

# 高血压药物相关基因位点多态性分布现状

汪晓媛

青海大学研究生院, 青海 西宁

收稿日期: 2023年7月26日; 录用日期: 2023年8月18日; 发布日期: 2023年8月25日

## 摘要

高血压是心脑血管病的首要危险因素。服用降压药物是目前控制高血压的最主要的措施, 然而个体间药物疗效差异性大。药物基因组学发现个体间相关基因位点分布存在多态性。现阶段在多个地区已开展降压药物相关代谢基因位点多态性检测并指导临床用药, 其疗效优于传统经验用药。因此, 本文旨在对该领域的相关进展进行综述, 为高血压药物治疗提供依据。

## 关键词

高血压, 药物基因组学, 基因位点多态性, 精准医疗

# Distribution of Polymorphisms of Drug-Related Gene Loci in Hypertension

Xiaoyuan Wang

Graduate School of Qinghai University, Xining Qinghai

Received: Jul. 26<sup>th</sup>, 2023; accepted: Aug. 18<sup>th</sup>, 2023; published: Aug. 25<sup>th</sup>, 2023

## Abstract

Hypertension is the primary risk factor for cardiovascular and cerebrovascular diseases. At present, taking antihypertensive drugs is the most important measure to control hypertension, but the drug effect varies greatly among individuals. Pharmacogenomics found polymorphism in the distribution of relevant loci among individuals. At present, polymorphism detection of metabolic gene loci related to antihypertensive drugs has been carried out in many areas to guide clinical drug use, and its efficacy is better than traditional empirical drugs. Therefore, this article aims to review the relevant progress in this field and provide basis for the drug treatment of hypertension.

## Keywords

Hypertension, Pharmacogenomics, Loci Polymorphism, Precision Medical

Copyright © 2023 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

## 1. 高血压基因组学

### 1.1. 概述

#### 1.1.1. 高血压

高血压(hypertension)是一组以体循环动脉压升高为主的心血管综合征,也是心血管病的首要危险因素。高血压的发病因素众多,其中遗传因素至关重要。家族遗传研究表明,血压(BP)个体间变异中,遗传率占 30%~50% [1] [2] [3] [4]。国内外学者将与高血压相关的敏感基因作为研究对象,研究发现与疾病相关的易感基因在个体内差异很大[5]。如黑人和高加索人群对  $\beta$ -阻滞剂的不同反应[6]。白种人美托洛尔相关基因 CYP2D6 代谢的功能等位基因频率为 71%,而非洲和亚洲血统的人则接近 50% [7]。

#### 1.1.2. 全基因组关联研究(Genome-Wide Association Studies, GWAS)

GWAS 涉及到测试大量个体 DNA 中的数十万个常见的遗传变异[8],并找到那些与特定性状或疾病相关的统计数字,将结果应用于深入了解表型的基本生物学,估计其遗传性,计算遗传相关性,进行临床风险预测,为药物开发提供信息,并推断风险因素和健康结果之间的潜在因果关系。

#### 1.1.3. 单核苷酸多态性(Single-Nucleotide Polymorphisms, SNPs)

它们是人群中最常见的自然发生的遗传变异类型。每个 SNP 代表人类基因组中的一个单碱基替换,人口频率大于 1% [8]。SNP 在整个基因组中大约每 1000 个核苷酸出现一次,这意味着每个人的基因组包含 400 到 500 万个 SNP。

#### 1.1.4. 全表型关联研究(Phenome-Wide Association Studies, PheWAS)

PheWAS 是一种无偏见的方法,用于测试一个特定的单核苷酸多态性(SNP)或遗传变异的组合在大群体中广泛的表型之间的关联[8]。PheWAS 的推断方向是从一个 SNP 到多个表型,而在 GWAS 中,则是从一个表型到多个 SNP。PheWAS 适合于促进 SNPs 和表型之间以及 SNPs 和多态性之间新关联的识别。PheWAS 已被提议通过阐明作用机制、确定替代适应症、预测药物不良事件和药物再利用的机会来加强药物开发。

## 1.2. 现阶段高血压基因组学的进展

### 1.2.1. GWAS 与 PheWAS

过去 15 余年,在基因分型和测序技术、分析方法和大规模合作的推动下,全基因组关联研究(GWAS)的多基因发现不断扩展[9]-[14]。目前,高血压的遗传结构包括 30 个以上的单基因罕见变体和 1500 个以上的单核苷酸变体,包括低频和常见变体,反映了影响血压和高血压的风险等位基因的连续谱。尽管单基因变异牵涉到因果关系的基因,阐明了底层机制,但普通变异的丰富性与连接因果关系途径的稀缺性形成对比。在全基因组关联研究(GWAS)中发现的与血压相关的大多数 SNP 是多向性的,并且被定位到

