

高血壓藥物基因研究的進展

(台北榮總教學研究部) 黃金洲 / 陳肇文 醫師

簡介

高血壓是心血管疾病主要的危險因子，血壓上升對心血管疾病的危險性是直接而且連續的，之前的研究顯示這樣的危險性開始於收縮壓在 115 毫米汞柱以上或舒張壓在 75 毫米汞柱以上，之後收縮壓每上升 20 毫米汞柱或舒張壓每上升 10 毫米汞柱會造成中風或心血管致死率上升二倍以上¹。

目前關於高血壓的治療包括 thiazide 類利尿劑 (thiazide diuretics)、血管收縮素轉換酵素抑制劑 (angiotensin converting enzyme inhibitors)、血管收縮素接受器阻斷劑 (angiotensin receptor blockers)、乙型阻斷劑 (β -blockers)、鈣離子阻斷劑 (calcium channel blockers)，都可以當作高血壓的第一線用藥²。雖然最近關於 thiazide 類利尿劑及乙型阻斷劑是否適合當作高血壓第一線用藥上有些爭論，因為可能產生代謝副作用，但目前並無定論。由 The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT)³ 和其他重要的高血壓研究都顯示，thiazide 類利尿劑可以有效下降腦中風和其他心血管疾病的發生率；因此，雖然受到許多其他類高血壓藥物的挑戰，thiazide 類利尿劑仍然是目前高血壓治療最常見的第一線

藥物之一。

關於高血壓用藥的選擇，除非有強制適應症 (compelling indication) 外，往往都是隨機選擇，然而不管是那一類的藥物，病患的反應都有很大的差異性，在不同的種族和性別可能都不盡相同，整體而言，在受治療的高血壓病患中，可能只有 40-60 % 的病患能得到適當的血壓控制⁴，這顯示目前高血壓藥物選擇的方式還有許多改善的空間。在之前的一些研究指出，對高血壓藥物的反應和副作用 (如血糖或血脂肪的上升) 可能和基因有關係，本文嘗試針對目前關於高血壓藥物基因學的相關文獻作簡單的整理和呈現。

Thiazide 類利尿劑 (Thiazide diuretics)

病患對降血壓藥物的反應和環境及基因都有關係，過去的研究顯示對於 thiazide 類利尿劑的反應和年紀、血中腎素 (renin) 濃度以及種族有關，一般來說年紀較大、腎素較低的病患、及黑人對 thiazide 類利尿劑的反應較佳^{5,6}。近年來對於關於 thiazide 類利尿劑反應的基因研究，發現許多基因的多型性都和 thiazide 類利尿劑的反應有關，如 angiotensinogen (AGT)⁷、angiotensin-converting enzyme (ACE)⁸、angiotensin II receptor type 1

(AGTR1)⁷、endothelial NO synthase⁹、3-subunit of G-proteins (GNB)¹⁰等。Turner的研究團隊¹⁰發現GNB基因上C825T位置的基因多型性會影響高加索人及美國黑人對thiazide類利尿劑的反應；Turner的研究團隊¹¹也發現WNK1基因的變異可以預測對thiazide類利尿劑的反應。進一步透過全基因的研究(genome-wide association study)，Turner等人¹²也發現第十二對染色體上lysozyme (LYZ)和YEAT domain containing 4 (YEATS4)和舒張壓的反應有關。

血管收縮素轉換酵素抑制劑 (angiotensin converting enzyme inhibitors, ACEI)

在一個血管收縮素轉換酵素抑制劑(benazapril)上市後的三年研究中¹³，探討AGT、AGTR1、AGTR2基因多型性對高血壓病患的反應的關係，此研究共有1447名高血壓病患，病患族群都是中國人，研究發現AGT rs7079和AGTR1基因與高血壓藥benazapril的反應有關。

