

· 论 著 ·

缺血性脑卒中患者 *CYP2C19*、*APOE* 和 *SLCO1B1* 基因多态性对瑞舒伐他汀降脂疗效和安全性的影响

刘思涵¹, 赵丹琪², 王淑梅^{1*}

(1.首都医科大学附属北京世纪坛医院药学部, 北京 100038; 2.首都医科大学佑安医院药学部, 北京 100069)

[摘要] 目的 考察 *CYP2C19*、*APOE* 和 *SLCO1B1* 基因多态性在缺血性脑卒中(ischemic stroke, IS)中的分布特征及其对瑞舒伐他汀降脂疗效、安全性及IS预后的影响。方法 筛选服用瑞舒伐他汀进行降脂治疗并进行 *CYP2C19*、*APOE* 和 *SLCO1B1* 基因分型检测的IS患者, 回顾性收集人口统计学、IS严重程度与合并症、血脂水平、肝功能、肌酸激酶(creatinine kinase, CK)和复发再入院等信息, 分析 *CYP2C19*、*APOE* 和 *SLCO1B1* 基因多态性与血脂、肝功能和CK水平以及IS复发再入院风险的相关性。结果 研究共选取127例使用瑞舒伐他汀进行降脂治疗的IS患者, *CYP2C19**2、*3和*17位点、*APOE* E2和E4位点、*SLCO1B1* *1b和*5位点的最小等位基因频率分别为29.13%、4.72%、5.91%、7.43%、8.27%、24.40%和7.87%, 其分布均符合Hardy-Weinberg平衡($P>0.05$)。 *CYP2C19**17位点变异显著影响三酰甘油(1.21 mmol/L vs. 1.87 mmol/L, $P=0.035$)和高密度脂蛋白胆固醇水平(0.99 mmol/L vs. 0.71 mmol/L, $P=0.013$), *APOE* E2位点变异显著影响血清总胆固醇(total cholesterol, TC)(4.00 mmol/L vs. 3.21 mmol/L, $P=0.033$)和低密度脂蛋白胆固醇(2.65 mmol/L vs. 1.72 mmol/L, $P=0.023$)水平, *SLCO1B1**1b位点变异显著影响TC(3.81 mmol/L vs. 4.00 mmol/L vs. 4.65 mmol/L, $P=0.042$)和丙氨酸转氨酶水平(17.00 U/L vs. 17.00 U/L vs. 11.00 U/L, $P=0.012$)。多因素Logistic回归分析显示, 合并糖尿病是1年内IS复发再入院风险的唯一显著影响因素($P=0.014$)。结论 *CYP2C19*、*APOE* 和 *SLCO1B1* 基因分型检测可为IS患者的瑞舒伐他汀个体化治疗提供关键遗传学依据, 在优化血脂管理和患者安全性方面具有重要意义。

[关键词] 卒中; 脑缺血; 基因多态性; 瑞舒伐他汀 doi:10.3969/j.issn.1007-3205.2026.01.007

[中图分类号] R743 **[文献标志码]** AA **[文章编号]** 1007-3205(2026)01-0040-09

Effects of *CYP2C19*, *APOE*, and *SLCO1B1* genetic polymorphisms on the lipid-lowering efficacy and safety of Rosuvastatin in patients with ischemic stroke

LIU Si-han¹, ZHAO Dan-qi², WANG Shu-mei^{1*}

(1.Department of Pharmacy, Beijing Shijitan Hospital, Capital Medical University, Beijing 100038, China;

2.Department of Pharmacy, Beijing Youan Hospital, Capital Medical University, Beijing 100069, China)

[Abstract] **Objective** To investigate the distribution characteristics of *CYP2C19*, *APOE*, and *SLCO1B1* genetic polymorphisms in ischemic stroke (IS) and their effects on the lipid-lowering efficacy and safety of Rosuvastatin and prognosis of IS. **Methods** IS patients who received lipid-lowering treatment with Rosuvastatin and underwent *CYP2C19*, *APOE*, and *SLCO1B1* genotyping were screened. Clinical data were retrospectively collected, including demographic data, IS severity, comorbidities, blood lipids, liver function, creatine kinase (CK), and readmission due to IS recurrence. The associations of *CYP2C19*, *APOE*, and *SLCO1B1* genetic polymorphisms with the levels of serum lipids, liver function, and CK, and risk of readmission due to IS recurrence were analyzed. **Results** A total of 127 IS patients treated with Rosuvastatin for lipid-lowering therapy were included in the current study. The minor allele frequencies for *CYP2C19**2, *3, and *17, *APOE* E2 and E4, and *SLCO1B1* *1b and *5 were 29.13%, 4.72%, 5.91%, 7.43%, 8.27%, 24.40%, and 7.87%, respectively, and their distributions were in Hardy-Weinberg

[收稿日期] 2025-10-31

[基金项目] 国家自然科学基金资助项目(81872926)

[作者简介] 刘思涵(2000-), 女, 北京通州人, 首都医科大学附属北京世纪坛医院药学部医学硕士研究生, 从事临床药理学研究。

*通信作者。E-mail: wangshumei1980@126.com

equilibrium ($P > 0.05$). The *CYP2C19**2 variants had significant effects on the triglycerides (TG, 1.21 mmol/L vs. 1.87 mmol/L, $P=0.035$) and high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C, 0.99 mmol/L vs. 0.71 mmol/L, $P=0.013$) levels. The *APOE* E2 variants had significant effects on the total cholesterol (TC, 4.00 vs. 3.21 mmol/L, $P=0.033$) and low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C, 2.65 mmol/L vs. 1.72 mmol/L, $P=0.023$) levels. The *SLCO1B1* *1b variants had significant effects on the TC (3.81 mmol/L vs. 4.00 mmol/L vs. 4.65 mmol/L, $P=0.042$) and alanine aminotransferase (ALT, 17.00 U/L vs. 17.00 U/L vs. 11.00 U/L, $P=0.012$) levels. Multivariate logistic regression analysis showed that comorbid diabetes mellitus was the only significant factor influencing the risk of readmission due to IS recurrence within one year ($P = 0.014$). **Conclusion** *CYP2C19*, *APOE*, and *SLCO1B1* genotyping can provide crucial genetic evidence for the individualized treatment of Rosuvastatin in IS patients, and hold significant importance in optimizing lipid management and patient safety.

