

药物基因组学在心血管疾病药物治疗中的研究进展

陈志磊*, 刘娜, 王方*(解放军第一五三中心医院药剂科, 郑州 450042)

中图分类号 R915 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2017)26-3741-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2017.26.40

摘要 目的:为临床心血管疾病的个体化治疗提供参考。方法:查阅国内外关于药物基因组学与心血管疾病治疗药物的相关文献,就基因多态性对治疗药物疗效的影响进行汇总和分析。结果:部分作用与肾素-血管紧张素-醛固酮系统(RASS)的药物、 β 受体阻滞剂、钙通道阻滞药(CCBs)等的疗效差异与相关药物代谢酶、受体编码基因的多态性相关,包括血管紧张素转化酶(ACE)、血管紧张素原(AGT)、细胞色素P₄₅₀(CYP)2D6、CYP3A4/5、CYP2C19、维生素K环氧化物还原酶复合体1(VKORC1)、溶质载体有机阴离子转运蛋白1B1(SLC01B1)等,多态性位点数量多且功能复杂。但其临床应用并未广泛开展,且单一基因多态性很难阐明心血管治疗药物药动学、药效学的个体间差异,故药物基因组学检测是否对其临床应用具有指导意义尚有待于通过大规模的临床试验进一步验证。

关键词 心血管疾病;治疗药物;药物基因组学;临床应用;研究进展

不同心血管疾病患者对药物治疗存在明显的个体差异^[1-2]。经验用药、循证用药和个体化用药是临床用药模式发展至今大致经历的3个不同阶段^[3]。遗传因素是引起药物反应个体差异的主要原因,且主要体现在药物转运蛋白、受体、代谢酶以及作用靶点的遗传多态性上,与药物疗效、毒性的个体间差异关系密切^[4]。目前,已有关于抗高血压药、抗血小板药、口服抗凝药和调血脂药作用受体基因多态性的研究报道,提示部分作用于肾素-血管紧张素-醛固酮系统(Renin-angiotensin-aldosterone system, RAAS)的药物、 β 受体阻滞剂、钙通道阻滞药(Calcium channel blockers, CCBs)的疗效差异与相关药物代谢酶、受体编码基因的多态性显著相关,但结论并不一致^[5-7]。鉴于此,本研究以“Pharmaceutical genomics”“药物基因组学”“心血管疾病药物”“基因多态性”等为关键词,组合检索中国知网、万方、PubMed等数据库中的相关文献,检索年限均为建库起至2016年8月10日,就药物基因组学在心血管疾病治疗过程中对药物疗效的影响进行汇总、分析,以期为临床个体化治疗提供参考。

1 作用于RAAS药物的药物基因组学研究

RAAS在血压调节与维持体液平衡中起着重要的作用。研究表明,作用于RAAS的常见抗高血压药包括醛固酮受体拮抗药(如螺内酯)、血管紧张素II(Angiotensin II, Ang II)受体阻滞剂和血管紧张素转化酶抑制剂(Angiotension converting enzyme inhibitors, ACEI)^[8]。影响这类药物的基因包括血管紧张素转化酶(Angiotension converting enzyme, ACE)、血管紧张素原(Angiotensinogen, AGT)、肾素(Rennin, REN)、血管紧张素II受体1基因型(Angiotensin II receptor type 1 genotypes, AG-

