

中图分类号: R969.3 文献标志码: A 文章编号: 1006-4931(2026)02-0117-04  
doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2026.02.025



# 藏族高血压患者基因多态性及与降压药疗效的相关性分析\*

李虹雁, 阳艳, 吴娟, 李桂珍

(西藏阜康医院, 西藏拉萨 850099)

**摘要:**目的 为西藏地区藏族高血压患者个体化降压方案的制订提供依据。方法 选取医院2023年7月至2024年9月收治的高血压患者1189例,检测降压药相关基因多态性,分析其分布及与药物预期疗效和预期药品不良反应(ADR)的关系,并与文献中汉族高血压患者相关数据进行对比。结果 各基因型符合Hardy-Weinberg平衡,不同性别间基因型分布无显著差异( $P > 0.05$ )。藏族高血压患者使用 $\beta$ 受体拮抗剂、血管紧张素转化酶抑制剂(ACEI)和钙通道阻滞剂(CCB)的预期疗效较好,但后两类药用药后预期ADR风险均不同程度升高。预期疗效较好的比例,藏族高血压患者使用 $\beta$ 受体拮抗剂后显著低于汉族高血压患者,而使用ACEI后显著高于后者( $P < 0.05$ );预期ADR风险升高的比例,藏族高血压患者使用 $\beta$ 受体拮抗剂后显著低于汉族高血压患者,而使用CCB后显著高于后者( $P < 0.01$ )。结论 西藏地区藏族高血压患者使用降压药的预期疗效和预期ADR发生风险与汉族高血压患者存在一定差异,相关药物基因多态性可为降压药选择提供遗传学依据。其中, $\beta$ 受体拮抗剂为西藏地区藏族高血压患者降压药的较优选择,同时ACEI对该地区患者疗效较好、ADR风险较低。

**关键词:**藏族;高血压;降压药;基因多态性;个体化治疗

## Analysis of Gene Polymorphisms and Their Correlation with Antihypertensive Drugs Efficacy in Tibetan Hypertensive Patients

LI Hongyan, YANG Yan, WU Juan, LI Guizhen

(Xizang Fukang Hospital, Lhasa, Xizang 850099, China)

**Abstract: Objective** To provide a basis for the formulation of individualized antihypertensive regimens for Tibetan hypertensive patients in Xizang Autonomous Region. **Methods** A total of 1189 hypertensive patients admitted to our hospital from July 2023 to September 2024 were selected, the patients' gene polymorphisms related to antihypertensive drugs were detected, and their distribution and relationship with the expected efficacy and expected adverse drug reactions (ADR) were analyzed, and the relevant data of these patients was compared with those of Han Chinese hypertensive patients reported in the literature. **Results** All genotypes conformed to Hardy-Weinberg equilibrium, and there was no significant difference in genotype distribution between genders ( $P > 0.05$ ). Tibetan hypertension patients showed better expected efficacy when using  $\beta$ -blockers, angiotensin-converting enzyme inhibitors (ACEI), and calcium channel blockers (CCB), but the expected ADR risks would increase to varying degrees after using the latter two types of drugs. Compared to those in Han Chinese hypertensive patients, the proportion of Tibetan hypertensive patients with better expected efficacy after using  $\beta$ -blockers was significantly decreased while it was significantly increased after using ACEI ( $P < 0.05$ ), the proportion of patients with expected increased ADR risks after using  $\beta$ -blockers was significantly decreased while it was significantly increased after using CCB ( $P < 0.01$ ). **Conclusion** There are certain differences in the expected efficacy and expected ADR risks of antihypertensive drugs between Tibetan hypertensive patients in Xizang Autonomous Region and Han Chinese hypertensive patients. Relevant drug gene polymorphisms can provide a genetic basis for the selection of antihypertensive drugs. Among them,  $\beta$ -blocker is a better choice for Tibetan hypertensive patients in Xizang Autonomous Region, while ACEI has better efficacy and lower ADR risks for patients in this region.

