

# 西安地区 306 例原发性高血压患者与降压药物相关的基因多态性分布特征分析

张 愉<sup>a</sup>, 吕尚军<sup>b</sup>, 权青云<sup>a</sup>, 王小艳<sup>a</sup>, 张晓杰<sup>a</sup>, 谈 昀<sup>c</sup>

(武警陕西省总队医院 a. 老干部病区; b. 烧伤整形门诊; c. 检验与病理科, 西安 710054)

**摘要:** 目的 分析西安地区原发性高血压 (essential hypertension, EH) 人群中 9 个高血压药物相关基因的多态性分布特征, 为个性化治疗提供客观依据。方法 选择 2022 年 1 月~2023 年 12 月, 在武警陕西省总队医院就诊的 306 例 EH 患者作为研究对象, 采用 PCR-熔解曲线法检测 9 个高血压药物相关基因的多态性, 分析其基因型及等位基因位点分布频率, 并比较不同性别、年龄、高血压分级组患者基因多态性的相关情况。结果 在 306 例患者中, 各基因分布频率符合 Hardy Weinberg 平衡 ( $\chi^2=0.153\sim2.941$ , 均  $P>0.05$ )。各基因位点突变率: SLCO1B1 c.388A>G 为 77.29%, ADRB1 c.1165G>C 为 73.20%, MTHFR C677T 为 56.54%, ADD1 c.1378G>T 为 48.37%, CYP2D6 c.100C>T 为 50.82%, ACE I/D 为 35.13%, CYP3A5 c.806-4288C>T 为 29.41%, SLCO1B1 c.521T>C 为 11.76%, AGTR1 c.1166A>C 为 7.68%, CYP2C9 c.1075A>C 为 3.43%, CYP2C9 c.403C>T 无突变。在不同性别患者之间比较发现: 男性组 SLCO1B1 c.388A>G 基因型及等位基因突变率高于女性组 ( $\chi^2=5.221, 8.237$ ); 女性组 CYP2D6 c.100C>T 基因型及等位基因突变率高于男性组 ( $\chi^2=5.093, 9.661$ ); 男性组 ACE I/D 等位基因型突变率高于女性组 ( $\chi^2=6.118, 8.022$ ), 差异具有统计学意义 (均  $P<0.05$ )。老年组和中青年组间比较发现, 中青年组 CYP2C9 c.1075A>C, SLCO1B1 c.388A>G, CYP2D6 c.100C>T 基因型与等位基因突变率均高于老年组, 差异具有统计学意义 ( $\chi^2=11.683, 10.243; 9.003, 9.803; 10.617, 9.931$ , 均  $P<0.05$ )。其余基因型及等位基因在不同性别及年龄组间比较, 差异无统计学意义 ( $\chi^2=1.321\sim7.733$ , 均  $P>0.05$ )。不同高血压分级组之间各基因型及等位基因突变频率比较, 差异无统计学意义 ( $\chi^2=1.031\sim5.198$ , 均  $P>0.05$ )。结论 西安地区抗高血压药物相关基因多态性分布与 EH 患者性别、年龄有关, 降压药物基因型检测对于 EH 患者的个性化用药治疗具有重要指导意义。

**关键词:** 原发性高血压; 基因型; 基因多态性; 西安地区

中图分类号: R544.11; Q786 文献标识码: A 文章编号: 1671-7414 (2024) 03-090-08

doi:10.3969/j.issn.1671-7414.2024.03.015

## Analysis of the Distribution Characteristics of Gene Polymorphism Related to Antihypertensive Drugs in 306 Patients with Essential Hypertension in Xi'an Area

ZHANG Yu<sup>a</sup>, LÜ Shangjun<sup>b</sup>, QUAN Qingyun<sup>a</sup>, WANG Xiaoyan<sup>a</sup>, ZHANG Xiaojie<sup>a</sup>, TAN Yun<sup>c</sup>

( a. Wards for Officers; b. Burn Plastic Surgery Clinic; c. Department of Laboratory and Pathology, Hospital of Shaanxi Armed Police Corps, Xi'an 710054, China )

**Abstract: Objective** To analyze the distribution characteristics of 9 hypertension drug related gene polymorphisms in the population of essential hypertension (EH) in Xi'an area, providing an objective basis for personalized treatment. **Methods** A total of 306 EH patients who visited the Shaanxi Provincial Armed Police Force Hospital from January 2022 to December 2023 were selected as the research subjects. The PCR melting curve method was used to detect 9 hypertension drug related gene polymorphisms, their genotype and allele distribution frequency were analyzed, and the correlations of gene polymorphism among patients of different genders, ages, and hypertension grading groups were compared. **Results** Among 306 patients, the distribution frequencies of each gene were consistent with Hardy Weinberg equilibrium ( $\chi^2=0.153\sim2.941$ , all  $P>0.05$ ). Mutation rates of various gene were as follows: SLCO1B1 c.388A>G, ADRB1 c.1165G>C, MTHFR C677T, ADD1 c.1378G>T, CYP2D6 c.100C>T, ACE I/D, CYP3A5 c.806-4288C>T, SLCO1B1 c.521T>C, AGTR1 c.1166A>C and CYP2C9 c.1075A>C were 77.29%, 73.20%, 56.54%, 48.37%, 50.82%, 35.13%, 29.41%, 11.76%, 7.68% and 3.43%, respectively, and CYP2C9 c.403C>T

