

doi: 10.3969/j.issn.1009-6469.2020.03.033

◇临床医学◇

ABCB1 基因 G2677T/A 多态性与血脂水平及他汀类药物降脂效应关系的 Meta 分析

姚彩霞¹, 邢后彬², 徐霁¹作者单位:¹南京市高淳人民医院内分泌科, 江苏 南京 211300;²南京市高淳第二人民医院全科, 江苏 南京 211300

摘要:目的 评价 ABCB1 基因 G2677T/A 多态性与血脂水平及他汀类药物降脂效应的相关性。方法 检索 Pubmed、Cochrane Library、CNKI、VIP 和万方数据库。采用 MINORS 量表对纳入的研究进行文献质量评价。用 RevMan 5.3 软件进行统计分析。结果 共纳入 10 项独立研究, 累计病人数 3 088 例。Meta 分析结果显示携带 2677GG 基因型与 non-GG 基因型、G non-G 基因型或 Non-G non-G 基因型人群之间的血脂水平(TC、LDL-C、HDL-C 及 TG)差异无统计学意义, 亦未发现这些不同组别人群之间他汀类药物降脂效应差异有统计学意义。结论 基于研究结果, 尚不能认为 ABCB1 基因 G2677T/A 多态性与血脂水平及他汀类药物降脂效应存在相关性。

关键词:高脂血症; P 糖蛋白; 羟甲基戊二酰基 CoA 还原酶抑制剂; 多态性, 单核苷酸; Meta 分析; G2677T/A

The role of ABCB1 G2677T/A polymorphisms in serum lipid levels and lipid-lowering response to statin treatment: a meta-analysis

YAO Caixia¹, XING Houbin², XU Ji¹

Author Affiliations: ¹Department of Endocrinology, Nanjing Gaochun People's Hospital, Nanjing, Jiangsu 211300, China; ²Department of General Practice, Nanjing Gaochun Second People's Hospital, Nanjing, Jiangsu 211300, China

Abstract: Objective To evaluate the associations of ABCB1 G2677T/A polymorphisms with serum lipid levels and lipid-lowering response to statin treatment. **Methods** The Pubmed, Cochrane Library, CNKI, VIP and Wanfang database were retrieved according to the uniform retrieval strategy. MINORS scale was adopted to evaluate the quality of included studies. Statistical analysis was performed with RevMan 5.3 software. **Results** A total of 10 independent studies were included with a total of 3 088 patients. The results of this meta-analysis showed that there was no statistically significant difference in serum lipid levels (TC, LDL-C, HDL-C and TG) between patients with the 2677GG genotypes and those with the non-GG genotypes, G non-G genotypes or the Non-G non-G genotypes, nor was there statistically significant difference in lipid lowering efficacy of statin treatment between these groups. **Conclusion** The current meta-analysis suggested that ABCB1 G2677T/A polymorphism is not associated with serum lipid levels and lipid-lowering response to statin treatment.

Key words: Hyperlipidemias; P-glycoprotein; Hydroxymethylglutaryl-CoA reductase inhibitors; Polymorphism, single nucleotide; Meta-analysis; G2677T/A

根据国家卫生计生委发布的 2015 年死亡统计数据, 心血管疾病死亡占主要疾病死因首位, 高脂血症是常见心血管疾病的独立危险因素之一。他汀类药物, 即 3-羟基-3-甲基戊二酰辅酶 A (HMG-CoA) 还原酶抑制剂, 是临床广泛使用的降脂药物。大多数病人接受他汀治疗后, 可有效降低总胆固醇 (total cholesterol, TC)、三酰甘油 (triglyceride, TG)、低密度脂蛋白胆固醇 (low-density lipoprotein cholesterol, LDL-C), 并升高高密度脂蛋白胆固醇 (high-density lipoprotein cholesterol, HDL-C)。但其降脂疗

效存在明显的个体差异, 有许多病人并不能达到预期疗效^[1]。除了病人年龄、性别、肝肾功能和药物的相互作用等因素影响药物疗效外, 遗传因素也起着重要作用。研究表明, 参与他汀代谢和脂代谢的酶、受体、转运蛋白及药物靶受体等的基因多态性对他汀药物的疗效起着十分重要的作用^[2]。