TR1)、醛固酮合成酶(Aldosterone synthase, CYP11B2)等基因,多态性位点数量多且功能复杂^[9]。近年来药物基因组学研究发现,ACE基因rs4340、rs1799752、rs13447447、rs4646994、rs4762、rs5051位点的多态性与ACE酶活性密切相关;AGT基因rs699、rs7079、rs943580位点的多态性与原发性高血压负向调节有关;REN基因rs11240688位点的多态性与噻嗪类利尿药的疗效相关,rs12721226位点的多态性与原发性高血压的发生和氯沙坦的疗效密切相关;AGTR1基因rs2640543位点的多态性可能与贝那普利的疗效相关,rs2275651、rs5182位点的多态性与原发性高血压和培哚普利的疗效密切相关;CYP11B2基因rs1799998位点的多态性可能与冠心病的发病相关^[10]。尽管关于抗高血压药疗效差异与基因多态性及基因组学的报道较多,但单一基因多态性很难阐明作用于RAAS药物药动学和药效学的个体差异^[11-12],故药物基因组学检测是否对其临床应用具有指导意义尚有待于通过大规模临床试验进一步证实。

2 β 受体阻滞剂的药物基因组学研究

β 受体阻滞剂主要依赖细胞色素P₄₅₀(Cytochrome, CYP₄₅₀)2D6酶进行代谢。CYP2D6基因型中,CYP2D6*3、*4、*5、*6、*7、*8、*12、*14、*15等基因型属于慢代谢型,CYP2D6*9、*10、*41等基因型属于快代谢型,而*1、*2等位基因为野生型,其中慢代谢型个体的血药浓度较野生型个体高3.9~6.2倍,故对代谢药物能力强的野生型患者应适当增加用药剂量^[13]。 β 受体阻滞剂的靶位点为 β 受体,其蛋白氮端第49位由甘氨酸取代丝氨酸(Ser49Gly)或碳端等389位由甘氨酸取代精氨酸(Arg389Gly),均可能导致 β 受体阻滞剂疗效的改变;进一步研究表明,服用相同剂量的美托洛尔后,心血管患者血压下降幅度依次为Arg389Arg型>Gly389Arg型>Gly389Gly型,而Ser49Gly多态性对患者降压疗效的影响较小^[14-15]。

3 CCBs的药物基因组学研究

CCBs类药物主要依赖CYP3A4和CYP3A5酶进行

* 主管药师。研究方向:临床药学。电话:0371-60653554。E-mail:zhi_lei_chen@163.com

通信作者:主任药师。研究方向:临床药学。电话:0371-60653550。E-mail:2547185296@qq.com

代谢,以二氢吡啶类为代表,通过阻滞L型钙离子通道,抑制血管平滑肌及心肌钙离子内流,同时松弛血管平滑肌,降低机体心肌收缩力,最终实现血压下降^[16]。目前,研究较为集中的代谢酶包括CYP3A4、CYP3A5、大电导钙激活通道(Large conductance calcium-activated potassium, BK_{ca})Mβ1亚基(KCNMB1)、L型电压依赖钙离子通道(Calcium channel, voltage-dependent, L type)α1C亚基(CACNA1C),且临床试验已证实KCNMB1酶活性与维拉帕米缓释剂的疗效呈正相关^[17]。同时,相关研究指出,CYP3A4基因rs4987161位点突变患者体内硝苯地平的清除率低于野生型患者;CYP3A5基因rs776764位点突变患者体内硝苯地平的药浓度高于野生型患者;携带CACNA1C基因rs2239128、rs2239050位点的人群服用CCBs的疗效较好,而携带CYP3A5基因rs2238023位点的人群服用CCBs则无效^[18]。

4 抗血小板药物的药物基因组学研究

Pacanowski MA等^[19]对与阿司匹林应答有关的11个基因50个位点进行研究,结果发现其应答与环氧酶1(Cyclooxygenase-1, Cox-1)、P2Y1、P2Y12和GP I a基因多态性并不存在相关性;阿司匹林在心血管病患者中的应答与GP III aP1A1/A2基因多态性不存在相关性,但在健康人群中则刚好相反。氯吡格雷在体内先是转化成无活性的二氧基氯吡格雷,再经第二步转化成活性产物,CYP3A4/5、CYP2C19、CYP2B6和CYP2B9等酶可能参与其代谢过程。其中,除CYP2C19酶在代谢中的作用得到明确证实外,其余3种酶对氯吡格雷的活化是否有影响尚缺乏明确的理论依据^[20]。CYP2C19基因多态性较复杂,其中*1为野生型,携带者酶功能正常,属于快代谢型;CYP2C19*2、*3、*4、*5、*6、*7、*8为缺失型,携带者酶功能异常,属于慢代谢型;CYP2C19*17可增加酶的表达量,属于超快代谢型。携带上述任何2个慢代谢型等位基因的患者服用氯吡格雷后,体内活性代谢产物的血浆浓度较低,血小板抑制率也较低,主要心血管不良事件发生率将明显增加^[21]。

