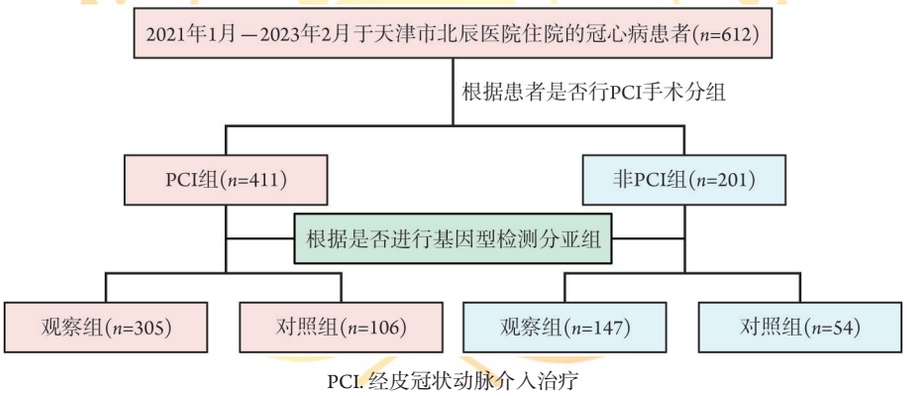

图1 患者纳入及分组流程

Fig.1 Patient inclusion and grouping process

1.2 方法

1.2.1 临床资料收集 收集所有患者的年龄、性别、体重指数(body mass index，BMI)、平均收缩压、平均舒张压、氧分压、心率、动脉血氧饱和度、受教育水平、婚姻情况、吸烟史、饮酒史、高血压病史、血脂达标时间等临床基本信息及生化检测指标。生化指标：采集患者入院次日晨起空腹抽血，用迈瑞BS-2800M分析仪检测低密度脂蛋白胆固醇(low-density lipoprotein cholesterol，LDL-C)、高密度脂蛋白胆固醇(high-density lipoprotein cholesterol，HDL-C)、总胆固醇(total cholesterol，TC)、肌酐(creatinine，Cr)、尿素氮(blood urea nitrogen，BUN)、空腹血糖(fasting blood glucose，FBG)、同型半胱氨酸(homocysteine，Hcy)、甘油三酯(triglyceride，TG)、肌酸激酶同工酶(creatine kinase isoenzyme，CK-MB)、B型钠尿肽(B-type natriuretic peptide，BNP)、谷草转氨酶(aspartate aminotransferase，AST)、谷丙转氨酶(alanine aminotransferase，ALT)水平。为了全面评估血脂达标情况，采用意向性治疗(intention-to-treat，ITT)分析及符合方案分析(per-protocol analysis，PP)两种方法计算血脂的达标率，以血脂ITT达标率和血脂PP达标率两个指标反映。其中，血脂达标标准仅为TC<5.2 mmol/L、TG<1.7 mmol/L、LDL-C<1.4 mmol/L[12]；ITT达标率=(达标例数/患者例数)×100%；PP达标率=(达标例数/完成例数)×100%。ITT分析涵盖了所有入选的患者，其中，未能完成随访的患者被视为治疗未达预期。而PP分析则更严格，其需排除随访失败或服药依从性不佳的患者。

1.2.2 基因检测方法 使用EDTA管收集患者5 ml静脉血样。送至天津市北辰医院PCR实验室，统一采用测序反应通用试剂盒(山东广音医疗科技有限公司)进行基因检测，采用原位杂交方法检测底物的探

针抓取DNA片段。

1.2.3 治疗方法 观察组依据患者*APOE*及*SLCO1B1*基因型的检测结果，制定个性化的治疗方案。根据患者*APOE*基因多态性选择具体药物：*APOE*2型选择瑞舒伐他汀(浙江海正药业股份有限公司，批准文号：H20143338)10 mg/d、阿托伐他汀(浙江京新药业股份有限公司；批准文号：H20080483)10 mg/d、洛伐他汀(浙江瑞邦药业股份有限公司，批准文号：H10960027)10 mg/d；*APOE*3型可选择各品种他汀类药物；*APOE*4型选择氟伐他汀(浙江瀚晖制药有限公司，国药准字H20070167)20 mg/d。根据*SLCO1B1*基因多态性选择药物剂量：*SLCO1B1* Ⅰ类选择中等或大剂量他汀类药物，*SLCO1B1* Ⅱ类选择中等剂量他汀类药物，*SLCO1B1* Ⅲ类选择低剂量他汀类药物。对照组给予常规剂量的瑞舒伐他汀钙片(10 mg/d，浙江海正药业股份有限公司，批准文号：H20143338)。

