

河北地区汉族心脑血管病患者 *ApoE* 和 *SLCO1B1* 基因多态性分析

何莎 苟东芸 王文远 刘紫倩 杨洁 王彦永 孙静娜 张令怡 马晓伟

【摘要】 目的 分析河北地区汉族人群中中心脑血管病患者 *ApoE* 和 *SLCO1B1* 基因多态性分布情况。方法 以 2018 年 6 月至 2019 年 10 月于河北医科大学第一医院神经内科和心内科就诊的 4193 例心脑血管病患者为研究对象,利用聚合酶链反应(PCR)-荧光探针技术定性检测其外周全血基因组中 *ApoE* 和 *SLCO1B1* 基因多态性分布情况,分析基因多态性分布特点,比较不同性别之间基因型分布差异。结果 4193 例河北地区汉族心脑血管病患者的 *ApoE* 以及 *SLCO1B1* 基因多态性位点突变频率观察值符合 Hardy-Weinberg 遗传平衡;男女之间 *ApoE* 基因单核苷酸多态性位点 388T>C、526C>T,以及 *SLCO1B1* 基因单核苷酸多态性位点 388A>G、521T>C 分布差异无统计学意义($P>0.05$)。在 *ApoE* 基因的 6 种表型中, $\epsilon 3/\epsilon 3$ 所占比例最大,为 68.57%(2875/4193);其他表型 $\epsilon 3/\epsilon 4$ 、 $\epsilon 2/\epsilon 3$ 、 $\epsilon 2/\epsilon 4$ 、 $\epsilon 4/\epsilon 4$ 、 $\epsilon 2/\epsilon 2$ 占比依次为 15.48%(649/4193)、12.81%(537/4193)、1.69%(71/4193)、0.98%(41/4193)和 0.48%(20/4193);不同性别之间 *ApoE* 基因表型分布差异无统计学意义($P=0.223$)。 *SLCO1B1* 基因的 7 种表型中, $*1b/*1b$ 、 $*1a/*1b$ 的占比较大,分别为 39.57%(1659/4193)和 31.05%(1302/4193),其他表型 $*1b/*15$ 、 $*1a/*1a$ 、 $*1a/*15$ 、 $*15/*15$ 、 $*1a/*5$ 占比依次为 14.31%(600/4193)、7.20%(302/4193)、6.42%(269/4193)、1.43%(60/4193)和 0.02%(1/4193);不同性别之间 *SLCO1B1* 基因表型分布差异无统计学意义($P=0.078$)。结论 河北地区汉族人群中中心脑血管病患者 *ApoE* 和 *SLCO1B1* 基因多态性分布不均匀,且 *ApoE* 和 *SLCO1B1* 基因多态性分布与性别无关。

【关键词】 脑血管障碍; 心血管疾病; 载脂蛋白 E4; 溶质运载体有机阴离子转运家族成员 1b1; 基因; 汉族; 河北

Analysis of *ApoE* and *SLCO1B1* genetic polymorphisms of patients with Han nationality in Hebei region of China

HE Sha, GOU Dong-yun, WANG Wen-yuan, LIU Zi-qian, YANG Jie, WANG Yan-yong, SUN Jing-na, ZHANG Ling-yi, MA Xiao-wei

Department of Neurology, The First Hospital of Hebei Medical University; Hebei Key Laboratory of Neurodegenerative Disease Mechanis, Shijiazhuang 050017, Hebei, China

Corresponding author: MA Xiao-wei (Email: maxiaowei8006@163.com)

【Abstract】 Objective To analyze the distribution of *ApoE* and *SLCO1B1* genetic polymorphisms of patients with cardiovascular and cerebrovascular diseases in Han nationality of Hebei region. **Methods** Patients with cardiovascular and cerebrovascular diseases admitted to our hospital corresponding department from June 2019 to October 2020 were selected. The polymorphisms of *ApoE* and *SLCO1B1* genes in 4193 patients with cardiovascular and cerebrovascular diseases were detected qualitatively by polymerase chain reaction (PCR)-fluorescence probe technique, to analyze the distribution characteristics of polymorphism and compare the genotype distribution difference between male and female. **Results** The observed mutation frequencies of *ApoE* and *SLCO1B1* gene polymorphism of Han nationality in Hebei region were consistent with the Hardy-Weinberg genetic balance. Moreover, there was no significant difference in the distribution of *ApoE* gene polymorphism at 388T>C and 526C>T and *SLCO1B1* gene polymorphism at 388A>G and 521T>C between men and women

doi:10.3969/j.issn.1672-6731.2021.05.012

基金项目:河北省重点研发计划项目(项目编号:19277766D);河北医科大学创新性实验计划项目(项目编号:USIP2020099)

