

论著·临床研究 doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2019.23.015

网络首发 http://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20191024.1129.008.html(2019-10-24)

贵州原发性高血压人群相关药物基因多态性研究*

任凌雁,靳倩,廖喆,袁露,令狐克燕,李安洁,骆姝琳[△]

(贵州省人民医院检验科,贵阳 550002)

[摘要] **目的** 分析贵州原发性高血压人群抗高血压药物基因分布特点。**方法** 选取 2015 年 12 月至 2016 年 12 月在该院就诊的原发性高血压患者 159 例,采用 PCR-熔解曲线法进行 AGTR1、CYP2D6 * 10、ACE (I/D)、CYP2D6 * 10、ADRB1、CYP2C19 * 2、CYP2C19 * 3 基因检测,统计等位基因频率和基因型频率。**结果** 159 例患者中检测到 AGTR1、CYP2D6 * 10、ACE (I/D)、CYP2D6 * 10、ADRB1、CYP2C19 * 2、CYP2C19 * 3 的野生型等位基因频率分别为 89.94%、96.23%、65.41%、42.47%、19.81%、64.15%、94.34%;突变型等位基因频率分别为 10.07%、3.78%、34.91%、57.55%、80.19%、35.85%、5.66%;仅 AGTR1 等位基因频率在男性和女性患者间比较,差异有统计学意义($P < 0.01$)。**结论** 获得贵州原发性高血压人群抗高血压药物基因多态性数据,为建立贵州原发性高血压患者基因库奠定了基础。

[关键词] 抗高血压药物基因;多态性,单核苷酸;高血压;贵州**[中图法分类号]** R544.1**[文献标识码]** A**[文章编号]** 1671-8348(2019)23-4017-03

Study on related gene polymorphisms of drugs in patients with essential hypertension in Guizhou area*

REN Lingyan, JIN Qian, LIAO Zhe, YUAN Lu, LINGHU Keyan, LI Anjie, LUO Shulin[△]

(Department of Clinical Laboratory, Guizhou Provincial People's Hospital, Guiyang, Guizhou 550002, China)

[Abstract] **Objective** To analyze the gene distribution characteristics of antihypertensive drugs in patients with essential hypertension in Guizhou. **Methods** A total of 159 patients with essential hypertension who were admitted to the hospital from December 2015 to December 2016 were enrolled in this study. The AGTR1, CYP2D6 * 10, ACE (I/D), CYP2D6 * 10, ADRB1, CYP2C19 * 2, CYP2C19 * 3 genes were detected by PCR-melting curve method, and the allele frequencies and genotype frequencies were statistically analyzed. **Results** The wild-type allele frequencies of AGTR1, CYP2D6 * 10, ACE (I/D), CYP2D6 * 10, ADRB1, CYP2C19 * 2 and CYP2C19 * 3 were 89.94%, 96.23%, 65.41%, 42.47%, 19.81%, 64.15% and 94.34% respectively, and the frequencies of mutant alleles were 10.07%, 3.78%, 34.91%, 57.55%, 80.19%, 35.85% and 5.66% respectively. The statistically significant difference was only found in the frequency of AGTR1 allele between male and female patients ($P < 0.01$). **Conclusion** The polymorphism data of antihypertensive drugs in patients with essential hypertension in Guizhou are obtained, which lays a foundation for the establishment of gene pool of in Guizhou.

[Key words] antihypertensive drug gene; polymorphism, single nucleotide; hypertension; Guizhou

原发性高血压是一种多基因遗传疾病,由环境因素和遗传因素共同决定,其中遗传因素对个体血压变化的影响占有所有影响因素的 30%~50%。目前,临床常用的降压药物包括利尿剂、β 肾上腺素受体阻滞剂、钙拮抗剂、血管紧张素转换酶抑制剂(ACE)、血管紧张素 II 受体拮抗剂和 α 肾上腺素受体阻滞剂。其中,

利尿剂、β 肾上腺素受体阻滞剂、ACE 抑制剂和血管紧张素 II 受体拮抗剂的使用受原发性高血压患者的遗传因素影响较大,与基因多态性有关^[1]。近年来,贵州地区原发性高血压患者发病呈上升趋势,用药效果个体差异较大,究其原因可能与抗药物基因多态性有关。贵州是一个多民族聚集地,多民族的基因交流

* 基金项目:贵州省科技厅科技计划项目(黔科合 LH[2016]7191 号);贵阳市科技局项目(黔筑[2018]1 号第 24 项);贵州省卫生和计划生育委员会项目(gzsjk2018-1-020 号)。 作者简介:任凌雁(1987-),主管技师,硕士,主要从事分子遗传诊断研究。 [△] 通信作者, E-mail: 278253342@qq.com。

