

OATP1B1 基因位点 521T→C 的突变对瑞舒伐他汀在中国健康人体内药代动力学特征的影响

隋双明¹, 温金华², 李新华³, 熊玉卿^{1*}

(南昌大学 1. 医学院临床药理研究所, 2. 第一附属医院, 3. 医学院卫生科, 江西 南昌 330006)

摘要: 研究中国健康人体内 *OATP1B1* 基因位点 521T→C 的突变对瑞舒伐他汀药代动力学的影响, 为临床参考遗传多态性特征来确立瑞舒伐他汀正确合理的给药方案提供依据。血浆样品应用 LC-MS 方法测定: 采用电喷雾电离源 (ESI), 选择性监测瑞舒伐他汀 (m/z 480.0), 内标匹伐他汀 (m/z 420.0)。利用 ARMS-PCR 方法对 40 名健康受试者 *OATP1B1* 的 521T→C 位点的基因分型, 结果显示有 7 名为 *OATP1B1* 基因位点 521T→C 突变者, 占全部健康受试者的 17.5%, 其余 *OATP1B1* 基因野生型纯合子占全部健康受试者的 82.5%。首次发现中国人体内的瑞舒伐他汀药代动力学特征在 *OATP1B1* 基因位点 521T→C 突变组与基因野生型组间存在显著差异。中国人体内 *OATP1B1* 基因位点 521T→C 突变对瑞舒伐他汀的药代动力学过程有显著影响。瑞舒伐他汀 *OATP1B1* 基因突变组与野生型组相比较, 其在人体内的吸收程度增加, 消除过程减慢, 故在临床应用中应参考 *OATP1B1* 基因位点 521T→C 的突变情况来指导瑞舒伐他汀的合理用药。

关键词: 瑞舒伐他汀; 药代动力学; 遗传多态性; HPLC-MS; *OATP1B1*; ARMS-PCR

中图分类号: R969

文献标识码: A

文章编号: 0513-4870 (2011) 06-0695-06

Effect of *OATP1B1* 521T→C heterogenesis on pharmacokinetic characteristics of rosuvastatin in Chinese volunteers

SUI Shuang-ming¹, WEN Jin-hua², LI Xin-hua³, XIONG Yu-qing^{1*}

(1. Institute of Clinical Pharmacology, Medical College of Nanchang University; 2. The First Affiliated Hospital of Nanchang University; 3. Department of Health, Medical College of Nanchang University, Nanchang 330006, China)

Abstract: This study is to report the effect of *OATP1B1* gene mutation in the 521T→C in Chinese human on the pharmacokinetics of rosuvastatin and guide the reasonable clinical application of rosuvastatin by the feature of genetic polymorphism of *OATP1B1*. Plasma samples were determined with LC-MS: the analyte and internal standard pitavastatin were both analyzed by MS in the ESI, m/z was 480.0 for rosuvastatin and 420.0 for the IS, separately. Genotyping of *OATP1B1* was determined with the method of polymerase chain reaction - amplification refractory mutation system targeted at 40 healthy volunteers and showed that there were 7 subjects with 521T→C mutant, accounting to 17.5% of total and wild type homozygote accounted to 82.5%. It was found that there were significant differences between *OATP1B1* mutation in the 521T→C and wild type homozygote for rosuvastatin pharmacokinetic process in Chinese human. In contrast to *OATP1B1* wild type group, *OATP1B1* mutation group's absorption degree increased, elimination process decreased. The *OATP1B1* mutation should be noted for guiding the reasonable application of rosuvastatin during its clinical use.

收稿日期: 2011-01-10.

基金项目: 国家十一·五重大专项“建立新药研发安全监测信息化技术平台”子课题“构建 I 期临床试验研究和风险监测的信息化监管技术平台”资助项目 (2009ZX09309-003); 江西省重大科技支撑计划重点项目 (2007BS12804).