作者单位:050017 石家庄,河北医科大学第一医院神经内科 河北省神经退行性疾病机制研究重点实验室

通讯作者:马晓伟,Email:maxiaowei8006@163.com

($P > 0.05$). Among the six genotypes of *ApoE* in Han nationality people, genotype $\epsilon 3/\epsilon 3$ accounted for 68.57% (2875/4193), followed by $\epsilon 3/\epsilon 4$ (15.48%, 649/4193), $\epsilon 2/\epsilon 3$ (12.81%, 537/4193), $\epsilon 2/\epsilon 4$ (1.69%, 71/4193), $\epsilon 4/\epsilon 4$ (0.98%, 41/4193), and $\epsilon 2/\epsilon 2$ (0.48%, 20/4193). There was no significant difference in the distribution of *ApoE* gene phenotypes between male and female ($P = 0.223$). Among the seven genotypes of *SLCO1B1* gene, $*1b/*1b$ and $*1a/*1b$ accounted for the largest proportion 39.57% (1659/4193) and 31.05% (1302/4193), while other genotypes $*1b/*15$, $*1a/*1a$, $*1a/*15$, $*15/*15$ and $*1a/*5$ accounted for 14.31% (600/4193), 7.20% (302/4193), 6.42% (269/4193), 1.43% (60/4193) and 0.02% (1/4193) respectively. There was no significant difference in the distribution of *SLCO1B1* gene phenotypes between male and female ($P = 0.078$). **Conclusions** The distribution of *ApoE* and *SLCO1B1* gene polymorphisms is different in patients with cardiovascular and cerebrovascular diseases in Han nationality of Hebei region, and the distribution of *ApoE* and *SLCO1B1* genetic polymorphisms is independent of gender.

[Key words] Cerebrovascular disorders; Cardiovascular diseases; Apolipoprotein E4; Solute carrier organic anion transporter family member 1b1; Genes; Han nationality; Hebei

This study was supported by the Key Research and Development Project (No. 1927766D) and Innovation Experimental Project of Hebei Medical University (No. USIP2020099).

Conflicts of interest: none declared

目前脑卒中仍然是世界范围内病死率较高的主要疾病^[1],其中缺血性卒中是由脑局部血液循环障碍所致中枢神经功能缺损综合征,高血脂症、动脉粥样硬化、吸烟、高血糖及高血压等疾病或不良嗜好是其重要危险因素。研究证实,缺血性卒中的发病过程受相关基因调控^[2],载脂蛋白E(*ApoE*)基因多态性则可能是其重要危险因素之一^[3]。既往研究表明,*ApoE*基因多态性与缺血性卒中的发生存在相关性,尤其是携带 $\epsilon 4$ 等位基因的亚洲人群发生缺血性卒中的风险明显高于白种人^[4-5]。他汀类药物作为预防心脑血管病的重要药物,在临床上被广泛应用^[6],但其降脂效果及患者临床结局存在较大的个体差异,这种差异的部分原因可能与遗传因素相关^[7],近年较受关注的基因类型即*ApoE*和*SLCO1B1*基因。研究表明,*SLCO1B1*基因单核苷酸多态性(SNP)可通过改变药物代谢酶和药物转运蛋白的转运活性而影响药物的血清浓度,诱发肌肉病。本研究采用聚合酶链反应(PCR)-荧光探针法从分子水平对河北地区汉族人群中心脑血管病患者*ApoE*和*SLCO1B1*基因多态性的分布特征进行分析,以为实现基因检测手段服务于脑卒中的防治及他汀类药物精准治疗提供理论依据。

对象与方法

一、研究对象

1. 纳入标准 (1)年龄 17~100 岁。(2)籍贯为河北地区汉族居民,无血缘关系以及异族通婚史。(3)依据《心血管内科疾病诊疗指南》^[8]和《中国各

类主要脑血管病诊断要点 2019》^[9]确诊合并心脏病或脑血管病。(4)本研究经河北医科大学第一医院伦理委员会审批(批准号:20190418),患者及其家属对研究项目知情同意并签署知情同意书。

