中图分类号：R969.3；R543.2　　文献标志码：A　　文章编号：1006－4931(2025)12－0092－06
doi:10.3969/j.issn.1006－4931.2025.12.021

3种他汀类药物对携带载脂蛋白E *ε4* 等位基因高脂血症患者的有效性和安全性*

杨　哲[1]，白丽淼[1]，温晓龙[1]，何艳丽[1]，孙德清[2△]

（1. 华北医疗健康集团邢台总医院，河北 邢台　054000；2. 山东大学药学院，山东 济南　250000）

摘要：目的　探讨他汀类药物对携带载脂蛋白E(ApoE)ε4等位基因高脂血症患者的有效性和安全性。**方法**　选取邢台总医院2021年8月1日至2023年12月24日行*ApoE*检测且携带*ε4*基因（包括*ε4/ε4*、*ε2/ε4*、*ε3/ε4*）的高脂血症患者522例，随机分为A组（174例）、B组（180例）、C组（168例），分别予阿托伐他汀20 mg、辛伐他汀40 mg、瑞舒伐他汀10 mg（等效剂量）口服。用药8周后监测患者静脉血总胆固醇（TC）、甘油三酯（TG）、高密度脂蛋白胆固醇（HDL－C）和低密度脂蛋白胆固醇（LDL－C）水平，比较各血脂指标变化幅度及不良反应发生情况。**结果**　患者的基因表型以*ε3/ε4*为主（441例，84.48%），其次为*ε2/ε4*（57例，10.92%），再次为*ε4/ε4*（22例，4.21%），组间分布差异无统计学意义（$P>0.05$）。3组患者用药后各血脂（除B组的HDL－C）水平均显著改善，且B组HDL－C升幅显著小于另两组（$P<0.05$），C组TG降幅显著大于另两组（$P<0.05$）。B组肝酶、肌酶升高等不良反应发生率显著高于另两组（$P<0.05$）。各组均以*ε2/ε4*基因型患者的血脂指标改善幅度更大；不区分具体用药仅以基因表型分组时，他汀类药物对不同基因表型患者的调脂效果为*ε2/ε4* > *ε3/ε4* > *ε4/ε4*。B组不良反应发生率显著高于另两组（$P<0.05$）。**结论**　阿托伐他汀、瑞舒伐他汀和辛伐他汀对*ApoE ε4*等位基因携带者的调脂效果无显著差异，从安全性角度考虑，建议优选瑞舒伐他汀和阿托伐他汀。

关键词：载脂蛋白E；*ε4*等位基因；高脂血症；他汀类药物；有效性；安全性

Efficacy and Safety of Three Kinds of Statins in Patients with Hyperlipidemia Carrying the Apolipoprotein E *ε4* Allele

YANG Zhe[1], *BAI Limiao*[1], *WEN Xiaolong*[1], *HE Yanli*[1], *SUN Deqing*[2]

(*1. North China Medical Health Group Xingtai General Hospital, Xingtai, Hebei, China　054000; 2. College of Pharmacy, Shandong University, Jinan, Shandong, China　250000*)

Abstract: Objective　To investigate the efficacy and safety of statins in patients with hyperlipidemia carrying the apolipoprotein E (ApoE) *ε4* allele. **Methods**　A total of 522 cases of hyperlipidemic patients who underwent ApoE genotyping and carried the *ε4* allele (including *ε4/ε4*, *ε2/ε4*, and *ε3/ε4* genotypes) in Xingtai General Hospital from August 1, 2021 to December 24, 2023 were selected. They were randomly divided into Group A (174 cases), Group B (180 cases) and Group C (168 cases), and were given atorvastatin 20 mg, simvastatin 40 mg, and rosuvastatin 10 mg (equivalent doses) orally, respectively. After 8 weeks of treatment, the levels of total cholesterol (TC), triglyceride (TG), high density lipoprotein cholesterol (HDL－C) and low density lipoprotein cholesterol (LDL－C) in venous blood were monitored. The changes of blood lipid indexes and the occurrence of adverse reactions were compared among different groups. **Results**　The gene phenotype of the patients was mainly *ε3/ε4* (441 cases, 84.48%), followed by *ε2/ε4* (57 cases, 10.92%) and *ε4/ε4* (22 cases, 4.21%). There was no significant difference in the distribution among the groups ($P>0.05$). After treatment, the levels of blood lipids (except HDL－C level in group B) in the three groups were significantly improved, and the increase of HDL－C level in group B was significantly lower than that in the other two groups ($P<0.05$). The decrease of TG level in group C was significantly higher than that in the other two groups ($P<0.05$). The incidence of adverse reactions such as elevated liver enzymes and elevated muscle enzymes in group B was significantly higher than those in the other two groups ($P<0.05$). The improvement of blood lipid indexes in patients with *ε2/ε4* genotype was greater in each group. When grouping patients only by genetic phenotypes without distinguishing specific medications, the lipid－lowering effect of statins on patients with different gene phenotypes was *ε2/ε4* > *ε3/ε4* > *ε4/ε4*. The incidence of adverse reactions in group B was significantly higher than that in the other two groups ($P<0.05$). **Conclusion**　There is no significant difference in the lipid－regulating effect of atorvastatin, rosuvastatin and simvastatin on patients carrying ApoE *ε4* allele. From the perspective of safety, it is recommended to preferentially choose rosuvastatin and atorvastatin.

