

心血管疾病

DOI:10.13406/j.cnki.cyx.000578

SLCO1B1 基因 521 T>C 多态性与他汀类药物
对中国人群降脂疗效关系的系统评价代 容¹, 冯 婧¹, 汪 洋¹, 杨 渊², 邓常开³, 唐晓君¹, 赵 勇¹, 张 帆¹

(1. 重庆医科大学公共卫生与管理学院、医学与社会发展研究中心、健康领域社会风险预测治理协同创新中心, 重庆 400016;

2. 重庆医科大学附属第一医院心内科, 重庆 400016; 3. 成都市妇女儿童中心医院小儿外科, 成都 610091)

【摘要】目的:探讨 SLCO1B1 基因 521 T>C 多态性与他汀类药物对中国人群降脂疗效的关系。**方法:**计算机检索 PubMed、Web of Science、Embase、Cochrance Library、CNKI、WanFang Data、VIP。检索时间均从建库至 2014 年 6 月 12 日。采用非随机试验性研究的质量评价表进行质量评价。统计分析通过 RevMan 5.2 和 Stata 12.0 软件实现。**结果:**共纳入 5 个研究, 812 名研究对象。SLCO1B1 基因 521 T>C 多态性与他汀降低中国人群血脂疗效相关性无统计学意义; 显性遗传模型 TC+CC vs. TT($MD=-0.38, 95\%CI=-1.91\sim1.14, P=0.62$)、隐性遗传模型 CC vs. TT+TC($MD=0.09, 95\%CI=-1.77\sim1.96, P=0.92$)、加性遗传模型 CC vs. TT($MD=-0.03, 95\%CI=-2.34\sim2.28, P=0.98$)和 TC vs. TT($MD=0.00, 95\%CI=-1.95\sim1.95, P=1.00$)。**结论:**基于本文结果, 尚不能认为 SLCO1B1 基因 521 T>C 多态性与他汀对中国人群降脂疗效有关联。期待今后针对中国人群开展更大样本、高质量的研究。

【关键词】有机阴离子转运体 1b1; 他汀; 多态性; Meta 分析; 中国人**【中图分类号】**R394.6; R589.2**【文献标志码】**A**【收稿日期】**2014-11-20Association between SLCO1B1 521 T>C polymorphism and Statins
effectiveness among Chinese population: a systematic analysisDai Rong¹, Feng Jing¹, Wang Yang¹, Yang Yuan², Deng Changkai³, Tang Xiaojun¹, Zhao Yong¹, Zhang Fan¹(1. School of Public Health and Management; Research Center for Medical and Social Development;
the Innovation Center for Social Risk Governance in Health; 2. Department of Cardiology,
The First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University; 3. Department of Pediatric Surgery,
Chengdu Women's and Children's Central Hospital)

【Abstract】Objective: To evaluate the association between SLCO1B1 gene 521 T>C polymorphism and Statins effectiveness among Chinese population. **Methods:** Databases including PubMed, Web of Science, Embase, Cochrance Library, CNKI, WanFang Data and VIP were searched to retrieve the relevant references from the start to June 2014. A quality assessment was performed using the Methodological Index for Non-Randomized Studies (MINORS) criteria. Meta-analysis, sensitivity analysis (Revman 5.2), publication bias measuring were all done (Stata 12.0). **Results:** A total of 5 studies were included for final meta-analysis, involving 812 participants. Overall, there was no statistically significant association for the four genetic models of hypolipidemic effect. The dominant genetic model TC + CC vs. TT ($MD=-0.38, 95\%CI=-1.91$ to $1.14, P=0.62$), recessive model CC vs. TT + TC ($MD=0.09, 95\%CI=-1.77$ to $1.96, P=0.92$), the additive genetic model CC vs. TT ($MD=-0.03, 95\%CI=-2.34$ to $2.28, P=0.98$) and TC vs. TT ($MD=0.00, 95\%CI=-1.95$ to $1.95, P=1.00$). **Conclusion:** There is no association between SLCO1B1 521 T>C polymorphism and Statins effectiveness among Chinese population.