**Key words:** Tibetan; hypertension; antihypertensive drugs; gene polymorphism; individualized treatment

我国高血压患病率较高且呈逐年升高趋势<sup>[1]</sup>,而藏族居民常年居住在海拔4000 m以上的青藏高原,生活多以高蛋白、高脂肪的食物为主食,可能会导致机体机构和功能发生改变,研究表明,藏族人群的高血压患病率显著高于全国平均水平<sup>[2]</sup>。药物治疗是控制血压的有效手段,但疗效及不良反应存在个体差异,从而导致高血压患病率居高不下。既往研究表明,降压药疗效的个

体差异与药物基因多态性相关,基于药物基因组学选择降压药物可显著提高血压达标率<sup>[3]</sup>。近年来,高血压诊疗模式还逐渐从“遵循通用临床指南”向“根据个体特征定制治疗方案”转变<sup>[4]</sup>。既往关于降压药药物基因组学的研究多关注汉族人群<sup>[5]</sup>,缺乏藏族人群数据。为此,本研究中以西藏地区藏族高血压患者为研究对象,分析降压药作用靶点及代谢酶相关7个基因多态性分

\*基金项目:西藏自治区自然科学基金[XZ202201ZR0023G]。

第一作者:李虹雁,女,大学本科,副主任技师,研究方向为药学和分子生物学,(电信信箱)1250117546@qq.com。

布特征,为藏族高血压患者个体化降压方案的制订提供临床证据。现报道如下。

## 1 资料和方法

### 1.1 一般资料

纳入标准:年龄 $\geq 18$ 岁;符合《中国高血压防治指南(2024年修订版)》<sup>[1]</sup>高血压诊断标准;使用钙通道阻滞剂(CCB)、血管紧张素转化酶抑制剂(ACEI)、血管紧张素受体拮抗剂(ARB)、利尿剂、 $\beta$ 受体拮抗剂降血压。本研究经医院医学伦理委员会批准(伦理审批编号:FKLL-SMKX-SQ-2022-002),患者签署知情同意书。

排除标准:继发性高血压;3个月内发生过急性心脑血管事件;合并严重心脏病、风湿性心脏病、先天性心脏病或严重肝肾疾病;恶性肿瘤;正服用避孕药或有可能妊娠的妇女。

病例选择:选取医院2023年7月至2024年9月收治的高血压患者1189例。其中男650例,平均年龄(61.66 $\pm$ 12.63)岁;女539例,平均年龄(61.62 $\pm$ 12.62)岁。

### 1.2 方法

基因检测采用外周血样本,使用测序反应通用试剂盒(西安天隆科技有限公司)进行样本稀释,加样和杂交测序,检测位点包括CYP2D6\*10、CYP2C9\*3、ADRB1c.1165G>C、AGTR1 c.1166A>C、ACE(I/D)、CYP3A5\*3和NPPA c.2238T>C,采用Fascan48E多通道荧光定量分析仪(西安天隆科技有限公司)进行基因型结果判读。根据本研究中7个基因位点的检测结果,并对比文献[6]中福建汉族患者的药物预期疗效和预期药品不良反应(ADR)发生风险进行分类。其中药物疗效由低到高分为+,++,+++3个等级;预期ADR发生风险分为-,+,++3个等级,分别对应患者服用相应降压药后发生ADR的风险降低、升高、升高(且为最高)。

### 1.3 统计学处理

应用SPSS 23.0统计学软件分析。计数资料以率(%)表示,组间比较采用 $\chi^2$ 检验,或采用Fisher确切概率法检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 Hardy - Weinberg 平衡分析

1189例高血压患者的降压药7个相关基因点,基因型均符合Hardy - Weinberg平衡( $P > 0.05$ ),表明数据可进行后续分析。详见表1。

### 2.2 不同性别患者基因型分布

不同降压药不同基因位点的各基因型在不同性别患者间分布无显著差异( $P > 0.05$ )。详见表2。

### 2.3 不同民族患者预期疗效和预期ADR风险

藏族高血压患者使用 $\beta$ 受体拮抗剂,ACEI和CCB

表1 各基因多态性位点Hardy - Weinberg平衡评估( $n = 1189$ )

Tab. 1 Hardy - Weinberg equilibrium assessment of each gene polymorphism locus ( $n = 1189$ )