1.3 预后情况 所有患者治疗后定期随访1年。随访方式包括门诊、住院、电话咨询家属等，每个月随访1次，统计MACE如心源性死亡、心肌梗死、靶血管血运重建、卒中、再发心绞痛、再次入院、支架内血栓、出血等事件的发生情况。

1.4 统计学处理 采用SPSS 23.0软件进行统计分析。计量资料均呈正态分布，以$\bar{x}\pm s$表示，组间比较采用两独立样本t检验；计数资料以例(%)表示，两组间比较采用χ^2检验。采用Hardy-Weinberg遗传平衡检验样本是否具有群体代表性。采用条件logistic回归分析不同基因型与预后的关系，并以多因子降维法(multiplication and dimensionality reduction，MDR)分析*SLCO1B1*基因型与*APOE*基因型间的交互作用[13]。

2 结 果

2.1 观察组与对照组用药前基本资料比较 对于PCI组与非PCI组患者，观察组与对照组用药前基本资料如年龄、性别、BMI、平均收缩压、平均舒张压、氧分压、心率、动脉血氧饱和度、受教育水平、婚姻情况、吸烟史、饮酒史、高血压病史等临床基本信息及生化检测指标比较，差异均无统计学意义(P>0.05)(附表1，https://dx.doi.org/10.11855/j.issn.0577-7402.0025.2025.0805FJ)。

2.2 *SLCO1B1*及*APOE*基因多态性分析 PCI观察组、非PCI观察组的*SLO1B1*及*APOE*基因各基因型均符合Hardy-Weinberg遗传平衡检验(P>0.05，表1)，提示所选样本具有群体代表性。测序结果显示，*SLO1B1*及*APOE*基因的一致性为100%(附图1，https://dx.doi.org/10.11855/j.issn.0577-7402.0025.2025.0805FJ)。

2.3 用药后血脂达标率、血脂达标时间比较 与对照组比较，观察组治疗6、12个月后血脂PP达标率均明显增高，治疗3个月后的完成例数及达标例数明显增多，且血脂达标时间明显短于对照组，差异均有统计学意义(P<0.05)；与对照组比较，观察组治疗3、6、12个月后ITT达标率虽增高，但差异无统计学意义(P>0.05)(表2)。

2.4 用药前后肝功能指标、血脂水平比较 与用药前比较，治疗12个月后，观察组及对照组患者ALT和CK-MB水平均未发生明显改变(P>0.05)，TC、TG、LDL-C水平明显降低(P<0.001)，而HDL-C水平明显升高(P=0.010或P<0.001)。观察组治疗12个月后AST水平明显低于用药前，同时低于相应的对照组，差异均有统计学意义(P<0.05)(表3)。

2.5 预后情况比较 在PCI组内，观察组与对照组心肌梗死分别为1例及5例，靶血管血运重建分别为2例及6例，卒中分别为0例及3例，再发心绞痛分别为0例及7例，再次入院分别为1例及5例，观察组与对照组间比较差异均有统计学意义(P<0.05)。非PCI组内，观察组与对照组心源性死亡分别为0例及3例，心肌梗死分别为2例及6例，靶血管血运重建分别为2例及5例，卒中分别为0例及4例，再发心绞痛分别为0例及8例，再次入院分别为2例及4例，观察组与对照组间比较差异均有统计学意义(P<0.05，附表2，https：//dx.doi.org/10.11855/j.issn.0577-7402.0025.2025.0805FJ)。

