

# SLCO1B1基因多态性与2型糖尿病患者血脂关系的研究进展

姚怡<sup>1</sup>,黄朝东<sup>1</sup>,何毅怀<sup>2</sup>,肖雪<sup>1</sup>遵义医科大学附属医院全科医学科<sup>1</sup>、感染科<sup>2</sup>,贵州 遵义 563000

**【摘要】** *SLCO1B1* 基因在肝脏中表达,具有种族特异性及遗传多态性,介导多种内源性及外源性物质在肝脏内的转运。*SLCO1B1* 基因多态性已被证实不同种族人群中同血脂异常水平有关,表现为不同种族的基因型血脂异常水平的不同。同时*SLCO1B1* 基因多态性影响2型糖尿病患者使用降糖药物后的血糖水平。由于2型糖尿病患者容易发生血脂水平的异常,近年来研究发现,*SLCO1B1* 基因多态性同2型糖尿病人群血脂异常水平有关,但具体机制尚待进一步研究。本文就*SLCO1B1* 基因多态性与2型糖尿病患者血脂异常的关系做一综述。

**【关键词】** *SLCO1B1*; 基因多态性; 2型糖尿病; 血脂; 他汀类药物

**【中图分类号】** R587.1 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1003—6350(20120)04—0503—05

**Advances in the relationship between *SLCO1B1* gene polymorphism and blood lipids in patients with type 2 diabetes.** YAO Yi<sup>1</sup>, HUANG Chao-dong<sup>1</sup>, HE Yi-huai<sup>2</sup>, XIAO Xue<sup>1</sup>. Department of General Medicine<sup>1</sup>, Department of Infectious Diseases<sup>2</sup>, the Affiliated Hospital of Zunyi Medical University, Zunyi 563000, Guizhou, CHINA

**【Abstract】** The *SLCO1B1* gene is expressed in the liver and has racial-specific and genetic polymorphisms that mediate the transport of a variety of endogenous and exogenous substances in the liver. *SLCO1B1* gene polymorphisms have been linked to dyslipidemia levels in different ethnic groups, different levels of dyslipidemia in different genotypes of different races. At the same time, *SLCO1B1* gene polymorphisms affect blood glucose levels in patients with type 2 diabetes after taking hypoglycemic drugs. Because patients with type 2 diabetes are prone to abnormal blood lipid levels, studies in recent years have found that the *SLCO1B1* gene polymorphism is associated with abnormal blood lipid levels in people with type 2 diabetes, but the specific mechanism remains to be further studied. This article reviews the relationship between the *SLCO1B1* gene polymorphism and dyslipidemia in patients with type 2 diabetes.

**【Key words】** *SLCO1B1*; Gene polymorphism; Type 2 diabetes; Blood lipid; Statins

*SLCO1B1* 基因编码有机阴离子转运多肽 1B1 (Organic anion transporting polypeptides 1B1, OATP1B1), 在肝脏中表达,介导多种内源性及外源性物质在肝脏中的转运。近年来大量研究显示,*SLCO1B1* 基因多态性与2型糖尿病患者血脂异常水平有关,但具体机制尚需进一步研究。本文就*SLCO1B1* 基因多态性同2型糖尿病患者血脂异常水平关系进行综述。

## 1 *SLCO1B1* 基因结构和功能概述

OATP1B1 是有机阴离子转运多肽(organic anion transporting polypeptides, OATP)家族中特异性分布于肝细胞基底膜外侧的其中一种,介导各种内源性及外源性物质的钠和三磷酸腺苷(adenosine triphosphate, ATP)由血液至肝细胞内的依赖性转运<sup>[1-2]</sup>。人类的 OATP1B1 蛋白由 12 个跨膜结构域的 643~722 个氨基酸残基组成,具有 6 个细胞外环和 5 个细胞内环<sup>[3]</sup>。OATP1B1 是重要的药物转运蛋白,其转运的底物具有广泛性,可介导各种内源性物质(例如胆盐,胆红素,激素及其结合物)和外源性物质(例如多种他汀类降脂