【Key words】organic anion transporter 1b1; Statins; polymorphism; Meta analysis; Chinese

作者介绍: 代 容, Email: 532445402@qq.com,

研究方向: 循证公共卫生与疾病控制研究。

通信作者: 张 帆, Email: aval1@126.com。

基金项目: 重庆医科大学公共卫生与管理学院资助项目“高校教职工
慢性病现场流行病学研究基地建设”(编号: Gwzk201303)。优先出版: <http://www.cnki.net/kcms/detail/50.1046.r.20150322.2302.001.html>
(2015-03-22)

冠心病(coronary heart disease, CHD)是由多种危险因素作用于不同环节所致,其中血脂紊乱是重要的危险因素之一。有研究证实低密度脂蛋白胆固醇(low-density lipoprotein cholesterol, LDL-C)在冠心病发生发展中起重要作用^[1-2],降低 LDL-C 水平能显著减少冠心病事件^[3-5]。虽然饮食控制和生活方式改善是治疗任何情况下的血脂异常的基础,但心血管病高危人群必需进行调脂药物治疗^[6]。他汀类药物,即羟甲基戊二酰辅酶 A(HMG-CoA)还原酶抑制剂,广泛应用于临床,是公认的高效降脂药。其降脂作用是通过竞争性抑制内源性胆固醇合成限速酶(HMG-CoA)还原酶,从而减少胆固醇的合成,有效降低血浆 LDL-C 水平,从而降低心血管疾病的风险。1 项包含 14 个随机临床试验纳入 90 056 例患者的荟萃分析显示 LDL-C 每降低 39 mg/dl 主要冠状动脉及血管性事件下降近 25%^[7]。尽管他汀类药物有良好的安全性和耐受性,但不同个体之间存在疗效差异。

有机阴离子转运体 OATP1B1 由位于染色体 12P12 的基因 SLC01B1 编码,主要存在于人体肝脏的基底膜外侧,并将多种内源性和外源性物质(包括他汀类药物等)由血液转运至肝细胞内^[8-9]。因此,SLC01B1 的基因多态性将改变 OATP1B1 的转运功能,也是个体差异的一个重要原因。经国内外研究发现,SLC01B1 具有很高的遗传变异性,而且发现了几个具有功能意义的突变位点,尤其是 521 T>C 研究得最多且结论具有争议^[10-15]。

本研究拟对已发表的中国人 SLC01B1 基因多态性与他汀类药物降脂疗效的相关研究结果进行 Meta 分析,以期得出 SLC01B1 基因 521 T>C 多态性与他汀类药物对中国人降脂疗效相关性的客观结论。

1 资料与方法

1.1 文献检索

以“HMG-CoA reductase inhibitor”, “statin”, “simvastatin”, “lovastatin”, “fluvastatin”, “atorvastatin”, “pravastatin”, “rosuvastatin”, “cerivastatin”, “mevastatin”, “SLC01B1”为英文检索词,分别检索英文数据库 PubMed、Web of Science、Embase and Cochrane Library。检索词间除了与“SLC01B1”间用“and”连接外,其他均用“or”连接。以“他汀”和“SLC01B1”为中文检索词,分别检索中国知网数据库(CNKI)、万方数据库(WanFang DATA)、中国科技期刊全文数据库维普(VIP)。检

索词之间用“and”连接。同时采用文献追溯的方法,确保检索的全面性,检索时间均从建库至 2014 年 6 月 12 日。

1.2 纳入与排除标准

纳入标准:①研究 SLC01B1 基因多态性与他汀类药物疗效的相关文献;②文献中对 SLC01B1 521 T>C 基因多态性进行了测试;③文章报道了用药前后低密度脂蛋白胆固醇的改变百分比;④结果表达为均数±标准差,或者文中有相关信息可以计算出均数和标准差;⑤中文和英文的重复发表,纳入英文文献。

排除标准:①动物、细胞试验;②综述、会议摘要、评论性文章;③无法提供有效数据的文献;④重复发表的研究;⑤非中国人群的研究。

1.3 文献质量评价

采用非随机试验性研究的质量评价表^[16],对所有纳入研究进行质量评价。量表包含 12 个条目,针对每个条目没有报道得 0 分,报道不详尽得 1 分,报道详尽得 2 分。量表可评价无对照组和有对照组的非随机实验性研究,前者利用 1~8 条目评价,总分为 16 分,后者用 1~12 条目评价,总分为 24 分。

1.4 资料提取

2 名评价者独立地对纳入的文献进行文献筛选和资料提取,遇到争议,通过讨论或由第三方协助解决。资料提取内容包括:第一作者、出版日期、地区、年龄、样本量、纳入对象所患疾病、基因分型方法、用药剂量和频次、结果(表 1)。