2. 排除标准 (1)未检测到基因表型者。(2)有肝、肾、血液系统等严重原发性疾病或肝功能异常者。(3)近 3 个月内参加其他临床试验者。

3. 一般资料 选择 2018 年 6 月至 2019 年 10 月在我院神经内科和心内科就诊的 4193 例心脑血管病患者,男性 2314 例,女性 1879 例;年龄 31~97 岁,平均(64.12±12.18)岁。

二、研究方法

1. 仪器与试剂 全自动核酸提纯及荧光 PCR 分析仪 Anadus9850、血液基因组 DNA 提取试剂盒均购自厦门安普利生物工程有限公司;人类*SLCO1B1*和*ApoE*基因多态性检测试剂盒(批号:19052008,PCR-荧光探针法)由武汉友芝友医疗科技股份有限公司提供。

2. 基因组 DNA 提取 抽取患者晨起空腹静脉血 2 ml,置于乙二胺四乙酸(EDTA)抗凝管,严格按照试剂盒说明书提取基因组 DNA,同时,设置弱阳性对照和空白对照。分别于 2 ml 基因组 DNA(5~15 ng/ μ l)、弱阳性对照及空白对照管中滴加 4 种 PCR 反应液(*SLCO1B1**1b、*SLCO1B1**5、*ApoE*2、*ApoE*4),进行 PCR 扩增。PCR 反应总体系为 25 μ l [缓冲液、特异性引物和探针、内标引物、探针和模板、Taq 酶和尿嘧啶-N-糖基化酶(UNG)],配制后于离心半径 4.83 cm、2650 g/min 离心 2 min;反应条件

为 37 ℃ 10 min、95 ℃ 5 min; 95 ℃ 15 s、60 ℃ 45 s, 共 40 个循环。

3. PCR-荧光探针法扩增基因组 DNA 及信号采集 按照以下条件进行 PCR 反应, UNG 酶处理阶段: 37 ℃ 10 min 循环 1 次; 预变性阶段: 95 ℃ 5 min 循环 1 次; PCR 阶段: 95 ℃ 15 s、60 ℃ 45 s, 共循环 40 次, 于 60 ℃ 时进行数据采集, 荧光信号的收集定为 FAM (*SLCO1B1**1b 388A、*SLCO1B1**5 521T、*ApoE*ε2 526C、*ApoE*ε4 388T)、VIC (*SLCO1B1**1b 388G、*SLCO1B1**5 521C、*ApoE*ε2 526T、*ApoE*ε4 388C) 和 ROX(内标)。根据不同等位基因数目和等位基因总数计算基因频率: 已知基因型个体数, 计算某基因频率 = [该基因总数(A) / 该基因及其等位基因的总数(A + a)] × 100%; 已知基因型频率求某一等位基因的频率 = 该等位基因纯合子的频率(AA) + 1/2 × 杂合子的频率。

4. 统计分析方法 采用 SPSS 22.0 统计软件进行数据处理与分析。计数资料以相对数构成比(%) 或率(%) 表示, *ApoE* 和 *SLCO1B1* 基因多态性位点是否符合 Hardy-Weinberg 遗传平衡和组间基因型分布的差异性, 行 χ^2 检验。以 $P \leq 0.05$ 为差异具有统计学意义。

结 果

一、*ApoE* 和 *SLCO1B1* 基因多态性等位基因频率及基因型分布

分析结果显示, 河北地区汉族心脑血管病患者 *ApoE* 及 *SLCO1B1* 基因多态性位点突变频率观察值符合 Hardy-Weinberg 遗传平衡, 提示该样本来自同一总体, 具有群体代表性(表 1); 且男女之间 *ApoE* 基因多态性位点 388T > C、526C > T, *SLCO1B1* 基因多态性位点 388A > G、521T > C 分布差异无统计学意义($P > 0.05$; 表 2, 3)。

二、基因多态性分布

1. *ApoE* 基因多态性分布 河北地区汉族心脑血管病患者 *ApoE* 基因的 6 种表型中, 以 ε3/ε3、ε3/ε4 所占比例最高, 分别为 68.57%(2875/4193)、15.48%(649/4193); ε2/ε2、ε2/ε3、ε2/ε4、ε4/ε4 比例为 0.48%(20/4193)、12.81%(537/4193)、1.69%(71/4193) 和 0.98%(41/4193)。不同性别之间 *ApoE* 各表型差异无统计学意义($\chi^2 = 6.971, P = 0.223$; 表 4)。