基因组的非编码区域,这使得功能定位具有挑战性[15]。在临床实践或转化研究中立即直接应用 GWAS 的结果看起来是不可行的。只有当 SNPs 能够与因果基因和途径联系起来,然后将其作为治疗干预的目标时, GWAS 的潜力才能得以实现。药物基因相互作用的药物基因组学研究可能为 GWAS 信号的早期临床翻译提供一条途径[15]。

### 1.2.2. 多基因风险评分(Polygenic Risk Scores)

原发性高血压受个体效应小的多种遗传变异的影响,因此通过计算代表个体总体遗传风险的指标来检查多种变异的聚合效应,从而进行有意义的风险预测。在过去的研究中认识到不满足全基因组关联的高度严格的显著性阈值的 SNPs 也可以预测疾病。数千到数百广泛的 SNPs 范围已被用于生成改进的遗传风险评分,称为多基因风险评分[16]。目前的多基因风险评分大多是在完全或主要是欧洲血统的人群中开发的。初步数据表明,多基因风险评分仍然可以区分其他种族的高风险和低风险群体[17],但评分表现不如欧洲血统人群,表明目前多基因评分可能无法更好地适用于其他血统人群。因此在非欧洲人群中建立大型 GWAS 项目,生成适用于不同血统人群的多基因风险评分不失为一种策略。

### 1.2.3. 高血压药物基因组学

药物基因组学研究发现,药物代谢酶和药物作用靶点基因多态性可通过影响药物的体内浓度和靶组织对药物的敏感性,导致药物反应性(包括药物的疗效和不良反应发生)的个体差异。遗传变异可能通过改变药物作用的基因、药物与基因相互作用机制的修饰以及药物转运体相关基因的多态性来调节药物反应。此外,药物代谢酶编码基因的遗传多态性以及参与代谢反应和复杂级联的多效基因也会影响药物反应[18][19]。国际抗高血压药物基因组学研究联盟(ICAPS)促进发现影响抗高血压药物反应的基因,其主要目标是推进药物基因组学的发现,这将为使用遗传信息指导抗高血压治疗决策提供明确的证据。通过 ICAPS,将有可能使用全基因组数据的荟萃分析方法,促进使用更大的样本量,应该能够确定可复制的遗传关联[20]。

## 2. 降压药物相关基因位点多态性分布现状及检测疗效

### 2.1. 降压药物相关代谢位点基因

现全球普遍应用五大类降压药控制高血压,分别为 $\beta$ 受体阻断剂、血管紧张素 II 受体拮抗剂(ARB)、血管紧张素转换酶抑制剂(ACEI)、利尿剂、钙离子拮抗剂(CCB)。降压药物疗效和不良反应存在个体差异,其主要与药物代谢酶和药物作用靶点的基因多态性相关。WHO 推荐的 5 类治疗高血压药物的 7 个相关基因,包括 $\beta$ 受体阻断剂相关基因 CYP2D6\*10、ADRB1 (1165G > C), ARB 相关基因 CYP2C9\*3、AGTR1 (1166A > C), ACEI 相关基因 ACE (I/D), 利尿剂相关基因 NPPA (T2238C)及 CCB 相关基因 CYP3A5\*3 [21]。现国内外研究表明,高血压相关药物基因代谢位点分布具有多态性。

### 2.2. 降压药物相关代谢位点基因多态性分布研究现状

#### 2.2.1. 正常人群与高血压人群

根据目前国内相关研究,高血压患者中降压药物相关代谢基因位点分布与正常人相比有差异。冯星等人[22]发现吉林满族地区满族健康人和高血压患者的基因位点分布存在差异。王申等人[23]发现就诊于北京大学航天中心医院的 1236 例高血压患者中沙坦类药物代谢酶 CYP2C9\*3 的 C 等位基因分布频率高于正常人群。重庆市永川区高血压患者的 ACEI 及 ARB 类药物的作用靶点基因与正常人群可能存在差异[24]。