作者简介: 张愉 (1977-), 女, 学士, 主治医师, 研究方向: 老年病学, E-mail: 1583094500@qq.com。

通讯作者: 谈昀 (1972-), 女, 学士, 主任技师, 研究方向: 临床化学及分子生物学研究, E-mail: 1522895942@qq.com。

had no mutation. Comparing with patients of different genders, the mutation rate of SLCO1B1 c.388A>G genotype and allele mutations in male group were higher than those in the female group ( $\chi^2=5.221, 8.237$ ), the mutation rate of CYP2D6 c.100C>T genotype and allele in the female group were higher than those in the male group ( $\chi^2=5.093, 9.661$ ), the mutation rate of ACE I/D allele in the male group was higher than that in the female group ( $\chi^2=6.118, 8.032$ ), with significant differences (all  $P<0.05$ ). The mutation rates of CYP2C9 c.1075A>C, SLCO1B1 c.388A>G, CYP2D6 c.100C>T genotypes and alleles in the middle-aged and young age group were higher than those in the elderly group, and the differences were statistically significant ( $\chi^2=11.683, 10.243; 9.003, 9.803; 10.617, 9.931$ , all  $P<0.05$ ). There was no significant difference in the comparison of other genotypes and alleles among different gender and age groups and in the frequency of genotype and allele mutations among different hypertension grading groups ( $\chi^2=1.321\sim 7.733, 1.031\sim 5.198$ , all  $P>0.05$ ). **Conclusion** The distribution of gene polymorphisms related to antihypertensive drugs in the Xi'an area was related to the gender and age of EH patients. Thus, the genotype testing of antihypertensive drugs may have important guiding significance for personalized medication treatment of EH patients.

**Keywords:** essential hypertension; genotype; gene polymorphism; Xi'an area

2019年全球疾病负担报告<sup>[1]</sup>显示, 归因于全球死亡的首要危险因素是收缩压升高, 导致1080万人死亡。我国国家心血管病中心发布的《中国心血管健康与疾病报告2020》<sup>[2]</sup>显示, 我国 $\geq 18$ 岁成人高血压患病人数为2.45亿人, 患病率高达27.9%。血压持续增高可引起心脏、脑血管、肾脏等靶器官的损害, 这些损害与醛固酮增多、细胞因子分泌异常及基因多态性有关<sup>[3]</sup>。目前口服降压药物是治疗原发性高血压(essential hypertension, EH)最主要的方法, 研究表明相同降压药的疗效在不同患者间存在明显差异, 可能与药物相关的基因位点多态性可改变药物代谢酶活性和影响药物作用靶点而导致个体差异<sup>[4]</sup>有关。通过检测降压药物相关基因的多态性, 可指导医师为患者选择符合个体需求的药物和合理的给药剂量。目前西北地区对于降压药物相关基因多态性分布的研究较少, 本研究拟分析西安地区EH患者9种降压药物相关基因分布特征, 为该地区EH患者个体化用药指导提供理论依据。

## 1 材料与方法

**1.1 研究对象** 选择2022年1月~2023年12月在武警陕西省总队医院就诊的306例EH患者作为研究对象, 其中男性202例, 女性104例; 年龄23~88( $60.03 \pm 18.26$ )岁, 根据年龄将患者分为老年组(年龄 $\geq 60$ 岁,  $n=89$ )、中青年组(年龄 $<60$ 岁,  $n=217$ ); 根据高血压等级将患者分为高血压1级组[收缩压(SBP)140~159/舒张压(DBP)90~99 mmHg]85例, 高血压2级组(SBP160~179/DBP100~109 mmHg)51例, 高血压3级组(SBP/DBP $\geq 180/110$  mmHg)170例。

**患者纳入标准:** 患者年龄 $\geq 18$ 岁, 依据2018年修订的《中国高血压防治指南》标准<sup>[5]</sup>: 静息状态下非同日测量三次血压, SBP $\geq 140$  mmHg和(或)DBP $\geq 90$  mmHg。排除标准: ①急性心脑血管事件发生3个月内、并发有严重心脏疾病、严重肝肾疾

病患者; ②继发性高血压(原发性醛固酮增多症、嗜铬细胞瘤等); ③肿瘤、血液病等可导致继发性改变的疾病及并发其他严重疾病者; ④妊娠或哺乳期妇女。本研究病例均取得患者知情同意, 并签署知情同意书, 遵循赫尔辛基宣言。本研究经过医院医学伦理委员会审核通过。

**1.2 仪器与试剂** 检测仪器主要包括全自动核酸提取仪(西安天隆科技有限公司, NP968-C), 荧光定量PCR扩增仪(杭州博日科技股份有限公司, FDQ-96C), 飞行时间质谱仪(浙江迪谱诊断技术有限公司, DP-TOP), 低温高速离心机(湖南湘仪)。检测试剂主要包括核酸提取试剂(西安天隆科技有限公司, 全血基因组DNA提取试剂盒), DNA检测试剂(Thermo Fisher公司, NanoDrop One DNA检测试剂盒), 质谱检测试剂(浙江迪谱诊断技术有限公司, 高血压药物基因多态性检测试剂)。