2.6 *SLCO1B1*与*APOE*基因多态性与预后的关系 采用条件logistic回归分析*SLO1B1*及*APOE*基因多态性与预后易感性的关系，结果显示，PCI观察组和非PCI观察组*SLO1B1*及*APOE*基因多态性均与预后在隐性模型中明显相关(P<0.05，表4)。

2.7 *SLCO1*B1基因型与*APOE*基因型间交互作用 采用MDR对PCI观察组和非PCI观察组*SLCO1B1*基因型与*APOE*基因型间进行交互作用分析的结果显示，各基因型间存在明显交互作用，且对预后有影响(P<0.05，表5)。

3 讨 论

PCI是目前治疗冠心病常用的手段，可有效挽救患者的濒死心肌，具有创伤小、恢复快等优点[14]。但在临床实践中，PCI虽能有效恢复冠心病患者的心肌血供，但术后长期他汀类药物治疗的个体差异问题始终是影响预后的关键因素[15]。他汀类药物具有优良的降胆固醇功效，在临床上已得到广泛应用，但不同患者间存在遗传差异，药物疗效与安全性的个体差异较大，因此通过基因检测指导临床医师选择适合患者的他汀类药物，并给予合适的剂量，对冠心病患者个体化治疗具有重要的指导作用[16]。*SLCO1B1*基因多态性可明显影响OATP1B1的转运功

表1 冠心病患者*SLO1B1*及*APOE*基因Hardy-Weinberg遗传平衡检验

Tab.1 Hardy-Weinberg genetic balance test of *SLO1B1* and *APOE* genes in patients with coronary heart disease

基因	基因位点	基因型	基因型频率[例(%)]	等位基因	等位基因频率[例(%)]	χ^2	*P*
PCI观察组							
SLO1B1	c.388A>G	AA	17(5.57)	A	172(28.20)	0.024	0.988
		AG	138(45.25)	G	438(71.80)		
		GG	150(49.18)				
	c.521T>C	TT	232(76.07)	T	536(87.87)	0.165	0.921
		TC	72(23.61)	C	74(12.13)		
		CC	1(0.33)				
APOE	c.388T>C	TT	267(87.54)	T	570(93.44)	0.005	0.998
		TC	36(11.80)	C	40(6.56)		
		CC	2(0.66)				
	c.526C>T	CC	272(89.18)	C	576(94.43)	0.004	0.998
		CT	32(10.49)	T	34(5.57)		
		TT	1(0.33)				
非PCI观察组							
SLO1B1	c.388A>G	AA	8(5.44)	A	83(28.23)	0.016	0.924
		AG	67(45.58)	G	211(71.77)		
		GG	72(48.98)				
	c.521T>C	TT	112(76.19)	T	258(87.76)	0.241	0.847
		TC	34(23.13)	C	36(12.24)		
		CC	1(0.68)				
APOE	c.388T>C	TT	128(87.07)	T	273(92.86)	0.015	0.968
		TC	17(11.56)	C	21(7.14)		
		CC	2(1.36)				
	c.526C>T	CC	131(89.12)	C	277(94.22)	0.021	0.958
		CT	15(10.20)	T	17(5.78)		
		TT	1(0.68)				

SLCO1B1. 溶质载体有机阴离子转运蛋白家族成员1B1；*APOE*. 载脂蛋白E

表2 冠心病患者用药后血脂达标率及血脂达标时间比较

Tab.2 Comparison of blood lipid attainment rate after medication in patients with coronary heart disease