*通讯作者 Tel / Fax: 86-791-6361195, E-mail: xyq2011@yahoo.cn

Key words: rosuvastatin; pharmacokinetics; genetic polymorphism; HPLC-MS; *OATP1B1*; ARMS-PCR

瑞舒伐他汀是新一代安全、高效的 HMG-CoA 还原酶抑制剂, 主要由有机阴离子转运多肽 (organic anion transporting polypeptide, *OATP1B1*) 转运进入肝细胞内发挥药效和代谢转化作用。*OATP1B1* 特异性表达于人肝细胞基底外侧膜上, 对肝细胞从肝门静脉摄取内源性物质和药物起着关键作用。由于 *OATP1B1* 参与大多数他汀类药物进入肝细胞的过程, 故 *OATP1B1* 遗传多态性引起的对药物转运能力的改变可能会直接影响他汀类药物进入肝细胞的量, 然而 *OATP1B1* 基因突变是否影响瑞舒伐他汀在人体内的药代动力学尚属未知。因此, 探索 *OATP1B1* 基因位点多态性对瑞舒伐他汀的药代动力学特征的影响, 对指导个体化用药具有十分重要的临床意义。

材料与方法

材料与方法 瑞舒伐他汀钙片 (20 mg; 批号: 081108) 由鲁南贝特制药有限公司提供。瑞舒伐他汀钙原料药 (含量: 99.8%) 由鲁南贝特制药有限公司 (147098-20-2) 提供。用甲醇配制成相当于 $0.952 \text{ mg}\cdot\text{mL}^{-1}$ 瑞舒伐他汀贮备液, 临用时稀释至相应的浓度; 匹伐他汀 (内标) 原料药 (含量: 99.9%) 由宜昌长江药业有限公司提供 (147526-32-7), 用甲醇配制成相当于 $0.868 \text{ mg}\cdot\text{mL}^{-1}$ 贮备液, 临用时稀释至 $0.6 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 。

岛津 LCMS-2010EV 高效液相色谱-质谱联用仪 (日本岛津公司); CBM-20A 系统控制器; LC-20AB 双泵; SIL-20A 自动进样器; CTO-20A 柱温箱。PCR 扩增仪 (杭州朗基公司)。

色谱和质谱条件 色谱柱: Shimadzu Pack VP-ODS C_{18} (150 mm \times 2.0 mm, 5 μm) 柱; 流动相: 甲醇-水 (含 0.02% 三乙胺和 0.5 mmol $\cdot\text{mL}^{-1}$ 乙酸胺; 40 : 60); 流速: 0.2 mL $\cdot\text{min}^{-1}$; 柱温: 35 $^{\circ}\text{C}$ 。梯度洗脱: 0~0.2 min, B (水相): 60%; 0.2~4.50 min, B: 60%~5%; 4.50~6.0 min, B: 5%; 6.0~6.50 min, B: 5%~60%; 6.50~12.00 min, B: 60%。

电喷雾离子化 (ESI); 采集方式: 选择性离子监测 (selected ion monitoring, SIM); 曲型脱溶剂装置 (CDL) 温度: 250 $^{\circ}\text{C}$; 加热块温度: 200 $^{\circ}\text{C}$; CDL 电压: 25 V; 检测电压: -1.65 kV; 检测离子[M-H]⁻: 瑞舒伐他汀 m/z 480.0, 内标 (匹伐他汀) m/z 420.0。

血浆样品处理 取血浆样品 0.980 mL, 精密加入内标 (匹伐他汀 $0.6 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$) 60 μL , 加入 30% 冰乙酸 200 μL 振荡混匀后加乙酸乙酯 5.0 mL, 加入异丙醇 1 mL, 振荡 4 min, 3 000 r $\cdot\text{min}^{-1}$ 离心 10 min, 取上层液 5 mL 于另一试管中, 置 50 $^{\circ}\text{C}$ 干浴锅中氮气吹干, 以 70% 甲醇 0.12 mL 溶解残渣, 经 $7\times 10^4 g$ 离心 10 min 后取上清液 0.05 mL, 取 10 μL 进样, 用峰面积进行定量分析。