使得贵州地区人群遗传基因分布具有复杂性,因此本文分析 159 例贵州地区原发性高血压患者抗高血压药物基因,旨在获得贵州原发性高血压人群抗高血压药物基因分布特点。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2015 年 12 月至 2016 年 12 月在本院就诊的原发性高血压患者 159 例,男 99 例,女 60 例。纳入标准:(1)年龄大于 18 岁,性别不限;(2)根据中国高血压防治指南(2018 年修订版)中血压的测量方法,连续 3 次非同日坐位收缩压(SBP)≥140 mm Hg 和(或)舒张压(DBP)≥90 mm Hg。排除标准:(1)继发性高血压;(2)急性心脑血管事件发生 3 个月内;(3)合并严重心肌病、风湿性心脏病、先天性心脏病和严重肝肾疾病。

1.2 方法

1.2.1 基因组 DNA 提取 抽取高血压患者静脉血 2 mL,利用厦门至善全自动 DNA 提取仪提取基因组 DNA。

1.2.2 基因检测 使用无锡瑞奇 AGTR1、CYP2D6 * 10、ACE (I/D)、CYP2D6 * 10、ADRB1 检测试剂盒(PCR-熔解曲线法),无锡瑞奇 CYP2C19 基因检测试剂盒(PCR-熔解曲线法)对 AGTR1、CYP2D6 * 10、ACE (I/D)、CYP2D6 * 10、ADRB1、CYP2C19 * 2、CYP2C19 * 3 基因进行检测。

1.3 统计学处理 采用 SPSS19.0 统计软件进行统计分析,计数资料以例数或百分比表示,组间比较采用 χ^2 检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各基因位点检测结果 检测的 159 例贵州原发性高血压患者抗高血压药物相关的 7 个基因多态性位点分布频率见表 1。

表 1 贵州原发性高血压患者抗高血压药物相关的 7 个基因多态性位点分布频率[n(%)]

基因位点	检测结果		
	野生型纯合子	突变杂合子	突变纯合子
	WW	WM	MM
AGTR1(A/C)	128(80.50)	30(18.87)	1(0.63)
CYP2C9 * 3(A/C)	147(92.45)	12(7.55)	0
ACE(I/D)	66(41.51)	75(47.17)	18(11.32)
CYP2D6 * 10(C/T)	27(16.98)	81(50.94)	51(32.08)
ADRB1(G/C)	9(5.66)	46(28.93)	104(65.40)
CYP2C19 * 2(G/A)	57(35.85)	90(56.60)	12(7.55)
CYP2C19 * 3(G/A)	141(88.68)	18(11.32)	0

2.2 各基因位点等位基因频率在不同性别中的分

布 159 例贵州原发性高血压患者中,男性和女性抗高血压药物相关的 7 个基因多态性位点等位基因分布频率见表 2。其中,CYP2D6 * 10、ACE (I/D)、CYP2D6 * 10、ADRB1、CYP2C19 * 2、CYP2C19 * 等位基因频率在男女间分布比较,差异无统计学意义($P > 0.05$);AGTR1 等位基因频率在男性和女性患者间比较,差异有统计学意义($P < 0.01$),见表 2。

表 2 不同性别患者抗高血压药物相关的 7 个基因多态性位点分布频率比较[n(%)]

基因位点	男性(n=99)		女性(n=60)	
	W	M	W	M
AGTR1(A/C)	95(95.96)	4(4.04)	48(80.00)	12(20.00) ^a
CYP2C9 * 3(A/C)	96(96.97)	3(3.03)	57(95.00)	3(5.00)
ACE(I/D)	66(66.67)	33(33.33)	38(63.33)	22(36.67)
CYP2D6 * 10(C/T)	44(44.44)	55(55.56)	24(40.00)	36(60.00)
ADRB1(G/C)	17(17.17)	82(82.82)	15(25.00)	45(75.00)
CYP2C19 * 2(G/A)	60(60.61)	39(39.39)	42(70.00)	18(30.00)
CYP2C19 * 3(G/A)	95(95.96)	4(4.04)	56(93.33)	4(6.67)

^a: $P < 0.01$,与男性比较

2.3 贵州地区高血压患者相关药物基因频率与中国健康人群比较 将 159 例贵州原发性高血压患者抗高血压药物相关的 7 个基因多态性位点等位基因分布频率与中国健康人群^[2-3]比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),见表 3。

表 3 贵州地区高血压患者与中国健康人群抗高血压药物相关基因分布频率比较(%)