1.5 统计学方法

1.5.1 Hardy-Weinberg 平衡检验 对纳入研究的基因型分布运用卡方统计量进行哈迪-温森平衡检验。当 $P>0.05$ 时,说明所调查的群体达到遗传平衡。

1.5.2 异质性检验 应用 Q 检验和 I^2 统计量对纳入的研究进行异质性检验。当 $P\leq 0.1$ 和(或) $I^2>25\%$ 时,提示研究间存在异质性,采用随机效应模型分析。反之,选用固定效应模型分析。

1.5.3 效应值合并 用低密度脂蛋白胆固醇治疗前后变化的均数差来评价 SLC01B1 基因和他汀类药物疗效的关系。根据纳入研究数据特点,分别选用不同的基因模型进行数据合并处理:显性遗传模型(TC+CC vs. TT)、隐性遗传模型(CC vs. TT+TC)和加性遗传模型(CC vs. TT 和 TC vs. TT)。

1.5.4 敏感性分析 依次剔除每一个研究,比较排除的研究对合并均数差(mean difference, MD)值的影响程度,观察综合效应量的变化。

1.5.5 发表偏倚评估 通过漏斗图观察发表偏倚,并用 Begg's 检验和 Egger's 检验评价漏斗图的对称性,联合漏斗图和 Begg's、Egger's 检验的结果对是否具有发表性偏倚进行判断。

1.5.6 统计软件 以上分析通过 RevMan 5.2 和 Stata 12.0 软件实现。

1.5.7 试验序贯分析 分析采用哥本哈根临床实验中心开发的 TSA V0.9 软件进行^[17]。

2 结 果

2.1 文献检索结果

初检获得文献 892 篇,初筛排除 868 篇,24 篇进入全文筛选,最终纳入 5 篇^[18-22]文献进行分析(图 1)。纳入文献基本特征见表 1。

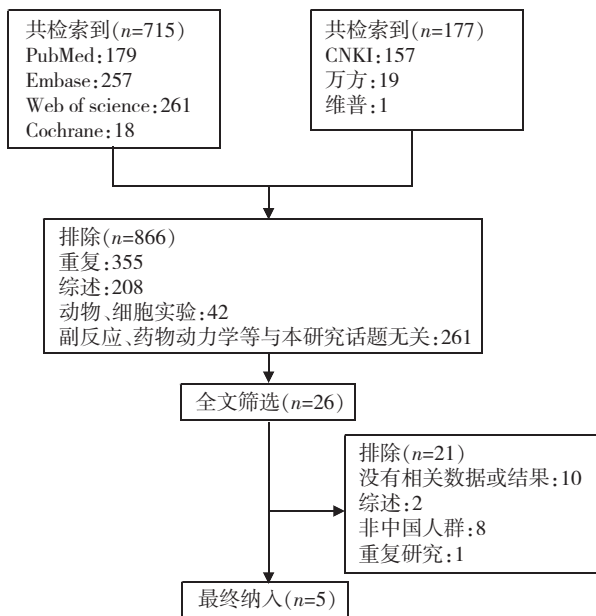


图 1 文献检索流程及结果

Fig.1 Flow literature selection

2.2 纳入文献的质量评价

文献质量评价结果最终纳入($n=5$)果显示:1 篇有对照的文章得分 18 分,无对照的研究得分在 7~10 分波动。各纳入研究的研究目的明确,失访率低,但纳入患者的连贯性差,样本量计算信息交待不充分,致使纳入文献质量中等。

2.3 异质性检验和效应量合并

根据 Meta 分析结果,SLCO1B1 基因的 521 T>C 位点在所选用的遗传模型下,合并 MD 经检验均没有统计学意义($P>0.05$)。各研究间的异质性均小于 50%(Phet >0.1)(图 2~图 5)。

2.4 敏感性分析

结果显示,去掉任何一个研究,对 SLCO1B1 基因的 521T>C 位点合并均数差 MD 值影响不大,4 种遗传模型下的合并 MD 值仍无统计学意义。

2.5 发表偏倚估计

4 个遗传模型的漏斗图显示,左右两侧散点分布基本对称。用 Begg's 秩相关法和 Egger's 直线回归法量化检测也未见明显发表偏倚(表 2)。

2.6 试验序贯分析(trial sequential analysis, TSA)