#### 2.2.2. 高血压人群

我国安徽地区降压药物相关代谢基因位点分布与国外有明显差异。安徽汉族高血压患者血管紧张素

转换酶(ACE) I/I 基因型频率(43.0%)明显高于欧洲、美国 and 韩国(14.4%~22.6%), 而 D/D 基因型频率(12.7%)明显低于欧洲、美国 and 韩国(29.9%~36.5%)。血管紧张素 2 受体 1 (AGTR1) 1166A/A 基因型频率(87.0%)明显高于德国和澳大利亚(50.5%~59.0%), 而 1166A/C (12.7%)和 1166C/C (0.3%)基因型频率均明显低于德国和澳大利亚(33.0%~41.6%和 7.9%~8.0%) [25]。

在肥城地区 894 例高血压患者人群中发现, 汉族、哈萨克族、维吾尔族三个民族的高血压患者相比, CYP3A5\*3 基因多态性的分布频率有显著性差异( $P < 0.05$ ) [26], 提示 CYP3A5 基因存在民族差异性。吉林满族地区女性受试对象的高血压抗药相关基因多态性位点分布 CYP2D6\*10 的突变杂合子及 AGTR1 (1166A > C)突变纯合子同健康组比较有差异( $P < 0.05$ ) [22]。同样, 在安徽蚌埠地区[23], CYP2C9\*3 等位基因多态性和 CYP2D6\*10 等位基因多态性在男性和女性病人的分布差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。而在北京地区发现高血压人群中 CYP2C9\*3 的 C 等位基因分布频率在性别间无统计学差异( $P < 0.05$ ) [24]。同样的, 在肥城地区[27]及北京大学深圳医院住院的 582 例原发性高血压患者[28]中降压药物相关基因多态性分布在性别方面无明显差异。在年龄及地域方面(国内), 目前国内研究表明抗高血压药物相关代谢基因位点多态性分布无差异[24] [27] [28]。

### 2.3. 降压药物相关代谢基因位点多态性检测的应用疗效

目前已在国内多个地区行抗高血压药物相关基因代谢位点多态性检测。有关研究表明, 在基因检测指导下为高血压患者可提供个体化精准治疗, 治疗效果优于传统的经验用药治疗。呼伦贝尔地区[29]进行传统治疗和高血压基因检测后个体精准治疗后结果显示试验组血压达标率显著高于对照组, 且试验组的不良反应发生率明显低于对照组。李柳等人[30]研究表明高血压个体化用药基因检测能改善高血压患者疗效且高血压个体化用药基因检测可缩短高血压患者平均住院日。肖智林等人[31]通过对比分析基因导向调整降压药和循证医学导向调整降压药的降压疗效差异, 发现遵循药物基因检测结果调整降压药物, 在收缩压降低幅度方面优于经验用药。长沙地区[32]基因型指导组和临床经验指导组中, 组内治疗前和治疗后的比较显示, 舒张压(DBP)明显下降, 血压控制率明显上升。相应地, 基因型指导组的收缩压(SBP)的降低程度、血压控制率的提高程度以及 2 级和 3 级高血压患者的下降百分比都比临床经验指导组更明显。唐山地区[33]在基因指导下的精准治疗血压达标率及不良反应明显优于常规降压治疗。

## 4. 小结

根据现有国内外研究结果, 高血压患者降压药物相关代谢基因位点多态性分布在性别、民族间有不同的结论, 而在年龄、地域方面有相同的结论。但这些结论不一定代表全国的分布特征。很大程度上, 国内相关研究的样本量不够大, 覆盖的区域不够广泛, 纳入的高血压人群没有完全代表本地的人群, 且研究的民族单一, 样本量小, 因此不能完全定论。

研究结果和临床实践证实, 基于基因型的降压治疗更有效[34]。现阶段研究证明在基因检测指导下调整降压药物剂量与类型能更有效地提高降压达标率, 提高患者的服药依从性, 降低药品不良反应发生的风险, 提高治疗效率。从而为临床医师针对高血压患者个体筛选优化治疗方案、合理、规范、精准使用抗高血压药物及降低心血管事件的发生率提供依据。

综上所述, 高血压基因组学、药物基因组学及降压药物基因位点检测旨在推动精准医疗的发展道路, 更好地为人类健康服务。

## 参考文献

- [1] Hiltunen, T.P., Donner, K.M., Sarin, A.P., Saarela, J., Ripatti, S., Chapman, A.B., Gums, J.G., Gong, Y., Cooper-DeHoffff,

