

中图分类号: R972+.4 文献标志码: A 文章编号: 1006-4931(2023)08-0092-04
doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2023.08.022



MTHFR 基因多态性对马来酸依那普利叶酸片治疗 H 型高血压疗效的影响*

吴欢欢, 陈红斗[△], 李敏, 曹蓉蓉, 王旭, 李伟

(徐州医科大学附属宿迁医院, 江苏 宿迁 223800)

摘要:目的 探讨马来酸依那普利叶酸片治疗 MTHFR C677T 不同基因型 H 型高血压的临床疗效。方法 选取医院 2018 年 3 月至 2021 年 2 月收治行 MTHFR C677T 基因型检测且服用马来酸依那普利叶酸片的 H 型高血压患者, 根据基因型分为 CC 组、CT 组和 TT 组。分析 3 组患者用药前及用药 1, 3, 6, 12 个月后的收缩压、舒张压、血浆同型半胱氨酸(Hcy)的水平, 以及药品不良反应(ADR)发生情况。结果 共 566 例患者行基因检测, 剔除血压不达标需联合其他降压药物治疗及因 ADR 不能耐受中途退出的患者, 最终 CC 组、CT 组、TT 组分别纳入 100 例、193 例、139 例。治疗前, 3 组患者的收缩压及舒张压无显著差异($P > 0.05$); TT 组患者的 Hcy 水平显著高于 CC 组和 CT 组($P < 0.05$), CC 组与 CT 组的 Hcy 水平无显著差异($P > 0.05$)。治疗后, 3 组患者的收缩压、舒张压及 Hcy 水平均有所下降, 其中收缩压及舒张压的组别主效应无显著差异($P > 0.05$), 时间主效应均有显著差异($P < 0.05$), 组别与时间交互效应无显著差异($P > 0.05$)。Hcy 水平的组别主效应和时间主效应均有显著差异($P < 0.05$), 组别与时间交互效应无显著差异($P > 0.05$)。3 组患者咳嗽发生率及退出率均无显著差异($P > 0.05$)。结论 血浆 Hcy 水平与 MTHFR C677T 基因的多态性相关, 马来酸依那普利叶酸片可改善 H 型高血压患者的血压及 Hcy 水平。对于 TT 基因型患者, 叶酸 0.8 mg 的日剂量可能不足, 这有待大样本研究进一步验证。

关键词: 马来酸依那普利叶酸片; 同型半胱氨酸; H 型高血压; MTHFR 基因; C677T; 基因多态性; 疗效

Effect of MTHFR Gene Polymorphism on the Efficacy of Enalapril Maleate - Folate Tablets in the Treatment of H - Type Hypertension

WU Huanhuan, CHEN Hongdou, LI Min, CAO Rongrong, WANG Xu, LI Wei

(Affiliated Suqian Hospital of Xuzhou Medical University, Suqian, Jiangsu, China 223800)

Abstract: Objective To investigate the clinical efficacy of Enalapril Maleate - Folate Tablets in the treatment of H - type hypertension patients with different MTHFR C677T genotypes. **Methods** Patients with H - type hypertension who underwent MTHFR C677T genotype testing and took Enalapril Maleate - Folate Tablets in the hospital from March 2018 to February 2021 were selected and divided into CC group, CT group, and TT group according to their genotypes. The systolic blood pressure (SBP) and diastolic blood pressure (DBP), plasma homocysteine (Hcy) levels, and adverse drug reactions (ADR) of patients in three groups were analyzed before medication and after 1, 3, 6, 12 months of medication. **Results** A total of 566 patients underwent genotype testing to screen out the patients whose blood pressure did not meet the standard and who needed to be treated with other anti - hypertensive drugs or who withdraw due to ADR intolerance. Finally, 100 patients were included in the CC group, 193 patients in the CT group, and 139 patients in the TT group. Before treatment, there was no significant difference in SBP and DBP among the three groups ($P > 0.05$). The Hcy level in TT group was significantly higher than that in CC group and CT group ($P < 0.05$), while there was no significant difference in Hcy level between CC group and CT group ($P > 0.05$). After treatment, the levels of SBP, DBP, and Hcy in the three groups decreased. To the SBP and DBP, there was no significant difference in the group main effect ($P > 0.05$), there was significant difference in the time main effect ($P < 0.05$), while there was no significant difference in the interaction effect between group and time ($P > 0.05$). To the Hcy level, there was significant difference in the main effect and time main effect ($P < 0.05$), while there was no significant difference in the interaction effect between group and time ($P > 0.05$). There was no significant difference in the incidence of cough and withdrawal rate among the three groups ($P > 0.05$). **Conclusion** The plasma Hcy level is correlated with the MTHFR C677T gene polymorphism, and Enalapril Maleate - Folate Tablets can improve blood pressure and Hcy levels in patients with H - type hypertension. For patients with TT genotype, 0.8 mg of folic acid may be insufficient in dosage, which needs to be further verified by large sample studies.