药、血管紧张肽转化酶抑制剂、抗菌药物及抗肿瘤药物等)的转运<sup>[4-5]</sup>。其中, OATP1B1 蛋白由 *SLCO1B1* 基因编码。*SLCO1B1* 基因属于溶质载体(solute carrier)家族,位于 12 号染色体(12p12)的短臂上,跨越 14 个外显子。*SLCO1B1* 基因的开放阅读框(open reading frame, ORF)由 2 073 个碱基对组成,编码 691 个氨基酸组成的蛋白质<sup>[6-7]</sup>。*SLCO1B1* 基因存在广泛的遗传多态性, 521T>C (rs4149056)和 388A>G (rs2306283)是常见的两种核苷酸多态,两者存在连锁关系,在人体中表达为九种基因型及六种基因表型<sup>[8]</sup>。同时,*SLCO1B1* 基因具有种族差异性<sup>[9]</sup>,在不同种族的人群中表现不同的基因突变类型<sup>[10]</sup>。

其中,他汀类降脂药物作为 3-羟基-3-甲基戊二酰辅酶(3-hydroxy-3-methylglutarylcoenzyme A, HMG-CoA)还原酶抑制剂,在药物使用过程中因为个体和种族差异,会引起严重的毒副作用,如肝毒性、肌毒性等,其中横纹肌溶解是最常见的不良反应。由于他汀类药物在肝脏中由 OATP1B1 蛋白转运,其不良反应的发生

基金项目:国家自然科学基金(编号:81560110);贵州省遵义市科技局基金[编号:遵义市科合社(2018)59]

通讯作者:肖雪,硕士,教授,硕士研究生导师,E-mail:xxellen@163.com

也被证实与 *SLCO1B1* 基因多态性有关<sup>[11]</sup>。在一项针对辛伐他汀肌毒性大规模样本的研究<sup>[12]</sup>中发现, 521T>C (rs4149056)位点是辛伐他汀肌毒性的易感位点, 超过 60% 的用药过程中横纹肌溶解症的发生与其中的 C 等位基因相关。携带 C 等位基因的个体长期服用高剂量( $\geq 40$  mg/d)辛伐他汀, 发生横纹肌溶解症的风险增加。据此, 美国 FDA 在使用辛伐他汀药物过程中提出了剂量调整建议<sup>[13]</sup>, 建议对于需要长期服用辛伐他汀的携带 C 等位基因的患者应降低药物剂量或与其他他汀药物交替使用, 并定期需要监测肌酸激酶水平, 以确保用药安全, 避免横纹肌溶解等不良反应的发生。

## 2 *SLCO1B1* 基因多态性与血脂的关系

目前已有研究证实, *SLCO1B1* 基因编码的 OATP1B1 蛋白参与他汀类降脂药物的在肝脏中的转运和代谢<sup>[14]</sup>, 突变的 *SLCO1B1* 基因可增加他汀类药物用药过程中横纹肌溶解症或肌病的发病风险<sup>[15]</sup>。通过对 *SLCO1B1* 基因在他汀类药物代谢过程的研究, *SLCO1B1* 基因多态性被发现同血脂水平异常有关, 主要表现为不同种族之间血脂水平差异的不同<sup>[16]</sup>。其中, 唐斌等<sup>[17]</sup>、李歆等<sup>[18]</sup>研究发现, 中国南方地区汉族人群高脂血症的 *SLCO1B1* 基因 388G>A 和 521T>C 突变比较常见, 其突变率与白人和黑人频率有显著差异。郝芳芳等<sup>[19]</sup>针对中国云南地区白族人群的研究发现, 其 *SLCO1B1* 基因多态性同血脂异常可能无关。而一项针对 3 409 名白种人群的研究中发现, 在 521T>C 这一位点上, 携带 C 等位基因的人群血脂中的低密度脂蛋白胆固醇水平 (low-density lipoprotein cholesterol, LDL-C) 高于携带其他等位基因的人群<sup>[20]</sup>。另一项针对中东人群的研究发现, 同白种人和非洲人相比, 在中东人群的 *SLCO1B1* 基因 521T>C 位点上, 具有 C 等位基因的患者更易发生血脂水平异常升高<sup>[16]</sup>。而一项针对希腊人群的研究中发现, *SLCO1B1* 基因多态性同血脂异常水平并无明显差异<sup>[21]</sup>。以上研究证实, *SLCO1B1* 基因多态性与血脂的关系在不同种族人群中表现不同, 但其具体机制仍需进一步研究证实。