Key words: apolipoprotein E; *ε4* allele; hyperlipidemia; statins; effectiveness; security

*基金项目：河北省邢台市科技计划项目[2019ZC164]。

第一作者：杨哲，男，硕士，主管药师，研究方向为临床药学，（电子信箱）winfredzhe@163.com。

△通信作者：孙德清，男，博士，主任药师，研究方向为临床药学，（电子信箱）330545731@qq.com。

人载脂蛋白E（ApoE）主要由肝脏合成的299个氨基酸组成，在脂蛋白代谢中有重要作用[1]。*ApoE*基因具有遗传多态性，共有3个常见的主要异构体*ε2*、*ε3*、*ε4*，由此构成了6种表型，包括3种纯合子（*ε2*/*ε2*、*ε3*/*ε3*、*ε4*/*ε4*）和3种杂合子（*ε2*/*ε3*、*ε2*/*ε4*和*ε3*/*ε4*）。大量研究表明，携带*ApoE ε4*基因与总胆固醇水平升高密切相关[2-3]。高脂血症是心血管疾病的重要风险因素，而他汀类药物作为常用且有效的调脂药物，在治疗过程中需考虑*ApoE*基因型。目前已有研究认为，他汀类药物的调脂效果与*ApoE*基因多态性有关，其中*ε4*基因携带者对他汀类药物的调脂效果敏感性较差[1-3]，但目前鲜有该人群对不同类型他汀类药物治疗敏感性的报道。本研究中对此问题进行了探讨，旨在为相应人群的临床治疗提供参考。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

纳入标准：年龄40～85岁；性别不限；符合高脂血症诊断标准[4]。携带*ApoE ε4*基因（*ε2*/*ε4*、*ε3*/*ε4*、*ε4*/*ε4*）。本研究经医院医学伦理委员会批准（批准号：ZCKT-2021-0039），患者或其监护人签署知情同意书。

排除标准：对他汀类药物有严重过敏史；入院前3个月内曾服用他汀类药物；正服用烟酸类、贝特类及其他调脂中药或西药；家族性高胆固醇血症纯合子型；继发性高胆固醇血症；肾病综合征或肾功能不全；活动性肝病，慢性肝炎或肝功能不全，转氨酶超3倍正常上限；横纹肌溶解症、肌炎等严重肌肉疾病既往史；恶性肿瘤；近期有重大手术史或创伤，身体处于恢复阶段；妊娠期或哺乳期；有酒精依赖史或药物依赖史；近3个月内参加过或正参加其他药物临床试验。

病例选择：选取医院2021年8月1日至2023年12月24日行*ApoE*基因检测的高脂血症患者522例，其中男282例（54.02%），女240例（45.98%）；年龄43～84岁；平均65.34岁，其中＜50岁31例（5.76%），50～＜60岁113例（21.65%），60～80岁356例（68.20%），＞80岁22例（4.21%）。按随机数字表法分为A组（174例）、B组（80例）、C组（168例）。3组患者基因表型分布、等位基因组合类型及其他基线资料（除A组、B组有冠状动脉粥样硬化性心脏病家族史患者例数外）比较，差异均无统计学意义（$P>0.05$），且参与者之间均无血缘关系。详见表1（ACS为急性冠状动脉综合征，CIS为慢性冠状动脉缺血综合征，ACEI为血管紧张素转化酶抑制剂，ARB为血管紧张素Ⅱ受体拮抗剂，CYP3A4为细胞色素P450 3A4酶）。

1.2 方法

*ApoE*基因多态性检测：采用焦磷酸测序法。取受试者静脉血，置乙二胺四乙酸（EDTA）抗凝管抗凝，取约2 mL，采用柱纯化法提取全基因组DNA，聚合酶链式反应（PCR）法扩增*ApoE* 291 bp的序列：上游引物为5′-CTGACCCCGGTGGCGGA-3′，下游引物为5′-GGGGATGGGGCTGAGGC-3′。热循环参数：95 ℃预变性5 min；95 ℃变性25 s，62 ℃退火25 s，72 ℃延伸25 s，50个循环；72 ℃ 5 min，1个循环。采用QIAGEN PyroMark Q24焦磷酸测序仪进行基因测序，*ApoE*基因分型需同时检测rs7412和rs429358两个位点，其中rs7412位点片段ACGTGT/CGCGGC和rs429358位点片段AGAAGC/TGCCTGG用Sequenom Mass Array系统软件进行数据