5 抗凝药的药物基因组学研究

在需进行长期抗凝治疗的患者中,华法林作为经典口服抗凝药,其临床应用十分广泛^[22]。自20世纪90年代开始,学者们对华法林敏感性与遗传多态性之间的相关性进行了研究。结果发现,华法林的用量与维生素K环氧化物还原酶复合体1(Vitamin K epoxide reductase complex 1, VKORC1)基因和其代谢酶编码基因CYP2C9的变异存在一定的相关性^[23]。

VKORC1基因的一个常见单核苷酸多态性(Single nucleotide polymorphisms, SNP)位点rs9923231-1639G>A会导致蛋白表达量降低,增加患者对华法林的敏感

性,同时也会增加其出血风险。由于黄种人A等位基因的携带率约为90%,这可能是黄种人对华法林的敏感性比其他种族高的主要原因(黑种人、白种人A等位基因的携带率分别为15%、42%)^[24]。其他常见SNP位点还有rs7294(3730G>A)和rs9934438(1137C>T),也具有类似的作用^[25]。相关研究显示,与-1639AA基因型患者华法林比较,-1639GA、GG基因型患者的平均日剂量分别高52%、102%;与1173TT基因型患者比较,1173CT、CC基因型患者的平均日剂量分别高44%、97%;与3730GG基因型患者比较,3730GA、AA基因型患者的平均日剂量分别高27%、52%,提示上述位点突变等位基因的携带者可能对华法林更敏感^[26]。

临床上使用的华法林通常为S-对映体和R-对映体的消旋混合物,其中前者的活性是后者的3~5倍。R-华法林主要通过CYP1A1、CYP1A2、CYP3A4酶代谢为无活性产物,而S-华法林主要由CYP2C9酶代谢。研究发现,CYP2C9的2个SNP位点rs1799853(CYP2C9*2)与rs1057910(CYP2C9*3)均较常见,且其突变均可导致酶活性降低,其中携带1个以上*2等位基因的患者,其华法林平均日剂量可减少17.5%~19.0%,携带至少1个以上*3等位基因的患者,其华法林平均日剂量可减少28.0%~33.0%^[27]。

6 调血脂药的药物基因组学研究

他汀类药物属于羟甲基戊二酸单酰辅酶A还原酶(Hydroxymethyl coenzyme A, HMG-CoA)抑制剂,是目前临床应用最广泛的调血脂药。他汀类药物的相关候选基因主要从药动学和药效学两方面进行考虑;其中影响其药动学的基因包括溶质载体有机阴离子转运蛋白1B1(Solute carrier organic anion transporting polypeptide 1B1, SLCO1B1)、药物转运蛋白腺苷三磷酸结合盒B亚家族成员1(Adenosine triphosphate-binding cassette subfamily B member 1, ABCB1)和腺苷三磷酸结合盒C亚家族成员2(Adenosine triphosphate-binding cassette subfamily C member 2, ABCC2)、溶质载体15A1、代谢酶编码基因CYP3A4、ABCB9以及CYP2D6;影响其药效学的基因包括羟甲基戊二酰辅酶A还原酶(HMG-CoA Reductase, HMGCR)、载脂蛋白E(Apolipoprotein E, ApoE)以及低密度脂蛋白受体(Low density lipoprotein receptor, LDLR)^[28]。