## 1.3 方法

**1.3.1 标本采集:** 采集患者空腹状态下抗凝血2ml(EDTA抗凝), 反复混匀, 离心10min后分离血浆待检。

**1.3.2 基因组DNA提取:** 采用NP968-C型全自动核酸提取仪和全血基因组DNA提取试剂盒提取基因组DNA, 同时用NanoDrop One DNA检测试剂盒检测DNA水平, IDNA $\geq 10$  pg/pl的标本, 贮存于 $-20^\circ\text{C}$ 冰箱待测。

**1.3.3 基因多态性检测:** 采用DP-TOP飞行时间质谱仪及其配套的高血压药物基因多态性检测试剂, 采用PCR-熔解曲线法检测基因多态性, 实验严格按照说明书进行操作, 检测9个高血压药物相关基因的多态性, 分析其基因型和等位基因频率分布。基因检测主要包括: AGTR1, CYP2C9, SLCO1B1, ACE, CYP2D6, ADRB1, CYP3A5, ADD1, MTHFR。

**1.4 统计学分析** 使用SPSS21.0软件进行统计学分析, 采用 $n(\%)$ 表示计数资料, 基因型及基因频



率分布的组间比较行 $\chi^2$ 检验。 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 EH患者9种降压药物相关基因多态性频率分布情况 见表1。根据Hardy-Weinberg平衡吻合度检验结果,在306例患者中,9种高血压药物相关基因型频率及等位基因频率分布处于遗传平衡状态(均 $P > 0.05$ )。各等位基因位点突变率

分别为:SLCO1B1 c.388A>G为77.29%,ADRB1 c.1165G>C为73.20%,MTHFR C677T为56.54%,ADDI c.1378G>T为48.37%,CYP2D6 c.100C>T为50.82%,ACE I / D为35.13%,CYP3A5 c.806-4288C>T为29.41%,SLCO1B1 c.521T>C为11.76%,AGTR1 c.1166A>C为7.68%,CYP2C9 c.1075A>C为3.43%,CYP2C9 c.403C>T无突变。

表1 EH患者降压药物相关基因多态性频率分布 [n=306,n(%)]

基因位点	基因型			等位基因频率		$\chi^2$	Hardy-Weinberg 检验P值
	WW	WM	MM	W	M		
AGTR1	c.1166A>C	259(84.64)	47(15.36)	0(0.00)	565(92.32)	47(7.68)	0.329
CYP2C9	c.403C>T	306(100.00)	0(0.00)	0(0.00)	612(100.00)	0(0.00)	>0.999
CYP2C9	c.1075A>C	285(93.14)	21(6.86)	0(0.00)	591(96.57)	21(3.43)	0.305
SLCO1B1	c.521T>C	238(77.78)	64(20.91)	4(1.31)	540(88.24)	72(11.76)	0.394
SLCO1B1	c.388A>G	19(6.21)	101(33.01)	186(60.78)	139(22.71)	473(77.29)	0.582
ACE	I/D	134(43.79)	129(42.16)	43(14.05)	397(64.87)	215(35.13)	0.227
CYP2D6	c.100C>T	83(27.12)	135(44.12)	88(28.76)	301(49.18)	311(50.82)	2.941
ADRB1	c.1165G>C	13(4.25)	138(45.10)	155(50.6)	164(26.80)	448(73.20)	0.336
CYP3A5	c.806-4288C>T	156(50.98)	120(39.22)	30(9.80)	432(70.59)	180(29.41)	2.048
ADDI	c.1378G>T	71(23.20)	174(56.86)	61(19.94)	316(51.63)	296(48.37)	2.657
MTHFR	C677T	62(20.26)	142(46.41)	102(33.33)	266(43.46)	346(56.54)	1.163

注:W为野生型基因,M为突变型基因;WW为野生型纯合子,WM为突变型杂合子,MM为突变型纯合子。

2.2 不同性别组间降压药物相关基因频率分布比较 见表2。性别间比较结果发现:男性组SLCO1B1 c.388A>G基因型及等位基因突变率高于女性组;女性组CYP2D6 c.100C>T基因型及等位基因突变率高于男性组;男性组ACE I/D等位基因型突变率高于女性组,差异具有统计学意义(均 $P < 0.05$ );其余基因型及等位基因比较差异无统计学意义(均 $P > 0.05$ )。

2.3 不同年龄组间降压药物相关基因频率分布比较 见表3。老年组和中青年组间比较发现,中青年组CYP2C9 c.1075A>C,SLCO1B1c.388A>G,CYP2D6 c.100C>T基因型与等位基因突变率均高于老年组,差异具有统计学意义(均 $P < 0.05$ )。其余基因的分布频率两组比较差异无统计学意义(均 $P > 0.05$ )。

2.4 不同高血压分级组间降压药物相关基因频率分布比较 见表4。不同高血压分级组间降压药物相关基因型频率及等位基因频率分布比较,差异无统计学意义(均 $P > 0.05$ )。

3 讨论

随着我国经济社会飞速发展,传统经验式用药模式已经不能满足患者要求,而追求精准模式的高血压个性化用药指导基因检测技术应运而生,通过检测AGTR1,CYP2C9,SLCO1B1,ACE,CYP2D6,ADRB1,CYP3A5,ADDI和MTHFR等基因了解血管紧张素II受体拮抗剂(angiotensin II receptor antagonist,ARB)、血管紧张素转换酶抑制剂(angiotensin converting enzyme inhibitor,ACEI)、 $\beta$ 1-受体阻滞剂( $\beta$ 1 adrenergic receptor antibody, $\beta$ 1-AR)、钙通道阻滞剂(calcium channel blocker,CCB)及利尿剂、叶酸在不同个体间受体及药物代谢酶的活性差异,指导临床个性化合理用药。本研究结果与任凌雁等<sup>[4]</sup>报道的贵州地区数据比较存在明显差异,与冯淳等<sup>[6]</sup>人报道的本省宝鸡地区相关数据相似。说明不同地区人群由于地域、种族、遗传等因素影响降压药物相关基因突变存在差异。

