

高血压药物相关基因的临床研究进展

刘美茹 杨光

(延边大学附属医院 吉林省延边州延吉市 133000)

【摘要】高血压一直是威胁人类身体健康的主要疾病之一。是心力衰竭、急性冠脉综合征、心律失常、脑梗死等心脑血管疾病的重要危险因素。《中国心血管健康与疾病报告2021》^[1]报告显示,2018年中国成人高血压患病率为27.5%,知晓率、治疗率分别为41.0%、34.9%,而控制率仅11.0%。全基因组关联研究(GWAS)证实,遗传因素不仅与高血压的发生有关,还与抗高血压药物治疗反应的个体差异有关^[2]。

【关键词】高血压;《中国心血管健康与疾病报告2021》;基因;抗高血压药物

Clinical research progress on hypertension drug-related genes

Liu Meiru Yang Guang

(Yanbian University Affiliated Hospital Yanji City, Yanbian Prefecture, Jilin Province 133000)

[Abstract] Hypertension has always been one of the main diseases threatening human health. It is an important risk factor for cardiovascular and cerebrovascular diseases such as heart failure, acute coronary syndrome, arrhythmia, and cerebral infarction. The 2021 China Cardiovascular Health and Disease Report [1] shows that in 2018, the prevalence of hypertension in Chinese adults was 27.5%, with awareness and treatment rates of 41.0% and 34.9%, respectively, while the control rate was only 11.0%. Genome wide association studies (GWAS) have confirmed that genetic factors are not only associated with the occurrence of hypertension, but also with individual differences in response to antihypertensive drug therapy [2].

[Key words] hypertension; China Cardiovascular Health and Disease Report 2021; Gene; Antihypertensive drugs

一、高血压药物相关基因概述

高血压药物基因检测是研究与各种药物有关的 RNA、DNA 基因的变化引起个体反应差异性的学科,主要研究包括编码药物代谢酶、药物转运体和作用靶点的基因多态性对药动学、药效学的影响,与药物的安全性、有效性和经济性相关^[3]。不同的人对降压药物的反应存在差异,部分原因与基因有关。通过基因监测,能了解患者对不同种类降压药的代谢和反应情况,从而选择最适合患者的药物和剂量,提高治疗效果,减少不良反应的发生。目前指南推荐包括β受体阻滞剂、钙离子通道阻滞剂(CCB)、利尿剂、血管紧张素转化酶抑制剂(ACEI)和血管紧张素Ⅱ受体阻滞剂(ARB)用于高血压患者的初始治疗^[4]。

二、常用高血压药物相关基因多态性

1、血管紧张素转化酶抑制剂(ACEI)、血管紧张素Ⅱ受体阻滞剂(ARB)药物相关基因

1.1、ACEI 和 ARB 是一类作用于肾素-血管紧张素-醛

固酮系统的降压药物。ACEI 可以阻断血管紧张素Ⅰ转化为血管紧张素Ⅱ,而 ARB 是选择性阻断血管紧张素Ⅱ与受体的结合,抑制血管收缩和醛固酮释放,产生降压效果。与 ACEI 类似。两者都可以扩张血管,降低血压。常用药物有卡托普利、依那普利等。

1.2、ACEI 药物相关的基因型是 ACE,ACE 基因存在插入/缺失(ID)多态性,根据研究结果可分为 II(插入纯合子)、ID(插入缺失杂合子)及 DD(缺失纯合子)三种基因型。DD 基因型个体的 ACE 活性较高,血浆中 AngⅡ水平也相对较高,对 ACEI 的降压反应可能更为敏感。而 II 基因型个体的 ACE 活性较低,使用 ACEI 时可能需要更大剂量才能达到相同的降压效果,且发生不良反应的概率更高^[5]。

1.3、细胞色素 P450 是人体内最丰富、种类最多的药物代谢酶,有研究证明其中的 CYP2C9 基因型多态性与 ARB 类药物代谢有主要关系^[6-7]。CYP2C9 主要由肝脏生成,约占肝脏中 P450 蛋白总量的 20%^[8]。其中 CYP2C9*1/*1(AA)野生纯合子对 ARB 类的药物代谢功能正常,而 CYP2C9*1/*3(AC)杂合子对 ARB 类药物的代谢功能略低,CYP2C9*3/*3(CC)突变纯合子为稀有基因型,对 ARB 类药物代谢功能

则较低^[9]。

1.4、AGTR1是血管紧张素II的特异性受体,激活AGTR1受体会导致血管收缩、水钠潴留等一系列导致高血压及心脑血管疾病的风险。AGTR1阻滞剂可以抑制AGTR1不良反应,从而减少血管紧张素II负面影响。这些药物通常用于治疗高血压的发生率。多项研究表明,靶向AGTR1可以降低心血管事件^[10]。