## 3 *SLCO1B1* 基因多态性与 2 型糖尿病关系

目前 *SLCO1B1* 基因多态性同血脂水平的相关性已相对肯定, 主要表现为不同种族血脂异常人群在两个不同基因位点上突变率的差异性。在 2 型糖尿病人群中血脂异常患病率超过 50%<sup>[22]</sup>, 异常的血糖和血脂水平会影响 2 型糖尿病疾病的进程和并发症的发生。目前 *SLCO1B1* 基因多态性在 T2DM 中的研究进展主要集中在研究 *SLCO1B1* 基因多态性对降糖药物(如瑞格列奈、那格列奈等)的药代动力学, 从而在不同人群中体现不同的降糖效果<sup>[23]</sup>。NIEMI 等<sup>[24]</sup>的研究显示, *SLCO1B1* 多态性主要决定了瑞格列奈药代动力学中

个体间的差异, 该项研究指出 *SLCO1B1* 388A>G 基因型与瑞格列奈对调节血糖作用的增强显著相关, 但其具体机制仍需进一步研究。KALLIOKOSKI 等<sup>[25]</sup>研究发现在白种人群体中, *SLCO1B1* 基因型为 GG 和 TT 的单倍体患者在使用后血浆瑞格列奈的浓度较低, 其原因可能是 OATP1B1 蛋白在肝脏内在转运瑞格列奈过程中肝细胞吸收增强。同时, KALLIOKOSKI 等<sup>[26]</sup>也指出, 与瑞格列奈相比, 那格列奈的药代动力学不受 *SLCO1B1* 基因 521T>C 位点多态性的影响。HE 等<sup>[27]</sup>研究发现, 22 名健康的中国年轻男性在单次口服 2 mg 瑞格列奈后, 在 *SLCO1B1* 基因 388A>G 位点上含有 A 等位基因的受试者的药代动力学高于不含有 A 等位基因的受试者, 这一发现可能是由于 OATP1B1 蛋白的功能变化随 *SLCO1B1* 基因型和瑞格列奈剂量的不同而不同。此外, 胃排空和肠道吸收都有可能影响瑞格列奈的药代动力学。以上研究证实, *SLCO1B1* 基因多态性可能会通过影响 OATP1B1 转运蛋白的功能, 从而影响作为 OATP1B1 底物的降糖药物的肝吸收和血浆浓度, 进一步影响 2 型糖尿病患者血糖水平, 最终影响 2 型糖尿病的发生和发展。因此, 在 2 型糖尿病患者中, 可通过检测 *SLCO1B1* 基因多态性来制定个性化临床降糖药物使用方案, 进一步控制 2 型糖尿病的发生发展进程, 减少并发症的发生, 降低死亡风险。

## 4 *SLCO1B1* 基因多态性与 2 型糖尿病患者血脂关系

2 型糖尿病是一种多病因引起的以慢性高血糖为特点的代谢性疾病, 发病基础是胰岛素抵抗或胰岛素分泌缺陷, 而胰岛素抵抗同脂代谢紊乱的关系非常密切, 胰岛素抵抗和脂代谢紊乱可以同时促进 2 型糖尿病以及其并发症的发生发展<sup>[28]</sup>。血脂异常对 2 型糖尿病的发生具有促进作用, 其机制为血脂异常所形成的脂毒性可能在胰岛素抵抗的产生和发展中发挥着重要作用, 前者可干扰胰岛素在外周靶组织(如肝脏)的利用, 从而对肝脏合成脂类物质产生影响, 即胰岛素抵抗加重脂代谢紊乱的发生, 而血脂升高会导致胰岛素抵抗的产生, 二者相互促进, 互为因果, 最终形成恶性循环, 导致糖尿病病情加重<sup>[29]</sup>。2010—2012 年中国国家营养与健康调查(CNNHS)进行的一项全国性的横断面研究显示, 在 69 974 名年龄  $\geq 45$  岁的参与者中, 糖耐量正常人群、糖尿病前期和 2 型糖尿病参与者的血脂异常患病率分别为 39.9%、46.8% 和 59.3%, 其中, 女性的血脂异常患病率低于男性, 肥胖、腹部肥胖和高血压与血脂异常均有关<sup>[30]</sup>。2 型糖尿病患者常表现为脂质和脂蛋白异常, 如升高的甘油三酯(triglycerides, TG)和富含 TG 的脂蛋白, 例如乳糜微粒和极低密度脂蛋白(very-low-density lipoprotein, VLDL), 高密度脂蛋白胆固醇(high-density lipoprotein cholesterol,