表 2 不同性别组间降压药物相关基因频率分布 [n(%)]

基因位点		基因型	男性 (n=205)	女性 (n=101)	$\chi^2$	P	等位 基因	男性 (n=205)	女性 (n=101)	$\chi^2$	P
AGTR1	c.1166A>C	AA	180(87.80)	79(78.22)	2.225	0.302	A	385(93.90)	180(89.11)	2.141	0.336
		AC	25(12.20)	22(21.78)			C	25(6.10)	22(10.89)		
		CC	0(0.00)	0(0.00)							
CYP2C9	c.403C>T	CC	205(100.00)	101(100.00)	1.109	0.999	C	410(100.00)	202(100.00)	1.002	0.913
		CT	0(0.00)	0(0.00)			T	0(0.00)	0(0.00)		
		TT	0(0.00)	0(0.00)							
CYP2C9	c.1075A>C	AA	191(93.17)	94(93.07)	1.008	0.914	A	396(96.59)	195(96.53)	0.304	0.554
		AC	14(6.83)	7(6.93)			C	14(3.41)	7(3.47)		
		CC	0(0.00)	0(0.00)							
SLCO1B1	c.521T>C	TT	155(75.61)	83(82.18)	3.061	0.170	T	357(87.07)	183(90.59)	4.665	0.098
		TC	47(22.93)	17(16.83)			C	53(12.93)	19(9.41)		
		CC	3(1.46)	1(0.99)							
SLCO1B1	C.388A>G	AA	11(5.37)	8(7.92)	5.221	0.039	A	81(19.26)	58(28.71)	8.237	0.016
		AG	59(28.78)	42(41.58)			G	329(80.24)	144(71.29)		
		GG	135(65.85)	51(50.50)							
ACE	I/D	II	79(38.54)	55(54.46)	6.118	0.056	I	247(60.24)	150(74.26)	8.022	0.018
		ID	89(43.41)	40(39.60)			D	163(39.76)	52(25.74)		
		DD	37(18.05)	6(5.94)							
CYP2D6	c.100C>T	CC	63(30.73)	20(19.80)	5.093	0.041	C	220(53.66)	81(40.10)	9.661	0.008
		CT	94(45.85)	41(40.59)			T	190(46.34)	121(59.90)		
		TT	48(23.42)	40(39.61)							
ADRB1	c.1165G>C	GG	11(5.37)	2(1.98)	2.971	0.863	G	113(27.56)	51(25.25)	3.642	0.887
		GC	91(44.39)	47(46.53)			C	297(72.44)	151(74.75)		
		CC	103(50.24)	52(51.49)							
CYP3A5	c.806-4288C>T	CC	109(53.17)	47(46.54)	1.003	0.664	C	293(71.46)	139(68.81)	1.232	0.539
		CT	75(36.59)	45(44.55)			T	117(28.54)	63(31.19)		
		TT	21(10.24)	9(8.91)							
ADDI	c.1378G>T	GG	50(24.39)	21(20.79)	1.523	0.699	G	217(52.93)	99(49.01)	0.993	0.615
		GT	117(57.07)	57(56.44)			T	193(47.07)	103(59.99)		
		TT	38(18.54)	23(22.77)							
MTHFR	C677T	CC	50(24.39)	12(11.88)	3.103	0.281	C	192(46.83)	74(36.63)	3.642	0.161
		CT	92(44.88)	50(49.51)			T	218(53.17)	128(63.37)		
		TT	63(30.73)	39(38.61)							

ARB 类药物作用于肾素 - 血管紧张素 - 醛固酮系统 (renin angiotensin aldosterone system, RAAS), 以受体与阻断血管紧张素 II 结合的方式而发挥降压作用。AGTR1 基因编码血管紧张素 II -1 型受体, 主要介导肾 RAAS, AGTR1(1166A>C) 发生突变会升高药物与受体结合的敏感性, 增强降压作用。ARB 类主要通过 CYP2C9 基因编码的肝脏

细胞色素 P450 2C9 代谢, 使其转化为非活性 / 活性形式<sup>[7]</sup>。二者基因多态性影响 ARB 类药物的降压疗效。有研究证实, 与 AGTR1 (1166A>C) WW 型患者相比, ARB 类代表性药物缬沙坦及厄贝沙坦对 WM 和 MM 型患者降压作用更显著<sup>[7]</sup>。CYP2C9 位点突变使高血压患者对缬沙坦药物作用敏感性降低<sup>[8]</sup>。本研究表明, 西安地区 EH 患者

AGTR1 c.1166A>C, CYP2C9 c.403C>T, CYP2C9 c.1075A>C, SLC01B1 c.521T>C 基因突变频率较低,表明大部分患者对 ARB 类降压药受体与药物作用的敏感性水平在正常范围,可用常规药物剂量治疗。不同性别间男性 SLC01B1 c.388A>G 基因型及等位基因突变频率高于女性,不同年龄段间中青年 CYP2C9 c.1075A>C, SLC01B1 c.388A>G 基因突变率高于老年组,提示临床医师在使用 ARB 类降压药物时,应重视对男性患者、中青年患者