TSA 分析结果显示,本篇 Meta 分析虽然只纳入了 3~5 篇文章,但是每个基因型所纳入的样本量达到了 TSA 得到的期望信息量。

表 1 纳入文献的基本特征

Tab.1 Characteristics of included studies

纳入研究	发表年份	研究地点	平均年龄 ($\bar{x} \pm s$ 或变化范围)	样本量	研究对象患病	基因检测法	他汀类型	随访	用药剂量频次 (mg/day)	质量评价得分	HWE	
											χ^2	P
Yang ^[20]	2010	长沙	56 ± 9	85	高脂血症	PCR-RFLP	普伐他汀	8 周	2	10	NA	NA
Fu ^[21]	2013	河南	41~78	363	高脂血症	AS-PCR; PCR-RFLP	阿托伐他汀	4 周	20	7	0.84	0.36
							辛伐他汀					
							罗素伐他汀					
Hu ^[22]	2012	香港	55.7 ± 11.1	247	高脂血症	TaqMan	辛伐他汀	6 周	40	7	0.05	0.82
Tang ^[19]	2008	长沙	54.6 ± 9.2	72	高脂血症	ARMS-PCR	普伐他汀	8 周	2	18*	0.06	0.81
Zhang ^[18]	2007	长沙	41~78	45	冠心病	ARMS-PCR	普伐他汀	4 周	20	9	0.56	0.45

注: HWE: Hardy-Weinberg 平衡; NA: 不可获得; a 研究设立对照组

表 2 521 T>C 多态性与他汀降低中国人群低密度脂蛋白胆固醇疗效关系 4 种基因模型的合并结果

Tab.2 Comparison results of LDL-C on 521 T>C polymorphism

基因模型	MD(95%CI)	Z	P	I ² %	P _{het}	Begg's test		Begg's test	
						Z	P 值	t	P 值
CC:TT	-0.03(-2.34, 2.28)	0.03	0.98	28.00	0.25	1.04	0.30	-0.99	0.50
TC:TT	0.00(-1.95, 1.95)	0.00	1.00	46.00	0.13	-0.34	1.00	0.56	0.63
CC:TC+TT	0.09(-1.77, 1.96)	0.10	0.92	0.00	0.37	1.04	0.30	-0.86	0.55
CC+TC:TT	-0.38(-1.91, 1.14)	0.49	0.62	40.00	0.15	0.24	0.81	-0.38	0.73

注: P_{het}, P 值异质性

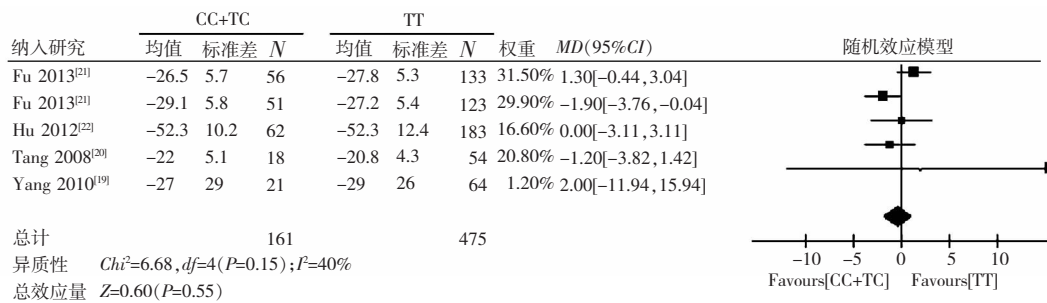


图 2 SLCO1B1 521 T>C 基因多态性和他汀降低中国人群低密度脂蛋白胆固醇疗效关系 Meta 分析的显性基因模型
Fig.2 Forest plots for association between 521 T>C polymorphism of the SLCO1B1 gene and statins effectiveness on lowering LDL-C of Chinese in dominant model (CC+TC VS. TT)

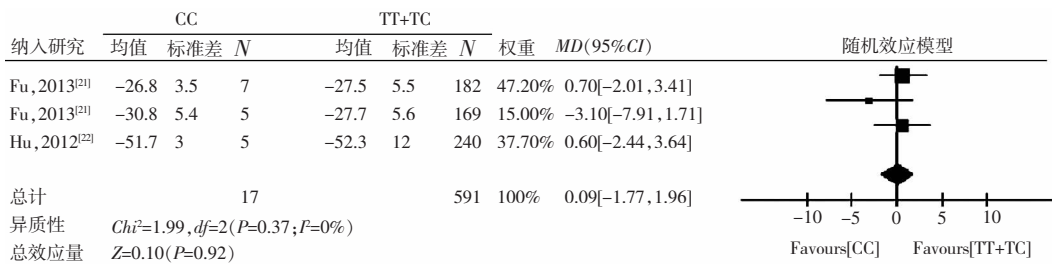


图 3 SLCO1B1 521T>C 基因多态性和他汀降低中国人群低密度脂蛋白胆固醇疗效关系 Meta 分析的隐性基因模型
Fig.3 Forest plots for association between 521 T>C polymorphism of the SLCO1B1 gene and statins effectiveness on lowering LDL-C of Chinese in the recessive model (CC VS. TT+TC)