表1 3组患者基线资料比较

Tab. 1 Comparison of the patients′ baseline data among the three groups

组别	男性[例(%)]	年龄（$\bar{X}\pm s$，岁）	吸烟[例(%)]	肥胖[例(%)]	家族史[例(%)]	既往有冠心病[例(%)]		合并症[例(%)]	
						ACS	CIS	高血压	糖尿病
A组（$n=174$）	87(50.00)	65±10	63(36.21)	28(16.09)	41(23.56)	27(15.52)	51(29.31)	87(50.00)	45(25.86)
B组（$n=180$）	72(40.10)	63±13	52(28.89)	39(21.67)	27(25.00)	49(27.22)#	45(25.00)	92(51.11)	56(31.11)
C组（$n=168$）	81(48.21)	66±12	66(39.29)	33(19.64)	34(20.24)	30(17.86)	36(21.43)	102(60.71)	51(30.36)
χ^2/F值	2.961	4.061	4.417	1.813	4.203	8.409	2.823	2.403	0.686
P值	0.063	0.131	0.110	0.404	0.122	0.015	0.244	0.092	0.505

组别	血脂水平（$\bar{X}\pm s$，mmol/L）				合并用药[例(%)]					
	TC	TG	LDL-C	HDL-C	阿司匹林	ACEI/ARB	β受体拮抗剂	CCB	CYP3A4诱导剂	CYP3A4抑制剂
A组（$n=174$）	5.89±0.61	1.82±0.95	3.31±0.79	1.04±0.17	162(93.10)	84(48.28)	72(41.38)	48(27.59)	78(44.83)	23(13.22)
B组（$n=180$）	6.03±0.73	1.80±0.68	3.44±0.95	1.01±0.29	153(85.06)	72(40.00)	57(31.67)	78(43.33)	71(39.44)	15(8.33)
C组（$n=168$）	5.82±0.55	1.73±0.82	3.18±0.83	1.12±0.27	138(82.14)	57(33.93)	63(37.50)	69(41.07)	66(39.29)	18(10.71)
χ^2/F值	1.672	0.563	1.722	0.662	6.873	3.294	2.790	3.214	0.528	2.241
P值	0.189	0.570	0.179	0.516	0.032	0.193	0.248	0.200	0.768	0.326

注：与A组比较，#$P<0.05$。

Note: Compared with those in group A, #$P<0.05$.

采集各基因型分布情况并分析。

药物治疗与指标检测：A组患者口服阿托伐他汀钙片（辉瑞制药有限公司，国药准字H20051407，规格为每片10 mg），B组患者口服辛伐他汀片（杭州默沙东制药有限公司，国药准字H19990366，规格为每片20 mg），C组患者口服瑞舒伐他汀钙片（阿斯利康药业有限公司，国药准字HJ20160611，规格为每片20 mg），均每日20：00服药，剂量分别为20，40，10 mg[《中国成人血脂异常防治指南（2016年修订版）》显示的等效剂量][4]，用药8周，并于第4，8周通过医师门诊复查方式进行用药随访，采集患者空腹静脉血，分别以Hitachi 7600型全自动生化分析仪检测患者血清总胆固醇（TC）、甘油三酯（TG）、高密度脂蛋白胆固醇（HDL－C）、低密度脂蛋白胆固醇（LDL－C）水平。计算各指标治疗8周后的变化率。试剂盒均购自河北艾驰生物科技有限公司。同时观察不良反应发生情况。

1.3 统计学处理

采用SPSS 17.0统计学软件分析。计量资料以$\overline{X} \pm s$表示，多组间比较行单因素方差分析（ANOVA），两组间比较行t检验；计数资料以率（%）表示，行χ^2检验。$P < 0.05$为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组 *ApoE ε4* 等位基因表达水平

522例患者的基因型包括*ε4 / ε4*表型22例（4.21%），*ε2 / ε4*表型57例（10.92%），*ε3 / ε4*表型441例（84.48%），即*ε3 / ε4*基因型对血脂监测结果的统计水平起主导作用。各组中不同基因型的分布差异无统计学意义（$P > 0.05$）。*ApoE*各基因位点测试图谱见图1，*ApoE*各基因位点测试结果对应基因型见表2，各组*ApoE*基因型分布及等位基因频率见表3。

2.2 不同他汀类药物调脂效果

结果见表4、表5。可见，B组患者的TC和LDL－C降幅最大，但与其他两组比较，差异无统计学意义（$P > 0.05$）；B组患者HDL－C升幅最小，且显著低于另两组（$P < 0.05$），C组患者TG降幅最大，且显著大于另两组（$P < 0.05$），但考虑到TG个体内及个体间差异较大，未将其作为统计的主要指标。