Key words: Enalapril Maleate - Folate Tablets; homocysteine; H - type hypertension; MTHFR gene; C677T; gene polymorphism; gene efficacy

*基金项目: 江苏省药学会 — 天晴医院药学科科研项目 [Q202042]。

第一作者: 吴欢欢, 女, 硕士, 主管中药师, 研究方向为临床药学, (电子信箱)243749063@qq.com。

[△]通信作者: 陈红斗, 男, 硕士, 主任中药师, 研究方向为药事管理, (电子信箱)chenhongdou2000@aliyun.com。

我国成年(18岁以上)居民高血压患病率为27.9%,且呈逐渐增高趋势,其中约3/4伴有高同型半胱氨酸血症,即患H型高血压^[1]。同型半胱氨酸(Hcy)水平的升高是心脑血管病的独立危险因素,也是我国脑卒中发病的主要机制之一^[2-3],Hcy代谢主要受叶酸和亚甲基四氢叶酸还原酶(MTHFR)影响,后者与心脑血管疾病密切相关,其中C667T是最常见的基因突变位点^[4],可分为CC(野生型纯合子)型、CT(杂合子)型和TT(突变型纯合子)型,该位点的检测有助于评估H型高血压。马来酸依那普利叶酸片是全球首个批准用于治疗Hcy升高和H型高血压的药物,也是国内控制和治疗H型高血压的首选药^[5]。关于马来酸依那普利治疗H型高血压的疗效^[6],对照试验研究多有报道,但其对不同基因型患者的疗效差异却鲜见。为此,本研究中根据患者MTHFR C667T基因型分组,探讨基因多态性与马来酸依那普利叶酸片治疗H型高血压疗效的关系,为临床精准化治疗提供参考。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

纳入标准:确诊为原发性高血压;空腹血浆Hcy $\geq 10 \mu\text{mol/L}$;口服马来酸依那普利叶酸片(深圳奥萨制药有限公司,国药准字H20103723,规格为每片10 mg:0.8 mg)治疗(每日1次,每次1片)。本研究经医院医学伦理委员会批准,患者签署知情同意书。

排除标准:继发性高血压;恶性肿瘤;严重心脏病;甲状腺功能异常,肝、肾功能不全;就诊30 d内服用过叶酸和维生素B₁₂。

脱落/剔除标准:联用其他降压药;用药期间发生药品不良反应(ADR),不能完成治疗过程或不愿意继续而退出。

病例选择与分组:选取医院2018年3月至2021年2月收治,行MTHFR C677T基因多态性检测,且口服马来酸依那普利叶酸片的H型高血压患者566例,根据基因多态性检测结果分为CC组(122例)、CT组(258例)、TT组(186例)。

1.2 观察指标

统计患者用药前和用药1,3,6,12个月后的血压和血浆Hcy水平,以及用药期间ADR发生情况。禁食12 h后,采集患者空腹静脉血2 mL,置乙二胺四乙酸抗凝管,采用化学发光法检测Hcy水平。

1.3 统计学处理

采用SPSS 22.0统计学软件分析。计量资料以 $\bar{X} \pm s$ 表示,行重复测量方差分析,方差不齐时3组比较行Kruskal-Wallis H检验,两两比较采用SNK法;计数资料以率(%)表示,行 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 基本情况

CC组、CT组、TT组因血压不达标需联合其他降压药物治疗的患者分别有21例、58例和45例,因ADR不能耐受中途退出的分别有1例、7例和2例。3组患者性别、年龄等一般资料比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。

