

## 美托洛尔对 CYP2D6 和 $\beta$ 1- 肾上腺素受体基因型一致的高血压病患者降压疗效差异的相关因素分析

姜绮霞, 袁 洪, 黄志军, 姚 远, 李 莹

(中南大学湘雅三医院心内科, 湖南省长沙市 410013)

[关键词] 内科学; 高血压; 美托洛尔; 体质指数; CYP2D6;  $\beta$ 1- 肾上腺素受体

[摘要] 目的 探讨美托洛尔对 CYP2D6 和  $\beta$ 1- 肾上腺素受体基因型一致的高血压病患者降压疗效差异的相关因素。方法 筛选 CYP2D6\* 10 位基因型为\* 10\* 10 且  $\beta$ 1- 肾上腺素受体 389 位基因型为 Arg/Arg 的原发性高血压患者 63 例, 给予美托洛尔 100 mg/d 治疗, 2 周随访一次观察血压、心率变化, 8 周后分析年龄、基线血压、体质指数、高脂血症、吸烟等因素和美托洛尔降压疗效的关系。结果 63 例患者中美托洛尔降压总有效者 40 例, 无效者 23 例, 总有效率为 63.5%。单因素分析显示, 基线收缩压和体质指数显著影响美托洛尔降压疗效( $P < 0.05$ )。多因素分析显示, 基线收缩压对美托洛尔降压疗效影响最大。结论 基线血压和体质指数是导致 CYP2D6 和  $\beta$ 1- 肾上腺素受体基因型一致的高血压病患者美托洛尔降压疗效差异的重要原因。

[中图分类号] R5

[文献标识码] A

### Analysis of Related Factors to Different Antihypertensive Effective Rate of Metoprolol with the Same Genotypes of CYP2D6 and $\beta$ 1-Adrenergic Receptor

JIANG Qi Xia, YUAN Hong, HUANG Zhi Jun, YAO Yuan, and LI Ying

(Cardiology Department, the Third Xiangya Hospital of Central South University, Changsha 410013, China)

[KEY WORDS] Hypertension; Metoprolol; Body Mass Index; CYP2D6;  $\beta$ 1-Adrenergic Receptor

[ABSTRACT] **Aim** To investigate the influence of related factors to different antihypertensive effective rate of metoprolol with the same genotypes of CYP2D6 and  $\beta$ 1-adrenergic receptor ( $\beta$ 1-AR). **Methods** 63 cases of 1 or 2 grade essential hypertension patients with the \* 10\* 10 of CYP2D6\* 10 genotype and Arg/Arg of  $\beta$ 1-AR Gly389Arg genotype were chosen and administered with metoprolol 100 mg/d. Indexes, such as blood pressure and heart rate, were collected every two weeks during the follow-up visit. After 8 weeks, the relationships between the related factors, such as age, baseline blood pressure, body mass index (BMI), hyperlipidemia and smoking, and antihypertensive effective rate of metoprolol were analysed. **Results** According to antihypertensive efficacy, 40 patients were effective to metoprolol, while 23 were ineffective. The effective rate was 63.5%. Monofactorial analysis indicated that patients with higher baseline systolic blood pressure and normal BMI had greater effective rate than the others ( $P < 0.05$ ). Furthermore, multifactorial regression analysis also claimed that baseline systolic blood pressure showed the significant effect to metoprolol. **Conclusion** Baseline blood pressure and BMI are related to the different antihypertensive effective rate of metoprolol.

美托洛尔是广泛应用于临床的第一线降压药物, 已知细胞色素 P450 2D6 (cytochrome P450 2D6, CYP2D6)<sup>[1]</sup> 和  $\beta$ 1- 肾上腺素受体 ( $\beta$ 1-adrenergic receptor,  $\beta$ 1-AR)<sup>[2,3]</sup> 基因多态性是影响个体对美托洛尔降压疗效差异的主要遗传因素。虽然基因多态性可影响降压药物的疗效。但是, 临床上  $\beta$ 1-AR 基因敏感型的高血压患者接受  $\beta$  受体阻滞剂单药治疗, 也

仅仅只有 51% 左右的患者血压水平显著下降<sup>[4]</sup>。本研究选择 CYP2D6 和  $\beta$ 1-AR 基因型一致的高血压人群为研究对象, 对年龄、基线血压、体质指数 (body mass index, BMI)、高脂血症、吸烟等可能相关因素与美托洛尔降压疗效的关系进行分析, 具有一定的临床实用价值和治疗指导意义。

