



贝那普利基因组学与临床疗效研究进展^Δ

钟新珠*, 邱华章, 吴雪燕, 许鲁宁[#]

福建医科大学附属三明第一医院药学部, 福建 三明, 365000

Advance in search for pharmacogenomics and curative effect of benazepril

ZHONG Xin-zhu, QIU Hua-zhang, WU Xue-yan, XU Lu-ning

Department of Pharmacy, The Sanming First Hospital Affiliated to Fujian Medical University, Sanming, Fujian 365000, China

Received: July 18, 2018; Accepted: July 19, 2018; Published: July 20, 2018

Copyright: © 钟新珠等 All rights reserved. This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.

摘要

药物基因组学主要研究各种基因突变与药效及安全性的关系,解释个体之间的药效差异。目前,针对抗高血压药物基因组学的相关研究诸多,本文主要针对贝那普利临床疗效差异的相关基因组学作一阐述。

Abstract

Pharmacogenomics mainly studies the genetic mutation, pharmacodynamics and safety, objective to explain the difference in the efficacy between individuals. Now, there are many studies on the antihypertensive pharmacogenomics. This article provides an overview of the pharmacogenomics of benazepril, and focuses on the the difference of the clinical effect.

关键词: 贝那普利; 基因组学; 临床疗效

Key words: benazepril; pharmacogenomics; clinical effect

高血压病是一种以体循环动脉压增高为主要特征,可伴有心脏、脑、肾等器官功能或器质性损害的临床综合征^[1-2]。为最常见的心血管疾病,严重危害人类健康,是导致心肌梗死、心力衰竭、脑卒中和终末期肾病的高危因素之一。目前世界范围内约10亿人血压高于控制标准,25岁以上人群患病率可达40%^[3]。临床上常用的抗高血压药物主要有:利尿剂、β受体阻滞剂、血管紧张素转化酶抑制剂(ACEI)、钙拮抗剂、血管紧张素Ⅱ受体拮抗剂(ARB)五大类^[4-5]。由于不同个体对药物反应存在较大差异,临床上医生通常使用试探-错误(trial-error)的模式选取有效的降压药,这不仅浪费医疗资源,而且容易造成病情延误,甚至出现不良反应^[6]。随着药物基因组学的快速发展,研究者们发现许多药物疗效与特定基因多态性相关。

药物基因组学是利用已知基因和基因组学理论,研究遗传因素对药物反应影响的一门新兴学科^[7-10]。该理论提倡通过基因检测确定患者的基因型再进行量体裁衣式的个体化用药,以求达

到最优疗效。目前,针对抗高血压药物的基因组学研究诸多,本文主要对贝那普利临床疗效差异的相关基因组学研究进展进行阐述。

1 贝那普利基因多态性

贝那普利是临床上常见的血管紧张素转换酶抑制剂类药物,其降压作用主要通过抑制血管紧张素转化酶(ACE)从而阻止血管紧张素Ⅰ转化成血管紧张素Ⅱ;同时抑制缓激肽的降解,降低血管阻力,使血压下降。临床上发现不同高血压患者对贝那普利降压效果存在明显个体差异。随着药物基因组学研究的进展,人们认识到基因多态性决定了药物代谢酶、转运体、药物作用受体的差异,从而产生药物治疗效果的个体差异^[11-12]。目前关于贝那普利临床疗效差异与相关基因多态性的研究,主要有AGT基因、ACE基因和ATGR1基因、IL-6-174、TNF-α-308基因。

1.1 AGT基因

肾素-血管紧张素-醛固酮(RASS)系统主要功能之一即维持和调节人体血压,血管紧张素原(AGT)是该系统的重要成员,该基因对降压药在个体间的疗效具有潜在的预测作用。人类AGT基因由5个外显子和4个内含子构成,第2外显子的错义突变T704C,导致编码产物第235位氨基酸由蛋氨酸突变为苏氨酸

Δ 基金项目:福建省自然科学基金项目(No: H1610306)

* 作者简介:钟新珠,女,药师,硕士

通信作者:许鲁宁,Email:xlning123@163.com

即M235T多态性,有3种表现型:MM型、MT型、TT型。于汇民^[13]等发现EH患者(≥ 60 岁)的M235T多态性与贝那普利降压疗效相关。Bis J C^[14]等发现服用ACEI 1个月后,MT、TT基因型患者的血压下降较MM基因型患者明显,并且TT基因型患者服用药物后可降低卒中发生率。AGT基因的另一错意突变为T174M,这种突变发生频率:在白种人群中为13%,亚洲人群:11%、黑人中仅为6%^[15]。此突变在不同肤色人群中的不同发生率与贝那普利的疗效是否有相关性有待进一步研究。