2.3 不同基因型对他汀类药物敏感性的影响

结果见表6、表7。各组均以*ε2 / ε4*基因型患者的血脂指标改善更显著，且*ε3 / ε4*基因型患者大部分血脂指标改善幅度大于*ε4 / ε4*基因型患者。各组TG变化情况存在一定差异，考虑与个体内及个体间差异较大有关；各组*ε4 / ε4*基因型患者血脂水平波动较大，考虑与各组该基因型患者较少有关。

为明确更大样本数据下各基因型对他汀类药物的敏感性程度，不区分他汀药物种类，仅以不同基因表型统计。结果，他汀类药物对不同基因表型患者的调脂效果（除TG外）多为*ε2 / ε4*，*ε3 / ε4*，*ε4 / ε4*。详见表8、表9。

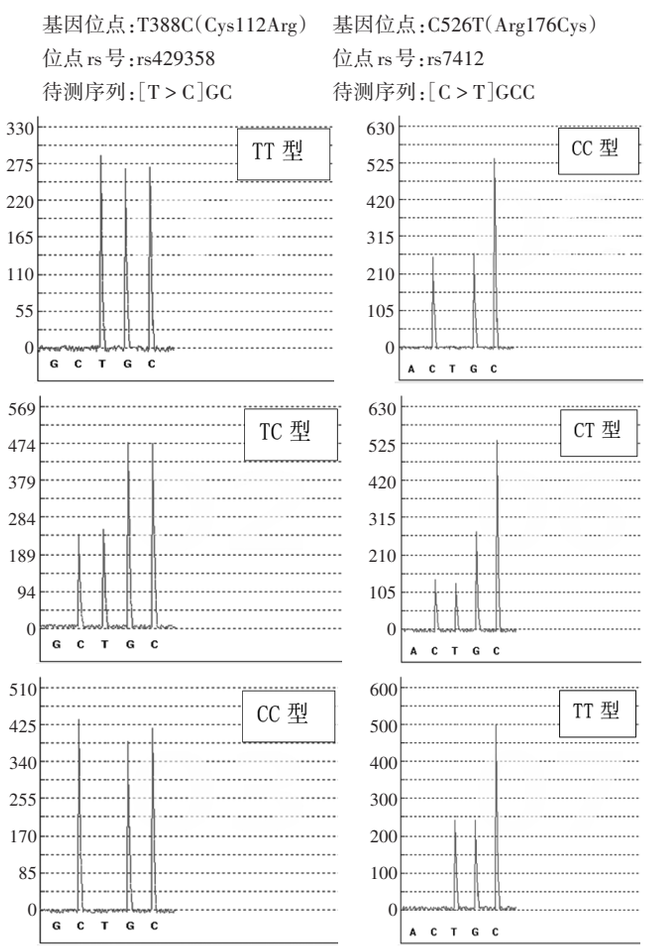


图1 *ApoE*各基因位点测试图谱

Fig. 1 Test maps of different gene loci of *ApoE*

表2 *ApoE*各基因位点测试结果对应基因型

Tab. 2 Test results of different gene loci of *ApoE* correspond to the genotypes

位点	*ε2 / ε2*	*ε2 / ε3*	*ε2 / ε4*	*ε3 / ε3*	*ε3 / ε4*	*ε4 / ε4*
rs429358	*TT*	*TT*	*CT*	*TT*	*TC*	*CC*
rs7412	*TT*	*CT*	*TC*	*CC*	*CC*	*CC*

表3 各组*ApoE*基因型分布及等位基因频率

Tab. 3 Distribution of *ApoE* genotypes and the frequencies of allele genes in different groups

组别	基因型（例）			等位基因频率（%）		
	ε4 / ε4	*ε2 / ε4*	*ε3 / ε4*	*ε2*	*ε3*	*ε4*
A组（$n = 174$）	8	17	149	4.9	42.8	52.3
B组（$n = 180$）	10	19	151	5.3	41.9	52.8
C组（$n = 168$）	6	21	141	6.3	42.0	51.8
χ^2值	1.600	1.000	1.333	0.6	0.033	0.067
P值	0.449	0.607	0.513	0.741	0.984	0.967

2.4 安全性

3组患者共出现不良反应55例，以B组最多且4例患者转氨酶超3倍正常上限（A组2例，C组1例）；B组

1例患者肌酸激酶(CK)升高水平超过3倍正常上限,其他组未见该类情况;3组消化道不良反应及其他不良反应发生严重程度无显著差异($P > 0.05$)。详见表10。

表4 3组患者用药后调脂效果比较($\overline{X} \pm s$,%)

Tab. 4 Comparison of the lipid - regulating effect after medication among the three groups($\overline{X} \pm s$,%)

组别	Δ_{TC}	Δ_{TG}	Δ_{LDL-C}	Δ_{HDL-C}
A组(n = 174)	25.24 ± 6.34	19.70 ± 5.16#	30.06 ± 6.17	8.65 ± 6.58△
B组(n = 180)	28.03 ± 5.21	17.60 ± 6.84#	32.42 ± 4.37	5.00 ± 5.82
C组(n = 168)	26.67 ± 7.28	23.60 ± 4.57	30.50 ± 8.01	7.14 ± 7.36△
F值	2.208	40.147	2.245	9.843
P值	0.111	< 0.001	0.107	< 0.001

注:与C组比较,#$P < 0.05$,表7同;与B组比较,△$P < 0.05$,表10同。

Note: Compard with those in group C, #$P < 0.05$ (for Tab. 5 and Tab. 7); Compard with those in group B, △$P < 0.05$ (for Tab. 5 and Tab. 10).