2.2 3组患者血压水平

3组患者治疗前收缩压及舒张压均无显著差异($P > 0.05$)。3组患者收缩压及舒张压的时间主效应(同一时间点3组比较)有显著差异($P < 0.05$),组别主效应(不同时间点3组比较)无显著差异($P > 0.05$),组别与时间交互效应无显著差异($P > 0.05$)。详见表1、表2(1 mmHg = 0.133 kPa)。

表1 3组患者收缩压比较($\bar{X} \pm s$, mmHg)

组别	治疗前	治疗后			
		1个月	3个月	6个月	12个月
CC组(n=100)	147.80±9.56	139.42±9.87	131.36±15.93	132.91±14.91	133.61±12.12
CT组(n=193)	147.41±11.15	145.23±13.09	134.56±13.68	131.97±12.17	130.64±8.93
TT组(n=139)	149.36±16.19	140.32±14.30	130.93±14.00	133.57±11.35	132.39±11.21
t值	0.193	1.938	0.617	0.126	0.555
P值	0.824	0.150	0.542	0.882	0.576

注:组别主效应, $F = 0.94, P > 0.05$; 时间主效应, $F = 25.10, P < 0.05$; 组别与时间交互效应, $F = 0.84, P > 0.05$ 。

Note: For group main effect, $F = 0.94, P > 0.05$; for time main effect, $F = 25.10, P < 0.05$; for interaction effect between group and time, $F = 0.84, P > 0.05$ 。

表2 3组患者舒张压比较($\bar{X} \pm s$, mmHg)

组别	治疗前	治疗后			
		1个月	3个月	6个月	12个月
CC组(n=100)	86.65±9.73	81.10±9.45	76.70±9.93	75.63±7.42	76.35±7.71
CT组(n=193)	87.38±8.90	83.67±7.82	78.03±9.03	78.44±10.15	76.64±9.17
TT组(n=139)	90.39±6.87	79.71±11.34	74.82±10.25	79.93±11.09	80.05±8.64
t值	1.391	1.446	0.868	1.083	1.461
P值	0.255	0.241	0.424	0.343	0.238

注:组别主效应, $F = 0.96, P > 0.05$; 时间主效应, $F = 18.84, P < 0.05$; 组别与时间交互效应, $F = 2.07, P > 0.05$ 。

Note: For group main effect, $F = 0.96, P > 0.05$; for time main effect, $F = 18.84, P < 0.05$; for interaction effect between group and time, $F = 2.07, P > 0.05$ 。

2.3 Hcy水平

治疗前,TT组患者Hcy水平显著高于其他两组($P < 0.05$),而CC组和CT组相当($P > 0.05$)。治疗后,3组患者Hcy水平均有所下降,且TT组患者显著高于

CC组和CT组($P < 0.05$),而CC组与CT组相当($P > 0.05$)。3组患者的组别主效应及时间主效应均有显著差异($P < 0.05$),组别与时间交互效应无显著差异($P > 0.05$)。详见表3。

表3 3组患者血浆Hcy水平比较($\bar{X} \pm s, \mu\text{mol/L}$)

组别	治疗前	治疗后			
		1个月	3个月	6个月	12个月
CC组($n=100$)	14.87±5.80	9.71±2.92	9.11±1.77	7.69±2.34	8.89±1.34
CT组($n=193$)	15.42±6.80	11.05±3.33	9.88±3.53	9.18±3.53	6.87±2.86
TT组($n=139$)	25.06±18.20 [△]	20.36±22.07 [△]	19.12±12.30 [△]	15.71±15.98 [△]	17.16±10.72 [△]
<i>t</i> 值	5.380	3.553	6.169	4.188	6.756
<i>P</i> 值	0.007	0.047	0.004	0.020	0.002

注:组别主效应, $F=7.16, P < 0.05$;时间主效应, $F=9.87, P < 0.05$;组别与时间交互效应, $F=0.60, P > 0.05$ 。同一时间点与CC组及CT组比较,[△] $P < 0.05$ 。

Note: For group main effect, $F=7.16, P > 0.05$; for time main effect, $F=9.87, P < 0.05$; for interaction effect between group and time, $F=0.60, P > 0.05$. Compared with those in CC group and CT group at the same time point, [△] $P < 0.05$.