有研究表明,SLCO1B1酶可将大多数他汀类药物转运至肝细胞,其基因多态性可对他汀类药物的药-时曲线下面积产生影响;同时进一步研究发现,SLCO1B1外显子6上第388位的T>C突变(rs4149056)可导致蛋白质第174位的缬氨酸被丙氨酸代替(Val174Ala),此突变与服用高剂量辛伐他汀(80 mg/d)的患者发生肌痛存

在一定的相关性,故携带C等位基因的人群服用他汀类药物时肌痛的发生率较高,临床应予以重视^[29]。

研究表明,ABCB1酶会对他汀类药物在小肠的吸收产生一定影响,进而影响他汀类的生物利用度^[30]。虽然代谢酶对他汀类药物的清除及不良反应存在一定的相关性,但其作用机制尚不明确,究其原因可能与不少他汀类药物的代谢产物依然具有血脂调节作用有关^[31]。

ApoE主要与极低密度脂蛋白和乳糜微粒代谢的残余物相结合,并通过肝细胞表面LDLR将脂质转入肝脏进行代谢。ApoE主要有 $\epsilon 2$ 、 $\epsilon 3$ 、 $\epsilon 4$ 等3种常见等位基因,其多态性与其对LDLR的亲和力有一定影响。临床研究显示, $\epsilon 2$ 型患者服用他汀类药物的疗效较好,而 $\epsilon 4$ 型患者服用他汀类药物的疗效则相对较差,且有多种基因与他汀类药物疗效关系密切,但通过临床试验进行证实的却为数不多,且尚缺乏一致的结论^[32]。

7 其他

除此之外,还有以下药物基因组学的相关报道,但有待于更进一步的深入研究。例如,乙醛脱氢酶2(Aldehyde dehydrogenase2, ALDH2)活性与抗心绞痛药物硝酸甘油耐受相关^[33];离子通道蛋白和CYP3A4、CYP2D6的基因多态性会影响抗心律失常药的药效学与药动学^[34];心房利钠肽(Atrial natriuretic peptide, ANP)和相关内收蛋白 α 会影响噻嗪类利尿药的疗效^[35]等。

8 结语

药物基因组学在指导心血管疾病药物治疗方面具有重要的应用前景,可为临床用药的选择与给药剂量的调整进行指导,在减少药品不良反应的同时提高药物治疗的有效率。但现有研究表明,其临床应用并未广泛开展,原因可能为:(1)多个基因的共同作用才可对药物的药动学、药效学产生影响,药物个体间差异并非通过单个基因的多态性就能阐明,未来的研究应该是多中心的;(2)由于成本高昂,使得目前高通量的检测仪器和技术难以大规模在临床推广应用;(3)目前,我国还未将任何药物基因检测纳入医保范畴;(4)虽然证实部分基因与药物应答存在相关性,但是基因多态性与药物应答的关联性还需要大规模的临床证据进行佐证^[35]。因此,如何根据药物基因组学调整临床个体化治疗方案仍需后续深入研究。

参考文献

[1] Grant FD, Romero JR, Jeunemaitre X, et al. Low-renin hypertension, altered sodium homeostasis, and an alpha-adducin polymorphism[J]. *Hypertension*, 2002, 39(2): 191-196.

[2] Ramu P, Umamaheswaran G, Shewade DG, et al. Gly 460 Trp polymorphism of the ADD1 gene and essential hyper-

tension in an Indian population: ameta-analysis on hypertension risk[J]. *Indian J Human Genet*, 2010, 16(1): 8-15.