3 讨论

3.1 研究背景

据统计,我国成人血脂异常患病率达41.9%[4],且呈逐年上升趋势。在临床治疗中,他汀类药物作为3-羟基-3-甲基戊二酰辅酶A(HMG-CoA)还原酶抑制剂,可通过抑制胆固醇合成及加速低密度脂蛋白清除,显著改善血脂水平。但其疗效受药物种类、基因多态性、生活方式及饮食习惯等多种因素影响。其中,*ApoE*基因多态性是影响他汀类药物疗效的关键因素之一[5]。*ApoE*基因编码了3种蛋白质,这3种ApoE蛋白在第112位及第158位氨基酸上存在差异[6]。国内外均有研究表明,*ApoE ε4*基因携带者对他汀类药物调脂效果的敏感性更低[1-3],故本研究中以临床常用的3种他汀类药物进行对比研究,旨在明确*ApoE ε4*基因对于不同类型他汀类药物的疗效和安全性差异。

表5 3组患者血脂水平比较($\overline{X} \pm s$,mmol/L)

Tab. 5 Comparison of blood lipid levels among the three groups ($\overline{X} \pm s$, mmol / L)

组别	TC		TG		LDL-C		HDL-C	
	用药前	用药后	用药前	用药后	用药前	用药后	用药前	用药后
A组(n = 174)	5.89 ± 0.61	4.40 ± 0.72*	1.82 ± 0.95	1.46 ± 0.96*	3.36 ± 0.79	2.35 ± 0.65*	1.04 ± 0.17	1.13 ± 0.25*
B组(n = 180)	6.03 ± 0.73	4.34 ± 0.64*	1.80 ± 0.68	1.43 ± 0.69*	3.44 ± 0.95	2.32 ± 0.93*	1.01 ± 0.29	1.06 ± 0.37
C组(n = 168)	5.82 ± 0.55	4.27 ± 0.82*	1.73 ± 0.82	1.32 ± 0.83*	3.18 ± 0.83	2.21 ± 0.79*	1.12 ± 0.27	1.20 ± 0.20*
F值	1.672	1.371	0.563	1.340	1.722	1.445	0.662	2.314
P值	0.189	0.255	0.570	0.263	0.179	0.237	0.516	0.100

注:与本组用药前比较,*$P < 0.05$。

Note: Compard with those before treatment, *$P < 0.05$.

表6 3组各基因型患者血脂水平比较($\overline{X} \pm s$,mmol/L)

Tab. 6 Comparison of blood lipid levels among the three groups of patients with different genotypes($\overline{X} \pm s$, mmol / L)

组别	基因型	TC		TG		LDL-C		HDL-C	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
A组	ε4/ε4	5.67 ± 0.88	4.53 ± 0.38	1.97 ± 0.43	1.48 ± 0.31	3.83 ± 0.14	2.84 ± 0.19	1.04 ± 0.44	1.16 ± 0.74
	ε2/ε4	4.82 ± 0.68	3.26 ± 0.85	1.86 ± 0.26	1.35 ± 0.5	3.26 ± 0.53	2.12 ± 0.31	1.01 ± 0.64	1.19 ± 0.71
	ε3/ε4	5.83 ± 0.50	4.25 ± 0.13	1.73 ± 0.48	1.40 ± 0.26	3.47 ± 0.97	2.43 ± 0.26	1.02 ± 0.80	1.20 ± 0.27
B组	ε4/ε4	6.08 ± 0.27	4.46 ± 0.87	1.99 ± 0.38	1.57 ± 0.29	4.03 ± 0.83	2.88 ± 0.84	1.02 ± 0.74	1.15 ± 0.96
	ε2/ε4	4.63 ± 0.01	3.16 ± 0.78	1.91 ± 0.69	1.36 ± 0.88	3.19 ± 0.09	2.09 ± 0.47	0.98 ± 0.53	1.20 ± 0.75
	ε3/ε4	5.66 ± 0.24	4.09 ± 0.32	1.77 ± 0.98	1.44 ± 0.35	3.33 ± 0.77	2.31 ± 0.33	1.05 ± 0.56	1.21 ± 0.22
C组	ε4/ε4	6.27 ± 0.61	4.71 ± 0.40	2.02 ± 0.33	1.73 ± 0.43	3.62 ± 0.24	2.71 ± 0.34	1.11 ± 0.75	1.19 ± 0.62
	ε2/ε4	4.78 ± 0.06	3.27 ± 0.83	1.88 ± 0.83	1.41 ± 0.81	3.22 ± 0.33	2.13 ± 0.50	1.01 ± 0.25	1.22 ± 0.62
	ε3/ε4	5.91 ± 0.08	4.34 ± 0.68	1.83 ± 0.49	1.42 ± 0.64	3.61 ± 0.32	2.56 ± 0.69	1.03 ± 0.88	1.23 ± 0.96
$F_{\varepsilon4/\varepsilon4}$值		1.621	0.250	0.025	0.744	0.970	1.138	0.071	0.007
$P_{\varepsilon4/\varepsilon4}$值		0.223	0.781	0.975	0.488	0.397	0.342	0.932	0.993
$F_{\varepsilon2/\varepsilon4}$值		1.347	0.106	0.027	0.035	0.175	0.043	0.024	0.028
$P_{\varepsilon2/\varepsilon4}$值		0.268	0.900	0.974	0.965	0.840	0.958	0.976	0.973
$F_{\varepsilon3/\varepsilon4}$值		22.996	12.540	5.932	0.610	8.721	3.214	1.456	0.887
$P_{\varepsilon3/\varepsilon4}$值		0.001	0.001	0.003	0.543	0.001	0.041	0.234	0.413