HDL-C)以及低密度脂蛋白胆固醇(low-density lipoprotein cholesterol, LDL-C)通常也升高<sup>[31-32]</sup>。此外,由于2型糖尿病患者脂肪组织中的胰岛素抵抗未能抑制脂肪分解,也会导致血脂异常<sup>[33]</sup>。顾洪媛等<sup>[34]</sup>研究发现,2型糖尿病患者伴有一定程度的血脂紊乱。同时,2型糖尿病患者血脂异常是疾病进展过程中心血管疾病(cardiovascular disease, CVD)发生的独立危险因素,而CVD是影响2型糖尿病患者生命及生活质量的最重要并发症<sup>[35]</sup>。

WAN等<sup>[36]</sup>研究了中国2型糖尿病患者控制血糖、血压和LDL-C水平对预防CVD发生的重要性。该研究调查144 271例中国地区2型糖尿病患者后结果显示,在血糖、血压和LDL-C这三项指标中达标越多,患者CVD、脑卒中及心力衰竭的发生率越低。而其中,仅LDL-C水平达标可使CVD危险降低42%,仅血压达标可使CVD危险降低18%、而仅血糖达标可使CVD危险降低13%。而三项指标同时达标,2型糖尿病患者CVD风险将降低55%。该研究显示,为了最大程度地降低T2DM患者CVD的风险,治疗的最终目标应该是实现对血糖、血压和LDL-C的全面控制。如果不可能同时实现所有三个目标,则应优先控制LDL-C水平,从而最大程度地降低CVD风险,提高2型糖尿病患者生存质量。2017年美国糖尿病协会发布的糖尿病治疗标准<sup>[37]</sup>也表明,在2型糖尿病患者中,发生CVD的危险性与患者血清总胆固醇(total cholesterol, TC)、TG、LDL-C水平呈正相关,而与HDL-C水平呈负相关。以上研究均显示2型糖尿病患者在治疗过程中血脂控制的重要性,通过控制患者血脂水平,从而减少并发症的发生,可进一步提高2型糖尿病患者的生存及生活质量,降低2型糖尿病的死亡风险。

因此,他汀类调脂药物作为糖尿病治疗过程中的基础调脂药物,在各国糖尿病防治指南中均推荐使用,以减缓糖尿病进程及减少并发症发生<sup>[38]</sup>。FUNG等<sup>[39]</sup>在一项为期五年的队列研究中显示,他汀类降脂药物能降低中国糖尿病患者CVD风险和全因死亡率。该项研究入选10 104例既往未使用他汀类药物,LDL-C>2.6 mmol/L且无并发症的糖尿病患者,进行前瞻性配对并对他们随访五年后发现,与未使用他汀类药物的患者相比,使用他汀类药物的2型糖尿病患者LDL-C水平平均降低了1.21 mmol/L。同时,在使用他汀类药物的2型糖尿病患者中,如果LDL-C<2.6 mmol/L,则CVD危险降低50.9%,全因死亡危险降低51.3%。该研究结果提示,他汀类药物的使用与中国糖尿病患者的CVD风险和全因死亡率显著降低有关,如果LDL-C的目标低于2.6 mmol/L,则风险降低最为显著。该项研究对于2型糖尿病患者治疗过程中使用他汀类药物的重要性具有极大的参考作用。