ABCB1 基因又称多药耐药基因 (multidrug resistance-1, MDR1), 其编码的蛋白为肠道外排转运蛋白, 也称为 P-糖蛋白 (P-glycoprotein, P-gp)^[3]。P-gp 在肝、肾、肠道等正常组织中均有分布, 其会限制药

物从胃肠道吸收,促进从胆汁和尿液中排出,因此 P-gp 决定药物到达靶组织的浓度^[3-4]。目前多项研究探索 ABCB1 基因 G2677T/A 多态性(rs2032582)与血脂水平以及他汀类药物降脂效应的关系,但研究结果不一致^[5-11]。因此,本研究拟利用已公开发表相关研究进行 Meta 分析,评价 G2677T/A 多态性对血脂水平及他汀类药物降脂效应的影响,为实现心血管疾病病人的个体化用药提供理论依据。

1 资料与方法

1.1 文献检索 以“ABCB1”或“MDR1”或“rs2032582”或“2677G>T/A”或“G2677T/A”联合“他汀”为检索词进行检索,数据库包括 Pubmed、Cochrane Library、中国期刊全文数据库(CNKI)、万方数据库和中文科技期刊全文数据库(VIP)。检索时间设定为自数据库收录至 2019 年 2 月 17 日。文献采用 Endnote 7.0 和 NoteExpress 2.0 进行管理。

1.2 文献纳入和排除标准 纳入标准:①文章报道 ABCB1 基因 G2677T/A 多态性与血脂水平(包括 TC、LDL-C、HDL-C 或 TG)或(和)他汀类药物降脂效应的关系;②结果表达为均数和标准差,或者可以通过文中有相关信息可以计算出均数和标准差;③文章发表在同行评审的杂志上,语言为中文或英文。

排除标准:重复研究;会议摘要、综述、评论性文章;细胞、动物实验。

1.3 资料提取 两名研究人员分别独立地对纳入的文献进行筛选和资料提取,遇到争议通过讨论解决。资料提取内容主要包括:第一作者、发表时间、研究地点、研究人群、样本量、年龄、性别比、他汀类型、用药剂量、随访时间、基因分型方法、血脂数值以及血脂变化程度等。

1.4 文献质量评价 采用非随机试验性研究的质量评价表(Methodological index for non-randomized studies, MINORS)^[12]对纳入的研究进行质量评价。这个量表包含 12 个条目,针对每个条目,如果未报道则得 0 分,有报道但不充分得 1 分,报道详尽得 2 分。量表可用于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 条目进行评价,总分为 16 分;后者利用 1~12 条目进行评价,总分为 24 分。文献质量评价由两名研究者独立进行,评价过程中出现的分歧,通过讨论予以解决。

1.5 统计学方法 运用 Pearson χ^2 检验评价纳入研究 rs2032582 位点的 Hardy-Weinber 平衡。当 $P > 0.05$ 时,说明所调查的群体达到遗传平衡,具有群体代表性。

采用均数差(mean difference, MD)和 95% 置信

区间(confidence interval, CI)来评价 MDR1 基因 G2677T/A 多态性和血脂水平以及他汀类药物疗效的关系。采用 Q 检验和 P 值评价研究结果间的异质性,并用 I^2 统计量来评价异质性的程度,当 $P > 0.1$, $I^2 < 50\%$,则提示各研究间无统计学异质性,采用固定效应模型进行分析;若 $P \leq 0.1$, $I^2 \geq 50\%$,则提示研究间存在统计学异质性,采用随机效应模型进行分析。通过连续排除所有研究中的一篇研究,合并余下的研究结果,利用敏感型分析对研究结果的稳定型进行评价。通过绘制漏斗图评价发表偏倚。采用 Review Manager 5.3 软件进行统计检验。

2 结果

2.1 文献检索结果 初步检索共获得相关文献 220 篇,通过查重以及阅读标题和摘要排除 199 篇,进一步通过阅读全文排除不符合纳入标准的文献 11 篇,最终纳入 10 篇研究。具体文献筛选流程见图 1。