2.4 ADR发生情况

剔除联用其他药物的患者后纳入442例,共45例在服药期间发生咳嗽,其中,CC组10例,CT组20例,TT组15例,3组间无显著差异($P > 0.05$)。咳嗽主要在患者用药初期出现,其中10例(CC组1例,CT组7例,TT组2例)因不能耐受退出研究,3组间试验退出率无显著差异($P > 0.05$)。其他患者症状轻微,继续服药后均恢复正常。3组患者未见其他明显ADR。详见表4。

表4 3组患者咳嗽发生情况比较[例(%)]

组别	咳嗽	退出
CC组($n=101$)	10(9.90)	1(0.99)
CT组($n=200$)	20(10.00)	7(3.50)
TT组($n=141$)	15(10.64)	2(1.42)
χ^2 值	0.013	1.366
<i>P</i> 值	0.99	0.51

3 讨论

Hcy属含巯基的毒性氨基酸,是人体蛋氨酸合成半胱氨酸的中间产物,参与细胞的甲基化反应,其代谢途径主要受MTHFR影响。一般认为,当人体中的Hcy $> 10 \mu\text{mol/L}$ 时属高Hcy血症,伴有高Hcy血症的原发性高血压称为H型高血压^[7]。近年来,高Hcy血症已被证实是动脉粥样硬化新的独立危险因素^[8-9]。高Hcy血症与高血压的协同作用会明显增加脑卒中的发病风险,且明显升高患者的病死率^[2]。MTHFR C677T

第677位编码C→T使该酶的耐热性和活性降低40%,进而导致血浆Hcy水平增高^[10],3种基因型在不同地区中的分布存在显著差异^[11]。

大量临床研究及Meta分析证实,长期使用叶酸可有效降低血浆Hcy水平^[12]。从治疗依从性及经济效益比出发,指南和荟萃分析^[4,12]均推荐含有0.8 mg叶酸的固定复方制剂降压药物。此外,依那普利属血管紧张素转换酶抑制剂,可抑制肾素-血管紧张素-醛固酮系统,降低血管紧张素II水平以减少醛固酮和血管加压素的分泌,进而扩张血管,降低外周阻力,增加水、钠排出,减少血容量,是临床用于长期降压的一线药物。

本研究结果显示,CC型、CT型和TT型患者分别占H型高血压患者总数的21.55%,45.58%,32.86%,该分布特点与北京类似^[13],与惠州差异较大^[14]。本研究中TT组患者的血浆Hcy水平显著高于CC组和CT组,与上述研究结果一致。马来酸依那普利叶酸片可降低H型高血压患者的血压及血浆Hcy水平。治疗12个月后,3组患者收缩压及舒张压均无明显差异,CC组和CT组的Hcy基本恢复正常水平,而TT组的Hcy水平仍较高,表明0.8 mg日剂量叶酸对于TT组的H型高血压患者疗效较差,与夏洪颖等^[15]的研究结果有差异。ADR方面,共有45例患者出现咳嗽症状。咳嗽是ACEI类药物最常见的ADR,表现为刺激性干咳,以夜间为重。其机制可能与血管紧张素转换酶抑制了缓激肽的水解有关,作为局部激素,缓激肽可通过多途径诱发咳嗽。

综上所述,血浆Hcy水平与MTHFR C677T基因的多态性有关,马来酸依那普利叶酸片可改善H型高血压患者血压及Hcy的水平。对于TT基因型患者,叶酸0.8 mg的日剂量可能不足,这有待大样本研究进一步验证。

参考文献

- [1] 梁 喆,范芳芳,张 岩,等. 中国高血压人群中H型高血压的比率和特征及与美国人群的比较[J]. 北京大学学报(医学版),2022,54(5):1028-1037.
- [2] LI J, JIANG S, ZHANG Y, et al. H-type hypertension and risk of stroke in Chinese adults: a prospective, nested case-control study[J]. J Transl Intern Med, 2015, 39(4): 171-178.
- [3] 王传池,胡镜清,彭 锦,等. H型高血压脑中高发的病机探析[J]. 中国中医基础医学杂志,2017,23(2):161-163.
- [4] MAO XL, HAN LY. The relationship of methylenetetrahydrofolate reductase gene C677T polymorphism and ischemic stroke in Chinese Han population [J]. Ann Clin Lab Sci, 2018, 48 (2): 242-247.
- [5] 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,2016,24(2):123-127.
- [6] 张医虎,寿松涛,刘艳存,等. 依那普利叶酸片治疗H型高血压效果的Meta分析[J]. 山东医药,2015,55(17):54-56.