基因位点	贵州地区高血压患者(n=159)		中国健康人群 ^[2-3]	
	W(%)	M(%)	W(%)	M(%)
AGTR1(A/C)	89.94	10.07	95.7	4.3
CYP2C9 * 3(A/C)	96.23	3.78	98.5	1.5
ACE(I/D)	65.41	34.59	62.0	38.0
CYP2D6 * 10(C/T)	42.76	57.23	48.4	51.6
ADRB1(G/C)	20.13	79.87	26.0	74.0
CYP2C19 * 2(G/A)	64.15	35.85	71.8	29.2
CYP2C19 * 3(G/A)	94.97	5.03	93.3	6.7

3 讨论

在高血压治疗过程中抗高血压药物疗效和不良反应的个体差异是目前的普遍现象。造成个体药物反应差异的主要原因是药物代谢酶、转运体和受体(药物作用靶点)的遗传变异。根据个体与药物治疗相关的代谢酶、转运体和受体的遗传变异制订不同的治疗方案,实现药物治疗个体化不仅可以减轻不良反应,而且可以达到较好的降压效果,具有十分重要的

临床意义及社会价值。

本次研究中所检测的 AGTR1、CYP2C9 * 3、ACE(I/D)、CYP2D6 * 10、ADRB1、CYP2C19 * 2、CYP2C19 * 3 是 4 类常用降压药:利尿剂、 β 肾上腺素受体阻滞剂、ACE 抑制剂和血管紧张素 II 受体拮抗剂的相关基因位点,基因位点多态性可能会影响患者降压疗效。其中,血管紧张素 II 的 1 型受体(AGTR1)主要介导肾素-血管紧张素系统,A1166C 位点在高血压的药物治疗中具有重要意义。研究表明,使用氯沙坦治疗后,AA 基因型个体的有效率明显高于 AC 和 CC 基因型个体^[4]。在本次研究中,AGTR1(A/C)野生型纯合子频率为 80.50%,突变杂合子频率为 18.87%,突变纯合子频率为 0.63%,与中国健康人群相比,AGTR1(A/C)野生型等位基因频率接近,但是突变型等位基因频率高于中国健康人群。此外,本研究中 AGTR1(A/C)在男女分布上也有不同,男性突变型等位基因频率为 4.04%,而女性突变型等位基因频率为 20.00%,二者比较,差异有统计学意义($P < 0.01$)。推测 AGTR1(A/C)的突变可能与女性发病相关,与许景峰等^[5]研究相符。

CYP2C9 是细胞色素 P450 家族中的重要成员,可催化约 12% 的临床常用药物,ACE 就是其中之一。CYP2C9 基因多态性主要为 CYP2C9 * 1(Arg144/Ile359)、CYP2C9 * 2(Cys144/Ile359)、CYP2C9 * 3(Arg144/Leu359)。在中国汉族人群中 CYP2C9 基因型主要以 CYP2C9 * 3 为主。CYP2C9 * 3 可表现为酶活性降低,从而影响 ACE 的药效发挥。本次研究中没有检测到 CYP2C9 * 3(A/C)纯合突变,杂合突变频率也较低,仅为 7.55%,而云南汉族人群^[6] CYP2C9 * 3 的杂合突变频率为 7.4%,纯合突变率为 1.0%;皖南汉族人群^[7] 的杂合突变和纯合突变频率分别为 5.19%、0.74%,与本研究相似。

ACE(I/D)基因编码血管紧张素转换酶,为肾素-血管紧张素系统的关键酶,ACE 基因存在多种遗传多态性,其中第 16 内含子中存在的 287 bp 的 Alu 插入片段(I)和缺失片段(D)的多态性与高血压药物治疗相关。研究表明,DD 纯合型个体使用贝那普利和福辛普利的疗效显著,II 纯合型个体使用依那普利和咪达普利的疗效显著,ID 杂合型个体使用血管紧张素抑制剂类药物,均有效^[8]。本研究中,ACE II 型、ID 型、DD 型分布频率分别为 41.51%、47.17%、11.32%,与贵州汉族、布依族高血压人群的基因型分布大体一致^[9],但是 DD 型分布频率略高于贵州汉族、布依族高血压人群,为后期 DD 型患者高血压用药提供临床依据。

经 CYP2D6 催化代谢的药物多达 80 多种,如 β 肾上腺素受体阻滞剂。不同个体 CYP2D6 的活性相差较大,在中国人群中最常见的多态性为 CYP2D6 * 10,约 51.6% 的中国人携带此遗传变异。该多态性导致 CYP2D6 的酶活性降低,且极不稳定,从而影响药物代谢^[10]。本次检测的 CYP2D6 * 10(C/T)在男性与女性患者的分布频率上无明显差异,等位基因频率与中国健康人群接近,有 57.55% 的高血压患者携带突变,提示可以为后期研究贵州地区高血压患者个体化使用 β 肾上腺素受体阻滞剂奠定研究基础。