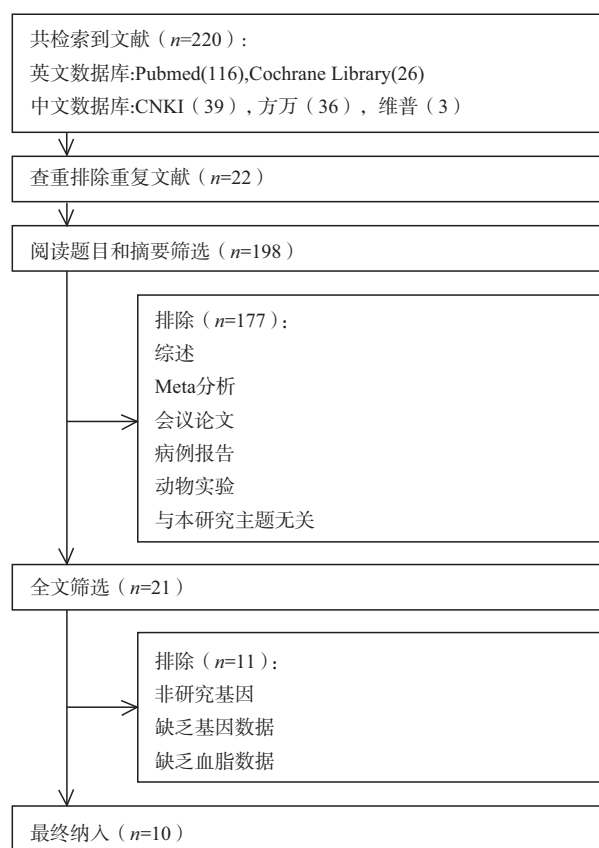


图1 文献筛选的流程及结果

2.2 纳入研究的一般特征 10 篇研究中 3 篇^[5,13-14]研究对象为欧美人群、4 篇^[6-7,9,15]南美人群、1 篇^[8]印度人群以及 2 篇^[10-11]中国人群。各研究样本量为 68~1 483 例,累计病人数 3 088 例。7 篇研究^[5,7-11,15]使用阿托伐他汀进行降脂治疗,1 篇研究^[6]使用辛伐他汀,1 篇研究^[13]使用多种他汀类药物,随访时间为 4 周至 52 周不等。基因分型技术采用 PCR-RFLP、

Taqman、RT-PCR-pryosequencing 以及荧光原位杂交法等。纳入所有研究基因分型均符合 Hardy-Weinber 平衡。纳入文献的主要研究特征见表 1。

采用 MINORS 量表对纳入的研究进行文献质量评价,结果显示:10 篇研究得分为 18~21 分,表明所纳入的研究文献质量中上等,主要存在样本量不足、缺乏对照组、随访时间不充足等问题。

2.3 ABCB1 基因 G2677T/A 多态性与血脂水平的关系 如图 2 所示,采用固定效应模型合并相关文献数据,发现分别携带 ABCB1 基因 2677GG 基因型和 non-GG 基因型病人间血脂水平(TC、LDL-C、HDL-C 及 TG)差异无统计学意义,且各组结果也未发现有显著的异质性($P > 0.1$)。

进一步分析,亦未发现分别携带 rs2032582 位点 GG 基因型和 G non-G 基因型病人间以及 GG 基

因型和 Non-G non-G 基因型病人间 TC、LDL-C、HDL-C 及 TG 水平差异有统计学意义,具体结果见表 2。

2.4 ABCB1 基因 G2677T/A 多态性与他汀类药物降脂效应的关系 如图 3 所示,根据 meta 分析结果,携带 ABCB1 基因 2677GG 基因型的病人与携带 non-GG 基因型的病人相比,他汀类药物降脂效应(TC、LDL-C、HDL-C 及 TG)差异无统计学意义。HDL-C 组和 TG 组中各研究结果间无异质性($P > 0.1$),而 TC 组和 LDL-C 组中各研究结果间有显著的异质性($P < 0.001$)。

此外,在分别携带 GG 基因型和 G non-G 基因型病人间以及 GG 基因型和 Non-G non-G 基因型病人间他汀类药物降脂效应(TC、LDL-C、HDL-C 及 TG)差异无统计学意义,见表 3。

