

# 原发性高血压治疗药物相关基因多态性的研究进展

王婷婷<sup>1</sup>, 赵玲莉<sup>2\*</sup>

<sup>1</sup>青海大学临床医学院, 青海 西宁

<sup>2</sup>青海大学附属医院检验科, 青海 西宁

收稿日期: 2023年12月15日; 录用日期: 2024年3月5日; 发布日期: 2024年3月12日

## 摘要

原发性高血压是由遗传和环境两大因素综合影响的结果, 这是一种由多个基因共同作用导致的遗传性疾病, 现今通过药物来控制血压是主要的治疗和降低相关并发症的策略。然而, 在临床实践中, 降压药物之间的个体差异非常常见, 这主要基于降血压药物代谢酶、受体及其他药物相关基因的突变差异。抗高血压药物基因多态性研究对于改进现有的药物和探索新的降压药物具有重要作用。本文对原发性高血压普遍的治疗药物相关基因多态性研究进展进行综述, 为后续基于个体差异的原发性高血压患者的治疗提供精准的理论基础。

## 关键词

原发性高血压, 高血压药物相关基因, 基因组学, 基因多态性

# Research Progress of Drug Related Gene Polymorphism for Essential Hypertension

Tingting Wang<sup>1</sup>, Lingli Zhao<sup>2</sup>

<sup>1</sup>School of Clinical Medicine, Qinghai University, Xining Qinghai

<sup>2</sup>The Affiliated Hospital of Qinghai University, Xining Qinghai

Received: Dec. 15<sup>th</sup>, 2023; accepted: Mar. 5<sup>th</sup>, 2024; published: Mar. 12<sup>th</sup>, 2024

## Abstract

Essential hypertension is a combination of genetic and environmental factors, which is a genetic disease caused by multiple genes. At present, controlling blood pressure through drugs is the main

treatment strategy and reducing related complications. However, in clinical practice, individual differences between blood pressure lowering drugs are very common, which is mainly based on differences in mutations of blood pressure lowering drug metabolizing enzymes, receptors and other drug-related genes. The study of gene polymorphism of antihypertensive drugs plays an important role in improving existing drugs and exploring new antihypertensive drugs. This article reviews the research progress of drug related gene polymorphism in the treatment of essential hypertension, which provides a theoretical basis for providing accurate treatment for essential hypertension patients according to individual differences.

## Keywords

Essential Hypertension, Hypertension Drug Related Gene, Genomics, Gene Polymorphism

Copyright © 2024 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. 引言

原发性高血压是一种较为常见的慢性心血管疾病, 由遗传和环境两大因素综合影响的结果, 根据相关研究显示全球高血压患病率有所增加, 约有 23.3% 的成年人患有高血压[1], 同时随着年龄的增加高血压患病率有逐年升高的趋势。高血压的发病会产生充血性心力衰竭、脑出血和肾功能衰竭等严重并发症[2], 尽管高血压知晓率、治疗率等有所改善, 但是情况仍然不容乐观。目前治疗高血压主要是通过服用降压药物来控制血压, 但是各类降压药物在体内发挥药效的作用具有显著的个体差异, 这主要是由于遗传因素的差异, 据统计 20%~50% 的高血压无法得到有效的控制[3]。基于基因组学研究, 实行基因导向个体化治疗高血压发挥着愈发重要的作用。本文通过分析影响降血压药物代谢酶相关基因、受体相关基因以及其他药物相关基因来研究原发性高血压治疗药物相关基因多态性。