ADRB1(G/C)基因可编码 β_1 肾上腺素受体,该基因存在多态性。ADRB1(G/C)基因多态性与高血压药物治疗相关,野生型纯合子对该药不敏感,而突变致该类药与 ADRB1 结合能力增强故对该类药敏感。本研究检测到约 80% 的高血压患者携带该突变,略高于中国汉族高血压人群及中国健康人群^[2,5]。但是仍检测到近 20% 的高血压患者未发生突变,该部分患者与 β_1 肾上腺素受体类降压药的疗效相关性值得进一步研究。

利尿剂类药物(如呋达帕胺)主要经 CYP2C19 参与肝脏代谢,CYP2C19 存在基因多态性,其中检测 * 2、* 3 两个位点可覆盖中国大部分人群^[11]。本次检测中未发现 CYP2C19 * 3 纯合突变型,推测可能与样本量较小有关。此外,贵州高血压患者等位基因频率的分布与中国健康人群一致,但是没有更多文献对 CYP2C19 与抗高血压药物相关性进行报道,因此在后期用药研究中将持续关注。

贵州是多民族汇聚地,多个民族的基因交流可能使得贵州人群基因有着独特的分布特点。本次研究对 199 例贵州地区行 4 大类降压药疗效相关基因行检测,分析贵州地区抗高血压药物相关基因在原发性高血压人群中多态性分布。虽然结果显示贵州原发性高血压人群在抗高血压药物基因分布上与中国健康人群接近,推测可能与标本量较小有关,后期需增加样本量为建立贵州原发性高血压患者基因库打下基础,从而为贵州地区高血压患者用药情况作出合理评价,最终提供个性化用药指南。

参考文献

- [1] 杨凡,赵钢涛,丁媛媛,等.基因芯片法检测抗高血压药物相关基因多态性[J].东南国防医药,2010,9(5):397-400.
- [2] 俞群军,杨丽君,毛艳梅,等.怀化地区影响高血压病人治疗的药物相关基因分布及其检测[J].中国现代医学杂志,2007,17(2):175-179,182.
- [3] 周健,吕虹,康熙雄.中国汉族人群不同性别、年龄、体重指数之间细胞色素氧化酶 CYP2C19 (下转第 4023 页)

(95%CI: 0.75~0.96, $P < 0.01$), 0.87 (95%CI: 0.79~0.96, $P < 0.01$), 而联合指标则明显高于单独指标, 且灵敏度明显优于单独指标诊断。血清 hs-CRP 及 PCT 水平预测足月新生儿败血症并发化脓性脑膜炎的最佳预测值分别为 11.42 mg/L, 2.2 ng/mL, 提示当血清 hs-CRP > 11.42 mg/L, PCT > 2.2 ng/mL, 此时足月新生儿败血症临床上更容易并发化脓性脑膜炎, 应引起医生的足够重视。

总之, 足月新生儿败血症并发化脓性脑膜炎的血清 hs-CRP 及 PCT 水平较未并发化脓性脑膜炎的明显升高, 同时监测其水平对于足月新生儿败血症是否并发化脓性脑膜炎具有一定的预测价值。

参考文献

- [1] 邵肖梅, 叶鸿瑁, 丘小汕. 实用新生儿学[M]. 4 版. 北京: 人民卫生出版社, 2011: 340-347.
- [2] 张苏红, 任红娟, 王卫华, 等. PCT 含量检测对新生儿败血症辅助诊断及病情严重程度的评估价值[J]. 海南医学院学报, 2018, 24(13): 1276-1279.
- [3] 王蕾, 王宗燕. CRP IL-6 PCT 水平变化在新生儿败血症诊断中的意义[J]. 河北医学, 2016, 22(10): 1593-1595.
- [4] 中华医学会儿科学分会新生儿学组, 中华医学会《中华儿科杂志》编辑委员会. 新生儿败血症诊疗方案[J]. 中华儿科杂志, 2003, 41(12): 897-899.
- [5] XU C, ZHU H, WU J. et al. Increased permeability of blood-brain barrier is mediated by serine protease during *Cryptococcus meningitis*[J]. J Int Med Res, 2014, 42(1): 85-92.
- [6] 吕剑, 易璐, 刘海英, 等. 早产儿败血症并发化脓性脑膜炎的临床分析[J]. 中南医学科学杂志, 2013, 41(5): 505-507.
- [7] 胡月圆, 李贵南, 孙正香, 等. 新生儿败血症并发化脓性脑膜炎临床分析[J]. 中国新生儿科杂志, 2009, 24(6): 369-

370.

