

# 药物基因组学与高血压的个性化治疗

徐蕙枫综述 罗 明审校

**【摘要】** 不同个体对降压药物的治疗效果反应不同,多项研究发现基因多态性与不同个体对降压药物的反应之间存在一定联系。药物基因组学从基因水平研究多态性与药物效应多样性之间的关系,从而推动个性化用药,提高用药的安全性和有效性。文章介绍临床常用降压药与基因多态性的关系,预测药物基因组学在高血压个性化治疗中的前景。

**【关键词】** 抗高血压药;药物基因组学;基因;单核苷酸多态性

原发性高血压(essential hypertension EH)是最常见的心血管疾病,大量研究证据表明血压升高与心脑血管不良事件的发生率和死亡率密切相关。目前临床上抗高血压治疗的个体反应差异较大,临床上医生通常是使用“试探-错误”(trial-error)的模式选取有效的降压药,这样不仅浪费医疗资源,更会造成病情延误,甚至出现不良反应<sup>[1]</sup>。

随着人类基因组学、分子生物学技术和生物信息学的发展,人们发现某些抗高血压药物疗效与基因多态性相关。药物基因组学便是利用已知基因和基因组学理论,研究遗传因素对药物反应影响的一门科学。在药物基因组学研究中,大规模地确定治疗意义上的多态性不是基于完整基因的世代结构图,而是基于基因组的单核苷酸多态性(SNPs)等遗传标志。人类基因组约存在 3 000 000 个 SNP,其中一些已被证明与抗高血压药物的作用受体或代谢途径密切相关。

目前抗高血压药物基因组学仍处于起步阶段,各种相关候选基因试验的重复性较差,得出的结论存在分歧,原因可能有:(1)EH 是一种多基因遗传性疾病,单个 SNPs 可能对血压的影响较小,而多个 SNPs 联合起来才能产生较大影响。(2)临床药物试验样本量偏小,许多在 100 例以下,增加了结果的假阳性和假阴性率。(3)种族差异,不同种族之间的基因频率分布不同,选择不同的种群作为研究对象往往会得出不同的结果。

(4)各研究的降压标准不同,药物品种、剂量不同。

下面介绍降压药相关基因多态性的临床试验,为药物基因组学在高血压的个性化治疗中的运用提供依据。

## 1 血管紧张素转化酶抑制剂(ACEI)

ACEI 的降压作用主要通过抑制周围和组织中的血管紧张素转化酶(ACE),使血管紧张素 II 生成减少;同时抑制缓激肽酶使缓激肽降解减少,扩张血管,使血压下降。ACEI 类药物的基因多态位点主要有 ACE 基因 I/D, AGT 基因 M235T 和血管紧张素 II 受体 1(ATR1)基因 A1166C。

### 1.1 ACE 基因 I/D

ACE 基因存在 I/D 多态性,即 17 号染色体 23 区 16 号内含子 287 个氨基酸的插入(I)和缺失(D)。血浆 ACE 水平与 ACE 基因的 I/D 多态性强相关。DD 基因型血清 ACE 水平最高,是 II 型的 2 倍。由此推测,ACEI 携带 ACE D 等位基因的高血压患者可能疗效更佳。Stavroulakis 等<sup>[2]</sup>证实了上述假设,他们观察了 104 例希腊高血压患者,在服用福辛普利 20 mg/d 治疗 6 个月后,DD 基因型患者无论收缩压或是舒张压下降值均超过 I/D 或 II 基因型患者。国内学者 Li 等<sup>[3]</sup>报道 89 例 EH 患者在服用依那普利 2 个月后,DD 基因型患者收缩压及舒张压下降较 II 基因型更明显。但是在对日本人群的一项研究却发现,较 II 基因型患者的舒张压比其他基因型者下降显著<sup>[4]</sup>。还有学者认为 ACE 基因 I/D 多态性与 ACEI 的关系很小,对预测 ACEI 的降压疗效无价值。