2、 β 受体阻滞剂药物相关基因

2.1、 β 受体阻滞剂是常用的治疗心血管疾病、高血压的药物,尚予淇等人的研究可以得出比索洛尔、美托洛尔在降压中均有明显的有效性^[11]。其主要通过竞争性地与 β 肾上腺素能受体结合,从而拮抗儿茶酚胺的作用,进而降低心率、心输出量以及肾素释放,最终达到降低血压的效果。它还具有改善心肌重构、减少心律失常发生等作用^[12]。与 β 受体阻滞剂有关的基因型包括ADRB1基因以及CYP2D6基因。

2.2、ADRB1代谢基因可以影响 β 受体阻滞剂作用靶点受体的敏感性,该位点突变可形成3种基因表型:野生型/不敏感型(Gly389Gly, GG)、杂合型/中间敏感型(Gly389Arg, GC)及突变型/敏感型(Arg389Arg, CC)^[13],其中突变型C等位基因导致的Arg389型受体可能会使肾上腺素受体对 β 受体阻滞剂类药物敏感性更高,在一定程度上影响药物的疗效^[14]。

2.3、CYP2D6基因是现在研究较多的一类药物代谢酶基因,代表药物有美托洛尔、卡维地洛等。人群中CYP2D6的活性表现为强代谢者、中间代谢者、弱代谢者和超强代谢者四态分布的现象^[15]。其中CYP2D6*10基因型最为常见,根据贺秀华等人的观察实验,可分为CC组(野生型, CYP2D6*1/*1)、CT组(杂合突变型, CYP2D6*1/*10)和TT组(纯合突变型, CYP2D6*10/*10)^[16]。

3、钙通道阻滞剂(CCB)药物相关基因

3.1、CCB是一类广泛用于临床的降压药物。该类药物可以抑制血管平滑肌细胞上钙离子通道,降低细胞内钙离子的浓度,影响钙离子在细胞内的传递和释放。从而达到松弛血管平滑肌,扩张血管并降低患者血压的功效^[17]。

3.2、CYP3A4是细胞色素P450家族中的重要成员之一,参与大约30~50%的已知药物的代谢,其基因型可分为AA、AG、GG三种,遗传多态性可导致产生具有改变催化特性的酶,这有助于某些药物代谢和改变药物间的相互作用,如硝苯地平^[18]。该基因型导致CCB类药物代谢酶活性下降,药物蓄积增多,导致引起心率及血压降低。对原发性高血压患者的控制及治疗有着一定的疗效^[19]。

4、利尿剂药物相关基因

4.1、利尿剂是治疗高血压的药物之一,可分为噻嗪类、袢利尿剂和保钾利尿剂。其机制主要是通过抑制肾小管对钠的重吸收,增加尿液中钠和水的排出,从而减少血容量,进而降低血压。不同类型的利尿剂作用于肾小管的不同部位,其对钠和水的重吸收抑制程度和方式有所差异。

4.2、NPPA基因也叫做心房钠尿肽前体A基因,首先在体内合成前ANP原(Prepro ANP),前ANP原经过加工修饰产生的多种活性肽中的钠尿肽前体(ANP),ANP广泛存在于人体的心血管系统和肾脏、肝脏、肺等多种器官中,其在心脏中含量最高,并起着调节血压的功能^[20]。

三、高血压基因指导用药的疗效

针对原发性高血压的患者用基因型指导用药较经验治疗效果更明显。刘继成等人研究表明^[21],基因型组患者较对照组患者的总体治疗效果更佳,基因组患者的治疗总有效率达到了97.5%,而对照组仅为77.5%。由此说明通过检测基因型可以更有效的达到治疗目的,也可以根据患者对药物的敏感性及其药物代谢进行个体化治疗。

四、高血压药物相关基因的临床应用前景及展望

高血压药物相关基因研究具有广阔的发展前景。随着基因检测技术的不断进步,如纳米孔测序技术、单分子测序技术等新型测序技术的出现,将使基因检测更加快速、准确、低成本,从而为大规模基因检测和临床应用提供可能。

参考文献:

[1]高血压合理用药指南(第2版)[J].中国医学前沿杂志(电子版),2017(07):33-131.

[2]易天骄;赵友云;.CYP3A5、CYP2C9、AGTR1基因多态性对单药治疗原发性高血压疗效的影响研究[J].国际检验医学杂志,2022(13):77-81.

[3]景林德;刘玉清;贾友宏;刘红;王文;马丽媛;黄建凤;李一石;.体质量指数和L型钙离子通道 $\alpha 1C$ 基因多态性对小

剂量氨氯地平降压疗效的交互作用[J].中华高血压杂志, 2012 (01): 70-75.

[4]刘嘉慧, 刘靖.《中国高血压防治指南(2024年修订版)》亮点、要点解读[J/OL].中国医学前沿杂志(电子版), 2025, (01): 1-5[2025-02-21].http://kns.cnki.net/kcms/detail/11.9298.R.20250106.0924.002.html.