在一個非裔美國人African American Study of Kidney Disease and Hypertension (AASK)研究中¹⁴，共1,094位高血壓病患進入此研究，病患需符合年紀介於18到70歲之間，且診斷有高血壓造成的腎絲球硬化(nephrosclerosis)，定義為腎絲球廓清率20-65 ml/min per 1.73 m²，患有第一型或第二型糖尿病的病患排除在外，所有的病患隨機分配

到血管收縮素轉換酵素抑制劑ramipril、乙型阻斷劑metoprolol或鈣離子阻斷劑amlodipine三組。自2002年開始共有994名參與者接受AASK基因研究，共347個病患接受ramipril，檢查這些病患ACE基因上的多型性包括G12269A, C17888T及G20037A，此研究發現ACE基因多型性和病患對ramipril的反應有關，帶有G12269A同型合子的病患有較快的反應，顯示它可以預測高血壓病患對這類藥物的反應。

血管收縮素接受器阻斷劑 (angiotensin receptor blockers, ARB)

在Swedish Irbesartan Left Ventricular Hypertrophy Investigation vs. Atenolol (SILVHIA)研究中¹⁵，納入18歲以上患有原發性高血壓且以心臟超音波診斷有左心室肥大的病患，將病患隨機分配到兩組接受治療，其中一組接受血管收縮素接受器阻斷劑irbesartan 150 mg單方治療，另一組接受乙型阻斷劑atenolol 50 mg單方治療，經過六週的治療之後，若病患舒張壓仍大於或等於90毫米汞柱，則將藥物劑量加倍。共有115名病患進入此研究，包括42名病患進入irbesartan組，研究發現這些病患血中irbesartan濃度和AGTR1基因5245TT變異和對血壓的反應相關。

在一個血管收縮素接受器阻斷劑valsartan的研究中¹⁶，共有231名高血壓病患進入研究，包括45名患有第二型糖尿病的病患，所有人接受valsartan 40-160 mg治療三個月，本

研究探討 RAS 系統上五個基因：renin (REN) C-5312T、ACE insertion/deletion、AGT M235T、AGTR1 A1166C、AGTR2 C3123A 和血壓反應的關係，研究結果發現 REN C-5312T 及糖尿病都和病患對 valsartan 的反應有關，可預測對高血壓藥反應較佳的病患。

乙型阻斷劑 (β -blockers)

在前面提到的 AASK 研究中¹⁷，共有 328 名隨機接受乙型阻斷劑 metoprolol 治療的高血壓病患，觀察這些病患血壓和 G-protein-coupled receptor kinases 4 (GRK4) 基因多型性 (包括 R65L、A142V、A486VV)，發現 GRK4 基因的 A142V 變異可以預測病患對 metoprolol 的血壓反應，在男性病患若帶有 L65 對 metoprolol 治療的反應較差，但在女性則無此發現。

在 International Verapamil/Trandolapril Study Genetic Substudy (INVEST-GENES) 研究中¹⁸，針對 5,895 名心血管疾病的病患給予以乙型阻斷劑 atenolol 為主 (n= 2,973) 或以鈣離子阻斷劑 verapamil sustained-release (SR) 為主 (n = 2,922) 的高血壓藥物治療，整體而言，此研究發現 β 1-adrenergic receptor gene (ADRB1) 基因上的變異和死亡有關，帶有 Ser49-Arg389 的病患有較高的危險性，而使用乙型阻斷劑可下降這樣的危險性，使用鈣離子阻斷劑可無法下降這樣的危險性。

鈣離子阻斷劑 (calcium channel blockers)