## 2. 药物代谢酶相关基因多态性

### 2.1. CYP3A5

细胞色素 P450 3A5 (CYP3A5) 是 CYP3A 亚家族中的一种基因, 与血压调节有关, 可能作为高血压发生的潜在危险因素, CYP3A 在药物和其他物质代谢中发挥着重要作用[4]。CYP3A5 基因位于人类七号染色体上, 长约 31.8 kb。CYP3A5 基因在肝脏中的表达具有极大的个体和种群差异, 这与单核苷酸的多态性有着重要的关系, 单核苷酸的多态性主要是通过基因突变, 进而导致药物相关酶活性和数目发生改变, 使药物或其他物质代谢情况发生变化。CYP3A5 相关的等位基因有 CYP3A5\*6 和 CYP3A5\*3 等, 其中最关键的等位基因是 CYP3A5\*3, 它可以通过基因剪切突变生成突变纯合子, 从而使得人类体内代谢血药浓度升高。CYP3A5\*3 的基因频率由于不同祖先人群而有所差异, 欧洲人的等位基因频率最高(>90%) [5]。

钙离子通道阻断剂(CCB)降压药中氨氯地平较为常用, CCB 常作为 CYP3A5 基因作用的底物, 调查研究发现[6], 在原发性高血压病人体内, CYP3A5 基因的多样性会影响氨氯地平的药效作用及药物代谢情况。易天骄[7]等相关研究发现, 具有 CYP3A5\*1/\*3 基因型的原发性高血压病人应用 CCB 药物的效果优于\*1/\*1 的原发性高血压病人。研究表明 CYP3A5\*3/\*3 基因型的病人使用氨氯地平的降压效果远远高于含有 CYP3A5\*1 基因的原发性高血压病人。因此, CYP3A5\*3 基因的多态性可以成为原发性高血

压病人选择氨氯地平作为降压药物的参考标准。

## 2.2. CYP2D6

细胞色素 P450 2D6 即(CYP2D6)是一种十分关键的药物基因,参与到大约 20%常用药物的代谢过程中。CYP2D6 具有较高的多态性,包括单核苷酸多态性、小插入/缺失和较大的结构变异[8],基因变异的频率与种族和人群有关,这表明了 CYP2D6 的药物代谢酶功能。CYP2D6\*10 是 CYP2D6 中较为常见的基因类型,突变的等位基因 CYP2D6\*10 与野生型等位基因相比发生了部分变异,使得形成较不稳定的代谢蛋白酶。

美托洛尔是一种较为普遍的降压药,首都医科大学的刘泽[9]等人通过研究发现,影响美托洛尔药物代谢的主要因素就是 CYP2D6 基因多样性,他们通过研究不同 CYP2D6 基因型的对象分析美托洛尔的药代动力学数据得出 CYP2D6\*10 能够显著减缓美托洛尔在人类体内的代谢速率且 CYP2D6\*10/\*10 对美托洛尔药物代谢影响比 CYP2D6\*10/\*2 产生的影响更明显,这表明 CYP2D6\*10 突变纯合子基因类型比突变杂合子产生更强的作用,表现出基因剂量一致效应。因此,在为原发性高血压患者制定服用剂量方案前,可以进行基因型的测定,根据高血压患者基因类型确定美托洛尔大概药代速率,从而确定服用剂量。

## 2.3. CYP2C9

细胞色素氧化酶 P450 2C9 (CYP2C9)是细胞色素 CYP450 基因家族中的一种重要亚族基因,CYP1、2、3 亚家族在 80%的药物代谢中都发挥重要作用[10],其中包括氯沙坦、厄贝沙坦、格列苯脲等。CYP2C9 基因酶蛋白的活性发生变化是很多药物治疗个体及种族差异的重要指标。CYP2C9 基因显示有多态性,包括 CYP2C9\*2 和 CYP2C9\*3 等突变类型,CYP2C9\*1 基因为野生型。在中国汉族高血压中主要的突变类型为 CYP2C9\*3,突变频率为 3.49% [11],虽然频率不高,但基因发生突变会引起相应的酶蛋白结构及功能发生改变,从而药物代谢过程会产生极大的个体差异。根据 Dong [12]等人研究发现,含有 CYP2C9\*3 基因的病人与携带 CYP2C9\*1 基因的病人相比,服用氯沙坦药物后,收缩压和舒张压显著降低,因此应该根据基因型确定服药剂量及次数,减少不良反应。