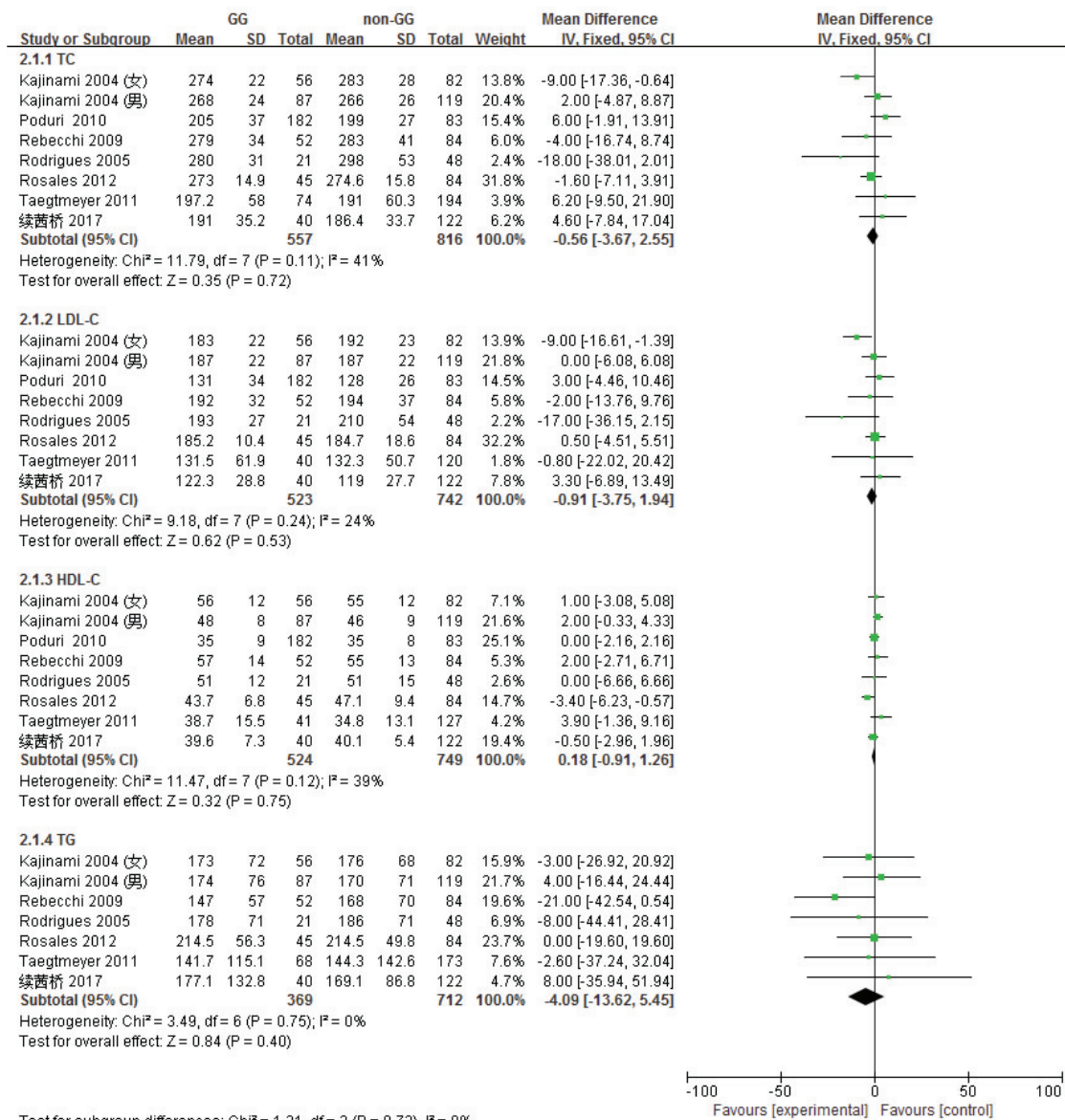


图2 ABCB1基因G2677T/A多态性与血脂水平关系的Meta分析(GG基因型比non-GG基因型)