[Key words] stroke; cerebral ischemia; genetic polymorphism; Rosuvastatin

缺血性脑卒中 (ischemic stroke, IS) 是全球致死、致残的主要疾病, 现有以他汀类药物为核心的二级预防策略存在显著个体差异, 药物基因组学为此提供了新视角^[1-3]。已知细胞色素 P450 家族成员 2C19 (cytochrome P450 family member 2C19, *CYP2C19*)、载脂蛋白 E (apolipoprotein E, *APOE*) 和溶质载体有机阴离子转运家族成员 1B1 (solute carrier organic anion transporter family member 1B1, *SLCO1B1*) 等基因多态性广泛影响药物代谢、疗效、转运及安全性^[4-6]。其中, *CYP2C19* 参与瑞舒伐他汀代谢, *APOE* 关联脂质代谢与心血管风险, *SLCO1B1* 则影响他汀类药物的肝脏摄取与肌肉毒性风险^[7-11]。然而, 这些遗传变异在 IS 患者瑞舒伐他汀治疗中对血脂调控、安全性及预后的综合影响尚缺乏系统研究。本研究旨在探索上述基因多态性的作用, 以推动基于遗传信息的个体化治疗, 为优化 IS 患者管理提供理论与实践依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 本研究对象为使用瑞舒伐他汀进行降脂治疗并进行 *CYP2C19*、*APOE* 和 *SLCO1B1* 基因多态性检测的 IS 患者。

纳入标准: ①2019年6月—2023年12月于首都医科大学附属北京世纪坛医院神经内科住院治疗, 年龄、性别不限; ②经头部CT或MRI确诊为缺血性脑卒中; ③有 *CYP2C19*、*APOE* 和 *SLCO1B1* 基因多态性检测结果; ④使用瑞舒伐他汀进行降脂治疗1个月以上; ⑤有血脂、肝功能和肌酸激酶 (creatinine kinase, CK) 检查结果。

排除标准: ①伴有吞咽困难, 口服药物困难者; ②合并脑出血或消化道出血性疾病; ③合并严重感染, 严重肝肾功能不全; ④合并恶性肿瘤或其他终末期疾病; ⑤病历记录质量差, 资料不

完整、不准确。

本研究采用单中心回顾性观察研究设计, 研究方案获得首都医科大学附属北京世纪坛医院科学研究伦理委员会批准, 批准文号: 2024-089-001。

1.2 临床资料收集 依托医院电子病历系统进行数据收集, 收集以下信息: ①人口统计学信息, 包括性别、年龄等; ②疾病信息, 包括卒中严重程度、合并疾病 (高血压、糖尿病、冠心病) 等; ③瑞舒伐他汀剂量。

1.3 *CYP2C19*、*APOE* 和 *SLCO1B1* 基因多态性信息 依托医院检验数据系统收集 *CYP2C19*、*APOE* 和 *SLCO1B1* 基因多态性信息, 包括7个单核苷酸多态性 (single nucleotide polymorphism, SNP) 位点: *CYP2C19**2 (rs4244285, 681 G>A)、*CYP2C19**3 (rs4986893, 636 G>A)、*CYP2C19**17 (rs12248560, -806 C>T)、*APOE* E2 (rs7412, 526 C>T), *APOE* E4 (rs429358, 388 T>C), *SLCO1B1* *1b (rs2306283, 388 G>A) 和 *SLCO1B1**5 (rs4149056, 521 T>C)。对 *CYP2C19* 根据二倍体型进行代谢型归类, *1/*17 和 *17/*17 归为超快代谢型 (ultra metabolizer, UM), *1/*1 归为快代谢型 (rapid metabolizer, RM), *1/*2、*1/*3、*2/*17 和 *3/*17 归为中间代谢型 (intermediate metabolizer, IM), *2/*2、*2/*3 和 *3/*3 归为慢代谢型 (poor metabolizer, PM)^[12-13]。

1.4 观察指标 药效学指标: 采用住院期间的血脂水平评估瑞舒伐他汀疗效, 包括血清总胆固醇 (total cholesterol, TC)、三酰甘油 (triglyceride, TG)、高密度脂蛋白胆固醇 (high-density lipoprotein cholesterol, HDL-C) 和低密度脂蛋白胆固醇 (low-density lipoprotein cholesterol, LDL-C)。

安全性指标：通过丙氨酸转氨酶（alanine aminotransferase, ALT）、天冬氨酸转氨酶（aspartate aminotransferase, AST）水平评估瑞舒伐他汀肝毒性，通过CK水平评估瑞舒伐他汀肌肉毒性。