SLC01B1 c.388A>G, CYP2C9 c.1075A>C 基因位点的检测。值得注意的是,ARB 类降压药中的奥美沙坦酯片药物动力学和药效受到 SLC01B1 基因多态性的影响,而厄贝沙坦片、氯沙坦钾片的药物动力学和药效受到 CYP2C9 基因多态性的影响,个体间存在不同安全性。提示西安地区临床使用 ARB 类降压药物前,应着重检测患者 SLC01B1 c.388A>G, CYP2C9 c.1075A>C 基因位点,防止药物浓度积蓄,造成不良反应。

表 3 不同年龄段间降压药物相关基因频率分布 [n(%)]

基因位点	基因型	中青年组 (n=217)	老年组 (n=89)	$\chi^2$	P	等位 基因	中青年组 (n=217)	老年组 (n=89)	$\chi^2$	P
AGTR1 c.1166A>C	AA	185(85.25)	74(83.15)	1.328	0.747	A	402(92.63)	163(91.57)	1.326	0.743
	AC	32(14.75)	15(16.85)			C	32(7.37)	15(8.43)		
	CC	0(0.00)	0(0.00)							
CYP2C9 c.403C>T	CC	217(100.00)	89(100.00)	1.416	0.852	C	434(100.00)	178(100.00)	1.321	0.879
	CT	0(0.00)	0(0.00)			T	0	0		
	TT	0(0.00)	0(0.00)							
CYP2C9 c.1075A>C	AA	197(90.78)	88(98.87)	11.683	0.029	A	414(95.39)	177(99.44)	10.243	0.031
	AC	20(9.22)	1(1.13)			C	20(4.61)	1(0.56)		
	CC	0(0.00)	0(0.00)							
SLC01B1 c.521T>C	TT	169(77.88)	69(77.53)	7.733	0.203	T	383(88.25)	157(88.20)	6.917	0.385
	TC	45(20.74)	19(21.35)			C	51(11.75)	21(11.80)		
	CC	3(1.38)	1(1.12)							
SLC01B1 c.388A>G	AA	8(3.69)	11(12.34)	9.003	0.041	A	89(20.51)	50(28.09)	9.803	0.047
	AG	73(33.64)	28(31.46)			G	345(79.49)	128(71.91)		
	GG	136(62.67)	50(56.18)							
ACE I/D	II	95(43.78)	39(43.82)	3.784	0.721	I	282(64.98)	115(64.61)	3.011	0.793
	ID	92(42.40)	37(41.57)			D	152(35.02)	63(35.39)		
	DD	30(13.82)	13(14.61)							
CYP2D6 c.100C>T	CC	51(23.50)	32(35.96)	10.617	0.032	C	202(46.54)	99(55.62)	9.931	0.029
	CT	100(46.08)	35(39.33)			T	232(53.46)	79(44.38)		
	TT	66(30.41)	22(24.72)							
ADRB1 c.1165G>C	GG	9(4.15)	4(4.49)	2.122	0.904	G	116(26.73)	48(27.00)	2.281	0.893
	GC	98(45.16)	40(44.94)			C	318(73.27)	130(73.00)		
	CC	110(50.69)	45(50.56)							
CYP3A5 c.806-4288C>T	CC	110(50.69)	46(51.68)	5.219	0.667	C	307(70.74)	125(70.22)	4.894	0.752
	CT	87(40.09)	33(37.08)			T	127(29.26)	53(29.78)		
	TT	20(9.22)	10(11.24)							
ADD1 c.1378G>T	GG	51(23.50)	20(22.47)	5.061	0.333	G	225(51.84)	91(51.12)	6.101	0.299
	GT	123(56.68)	51(57.30)			T	209(48.16)	87(48.88)		
	TT	43(19.82)	18(20.22)							
MTHFR C677T	CC	44(20.28)	18(20.23)	1.325	0.928	C	189(43.55)	77(43.26)	1.523	0.975
	CT	101(46.54)	41(46.07)			T	245(56.45)	101(56.74)		
	TT	72(33.18)	30(33.70)							



表 4 不同高血压分级组间降压药物相关基因频率分布 [n(%)]