2. *SLCO1B1* 基因多态性分布 河北地区汉族心脑血管病患者 *SLCO1B1* 基因的 7 种表型之中, *1a/

表 1 *ApoE* 和 *SLCO1B1* 基因等位基因频率及 Hardy-Weinberg 平衡检验

Table 1. Allele frequency of *ApoE* and *SLCO1B1* genes and the test of Hardy-Weinberg balance

基因	基因位点	等位基因	频率(%)	χ^2 值	P值
<i>ApoE</i>	526C > T	C	0.92	1.190	0.552
		T	0.08		
	388T > C	T	0.90	0.224	0.894
C		0.10			
<i>SLCO1B1</i>		388A > G	A		
G	0.74				
521T > C	T	0.88	0.054	0.973	
	C	0.12			

*1a、*1b/*1b、*1a/*1b、*1a/*5、*1a/*15、*1b/*15、*15/*15 所占比例分别为 7.20%(302/4193)、39.57%(1659/4193)、31.05%(1302/4193)、0.02%(1/4193)、6.42%(269/4193)、14.31%(600/4193) 和 1.43%(60/4193)。不同性别之间 *SLCO1B1* 基因表型差异无统计学意义($\chi^2 = 11.354, P = 0.078$; 表 5)。

讨 论

脑卒中是一种受多基因、多因素影响的大脑血管病, 其中遗传和环境因素共同影响其病理生理学机制^[3]。研究显示, 中国汉族人群中 *ApoE*ε4 等位基因及 ε2/ε4、ε3/ε4、ε4/ε4 基因表型可能是缺血性卒中的危险及遗传易感因素^[10]。他汀类药物是目前防治冠心病、脑卒中及高脂血症等疾病的首选药物, 但其降低胆固醇的幅度仍然存在很大的个体差异, 约有 1/3 的患者经调整调脂药物后仍达不到降脂目标^[11], 这种降低胆固醇的效果表现出相对较大的个体差异, 与患者的病情、治疗依从性及遗传因素有关^[12]。研究发现, *SLCO1B1* 基因的常见变异与他汀类药物引起的肌病密切相关, *SLCO1B1* 基因突变可增加他汀类药物的血浆浓度, 从而导致肌病的发生风险上升^[13-14]。

ApoE 是一种存在于血浆中可以参与脂蛋白运输和代谢、脑磷脂代谢及维持神经细胞间脂类代谢的载脂蛋白^[15]。*ApoE* 有两种常见单核苷酸多态性, 526C > T 和 388T > C, 二者共形成 3 种等位基因(ε2、ε3、ε4) 和 6 种基因表型(ε3/ε3、ε3/ε4、ε2/ε3、ε2/ε4、ε4/ε4、ε2/ε2)^[16]。本研究显示, 不同性别间 *ApoE* 基因单核苷酸多态性位点 388T > C、526C > T 分布及基因表型分布差异无统计学意义, 提示 *ApoE* 基因多态

表 2 不同性别心脑血管病患者 *ApoE* 基因多态性频率分布的比较[例(%)]

Table 2. Frequency distribution of *ApoE* genotypes of patients with curlar-cerebrovascular disease in different gender [case (%)]

组别	388T>C			χ^2 值	P值	526C>T			χ^2 值	P值
	TT	TC	CC			CC	CT	TT		
男性	1894(81.85)	394(17.03)	26(1.12)	1.185	0.553	1969(85.09)	339(14.65)	6(0.26)	5.213	0.074
女性	1538(81.85)	326(17.35)	15(0.80)			1596(84.94)	269(14.32)	14(0.75)		

表 3 不同性别心脑血管病患者 *SLCO1B1* 基因多态性频率分布的比较[例(%)]

Table 3. Frequency distribution of *SLCO1B1* genotypes of patients with curlar-cerebrovascular disease in different gender [case (%)]

组别	388A>G			χ^2 值	P值	521T>C			χ^2 值	P值
	AA	AG	GG			TT	TC	CC		
男性	156(6.74)	867(37.47)	1291(55.79)	1.898	0.387	1798(77.70)	491(21.22)	25(1.08)	4.994	0.082
女性	147(7.82)	704(37.47)	1028(54.71)			1465(77.97)	379(20.17)	35(1.86)		