作者单位:200065 上海,同济大学附属同济医院心内科

### 1.2 AGT 基因 M235T

AGT 基因 M235T 是另一个备受关注的 SNP, AGT 基因可以通过调节血清 AGT 水平引起血压升高, 而且 AGT M235T 与盐敏感性高血压密切相关。用 ACEI 治疗 1 个月后, MT、TT 基因型患者的收缩压、舒张压下降值均大于 MM 型患者, 而且 TT 基因型的人群服用 ACEI 类药物能降低脑卒中的发生<sup>[5]</sup>。而 Mondorf 等<sup>[6]</sup>发现, AGT M235T 与卡托普利的治疗效果无关。

### 1.3 ATR1 基因 A1166C

ATR1 基因 3' 端非翻译区存在 1166A/C 多态性, 有研究表明该等位基因可能与 ACEI 发挥更强的抗动脉硬化和降压作用有关, 但大多数研究发现该突变与 ACEI 类药物无关。

## 2 血管紧张素 II 受体拮抗剂 (ARB)

与 ACEI 相比, ARB 的不良反应更少, 患者依从性较高, 近年来成为临床常用的降压药之一。目前已对 4 类 ARB 相关的 44 个 SNP 位点进行了研究。

Kurland 等<sup>[7]</sup>在高加索人群中用厄贝沙坦治疗 101 例高血压患者 12 周后, 发现 ACE II 基因型的患者舒张压下降最明显。但 Ortlepp 等<sup>[8]</sup>在观察了 114 例高血压患者应用坎地沙坦治疗后得到相反的结论, 他们认为携带 D 等位基因患者的舒张压下降较 II 基因型患者显著。

CYP11B2 的多态性亦被证实与 ARB 的降压效果相关。CYP11B2 是体内醛固酮生物合成的限速酶, ~344C/T 突变使醛固酮合成增加, 活性增强, 促进水钠潴留, 引起血压升高。同时, 突变引起机体对 ARB 敏感性增加, 收缩压下降较无突变型者明显。

华琦等<sup>[9]</sup>对内皮型一氧化氮合酶 (eNOS) 基因 T768C 多态性的研究发现, C 等位基因携带者对缬沙坦的治疗反应较好, 预示该等位基因可能是临床选择 ARB 的遗传标记之一。

但是, Redon 等<sup>[10]</sup>在对 206 例高血压患者 12 个月的随访研究发现, AGT G-6、ACE I/D、ATR1 A1166C、ATR1 C573T 基因型对替米沙坦的治疗效果无显著差别。

## 3 $\beta$ 受体阻滞剂

$\beta_1$  受体主要存在于心肌细胞上, 是  $\beta$  受体阻

滞剂用于治疗高血压的主要作用位点, 该受体存在 2 种突变, 一种位于受体蛋白 N 端 49 位, 由甘氨酸取代丝氨酸 (Ser49Gly), 另一种位于 C 端 389 位, 由甘氨酸取代精氨酸 (Arg389Gly)。试验表明突变型纯合子 (Gly 49 及 Gly389) 对  $\beta$  受体阻滞剂的反应都不及野生型, 亦有研究发现 Arg389Arg 型人群服用美托洛尔后, 左室射血分数提高, 而携带 Gly389 的患者在服药前后, 左室射血分数无明显变化, 提示该 SNP 与美托洛尔对靶器官的保护作用相关<sup>[11]</sup>。

大部分  $\beta$  受体阻滞剂主要依赖 CYP2D6 代谢, CYP2D6 可分为弱代谢型 (poor metabolism, PM)、中间代谢型 (intermediate metabolism, IM)、强代谢型 (extensive metabolism, EM) 和超快代谢型 (ultraextensive metabolism, UEM) 4 种表型。EM 是正常人群的代谢表型, 临床上采用常规治疗剂量。UEM 由于出现 CYP2D6 的多基因拷贝, 酶蛋白高度表达, 酶活性显著增高, 临床上需要加大药物剂量才能达到预期的降压效果<sup>[12]</sup>。