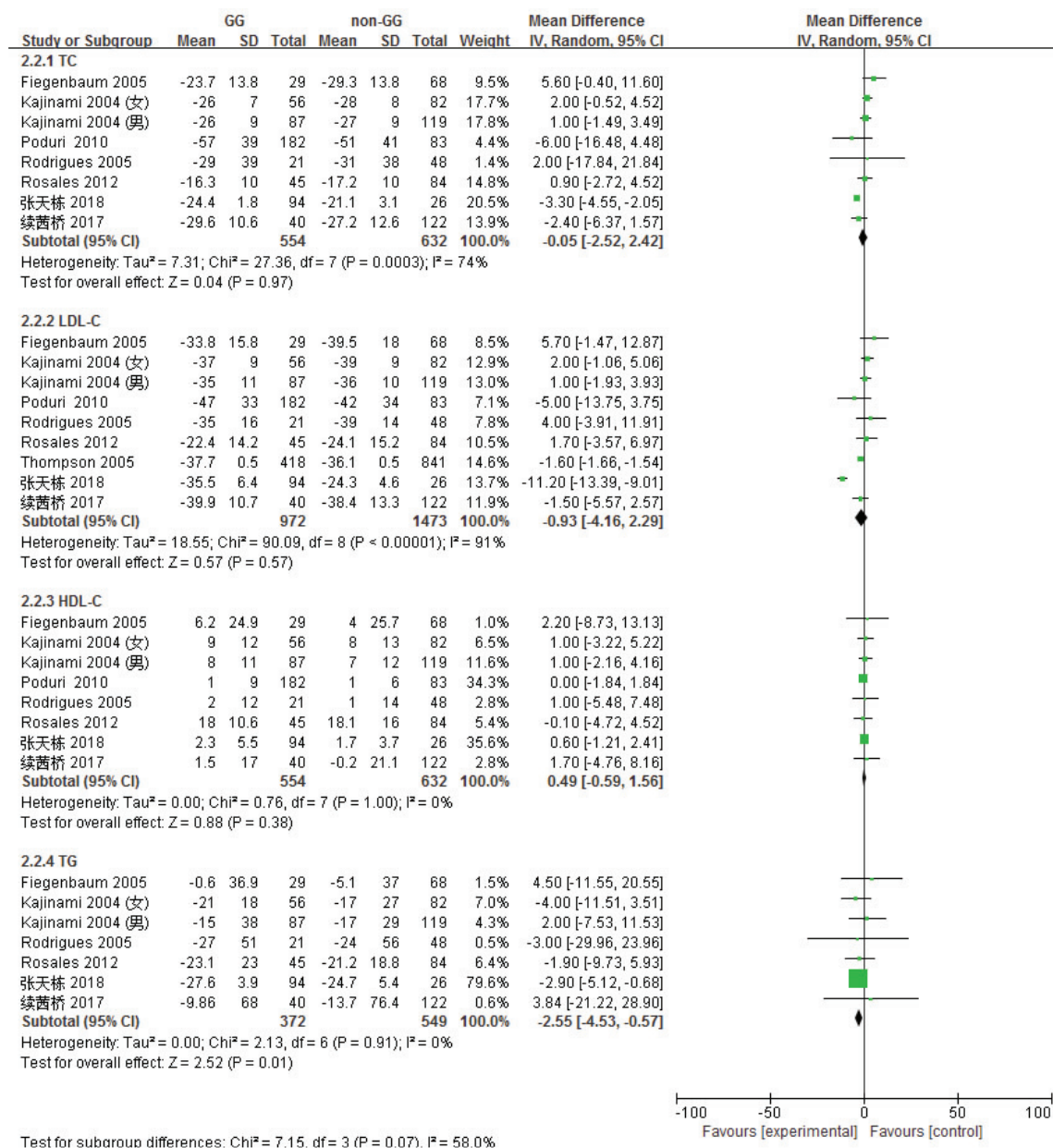


图3 ABCB1基因G2677T/A多态性与他汀类药物降脂效应关系的Meta分析(GG基因型比non-GG基因型)

2.5 敏感性分析和发表偏倚 敏感型分析结果显示各个亚组中去除任何一篇研究都不会明显改变总体的合并结果,表明这篇Meta分析的结果是稳定的。

以LDL-C GG vs. non-GG为例,利用统计软件绘制漏斗图进行发表偏倚的评估。从图4和图5可见,绘制的漏斗图左右基本对称,初步表明目前的研究资料不存在显著的发表偏倚,纳入的总体结果可靠。

3 讨论

ABCB1基因定位于7号染色体长臂,全长超过100 kb,包含28个外显子,其编码P-糖蛋白,由于该蛋白可转运多种不同结构的药物,其中包括降脂药^[16]。已有研究发现ABCB1基因遗传变异可以影响他汀类药物的药代动力学和药效学^[16-17]。