表 4 不同性别心脑血管病患者 *ApoE* 基因表型分布[例(%)]

Table 4. Genotypes of *ApoE* gene of patients with curlar-cerebrovascular disease in different gender [case (%)]

组别	<i>ApoE</i> 基因表型					
	$\epsilon 2/\epsilon 2$	$\epsilon 2/\epsilon 3$	$\epsilon 2/\epsilon 4$	$\epsilon 3/\epsilon 3$	$\epsilon 3/\epsilon 4$	$\epsilon 4/\epsilon 4$
男性	6(0.26)	297(12.83)	42(1.82)	1591(68.76)	352(15.21)	26(1.12)
女性	14(0.75)	240(12.77)	29(1.54)	1284(68.33)	297(15.81)	15(0.80)
合计	20(0.48)	537(12.81)	71(1.69)	2875(68.57)	649(15.48)	41(0.98)

表 5 不同性别心脑血管病患者 *SLCO1B1* 基因表型分布[例(%)]

Table 5. Genotypes of *SLCO1B1* gene of patients with curlar-cerebrovascular disease in different gender [case (%)]

组别	<i>SLCO1B1</i> 基因表型						
	*1a/*1a	*1b/*1b	*1a/*1b	*1a/*5	*1b/*15	*1a/*15	*15/*15
男性	155(6.70)	915(39.54)	728(31.46)	1(0.04)	351(15.17)	139(6.01)	25(1.08)
女性	147(7.82)	744(39.60)	574(30.55)	0(0.00)	249(13.25)	130(6.92)	35(1.86)
合计	302(7.20)	1659(39.57)	1302(31.05)	1(0.02)	600(14.31)	269(6.42)	60(1.43)

性与性别无关。大量研究结果表明, *ApoE* $\epsilon 4$ 可能是中国汉族人群缺血性卒中的重要遗传因素^[10,17-18], Jin等^[17]对汉族人群 *ApoE* 基因多态性和缺血性卒中相关性进行观察,发现与 *ApoE* $\epsilon 3/\epsilon 3$ 型受试者相比, *ApoE* $\epsilon 4/\epsilon 4$ 携带者发生缺血性卒中的风险增加 2.1 倍,且缺血性卒中组患者 *ApoE* $\epsilon 4$ 等位基因频率明显高于对照组,表明 $\epsilon 4$ 是中国汉族人群缺血性卒中的危险因素,其与缺血性卒中病情进展密切相关^[17-18]。

以往研究显示,不同民族之间 *ApoE* 基因多态性的基因型频率和等位基因频率存在差异^[19]。本研究对河北地区汉族心脑血管病患者的观察显示, *ApoE* $\epsilon 4$ 等位基因频率所占比例为 9.56% (802/8386), $\epsilon 3$ 和 $\epsilon 2$ 的比例分别为 82.71% (6936/8386) 和 7.73% (648/8386; 而与 $\epsilon 4$ 相关的基因表型 $\epsilon 3/\epsilon 4$ 、 $\epsilon 2/$

$\epsilon 4$ 、 $\epsilon 4/\epsilon 4$ 占比分别为 15.48% (649/4193)、1.69% (71/4193) 和 0.98% (41/4193), 与中国南部客家族^[20]及华中地区汉族人群^[21]的研究结果相似,提示河北地区汉族心脑血管病患者中约 20% 的人存在罹患缺血性卒中的潜在风险。对此类人群应该进行健康教育宣传并尽早做好预防,从而避免缺血性卒中的发生。

SLCO1B1 基因是指导合成有机阴离子转运多肽 1B1 (OATP1B1) 的基因,其多态性可以导致 OATP1B1 的转运功能下降并可增加药物不良反应, *SLCO1B1* 基因位点有两个常见、非同义单核苷酸多态性位点显示药物运输功能改变,分别是 521T>C 和 388A>G^[14]。两种单核苷酸多态性共形成 4 种单倍型 (*1a、*1b、*5、*15) 以及 9 种表型 (*1a/*1a、*1b/