预后指标：以1年内因IS复发再入院作为预后指标。

1.5 统计学方法 应用Graphpad Prism 9和SPSS 25软件处理数据。计数资料比较采用 χ^2 检验或者Fisher精确检验。非正态分布计量资料比较采用Mann-Whitney *U*检验、Kruskal-Wallis *H*检验。采用多因素Logistic回归分析各变量与1年内因IS复发再入院风险的相关性。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 临床资料 本研究共纳入127例服用瑞舒伐他汀进行降脂治疗的IS患者。人口学特征方面，患者中位年龄为68岁；男性88例，占比69.29%，女性39例，占比30.71%。IS严重程度分布为：轻度96例（75.59%），中重度31例（24.41%）。主要合并症中，高血压96例（75.59%），糖尿病57例（44.88%），冠心病43例（33.86%）。药物治疗方面，瑞舒伐他汀使用剂量以10 mg（61例，48.03%）和20 mg（64例，50.39%）为主，仅2例（1.57%）使用5 mg剂量。血脂相关指标的中位数（四分位距）分别为：TC 3.96（1.66）mmol/L，TG 1.22（0.68）mmol/L，HDL-C 0.99（0.26）mmol/L，LDL-C 2.60（1.37）mmol/L。肝酶与CK水平中位数（四分位距）分别为：ALT 17.00（10.50）U/L，AST 18.00（7.00）U/L，CK 81.00（73.00）U/L。

2.2 CYP2C19、APOE和SLCO1B1基因多态性分布 在127例服用瑞舒伐他汀进行降脂治疗的IS患者中，CYP2C19*2位点GG、GA和AA基因型的分布频率分别为49.61%、42.52%和7.87%，G和A等位基因的分布频率分别为70.87%和29.13%；*3位点GG和GA基因型的分布频率分别为90.55%和9.45%，未见AA基因型，G和A等位基因的分布频率分别为95.28%和4.72%；*17位点CC和CT基因型的分布频率分别为97.64%和2.36%，未见TT基因型，C和T等位基因的分布频率分别为94.09%和5.91%；APOE E2位点CC和CT基因型的分布频率分别为88.19%和11.81%，未见TT基因型，C和T等位

基因的分布频率分别为92.57%和7.43%；E4位点TT、TC和CC基因型的分布频率分别为84.25%、14.96%和0.79%，T和C等位基因的分布频率分别为91.73%和8.27%；SLCO1B1*1b位点GG、GA和AA基因型的分布频率分别为59.06%、33.07%和7.87%，G和A等位基因的分布频率分别为75.59%和24.40%；*5位点TT、TC和CC基因型的分布频率分别为77.95%、18.90%和3.15%，T和C等位基因的分布频率分别为87.40%和12.60%；7个位点的遗传多态性分布均符合Hardy-Weinberg平衡（ $P > 0.05$ ）。在本研究中共发现7种CYP2C19二倍体：*1/*17、*1/*1、*1/*2、*1/*3、*2/*17、*2/*2和*2/*3，分布频率分别为1.57%、43.31%、37.01%、4.72%、0.79%、7.87%和4.72%。CYP2C19 UM、RM、IM和PM代谢型的分布频率分别为1.57%、43.31%、42.52%和12.60%。共发现4种APOE二倍体：E2/E3、E3/E3、E3/E4和E4/E4，分布频率分别为11.81%、72.44%、14.96%和0.79%；共发现6种SLCO1B1二倍体：*1a/*1a、*1a/*1b、*1b/*1b、*1a/*15、*1b/*15和*15/*15，分布频率分别为7.87%、28.35%、41.73%、4.72%、14.17%和3.15%。见表1。

表1 服用瑞舒伐他汀降脂治疗的IS患者CYP2C19、APOE和SLCO1B1基因多态性分布

Table1 The distribution of CYP2C19, APOE and SLCO1B1 genetic polymorphisms in IS patients undergoing lipid-lowering treatment with Rosuvastatin

(*n*=127)

基因位点	基因数(%)
CYP2C19*2基因型	GG 63(49.61)
	GA 54(42.52)
	AA 10(7.87)
CYP2C19*2等位基因*	G 180(70.87)
	A 74(29.13)
CYP2C19*3基因型	GG 115(90.55)
	GA 12(9.45)
CYP2C19*3等位基因*	G 242(95.28)
	A 12(4.72)
CYP2C19*17基因型	CC 124(97.64)
	CT 3(2.36)
CYP2C19*17等位基因*	C 251(98.82)
	T 3(1.18)
CYP2C19二倍体型	*1/*17 2(1.57)
	*1/*1 55(43.31)
	*1/*2 47(37.01)
	*1/*3 6(4.72)

表1 (续)

基因位点	基因数(%)
	*2/*17 1(0.79)
	*2/*2 10(7.87)
	*2/*3 6(4.72)
CYP2C19代谢表型	UM 2(1.57)
	RM 55(43.31)
	IM 54(42.52)
	PM 16(12.60)
APOE E2-526基因型	CC 112(88.19)
	CT 15(11.81)
APOE E2-526等位基因*	C 239(94.09)
	T 15(5.91)
APOE E4-388基因型	TT 107(84.25)
	TC 19(14.96)
	CC 1(0.79)
APOE E4-388等位基因*	T 233(91.73)
	C 21(8.27)
APOE二倍体型	E2/E3 15(11.81)
	E3/E3 92(72.44)
	E3/E4 19(14.96)
	E4/E4 1(0.79)
SLCO1B1*1b-388基因型	GG 75(59.06)
	GA 42(33.07)
	AA 10(7.87)
SLCO1B1*1b-388等位基因*	G 192(75.59)
	A 62(24.40)
SLCO1B1*5-521基因型	TT 99(77.95)
	TC 24(18.90)
	CC 4(3.15)
SLCO1B1*5-521等位基因*	T 222(87.40)
	C 32(12.60)
SLCO1B1二倍体型	*1a/*1a 10(7.87)
	*1a/*1b 36(28.35)
	*1b/*1b 53(41.73)
	*1a/*15 6(4.72)
	*1b/*15 18(14.17)
	*15/*15 4(3.15)