药物	基因位点	基因型	实际频数	理论频数	等位基因频率(%)		$\chi^2$ 值	P值
					野生型	突变型		
$\beta$ 受体拮抗剂	CYP2D6*10	*1/*1	637	627.11				
		*1/*10	453	472.78	72.62	27.38	2.082	0.353
		*10/*10	99	89.11				
	ADRB1c.1165G>C	GG	85	96.65				
		GC	508	484.69	28.51	71.49	2.749	0.253
		CC	596	607.65				
ARB	CYP2C9*3	*1/*1	1048	1047.48				
		*1/*3	136	137.04	93.86	6.14	0.068	0.967
		*3/*3	5	4.48				
	AGTR1c.1166A>C	AA	1108	1109.38				
		AC	81	78.24	96.59	3.41	1.479	0.477
		CC	0	1.38				
ACEI	ACE(I/D)	D/D	174	166.92				
		I/D	543	557.16	37.47	62.53	0.768	0.681
		I/I	472	464.92				
CCB	CYP3A5*3	*1/*1	48	45.66				
		*1/*3	370	374.68	19.60	80.40	0.186	0.911
		*3/*3	771	768.66				
CCB、利尿剂	NPPAc.2238T>C	TT	1163	1163.14				
		TC	26	25.72	98.91	1.09	0.145	0.930
		CC	0	0.14				

的预期疗效较好,但使用后两类药物后预期ADR的风险均不同程度升高。预期疗效较好(++&+++ )的比例,藏族高血压患者使用 $\beta$ 受体拮抗剂后显著低于汉族高血压患者,而使用ACEI后显著高于后者( $P < 0.05$ )。详见表3。预期ADR风险升高(+&++)的比例,藏族高血压患者使用 $\beta$ 受体拮抗剂后显著低于汉族高血压患者,而使用CCB后显著高于后者( $P < 0.01$ )。详见表4。

## 3 讨论

高血压是心血管疾病的危险因素之一,有效控制血压对于减少心血管事件发生至关重要。临床常用的降压药包括文中提到的5种一线降压药及其组成的复方制剂<sup>[7]</sup>。但目前能从降压药物中获益的患者仅约1/3<sup>[8]</sup>。导致血压控制欠佳的因素很多,其中遗传因素可能是决定药物效果及导致ADR发生的根本原因。

$\beta$ 受体拮抗剂主要通过抑制过度激活的交感神经活性、抑制心肌收缩力、减慢心率发挥降压作用。CYP2D6参与 $\beta$ 受体拮抗剂的代谢,其中对CYP2D6\*10的研究较多,该基因单倍型可导致CYP2D6酶活性减弱,血药浓度增加<sup>[9]</sup>。朱茜等<sup>[10]</sup>发现CYP2D6基因与美托洛尔的药代动力学相关,CYP2D6\*10/\*10基因型可

表2 不同性别的基因型分布情况比较[例(%)]

Tab. 2 Comparison of genotype distribution between different genders[case(%)]

药物	基因位点	基因型	男	女	$\chi^2/F$ 值	P值
β受体拮抗剂	CYP2D6*10	*1/*1	341(52.46)	296(54.92)	1.684	0.431
		*1/*10	258(39.69)	195(36.18)		
		*10/*10	51(7.85)	48(8.91)		
	ADRB1 c.1165 G>C	GG	50(7.69)	35(6.49)	2.788	0.248
		GC	264(40.62)	244(45.27)		
		CC	336(51.69)	260(48.24)		
ARB	CYP2C9*3	*1/*1	576(88.62)	472(87.57)	0.508	0.860
		*1/*3	71(10.92)	65(12.06)		
		*3/*3	3(0.46)	2(0.37)		
	AGTR1 c.1166 A>C	AA	610(93.85)	498(92.39)	0.980	0.322
		AC	40(6.15)	41(7.61)		
		CC	0	0		
ACEI	ACE (I/D)	D/D	95(14.62)	79(14.66)	0.001	1
		I/D	297(45.69)	246(45.64)		
		I/I	258(39.69)	214(39.70)		
CCB	CYP3A5*3	*1/*1	28(4.31)	20(3.71)	0.996	0.608
		*1/*3	195(30.00)	175(32.47)		
		*3/*3	427(65.69)	344(63.82)		
CCB、利尿剂	NPPA c.2238 T>C	TT	636(97.85)	527(97.77)	0.007	0.932
		TC	14(2.15)	12(2.23)		