G2677T/A位点是ABCB1基因常见的非同义编码SNPs,当等位基因发生突变,可改变P-糖蛋白的氨基酸序列,从而对药物的转运及代谢产生影响。

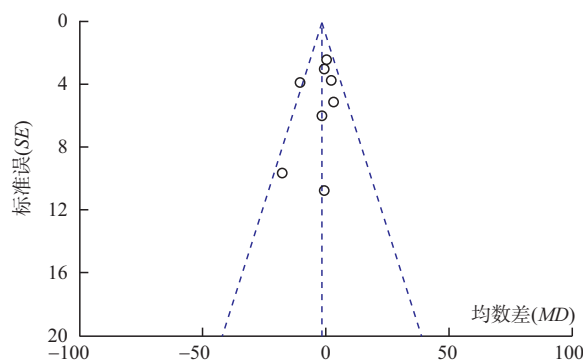


图4 ABCB1基因G2677T/A多态性与血脂水平相关性的漏斗图(GG比non-GG基因型)

表1 纳入研究的文献基本特征

第一作者	发表年份	研究国家	研究人群	年龄/ (岁, $\bar{x} \pm s$)	性别/例		他汀类药物治疗	随访时间	基因分型	P值	质量评价
					男	女					
Kajinami ^[5]	2004	美国	高脂血症病人	58±11	206	138	阿托伐他汀 10 mg/d	52周	PCR-RFLP	>0.05	20
Fiegenbaum ^[6]	2005	巴西	高胆固醇血症病人	59.2±10.7	25	74	辛伐他汀 20 mg/d	6个月	PCR-RFLP	>0.05	20
Rodrigues ^[7]	2005	巴西	高胆固醇血症	59±12	28	41	阿托伐他汀 10 mg/d	4周	PCR-RFLP	>0.05	20
Thompson ^[13]	2005	美国	高脂血症病人	—	901	582	阿托伐他汀 10 mg/d、 普伐他汀 20 mg/d、辛伐他汀 10 mg/d、洛伐他汀 20 mg/d、氟伐他汀 20 mg/d	6周	TaqMan	>0.05	21
Rebecchi ^[15]	2009	巴西	高胆固醇血症病人	57±11	92	44	阿托伐他汀 10 mg/d	4周	PCR-RFLP	>0.05	20
Poduri ^[8]	2010	印度	冠心病病人	47.52±7.7	222	43	阿托伐他汀 20 mg/d	6周	PCR-RFLP	>0.05	19
Taegtmeyer ^[14]	2011	英国	晚期心力衰竭病人	48.5±10.4	230	38	—	—	PCR-RFLP	>.05	18
Rosales ^[9]	2012	智利	高胆固醇血症病人	56.4±10.7	89	53	阿托伐他汀 10 mg/d	1个月	PCR-RFLP	>0.05	20
续茜桥 ^[10]	2017	中国	冠心病病人	57.76±9.5	134	28	阿托伐他汀 20 mg/d	4周	RT-PCR- pyosequencing	>0.05	20
张天栋 ^[11]	2018	中国	高脂血症病人	56.2±14.5	68	52	阿托伐他汀 20 mg/d	4周	荧光原位杂交法	>0.05	19

表2 ABCB1 基因 G2677T/A 多态性对血脂水平的影响

血脂指标	GG比Gnon-G基因型			GG比Non-Gnon-G基因型			GG比Non-GG基因型		
	文献数量	样本量	MD(95%CI)	文献数量	样本量	MD(95%CI)	文献数量	样本量	MD(95%CI)
TC	3	257/325	0.05(-0.12~0.21)	3	257/223	-0.03(-0.22~0.16)	7	557/816	-0.56(-3.67~2.55)
LDL-C	3	223/275	-0.05(-0.23~0.13)	3	223/168	-0.08(-0.29~0.13)	7	523/742	-0.91(-3.75~1.94)
HDL-C	3	224/280	0.13(-0.05~0.30)	3	224/170	0.19(-0.02~0.39)	7	524/749	0.18(-0.91~1.26)
TG	3	251/311	0.04(-0.13~0.21)	3	251/185	-0.01(-0.20~0.19)	6	369/712	-4.09(-13.62~5.45)