在 Kamide K 等人¹⁹的研究中，觀察 161 個使用 L-type 鈣離子阻斷劑的高血壓病患，在這個研究中的 L-type 鈣離子阻斷劑包括許多藥物：amlodipine (43.5%)、nifedipine (19.9%)、nicardipine (11.8%)、manidipine (9.3%)、nilvadipine (7.5%)、benidipine (2.5%)、nitrendipine (2.5%)、barnidipine (1.2%)、cilnidipine (1.2%) 及 efonidipine (0.6%)。將有反應的病患 (responders) 定義為治療後收縮壓下降大於 140 毫米汞柱或舒張壓下降大於 10 毫米汞柱，檢查這群病患 CACNA1D 基因上的 11 個 SNP 和 CACNA1C 基因上的 5 個 SNP。比較有反應 (responders) 和反應較差 (nonresponders) 的病患，發現在 CACNA1D 基因上 rs312481G>A 和 rs3774426C>T 以及 CACNA1C 基因上 527974G>A 有明顯差異性；比較這三個位置的基因多型性發現有明顯不同的血壓反應，顯示三個位置的基因多型性和高血壓病患對鈣離子阻斷劑的反應有關。

在另外一個研究中²⁰，有 676 位來自 Hypertension Genes study 的正常血壓及高血壓病患及 722 位來自 INVEST-GENES 的病患，研究的目的是探討 CYP3A5 基因多型性和血壓高低、產生高血壓的危險性、以及高血壓病患對鈣離子阻斷劑 verapamil 的反應。研究發現，CYP3A5 基因多型性和血壓高低或產生高血壓的危險性無關，但和高血壓病患對

鈣離子阻斷劑 verapamil 的收縮壓反應有關。

結論

目前已經有許多研究發現基因對於高血壓藥物反應的關係，包括 thiazide 類利尿劑、血管收縮素轉換酵素抑制劑、血管收縮素接受器阻斷劑、乙型阻斷劑及鈣離子阻斷劑等。隨著高血壓藥物基因學的發展，醫師將可能在用藥前即預測病患用藥反應，除了能減少個別病患用藥的數量和價格外，將來也有可能在使用前預測病患預後，進一步有利於選擇對病患預後最有幫助的藥物。

參考文獻

1. Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, Peto R, Collins R; Prospective Studies Collaboration. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet* 360:903-913, 2002.
2. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL Jr, Jones DW, Materson BJ, Oparil S, Wright JT Jr, Roccella EJ; National Heart, Lung, and Blood Institute Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure; National High Blood Pressure Education Program Coordinating Committee. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report. *JAMA* 2003; 289:2560-72.
3. The ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group: Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic: The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *JAMA* 2002;288:2981-97.
4. Materson BJ. Variability in response to antihypertensive drug treatment. *Hypertension* 2004;43:1166-7.
5. Preston RA, Materson BJ, Reda DJ, Williams DW, Hamburger RJ, Cushman WC, et al. Age-race subgroup compared with renin profile as predictors of blood pressure response to antihypertensive therapy. Department of Veterans Affairs Cooperative Study Group on Antihypertensive Agents. *JAMA* 1998;280:1168-1172.
6. Chapman AB, Schwartz GL, Boerwinkle E, Turner ST. Predictors of antihypertensive response to a standard dose of hydrochlorothiazide for essential hypertension. *Kidney Int* 2002;61:1047-1055.
7. Frazier L, Turner ST, Schwartz GL, Chapman AB, Boerwinkle E. Multilocus effects of the renin-angiotensin-aldosterone system genes on blood pressure response to a thiazide diuretic. *Pharmacogenomics J* 2004;4:17-23.
8. Schwartz GL, Turner ST, Chapman AB, Boerwinkle E. Interacting effects of gender and genotype on blood pressure response to hydrochlorothiazide. *Kidney Int* 2002;62:1718-1723.
9. Turner ST, Chapman AB, Schwartz GL, Boerwinkle E. Effects of endothelial nitric oxide synthase, alpha-adducin, and other candidate gene polymorphisms on blood pressure response to hydrochlorothiazide. *Am J Hypertens* 2003;16:834-839.
10. Turner ST, Schwartz GL, Chapman AB, Boerwinkle E. C825T polymorphism of the G protein beta(3)-subunit and antihypertensive response to a thiazide diuretic. *Hypertension* 2001;37:739-743.
11. Turner ST, Schwartz GL, Chapman AB, Boerwinkle E. WNK1 kinase polymorphism and blood pressure