全血 DNA 抽提^[1] 取新鲜、冷冻或加入各种抗凝剂的血液 200 μL , 放入 1.5 mL 离心管中, 加入蛋白酶 K (丝氨酸蛋白酶) 溶液 20 μL , 充分混匀, 加入 LB3 (裂解缓冲液) 220 μL , 混匀, 56 $^{\circ}\text{C}$ 放置 10 min (溶液应变为清亮, 否则延长裂解时间至溶液清亮为止, 加入 LB3 时可能会产生白色沉淀, 一般 56 $^{\circ}\text{C}$ 放置时会消失, 不会影响后续实验)。加入无水乙醇 220 μL , 混匀, 此时可能会出现絮状沉淀。将上一步所得溶液和絮状沉淀都加入一个吸附柱中, 12 000 r $\cdot\text{min}^{-1}$ 离心 30 s, 弃废液。加入 CB3 (DNA 降解粉末) 500 μL , 12 000 r $\cdot\text{min}^{-1}$ 离心 30 s, 弃废液。加入 WB1 (漂洗液) 500 μL , 12 000 r $\cdot\text{min}^{-1}$ 离心 30 s, 弃废液。重复漂洗操作 1 次。将吸附柱放回收集管中, 12 000 r $\cdot\text{min}^{-1}$ 离心 2 min, 彻底去除吸附柱中残留的 WB1。将吸附柱置于离心管中, 在柱的中央加入洗脱缓冲液 EB (EB 在 60~70 $^{\circ}\text{C}$ 水浴中预热) 150 μL , 室温静置 1 min, 12 000 r $\cdot\text{min}^{-1}$ 离心 2 min。将得到的溶液重新加入离心吸附柱中, 室温放置 1 min, 12 000 r $\cdot\text{min}^{-1}$ 离心 2 min。洗脱出的 DNA 于 -20 $^{\circ}\text{C}$ 保存。

ARMS-PCR 方法对 *OATP1B1* 第 5 外显子 521T \rightarrow C 的分型^[1] 反应体积约 50 μL : 10 \times PCR 缓冲液 5 μL (含 MgCl_2), 2.5 mmol $\cdot\text{L}^{-1}$ dNTP 4 μL , Taq DNA 聚合酶 0.5 μL , 各引物均为 10 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$, 各加入 1 μL , DNA 模板 200 ng, 剩余体积用纯水补足。所用引物: (向前外引物) OuterP1: 5-AAGTAGTTAAATTTGTAA TAGAAATGC-3, (反向外引物) OuterP2: 5-GTAGACA AAGGGAAAGTGATCATA-3, (前向内引物) InnerP1: 5-GGGTCATACATGTGGATATAAGT-3, (反向内引物) InnerP2: 5-AAGCATATTACCCATGAACG-3。PCR 反应条件: 94 $^{\circ}\text{C}$ 预变性 5 min, 94 $^{\circ}\text{C}$ 变性 30 s, 48 $^{\circ}\text{C}$ 退火 30 s, 72 $^{\circ}\text{C}$ 延伸 30 s, 38 个循环, 72 $^{\circ}\text{C}$ 再延伸 5 min。PCR 扩增产物用 2.5% 的琼脂糖凝胶直接进行电泳分

型: ① 称取 1.25 g 琼脂糖粉置于含有 50 mL 电泳缓冲液 (0.5×TBE) 的锥形瓶中; ② 将悬浮液微波加热至琼脂糖溶解, 约需 2 min; ③ 将溶液冷却至约 60 °C, 加入溴化乙锭 (用水配成 10 mg·mL⁻¹ 的溶液) 2.5 μL, 充分混匀; ④ 将溶液倒入封固的胶膜中, 插入梳子, 以形成加样孔; ⑤ 移去梳子, 根据需要切割凝胶; ⑥ 将凝胶片放入电泳槽中, 在电泳槽中加入 TBE 缓冲液, 液面过胶面; ⑦ 10 μL DNA 样品与上样缓冲液混合后, 用一次性微量移液器将混合物加至样品槽中; ⑧ 盖上电泳槽并通电, 使 DNA 向阳极移动, 直至溴酚蓝和二甲苯青在凝胶中迁移出适当的距离, 约需 40 min; ⑨ 切断电源, 将凝胶从电泳槽中取出, 在紫外灯下检查并照相。