表3 不同民族高血压患者对不同高血压药物的预期疗效[例(%)]

Tab. 3 Expected efficacy of different antihypertensive drugs in hypertensive patients of different ethnicities[case(%)]

药物	预期疗效一般(+)		预期疗效较好(++&+++)		$\chi^2/F$ 值	P值
	藏族	汉族	藏族	汉族		
β受体拮抗剂	45(3.78)	9(1.67)	1144(96.22)	530(98.33)	5.480	0.019
ARB	977(82.17)	456(84.44)	212(17.83)	84(15.56)	1.354	0.245
ACEI	472(39.70)	248(45.93)	717(60.30)	292(54.07)	5.928	0.015
CCB	2(0.17)	0(0)	1187(99.83)	540(100)	0.909	0.340
利尿剂	1163(97.81)	532(98.52)	26(2.19)	8(1.48)	0.958	0.328

表4 不同民族高血压患者对不同高血压药物预期ADR风险[例(%)]

Tab. 4 Expected ADR risks of different antihypertensive drugs in hypertensive patients of different ethnicities[case(%)]

药物	预期ADR风险降低(-)		预期ADR风险升高(++&+++)		$\chi^2/F$ 值	P值
	藏族	汉族	藏族	汉族		
β受体拮抗剂	884(74.35)	230(42.67)	305(25.65)	309(57.33)	162.357	0.000
ARB	1188(99.92)	540(100)	1(0.08)	0(0)	0.454	0.500
ACEI	1015(85.37)	478(88.52)	174(14.63)	62(11.48)	3.132	0.077
CCB	436(36.67)	263(48.7)	753(63.33)	277(51.30)	22.330	0.000
利尿剂	1189(100)	540(100)	0(0)	0(0)	162.357	0.000

使冠心病患者体内美托洛尔代谢减慢,血药浓度增加。CYP2D6慢代谢患者血压降低幅度更大,药效更好<sup>[11]</sup>。ADRB1基因是β肾上腺素能受体的编码基因,其中ADRB1 G1165C基因位点不同的基因型可导致中国高血压人群对于β受体阻滞剂的应答水平不同<sup>[12]</sup>。

WU等<sup>[13]</sup>研究发现,使用美托洛尔后,ADRB1基因型(CC)纯合子患者比突变(GC)杂合子患者疗效更好。本研究中,藏族高血压患者ADRB1基因1165位点C等位基因频率71.49%,CYP2D6\*10等位基因频率为27.38%,提示该地区大部分患者对β受体拮抗剂的疗效较好,且ADR发生风险较低,说明β受体拮抗剂是西藏地区藏族高血压患者降压药的较优选择。

ARB的作用机制是阻断血管紧张素1型(AT1)受体而发挥降压作用。ARB与AT1受体结合的程度越紧密,阻断AT1受体的作用越强<sup>[14]</sup>。AGTR1基因是AT1的编码基因,其中A1166C多态性与降压药的疗效相关。AGTR1基因C等位基因可能上调AT1受体的数目,增加其受体亲和力,从而导致血压升高,所以,C等位基因人群高血压患病风险增加<sup>[15-16]</sup>。另外,AC基因高血压患者在服用坎地沙坦后收缩压降低幅度比AA型更显著<sup>[17]</sup>。CYP2C9基因编码ARB的代谢酶,CYP2C9\*1/\*3基因型人群使用厄贝沙坦后代谢能力下降,血药浓度相比\*1/\*1型显著增加<sup>[18]</sup>。CHEN等<sup>[19]</sup>发现,\*3基因型高血压患者服用厄贝沙坦后急性舒张压显著改变。本研究结果显示,西藏地区藏族高血压患者AGTR1 1166位点C等位基因频率为3.41%,CYP2C9\*3等位基因频率为6.14%,提示该地区高血压患者对ARB类药物的疗效一般,但是由于代谢酶CYP2C9多为正常代谢型,因此血药浓度升高及不良反应发生风险较低。