## 3. 受体相关基因多态性

$\beta$ 1 肾上腺素受体是 G 蛋白耦连受体的一种,是作为促进心肌细胞表达的一种肾上腺素受体,ADRB1 的突变是  $\beta$ 1 肾上腺素受体抗体基因多态性中最主要的突变类型,74.14%汉族高血压患者的 ADRB1 发生突变[13]。沈娟琴[14]等人通过研究发现,基因型不同的高血压病人在服用美托洛尔进行降压治疗以后,血压下降的效果不同,其中 C 等位基因携带者的效果比 G 等位基因携带者的效果更显著。Chen [15]等人通过研究 EH 人群中 ADRB1 基因多态性的频率发现,纯合子型高血压患者与杂合子患者相比,对美托洛尔表现出更好的反应。

## 4. 利尿剂相关基因多态性

利钠肽是一类依靠心肌细胞产生的激素,A 型利钠肽(ANP)具有调节血管张力和血压的作用。有研究表明,NPPA 基因突变会影响 ANP 受体蛋白的活性,NPPA T2238C 基因中 CC 型的病人利尿剂氯噻酮的使用效果强于 TC 型和 TT 型,但 TT 型使用氨氯地平的效果更好,说明 NPPA 基因对高血压患者的降压药使用效果有影响[16]。

## 5. 血管紧张素转化酶(ACE)相关基因多态性

血管紧张素转化酶,即 ACE,它是在肾素-血管紧张素转化系统中发挥重要作用的酶,通过促进血管紧张素 I 转变为血管紧张素 II [17],获得收缩血管的功能活性,进而调节人体血压。刘钢[18]通过调查

ACE 基因多态性与纳西族高血压的关系, 发现 ACE 基因 I/D 中 D 等位基因是高血压患者发病的关键。同时 LIU 等人[19]通过研究发现, ACE 基因 D 等位基因与原发性高血压有着较密切的关联, 这一结论在亚洲人群、混合人群和高加索等人群的亚组分析中得以证实。

## 6. 总结

随着基因组学不断发展, 原发性高血压治疗药物相关基因的多态性对药效的影响正在不断被深入挖掘, 通过药物基因组学, 我们能够明确个体对药物的反应和遗传变异之间的联系。通过进行降压药物基因多态性的研究, 根据高血压病人不同的基因型选择合适的用药剂量及频率, 减少不良反应, 发挥药物最大疗效, 为高血压患者制定个体化的精准治疗打下坚实的基础。