人体药代动力学试验

筛选受试者 临床试验方案等获医院伦理委员会批准。本试验利用 ARMS-PCR 方法对 40 名健康男性受试者 *OATP1B1* 的 521T→C 位点的基因分型, 结果显示有 7 名为 *OATP1B1* 基因位点 521T→C 突变者, 33 名为 *OATP1B1* 基因野生型纯合子。然后根据 ARMS-PCR 方法分型结果, 选择符合药代动力学试验入选标准的 7 名 *OATP1B1* 基因的 521T→C 突变型和 7 名野生型的受试者进入药代动力学研究, 全部受试者均签署知情同意书。

生物样本采集 给药采血时间点: 7 名 *OATP1B1* 突变受试者作为突变组与 7 名野生型纯合子受试者作为野生型组, 分别口服瑞舒伐他汀钙片 20 mg, 于服药前即刻和服药后 0.5、1.0、2.0、3.0、4.0、5.0、6.0、8.0、10.0、12.0、15.0、24.0、48.0 和 72.0 h 采集上肢静脉血 5 mL 置入肝素抗凝管内, 离心分离血浆, 置于 -20 °C 保存待测。

统计分析 绘制药-时曲线, 选用 DAS2.0 软件包对所测的血液浓度进行数据处理, 计算主要药代动力学参数。其中 t_{max} 、 C_{max} 为实测值, 以梯形面积法计算 AUC; 采用独立样本 t 检验比较 *OATP1B1* 基因位点 521T→C 突变组与野生型纯合子组的药代动力学参数的差异。双侧 $P < 0.05$ 为具有统计学差异。

结果

1 色谱行为

瑞舒伐他汀在血浆中的色谱图如图 1, 由图可见瑞舒伐他汀保留时间约为 6.5 min, 内标匹伐他汀保留时间约为 7.5 min, 在本试验条件下, 瑞舒伐他汀及内标峰形良好, 分离完全, 人血浆中内源性杂质不干扰样品峰的测定, 基线噪音小。

2 方法考察

2.1 标准曲线与定量下限 取空白血浆 0.98 mL, 加不同量的瑞舒伐他汀溶液, 使分别为 0、0.50、1.0、2.0、4.0、8.0、16.0、32.0 和 64.0 ng·mL⁻¹, 按“血浆样品的处理过程”项下操作, 记录样品和内标峰面积, 利用样品浓度 (x) 对样品与内标峰面积比 (y) 作直线回归。瑞舒伐他汀得回归方程 $y = 0.0677x + 0.0506$, $r^2 = 0.9998$, ($n = 7$), 线性范围 0.5~64.0 ng·mL⁻¹, 定量下限为 0.5 ng·mL⁻¹。定量下限精密度和准确度考察结果分别为 14.25% 和 110.48%。

2.2 精密度与准确度 取空白血浆 0.98 mL, 加入不同浓度的瑞舒伐他汀溶液 20 μL, 按“血浆样品处理”项下操作, 记录样品与内标峰面积比值, 代入同一条工作曲线, 算得药物浓度, 以此作为精密度指标。测得批内变异和连续 3 天内的批间变异 ($n = 5$), 见表 1。

2.3 提取回收率与介质效应 精密配制含瑞舒伐他汀 1.0、4.0 和 16.0 ng·mL⁻¹ 的系列血浆样品各 5 份, 依前述血样处理方法处理, 记录瑞舒伐他汀的峰面积 S1; 用流动相配制含瑞舒伐他汀 1.0、4.0 和 16.0 ng·mL⁻¹ (含内标) 的系列样品, 不经处理直接进样分析, 记录瑞舒伐他汀与内标峰面积 (S2); 同时另取空白血浆 0.98 mL, 除不加标准溶液和内标外, 按“血浆样品处理”项下操作后加入相应浓度的瑞舒伐他汀和内标, 涡流混合进样分析, 获得相应峰面积 S3。以上述两种处理方法的峰面积比值即 $S1/S2 \times 6/5 \times 100\%$ 计算提取回收率, $S3/S2 \times 100\%$ 计算介质效应。结果表明该法的提取回收率大于 84%, 精密度符合要求, 无介质效应, 符合生物样品分析要求。

Table 1 Accuracy and precision of rosuvastatin in human plasma ($n = 5$, $\bar{x} \pm s$)