### 1 对象和方法

#### 1.1 入选病例

参照《中国高血压防治指南》<sup>[5]</sup> 标准, 从多中心 403 例 1、2 级原发性高血压人群中筛选出 CYP2D6 基因型为\* 10\* 10 且  $\beta$ 1-AR 389 位基因型为 Arg/Arg 的患者, 年龄 18~ 75 岁, 愿意参加本研究并签署知

[收稿日期] 2008-05-09 [修回日期] 2008-07-21

[基金项目] 中央保健专项资金科研课题 (169) 资助

[作者简介] 姜绮霞, 硕士研究生, 研究方向为高血压个体化治疗, E-mail 为 vivian830505@yahoo.com.cn。通讯作者袁洪, 博士, 主任医师, 教授, 主要从事高血压个体化治疗和临床心血管药理研究, E-mail 为 yuanhong01@vip.sina.com。黄志军, 硕士, 助理研究员, 主要从事高血压个体化治疗和临床心血管药理研究。

情同意书,且同意试验期间不服用其他可能影响美托洛尔疗效的药物和降压药物。排除有严重心脑血管、肺部及肝肾疾病者,符合要求者共计 63 例。

## 1.2 给药方法

采用前后自身对照的临床试验方法,受试者均给予临床推荐起始剂量<sup>[6]</sup>的酒石酸美托洛尔(50 mg,批号 0405030,阿斯利康制药有限公司)100 mg/d,分 2 次口服,共 8 周。

## 1.3 观察指标

观察并记录用药前及用药后 2、4、6 及 8 周时的坐位血压,详细采集年龄、身高、体重、血脂、吸烟史等可能影响美托洛尔降压疗效相关指标。参照《2004 年中国肥胖问题工作组标准》<sup>[7]</sup>,BMI  $\geq 24$  kg/m<sup>2</sup>为超重,BMI  $\geq 28$  kg/m<sup>2</sup>为肥胖。参照《血脂异常防治建议》<sup>[8]</sup>,既往已诊断高脂血症或目前正在服用降脂药物,胆固醇 > 5.72 mmol/L 或甘油三酯 > 1.70 mmol/L 为合并高脂血症。参照 1984 年 WHO《关于吸烟情况调查方法标准化建议》,每天吸烟 1 支以上,超过 1 年为吸烟者。

## 1.4 疗效判断

根据《心血管药物临床试验评价方法建议》<sup>[9]</sup>,显效为舒张压下降  $\geq 10$  mmHg 并达到正常范围,或者虽未降到正常范围,但已经下降  $\geq 20$  mmHg;有效为舒张压下降 < 10 mmHg,但已达到正常范围,或者舒张压下降 10~19 mmHg,但未达到正常范围,或者收缩压下降  $\geq 30$  mmHg;无效为未达到以上标准者。总有效率为有效率与显效率之和。

## 1.5 统计学分析

计数资料比较采用  $\chi^2$  检验,二值数据或等级资料的多因素分析采用 Logistic 回归分析。

# 2 结果

## 2.1 受试者一般情况

63 例患者中,年龄  $56.6 \pm 11.6$  岁,入选时收缩压为  $150 \pm 12$  mmHg,舒张压为  $91 \pm 8$  mmHg。美托洛尔给药治疗 8 周后,按疗效判断标准,总有效 40 例,无效 23 例,总有效率为 63.5%。

## 2.2 多因素对美托洛尔降压疗效的影响

63 例患者以 60 岁为界限按年龄分组,发现年龄对美托洛尔降压疗效无明显影响。63 例患者按基线收缩压分组,发现有效率在 160~179 mmHg 收缩压者明显高于 140~159 mmHg 收缩压者和 < 140 mmHg 收缩压者( $P < 0.05$ )。按基线舒张压分组,有效率在 90~99 mmHg 舒张压者、100~109 mmHg 舒

张压者、舒张压 < 90 mmHg 者中差异无统计学意义。63 例患者以  $24 \text{ kg/m}^2$  为界限按 BMI 分组,发现 BMI 对美托洛尔降压疗效有明显影响( $P < 0.05$ )。63 例患者按是否合并高脂血症分组,发现高脂血症对美托洛尔降压疗效无明显影响。63 例患者按是否有吸烟史分组,发现吸烟对美托洛尔降压疗效无明显影响(表 1)。