项目	检测时间	PCI组(*n*=411)		t/χ^2	*P*	非PCI组(*n*=201)		t/χ^2	*P*
		对照组(*n*=106)	观察组(*n*=305)			对照组(*n*=54)	观察组(*n*=147)		
完成例数(*n*)	治疗3个月后	96	293	4.696	0.030	48	126	0.811	0.368
	治疗6个月后	81	244	0.611	0.434	42	112	0.205	0.651
	治疗12个月后	85	256	0.781	0.377	45	122	0.103	0.748
达标例数(*n*)	治疗3个月后	78	268	12.055	0.001	36	121	4.778	0.029
	治疗6个月后	76	238	1.751	0.186	34	110	2.204	0.138
	治疗12个月后	81	256	3.013	0.083	41	122	0.820	0.365
ITT达标率(%)	治疗3个月后	73.6	87.9	2.426	0.119	66.7	82.3	0.456	0.450
	治疗6个月后	71.7	78.0	0.376	0.540	63.0	74.8	0.071	0.790
	治疗12个月后	76.4	83.9	0.475	0.491	75.9	83.0	0.004	0.949
PP达标率(%)	治疗3个月后	81.2	91.5	4.433	0.035	75.0	96.0	4.288	0.038
	治疗6个月后	93.8	97.5	4.217	0.040	81.0	98.2	5.923	0.015
	治疗12个月后	95.3	100.0	4.824	0.028	91.1	100.0	4.855	0.028
血脂达标时间(月, $\bar{x}\pm s$)		7.00±2.01	3.13±1.20	23.643	<0.001	7.45±2.21	3.25±1.26	23.877	<0.001

PCI. 经皮冠状动脉介入治疗；ITT. 意向性治疗；PP. 符合方案分析

表3 冠心病患者用药前后肝功能指标、血脂水平比较($\bar{x}\pm s$)

Tab.3 Comparison of liver function indexes and lipid parameters before and after treatment in patients with coronary heart disease ($\bar{x}\pm s$)

项目	PCI组(n=411)		t	P	非PCI组(n=201)		t	P
	对照组(n=106)	观察组(n=305)			对照组(n=54)	观察组(n=147)		
AST(U/L)								
用药前	32.53±9.34	31.32±9.12	1.169	0.243	32.35±9.43	32.31±9.25	0.027	0.978
治疗12个月后	33.85±10.86	29.78±8.93	3.815	<0.001	33.58±10.25	30.25±8.39	2.331	0.020
t	0.949	2.107			0.649	2.000		
P	0.344	0.036			0.518	0.046		
ALT(U/L)								
用药前	28.65±8.34	29.46±8.78	0.829	0.408	28.56±8.43	29.64±8.87	0.775	0.439
治疗12个月后	28.05±9.13	29.85±9.04	1.761	0.079	28.01±9.03	29.81±9.02	1.254	0.211
t	0.500	0.540			0.327	0.163		
P	0.618	0.589			0.744	0.871		
CK-MB(U/L)								
用药前	91.36±24.78	90.64±26.58	0.244	0.807	91.63±24.14	90.68±26.85	0.228	0.820
治疗12个月后	90.45±27.53	89.67±25.35	0.267	0.790	90.54±27.35	89.76±25.53	0.188	0.851
t	0.253	0.461			0.220	0.301		
P	0.801	0.645			0.827	0.764		
TC(mmol/L)								
用药前	5.28±0.63	5.31±0.58	0.449	0.654	5.24±0.58	5.30±0.62	0.619	0.537
治疗12个月后	3.52±0.36	3.49±0.32	0.805	0.422	3.51±0.34	3.50±0.35	0.181	0.857
t	24.973	47.983			18.909	30.653		
P	<0.001	<0.001			<0.001	<0.001		
TG(mmol/L)								
用药前	1.73±0.54	1.75±0.52	0.338	0.736	1.76±0.57	1.76±0.63	0.000	1.000
治疗12个月后	1.37±0.36	1.35±0.35	0.503	0.615	1.37±0.37	1.36±0.32	0.188	0.851
t	5.711	11.145			4.217	6.863		
P	<0.001	<0.001			<0.001	<0.001		
HDL-C(mmol/L)								
用药前	1.22±0.19	1.18±0.21	1.730	0.084	1.23±0.21	1.19±0.24	1.082	0.281
治疗12个月后	1.32±0.35	1.33±0.32	0.270	0.787	1.32±0.31	1.35±0.31	0.608	0.544
t	2.585	6.844			8.635	4.948		
P	0.010	<0.001			<0.001	<0.001		
LDL-C(mmol/L)								
用药前	3.69±1.05	3.78±1.06	0.755	0.451	3.75±1.06	3.76±1.02	0.061	0.951
治疗12个月后	2.36±0.88	2.35±0.86	0.103	0.918	2.37±0.87	2.34±0.85	0.220	0.826
t	9.995	18.296			7.395	12.967		
P	<0.001	<0.001			<0.001	<0.001		