Added /ng·mL ⁻¹	Within-day			Between-day		
	Found/ng·mL ⁻¹	RSD/%	Accuracy /%	Found/ng·mL ⁻¹	RSD/%	Accuracy /%
1.0	1.02 ± 0.10	9.66	101.92	0.99 ± 0.11	11.11	99.00
4.0	4.12 ± 0.17	4.06	102.91	4.24 ± 0.42	9.91	106.00
32.0	32.20 ± 0.31	0.96	100.63	32.96 ± 0.78	2.37	103.00

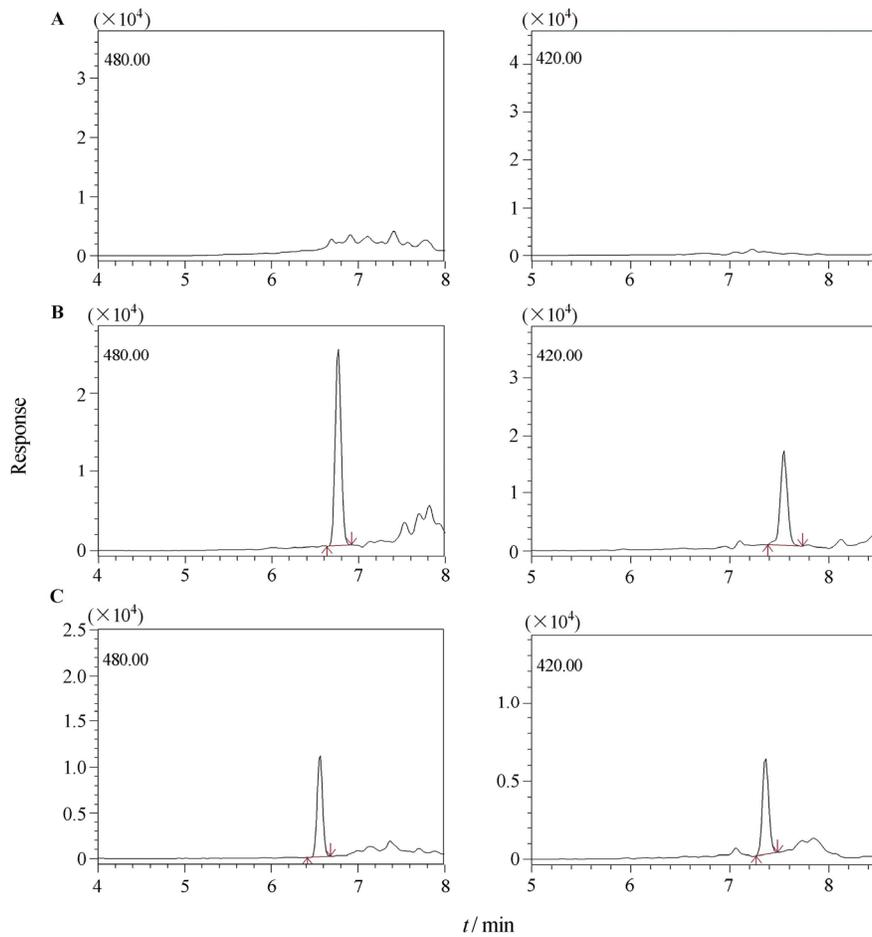


Figure 1 Chromatograms of rosuvastatin (m/z 480) and pitavastatin (internal standard, m/z 420) in human plasma. A: Blank plasma; B: Blank plasma + rosuvastatin ($16.0 \text{ ng}\cdot\text{mL}^{-1}$) + internal standard ($20.0 \text{ ng}\cdot\text{mL}^{-1}$); C: Volunteer sample

2.4 稳定性考察 对低 ($1 \text{ ng}\cdot\text{mL}^{-1}$)、中 ($4.0 \text{ ng}\cdot\text{mL}^{-1}$)、高 ($32.0 \text{ ng}\cdot\text{mL}^{-1}$) 血浆样本室温放置稳定性、反复冻融稳定性、血浆样本长期冷冻稳定性、储备液于 $4 \text{ }^\circ\text{C}$ 长期保存的稳定性进行考察; 对提取后样本在自动进样器中稳定性考察。考察结果显示精密度与准确度均符合生物样本测试的要求。