表 1. 多因素与美托洛尔降压疗效的关系

项目	总有效(例)	无效(例)	总有效率
年龄			
< 60 岁	20	12	62.5%
$\geq 60$ 岁	20	11	64.5%
基线收缩压(mmHg)			
< 140	2	4	33.3%
140~159	23	17	57.5% <sup>a</sup>
160~179	15	2	88.2% <sup>a</sup>
基线舒张压(mmHg)			
< 90	9	11	45.0%
90~99	27	10	73.0%
100~109	4	2	66.7%
体质指数(kg/m <sup>2</sup> )			
< 24	22	6	78.6%
$\geq 24$	18	17	51.4% <sup>a</sup>
高脂血症			
无	24	10	70.6%
有	16	13	55.2%
吸烟史			
无	27	12	69.2%
有	13	11	54.2%

a 为  $P < 0.05$ ,与相同因素另一组比较。

## 2.3 相关性分析

以美托洛尔疗效为应变量,以年龄、基线收缩压、基线舒张压、BMI、高脂血症和吸烟为自变量,Logistic 回归分析得到方程  $P = -0.840 + 1.429 \times \text{基线收缩压} - 0.998 \times \text{BMI}$ ,  $\chi^2 = 11.144$ ,  $P = 0.004$ ,回归方程有统计学意义。由于 BMI 优势比的 95% 可信区间跨越 1,该因素虽最终进入回归方程,但其对美托洛尔疗效影响是否有统计学意义仍有待进一步研究。Logistic 回归分析最终结果显示,基线收缩压是显著影响美托洛尔降压疗效的因素,随着赋值等级的上升,美托洛尔降压疗效越好(表 2)。

表 2. Logistic 回归分析

自变量	回归系数	Wald 值	P	RR	95% 可信区间
基线收缩压	1.429	5.994	0.014	4.175	1.330~13.111
体质指数	-0.998	3.120	0.077	0.368	0.122~1.116
常数	-0.840	0.329	0.566	0.432	

### 3 讨论

药物基因组学和临床药理学研究已经证实, CYP2D6 和  $\beta$ 1-AR 基因多态性是影响美托洛尔降压疗效的主要遗传因素。CYP2D6 基因型为\* 10\* 10、 $\beta$ 1-AR 基因型为 Arg389Arg 的高血压病患者预示着更好的美托洛尔降压疗效<sup>[10,11]</sup>。虽然基因多态性可预测降压药物的疗效,但临床实践中,相同基因型美托洛尔降压疗效却常常不一致,即使是基因组的联合分析也不能完全解释降压疗效的这种差异<sup>[12]</sup>。本研究针对 CYP2D6 和  $\beta$ 1-AR 基因型一致的高血压病患者研究发现,美托洛尔降压治疗的有效率仅为 63.5%,再次说明遗传背景一致的情况下美托洛尔降压疗效仍存在差异。

在众多影响因子中,基线血压和 BMI 对降压药物疗效的作用较突出。Canzanella 等对 439 例原发性高血压人群研究显示,基线收缩压影响坎地沙坦降压疗效<sup>[13]</sup>。Chapman 等<sup>[14]</sup>认为基线血压导致氢氯噻嗪降压疗效个体差异的出现,建议用药前根据患者基线收缩压及舒张压调整药物剂量。此外,超重、肥胖的高血压患者的降压疗效和血压控制水平均较偏瘦患者差<sup>[15]</sup>,其作用机制可能和胰岛素抵抗相关<sup>[16,17]</sup>。本研究单因素分析结果和上述结果基本一致,即认为基线收缩压和 BMI 是导致 CYP2D6 和  $\beta$ 1-AR 基因型一致的高血压病患者美托洛尔降压疗效差异的重要原因。基线收缩压水平越高,美托洛尔降压疗效越好;正常体重者美托洛尔降压疗效优于肥胖或超重者。值得注意的是,90~99 mmHg 舒张压组患者美托洛尔降压疗效明显优于舒张压<90 mmHg 组,因此不能完全排除 2 级舒张压组入选病例较少对最终统计结果造成的影响,需要进一步扩大样本量不断深入研究。多因素综合分析再次证实了基线收缩压是导致美托洛尔降压疗效差异的最重要原因,而 BMI 在多因素共同作用下是否仍然对美