*1b、*1a/*1b、*1a/*5、*1a/*15、*1b/*15、*15/*15、*5/*5、*5/*15)。本研究仅检测到 7 种表型,未检测到 *5/*5 和 *5/*15,且不同性别之间 *SLCO1B1* 基因单核苷酸多态性位点 388A>G、521T>C 分布及基因表型分布差异并无统计学意义,提示 *SLCO1B1* 基因多态性与性别无关。*SLCO1B1* 基因的功能突变(包括 *SLCO1B1* 单核苷酸多态性 388A>G、521T>C)在世界各地均以高频率广泛分布,且在群体内部的多样性大于在群体之间的多样性^[22]。本研究纳入的河北汉族心脑血管病患者,*SLCO1B1* 388A>G 与 521T>C 基因突变频率分别为 74.04%(6209/8386)和 11.81%(990/8386),与中国南方客家系的 74.18%(1362/1836)和 10.95%(201/1836)^[20],以及华中地区汉族人群的 74.99%(4873/6498)和 12.37%(804/6498)^[21]突变频率相似。与国外相关人群相比,河北地区汉族心脑血管病患者 *SLCO1B1* 388A>G 基因突变频率与非洲人群相近(70%~80%),且高于高加索人群(30%~45%)。相比中国汉族人群,*SLCO1B1* 521T>C 基因突变在美国、中东及欧洲人群中发生频率较高,分别为 24%、20% 和 18%,但在撒哈拉以南非洲的突变频率(1.9%)较低^[22]。

既往研究表明,*SLCO1B1* 521T>C 可增加他汀类药物(如辛伐他汀、普伐他汀、西立伐他汀、洛伐他汀)治疗人群发生相关肌病的风险^[23]。这是由于 *SLCO1B1* 521T>C 基因突变使 OATP1B1 的转运活性降低,导致许多他汀类药物尤其是活性辛伐他汀的血药浓度显著升高,使辛伐他汀诱发肌肉病的风险随之增加,从而降低辛伐他汀的治疗效果^[24]。他汀类药物引起的不良反可能与 *SLCO1B1* 基因多态性及他汀药物种类有关,但也有部分学者认为 *SLCO1B1* 521T>C 基因突变不会增加肌病的发生风险^[25-26]。在本研究中,*SLCO1B1* 521 TC(杂合突变)和 CC(纯合突变)型所占比例分别为 20.75%(870/4193)、1.43%(60/4193),521T>C 基因突变频率为 11.81%(990/8386),提示河北地区汉族心脑血管病患者中有近 20% 的人存在罹患他汀类药物相关性肌肉病风险,对于此类用药患者应尽量监测并避免其发生相关不良反应。对湖北省汉川市汉族人群 *SLCO1B1* 基因多态性与缺血性卒中相关性的研究提示,*SLCO1B1* 基因 rs4149056 位点多态性可能与缺血性卒中有关,TC 和 CC 基因型人群可能更容易罹患缺血性卒中,等位基因 C 可能是脑卒中的易感基因^[27]。

综上所述,河北地区汉族心脑血管病患者中可能有近 20% 的人存在发生缺血性卒中和他汀类药物相关性肌肉病的风险,携带 *SLCO1B1**5 或 *15 等位基因的患者应避免服用高剂量他汀类药物。对不同地区的人群进行 *ApoE* 和 *SLCO1B1* 基因多态性检测可从分子水平揭示其与疾病易感性的关系,为不同地区预防缺血性卒中及实现他汀类药物精准治疗提供理论依据。