而由于他汀类药物在肝脏中由OATP1B1蛋白转运,因此,基于编码OATP1B1蛋白的*SLCO1B1*基因在不同种族人群中表达的特异性,不同2型糖尿病人群在使用他汀类药物时产生副作用的耐受剂量也不同。中华医学会内分泌学分会在2017年修订了2011年版中国2型糖尿病合并血脂异常防治专家共识<sup>[40]</sup>,推荐患者在治疗起始时可应用低、中等强度他汀类药物方案,在用药过程中根据个体疗效和耐受,适当调整剂量。而2018年美国心脏病学术年会公布了新版血液胆固醇指南<sup>[41]</sup>,该指南推荐糖尿病患者在应用他汀类药物时,应从中等强度开始,而患者已出现CVD时,则直接应用高强度他汀类药物。中国和美国指南均肯定了糖尿病治疗过程中他汀类药物的基石作用,但对他汀类药物使用强度的推荐存在差异,美国指南推荐糖尿病患者使用他汀类药物的强度要高于中国指南,其中种族差异是最主要原因。LAU等<sup>[42]</sup>调查显示,由于种族差异,推荐亚洲人群从低剂量(每天5~10 mg)使用他汀类药物,从而达到药物的多效性和器官保护作用。同时,亚洲人群对于大剂量高强度他汀类药物治疗的耐受性和安全性较差,发生横纹肌溶解等药物不良反应风险明显高于欧美国家患者。

同时,杨泽敏等<sup>[43]</sup>在一项针对100例2型糖尿病人群的研究中发现,降血糖药物磷酸西格列汀同阿托伐他汀联合使用治疗2型糖尿病时,能够有效降低患者的空腹血糖(fasting blood glucose, FPG)、TG、TC、LDL-C水平。因此,*SLCO1B1*基因多态性与2型糖尿病患者血脂的关系主要体现在T2DM患者对调脂药物剂量的耐受上。在临床应用中,可通过检测*SLCO1B1*基因型决定他汀类药物在T2DM患者中的使用剂量,根据患者的基因型调整用药剂量,避免药物不良反应的发生,最大程度的保证用药过程的有效性及其安全性。

## 5 小结

*SLCO1B1*基因通过影响调脂药物在肝脏中的转运及控制血糖药物在肝脏中的药代动力学而影响以上两种药物在不同种族人群中的浓度及耐受,从而影响药物使用后的不良反应发生。同时,*SLCO1B1*基因多态性证实与不同种族人群血脂异常水平有关,而2型糖尿病患者血脂异常水平影响2型糖尿病的发生和发展。因此,在2型糖尿病患者中检测*SLCO1B1*基因型对于2型糖尿病患者使用降糖药物和调脂药物的个体化方案制定是很有必要的,通过对患者基因型的分析,在治疗过程中制定具体用药方案,确定他汀类药物及降血糖药物的剂量,以减少药物不良反应的发生,确保治疗有效。同时,在用药过程中监测患者不良反应的发生,确保药物的有效性,进一步减缓2型糖尿病的发生发展进程,控制并发症的发生,可以保障2型糖尿病患者的生活及生存质量,降低死亡风险。