ACEI的作用机制是抑制ACE,阻断血管紧张素II(Ang II)的生成,抑制激肽酶的降解而发挥降压作用。ACE基因是ACE的编码基因,ACE基因D等位基因能使ACE的表达及活性增强,使Ang II生成更多。Meta分析结果显示,ACE基因DD型高血压患者服用ACEI后近期降压效果最佳,且ACE基因D等位基因携带者发生咳嗽风险较低<sup>[20]</sup>。本研究中藏族高血压患者的ACE基因DD和ID型占比为60.3%,提示该地区藏族高血压患者对ACEI疗效较好,且ADR发生风险较低。

CCB通过阻滞血管平滑肌细胞上的钙离子通道发挥扩张血管降低血压的作用。CCB的代谢及疗效与CYP3A5基因多态性相关,王玉红等<sup>[21]</sup>研究发现,CYP3A5基因GG型高血压患者服用氨氯地平后总有效率(91%),显著高于AG组(70%)和AA组(54%)。但G等位基因也与较高的ADR风险相关<sup>[22]</sup>。NPPA基因编码心房钠尿肽(ANP),该物质可调节细胞外液容量和电解质稳态,具有利钠、利尿、舒张血管、抑制肾素和醛固酮分泌等生物学功能,与利尿剂功能类似,因此,NPPA基因可影响降压药物的疗效。LYNCH等<sup>[23]</sup>通过研究38462例高血压患者发现,NPPA基因2238位点CC型患者服用氯噻酮后血压降幅(6.5 mmHg)大于氨氯地平(-3.8 mmHg)、赖

诺普利(2.4 mmHg)或多沙唑嗪(3.8 mmHg)。而TT基因型患者在接受CCB治疗时具有更有利的心血管疾病结果。本研究中,藏族高血压患者CYP3A5基因6986位点G等位基因频率为80.40%,NPPA基因2238位点T等位基因频率为98.91%,因此,CCB对本地区藏族高血压患者有更好的疗效,但ADR风险也相应增加。

不同民族高血压患者比较结果显示,相比汉族高血压患者,藏族高血压患者使用ACEI的预期疗效更佳,但使用 $\beta$ 受体拮抗剂的预期疗效要略逊。预期不良反应方面,藏族高血压患者使用CCB后发生ADR的风险更高,使用 $\beta$ 受体拮抗剂发生ADR的风险较低。

药物基因组学是影响高血压患者使用药物治疗效果和ADR的关键因素,本研究中揭示了藏族高血压患者的降压药药物基因多态性分布特征,为本地区藏族高血压患者后续降压药选择提供了遗传学依据,但本研究中未对不同基因型患者在实际使用降压药后的降压效果和不良反应进行关联分析,后续的工作中,本团队将继续收集临床数据,进一步研究药物基因指导的精准降压治疗方案的可行性。