利益冲突 无

参 考 文 献

- [1] Hisham NF, Bayraktan U. Epidemiology, pathophysiology, and treatment of hypertension in ischaemic stroke patients [J]. J Stroke Cerebrovasc Dis, 2013, 22:e4-14.
- [2] Bevan S, Traylor M, Adib-Samii P, Malik R, Paul NL, Jackson C, Farrall M, Rothwell PM, Sudlow C, Dichgans M, Markus HS. Genetic heritability of ischemic stroke and the contribution of previously reported candidate gene and genomewide associations [J]. Stroke, 2012, 43:3161-3167.
- [3] Das S, Kaul S, Jyothy A, Munshi A. Association of APOE (E2, E3 and E4) gene variants and lipid levels in ischemic stroke, its subtypes and hemorrhagic stroke in a South Indian population [J]. Neurosci Lett, 2016, 628:136-141.
- [4] Wei LK, Au A, Menon S, Griffiths LR, Kooi CW, Irene L, Zhao J, Lee C, Alekseevna AM, Hassan MRA, Aziz ZA. Polymorphisms of MTHFR, eNOS, ACE, AGT, ApoE, PON1, PDE4D, and ischemic stroke: meta-analysis [J]. J Stroke Cerebrovasc Dis, 2017, 26:2482-2493.
- [5] Kumar A, Kumar P, Prasad M, Misra S, Kishor Pandit A, Chakravarty K. Association between apolipoprotein epsilon4 gene polymorphism and risk of ischemic stroke: a meta-analysis [J]. Ann Neurosci, 2016, 23:113-121.
- [6] Baigent C, Keech A, Kearney PM, Blackwell L, Buck G, Pollicino C, Kirby A, Sourjina T, Peto R, Collins R, Simes R; Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins [J]. Lancet, 2005, 366:1267-1278.
- [7] Zintzaras E, Kitsios GD, Triposkiadis F, Lau J, Raman G. APOE gene polymorphisms and response to statin therapy [J]. Pharmacogenomics J, 2009, 9:248-257.
- [8] Zeng HS, Wang DW. Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Internal Cardiovascular Diseases [M]. 3rd. Beijing: Ke Xue Chu Ban She, 2013: 75-116. [曾和松, 汪道文. 心血管内科疾病诊疗指南 [M]. 3 版. 北京: 科学出版社, 2013: 75-116.]
- [9] Chinese Society of Neurology, Chinese Stroke Society. Diagnostic criteria of cerebrovascular diseases in China (version 2019) [J]. Zhonghua Shen Jing Ke Za Zhi, 2019, 52:710-715. [中国各类主要脑血管病诊断要点 2019 [J]. 中华神经科杂志, 2019, 52:710-715.]
- [10] Zhang JX, Zhang ZY, Liu B, Zhang R, Zhang HW, Zhang CF, Wang YN. The relation between apolipoprotein E gene polymorphism and ischemic stroke in Chinese Han population: a Meta analysis [J]. Zhong Xi Yi Jie He Xin Nao Xue Guan Bing Za Zhi, 2017, 15:1700-1703. [张晋霞, 张志勇, 刘斌, 张蕊, 张宏伟, 张彩凤, 王雅楠. 汉族人群载脂蛋白 E 基因多态性与缺血性脑卒中相关性的 Meta 分析 [J]. 中西医结合心脑血管