## 参考文献

- [1] HAGENBUCH B, MEIER PJ. The superfamily of organic anion transporting polypeptides [J]. *Biochimica et Biophysica Acta*, 2003, 1609(1): 1-18.
- [2] HAGENBUCH B, MEIER P. Organic anion transporting polypeptides of the OATP/SLC21 family: phylogenetic classification as OATP/SLCO superfamily, new nomenclature and molecular/functional properties [J]. *Pflügers Arch*, 2004, 447(5): 653-665.
- [3] HAGENBUCH B, GUI C. Xenobiotic transporters of the human organic anion transporting polypeptides (OATP) family [J]. *Xenobiotica*, 2008, 38(7-8): 778-801.
- [4] TAMAI I, NAKANISHI T. OATP transporter-mediated drug absorption and interaction [J]. *Curr Opin Pharmacol*, 2013, 13(6): 859-863.
- [5] NIEMI M. Role of OATP transporters in the disposition of drugs [J]. *Pharmacogenomics*, 2007, 8(7): 787-802.
- [6] KONIG J, CUI Y, NIES AT, et al. Localization and genomic organization of a new hepatocellular organic anion transporting polypeptide [J]. *J Biol Chem*, 2000, 275(30): 23161-23168.
- [7] PIZZAGALLI F, HAGENBUCH B, STIEGER B, et al. Identification of a novel human organic anion transporting polypeptide as a high affinity thyroxine transporter [J]. *Mol Endocrinol*, 2002, 16(10): 2283-2296.
- [8] LIUTKEVICIENE R, VILKEVICIUTE A, SLAVINSKAITE A, et al. Evaluation of serum SLCO1B1 levels and genetic variants of SLCO1B1 rs4149056 and rs2306283 in patients with early and exudative age-related macular degeneration [J]. *Gene*, 2018, 676(15): 139-145.
- [9] MOYER AM, DE ANDRADE M, FAUBION SS, et al. SLCO1B1 genetic variation and hormone therapy in menopausal women [J]. *Menopause*, 2018, 25(8): 877-882.
- [10] ZHAO G, LIU M, WU X, et al. Effect of polymorphisms in CYP3A4, PPARA, NR1H2, NFKB1, ABCG2 and SLCO1B1 on the pharmacokinetics of lovastatin in healthy Chinese volunteers [J]. *Pharmacogenomics*, 2017, 18(1): 65.
- [11] WAN Z, WANG G, LI T, et al. Marked alteration of rosuvastatin pharmacokinetics in healthy Chinese with ABCG2 34G>A and 421C>A homozygote or compound heterozygote [J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2015, 354(3): 310-315.
- [12] LINK E, PARISH S, ARMITAGE J, et al. SLCO1B1 variants and statin-induced myopathy—a genomewide study [J]. *N Engl J Med*, 2008, 359(8): 789-799.
- [13] WILKE RA, RAMSEY LB, JOHNSON SG, et al. The clinical pharmacogenomics implementation consortium: CPIC guideline for SLCO1B1 and simvastatin-induced myopathy [J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2012, 92(1): 112-117.
- [14] GIACOMINI KM, BALIMANE PV, CHO SK, et al. International transporter consortium commentary on clinically important transporter polymorphisms [J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2013, 94(1): 23-26.
- [15] JIANG J, TANG Q, FENG J, et al. Association between SLCO1B1 521T>C and 388A>G polymorphisms and risk of statin-induced adverse drug reactions: A meta-analysis [J]. *Springerplus*, 2016, 5(1): 1368.
- [16] SABER-AYAD M, MANZOOR S, EL-SERAFI A, et al. Statin-induced myopathy SLCO1B1 521T>C is associated with prediabetes, high body mass index and normal lipid profile in Emirati population [J]. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 2018, 139: 272-277.
- [17] 唐斌, 黄丹, 傅强. 南昌地区汉族原发性高脂血症人群中 *SLCO1B1* 基因的分布 [J]. *中国现代医生*, 2014, 52(34): 1-3.
- [18] 李歆, 徐韞健, 罗娥. 华南地区汉族人群 *SLCO1B1* 和 *ApoE* 基因多态性分析 [J]. *检验医学与临床*, 2017, 14(6): 773-775.