PCI. 经皮冠状动脉介入治疗；AST. 谷草转氨酶；CK-MB. 肌酸激酶同工酶；ALT. 谷丙转氨酶；TC. 总胆固醇；TG. 甘油三酯；HDL-C. 高密度脂蛋白胆固醇；LDL-C. 低密度脂蛋白胆固醇

能，进而改变他汀类药物在体内的分布及代谢，导致不同个体间药物疗效及不良反应的差异，特别是增加肌病及横纹肌溶解症发生的风险[17]。*APOE*基因态性通过对血脂水平及动脉粥样硬化进程的调控，不仅与心血管疾病的发生发展密切相关，还在他汀类药物的降脂疗效差异中发挥着关键作用[18]。探究*SLCO1B1*与*APOE*基因多态性对是否行PCI患者他汀类药物选择及预后的影响，可为临床个体化用药提供科学依据，并达成更为精准、安全且高效的降脂治疗目标。

本研究PCI观察组、非PCI观察组在用药之前先进行*SLCO1B1*及*APOE*基因多态性检测，根据检测结果选择适宜的他汀类药物及适宜的剂量制订初始的个体化治疗方案；而PCI对照组与非PCI对照组则

表4 冠心病患者*SLCO1B1*与*APOE*基因多态性与预后的关系

Tab.4 Relationship between *SLCO1B1* and *APOE* gene polymorphism and prognosis

基因	组别	单核苷酸多态性	加性模型		显性模型		隐性模型	
			校正*OR*(95%CI)	*P*	校正*OR*(95%CI)	*P*	校正*OR*(95%CI)	*P*
SLO1B1	PCI观察组	c.388A>G	4.82(3.50~6.14)	0.146	4.52(3.20~5.84)	0.726	8.88(7.82~9.94)	0.004
		c.521T>C	6.26(4.94~7.58)	0.766	2.70(1.38~4.02)	0.408	4.78(3.72~5.84)	0.014
	非PCI观察组	c.388A>G	3.52(2.20~4.84)	0.394	6.04(4.72~7.36)	0.462	8.00(6.94~9.06)	0.036
		c.521T>C	2.20(0.88~3.52)	0.754	6.28(4.96~7.60)	0.846	3.56(2.50~4.62)	0.028
APOE	PCI观察组	c.388T>C	3.84(2.52~5.16)	0.842	7.68(6.36~9.00)	0.920	4.60(3.54~5.66)	0.006
		c.526C>T	2.74(1.42~4.06)	0.896	6.24(4.92~7.56)	0.208	1.74(0.68~2.80)	0.006
	非PCI观察组	c.388T>C	2.30(0.98~3.62)	0.352	2.44(1.12~3.76)	0.224	7.94(6.88~9.00)	0.028
		c.526C>T	5.72(4.40~7.04)	0.564	3.42(2.10~4.74)	0.624	4.52(3.46~5.58)	0.026

PCI. 经皮冠状动脉介入治疗；*SLCO1B1*. 溶质载体有机阴离子转运蛋白家族成员1B1；*APOE*. 载脂蛋白E

表5 经皮冠状动脉介入(PCI)观察组和非PCI观察组*SLCO1B1*与*APOE*基因型之间的作用

Tab.5 Interaction between *SLCO1B1* and *APOE* genotypes in the PCI observation group and the non-PCI observation group

项目	分析因子数	最佳模型组合	交叉验证一致性	错误率(%)	*P*
PCI观察组					
预后良好	2	c.388A>G+c.521T>C	9	36.46	0.026
	3	c.388A>G+c.521T>C+c.388T>C	7	42.18	0.014
	4	c.388A>G+c.521T>C+c.388T>C+c.526C>T	9	48.59	0.005
预后不良	2	c.388A>G+c.521T>C	6	52.45	0.004
	3	c.388A>G+c.521T>C+c.388T>C	7	51.58	0.028
	4	c.388A>G+c.521T>C+c.388T>C+c.526C>T	4	51.26	0.008
非PCI观察组					
预后良好	1	c.388A>G+c.521T>C	9	45.31	0.011
	3	c.388A>G+c.521T>C+c.388T>C	8	35.62	0.021
	2	c.388A>G+c.521T>C+c.388T>C+c.526C>T	7	41.25	0.014
预后不良	3	c.388A>G+c.521T>C	8	45.36	0.015
	2	c.388A>G+c.521T>C+c.388T>C	6	45.62	0.017
	4	c.388A>G+c.521T>C+c.388T>C+c.526C>T	5	54.24	0.009