1.2 ACE基因

血管紧张素转换酶(ACE)是RAAS系统的关键酶,其主要生理功能是将血管紧张素I(AngI)转化为血管紧张素II(AngII)和灭活缓激肽(BK)。ACE类药物主要作用于RAAS系统,通过抑制RAAS系统中的ACE而减少AngII生成,进而发挥控制血压作用。人类ACE基因由26个外显子和25个内含子组成,编码1306个氨基酸组成的ACE。ACE基因I/D多态性是指17号染色体23区的16号内含子中一段长度为287的碱基对序列的插入(I)和缺失(D)^[16],产生DD、ID、II三种基因型。Stavroulakis^[17]等观察了104例希腊高血压患者在服用ACEI20(mg/d)6个月后的血压控制情况,发现DD基因型患者的血压下降值比I/D或II基因型患者更加显著。Li^[18]等通过测量89例EH患者在服用ACEI 2个月后的血压,得到了相同的结论。除了对血压控制的影响,黄联继^[19]等观察贝那普利治疗不同ACE基因型的儿童原发性肾病综合征(PNS)的疗效,发现DD型患者的尿蛋白定量下降明显高于DI、II型。彭俊^[20]等研究慢性心力衰竭(CHF)患者ACE基因I/D多态性与盐酸贝那普利疗效的关系,发现服用贝那普利后,DD基因型患者的NYHA分级及ED改善值明显高于II、ID基因型患者($P < 0.01$)。

1.3 AGTR1基因

AngII是RAAS系统最重要的效应分子。血管紧张素II 1型受体(angiotensin II type 1 receptor, AGTR 1)介导了AngII的大多数生物学作用。AGTR1基因是高血压的重要候选基因,位于该基因3,非编码区的A50058C(A1166C)多态性与药物疗效的关系较密切。于汇民^[21]等用贝那普利10~20(mg/d)对251例高血压患者进行为期6周的降压治疗,发现AC基因型患者的疗效优于AA基因型患者。

目前关于贝那普利的药物基因组学的大量研究都集中在RAAS系统中的相关基因多态性上,其他例如IL-6-174基因、TNF- α -308基因也有相关报道。

1.4 IL-6-174、TNF- α -308基因

于欣^[22]等选取284例宁夏地区高血压肾损害患者分析白细胞介素-6(IL-6)-174基因多态性与贝那普利治疗反应的相关性。发现患者中IL-6-174基因型以GG最为多见,而CC型患者对贝那普利治疗的反应最佳,尿蛋白排泄率下降最快。研究人员^[23]还选取了宁夏地区284例初诊高血压肾损害病患者,研究肿瘤坏

死因子- α (TNF- α)-308基因多态性与宁夏地区高血压肾损害之间及其贝那普利治疗反应的相关性。发现:高血压肾损害患者的TNF- α -308以GG基因型为最为多见,AA型患者对贝那普利的反应最佳。

2 结语

贝那普利的临床疗效与基因多态性的相关性,虽进行了大量的临床研究,所得出的结论尚存有分歧,究其可能原因如下:(1)目前对抗高血压药物基因组学的研究中,与降压药疗效有关的单核苷酸多态性大多建立在EH候选基因上,由于高血压基因定位结果不一致,范围偏大,造成研究结果矛盾。(2)样本量小,容易得到假阳性或假阴性结果。(3)研究方案不同,如:实验对象的纳入标准不同、处理因素不同、确定药效的标准不同等都可能致结果不一致。(4)未考虑基因修饰功能可能令变异的基因恢复最初功能。

因此,贝那普利药物基因组学的研究目前尚处于初始阶段,还有很多问题有待解决,笔者认为对于影响贝那普利药物临床疗效的相关基因多态性的具体机制的探索是今后的一个研究方向,唯有将相关作用机制阐明,才能从根本上把握药物的个体化差异,进而为患者打造“量体裁衣”式的给药方案,以求疗效最优化,副作用最小化的理想状态。

参考文献:

- [1] 《中国高血压基层管理指南》修订委员会. 中国高血压基层管理指南(2014年修订版)[J]. 临床荟萃, 2015, 30(7): 10-30.
- [2] 李建平, 卢新政, 霍勇, 等. H型高血压诊断与治疗专家共识[J]. 中华高血压杂志, 2016, 8(2):123-127.
- [3] WHO; World Heart Federation; World Stroke Organization. Global Atlas on Cardiovascular Disease Prevention and Control[M]. 2012.
- [4] 刘淑芳, 张礼钊, 张青山, 等. 抗高血压药的优化联合[J]. 中国药房, 2010(42):4008-4010.
- [5] 翁燕君, 李伟明. 抗高血压药物研究进展[J]. 中国药业, 2014, 23(4):94-96.
- [6] 徐蕙枫, 罗明. 药物基因组学与高血压的个性化治疗[J]. 国际心血管病杂志, 2009, (6):385-388.
- [7] 耿春梅, 郭瑞臣. 药物基因组学在新药临床试验及个体化用药中的应用[J]. 药学进展, 2015(11):803-809.
- [8] 温家根, 周宏灏, 张伟. 药物基因组学在药物研发中的转化与应用[J]. 中国药理学通报, 2013, 29(4):445-449.
- [9] 杨兵, 李慧博, 刘志艳, 等. 药物基因组学及临床应用进展[J]. 临床药物治疗杂志, 2016, 14(6):1-6.
- [10] 周权, 余露山, 曾苏. 基于药物代谢酶和转运体基因组学的药物精准治疗[J]. 药学学报, 2017(1):1-7.
- [11] 徐蕙枫, 罗明, XUHui-feng, 等. 药物基因组学与高血压的个性化治疗[J]. 国际心血管病杂志, 2009, 36(6):385-388.

- [12] 周权, 余露山, 曾苏. 基于药物代谢酶和转运体基因组学的药物精准治疗[J]. 药学报, 2017(1):1-7.
- [13] 于汇民, 林曙光, 张宇清, 等. AGT基因型对贝那普利降压疗效的影响[J]. 中华心血管病杂志, 2005, 33(9):819-823.
- [14] Bis J C, Smith N L, Psaty B M, et al. Angiotensinogen Met235Thr polymorphism, angiotensin-converting enzyme inhibitor therapy, and the risk of nonfatal stroke or myocardial infarction in hypertensive patients.[J]. American Journal of Hypertension, 2003, 16(12):1011-1017.
- [15] Koopmans R P, Insel P A, Michel M C. Pharmacogenetics of hypertension treatment: a structured review. [J]. Pharmacogenetics & Genomics, 2003, 13(12):705-13.
- [16] Rigat B, Hubert C, Alhencgelas F, et al. An insertion/deletion polymorphism in the angiotensin I-converting enzyme gene accounting for half the variance of serum enzyme levels.[J]. Journal of Clinical Investigation, 1990, 86(4):1343-1346.
- [17] Stavroulakis G A, Makris T K, Krespi P G, et al. Predicting Response to Chronic Antihypertensive Treatment with Fosinopril: The Role of Angiotensin-Converting Enzyme Gene Polymorphism[J]. Cardiovascular Drugs & Therapy, 2000, 14(4):427.
- [18] Li X, Du Y, Du Y, et al. Correlation of Angiotensin-converting enzyme gene polymorphism with effect of antihypertensive therapy by Angiotensin-converting enzyme inhibitor[J]. J Cardiovasc Pharmacol Ther, 2003, 8(1):25-30.
- [19] 黄联继, 何建明, 戴朝福, 等. 贝那普利对不同ACE基因型儿童肾病尿蛋白的疗效[J]. 中国实用医药, 2010, 05(30):164-165.
- [20] 彭俊, 陈国庆, 李敬东. 慢性心力衰竭患者血管紧张素转换酶I/D基因多态性及其与盐酸贝那普利疗效的关系[J]. 广东医科大学学报, 2010, 28(4):391-392.
- [21] 于汇民, 林曙光, 钟久昌, 等. AGTR1基因多态性与贝那普利降压疗效的相关性研究[J]. 中国新药杂志, 2007, 16(8):637-640.
- [22] 于欣, 于美玲, 张德凯, 等. 高血压肾损害患者IL-6-174基因多态性及其与贝那普利治疗反应的相关性研究[J]. 天津医药, 2017, 45(5):497-501.
- [23] 于欣, 于美玲, 张德凯, 等. 宁夏地区高血压肾损害患者肿瘤坏死因子- α -308基因多态性及其与贝那普利治疗反应的相关性研究[J]. 重庆医学, 2018(1):23-25.