- R.M., Frau, F., *et al.* (2015) Pharmacogenomics of Hypertension: A Genome-Wide, Placebo-Controlled Cross-Over Study, Using Four Classes of Antihypertensive Drugs. *Journal of the American Heart Association*, **4**, e001521. <https://doi.org/10.1161/JAHA.114.001521>
- [2] Padmanabhan, S., Newton-Cheh, C. and Dominiczak, A. (2012) Genetic Basis of Blood Pressure and Hypertension. *Trends in Genetics*, **28**, 397-408. <https://doi.org/10.1016/j.tig.2012.04.001>
- [3] Ehret, G.B. and Caulfield, M.J. (2013) Genes for Blood Pressure: An Opportunity to Understand Hypertension. *European Heart Journal*, **34**, 951-961. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehs455>
- [4] Munroe, P.B., Barnes, M.R. and Caulfield, M.J. (2013) Advances in Blood Pressure Genomics. *Circulation Research*, **112**, 1365-1379. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.112.300387>
- [5] 刘力生, 吴兆苏, 王文, 等. 中国高血压防治指南 2018 年修订版[J]. 心脑血管病防治, 2019, 19(1): 6-49.
- [6] Yasar, Ü., Forslund-Bergengren, C., Tybring, G., *et al.* (2002) Pharmacokinetics of Losartan and Its Metabolite E-3174 in Relation to the CYP2C9 Genotype. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, **71**, 89-98. <https://doi.org/10.1067/mcp.2002.121216>
- [7] Yasar, Ü., Tybring, G., Hidestrand, M., *et al.* (2001) Role of CYP2C9 Polymorphism in Losartan Oxidation. *Drug Metabolism and Disposition*, **29**, 1051-1056.
- [8] Garimella, P.S., du Toit, C., Le, N.N. and Padmanabhan, S. (2023) A Genomic Deep Field View of Hypertension. *Kidney International*, **103**, 42-52. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2022.09.029>
- [9] Lifton, R.P., Gharavi, A.G. and Geller, D.S. (2001) Molecular Mechanisms of Human Hypertension. *Cell*, **104**, 545-556. [https://doi.org/10.1016/S0092-8674\(01\)00241-0](https://doi.org/10.1016/S0092-8674(01)00241-0)
- [10] Pazoki, R., Dehghan, A., Evangelou, E., *et al.* (2018) Genetic Predisposition to High Blood Pressure and Lifestyle Factors: Associations with Midlife Blood Pressure Levels and Cardiovascular Events. *Circulation*, **137**, 653-661. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.117.030898>
- [11] Giri, A., Hellwege, J.N., Keaton, J.M., *et al.* (2019) Trans-Ethnic Association Study of Blood Pressure Determinants in over 750, 000 Individuals. *Nature Genetics*, **51**, 51-62. <https://doi.org/10.1038/s41588-018-0303-9>
- [12] Surendran, P., Feofanova, E.V., Lahrouchi, N., *et al.* (2020) Discovery of Rare Variants Associated with Blood Pressure Regulation through Meta-Analysis of 1.3 Million Individuals. *Nature Genetics*, **52**, 1314-1332. <https://doi.org/10.1038/s41588-020-00713-x>
- [13] Sakaue, S., Kanai, M., Tanigawa, Y., *et al.* (2021) A Cross-Population Atlas of Genetic Associations for 220 Human Phenotypes. *Nature Genetics*, **53**, 1415-1424. <https://doi.org/10.1038/s41588-021-00931-x>
- [14] Backman, J.D., Li, A.H., Marcketta, A., *et al.* (2021) Exome Sequencing and Analysis of 454,787 UK Biobank Participants. *Nature*, **599**, 628-634. <https://doi.org/10.1038/s41586-021-04103-z>
- [15] Padmanabhan, S. and Dominiczak, A.F. (2021) Genomics of Hypertension: The Road to Precision Medicine. *Nature Reviews Cardiology*, **18**, 235-250. <https://doi.org/10.1038/s41569-020-00466-4>
- [16] Torkamani, A., Wineinger, N.E. and Topol, E.J. (2018) The Personal and Clinical Utility of Polygenic Risk Scores. *Nature Reviews Cardiology*, **19**, 581-590. <https://doi.org/10.1038/s41576-018-0018-x>
- [17] Loos, R.J. (2011) Genetics: Genome-Wide Risk Profiles—Will They Change Your Life (Style)? *Nature Reviews Endocrinology*, **7**, 252-254. <https://doi.org/10.1038/nrendo.2011.41>
- [18] Torrellas, C., Carril, J.C. and Cacabelos, R. (2014) Benefits of Pharmacogenetics in the Management of Hypertension. *Journal of Pharmacogenomics & Pharmacoproteomics*, **5**, Article ID: 1000126. <https://doi.org/10.4172/2153-0645.1000126>
- [19] Cacabelos, R. (2012) The Metabolomic Paradigm of Pharmacogenomics in Complex Disorders. *Metabolomics*, **2**, e119. <https://doi.org/10.4172/2153-0769.1000e119>
- [20] Cooper-DeHoff, R.M. and Johnson, J.A. (2016) Hypertension Pharmacogenomics: In Search of Personalized Treatment Approaches. *Nature Reviews Nephrology*, **12**, 110-122. <https://doi.org/10.1038/nrneph.2015.176>
- [21] Ye, Y., Kuhn, C., Kösters, M., *et al.* (2019) Anti  $\alpha$ -Enolase Antibody Is a Novel Autoimmune Biomarker for Unexplained Recurrent Miscarriages. *EBioMedicine*, **41**, 610-622. <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2019.02.027>
- [22] 冯星, 高超, 杨柏松, 康效嘉, 刘晓梅. 性别因素对吉林地区满族人抗高血压药物基因多态性的影响[J]. 中国地方病防治, 2020, 35(4): 480-482.
- [23] 孙思雨, 尚茂林. 蚌埠地区高血压病人药物基因多态性的分布[J]. 蚌埠医学院学报, 2022, 47(7): 912-916. <https://doi.org/10.13898/j.cnki.issn.1000-2200.2022.07.018>
- [24] 王申, 张舜华, 薛薇, 王鹏飞, 任格, 陈传军. 沙坦类药物代谢酶 CYP2C9 的基因遗传多态性在高血压患者中的分布特征[J]. 中国循证心血管医学杂志, 2021, 13(6): 712-715.