注:MD为均数差,CI为置信区间;TC为总胆固醇,LDL-C为低密度脂蛋白胆固醇,HDL-C为高密度脂蛋白胆固醇,TG为三酰甘油

表3 ABCB1 基因 G2677T/A 多态性对他汀类药物降脂效应的影响

血脂指标	GG比Gnon-G基因型			GG比Non-Gnon-G基因型			GG比Non-GG基因型		
	文献数量	样本量	MD(95%CI)	文献数量	样本量	MD(95%CI)	文献数量	样本量	MD(95%CI)
TC	4	306/262	-0.34(-0.53~-0.15)	4	306/155	-0.01(-0.22~0.20)	7	554/632	-0.05(-2.52~2.42)
LDL-C	5	724/858	-1.28(-1.39~-1.16)	5	724/400	-1.56(-1.74~-1.38)	8	819/1458	-0.93(-4.16~2.29)
HDL-C	4	306/262	0.10(-0.08~0.27)	4	306/155	0.06(-0.15~0.26)	7	401/617	0.49(-0.59~1.56)
TG	4	306/262	-0.06(-0.24~0.11)	4	306/155	-0.06(-0.27~0.15)	7	401/617	-2.55(4.53~0.57)

注:MD为均数差,CI为置信区间;TC为总胆固醇,LDL-C为低密度脂蛋白胆固醇,HDL-C为高密度脂蛋白胆固醇,TG为三酰甘油

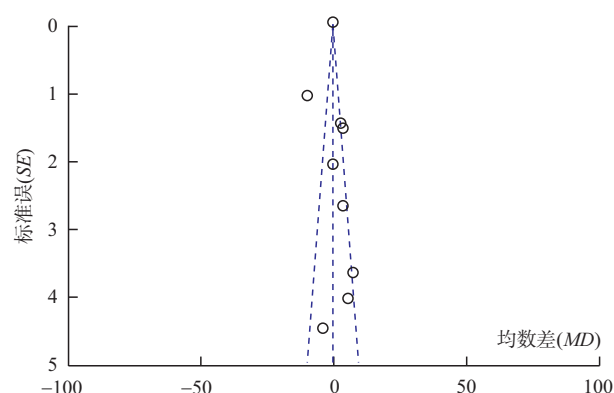


图5 ABCB1基因G2677T/A多态性与他汀类药物降脂效应相关性的漏斗图(GG比non-GG基因型)

目前 ABCB1 基因 G2677T/A 多态性与血脂水平及他汀类药物调脂效果是否有相关性仍存在争议。Fiegenbaum 等^[6]首次发现 G2677A/T 基因多态性可影响辛伐他汀治疗后 TC 和 LDL-C 下降程度。Taegtmeyer 等^[14]发现 G2677T/A-C3435T 单倍型与 LDL-C 水平相关。Thompson 等^[13]的研究发现使用阿托伐他汀治疗的病人中 ABCB1 2677G>T/A 位点 GG 型病人 LDL-C 水平的降幅比 TT 型病人高 3%,TC 水平的降幅比 TT 型病人高 2%。近期张天栋等^[11]在中国人群中发现阿托伐他汀对携带 ABCB1 2677GG 型病人 LDL-C 的调节作用显著高于携带同一位点的其他基

因型病人。然而 Kajinami 等^[5]研究结果显示, ABCB1 G2677A/T 多态性与阿托伐他汀降脂效应无关。另外多项研究也提示 ABCB1 G2677A/T 多态性与他汀降脂作用无明显相关^[7]。本研究采用 meta 分析的方法评价 G2677T/A 基因多态性与血脂水平或他汀类药物降脂疗效的关系, 共纳入 10 项独立研究, 样本量累计 3 088 例。研究结果显示未发现携带 2677GG 基因型与 non-GG 基因型、G non-G 基因型或 Non-G non-G 基因型人群之间的血脂水平(TC、LDL-C、HDL-C 及 TG)差异有统计学意义, 亦未发现这些不同组别人群之间他汀类药物降脂效应差异有统计学意义。基于本研究的 Meta 分析的结果尚不能认为 ABCB1 基因 G2677T/A 多态性与血脂水平及他汀类药物降脂效应有关。

本研究也存在一定的局限性。由于采用严格的纳入标准, 纳入的研究数较少, 且部分研究样本量小; 不同研究之间研究对象的种族、基因检测方法、他汀类药物种类、给药剂量及服用时间均有所不同, 这些会导致各研究之间存在潜在的异质性; 此外, meta 分析属于描述性的二次分析, 发表偏倚等不可避免。因此有必要进一步开展设计严谨、大样本、多中心的临床研究来评价 ABCB1 G2677T/A 多态性与血脂水平以及他汀降脂效应他汀类药物降脂效应的关系, 为实现他汀类药物个体化治疗提供理论依据。