$\beta$  受体阻滞剂可以阻断交感神经活性, 因此推测 RAAS 系统基因可能与  $\beta$  受体阻滞剂的药效有关。据 Kurland 等<sup>[13]</sup>报道, 携带 AGT6A、AGT235T 等位基因的患者对阿替洛尔的治疗效果更好, 但是该试验的样本数量较少, 还有待于进一步证实。

## 4 利尿剂

各类利尿剂作用于不同位点, 包括近球小管、髓袢、远曲小管和集合管等, 通过减少细胞外液容量, 降低心输出量, 使血压下降。

$\alpha$ -Adducin 具功能意义的突变为 G460T, 即 460 位甘氨酸突变为色氨酸。G460T 突变发生在高血压患者的频率远大于正常人群, 可视为高血压的候选基因。许多研究都表明含有至少 1 个 G460T 突变基因的患者使用利尿药氢氯噻嗪治疗后, 无论舒张压还是收缩压下降幅度更大。Gerhard 等<sup>[14]</sup>发现, 在 GG 基因型患者中, 利尿剂的使用与心梗、脑梗等心脑血管事件发生率无明显相关; 而在 TT 或是 GT 患者中, 利尿剂可降低这些不良事件的发生率。但是, 在另一项回顾性

研究中,该基因突变与个体对利尿剂氢氯噻嗪的不同反应,以及心血管事件的发生均无相关性<sup>[15]</sup>。

ACE I/D 基因多态性也是研究较多的与利尿药个体效应相关候选基因。Sciarrone 等<sup>[16]</sup>的研究表明,在服用相同剂量氢氯噻嗪后,ACE I I 基因型患者平均动脉压下降 10 mmHg,而 ACE D D 基因型患者仅下降 3.8 mmHg。另外,降压效果还与性别相关,在服用氢氯噻嗪 4 周后,I I 基因型的女性以及 D D 基因型的男性血压下降幅度大。但 Schelleman 等<sup>[17]</sup>的研究认为该突变对利尿药的疗效无影响。

Turner 等<sup>[15]</sup>同时研究多个 SNPs,包括  $\alpha$ -Adducin G460T、eNOS G298-A、 $\beta_1$ 受体 A389G 等,发现单个 SNP 对利尿剂效果的影响较小,可能多个位点同时改变才会造成个体差异,不同 EH 候选基因对抗高血压药物降压疗效的影响并不是简单的相加相减,其交互作用机制可能非常复杂。

## 5 钙离子通道阻滞剂

钙离子通道阻滞剂在体内的代谢主要依靠 CYP3A, CYP3A 的多态性主要有 CYP3A \* 3 (A22893G), 该突变可引起 CYP3A 酶活性下降,增加药物的毒性,故应适当减少药物的用量。

## 6 小结

药物基因组学改变了过去“一种药物适宜于所有人”的传统观点,揭示了个体对药物不同反应与基因多态性的关系,并指出建立在遗传学基础上个体化用药的临床价值。但是,药物基因组学若想真正用于临床仍有很长的路要走:(1)需建立与药物遗传学相关的基因库。不同个体对抗高血压药物的疗效与年龄、性别以及饮食密切相关,基因多态性与这些因素相互作用的关系仍有待研究。(2)不同种群的基因频率不同,对抗高血压药物的反应亦不同,故应根据不同种族人群寻找不同多态性位点。(3)最新的国内外降压药物治疗方案均指出,2 期以上高血压 ( $\geq 160\text{mmHg}/100\text{mmHg}$ ) 患者多数需要两种或两种以上降压药物联合应用,而有关联合用药疗效与相关基因多态性的关系报道较少,今后须加强此方面的研