基因位点		基因型	1 级	2 级	3 级	$\chi^2$	P	等位基因	1 级	2 级	3 级	$\chi^2$	P
AGTR1	c.1166A>C	AA	72(84.71)	43(84.31)	144(84.71)	1.283	0.865	A	157(92.35)	94(92.16)	314(92.35)	1.234	0.841
		AC	13(15.29)	8(15.69)	26(15.29)			C	13(7.65)	8(7.84)	26(7.65)		
		CC	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)								
CYP2C9	c.403C>T	CC	85(100.00)	51(100.00)	170(100.00)	1.211	0.989	C	170(100.00)	102(100.00)	340(100.00)	1.152	0.928
		CT	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)			T	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)		
		TT	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)								
CYP2C9	c.1075A>C	AA	79(92.94)	47(92.16)	159(93.53)	1.023	0.459	A	164(96.47)	98(96.08)	329(96.76)	1.031	0.518
		AC	6(7.06)	4(7.84)	11(6.47)			C	6(3.53)	4(3.92)	11(3.24)		
		CC	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)								
SLCO1B1	c.521T>C	TT	65(76.47)	39(76.47)	134(78.82)	2.037	0.362	T	149(87.65)	90(88.24)	301(88.53)	2.160	0.387
		TC	19(22.35)	12(23.53)	33(19.41)			C	21(12.35)	12(11.76)	39(11.47)		
		CC	1(1.18)	0(0.00)	3(1.77)								
SLCO1B1	c.388A>G	AA	6(7.06)	3(5.88)	10(5.88)	3.432	0.259	A	40(23.53)	24(23.52)	75(22.06)	3.828	0.294
		AG	28(32.94)	18(35.29)	55(32.35)			G	130(76.47)	78(76.48)	265(77.94)		
		GG	51(60.00)	30(58.83)	105(61.76)								
ACE	I/D	II	36(42.35)	22(43.14)	76(44.71)	2.793	0.401	I	108(63.53)	65(63.73)	224(65.88)	2.991	0.421
		ID	36(42.35)	21(41.18)	72(42.35)			D	62(36.47)	37(36.27)	116(34.12)		
		DD	13(15.29)	8(15.69)	22(12.94)								
CYP2D6	c.100C>T	CC	25(29.41)	14(27.45)	46(27.06)	4.186	0.372	C	86(50.59)	49(48.04)	166(48.82)	4.303	0.312
		CT	36(42.35)	23(45.10)	74(43.53)			T	84(49.41)	59(51.96)	174(51.18)		
		TT	24(28.24)	14(27.45)	50(29.41)								
ADRB1	c.1165G>C	GG	4(4.71)	2(3.92)	7(4.12)	2.023	0.754	G	47(27.65)	28(27.45)	89(26.18)	2.027	0.793
		GC	39(45.88)	24(47.06)	75(44.12)			C	123(72.35)	74(72.55)	251(73.82)		
		CC	42(49.41)	25(49.02)	88(51.76)								
CYP3A5	c.806-4288C>T	CC	44(51.76)	26(50.98)	86(50.59)	1.956	0.791	C	120(70.59)	72(70.59)	240(70.58)	1.974	0.862
		CT	32(37.65)	20(39.22)	68(40.00)			T	50(29.41)	30(29.41)	100(29.42)		
		TT	9(10.59)	5(9.80)	16(9.41)								
ADDI	c.1378G>T	GG	19(22.35)	12(23.53)	40(23.53)	5.198	0.412	G	87(51.18)	53(51.96)	176(51.76)	5.099	0.487
		GT	49(57.65)	29(56.86)	96(56.47)			T	83(48.82)	49(48.04)	164(48.24)		
		TT	17(20.00)	10(19.61)	34(20.00)								
MTHFR	C677T	CC	17(20.00)	10(19.61)	35(20.59)	3.906	0.531	C	74(43.53)	47(46.08)	148(43.52)	3.116	0.532
		CT	40(47.06)	24(47.06)	78(45.88)			T	96(56.47)	55(53.92)	192(56.48)		
		TT	28(32.94)	17(33.33)	57(33.53)								

ACEI 类药物主要通过抑制 RAAS 中的血管紧张素转化酶 (ACE) 使血管紧张素 II 生成减少, 扩张血管以降血压。ACE(I/D) 基因编码 ACE, 是 RAAS 的关键酶之一, ACE 活性可影响 ACEI 类药物疗效, 活性越高, 降压效应越明显<sup>[9]</sup>。ACEI 基因的探讨重点集于其第 16 内含子中的 287bp 片段,

这个片段插入 (Insertion, I) 或缺失 (Deletion, D) 会引起 II, ID, DD 基因型<sup>[10]</sup>。研究证实 ACEI 类药物诱导的咳嗽与 ACE 基因 I 等位基因相关性较为明显, 且 II 基因型人群可能为高危个体<sup>[11]</sup>。本研究表明男性 ACEI/D 基因位点等位基因突变率高于女性, 提示临床医师在使用卡托普利片、依那普

利片、贝那普利片等 ACEI 类代表性降压药物时, 应注意对男性患者 ACEI/D 基因位点的检测, 警惕 ACE 基因多态性导致药物疗效降低及不良反应的风险。

$\beta$  1-AR 类药物发挥降压作用主要是通过作用在编码  $\beta$  1-AR 的基因 ADRB1, 重要代谢酶是 CYP2D6, 两种基因多态性是影响  $\beta$  1-AR 类药效发挥的重要原因。近来有关 ADRB1 基因多态性研究较多的是 G1165C 位点,  $\beta$  1-AR 类药物对  $\beta$  1-AR 的敏感度增加是由于 C 等位基因突变所致<sup>[12]</sup>, 继而增强其降压效果。CYP2D6 是细胞色素 P450 族群中的成员, 现今 CYP2D6 已经发现 105 个等位基因<sup>[12]</sup>。通过 CYP2D6 酶、 $\beta$  1-AR 在体内代谢为无活性物质, 如果其编码基因突变, 酶的代谢活性受影响降低, 继而致使药物清除率下降, 导致  $\beta$  1-AR 的血药浓度升高, 增加其药物不良反应<sup>[7]</sup>。本研究西安地区 EH 患者 CYP2D6 c.100C>T 基因突变频率较高, 其中女性群体及中青年年龄段群体的基因突变率更高, 提示使用  $\beta$  1-AR 类降压药物时, 应注意对女性患者、中青年患者 CYP2D6 c.100C>T 基因位点的检测, 重视其基因多态性对患者用药造成的药物疗效差异和不良反应风险。