- [8] 陈素明, 何叶莉, 赵利利, 等. 降钙素原和 C 反应蛋白水平差值在早产儿败血症中的诊断价值[J]. 检验医学与临床, 2018, 15(18): 2725-2728.
- [9] 殷静. 血清超敏 C-反应蛋白, 降钙素原, 血小板参数在新生儿感染中的变化及临床意义[J]. 中国妇幼保健, 2017, 32(15): 3539-3541.
- [10] 李维春, 张克昌, 杨续, 等. 降钙素原和 C 反应蛋白在新生儿败血症早期诊断中的价值[J]. 中国当代医药, 2018, 25(4): 109-111.
- [11] 谷磊, 杨玉芹, 王霞. PCT, hs-CRP 及二者联合检测对新生儿败血症的诊断价值[J]. 检验医学, 2018, 33(07): 597-600.
- [12] 赵宏伟, 张俊玲. 联合检测 CRP PCT 对新生儿败血症早期诊断的价值[J]. 河北医学, 2014, 20(12): 2092-2094.
- [13] 何华云, 雷翠蓉, 陈新红, 等. 血清炎性因子、血小板相关指标单独及联合检测对新生儿细菌感染性败血症的诊断价值[J]. 山东医药, 2017, 57(2): 53-55.
- [14] 于波海, 余敏红, 张萌, 等. 降钙素原和超敏 C 反应蛋白预测败血症血液培养阳性的临床价值[J]. 国际检验医学杂志, 2015, 36(5): 659-661.
- [15] 贺军民. 新生儿败血症早期血清降钙素原及超敏 C 反应蛋白的变化特点[J]. 临床合理用药杂志, 2017, 10(26): 151-152.
- [16] 魏良铜. 降钙素原及超敏 C 反应蛋白在诊断新生儿败血症中的临床价值[J]. 儿科药学杂志, 2015, 21(12): 9-12.
- [17] 马长武, 萧翡音, 黄小芹, 等. 降钙素原高敏 C 反应蛋白在新生儿败血症早期诊断中的价值[J]. 山西医药杂志, 2019, 48(6): 676-677.
- [18] 邱海南. 血清 hs-CRP 和 PCT 水平检测对新生儿败血症的早期诊断及疗效判断价值[J]. 热带医学杂志, 2015, 15(10): 1353-1355.

(收稿日期: 2019-03-05 修回日期: 2019-05-22)

(上接第 4019 页)

- 基因多态性的检测[J]. 中国临床药理学与治疗学, 2007, 12(2): 208-213.
- [4] 姚懿桐, 王爽, 董天葳, 等. AGTR1 基因多态性与心血管疾病的关系[J]. 黑龙江医药科学, 2016, 39(6): 16-18.
- [5] 许景峰, 刘静, 许茜, 等. 抗高血压药物相关基因多态性在中国汉族人群中的分布与检测[J]. 解放军药学报, 2011, 12(6): 471-474, 479.
- [6] 赵晓丽, 史琼华, 黄宏伟, 等. 云南地区汉族人群 CYP2C9 和 VKORC1 基因多态性研究[J]. 重庆医学, 2018, 47(8): 1052-1054.
- [7] 张国强, 刘俊, 徐文科, 等. 皖南某地汉族人群 CYP2C9 1075A>C 和 VKORC1 1639G>A 基因多态性研究[J]. 贵州医药, 2015, 11(11): 964-966.

- [8] 黄红, 陈波, 李燕, 等. 云南汉族原发性高血压 ACE 基因多态性与厄贝沙坦降压疗效相关性[J]. 昆明医科大学学报, 2016, 37(7): 40-43.
- [9] 王绍红, 刘大男, 袁露, 等. 贵州布依族、汉族原发性高血压与 ACE 基因多态性的相关性研究[J]. 现代预防医学, 2015, 42(7): 1286-1289.
- [10] 张仁云, 杨楹, 邹连勇, 等. 中国汉族人群 CYP2D6, CYP3A5, CYP1A2 基因多态性研究[J]. 精神医学杂志, 2018, 31(2): 129-132.
- [11] 幸芦琴, 苏锦坤, 张建明, 等. 广东口岸原发性高血压患者基因库建设及应用[J]. 中国国境卫生检疫杂志, 2016, 39(3): 175-179.

(收稿日期: 2019-03-25 修回日期: 2019-08-11)