- [19] 郝芳芳, 赖泳, 董榆. 云南白族人群 *MDR1* 和 *SLCO1B1* 基因多态性与冠心病的相关性 [J]. *广东医学*, 2016, 37(9): 1317-1321.
- [20] LI JH, SUCHINDRAN S, SHAH SH, et al. SLCO1B1 genetic variants, long-term low-density lipoprotein cholesterol levels and clinical events in patients following cardiac catheterization [J]. *Pharmacogenomics*, 2015, 16(5): 449-458.
- [21] GIANNAKOPOULOU E, RAGIA G, KOLOVOU V, et al. No impact of SLCO1B1 521T>C, 388A>G and 411G>A polymorphisms on response to statin therapy in the Greek population [J]. *Mol Biol Rep*, 2014, 41(7): 4631-4638.
- [22] VERGÈS B. Pathophysiology of diabetic dyslipidaemia: where are we? [J]. *Diabetologia*, 2015, 58(5): 886-899.
- [23] ZHOU S, XIANG Q, MU G, et al. Effects of CYP2C8 and SLCO1B1 genetic polymorphisms on repaglinide pharmacokinetics: A systematic review and meta-analysis [J]. *Curr Drug Metab*, 2019, 20(4): 266-274.
- [24] NIEMI M, BACKMAN J, KAJOSAARI L, et al. Polymorphic organic anion transporting polypeptide 1B1 is a major determinant of repaglinide pharmacokinetics [J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2005, 77(6): 468-478.
- [25] KALLIOKOSKI A, BACKMAN JT, NEUVONEN PJ, et al. Effects of the SLCO1B1\*1B haplotype on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of repaglinide and nateglinide [J]. *Pharmacogenetics Genomics*, 2008, 18(11): 937-942.
- [26] KALLIOKOSKI A, NEUVONEN M, NEUVONEN PJ, et al. Different effects of SLCO1B1 polymorphism on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of repaglinide and nateglinide [J]. *Journal of Clinical Pharmacology*, 2008, 48(3): 311-321.
- [27] HE J, QIU Z, LI N, et al. Effects of SLCO1B1 polymorphisms on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of repaglinide in healthy Chinese volunteers [J]. *Eur J Clin Pharmacol*, 2011, 67(7): 701-707.
- [28] PAGIDIPATI NJ, NAVAR AM, PIEPER KS, et al. Secondary prevention of cardiovascular disease in patients with Type 2 diabetes: international insights from the TECOS trial [J]. *Circulation*, 2017, 136(13): 1193-1203.
- [29] TRAUTWEIN EA, KOPPENOL WP, ARIENNE DJ, et al. Plant sterols lower LDL-cholesterol and triglycerides in dyslipidemic individuals with or at risk of developing type 2 diabetes; a randomized, double-blind, placebo-controlled study [J]. *Nutr Diabetes*, 2018, 8(1): 30.
- [30] LI Y, ZHAO L, YU D, et al. The prevalence and risk factors of dyslipidemia in different diabetic progression stages among middle-aged and elderly populations in China [J]. *PLoS One*, 2018, 13(10): e0205709.
- [31] CATAPANO AL, GRAHAM I, DE BACKER G, et al. 2016 ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias [J]. *Eur Heart J*, 2016, 37(2): 115.
- [32] KHAVANDI M, DUARTE F, GINSBERG HN, et al. Treatment of dyslipidemias to prevent cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes [J]. *Curr Cardiol Rep*, 2017, 19(1): 7.
- [33] TASKINEN MR, BORÉN J. New insights into the pathophysiology of dyslipidemia in type 2 diabetes [J]. *Atherosclerosis*, 2015, 239(2): 483-495.
- [34] 顾洪媛, 田伊茗, 李涛, 等. 2 型糖尿病患者血脂与尿微量蛋白肌酐比的相关性研究 [J]. *海南医学*, 2018, 29(5): 659-661.
- [35] SATTAR N. Revisiting the links between glycaemia, diabetes and cardiovascular disease [J]. *Diabetologia*, 2013, 56(4): 686-695.
- [36] WAN EYF, FUNG CSC, YU EYT, et al. Effect of multifactorial treatment targets and relative importance of hemoglobin A1c, blood pres-