究,从而使药物基因组学能够更好地指导高血压治疗中的药物配伍。(4)制定合理有效的筛选基因的方法,从而使药物基因组学能够真正用于临床治疗。

## 参 考 文 献

- [1] Arnett DK, Claas SA, Glasser SP. Pharmacogenetics of antihypertensive treatment[J]. Vascu Pharmacol, 2006, 44(2):107-118.
- [2] Stavroulakis GA, Makris TK, Krespi PG, et al. Predicting response to chronic antihypertensive treatment with fosinopril: the role of angiotensin-converting enzyme gene polymorphism[J]. Cardiovasc Drugs Ther, 2000, 14(4): 427-432.
- [3] Li X, Du Y, Huang X, et al. Correlation of angiotensin-converting enzyme gene polymorphism with effect of antihypertensive therapy by angiotensin-converting enzyme inhibitor [J]. J Cardiovasc Pharmacol Ther, 2003, 8(1):25-30.
- [4] Ohmichi N, Iwai N, Uchida Y, et al. Relationship between the response to the angiotensin converting enzyme inhibitor imidapril and the angiotensin converting enzyme genotype[J]. Am J Hypertens, 1997, 10(8): 951-955.
- [5] Bis JC, Smith NL, Psaty BM, et al. Angiotensinogen Met235Thr polymorphism, angiotensin-converting enzyme inhibitor therapy, and the risk of nonfatal stroke or myocardial infarction in hypertensive patients[J]. Am J Hypertens, 2003, 16(12):1011-1017.
- [6] Mondorf UF, Russ A, Wiesemann A, et al. Contribution of angiotensin I converting enzyme gene polymorphism and angiotensinogen gene polymorphism to blood pressure regulation in essential hypertension[J]. Am J Hypertens, 1998, 11 (2):174-183.
- [7] Kurland L, Melhus H, Karlsson J, et al. Angiotensin converting enzyme gene polymorphism predicts blood pressure response to angiotensin II receptor type I antagonist treatment in hypertensive patients[J]. Am J Hypertens, 2001, 19(10): 1783-1787.
- [8] Ortlepp JR, Hanrath P, Mevissen V, et al. Variants of the CYP11B2 gene predict response to therapy with candesartan[J]. Eur J Pharmacol, 2002, 445(1-2): 151-152.
- [9] 华琦,李东宝,皮林,等. 内皮型一氧化氮合酶基因 T786C 多态性与缬沙坦降压疗效的关系[J]. 高血压杂志, 2004, 12(4): 331-334.
- [10] Redon J, Luque-Otero M, Martell N, et al. Renin-angiotensin system gene polymorphisms: relationship with blood pressure and microalbuminuria in telmisartan-treated hypertensive patients[J]. Pharmacogenomics J, 2005, 5(1): 14-20.