CCB 类药物通过减少钙流入细胞来扩张血管, 发挥降压作用。CYP3A5 基因是细胞色素 P450 酶族群中的成员, CCB 代表药物氨氯地平, 具有降压疗效稳定的优点, 被广泛应用于临床。CYP3A5 基因多态性与氨氯地平的代谢和消除相关<sup>[13]</sup>。有研究<sup>[14]</sup>表明, CYP3A5\*3 等位基因与中国人氨氯地平的降压疗效相关, 基因纯合突变患者的氨氯地平疗效远高于其他基因型患者。

本研究检测了西安地区患者 MTHFR 基因以及利尿剂疗效有关的 ADD1 基因, 结果提示这两种基因的基因型分布频率在不同的患者间比较, 差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。但 MTHFR 在叶酸、血清同型半胱氨酸 (Hcy) 代谢途径中扮演了重要角色, 伴有 Hcy 升高的 EH 即为 H 型高血压, H 型高血压较普通高血压危害性更高<sup>[15]</sup>。

由于基因与疾病的发生发展密切相关, 基因位点多态性可能会影响高血压患者药物降压疗效<sup>[16-17]</sup>。因而根据基因检测结果为患者订制个体化药物治疗方案, 可以降低调药频率、减少药物种类及不良反应, 积极控制血压, 减少脑卒中、认知障碍等高血压并发症的发病率, 进而提升患者生活质量, 减轻家庭及社会经济负担<sup>[18-19]</sup>。本研究对 306 例西安地区 EH 患者五大类常用降压药的相关基因位点进行检测, 并对基因位点分布的多态性进行探讨分析, 为西安地区 EH 患者选择精准的降压药物

及个体化治疗提供指导依据。由于存在病例数量有限、观察指标和观察时间不充分等缺陷, 今后我们将扩大样本量, 继续研究西安地区降压药物基因分布状况, 进一步推动基因导向治疗新进展。

#### 参考文献:

- [1] GDB 2019 Diseases and Injuries Collaborators. Global burden of 369 diseases and injuries in 204 countries and territories, 1990–2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019[J]. Lancet, 2020, 396(10258): 1204-1222.
- [2] 《中国心血管健康与疾病报告 2020》编写组. 《中国心血管健康与疾病报告 2020》要点解读 [J]. 中国心血管杂志, 2021, 26(3): 209-218. The Writing Committee of the Report on Cardiovascular Health and Diseases in China 2020. Interpretation of report on cardiovascular health and diseases in China 2020[J]. Chinese Journal of Cardiovascular Medicine, 2021, 26 (3): 209-218.
- [3] 陈丽媛. 原发性高血压患者血清 Ficolin-3, CysC 和 Hcy 水平与颈动脉内膜中层厚度的相关性分析 [J]. 现代检验医学杂志, 2021, 36(4): 139-141, 151. CHEN Liyuan. Analysis on the correlation between serum Ficolin 3, Cys C and Hcy levels and carotid intima-media thickness in patients with essential hypertension[J]. Journal of Modern Laboratory Medicine, 2021, 36(4): 139-141, 151.
- [4] 任凌雁, 靳倩, 廖喆, 等. 贵州原发性高血压人群相关药物基因多态性研究 [J]. 重庆医学, 2019, 48(23): 4017-4019, 4023. REN Lingyan, JIN Qian, LIAO Zhe, et al. Study on related gene polymorphisms of drugs in patients with essential hypertension in Guizhou area[J]. Chongqing Medicine, 2019, 48(23): 4017-4019, 4023.
- [5] 中国高血压防治指南修订委员会, 高血压联盟 (中国), 中华医学会心血管病学分会, 等. 中国高血压防治指南 (2018 年修订版) [J]. 中国心血管杂志, 2019, 24(1): 24-56. Writing Group of 2018 Chinese Guidelines for the Management of Hypertension, Chinese Hypertension League, Chinese Society of Cardiology, Chinese Medical Doctor Association Hypertension Committee, et al. 2018 Chinese guidelines for the management of hypertension[J]. Chinese Journal of Cardiovascular Medicine, 2019, 24 (1): 24-56.
- [6] 冯淳, 甄拴平, 王华, 等. 降压药物基因多态性在高血压患者中的分布 [J]. 检验医学与临床, 2023, 20(22): 3290-3296. FENG Chun, ZHEN Shuanping, WANG Hua, et al. Distribution of antihypertensive drug gene polymorphism in patients with hypertension[J]. Laboratory Medicine and Clinic, 2023, 20(22): 3290-3296.
- [7] LIU Yi, KONG Xiaomu, JIANG Yongwei, et al. Association of AGTR1 A1166C and CYP2C9 3 gene polymorphisms with the antihypertensive effect of valsartan[J]. International Journal of Hypertension,