- 管病杂志, 2017, 15:1700-1703.]
- [11] Chinese Joint Committee on The Revision of Guidelines for the Prevention and Treatment of Dyslipidemia in Adults. Chinese guidelines for prevention and treatment of dyslipidemia in adults (2016 revision)[J]. Zhongguo Xun Huan Za Zhi, 2016, 31:937-950.[中国成人血脂异常防治指南修订联合委员会. 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, 31:937-950.]
- [12] Cano-Corres R, Candás-Estébanez B, Padró-Miquel A, Fanlo-Maresma M, Pintó X, Alía-Ramos P. Influence of 6 genetic variants on the efficacy of statins in patients with dyslipidemia [J]. J Clin Lab Anal, 2018, 32:e22566.
- [13] Link E, Parish S, Armitage J, Bowman L, Heath S, Matsuda F, Gut I, Lathrop M, Collins R; SEARCH Collaborative Group. SLC01B1 variants and statin-induced myopathy: a genomewide study[J]. N Engl J Med, 2008, 359:789-799.
- [14] Romaine SP, Bailey KM, Hall AS, Balmforth AJ. The influence of SLC01B1 (OATP1B1) gene polymorphisms on response to statin therapy[J]. Pharmacogenomics J, 2010, 10:1-11.
- [15] Zhang MD, Gu W, Qiao SB, Zhu EJ, Zhao QM, Lv SZ. Apolipoprotein E gene polymorphism and risk for coronary heart disease in the Chinese population: a meta-analysis of 61 studies including 6634 cases and 6393 controls[J]. PLoS One, 2014, 9: e95463.
- [16] Song Y, Stampfer MJ, Liu S. Meta-analysis: apolipoprotein E genotypes and risk for coronary heart disease [J]. Ann Intern Med, 2004, 141:137-147.
- [17] Jin ZQ, Fan YS, Ding J, Chen M, Fan W, Zhang GJ, Zhang BH, Yu SJ, Zhang YS, Ji WF, Zhang JG. Association of apolipoprotein E 4 polymorphism with cerebral infarction in Chinese Han population[J]. Acta Pharmacol Sin, 2004, 25:352-356.
- [18] Wang QY, Wang WJ, Wu L, Liu L, Han LZ. Meta-analysis of APOE $\epsilon 2/\epsilon 3/\epsilon 4$ polymorphism and cerebral infarction [J]. J Neural Transm (Vienna), 2013, 120:1479-1489.
- [19] Tang H, Yan X, Hua Y, Wei M, Zhang L, Gao J, Dong H. Distribution of apoE polymorphism in Chinese Yunnan Dehong Dai ethnic group[J]. Zhonghua Yi Xue Yi Chuan Xue Za Zhi, 2005, 22:224-226.
- [20] Zhong Z, Wu H, Li B, Li C, Liu Z, Yang M, Zhang Q, Zhong W, Zhao P. Analysis of SLC01B1 and APOE genetic polymorphisms in a large ethnic Hakka population in southern China[J]. J Clin Lab Anal, 2018, 32:e22408.
- [21] Wang JW, Li Y, Qiao B, Chen JJ. An analysis on the polymorphisms of SLC01B1 and APOE in central China and its clinical significance [J]. Shi Yong Yi Xue Za Zhi, 2018, 34: 3041-3046.[王京伟, 李艳, 乔斌, 陈娟娟. 华中地区汉族人群 SLC01B1 与 APOE 基因多态性分析及临床意义[J]. 实用医学杂志, 2018, 34:3041-3046.]
- [22] Pasanen MK, Neuvonen PJ, Niemi M. Global analysis of genetic variation in SLC01B1[J]. Pharmacogenomics, 2008, 9:19-33.
- [23] Xiang Q, Zhang X, Ma L, Hu K, Zhang Z, Mu G, Xie Q, Chen S, Cui Y. The association between the SLC01B1, apolipoprotein E, and CYP2C9 genes and lipid response to fluvastatin: a meta-analysis[J]. Pharmacogenetics, 2018, 28:261-267.
- [24] Niemi M, Pasanen MK, Neuvonen PJ. Organic anion transporting polypeptide 1B1: a genetically polymorphic transporter of major importance for hepatic drug uptake [J]. Pharmacol Rev, 2011, 63:157-181.
- [25] Danik JS, Chasman DI, MacFadyen JG, Nyberg F, Barratt BJ, Ridker PM. Lack of association between SLC01B1 polymorphisms and clinical myalgia following rosuvastatin therapy[J]. Am Heart J, 2013, 165:1008-1014.
- [26] Liu JE, Liu XY, Chen S, Zhang Y, Cai LY, Yang M, Lai WH, Ren B, Zhong SL. SLC01B1 521T > C polymorphism associated with rosuvastatin-induced myotoxicity in Chinese coronary artery disease patients: a nested case-control study [J]. Eur J Clin Pharmacol, 2017, 73:1409-1416.
- [27] Luo BC, Zhang J. Correction analysis between ApoE/Slco1B1 genetic polymorphism and ischemic stroke [J]. Zu Zhong Yu Shen Jing Ji Bing, 2018, 25:264-266.[罗宝昌, 张敬. ApoE 和 Slco1B1 基因多态性与缺血性脑卒中的相关性分析[J]. 卒中与神经疾病, 2018, 25:264-266.]

(收稿日期:2021-04-22)

(本期编辑:彭一帆)

《中国现代神经疾病杂志》关于谨防盗用编辑部名义的声明

近日,有作者举报不法分子盗用《中国现代神经疾病杂志》编辑部名义给作者发送邮件,让作者添加其微信好友,借以窃取相关信息甚至进行钱财诈骗。这种行为严重违反了国家《关于维护互联网安全的决定》等法律法规,严重损害了我刊编辑部和作者的利益。

《中国现代神经疾病杂志》特此郑重声明:我刊迄今不曾以编辑个人名义请求添加作者微信好友,我刊使用网上采编系统进行稿件处理(www.xdjb.org),所有录用和缴费通知均由系统或公共邮箱(xdsjjbzz@263.net.cn)发出,请广大作者提高安全意识,以免上当受骗。

若遇假冒我刊网站、盗用编辑部名义、伪造采编中心、中介、代理等不法事件,欢迎广大作者和读者向我刊提供相关线索!对于以我刊名义从事不法活动的个别网站、个人或微信号码,我刊保留通过法律途径解决问题的权利。此声明长期有效,最终解释权归我刊所有。