3 OATP1B1 第 5 外显子 521T→C 进行分型

OATP1B1 第 5 外显子 521T→C 位点电泳结果见图 2 和图 3, 部分受试者 DNA 电泳结果如图 4 所示, 野生型纯合子在 260 bp 和 179 bp 处显示两条带, 突变型纯合子在 260 bp 和 123 bp 处显示两条带, 突变型杂合子在 260 bp、179 bp 和 123 bp 处显示 3 条带。在 40 名健康受试者中, 有 1 名为突变型纯合子, 6 名为突变型杂合子, 占全部健康受试者的 17.5%; 33 名野生型纯合子, 占全部健康受试者的 82.5%。

4 OATP1B1 基因位点 521T→C 突变型和野生型的药代动力学特征

绘制 14 名受试者的血浆药-时曲线, 见图 5。口服瑞舒伐他汀钙片 20 mg 后, 突变和野生型纯合子受

试者主要药代动力学参数 C_{max} 分别为 31.507 ± 8.572 和 $18.620 \pm 6.669 \text{ ng}\cdot\text{mL}^{-1}$; $\text{AUC}_{0-72 \text{ h}}$ 分别为 313.445 ± 101.913 和 $164.859 \pm 64.484 \text{ ng}\cdot\text{h}\cdot\text{mL}^{-1}$; $\text{AUC}_{0-\infty}$ 分别为

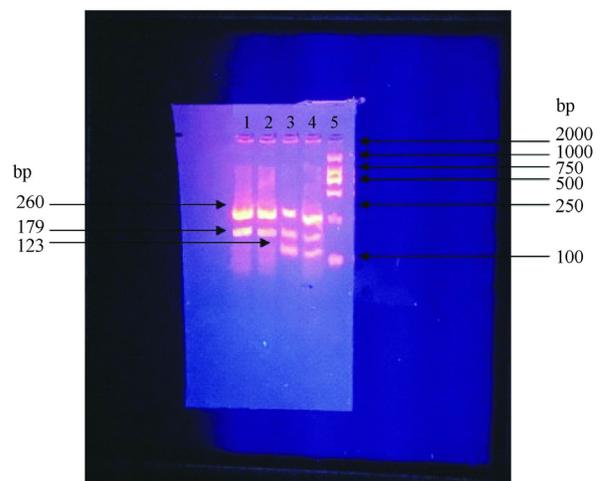


Figure 2 The result of OATP1B1 521T→C electrophoretogram. Straps 1 and 2 are 521TT wild type homozygote: 260 bp + 179 bp; straps 3 and 4 are 521TC heterogenesis: 260 bp + 179 bp + 123 bp; strap 5 is DNA 2 000 bp marker

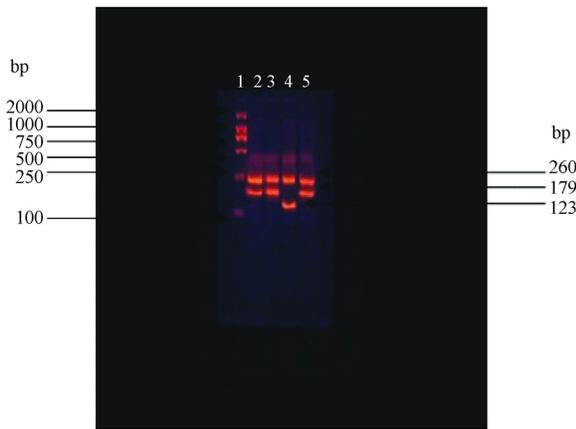


Figure 3 The result of *OATP1B1* 521T→C electrophoretogram. Strap 1 is DNA 2000bp marker; straps 2 and 3 and 5 are 521 TT wild type homozygote: 260 bp + 179 bp; strap 4 is 521CC heterogenesis: 260 bp + 123 bp