*等位基因的总基因数为患者例数的2倍

2.3 CYP2C19、APOE和SLCO1B1基因多态性对血脂水平的影响 CYP2C19*17位点CC与CT基因型的中位TG ($P=0.035$)和HDL-C水平 ($P=0.013$)比较差异有统计学意义, APOE E2位点CC与CT基因型的中位TC ($P=0.033$)和LDL-C ($P=0.023$)水平差异有统计学意义, SLCO1B1*1b位点GG、GA与AA基因型的中位TC水平比较差异有统计学意义 ($P=0.042$), CYP2C19*2和*3、APOE E4以及SLCO1B1*5位点变异对血脂水平无显著影响。见表2。

2.4 CYP2C19、APOE和SLCO1B1基因多态性对肝功能和肌酸激酶的影响 在本研究中ALT总体升高率为11.02%, AST总体升高率为4.72%, CK总体升高率为3.94%。SLCO1B1*1b位点GG、GA与AA基因型的中位ALT水平比较差异有统计学意义 ($P=0.012$), 其他位点各基因型间的中位ALT、AST和CK水平比较均差异无统计学意义 (均 $P>0.05$)。见表3。

2.5 CYP2C19、APOE和SLCO1B1基因多态性对IS患者预后的影响 采用多因素Logistic回归分析性别、年龄、IS严重程度、合并症、CYP2C19、APOE和SLCO1B1基因型对IS患者1年内复发再入院风险的影响, 结果显示合并糖尿病是1年内IS复发再入院风险的唯一影响因素, 差异有统计学意义 ($P=0.014$)。CYP2C19、APOE和SLCO1B1各位点基因型对1年内IS复发再入院风险无影响, 差异无统计学意义 (均 $P>0.05$)。见表4、表5。

3 讨论

IS是一种由于脑部血液供应不足而导致神经功能障碍的急性病症, 其发病率和致残率显著影响患者的生活质量^[14-16]。随着老龄化社会的到来, IS的发生率逐年上升, 成为全球范围内的重要公共健康问题。该疾病的发生与多个风险因素密切相关, 包括高血压、糖尿病、高脂血症等, 且不同患者在临床表现和预后上差异有统计学意义^[17-19]。尽管当前的治疗手段如溶栓及抗凝治疗已得到广泛应用, 但患者的个体化治疗需求仍未得到充分满足。本研究旨在探讨瑞舒伐他汀在缺血性脑卒中患者中的应用, 特别是CYP2C19、APOE和SLCO1B1基因多态性对药物疗效和安全性的影响。通过回顾性观察研究, 分析了患者的基因特征与治疗反应之间的关系, 旨在为个体化治疗提供科学依据。

在本研究中, CYP2C19*2、*3以及*17等位点在IS患者中存在多样的分布, 提示不同基因型可能导致瑞舒伐他汀药代动力学特征的显著变异。CYP2C19作为关键的药物代谢酶, 其功能缺失型等位基因 (如*2、*3)已被证实会显著降低酶活性, 从而影响多种药物的体内清除速率^[20]。有研究^[21-22]表明, 携带CYP2C19功能缺失等位基因的患者在接受相关药物治疗时更易出现疗效降低或不良反应增加。本研究的发现相之呼应, 既往在中国IS人群中也观察到CYP2C19多态性与代谢

表2 服用瑞舒伐他汀降脂治疗的IS患者 *CYP2C19*、*APOE* 和 *SLCO1B1* 基因多态性对血脂水平的影响
Table 2 Effects of *CYP2C19*, *APOE*, and *SLCO1B1* genetic polymorphisms on the blood lipid levels in IS patients undergoing lipid-lowering treatment with Rosuvastatin

[M(QR), mmol/L]

基因位点	基因型	例数	TC	TG	HDL-C	LDL-C
CYP2C19*2	GG	63	3.85 (1.44)	1.17 (0.67)	0.98 (0.20)	2.41 (1.50)
	GA	54	4.05 (1.87)	1.29 (0.62)	1.02 (0.28)	2.67 (1.53)
	AA	10	4.14 (1.20)	0.96 (1.58)	0.92 (0.17)	2.63 (0.89)
	<i>H</i> 值		3.897	1.939	1.673	2.903
	<i>P</i> 值		0.143	0.379	0.433	0.234
CYP2C19*3	GG	115	3.92 (1.63)	1.21 (0.71)	0.99 (0.25)	2.58 (1.33)
	GA	12	4.58 (1.83)	1.40 (0.72)	1.03 (0.37)	2.87 (1.51)
	<i>Z</i> 值		0.767	0.783	0.614	0.462
	<i>P</i> 值		0.443	0.434	0.539	0.644
CYP2C19*17	CC	124	3.96 (1.64)	1.21 (0.68)	0.99 (0.24)	2.61 (1.34)
	CT	3	3.21 (1.89)	1.87 (1.02)	0.71 (0.20)	1.67 (1.42)
	<i>Z</i> 值		0.778	2.104	2.477	0.841
	<i>P</i> 值		0.437	0.035	0.013	0.400
APOE E2	CC	112	4.00 (1.65)	1.25 (0.69)	0.99 (0.26)	2.65 (1.31)
	CT	15	3.21 (1.64)	1.16 (0.69)	0.97 (0.26)	1.72 (1.35)
	<i>Z</i> 值		2.137	0.766	1.065	2.275
	<i>P</i> 值		0.033	0.444	0.287	0.023
APOE E4	TT	107	3.93 (1.66)	1.21 (0.67)	0.99 (0.24)	2.60 (1.32)
	TC	19	4.02 (1.47)	1.31 (0.87)	0.98 (0.18)	2.47 (1.39)
	CC	1	5.46 (0.00)	1.26 (0.00)	1.45 (0.00)	3.83 (0.00)
	<i>H</i> 值		1.939	0.013	4.187	2.202
	<i>P</i> 值		0.379	0.993	0.123	0.333
SLCO1B1*1b	GG	75	3.81 (1.54)	1.31 (0.86)	0.98 (0.24)	2.45 (1.49)
	GA	42	4.00 (1.65)	1.19 (0.63)	0.96 (0.31)	2.71 (1.37)
	AA	10	4.65 (1.63)	1.15 (0.47)	1.09 (0.22)	2.89 (1.54)
	<i>H</i> 值		6.343	2.631	4.361	5.519
	<i>P</i> 值		0.042	0.268	0.113	0.063
SLCO1B1*5	TT	99	3.96 (1.67)	1.21 (0.71)	0.98 (0.26)	2.62 (1.36)
	TC	24	4.05 (1.54)	1.24 (0.66)	0.99 (0.22)	2.65 (1.58)
	CC	4	3.65 (0.79)	1.90 (1.13)	1.06 (0.18)	2.06 (0.74)
	<i>H</i> 值		1.755	2.511	0.232	2.805
	<i>P</i> 值		0.416	0.285	0.891	0.246