- 2022, 2022: 7677252.
- [8] PEDREROS-ROSALES C, JALIL MILAD R, LAGOS LUCERO M, et al. Efecto de las variantes de CYP2C9 sobre la dosis de losartán en hipertensos chilenos [Association between cytochrome p4502c9 polymorphisms and losartan dosing in hypertensive patients][J]. Revista Medica De Chile, 2019, 147(12): 1527-1534.
- [9] 张毅. ADRB1, ACE 基因多态性与高血压及左心室肥厚的相关性研究 [D]. 南京: 南京医科大学, 2021. ZHANG Yi. The relationship of gene polymorphism in beta -adrenergic receptor, angiotensin converting enzyme with essential hypertension and left ventricular hypertrophy [D]. Nanjing: Nanjing Medical University, 2021.
- [10] 王晶, 董天崴, 王爽, 等.  $\beta$ 1-肾上腺素受体、血管紧张素 II -1 型受体基因多态性与高寒地区高血压的关系研究 [J]. 中国全科医学, 2020, 23(30): 3823-3828. WANG Jing, DONG Tianwei, WANG Shuang, et al. Association of gene polymorphisms in  $\beta$ 1-adrenergic receptor and angiotensin II -1 receptor with hypertension in alpine areas[J]. Chinese General Practice, 2020, 23(30): 3823-3828.
- [11] MU Guangyan, XIANG Qian, ZHOU Shuang, et al. Association between genetic polymorphisms and angiotensin-converting enzyme inhibitor-induced cough: a systematic review and meta-analysis[J]. Pharmacogenomics, 2019, 20(3): 189-212.
- [12] CHEN Keping, XIAO Peng, LI Guochun, et al. Distributive characteristics of the CYP2C9 and AGTR1 genetic polymorphisms in Han Chinese hypertensive patients: a retrospective study[J]. BMC Cardiovascular Disorders, 2021, 21(1): 73.
- [13] 付虹, 田磊. 缺血性脑卒中伴高血压病患者个体化精准治疗的研究 [J]. 中国临床药理学与治疗学, 2022, 27(8): 870-876. FU Hong, TIAN Lei. Individualized precision therapy for patients with ischemic stroke and hypertension[J]. Chinese Journal of Clinical Pharmacology and Therapeutics, 2022, 27(8): 870-876.
- [14] HUANG Yun, WEN Gaiyan, LU Yao, et al. CYP3A4\*1G and CYP3A5\*3 genetic polymorphisms alter the antihypertensive efficacy of amlodipine in patients with hypertension following renal transplantation[J]. International Journal of Clinical Pharmacology and Therapeutics, 2017, 55(2): 109-118.
- [15] 李雅静, 张瑞, 吴欣, 等. H 型高血压并发缺血性脑卒中患者 MTHFR C677T 基因多态性及血清 Hcy 水平的相关性研究 [J]. 现代检验医学杂志, 2019, 34(2): 9-13. LI Yajing, ZHANG Rui, WU Xin, et al. Relationship between MTHFR C677T gene polymorphisms and serum Hcy level in H type hypertension with ischemic stroke[J]. Journal of Modern Laboratory Medicine, 2019, 34(2): 9-13.
- [16] 李鹏飞, 冷飞, 季忠庶. 抗高血压药物基因检测在中年高血压人群中的应用效果 [J]. 中国当代医药, 2019, 26(10): 49-52. LI Pengfei, LENG Fei, JI Zhongshu. Application effect of antihypertensive gene detection in middle-aged hypertensive patients[J]. China Modern Medicine, 2019, 26(10): 49-52.
- [17] 杜娜娜, 赵美丽. 药物基因组学指导下个体化用药对高血压患者依从性研究 [J]. 甘肃科技, 2020, 36(3): 109-111. DU Nana, ZHAO Meili. Study on the compliance of individualized medication in hypertensive patients under the guidance of pharmacogenomics[J]. Gansu Science and Technology, 2020, 36(3): 109-111.
- [18] 赵晓娟, 权青云, 张愉. 老年高血压患者血清胱抑素 C 水平与认知障碍的相关性研究 [J]. 现代检验医学杂志, 2020, 35(1): 136-138. ZHAO Xiaojuan, QUAN Qingyun, ZHANG Yu. Correlation between serum systatin-C level and cognitive impairment in elderly patients with hypertension[J]. Journal of Modern Laboratory Medicine, 2020, 35(1): 136-138.
- [19] RYSZ J, FRANCZYK B, RYSZ-GÓRZYŃSKA R, et al. Pharmacogenomics of hypertension treatment[J]. International Journal of Molecular Sciences, 2020, 21(13): 4709.

收稿日期: 2024-02-29

修回日期: 2024-04-06

(上接第 83 页)

- [17] 杨超, 谭威, 崔应东, 等. 微小 RNA-4652-3p 通过下调 GRHL2 表达抑制肾癌细胞的增殖和迁移 [J]. 现代泌尿生殖肿瘤杂志, 2020, 12(6): 347-352. YANG Chao, TAN Wei, CUI Yingdong, et al. Effect of microRNA-4652-3p on inhibition of the proliferation and migration of renal cancer cells by down-regulating the expression of GRHL2[J]. Journal of Contemporary Urologic and Reproductive Oncology, 2020, 12(6): 347-352.
- [18] ZHOU Yafu, YAN Jianhua, CHEN Huiguo, et al. MiR-4652-5p targets RND1 to regulate cell adhesion and promote lung squamous cell carcinoma progression[J]. Applied Biochemistry and Biotechnology, 2022, 194(7): 3031-3043.
- [19] LI Dongshi, HUANG Zhixin, DAI Yingyi, et al. Bioinformatic identification of potential biomarkers and therapeutic targets in carotid atherosclerosis and vascular dementia[J]. Frontiers in Neurology, 2023, 13(1): 1-10.

收稿日期: 2023-08-31

修回日期: 2024-01-23