表7 3组各基因型患者调脂效果比较($\overline{X} \pm s$,%)

Tab. 7 Comparison of lipid-lowering effect among mong the three groups of patients with different genotypes($\overline{X} \pm s$,%)

组别	基因型	Δ_{TC}	Δ_{TG}	Δ_{LDL-C}	Δ_{HDL-C}	组别	基因型	Δ_{TC}	Δ_{TG}	Δ_{LDL-C}	Δ_{HDL-C}
A组	ε4/ε4	20.12±6.53	24.87±6.37#	25.85±5.15	−11.54±5.43		ε3/ε4	26.57±6.35	22.40±4.11	29.09±7.02	−19.42±6.48
	ε2/ε4	32.37±4.97	27.42±6.16	34.97±3.70	−17.82±4.17	$F_{\varepsilon4/\varepsilon4}$值		3.053	4.826	2.457	3.891
	ε3/ε4	27.10±7.32	19.08±2.64#	29.97±3.53	−17.65±4.68	$P_{\varepsilon4/\varepsilon4}$值		0.072	0.021	0.113	0.039
B组	ε4/ε4	26.64±3.96	21.11±4.85#	28.54±6.32	−12.75±2.87	$F_{\varepsilon2/\varepsilon4}$值		0.199	1.644	0.398	8.325
	ε2/ε4	31.75±3.33	28.80±5.11	34.48±7.26	−22.45±2.76	$P_{\varepsilon2/\varepsilon4}$值		0.821	0.218	0.677	0.002
	ε3/ε4	27.74±6.25	18.64±6.05#	30.63±2.96	−13.33±3.69	$F_{\varepsilon3/\varepsilon4}$值		1.105	2.743	1.894	5.012
C组	ε4/ε4	24.88±6.26	14.36±6.63	25.14±5.52	−7.21±4.68	$P_{\varepsilon3/\varepsilon4}$值		0.335	0.067	0.154	0.008
	ε2/ε4	31.59±4.06	25.04±5.29	33.85±2.89	−20.79±2.24						

表8 不同基因型患者血脂水平比较($\overline{X} \pm s$,mmol/L)

Tab. 8 Comparison of blood lipid levels in patients with different genotypes($\overline{X} \pm s$,mmol/L)

基因型	TC		TG		LDC-C		HDL-C	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
ε4/ε4(n=24)	6.12±0.64	4.62±0.83	1.98±0.74	1.53±0.87	3.61±0.75	2.70±0.64	1.03±0.19	1.11±0.20
ε2/ε4(n=57)	4.93±0.75	3.34±0.62	1.91±0.94	1.37±0.66	3.12±0.64	2.03±0.51	1.00±0.34	1.17±0.34
ε3/ε4(n=441)	5.85±0.62	4.27±0.82	1.78±0.91	1.42±0.75	3.34±0.82	2.34±0.79	1.07±0.27	1.18±0.41
F值	56.780	37.678	0.997	0.388	3.486	7.329	1.823	0.357
P值	<0.001	<0.001	0.370	0.678	0.031	0.001	0.163	0.700

表9 不同基因型患者调脂效果比较($\overline{X} \pm s$,%)

Tab. 9 Comparison of lipid-regulating effect in patients with different genotypes($\overline{X} \pm s$,%)