托洛尔降压疗效产生影响有待进一步研究。

因此,实现高血压药物治疗的个体化在注重遗传因素的基础上,我们应该注意到,基因型一致的高血压人群降压疗效仍然存在差异,这种差异和患者的血压、血脂水平等密切相关,注意“量体裁衣,因人施药”,重视生活干预和健康教育,均有助于达到最佳的药物治疗效果。

### [参考文献]

- [1] Taguchi M, Nozawa T, Kameyama T, et al. Effect of CYP2D6\* 10 on pharmacokinetic variability of routinely administered metoprolol in middle-aged and elderly Japanese patients [J]. *Eur J Clin Pharmacol*, 2003, **59**(5-6): 385-388.
- [2] Johnson JA, Zineh I, Puckett BJ, et al. Beta 1-adrenergic receptor polymorphisms and antihypertensive response to metoprolol [J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2003, **74**(1): 44-52.
- [3] Liu J, Liu ZQ, Tan ZR, et al. Gly389Arg polymorphism of beta1-adrenergic receptor is associated with the cardiovascular response to metoprolol [J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2003, **74**(4): 372-379.
- [4] Materson BJ, Reda DJ, Cushman WC, et al. Single-drug therapy for hypertension in men. A comparison of six antihypertensive agents with placebo. The Department of Veterans Affairs Cooperative Study Group on Antihypertensive Agents [J]. *N Engl J Med*, 1993, **328**(13): 914-921.
- [5] 中国高血压防治指南委员会. 中国高血压防治指南(2005 年修订版) [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2006: 26-27.
- [6] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典 [M]. 北京: 化学工业出版社, 2005: 637-638.
- [7] 中国肥胖问题工作组. 中国成人超重和肥胖症预防与控制指南(节录) [J]. *营养学报*, 2004, **26**(1): 1-4.
- [8] 中华心血管病杂志编辑委员会. 血脂异常防治建议 [J]. *中华心血管病杂志*, 1997, **25**(3): 169-172.
- [9] 刘国仗, 胡大一, 陶萍, 等. 心血管药物临床试验评价方法的建议 [J]. *中华心血管病杂志*, 1998, **26**(1): 5-11.
- [10] Liu J, Liu ZQ, Yu BN, et al. Beta1-adrenergic receptor polymorphisms influence the response to metoprolol monotherapy in patients with essential hypertension [J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2006, **80**(1): 23-32.
- [11] Taguchi M, Nozawa T, Mizumaki K, et al. Nonlinear mixed effects model analysis of the pharmacokinetics of metoprolol in routinely treated Japanese patients [J]. *Biol Pharm Bull*, 2004, **27**(10): 1642-1648.
- [12] Schwartz GL, Turner ST. Pharmacogenetics of antihypertensive drug responses [J]. *Am J Pharmacogenomics*, 2004, **4**(3): 151-160.
- [13] Canzanella VJ, Barancor Pryor E, Rahbari-Oskoui F, et al. Predictors of blood pressure response to the angiotensin receptor blocker candesartan in essential hypertension [J]. *Am J Hypertens*, 2008, **21**(1): 61-66.
- [14] Chapman AB, Schwartz GL, Boerwinkle E, et al. Predictors of antihypertensive response to a standard dose of hydrochlorothiazide for essential hypertension [J]. *Kidney Int*, 2002, **61**(3): 1047-1055.
- [15] Brekke M, Hunskaar S, Straand J. Antihypertensive and lipid lowering treatment in 70~74 year old individuals-predictors for treatment and blood pressure control: a population based survey. The Hordaland Health Study (HUSK) [J]. *BMC Geriatr*, 2006, **19**(6): 16.
- [16] Shimamoto K, Ura N. Mechanisms of insulin resistance in hypertensive rats [J]. *Clin Exp Hypertens*, 2006, **28**(6): 543-552.
- [17] Flanagan DE, Vaile JC, Petley GW, et al. Gender differences in the relationship between leptin, insulin resistance and the autonomic nervous system [J]. *Regul Pept*, 2007, **140**(1-2): 37-42.

(此文编辑 陈临溪, 文玉珊)