- [25] 易珍奎. 286 例高血压患者的抗高血压药物相关基因多态性分析[J]. 中国处方药, 2022, 20(4): 47-48.
- [26] 邓明影, 冯晓俊, 沈爱宗, 张蕾. 安徽地区高血压药物基因多态性分布与降压药个体化应用分析[J]. 中国医院药学杂志, 2022, 42(8): 827-831. <https://doi.org/10.13286/j.1001-5213.2022.08.12>
- [27] 陈盈, 杨晓燕, 张金山, 陈连华, 石红. 降压药物相关基因多态性在肥城地区高血压人群中的分布研究[J]. 心血管病防治知识, 2021, 11(33): 20-24.
- [28] 喻晶, 杨璐, 张舒琼, 王秋, 姜航. 7 个高血压药物相关基因的多态性在 582 例汉族高血压患者中的分布[J]. 国际检验医学杂志, 2021, 42(3): 325-328+333.
- [29] 高菊英, 刘丽宏, 万子睿, 李润堂, 田艳, 赵娜, 赵辉, 邓丽梅, 柴佳星, 王淑玲, 孙莉. 抗高血压药物基因多态性对呼伦贝尔地区三少数民族高血压患者个体化治疗方案的参考价值[J]. 中国药物应用与监测, 2022, 19(3): 145-149.
- [30] 李柳, 王亚茹, 张娣, 陈勤聪, 王明, 王硕. 高血压个体化用药基因检测在Ⅲ级高血压患者中的应用[J]. 昆明医科大学学报, 2022, 43(4): 112-117.
- [31] 肖智林, 楚志文, 杨梅, 谢秀梅, 陈美芳. 药物基因组学导向高血压个体化用药的临床研究[J]. 中国实用内科杂志, 2020, 40(10): 850-854. <https://doi.org/10.19538/j.nk2020100113>
- [32] Xiao, Z.-L., Yang, M., Chen, X.-B., Xie, X.-M. and Chen, M.-F. (2022) Personalized Antihypertensive Treatment Guided by Pharmacogenomics in China. *Cardiovascular Diagnosis and Therapy*, **12**, 635-645. <https://doi.org/10.21037/cdt-22-154>
- [33] 李晨瑜. 药物基因组学对唐山地区高血压人群降压疗效的影响[D]: [硕士学位论文]. 石家庄: 河北医科大学, 2022. <https://doi.org/10.27111/d.cnki.ghyku.2022.001056>
- [34] Beitelshes, A.L., Gong, Y., Wang, D., Schork, N.J., Cooper-Dehoff, R.M., Langae, T.Y., Shriver, M.D., Sadee, W., Knot, H.J., Pepine, C.J., *et al.* (2007) *KCNMB1* Genotype Influences Response to Verapamil SR and Adverse Outcomes in the International Verapamil SR/Trandolapril Study (INVEST). *Pharmacogenetics and Genomics*, **17**, 719-729. <https://doi.org/10.1097/FPC.0b013e32810f2e3c>