- [11] Terra SG, Hamilton KK, Pauly DF, et al. Beta1-adrenergic receptor polymorphisms and left ventricular remodeling changes in response to beta-blocker therapy[J]. *Pharmacogenet Genomics*, 2005, 15(4): 227-234.
- [12] Minushkina LO, Zateishchikov DA, Sidorenko BA. Individual sensitivity to antihypertensive drugs: genetic aspects[J]. *Kardiologiya*, 2005, 45(7): 58-65.
- [13] Kurland L, Liljedahl U, Karlsson J, et al. Angiotensinogen gene polymorphisms; relationship to blood pressure response to antihypertensive treatment. Results from the Swedish Irbesartan Left Ventricular Hypertrophy Investigation vs Atenolol (SILVHIA) trial[J]. *Am J Hypertens*, 2004, 17(1): 8-13.
- [14] Gerhard T, Gong Y, Beitelshes AL, et al. Alpha-adducin polymorphism associated with increased risk of adverse cardiovascular outcomes: results from genetic substudy of the international verapamil SR-trandolapril Study (INVEST-GENES) [J]. *Am Heart J*, 2008, 156(2): 397-404.
- [15] Turner ST, Chapman AB, Schwartz GL, et al. Effects of endothelial nitric oxide synthase, alpha-adducin, and other candidate gene polymorphisms on blood pressure response to hydrochlorothiazide [J]. *Am J Hypertens*, 2003, 16(10): 834-849.
- [16] Sciarra MT, Stella P, Barlassina C, et al. ACE and alpha-adducin polymorphism as markers of individual response to diuretic therapy[J]. *Hypertension*, 2003, 41(3): 398-403.
- [17] Schelleman H, Klunzel OH, van Duijn CM, et al. Drug-gene interaction between the insertion/deletion polymorphism of the angiotensin-converting enzyme gene and anti-hypertensive therapy[J]. *Ann Pharmacother*, 2006, 40(2): 212-218.
- (收稿:2009-04-13 修回:2009-08-12)  
(本文编辑:丁媛媛)
- 
- (上接第 375 页)
- [7] Franklin SS, Wachtell K, Papademetriou V, et al. Cardiovascular morbidity and mortality in hypertensive patients with lower versus higher risk; a LIFE substudy [J]. *Hypertension*, 2005, 46(3): 492-499.
- [8] Okin PM, Devereux RB, Harris KE, et al. Regression of electrocardiographic left ventricular hypertrophy is associated with less hospitalization for heart failure in hypertensive patients [J]. *Ann Intern Med*, 2007, 147(5): 311-319.
- [9] Pedrazzini G, Santoro E, Latini R, et al. Causes of death in patients with acute myocardial infarction treated with angiotensin-converting enzyme inhibitors; findings from the Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell' Infarto (GISSI)-3 trial [J]. *Am Heart J*, 2008, 155(2): 388-394.
- [10] Buch P, Rasmussen S, Abildstrom SZ, et al. The long-term impact of the angiotensin-converting enzyme inhibitor trandolapril on mortality and hospital admissions in patients with left ventricular dysfunction after a myocardial infarction; follow-up to 12 years [J]. *Eur Heart J*, 2005, 26(2): 145-152.
- [11] Madrid AH, Escobar C, Rebollo JM, et al. Angiotensin receptor blocker as adjunctive therapy for rhythm control in atrial fibrillation: results of the irbesartan-amiodarone trial [J]. *Card Electrophysiol Rev*, 2003, 7(3): 243-246.
- [12] Yin Y, Dalal D, Liu Z, et al. Prospective randomized study comparing amiodarone vs. amiodarone plus losartan vs. amiodarone plus perindopril for the prevention of atrial fibrillation recurrence in patients with lone paroxysmal atrial fibrillation [J]. *Eur Heart J*, 2006, 27(15): 1841-1846.
- [13] Al Chekakie MO, Akar JG, Wang F, et al. The effects of statins and renin-angiotensin system blockers on atrial fibrillation recurrence following antral pulmonary vein isolation [J]. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 2007, 18(9): 942-946.
- [14] GISSI-AF Investigators, Disertori M, Latini R, et al. Valsartan for prevention of recurrent atrial fibrillation [J]. *N Engl J Med*, 2009, 360(16): 1606-1617.
- [15] Gillis AM. Angiotensin-receptor blockers for prevention of atrial fibrillation—a matter of timing or target? [J]. *N Engl J Med*, 2009, 360(16): 1669-1671.
- [16] Celik T, Iyisoy A. Angiotensin receptor blockers in the prevention of atrial fibrillation recurrence; need for a definitive trial [J]. *Int J Cardiol*, 2008, 127(2): 276-277.
- [17] Fuster V, Ryden LE, Cannom DS, et al. ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for the management of patients with atrial fibrillation: full text; a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2001 guidelines for the management of patients with atrial fibrillation) developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association and the Heart Rhythm Society [J]. *Europace*, 2006, 8(9): 651-745.
- [18] U. S. National Institutes of Health. Clinical Trials.gov [OL]. Available from, 2009, <http://clinicaltrials.gov/>. Accessed April 15.
- (收稿:2009-06-01 修回:2009-09-17)  
(本文编辑:朱 映)