- [3] 王一珂,马旭,焦园园,等. 药物基因组学个体化用药证据基础分析与评价[J]. *中国药房*, 2016, 27(8): 1009-1012.
- [4] Jáchymová M1, Horký K, Bultas J, et al. Association of the Glu298Asp polymorphism in the endothelial nitric oxide synthase gene with essential hypertension resistant to conventional therapy[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2001, 284(2): 426-430.
- [5] 陈泉金,宋洪涛. 细胞色素P₄₅₀基因多态性对心血管药物代谢的影响[J]. *中国药房*, 2015, 26(29): 4166-4169.
- [6] Sciarrone MT, Stella P, Barlassina C, et al. ACE and alpha-adducin polymorphism as markers of individual response to diuretic therapy[J]. *Hypertension*, 2003, 41(3): 398-403.
- [7] Turner ST, Bailey KR, Fridley BL, et al. Genomic association analysis suggests chromosome 12 locus influencing anti hypertensive response to thiazide diuretic[J]. *Hypertension*, 2008, 52(2): 359-365.
- [8] Sun YV, Jacobsen DM, Turner ST, et al. A fast implementation of a scan statistic for identifying chromosomal patterns of genome wide association studies[J]. *Comput Stat Data Anal*, 2009, 53(5): 1794-1801.
- [9] Rastogi A, Arman F, Alipourfetrati S. New agents in treatment of hyperkalemia: an opportunity to optimize use of raas inhibitors for blood pressure control and organ protection in patients with chronic kidney disease[J]. *Curr Hypertens Rep*, 2016, 18(7): 55.
- [10] Su X, Lee L, Li X, et al. Association between angiotensinogen, angiotensin II receptor genes, and blood pressure response to an angiotensin-converting enzyme inhibitor[J]. *Circulation*, 2007, 115(6): 725-732.
- [11] Sasaki M, Oki T, Iuchi A, et al. Relationship between the angiotensin converting enzyme gene polymorphism and the effects of enalapril on left ventricular hypertrophy and impaired diastolic filling in essential hypertension: M-mode and pulsed doppler echocardiographic studies[J]. *J Hypertens*, 1996, 14(12): 1403-1408.
- [12] Schelleman H, Stricker BH, De Boer A, et al. Drug-gene interactions between genetic polymorphisms and antihypertensive therapy[J]. *Drugs*, 2004, 64(16): 1801-1816.
- [13] 袁洪,蔡菁菁,黄志军. 药物基因组学在高血压药物治疗中的临床应用前景[J]. *心血管病学进展*, 2011, 32(1): 24-28.
- [14] Filigheddu F, Argiolas G, Bulla E, et al. Clinical variables, not RAAS polymorphisms, predict blood pressure response to ACE inhibitors in sardinians[J]. *Pharmacoge-*