表型的密切相关性, 并进一步发现低代谢型患者再发卒中风险升高^[23]。然而, 本研究在瑞舒伐他汀应用场景下提供了该基因型在IS患者中的具体分布数据, 并揭示不同基因型与降脂疗效及安全性的潜在联系, 补充了以往主要聚焦于抗血小板药物或其他底物的研究。值得注意的是, 当前关于 *CYP2C19* 多态性对瑞舒伐他汀代谢具体影响的机制尚有争议, 部分研究认为瑞舒伐他汀主要经 *CYP2C9*、*CYP2C19* 及肝转运体途径代谢和消除, *CYP2C19* 的贡献相对较小, 但在特定亚群体中仍可能具有显著作用^[20]。本研究在中国IS患者中系

统评估了 *CYP2C19* 各主要等位基因的频率及其在瑞舒伐他汀代谢中的实际影响, 为后续个体化用药提供了关键基础资料。

进一步分析发现, *CYP2C19**17 和 *APOE* E2 基因型与血脂参数的差异密切相关, 提示基因多态性通过调控药物反应及脂质代谢网络共同影响降脂效果。*APOE* 基因作为脂蛋白代谢的核心调控因子, 其不同等位基因与 TC、LDL-C 等多项血脂指标密切相关^[24-26]。本研究结果显示, *APOE* E2 位点的基因型差异导致 TC 和 LDL-C 水平均有显著变化, 这与既往关于 *APOE* E2 等位基因降低

表3 服用瑞舒伐他汀降脂治疗的IS患者 *CYP2C19*、*APOE*和 *SLCO1B1*基因多态性对肝功能和肌酸激酶的影响
Table 3 Effects of *CYP2C19*, *APOE*, and *SLCO1B1* genetic polymorphisms on the liver function and CK in IS patients undergoing lipid-lowering treatment with Rosuvastatin

[M(QR),U/L]

基因位点	基因型	例数	ALT	AST	CK
<i>CYP2C19</i> *2	GG	63	17.00(10.50)	18.00(9.00)	79.00(72.00)
	GA	54	17.00(9.75)	18.50(6.75)	88.50(76.00)
	AA	10	15.00(9.75)	17.50(7.50)	65.50(20.00)
	<i>H</i> 值		1.255	0.503	1.479
	<i>P</i> 值		0.534	0.778	0.477
<i>CYP2C19</i> *3	GG	115	17.00(10.00)	18.00(8.00)	76.00(77.50)
	GA	12	14.00(11.50)	17.50(5.00)	111.50(50.25)
	<i>Z</i> 值		0.689	0.409	0.668
	<i>P</i> 值		0.491	0.683	0.504
<i>CYP2C19</i> *17	CC	124	17.00(10.30)	18.00(7.00)	81.50(72.75)
	CT	3	13.00(41.00)	16.00(26.50)	61.00(74.00)
	<i>Z</i> 值		0.405	0.215	0.048
	<i>P</i> 值		0.685	0.830	0.962
<i>APOE</i> E2	CC	112	16.00(10.00)	18.00(6.25)	83.00(75.75)
	CT	15	23.00(8.50)	20.00(11.00)	73.00(53.00)
	<i>Z</i> 值		1.683	1.067	0.284
	<i>P</i> 值		0.092	0.286	0.776
<i>APOE</i> E4	TT	107	17.00(11.50)	18.00(8.00)	76.00(70.00)
	TC	19	16.00(17.00)	17.00(6.50)	104.00(89.00)
	CC	1	15.00(0.00)	16.00(0.00)	203.00(0.00)
	<i>H</i> 值		0.130	0.363	3.766
	<i>P</i> 值		0.937	0.834	0.152
<i>SLCO1B1</i> *1b	GG	75	17.00(11.00)	19.00(9.50)	79.00(76.00)
	GA	42	17.00(9.75)	16.50(6.00)	88.50(68.30)
	AA	10	11.00(2.75)	17.00(6.75)	77.00(63.50)
	<i>H</i> 值		8.898	2.085	0.515
	<i>P</i> 值		0.012	0.353	0.773
<i>SLCO1B1</i> *5	TT	99	17.00(10.50)	18.00(9.50)	75.00(71.50)
	TC	24	15.50(9.25)	18.50(6.00)	93.00(70.80)
	CC	4	14.50(9.00)	15.00(4.50)	118.50(112.00)
	<i>H</i> 值		0.632	1.451	2.152
	<i>P</i> 值		0.729	0.484	0.341