## 非编码 RNA: 支架内再狭窄治疗策略的新靶点

杨双亚 综述 邓文文, 石蓓 审校

遵义医科大学附属医院心血管内科, 贵州 遵义 563000

**【摘要】** 冠心病(CAD)近年来发病呈年轻化趋势,已成为威胁人类健康的主要疾病之一。经皮冠脉介入手术(PCI)是目前主要的治疗方法。然而,支架作为一种外源性物质,会引起血管平滑肌细胞增殖、炎症反应、免疫反应和新生内膜形成,进而导致支架内再狭窄(ISR)和晚期血栓形成,严重影响冠心病支架植入患者预后。非编码核糖核酸(ncRNAs)是不翻译蛋白质的RNA,研究表明其在调节内皮细胞、平滑肌细胞功能及炎症反应方面具有巨大的潜力。本文概述了不同类型的ncRNAs在支架内再狭窄过程中的调控作用,并提出ncRNAs可作为支架内再狭窄治疗的新靶点。

**【关键词】** 非编码RNA;冠状动脉疾病;支架内再狭窄;微小RNA;长链非编码RNA;免疫反应;炎症反应

**【中图分类号】** R541.4 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1003—6350(2020)04—0507—05

**Non-coding RNA: a new target for in-stent restenosis treatment strategies.** YANG Shuang-ya, DENG Wen-wen, SHI Bei. Department of Cardiology, Affiliated Hospital of Zunyi Medical University, Zunyi 563000, Guizhou, CHINA

**【Abstract】** Coronary heart disease (CAD) is becoming younger in recent years and has become one of the main diseases threatening human health. Percutaneous coronary intervention (PCI) is the main treatment at present. However, stent, as an exogenous substance, can cause vascular smooth muscle cell proliferation, inflammatory reaction, immune response and neointimal formation, resulting in stent restenosis (ISR) and late thrombosis. It seriously affects the prognosis of patients with coronary heart disease after stent implantation. Non-coding ribonucleic acid (ncRNAs) does not code proteins. Studies have shown that ncRNAs have great potential in regulating the function and inflammatory response of endothelial cells and smooth muscle cells. In this review, we summarize the regulatory role of different types of ncRNAs in the process of in-stent restenosis, and propose that ncRNAs can be used as a new target for the treatment of in-stent restenosis.

**【Key words】** Non-coding RNA; Coronary artery disease; In-stent restenosis; MicroRNA; Long non-coding RNA; Immune response; Inflammatory response

冠心病严重危害人类的健康,是全球范围内致死和致残的主要原因之一。经皮冠状动脉介入治疗是临床上冠心病最常见的治疗方法。但同时,也带来了

一系列的问题,比如血管损伤、血管平滑肌细胞(vascular smooth muscle cell, VSMC)过度增殖以及新生内膜形成。导致术后血管愈合延迟、管腔狭窄及支

基金项目:国家自然科学基金地区项目(编号:81860063);贵州省科技合作计划项目(编号:黔科合LH[2015]7512号)

通讯作者:石蓓,硕士,教授,博士研究生导师,E-mail:shibe12147@163.com

\*\*\*\*\*

sure, and low-density lipoprotein-cholesterol on cardiovascular diseases in Chinese primary care patients with type 2 diabetes mellitus: a population-based retrospective cohort study [J]. J Am Heart Assoc, 2017, 6(8): e006400.

[37] MARATHE PH, GAO HX, CLOSE KL. American diabetes association standards of medical care in diabetes 2017 [J]. Journal of Diabetes, 2017, 9(4): 320-324.

[38] ELNAEM MH, MOHAMED MHN, HURI HZ, et al. Statin therapy prescribing for patients with type 2 diabetes mellitus: a review of current evidence and challenges [J]. J Pharm Bioallied Sci, 2017, 9(2): 80-87.

[39] FUNG CSC, WAN EYF, ANCA KCC. Statin use reduces cardiovascular events and all-cause mortality amongst Chinese patients with type 2 diabetes mellitus: a 5-year cohort study [J]. BMC Cardiovasc Disord, 2017, 17(1): 166.

[40] 中华医学会内分泌学分会脂代谢学组. 中国2型糖尿病合并血脂

异常防治专家共识(2017年修订版)[J]. 中华内分泌代谢杂志, 2017, 33(11): 925-936.

[41] PWF W, POLONSKY TS, MIEDEMA MD, et al. Systematic review for the 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA guideline on the management of blood cholesterol: a report of the American college of cardiology/American heart association task force on clinical practice guidelines [J]. Circulation, 2019, 139(25): e1144-e1161.

[42] LAU TW, TAN KE, CHOO JC, et al. Regional evidence and international recommendations to guide lipid management in Asian patients with type 2 diabetes with special reference to renal dysfunction [J]. J Diabetes, 2018, 10(3): 200-212.

[43] 杨泽敏, 王立兵, 赵艳平. 磷酸西格列汀与阿托伐他汀钙联合治疗2型糖尿病的效果及其对患者血糖、血脂的影响[J]. 海南医学, 2018, 29(6): 850-853.

(收稿日期:2019-12-16)