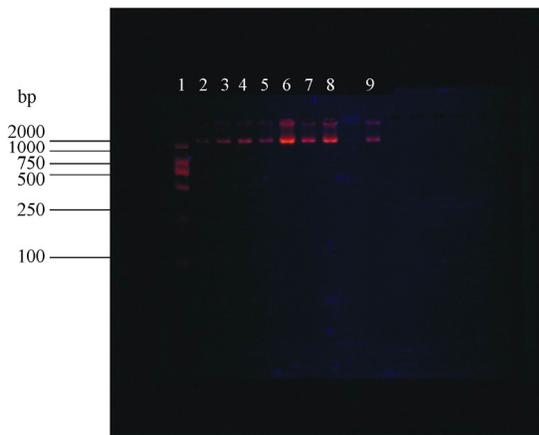


Figure 4 The result of volunteers' DNA electrophoresis (straps 2 to 9). Strap 1 is DNA 2 000 bp marker

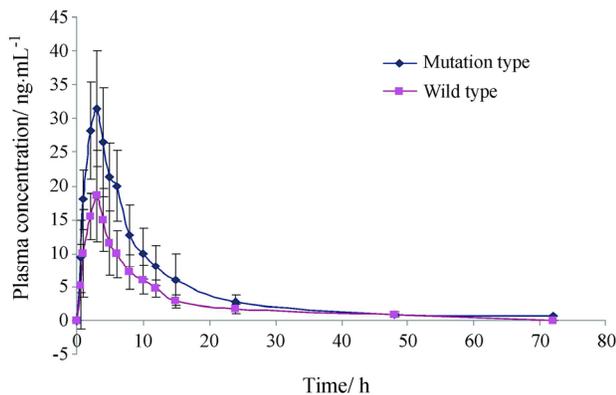


Figure 5 The concentration-time curve of rosuvastatin after a single oral dose of 20 mg rosuvastatin calcium tablets

324.831±101.050 和 174.676±67.876 ng·h·mL⁻¹; CL/F 分别为 68.295±26.369 和 128.898±44.928 L·h⁻¹; t_{max} 分别为 2.857±0.378 和 2.714±0.488 h; $t_{1/2}$ 分别为 10.877±4.124 和 8.399±4.157 h。基因突变组与基

因野生组在口服 20 mg 瑞舒伐他汀钙片后, 利用 DAS2.0 软件统计分析, 结果显示药代动力学参数 C_{max} 、 AUC_{0-72h} 、 $AUC_{0-\infty}$ 、 CL/F 具有显著性差异, 并具有统计意义; 基因突变组相对基因野生组瑞舒伐他汀的吸收程度增加, 清除率减少。 t_{max} 、 $t_{1/2}$ 则无差异, 如表 2 所示。

Table 2 The relation between pharmacokinetic parameters of rosuvastatin and *OATP1B1* genotype after a single oral dose of 20 mg in 14 healthy volunteers

Parameter	Heterogenesis	Wild type	P
t_{max} /h	2.857 ± 0.378	2.714 ± 0.488	0.552
C_{max} /ng·mL ⁻¹	31.507 ± 8.572	18.620 ± 6.669	0.009
AUC_{0-72} /ng·h·mL ⁻¹	^h 313.445 ± 101.913	164.859 ± 64.484	0.007
$AUC_{0-\infty}$ /ng·h·mL ⁻¹	324.831 ± 101.050	174.676 ± 67.876	0.007
$t_{1/2}$ /h	10.877 ± 4.124	8.399 ± 4.157	0.285
CL/F /L·h ⁻¹	68.295 ± 26.369	128.898 ± 44.928	0.010

讨论

瑞舒伐他汀能显著降低低密度脂蛋白胆固醇 (LDL-C)、甘油三酯 (TG) 及升高高密度脂蛋白胆固醇 (HDL-C) 水平。国内外研究表明, 与同类药物相比, 其改善高脂血症的作用, 优于其他同等剂量的他汀类药物^[2], 并具有优良的药物代谢动力学特征和药物相互作用少等优点^[3], 这说明瑞舒伐他汀是一种更为有效、安全的新型他汀类药物^[4], 但是瑞舒伐他汀在人体药代动力学和药效学方面存在明显的个体差异。遗传药理学研究发现药物代谢酶、药物转运体和受体的遗传多态性是造成药物体内处置和清除个体差异的决定性因素。OATP 是摄入型转运体中的一大类, OATP 在体内广泛分布于肝脏、肾脏、脑和小肠中^[5], 该转运体的遗传多态性可对由其所转运的药物在体内的药代动力学过程产生影响。由于瑞舒伐他汀结构中极性的甲磺酰胺基的存在, 使其被动扩散能力较低, 从而难于进入非肝细胞, 但它却可通过 OATP 被肝细胞大量摄入^[6]。通过对筛选出的 14 名健康受试者进行人体药代动力学研究, 本试验首次发现 *OATP1B1* 基因位点 521T→C 的突变可明显影响瑞舒伐他汀在我国健康人体内的药代动力学特征。结果显示, *OATP1B1* 基因位点 521T→C 突变组的瑞舒伐他汀吸收程度显著高于野生组, 而其清除率则明显低于野生组。上述试验结果提示 *OATP1B1* 基因位点 521T→C 的突变可能是影响瑞舒伐他汀的药代动力学特性的重要原因之一。