LDL-C 及 TC 风险的研究一致^[27]。此外, *CYP2C19**17作为代谢增强等位基因,其表型通常表现为较快的药物清除速率,但在本队列中CT型患者的TG和HDL-C水平存在显著差异,这一现象可能与*CYP2C19*对瑞舒伐他汀代谢速率的调控及转运体相互作用有关。与上述研究相对照,本研究特别强调了*CYP2C19*与*APOE*多态性在瑞舒伐他汀降脂反应中的联合调控作用,突破了既往单一基因层面分析的局限。值得指出的是,目前关于*CYP2C19*、*APOE*多态性协同影响降脂药物疗效的分子机制尚未完全阐明,主要假说包括影响胆固醇合成、代谢及肝脏摄取等多通路调节^[25],

本研究则为该领域提供了真实世界的临床数据支持。

在评估药物安全性方面,本研究发现*SLCO1B1**1b位点的基因型与ALT水平显著相关,提示该转运体多态性对瑞舒伐他汀肝脏毒性具有潜在调控作用。*SLCO1B1*编码的肝脏有机阴离子转运多肽1B1转运体是瑞舒伐他汀肝细胞摄取的主要通道,其功能变异已被多项研究证实会显著改变药物体内暴露水平和肝脏蓄积风险^[28-30]。在儿科和成人高胆固醇患者中,*SLCO1B1**5等位基因携带者体内瑞舒伐他汀暴露量较高,肝酶升高及肌肉相关不良事件风险亦随之增加^[28]。本研究在

表4 变量赋值情况

Table 4 Variable assignment

变量类别	变量名	变量赋值
自变量	性别	男性=0, 女性=1
	IS严重程度	轻度=0, 中重度=1
	高血压	否=0, 是=1
	糖尿病	否=0, 是=1
	冠心病	否=0, 是=1
	<i>CYP2C19</i> *2基因型	GG=0, GA+AA=1
	<i>CYP2C19</i> *3基因型	GG=0, GA=1
	<i>CYP2C19</i> *17基因型	CC=0, CT=1
	<i>APOE</i> E2基因型	CC=0, CT=1
	<i>APOE</i> E4基因型	TT=0, TC+CC=1
	<i>SLCO1B1</i> *1b基因型	GG=0, GA+AA=1
	<i>SLCO1B1</i> *5基因型	TT=0, TC+CC=1
因变量	因IS复发再入院	否=0, 是=1

IS患者中报道了*SLCO1B1**1b不同基因型与ALT水平的具体关系, 补充了该基因型在中国卒中人群中的表型特征。与既往以他汀类药物为主的药代动力学研究一致, 这一结果进一步强调了肝转运体多态性在药物安全性个体差异中的重要作用。此外, CK升高率相对较低, 未见显著基因型差异, 表明瑞舒伐他汀在本队列中的肌肉毒性整体可控, 但在高风险基因型患者中仍需警惕剂量调整或监测^[28]。

值得注意的是, 尽管本研究系统评估了多个基因多态性对瑞舒伐他汀疗效及安全性的影响, 但在IS复发风险方面, 仅糖尿病表现为独立危险因素, 而*CYP2C19*、*APOE*和*SLCO1B1*等基因型均未显示出显著作用。这一结果与部分研究关

于基因多态性增加卒中复发风险的结论存在差异^[23], 提示在实际临床队列中, 传统代谢合并症如糖尿病的影响可能远超药物代谢相关基因。此外, 既有研究已证实糖尿病通过加重血管内皮功能障碍、炎症反应及小血管病变, 显著提高卒中复发风险^[31-33]。本研究结果却显示合并糖尿病显著降低IS复发风险, 这一看似矛盾的结果, 可能与本队列的临床管理特征及其他潜在混杂因素有关。糖尿病患者作为心脑血管事件极高危人群, 通常在临床实践中接受了更为严格和全面的二级预防管理, 包括更积极的血压控制、更高的抗血小板药物使用率以及个体化的降糖治疗。这种系统性的强化干预, 可能有效抵消了糖尿病本身所带来的复发风险, 从而在实际随访中表现出更低的复发率。同时, 非糖尿病患者群体可能存在一定的治疗不足现象, 例如对瑞舒伐他汀的耐受性较低、用药依从性不佳, 或整体风险管理的强度相对较弱, 导致其未能从降脂治疗中获得充分获益。此外, 该群体中可能存在某些未被充分记录或评估的危险因素(如吸烟、饮酒、肥胖等), 也可能在一定程度上推高了其复发风险。另外本研究结果发现虽未达到统计学显著性, 合并高血压和冠心病增加了IS复发风险, 提示在IS患者长期管理中应优先关注高血压等可控危险因素, 而基因多态性的长期预后价值或需更大样本量和更长随访周期加以明确。

本研究的局限性主要体现在样本量较小和单中心设计的局限性上。尽管本研究包含127例患

表5 服用瑞舒伐他汀降脂治疗的IS患者1年内复发再入院风险的多因素Logistic回归分析

Table 5 Multivariate Logistic regression analysis of the risk of readmission due to IS recurrence within one year in IS patients undergoing lipid-lowering treatment with Rosuvastatin