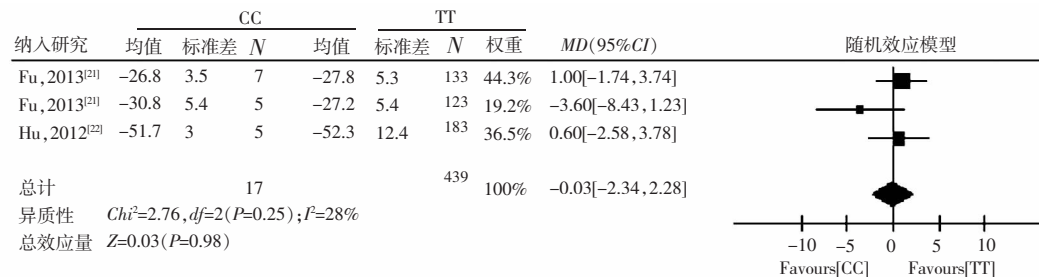


图 4 SLCO1B1 521 T>C 基因多态性和他汀降低中国人群低密度脂蛋白胆固醇疗效关系 Meta 分析的加性基因模型
Fig.4 Forest plots for association between 521 T>C polymorphism of the SLCO1B1 gene and statins effectiveness on lowering LDL-C of Chinese in homozygote comparison (CC VS. TT)

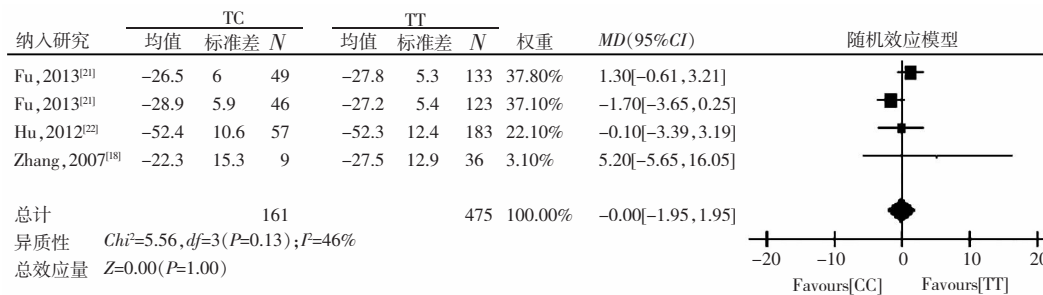


图 5 SLCO1B1 521 T>C 基因多态性和他汀降低中国人群低密度脂蛋白胆固醇疗效关系 Meta 分析的加性基因模型
Fig.5 Forest plots for association between 521 T>C polymorphism of the SLCO1B1 gene and statins effectiveness on lowering LDL-C of Chinese in heterozygote comparison (TC VS. TT)

3 讨论

有机阴离子转运多肽 OATP1B1 是一种特异分布于肝细胞基底膜上的转运蛋白,调节体内内源性

或者外源性(包括他汀)基底物质在肝脏的摄取。其编码基因是位于 12 号染色体的 SLCO1B1 基因,本研究纳入 521 位点具有 TT、TC、CC 3 种基因型且目前关于 SLCO1B1 基因 521 T>C 多态性与他汀降脂疗效的关系结论尚存在争议^[10,12-15]。

本 Meta 分析纳入 5 个研究,共 812 名研究对象,均为中国人。所有研究均报道了 SLC01B1 基因 521 T>C 多态性与他汀疗效的关系。其中 2 篇文献^[18-19]研究结果有统计学差异。结果显示他汀类降低总胆固醇的作用在 521TT 组明显强于 521TC/521CC 组。提示 SLC01B1 基因 521 T>C 多态性减弱他汀降低中国人群血脂的疗效。其余 3 篇^[20-22]均显示无相关性。