- response to a thiazide diuretic. *Hypertension* 2005; 46:758-765.
12. Turner ST, Bailey KR, Fridley BL, Chapman AB, Schwartz GL, Chai HS, Sicotte H, Kocher JP, Rodin AS, Boerwinkle E. Genomic association analysis suggests chromosome 12 locus influencing antihypertensive response to thiazide diuretic. *Hypertension* 2008;52:359-365.
 13. Su X, Lee L, Li X, Lv J, Hu Y, Zhan S, Cao W, Mei L, Tang YM, Wang D, Krauss RM, Taylor KD, Rotter JJ, Yang H. Association between angiotensinogen, angiotensin II receptor genes, and blood pressure response to an angiotensin-converting enzyme inhibitor. *Circulation* 2007;115:725-32.
 14. Bhatnagar V, O'Connor DT, Schork NJ, Salem RM, Nievergelt CM, Rana BK, Smith DW, Bakris GL, Middleton JP, Norris KC, Wright JT, Cheek D, Hiremath L, Contreras G, Appel LJ, Lipkowitz MS. Angiotensin-converting enzyme gene polymorphism predicts the time-course of blood pressure response to angiotensin converting enzyme inhibition in the AASK trial. *J Hypertens* 2007;25:2082-92.
 15. Kurland L, Hallberg P, Melhus H, Liljedahl U, Hashemi N, Syvanen AC, Lind L, Kahan T. The relationship between the plasma concentration of irbesartan and the antihypertensive response is disclosed by an angiotensin II type 1 receptor polymorphism: results from the Swedish Irbesartan Left Ventricular Hypertrophy Investigation vs. Atenolol (SILVHIA) Trial. *Am J Hypertens* 2008;21:836-9.
 16. Konoshita T, Kato N, Fuchs S, Mizuno S, Aoyama C, Motomura M, Makino Y, Wakahara S, Inoki I, Miyamori I, Pinet F; Genomic Disease Outcome Consortium (G-DOC) Study Investigators. Genetic variant of the Renin-Angiotensin system and diabetes influences blood pressure response to Angiotensin receptor blockers. *Diabetes Care* 2009;32:1485-90.
 17. Bhatnagar V, O'Connor DT, Brophy VH, Schork NJ, Richard E, Salem RM, Nievergelt CM, Bakris GL, Middleton JP, Norris KC, Wright J, Hiremath L, Contreras G, Appel LJ, Lipkowitz MS; AASK Study Investigators. G-protein-coupled receptor kinase 4 polymorphisms and blood pressure response to metoprolol among African Americans: sex-specificity and interactions. *Am J Hypertens* 2009;22:332-8.
 18. Pacanowski MA, Gong Y, Cooper-Dehoff RM, Schork NJ, Shriver MD, Langaee TY, Pepine CJ, Johnson JA; INVEST Investigators. Beta-adrenergic receptor gene polymorphisms and beta-blocker treatment outcomes in hypertension. *Clin Pharmacol Ther* 2008; 84:715-21.
 19. Kamide K, Yang J, Matayoshi T, Takiuchi S, Horio T, Yoshii M, Miwa Y, Yasuda H, Yoshihara F, Nakamura S, Nakahama H, Miyata T, Kawano Y. Genetic polymorphisms of L-type calcium channel alpha1C and alpha1D subunit genes are associated with sensitivity to the antihypertensive effects of L-type dihydropyridine calcium-channel blockers. *Circ J* 2009;73:732-40.
 20. Langaee TY, Gong Y, Yarandi HN, Katz DA, Cooper-DeHoff RM, Pepine CJ, Johnson JA. Association of CYP3A5 polymorphisms with hypertension and antihypertensive response to verapamil. *Clin Pharmacol Ther* 2007;81:386-91.