基因型	Δ_{TC}	Δ_{TG}	Δ_{LDL-C}	Δ_{HDL-C}
ε4/ε4(n=24)	24.52±5.42	22.73±4.75*	25.2±5.24	7.8±6.3
ε2/ε4(n=57)	32.35±4.28	28.32±6.77	34.9±5.21	17.0±4.2
ε3/ε4(n=441)	27.08±5.91	20.26±4.82*	29.9±3.81	10.3±3.8
F值	24.795	65.021	43.620	68.120
P值	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

注:与ε2/ε4基因型比较,*P<0.05。

Note:Compared with those in patients with ε2/ε4 genotypes,*P<0.05。

表10 3组患者不良反应发生情况比较[例(%)]

Tab. 10 Comparison of incidence of adverse reactions among the three groups [case(%)]

组别	肝酶升高	肌酶升高	消化道不良反应	其他	合计
A组(n=174)	9(5.17)	3(1.72)	2(1.15)	2(1.15)	16(9.20)△
B组(n=180)	14(7.78)	5(2.78)	2(2.78)	3(1.67)	24(13.32)
C组(n=168)	5(2.98)	3(1.79)	3(1.79)	4(2.38)	15(8.94)△
χ^2值	6.129	0.577	0.592	5.073	5.942
P值	0.042	0.749	0.744	0.079	0.047

3.2 *ApoE ε4* 基因携带者不同他汀类调脂效果差异

本研究中,3种他汀类药物均可有效降低ε4基因携带者的TC和LDL-C水平,但组间降幅均无统计学差异;C组TG降幅更大(因个体内及个体间差异较大,未纳入对比);B组(辛伐他汀组)HDL-C水平升幅更小,不良反应发生率更高,不建议临床首选该药。

纳入患者基因型占比中以ε3/ε4最高,ε2/ε4次之,ε4/ε4最低,因此对各他汀类药物按不同基因型分别比较调脂效果,结果显示,各他汀类药物的疗效在不同基因型之间无显著差异,但ε4/ε4基因型受限于样本容量,仍待进一步大规模的统计数据对比。

目前关于不同他汀类药物对于*ApoE ε4*基因携带者调脂效果的对比研究资料较少,根据ZINTZARAS等[7]进行的辛伐他汀和阿托伐他汀对ε4基因携带者调脂效果的Meta分析,两药对LDL-C的降幅相近(34.7% *vs.* 34.1%),但阿托伐他汀对TG的降幅(21.6% *vs.* 11.9%)及对HDL-C的升幅均高于辛伐他汀(9.10% *vs.* 6.48%)。鉴于两药对TG的降幅无指导意义,可认为本研究结果与该研究相近。

3.3 不同基因型患者对他汀类药物的敏感性差异

既往研究表明,辛伐他汀(40 mg)阿托伐他汀(20 mg)、瑞舒伐他汀(10 mg)用药约8周分别可使LDL-C降低37%~41%,43%~46%,43%[8-10]。本研究结果显示,他汀类药物对携带*ApoE ε4*基因患者的调脂效果约为36%(各血脂指标平均降幅),其中以ε2/ε4较好,ε3/ε4、ε4/ε4较差,这与既往的部分研究结果一致[11-14],但HU等[15]的研究表明,中国高脂血症患者*ApoE*各类基因型与血脂水平密切相关,但对瑞舒伐他汀的治疗敏感度相近,这与本研究和其他相关研究结果存在差异,有待进一步的大规模研究明确。

3.4 不同他汀类药物效应/代谢动力学的差异

不同他汀类药物的组织分布存在一定差异，这与其亲脂亲水特性相关。与脂溶性他汀类相比，水溶性他汀类药物能选择性抑制肝脏胆固醇合成，而对肾上腺、性腺、心脏大脑等部位的胆固醇合成影响极低。这样，既有效降低了血清胆固醇水平，又避免了肝外组织不良反应的发生[16]。本研究中的3种他汀类药物中，辛伐他汀具有脂溶性，瑞舒伐他汀具有水溶性，而阿托伐他汀具有脂水双溶性，不同他汀类药物的脂水分布特性或为其疗效和不良反应差异的另一部分原因。

3.5 *ApoE* 基因对他汀类药物的作用机制及用药建议

通过ApoE生理功能推断，其对他汀类药物作用机制可能有以下两个方面[17]。第一，含 *ApoE ε4* 的脂蛋白胆固醇迅速代谢进入细胞，引起HMG-CoA还原酶的下调；第二，*ε4* 基因导致内源性胆固醇合成减少，由于HMG-CoA还原酶是胆固醇合成过程的限速酶，HMG-CoA还原酶的作用被削弱，两方面因素共同抑制了他汀类药物的作用。因此，从机制上来说，*ε4* 基因携带者表现为TC的升高及HDL-C的降低。此外，鉴于该类药物剂量增倍时，LDL-C进一步降低幅度仅约6%（他汀疗效6%效应）[4]，对于 *ε4* 基因携带者尤其是 *ε3/ε4* 和 *ε4/ε4* 基因表型的高脂血症患者，当调脂效果较差时，不建议将增加他汀类药物剂量作为主要手段，联合使用其他机制的调脂药物（如依折麦布或普罗布考）应予以优先考虑。