## 参考文献

- [1] Tu, J.F., Wang, L.Q., Liu, J.H., *et al.* (2021) Home-Based Transcutaneous Electrical Acupoint Stimulation for Hypertension: A Randomized Controlled Pilot Trial. *Hypertension Research*, **44**, 1300. <https://doi.org/10.1038/s41440-021-00702-5>
- [2] 郑莉凡, 张振玉, 王秀芹. 动态心电图 P 波离散度和 Tp-e 间期联合血压变异性对原发性高血压患者室性心律失常易感性的预测效能[J]. 中国心血管病研究, 2023, 21(6): 538-543.
- [3] 张彦伟, 陈明远, 赵俊康. 山西省高血压病人降压药物相关基因多态性分布[J]. 护理研究, 2023, 37(9): 1656-1658.
- [4] Liu, J., Feng, D., Kan, X., *et al.* (2021) Polymorphisms in the CYP3A5 Gene Significantly Affect the Pharmacokinetics of Sirolimus after Kidney Transplantation. *Pharmacogenomics*, **22**, 903-912. <https://doi.org/10.2217/pgs-2021-0083>
- [5] Galaviz-Hernández, C., Lalalde-Ramos, B.P., Lares-Assef, I., *et al.* (2020) Influence of Genetic Admixture Components on CYP3A5\*3 Allele-Associated Hypertension in Amerindian Populations from Northwest Mexico. *Frontiers in Pharmacology*, **11**, 638. <https://doi.org/10.3389/fphar.2020.00638>
- [6] Liang, H., Zhang, X., Ma, Z., *et al.* (2021) Association of CYP3A5 Gene Polymorphisms and Amlodipine-Induced Peripheral Edema in Chinese Han Patients with Essential Hypertension. *Pharmacogenomics and Personalized Medicine*, **14**, 189-197. <https://doi.org/10.2147/PGPM.S291277>
- [7] 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, 43(13): 1607-1611.
- [8] Chan, S.W., Chu, T.T.W., Ho, C.S., Kong, A.P.S., Tomlinson, B. and Zeng, W. (2021) Influence of CYP2D6 and CYP3A5 Polymorphisms on the Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Bisoprolol in Hypertensive Chinese Patients. *Frontiers in Medicine (Lausanne)*, **8**, 683498. <https://doi.org/10.3389/fmed.2021.683498>
- [9] 刘泽, 郝言, 张薇, 等. 肾上腺素 β 受体基因、G 蛋白基因和 CYP2D6 基因多态性对美托洛尔导致脂代谢异常的影响[J]. 中国医院用药评价与分析, 2023, 23(6): 693-695+700.
- [10] 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]: [博士学位论文]. 北京: 北京协和医学院, 2023.
- [11] Chen, K., Xiao, P., Li, G., Wang, C. and Yang, C. (2021) Distributive Characteristics of the CYP2C9 and AGTR1 genetic Polymorphisms in Han Chinese Hypertensive Patients: A Retrospective Study. *BMC Cardiovascular Disorders*, **21**, 73. <https://doi.org/10.1186/s12872-021-01895-w>
- [12] Dong, H., Wang, F.Z., Shi, K., *et al.* (2021) Association of Cytochrome P450 2C9\*3 and Angiotensin II Receptor 1 (1166A>C) Gene Polymorphisms with the Antihypertensive Effect of Irbesartan. *American Journal of Hypertension*, **34**, 121. <https://doi.org/10.1093/ajh/hpaa134>
- [13] 喻晶, 杨璐, 张舒琼. 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.
- [14] 沈鹏琴, 王林, 徐少坤, 等. ADRB\_1 基因多态性对高血压患者美托洛尔缓释片疗效的影响[J]. 心电与循环, 2023, 42(2): 145-148.
- [15] Chen, L., Xiao, T., Chen, L., Xie, S., Deng, M. and Wu, D. (2018) The Association of ADRB1 and CYP2D6 Polymorphisms with Antihypertensive Effects and Analysis of Their Contribution to Hypertension Risk. *The American Journal of the Medical Sciences*, **355**, 235-239. <https://doi.org/10.1016/j.amjms.2017.11.002>

- [16] Wang, Z., Hou, J., Zheng, H., *et al.* (2023) Genetic and Phenotypic Frequency Distribution of ACE, ADRB1, AGTR1, CYP2C9\*3, CYP2D6\*10, CYP3A5\*3, NPPA and Factors Associated with Hypertension in Chinese Han hypertensive patients. *Medicine (Baltimore)*, **102**, e33206. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000033206>
- [17] Goswami, K.V. (2022) Angiotensin Converting Enzyme (ACE). *Clinica Chimica Acta*, **524**, 113-122. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2021.10.029>
- [18] 刘钢. ACE 基因 I/D 多态性与云南纳西族人群高原低氧适应、高血压及血脂异常的相关性研究[D]: [硕士学位论文]. 大理: 大理大学, 2023.
- [19] Liu, M., Yi, J. and Tang, W. (2021) Association between Angiotensin Converting Enzyme Gene Polymorphism and Essential Hypertension: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of the Renin-Angiotensin-Aldosterone System*, **22**, 1470320321995074. <https://doi.org/10.1177/1470320321995074>