参考文献

- [1] BETTERIDGE DJ, CARMENA R. The diabetogenic action of statins-mechanisms and clinical implications[J]. Nat Rev Endocrinol, 2016, 12(2): 99-110.
- [2] LEUSINK M, ONLAND-MORET NC, DE BAKKER PI, et al. Seventeen years of statin pharmacogenetics: a systematic review[J]. Pharmacogenomics, 2016, 17(2): 163-180.
- [3] ALAM A, KOWAL J, BROUDE E, et al. Structural insight into substrate and inhibitor discrimination by human P-glycoprotein[J]. Science, 2019, 363(6428): 753-756.
- [4] MOLLAZADEH S, SAHEBKAR A, HADIZADEH F, et al. Structural and functional aspects of P-glycoprotein and its inhibitors[J]. Life Sci, 2018, 214: 118-123.
- [5] KAJINAMI K, BROUSSEAU ME, ORDOVAS JM, et al. Polymorphisms in the multidrug resistance-1 (MDR1) gene influence the response to atorvastatin treatment in a gender-specific manner[J]. The American Journal of Cardiology, 2004, 93(8): 1046-1050.
- [6] FIEGENBAUM M, DA SILVEIRA FR, VAN DER SAND CR, et al. The role of common variants of ABCB1, CYP3A4, and CYP3A5 genes in lipid-lowering efficacy and safety of simvastatin treatment[J]. Clinical Pharmacology and Therapeutics, 2005, 78(5): 551-558.
- [7] RODRIGUES AC, REBECCHI IM, BERTOLAMI MC, et al. High baseline serum total and LDL cholesterol levels are associated with MDR1 haplotypes in Brazilian hypercholesterolemic individuals of European descent[J]. Brazilian Journal of Medical and Biological Research, 2005, 38(9): 1389-1397.
- [8] PODURI A, KHULLAR M, BAHL A, et al. Common variants of HMGCR, CETP, APOAI, ABCB1, CYP3A4, and CYP7A1 genes as predictors of lipid-lowering response to atorvastatin therapy[J]. DNA Cell Biol, 2010, 29(10): 629-637.
- [9] ROSALES A, ALVEAR M, CUEVAS A, et al. Identification of pharmacogenetic predictors of lipid-lowering response to atorvastatin in Chilean subjects with hypercholesterolemia[J]. International Journal of Clinical Chemistry, 2012, 413(3/4): 495-501.
- [10] 续茜桥. APOE、ABCB1 基因多态性与阿托伐他汀调脂效果的关联性研究[D]. 北京: 首都医科大学, 2017.
- [11] 张天栋, 武德珍, 李奎, 等. ABCB1 (2677T>G) 和 SLC01B1 (521T>C) 基因多态性对阿托伐他汀降脂疗效的影响[J]. 中国药事, 2018, 32(11): 1558-1561.
- [12] SLIM K, NINI E, FORESTIER D, et al. Methodological index for non-randomized studies (minors): development and validation of a new instrument[J]. ANZ J Surg, 2003, 73(9): 712-716.
- [13] THOMPSON JF, MAN M, JOHNSON KJ, et al. An association study of 43 SNPs in 16 candidate genes with atorvastatin response[J]. The Pharmacogenomics Journal, 2005, 5(6): 352-358.
- [14] TAEGTMEYER AB, BREEN JB, SMITH J, et al. Effect of ABCB1 genotype on pre- and post-cardiac transplantation plasma lipid concentrations[J]. Journal of Cardiovascular Translational Research, 2011, 4(3): 304-312.
- [15] REBECCHI IM, RODRIGUES AC, ARAZI SS, et al. ABCB1 and ABCC1 expression in peripheral mononuclear cells is influenced by gene polymorphisms and atorvastatin treatment[J]. Biochemical Pharmacology, 2009, 77(1): 66-75.
- [16] HOLTZMAN CW, WIGGINS BS, SPINLER SA. Role of P-glycoprotein in statin drug interactions[J]. Pharmacotherapy, 2006, 26(11): 1601-1607.
- [17] SU J, XU H, YANG J, et al. ABCB1 C3435T polymorphism and the lipid-lowering response in hypercholesterolemic patients on statins: a meta-analysis[J]. Lipids in Health and Disease, 2015, 14: 122.

(收稿日期: 2019-02-02, 修回日期: 2019-04-11)