PCI. 经皮冠状动脉介入治疗；*SLCO1B1*. 溶质载体有机阴离子转运蛋白家族成员1B1；*APOE*. 载脂蛋白E

给予常规剂量的他汀类药物。从血脂达标率及达标时间来看，观察组的治疗效果均明显优于对照组。PCI观察组、非PCI观察组在治疗后6、12个月的血脂达标率均高于PCI对照组与非PCI对照组，且平均达标时间也明显短于对照组；观察组治疗12个月后AST水平明显低于用药前，也低于相应的对照组，差异均有统计学意义。PCI观察组、非PCI观察组患者的血脂水平与治疗前相比差异均有统计学意义，提示基于基因多态性检测的个体化治疗方案能够更有效地控制血脂水平，有助于减少MACE的再发风险，与之前的研究[19]一致。本研究从预后情况来看，PCI观察组、非PCI观察组的心肌梗死、靶血管血运重建、卒中、再发心绞痛以及再次入院等事件的发生率均低于对照组，进一步证实了个体化治疗方案在改善患者预后方面的优势。通过减少这些不良事件的发生，个体化治疗方案有助于提高患者的生活质量并延长生存期，与王凤玲等[20]的研究一致。在基因多态性分析方面，本研究发现，PCI观察组、非PCI观察组的*SLCO1B1*及*APOE*基因各基因型均符合Hardy-Weinberg遗传平衡检验，提示所选样本具有群体代表性。PCI组及非PCI组*SLO1B1*及*APOE*基因均与预后在隐性模型中明显相关，提示*SLO1B1*及*APOE*基因的多态性与他汀类药物的不良反应密切相关，与孙佳[21]的研究结果类似。此外，本研究还采用MDR分析了*SLCO1B1*基因型与*APOE*基因型间的交互作用，结果显示各基因型间存在明显交互作用，表明*SLCO1B1*及*APOE*基因多态性之间的交互作用与他汀类药物的疗效及预后有一定的相关性。

综上所述，基于*SLCO1B1*及*APOE*基因多态性检测的个体化他汀类药物治疗方案，可提高PCI术后患者的血脂达标率，缩短达标时间，并改善预后，且与预后密切相关，为临床个体化用药提供了重要

的科学依据。但本研究仍存在一定的局限性：(1)为回顾性研究，数据来源于既往临床记录，可能存在选择偏倚；(2)为单中心数据，可能受地域人群基因背景、诊疗习惯的影响，结果外推至其他种族或地区人群时需谨慎；(3)仅聚焦于*SLCO1B1*和*APOE*基因多态性，而他汀类药物的代谢、疗效及安全性还可能受其他基因(如*CYP3A4*、*CYP2C9*、*LDLR*等)多态性的影响。此外，非遗传因素(如肠道菌群、表观遗传修饰)对药物反应的调控作用未纳入分析，可能导致对个体化治疗机制的解释不够全面。未来研究可采用多中心、大样本的前瞻性设计，扩大基因检测范围，延长随访时间，并结合非遗传因素，以更全面地阐明基因多态性在他汀类药物个体化治疗中的应用价值，以期实现更加精准、安全、有效的降脂治疗。未来将这一个体化用药策略推广到其他心血管疾病的治疗中，可为更多的患者带来益处。

【参考文献】

[1] 徐谭, 刘如平, 袁俊强, 等. 急性冠状动脉综合征患者经皮冠状动脉介入术后平均血小板容积对近期预后的影响[J]. 中国动脉硬化杂志, 2020, 28(7): 599-603.