变量	回归系数	标准误	Wald χ^2 值	P值	OR值	95%CI
性别	0.061	0.600	0.010	0.919	1.063	0.328~3.442
年龄	0.022	0.024	0.839	0.360	1.022	0.975~1.072
IS严重程度	-0.377	0.667	0.320	0.572	0.686	0.185~2.535
高血压	0.626	0.722	0.751	0.386	1.869	0.454~7.697
糖尿病	-1.538	0.627	6.020	0.014	0.215	0.063~0.734
冠心病	0.078	0.547	0.020	0.887	1.081	0.370~3.155
<i>CYP2C19</i> *2基因型	-0.262	0.532	0.242	0.623	0.770	0.271~2.183
<i>CYP2C19</i> *3基因型	-1.384	1.172	1.393	0.238	0.251	0.025~2.494
<i>CYP2C19</i> *17基因型	1.215	1.402	0.751	0.386	3.370	0.216~52.656
<i>APOE</i> E2基因型	0.185	0.772	0.058	0.810	1.204	0.265~5.466
<i>APOE</i> E4基因型	0.129	0.715	0.033	0.856	1.138	0.280~4.620
<i>SLCO1B1</i> *1b基因型	-0.837	0.569	2.164	0.141	0.433	0.142~1.321
<i>SLCO1B1</i> *5基因型	-1.239	0.845	2.148	0.143	0.290	0.055~1.519
常数项	-2.371	1.638	2.095	0.148	—	—

者,但相对较少的样本量可能限制了结果的统计学效能,导致难以全面揭示基因多态性对瑞舒伐他汀疗效的影响。以往文献也指出,单中心、样本量有限的遗传流行病学研究在评估多基因效应时易受队列偏倚、基因型分布异质性等因素影响^[34]。单中心研究的设计还可能引入特定地区的患者特征偏倚,从而影响结果的外部可推广性^[35]。未来需通过全国性或多中心协作队列扩大样本量、多民族平行验证,并引入前瞻性设计以克服当前回顾性研究的固有限制。此外,由于回顾性研究设计,本研究未能收集患者瑞舒伐他汀的具体服用时间信息。瑞舒伐他汀的降脂效果具有时间依赖性特征,且不同服用时间段的患者可能存在药物代谢适应性变化,这可能对 *CYP2C19*、*APOE* 和 *SLCO1B1* 基因多态性与疗效/安全性关联性的分析结果产生一定影响^[36]。未来前瞻性研究应标准化服药时间并纳入不同时间段的亚组分析,以更准确地评估基因多态性对瑞舒伐他汀长期疗效和安全性的影响。

综上所述,本研究揭示了 *CYP2C19*、*APOE* 和 *SLCO1B1* 基因多态性在 IS 患者接受瑞舒伐他汀治疗中的重要作用,特别是在血脂管理方面的显著影响。此外,糖尿病在复发再入院中的突出作用强调了合并症管理的必要性。未来的研究应围绕基因多态性的应用潜力展开,探索如何将 these 发现转化为个体化治疗策略,以期改善患者的临床预后和生活质量。

[参考文献]

- [1] O'Dell MW. Stroke rehabilitation and motor recovery [J]. Continuum(Minneapolis), 2023, 29(2): 605-627.
- [2] Kang Y, Park JM, Lee SH. Moderate-intensity rosuvastatin/ezetimibe combination versus quadruple-dose rosuvastatin monotherapy: A meta-analysis and systemic review [J]. Yonsei Med J, 2024, 65(1): 19-26.
- [3] Naushad SM, Palanichamy PK, Sreemanthula JB, et al. Unveiling hidden risks: pharmacogenetic insights from a cross-sectional study of statin therapy in the Indian population [J]. Pharmacol Rep, 2025, 77(4): 1040-1049.
- [4] Bousman CA, Narang A, Al Bkhetan Z, et al. Prevalence of actionable pharmacogenetic genotype frequencies, cautionary medication use, and polypharmacy in community-dwelling older adults [J]. Clin Pharmacol Ther, 2025, 118(2): 337-342.
- [5] Li M, Ma X, Hu J, et al. Correlation between ApoE gene polymorphisms and the prognosis of coronary artery disease in patients undergoing percutaneous coronary intervention [J]. BMC Cardiovasc Disord, 2025, 25(1): 831.
- [6] Ramsey LB, Gong L, Lee SB, et al. PharmVar GeneFocus: *SLCO1B1* [J]. Clin Pharmacol Ther, 2023, 113(4): 782-793.
- [7] Zhang C, Li H, Zhang W, et al. Familial hypercholesterolaemia with early-onset coronary artery disease and recurrent in-stent restenosis associated with the LDLR gene c. 428G>A mutation: A case report [J]. Front Cardiovasc Med, 2025, 12: 1573543.
- [8] Magavern EF, Deshmukh H, Asselin G, et al. GWAS of CRP response to statins further supports the role of APOE in statin response: A GIST consortium study [J]. Pharmacol Res, 2025, 212: 107575.
- [9] 杨帆, 张玲, 杨茹, 等. ApoE 基因多态性检测对瑞舒伐他汀调脂疗效的影响 [J]. 中国医院药学杂志, 2023, 43(3): 314-317.
- [10] 赵国敏, 赵磊, 张辉, 等. ApoE 和 *SLCO1B1* 基因指导瑞舒伐他汀调脂的临床研究 [J]. 中国临床药理学杂志, 2024, 40(22): 3219-3223.
- [11] Wu H, Huang Q, Yu Z, et al. The SNPs rs429358 and rs7412 of APOE gene are association with cerebral infarction but not SNPs rs2306283 and rs4149056 of *SLCO1B1* gene in southern Chinese Hakka population [J]. Lipids Health Dis, 2020, 19(1): 202.
- [12] 梁晓利, 林秋平, 黄丽君. 广东省罗定地区脑梗死患者 *CYP2C19* 基因多态性分布研究 [J]. 吉林医学, 2025, 46(6): 1380-1383.
- [13] 叶鸣, 杨雄杰, 汪江涛, 等. 安徽芜湖地区脑卒中患者 *CYP2C19* 基因多态性分布研究及用药指导 [J]. 西北药学杂志, 2025, 40(1): 220-224.
- [14] Sharma R, Lee K. Advances in treatments for acute ischemic stroke [J]. BMJ, 2025, 389: e076161.
- [15] Hou S, Zhang Y, Xia Y, et al. Global, regional, and national epidemiology of ischemic stroke from 1990 to 2021 [J]. Eur J Neurol, 2024, 31(12): e16481.
- [16] Roth GA, Mensah GA, Johnson CO, et al. Global Burden of Cardiovascular Diseases and Risk Factors, 1990-2019: Update From the GBD 2019 Study [J]. J Am Coll Cardiol, 2020, 76(25): 2982-3021.
- [17] Lei W, Zhuang H, Huang W, et al. Neuroinflammation and energy metabolism: A dual perspective on ischemic stroke [J]. J Transl Med, 2025, 23(1): 413.
- [18] An X, Liu Z, Zhang L, et al. Co-occurrence patterns and related risk factors of ischaemic heart disease and ischaemic stroke across 203 countries and territories: A spatial correspondence and systematic analysis [J]. Lancet Glob Health, 2025, 13(5): e808-e819.
- [19] Xie X, Zhong C, Liu X, et al. Early versus delayed antihypertensive treatment after acute ischemic stroke by hypertension history [J]. Stroke, 2025, 56(3): 631-639.
- [20] Peng D, Pan X, Wei Y, et al. Additive interaction between *CYP2C19* AA gene polymorphism and Lp(a) on the prognosis of stroke patients [J]. Am J Transl Res, 2025, 17(2): 1470-1479.
- [21] Wei G, Li B, Wang H, et al. *CYP2C19* loss-of-function is an independent risk factor of coronary artery disease in patients with hypertension [J]. J Clin Lab Anal, 2025, 39(18): e70088.