[5]El Alami HD, Ghazal H, Abidi O, et al. Relationship between insertion/deletion (I/D) polymorphism of angiotensin converting enzyme (ACE) gene and susceptibility to type 2 diabetes mellitus in the Middle East and North Africa Region: a meta-analysis[J].Diabetes Metab Syndr, 2022, 16 (1): 102386.

[6]Babaoglu MO, Yasar U, Sandberg M, et al. CYP2C9 genetic variants and losartan oxidation in a Turkish population[J]. Eur J Clin Pharmacol, 2004, 60 (5):

[7]Hong XM, Zhang SC, Mao GY, et al. CYP2C9*3 allelic variant is associated with metabolism of irbesartan in Chinese population[J]. Eur J Clin Pharmacol, 2005, 61 (9): 627 - 634

[8]张晴.基于多重 PCR 靶向捕获测序技术的中国汉族人群 CYP2C9 基因多态性研究[D].北京协和医学院, 2023.DOI: 10.27648/d.cnki.gzxhu.2023.000406.

[9]杨萍.高血压药物基因组学血管紧张素相关靶点的基因分型[D].齐鲁工业大学, 2023.DOI: 10.27278/d.cnki.gsdqc.2023.000898.

[10]Sayed Murad HA, M Rafeeq M, Alqahtani SM, S Rajab B, Alghamdi S, J Almeahmadi S, Alam Q. AGTR1 拮抗剂的分子对接分析.生物信息.2023 年 3 月 31 日;19(3):284-289.doi: 10.6026/97320630019284.PMID: 37808379; PMCID: PMC10557450。

[11]尚予淇, 张志勇, 王惠铎, 等.选择性 β 1 受体阻滞剂治疗高血压的有效性与安全性 Meta 分析[J/OL].中国医院药学杂志, 1-12[2025-02-21].http://kns.cnki.net/kcms/detail/42.1204.R.20250116.1612.002.html.

[12]黄锡明. β 受体阻滞剂治疗慢性心力衰竭合并心房颤动的研究进展[J].医学理论与实践, 2024, 37 (23): 3983-3986.DOI: 10.19381/j.issn.1001-7585.2024.23.006.

[13]Ishida Y, Matsushita M, Yoneshiro T, et al. Genetic evidence for involvement of β 2-adrenergic receptor in brown adipose tissue thermogenesis in humans[J]. Int J Obes (Lond), 2024, 48 (8): 1110-1117.

[14]窦晓涛, 周倩, 郑曦, 等.ADRB1 基因多态性对比索洛尔疗效影响的 Meta 分析[J].临床合理用药, 2024, 17(27): 29-35.DOI: 10.15887/j.cnki.13-1389/r.2024.27.008.

[15]易珍奎, 李建容, 谭安军.538 例高血压患者的药物基因多态性与精准用药分析[J].中国处方药, 2024, 22 (01): 69-72.

[16]贺秀华, 翟华季, 贾亚丹, 等.CYP2D6 基因多态性对美托洛尔治疗急性心肌梗死的药效影响研究[J].临床医学工程, 2023, 30 (06): 757-758.

[17]罗屹.基于 RWD 的钙通道阻滞剂治疗高血压的临床有效性研究[D].电子科技大学, 2024.DOI: 10.27005/d.cnki.gdzku.2024.002987.

[18]CYP3A4 和 CYP3A5: 在临床药物代谢中的关键作用和遗传多态性的显著意义.同行 J.2024 年 12 月 5 日; 12: e18636.doi: 10.7717/peerj.18636. PMID: 39650550; PMCID: PMC11625447。

[19]肖梦娟.河南汉族人群基于 ACE、AGTR1、ADRB1、CYP2D6、CYP2C9、CYP3A5、NPPA、MTHFR 基因检测的抗高血压药个体化用药研究[D].河南大学, 2024.DOI: 10.27114/d.cnki.ghnau.2024.002726.

[20]王聪, 李娟.NPPA 基因多态性与相关易感疾病的研究进展[J].医学理论与实践, 2022, 35 (08): 1291-1292.DOI: 10.19381/j.issn.1001-7585.2022.08.009.

[21]刘继成.基因指导降压药物选择对高血压患者疗效以及 PI3K/AKT 信号通路的影响[J].医药论坛杂志, 2024, 45 (23): 2498-2502.DOI: 10.20159/j.cnki.jmf.2024.23.008.

项目名称: 吉林省卫生健康科技能力提升计划 2024 年度项目; 项目编号: 2024B003

作者简介: 刘美茹, 出生年月: 1998 年 2 月 5 日, 女, 汉族, 籍贯: 吉林省公主岭市, 学历: 硕士在读, 研究方向: 高血压。杨光, 女, 朝鲜族, 籍贯: 吉林省延吉市, 学历: 博士, 职称: 主任医师, 研究方向: 高血压。