[2] 周鹤, 裘淼涵, 那堃, 等. 行直接PCI的急性心肌梗死患者TYG与缺血事件的相关性分析[J]. 解放军医学杂志, 2023, 48(8): 944-949.

[3] Koskinas KC, Mach F, Räber L. Lipid-lowering therapy and percutaneous coronary interventions[J]. EuroIntervention, 2021, 16(17): 1389-1403.

[4] 曹伊楠, 裘淼涵, 严育东, 等. 生物标志物复合评分法对接受经皮冠状动脉介入治疗急性冠状动脉综合征患者缺血事件预测价值[J]. 临床军医杂志, 2023, 51(10): 1003-1007.

[5] Zheng E, Madura P, Grandos J, *et al*. When the same treatment has different response: the role of pharmacogenomics in statin therapy[J]. Biomed Pharmacother, 2024, 170: 115966.

[6] Pan GY. Roles of hepatic drug transporters in drug disposition and liver toxicity[M]//Advances in Experimental Medicine and Biology. Singapore: Springer Singapore, 2019.293-340.

[7] 姚怡, 黄朝东, 何毅怀, 等. SLCO1B1基因多态性与2型糖尿病患者血脂关系的研究进展[J]. 海南医学, 2020, 31(4): 503-507.

[8] 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.

[9] Bi Q, Zhou X, Lu Y, *et al*. Polymorphisms of the apolipoprotein E gene affect response to atorvastatin therapy in acute ischemic stroke[J]. Front Cardiovasc Med, 2022, 9: 1024014.

[10] Williams T, Borchelt DR, Chakrabarty P. Therapeutic approaches targeting apolipoprotein E function in Alzheimer's disease[J]. Mol Neurodegener, 2020, 15(1): 8.

[11] 钟梅. HrEF、TEF与心功能分级的相关性及其对冠心病新发心房颤动的预测价值[J]. 检验医学与临床, 2024, 21(5): 662-666.

[12] Blood AJ, Cannon CP, Gordon WJ, *et al*. Results of a remotely delivered hypertension and lipid program in more than 10 000 patients across a diverse health care network[J]. JAMA Cardiol, 2023, 8(1): 12-21.

[13] 徐娟, 贲海祥, 丁琳琳, 等. 白细胞介素-1β基因(rs16944)单核苷酸多态性与骨髓增生异常综合征易感性及临床特征的相关性研究[J]. 现代检验医学杂志, 2023, 38(4): 51-58.

[14] Wybraniec MT, Bańka P, Bochenek T, *et al*. Small vessel coronary artery disease: how small can we go with myocardial revascularization?[J]. Cardiol J, 2021, 28(5): 767-778.

[15] Doenst T, Thiele H, Haasenritter J, *et al*. The treatment of coronary artery disease[J]. Dtsch Arztebl Int, 2022, 119(42):716-723.

[16] Nguyen HH, Nguyen CTT, Mai TNP, *et al*. Associations between four polymorphisms of the SLCO1B1 and effectiveness of the statins: a meta-analysis[J]. Pharmacogenet Genomics, 2023, 33(4): 65-78.

[17] Jetter A, Kullak-Ublick GA. Drugs and hepatic transporters: a review[J]. Pharmacol Res, 2020, 154: 104234.

[18] Cai C, Wen Z, Li L. The relationship between ApoE gene polymorphism and the efficacy of statins controlling hyperlipidemia[J]. Am J Transl Res, 2021, 13(6): 6772-6777.

[19] 彭晓凤, 郭鹏飞, 陈晓旺, 等. APOE和SLCO1B1基因多态性检测指导他汀类药物个体化临床应用的效果评价[J]. 国际检验医学杂志, 2021, 42(21): 2631-2634.

[20] 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应用中的意义[J]. 中国临床药理学与治疗学, 2021, 26(1): 40-48.

[21] 孙佳. SLCO1B1和ApoE基因多态性检测指导急性脑梗死患者他汀药物个性化应用效果分析[J]. 现代诊断与治疗, 2024, 35(9): 1379-1381.

(责任编辑：张小利)