#### 参考文献

- [1] 中国高血压防治指南修订委员会,高血压联盟(中国),中国医疗保健国际交流促进会高血压病学分会,等. 中国高血压防治指南(2024年修订版)[J]. 中华高血压杂志(中英文), 2024,32(7):603-700.
- [2] PENG W, LI K, YAN AF, et al. Prevalence, Management, and Associated Factors of Obesity, Hypertension, and Diabetes in Tibetan Population Compared with China Overall [J]. Int J Environ Res Public Health, 2022, 19(14):8787.
- [3] 邹小秋,于铭新,房勇,等. 高血压患者药物基因组学导向药物治疗与常规药物治疗效果的比较[J]. 中华高血压杂志, 2023,31(9):883-887.
- [4] 高血压精准化诊疗专家共识组成员,老年心脑血管病教育部重点实验室. 高血压精准化诊疗中国专家共识(2024)[J]. 中华高血压杂志(中英文), 2024,32(6):505-519.
- [5] 万淑君,张梦莹,陈其雷,等. 高血压药物基因多态性分析对安徽皖南地区高血压患者个体化治疗的参考价值[J]. 中国临床药理学与治疗学, 2024,29(1):68-75.
- [6] 商红艳,姚小宝,荀振,等. 福建省高血压人群7个高血压药物相关基因的多态性[J]. 中华高血压杂志, 2023, 31(9):849-855.
- [7] 黄晓威,沈云珠,傅新阳,等. 某三级甲等综合医院口服抗高血压药合理用药评价[J]. 中国药业, 2022,31(8):25-29.
- [8] COOPER - DEHOFF RM, JOHNSON JA. Hypertension pharmacogenomics: in search of personalized treatment approaches[J]. Nat Rev Nephrol, 2016, 12(2): 110-122.
- [9] 徐艳娇,龚森,纪洪艳,等. CYP2D6基因多态性及其临床意义[J]. 医药导报, 2012,31(10):1337-1340.
- [10] 朱茜,赖伟华,黎励文,等. CYP2D6\*10对冠心病患者美托洛尔谷浓度和血压心率的影响[J]. 南方医科大学学报, 2019,39(3):328-336.
- [11] MELOCHE M, KHAZAKA M, KASSEM I, et al. CYP2D6 polymorphism and its impact on the clinical response to metoprolol: A systematic review and meta-analysis [J]. Br J Clin Pharmacol, 2020, 86(6): 1015-1033.
- [12] 彭应心,薛浩,姚文静,等.  $\beta$ 1肾上腺受体Arg389Gly多态性与 $\beta$ 1受体阻滞剂降压疗效的相关性研究[J]. 中国分子心脏病学杂志, 2010, 10(1): 51-53.
- [13] WU D, LI G, DENG M, et al. Associations between ADRB1 and CYP2D6 gene polymorphisms and the response to  $\beta$ -blocker therapy in hypertension [J]. J Int Med Res, 2015, 43(3):424-434.
- [14] NISSEN SE, TUZCU EM, LIBBY P, et al. Effect of antihypertensive agents on cardiovascular events in patients with coronary disease and normal blood pressure: the CAMELOT study: a randomized controlled trial [J]. JAMA, 2004, 292(18):2217-2225.
- [15] 孟令梅,李娟,李小芳,等. AGTR1基因多态性与多系统疾病相关性的研究[J]. 微量元素与健康研究, 2020, 37(1):60-63.
- [16] CEOLOTTO G, PAPPARELLA I, BORTOLUZZI A, et al. Interplay between miR-155, AT1R A1166C polymorphism, and AT1R expression in young untreated hypertensives [J]. Am J Hypertens, 2011, 24(2): 241-246.
- [17] SUN Y, LIAO Y, YUAN Y, et al. Influence of autoantibodies against AT1 receptor and AGTR1 polymorphisms on candesartan-based antihypertensive regimen: results from the study of optimal treatment in hypertensive patients with anti-AT1-receptor autoantibodies trial [J]. J Am Soc Hypertens, 2014, 8(1):21-27.
- [18] CHOI CI, KIM MJ, CHUNG EK, et al. CYP2C9\*3 and \*13 alleles significantly affect the pharmacokinetics of irbesartan in healthy Korean subjects [J]. Eur J Clin Pharmacol, 2012, 68(2):149-154.
- [19] CHEN G, JIANG S, MAO G, et al. CYP2C9 Ile359Leu polymorphism, plasma irbesartan concentration and acute blood pressure reductions in response to irbesartan treatment in Chinese hypertensive patients [J]. Methods Find Exp Clin Pharmacol, 2006, 28(1): 19-24.
- [20] 李露,李铭扬,王祥宇,等. ACE基因插入/缺失多态性与中国原发性高血压患者ACEI降压效果及咳嗽风险关联性的Meta分析[J]. 临床心血管病杂志, 2017, 33(3):251-257.
- [21] 王玉红,胡晓芳,刘静. 沈阳地区高血压患者CYP3A5基因多态性与钙离子通道阻滞剂氨氯地平的相关性研究[J]. 国际检验医学杂志, 2019, 40(19):2420-2422.
- [22] 唐杨玲,董天崴,王爽,等. CYP3A5基因多态性与高血压个体化精准治疗的相关性研究[J]. 微量元素与健康研究, 2019, 36(1):14-17.
- [23] LYNCH AI, BOERWINKLE E, DAVIS BR, et al. Pharmacogenetic association of the NPPA T2238C genetic variant with cardiovascular disease outcomes in patients with hypertension [J]. JAMA, 2008, 299(3):296-307.

(收稿日期:2025-06-13;修回日期:2025-10-17)