- [22] Maas DPMS, Willems LH, Kranendonk J, et al. Impact of *CYP2C19* genotype status on clinical outcomes in patients with symptomatic coronary artery disease, stroke, and peripheral arterial disease: A systematic review and meta-analysis[J]. *Drugs*, 2024, 84(10):1275-1297.
- [23] Park H, Jung YH, You S, et al. Association of clopidogrel genetic polymorphism with efficacy and safety for ischemic stroke or transient ischemic attack: A systematic review and updated meta-analysis [J]. *J Clin Neurol*, 2025, 21 (6) : 514-526.
- [24] Patel M, Pottier C, Fan KH, et al. Whole-genome sequencing reveals the impact of lipid pathway and *APOE* genotype on brain amyloidosis[J]. *Hum Mol Genet*, 2025, 34(8):739-748.
- [25] Oliveira FF, Almeida SS, Chen ES, et al. Associations between selected genetic variants and lipid profile variability in response to statins in Alzheimer's disease: A prospective observational study [J]. *Sao Paulo Med J*, 2025, 143 (4) : e2024160.
- [26] Yang LG, March ZM, Stephenson RA, et al. Apolipoprotein E in lipid metabolism and neurodegenerative disease[J]. *Trends Nndocrinol Metab*, 2023, 34(8):430-445.
- [27] Marais AD. Apolipoprotein E and Atherosclerosis [J]. *Curr Atheroscler Rep*, 2021, 23(7):34.
- [28] Li L, Zhu X, Xu W, et al. Physiologically-based pharmacokinetic modeling of rosuvastatin in Chinese: Predicting the impact of *SLCO1B1* and *ABCG2* genetic variants and hepatic impairment on drug exposure[J]. *J Pharm Sci*, 2025, 114(8):103866.
- [29] Wagner JB, Abdel-Rahman S, Raghuveer G, et al. *SLCO1B1* genetic variation influence on atorvastatin systemic exposure in pediatric hypercholesterolemia [J]. *Genes (Basel)*, 2024, 15(1):99.
- [30] 何春远,王法财,赵为陈,等.基于 *SLCO1B1* 基因多态性高胆固醇血症患者阿托伐他汀的群体药动学研究[J]. *现代药物与临床*, 2025, 40(10):2498-2504.
- [31] Kim J, Han KD, Lee JY, et al. Diabetes status, duration, and risk of dementia among ischemic stroke patients [J]. *Alzheimers Res Ther*, 2025, 17(1):58.
- [32] Cheng A, Zhang F, Jin A, et al. Lp(a) levels and ischemic stroke recurrence in type 2 diabetes mellitus [J]. *Diabetol Metab Syndr*, 2025, 17(1):441.
- [33] Yang D, Wang M, Zhang C, et al. Endothelial dysfunction in vascular complications of diabetes; a comprehensive review of mechanisms and implications [J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2024, 15:1359255.
- [34] Różyńska J. A few remarks on limits of research risks and research payments[J]. *Med Health Care Philos*, 2023, 26(1) : 155-156.
- [35] Haregeweyn N, Tsunekawa A, Tsubo M, et al. Progress and challenges in sustainable land management initiatives: A global review[J]. *Sci Total Environ*, 2023, 858(Pt 3) :160027.
- [36] Samnaliev M, Khan I, Potukuchi P, et al. Treatment adherence, persistence, and effectiveness of fixed dose combination versus free combination therapy of rosuvastatin-ezetimibe as a lipid-lowering therapy [J]. *Front Cardiovasc Med*, 2025, 12:1461416.

(本文编辑:王聪)