瑞舒伐他汀主要通过胆汁分泌,以原形排出体外,约 10% 的药物经 CYP2C9 代谢,由于代谢量少,CYP2C9 功能的影响对瑞舒伐他汀的药代动力学无明显影响^[7]。另外,国内有学者报道 BCRP421C > A 对瑞舒伐他汀的药代动力学有影响^[8, 9]。因此,瑞舒伐他汀的药代动力学个体差异并非单个转运体功能改变导致,因此,有必要将多个因素综合考虑。

到目前为止,他汀类药物治疗疗效、毒副作用和基因多态性之间的相关研究还很缺乏^[10, 11],本试验作为尝试性研究只选取了 14 名受试者,样本量较小,今后的研究应在更大的样本人群中进一步证实瑞舒伐他汀药代动力学与 *OATP1B1* 基因位点 521T→C 突变的关系,并观察该基因突变对高脂血症患者在接受瑞舒伐他汀治疗后降脂疗效的影响。

References

- [1] Zhang W. Pharmacogenetics Study of *OATP1B1* (有机阴离子多肽 *OATP1B1* 的遗传药理学研究) [D]. Changsha: Central South University, 2006.
- [2] Davidson M, Ma P, Stein EA, et al. Comparison of effects on low-density lipoprotein cholesterol and high-density lipoprotein cholesterol with rosuvastatin versus atorvastatin in patients with type IIa or IIb hypercholesterolemia [J]. *Am J Cardiol*, 2002, 89: 268-275.
- [3] Bernini F, Catapano AL. Rosuvastatin: pharmacologic features [J]. *Ital Heart J*, 2003, 4 Suppl 7: 22S-32S.
- [4] Olsson AG, Pears J, McKellar J, et al. Effect of rosuvastatin on low-density lipoprotein cholesterol in patients with hypercholesterolemia [J]. *Am J Cardiol*, 2001, 88: 504-508.
- [5] Kim RB. Organic anion-transporting polypeptide (*OATP*) transporter family and drug disposition [J]. *Eur J Clin Invest*, 2003, 33 Suppl 2: 1-5.
- [6] Kitamura S, Maeda K, Wang Y, et al. Involvement of multiple transporters in the hepatobiliary transport of rosuvastatin [J]. *Drug Metab Dispos*, 2008, 36: 2014-2023.
- [7] Lee E, Ryan S, Birmingham B, et al. Rosuvastatin pharmacokinetics and pharmacogenetics in white and Asian subjects residing in the same environment [J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2005, 78: 330-341.
- [8] Zhang W, Yu BN, He YJ, et al. Role of BCRP 421C>A polymorphism on rosuvastatin pharmacokinetics in healthy Chinese males [J]. *Clin Chim Acta*, 2006, 373: 99-103.
- [9] Pasanen MK, Fredrikson H, Neuvonen PJ, et al. Different effects of *SLCO1B1* polymorphism on the pharmacokinetics of atorvastatin and rosuvastatin [J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2007, 82: 726-733.
- [10] Schmitz G, Drobnik W. Pharmacogenomics and pharmacogenetics of cholesterol-lowering therapy [J]. *Clin Chem Lab Med*, 2003, 41: 581-589.
- [11] Dornbrook-Lavender KA, Pieper JA. Genetic polymorphisms in emerging cardiovascular risk factors and response to statin therapy [J]. *Cardiovasc Drugs Ther*, 2003, 17: 75-82.