3.6 小结

本研究中探讨了临床常规剂量范围内，*ApoE ε4* 基因携带者接受不同他汀类药物短期（8周）治疗后的调脂效果，以及不同他汀类治疗后不良反应发生情况差异。结果提示，对于携带 *ApoE ε4* 等位基因的高脂血症患者，从安全性角度考虑，建议优选瑞舒伐他汀和阿托伐他汀。但本研究中纳入样本例数较少，而研究的血脂指标和不良反应种类较多，可能导致结果存在一定偏差，所得血脂水平和不良反应发生率与单一心血管疾病样本结果可能不完全一致，有待后续研究进一步验证。

参考文献

[1] HU P, QIN YH, JING CX, et al. Does the geographical gradient of ApoEε4 allele exist in China? A systemic comparison among multiple Chinese populations[J]. Molecular Biology Reports, 2011, 38(1): 489-494.

[2] DONNELLY LA, PALMER CNA, WHITLEY AL, et al. Apolipoprotein E genotypes are associated with lipid-lowering responses to statin treatment in diabetes: A Go-DARTS study[J]. Pharmacogenetics and Genomics, 2008, 18(4): 279-287.

[3] SAFARPOUR M, KHAYAT BS, BONAB LN, et al. Association of apolipoprotein E polymorphism with risk of metabolic syndrome: A case-control study and meta-analysis[J]. Journal of Clinical Lipidology, 2021, 15(1): 1-11.

[4] 诸骏仁，高润霖，赵水平，等. 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.

[5] 马 毓，闫恒瑜，谢 萍. 基因多态性对他汀药物的影响[J]. 世界最新医学信息文摘，2019，19(86)：147-149.

[6] WEISGRABER KH, INNERARITY TL, MAHLEY RW. Abnormal lipoprotein receptor-binding activity of the human E apoprotein due to cysteine-arginine interchange at a single site[J]. Journal of Biological Chemistry, 1982, 257(5): 2518.

[7] ZINTZARAS E, KITSIOS GD, TRIPOSKIADIS F, et al. *ApoE* gene polymorphisms and response to statin therapy[J]. Pharmacogenomics Journal, 2009, 9(4): 248-257.

[8] 黄 睿，张 锋，任景怡，等. 不同剂量他汀类药物短期治疗后降脂效果及不良反应研究[J]. 中国心血管杂志，2015，20(1)：29-33.

[9] MARTINEAU P, GAW A, TERESA ED, et al. Effect of individualizing starting doses of a statin according to baseline LDL-cholesterol levels on achieving cholesterol targets: The Achieve Cholesterol Targets Fast with Atorvastatin Stratified Titration (ACTFAST) study[J]. Atherosclerosis, 2007, 191(1): 135-146.

[10] RABAR S, HARKER M, O'FLYNN N, et al. Lipid modification and cardiovascular risk assessment for the primary and secondary prevention of cardiovascular disease: summary of updated NICE guidance[J]. BMJ, 2014, 349: g4356.

[11] PEDRO-BOTET J, SCHAEFER EJ, BAKKER-ARKEMA RG, et al. Apolipoprotein E genotype affects plasma lipid response to atorvastatin in a gender specific manner[J]. Atherosclerosis, 2001, 158(1): 183-193.

[12] 任晓楠，赵 霞，王明生，等. 冠心病介入治疗人群ApoE基因多态性及其血脂相关性的临床研究[J]. 中国医药科学，2023，13(9)：178-182.

[13] 王 婧，赵 帅，王建欣. 缺血性脑卒中患者SLCO1B1和ApoE基因多态性对阿托伐他汀疗效和安全性的影响[J]. 中国医院药学杂志，2020，40(16)：1749-1754.

[14] GAN CY, ZHANG YM, LIANG F, et al. Effects of *ApoE* gene ε4 allele on serum lipid profiles and risk of cardiovascular disease and tumorigenesis in southern Chinese population[J]. World Journal of Surgical Oncology, 2022, 20(1): 280.

[15] HU M, MAK VWL, TOMLINSON B. Polymorphisms in apolipoprotein E and apolipoprotein AV do not influence the lipid response to rosuvastatin but are associated with baseline lipid levels in Chinese patients with hyperlipidemia[J]. J Clinical Lipidol, 2012, 6(6): 585-592.

[16] 许丹华，王 飞，严 伟. 常用他汀类药物的比较研究[J]. 中国现代应用药学，2018，35(7)：1112-1117.

[17] 宁 昕，邱 龄. 载脂蛋白E基因多态性与他汀类药物降脂疗效的关系[J]. 中国循证心血管医学杂志，2018，10(9)：129-132.

（收稿日期：2024-10-15；修回日期：2025-01-13）