本 Meta 分析结果显示,4 种遗传模型下,SLC01B1 基因 521 T>C 多态性与他汀对中国人群降脂疗效无关。通过试验序贯分析表明每个基因型所纳入的样本量达到了 TSA 得到的期望信息量,且在各遗传模型中各研究间异质性较小($I^2 < 50\%$),甚至隐性遗传模型中各研究间异质性为 0。本研究还试图通过敏感性分析探讨结果的稳定性。依次剔除每一个研究,效应量方向没有发生改变,本 Meta 分析结果具有一定的稳定性。Begg's 秩相关法和 Egger's 直线回归法量化检测,显示本研究无明显发表偏倚($P > 0.05$)。但得出上述“SLC01B1 基因 521 T>C 多态性与他汀对中国人群的降脂疗效无关”这一结果的原因可能有以下几个:①SLC01B1 基因 521 T>C 多态性的确与他汀对中国人群的降脂疗效无关。②影响他汀降脂疗效的因素众多,从遗传学解释其影响因素不是简单的单个基因多态性,而是多基因、多个位点的联合作用的结果。

国外 1 项针对 5 441 名白人平均随访为 3.2 年的随机对照试验表明,SLC01B1 基因的 521 T>C 位点突变型比野生型明显减弱了普伐他汀降低低密度脂蛋白胆固醇的疗效^[10]。Couvert 等^[11]和 Thompson 等^[15]研究结果显示 SLC01B1 基因 521 T>C 多态性与他汀疗效无关联。国内外研究结果不一致甚至相互矛盾,除了受制于样本量大小、用药种类和随访时间长短外,还可能存在种族差异。

4 局限性

尽管本 Meta 分析在方案设计、文献检索和筛选、数据整理和分析方面尽量采用适当方法来减少可能存在的偏倚,但仍然存在一定的局限性:①本研究纳入研究较少,解释结果需谨慎。②纳入研究的样本量、他汀的种类数量以及治疗随访时间长度不同,可能存在混杂偏倚。③虽然发表偏倚在本研

究中无统计学意义,并不能排除发表偏倚的存在。④排除了部分基因型频率数据不完善的研究,可能导致选择偏倚。

5 结论

基于本文结果,尚不能认为 SLC01B1 基因 521 T>C 多态性与他汀降低中国人群血脂疗效有关联。期待今后更多的针对中国人群开展更大样本、高质量的研究。

参 考 文 献

- [1] Study of the Effectiveness Additional Reductions in Cholesterol and Homocysteine (SEARCH) Collaborative Group, Armitage J, Bowman L, et al. Intensive lowering of LDL cholesterol with 80 mg versus 20 mg simvastatin daily in 12 064 survivors of myocardial infarction: a double-blind randomized trial[J]. Lancet, 2010, 376(9753): 1658-1669.
- [2] 中国成人血脂异常防治指南制订联合委员会. 中国成人血脂异常防治指南[J]. 中华心血管病杂志, 2007, 35(5): 390-419.
- [3] Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration, Baigent C, Blackwell L, et al. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomized trials[J]. Lancet, 2010, 376(9753): 1670-1681.
- [4] Hsia J, MacFadyen JG, Monyak J, et al. Cardiovascular event reduction and adverse events among subjects attaining low-density lipoprotein cholesterol <50 mg/dl with rosuvastatin: the JUPITER trial (justification for the use of statins in prevention: an intervention trial evaluating rosuvastatin)[J]. J Am Coll Cardiol, 2011, 57(16): 1666-1675.
- [5] Nicholls SJ, Ballantyne CM, Barter PJ, et al. Effect of two intensive statin regimens on progression of coronary disease[J]. N Engl J Med, 2011, 365(22): 2078-2087.
- [6] 赵水平. 《中国成人血脂异常防治指南》药物治疗部分解读[J]. 临床药物治疗杂志, 2007, 5(5): 5-10.
- [7] Baigent C, Keech A, Kearney PM, et al. Efficacy and safety of cholesterol lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statin[J]. Lancet, 2005, 366(9493): 1267-1278.
- [8] Pasanen MK, Miettinen TA, Gylling H, et al. Polymorphism of the hepatic influx transporter organic anion transporting polypeptide 1B1 is associated with increased cholesterol synthesis rate[J]. Pharmacogenetics and Genomics, 2008, 18(10): 921-926.
- [9] Shitara Y, Itoh T, Sato H, et al. Inhibition of transporter-mediated hepatic uptake as a mechanism for drug-drug interaction between cerivastatin and cyclosporin A[J]. Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics, 2003, 304(2): 610-616.
- [10] Akao H, Polisecki E, Kajinami K, et al. Genetic variation at the SLC01B1 gene locus and low density lipoprotein cholesterol lowering