- nomics*, 2008, 9(10): 1419–1427.
- [15] Huang Y, Liu XL, Wen J, *et al.* Downregulation of the β 1 adrenergic receptor in the myocardium results in insensitivity to metoprolol and reduces blood pressure in spontaneously hypertensive rats [J]. *Mol Med Rep*, 2017, 15(2): 703–711.
- [16] Amrani-Midoun A, Kiando SR, Treard C, *et al.* The relationship between MTHFR C677T gene polymorphism and essential hypertension in a sample of an Algerian population of the Oran city [J]. *Int J Cardiol*, 2016, 225: 408–411.
- [17] Huang ZJ, Yuan H, Cai JJ, *et al.* Association of CYP3A5*3 and MDR1 C3435T polymorphisms with antihypertensive effect of amlodipine in Chinese hypertensive patients after renal transplantation [J]. *Inter J Cardiol*, 2009, doi: 10.1016/j.ijcard.2009.09.165.
- [18] Bremer T, Man A, Kask K, *et al.* CACNA1C polymorphisms are associated with the efficacy of calcium channel blockers in the treatment of hypertension [J]. *Pharmacogenomics*, 2006, 7(3): 271–279.
- [19] Pacanowski MA, Gong Y, Cooper-Dehoff RM, *et al.* Beta-adrenergic receptor gene polymorphisms and beta-blocker treatment outcomes in hypertension [J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2008, 84(6): 715–721.
- [20] Nordestgaard BG, Kontula K, Benn M, *et al.* Effect of ACE insertion/deletion and 12 other polymorphisms on clinical outcomes and response to treatment in the life study [J]. *Pharmacogenet Genomics*, 2010, 20(2): 77–85.
- [21] Pickel B, Drew DP, Manczak T, *et al.* Identification and characterization of a kunzeaol synthase from *thapsiagaricana*: implications for the biosynthesis of the pharmaceutical thapsigargin [J]. *Biochem J*, 2012, 448(2): 261–271.
- [22] Shiraishi A, Nijima S, Brown JB, *et al.* Chemical genomics approach for GPCR-ligand interaction prediction and extraction of ligand binding determinants [J]. *J Chem Inf Model*, 2013, 53(6): 1253–1262.
- [23] Vamathevan JJ, Hall MD, Hasan S, *et al.* Minipig and beagle animal model genomes aid species selection in pharmaceutical discovery and development [J]. *Toxicol Appl Pharmacol*, 2013, 270(2): 149–157.
- [24] Carlson JJ, Thariani R, Roth J, *et al.* Value-of-information analysis within a stakeholder-driven research prioritization process in a US setting: an application in cancer genomics [J]. *Med Decis Making*, 2013, 33(4): 463–471.
- [25] Voros S. Leveraging next-generation phenotyping and panomics to identify novel biomarkers and pharmaceutical targets for cardiovascular disease [J]. *Personalized Medicine*, 2014, 11(3): 239–242.
- [26] Chen X, Hu Z, Wang W, *et al.* Identification of ten serum microRNAs from a genome-wide serum microRNA expression profile as novel noninvasive biomarkers for nonsmall cell lung cancer diagnosis [J]. *Int J Cancer*, 2012, 130(7): 1620–1628.
- [27] Fang Z, van der Merwe RG, Warren RM, *et al.* Assessing the progress of mycobacterium tuberculosis H37Rv structural genomics [J]. *Tuberculosis (Ednib)*, 2015, 95(2): 131–136.
- [28] Gupta PD. Pharmacogenetics, pharmacogenomics and ayurgenomics for personalized medicine: a paradigm shift [J]. *Indian J Pharm Sci*, 2015, 77(2): 135–141.
- [29] Liu H, Wang L, Lv M, *et al.* AlzPlatform: an Alzheimer's disease domain-specific chemogenomics knowledgebase for polypharmacology and target identification research [J]. *J Chem Inf Model*, 2014, 54(4): 1050–1060.
- [30] 陈清杰, 杨毅宁. 他汀类药物不良反应的研究进展 [J]. *心血管病学进展*, 2013, 34(2): 279–283.
- [31] Ju KS, Doroghazi JR, Metcalf WW. Genomics-enabled discovery of phosphonate natural products and their biosynthetic pathways [J]. *J Ind Microbiol Biotechnol*, 2014, 41(2): 345–356.
- [32] Franchini M, Pieroni S, Fortunato L, *et al.* Poly-pharmacy among the elderly: analyzing the co-morbidity of hypertension and diabetes [J]. *Curr Pharm Des*, 2015, 21(6): 791–805.
- [33] 田巍, 王涛, 郑灿辉, 等. 人类乙醛脱氢酶 II 及其激动剂的研究进展 [J]. *药学实践杂志*, 2013, 31(2): 94–97、112.
- [34] 李拴美. CYP₄₅₀3A 及其等位基因在体外药物代谢和药物相互作用中的对比研究 [D]. 西安: 西北大学, 2009.
- [35] 张远, 何霞, 李刚, 等. 心血管病药物基因组学研究现状 [J]. *临床心血管病杂志*, 2014, 30(8): 657–661.

(收稿日期: 2016-09-21 修回日期: 2017-04-22)

(编辑: 张元媛)