

# 高血壓藥物在藥物遺傳學上之探討

鍾秀莉 藥師

高血壓是一常見疾病，光美國就有五千萬人口罹患此種疾病。臨床上病人的症狀表現相似，但在進一步遺傳學上的分析，發現影響血壓上升的遺傳因子則是不同的，並且顯示是多種基因的影響。在過去數年來已非常清楚知道高血壓的發生並不是像孟德爾理論的單一基因異常，而是經由環境及基因突變雙重交互影響所致。另外，在不同位置上的對偶基因改變，最後都有可能造成高血壓的情形，但臨床上發現不是所有病人在相同 DNA 位置上發生基因突變就會有高血壓的發生，這表示仍有個體差異性的存在。

JNC VII guideline 可作為大多數高血壓患者的治療原則，前提是在於不知道病人基因上的變化。但對於較特殊的高血壓患者，常常是在測試到最後才找到適合的藥物，因此而增加許多醫療成本。另外依據美國的資料，只有 27%的高血壓患者獲得良好的血壓控制，而藥物造成的副作用及血壓控制不當的抱怨卻十分常見，甚至有許多 polypharmacy 的情形。所以，最近愈來愈多學者倡導“個人化”的用藥，即依據每個人的病因來選擇藥物，不再依據醫師臨床經驗或根據種族、年紀來做選擇，而是依據病人的“基因型”(genotype)而給予適當的藥物。

本篇文章將重點置於遺傳學研究較多的藥物，如 angiotensin converting enzyme inhibitors, angiotensin II receptor antagonists 及 diuretics。

●藥物作用：藥動學 (pharmacokinetics) 及藥效學 (pharmacodynamics)

藥物遺傳學主要是探討藥物治療時病人反應的不同，與其基因上變異之關聯性。而影響藥物反應的機轉可分為藥動及藥效兩部分。

藥動部分則是指從藥物釋出至到達接受器或目標的過程，這些因素包括吸收、分布、代謝及清除。藥效部分則是藥品在到達作用器後至發揮作用的過程，可能影響的因素包括：作用器的結構、藥物與接受器結合後訊息的傳遞，或細胞內作用機轉的改變。舉例來說，isoproterenol ( $\beta$ 1-adrenergic agonist)可作用於心臟的竇房節 (sinus node) 而影響心跳，但 isoproterenol 也可因基因的改變而對心臟的作用發生質和量的差異。

●典型藥動方面的遺傳學研究：phase I 和 phase II 的藥物代謝（一個基因的改變，影響多個藥物，“one gene, many drugs”）

在藥物遺傳學上，藥動方面的研究著重於單一基因多形性 (single gene polymorphism) 對藥物代謝的影響，可經由血液或尿液中藥物“量”的分析，進而研究個體間的差異。結果發現有些人代謝快，有些人比較慢，因此而有“fast metaboliser”和“slow metaboliser”的區別。最常舉的例子為 debrisoquine (adrenergic inhibitor)，其在 phase I

hydroxylation 時就有多形性的變化，而負責代謝的酵素為 CYP2D6。在 1980 年代，debrisoquine 即被發現在相同代謝過程中，病人的代謝能力在個體間即有差異性。而在代謝 debrisoquine 能力較低的病人身上，也發現對  $\beta$ -adrenergic antagonists (如 propranolol, metoprolol) 的清除能力也較弱，所以在同樣劑量下，此類病人容易造成  $\beta$ -adrenergic 阻斷而易發生心跳減緩情形。Phase I 為氧化還原過程，而在 Cytochrome P450 系統中常見負責 hydroxylation 的酵素為 CYP1A2、CYP2B6、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、CYP3A4、CYP3A5 和 CYP3A7。像是大多數的鈣離子阻斷劑 (calcium channel blockers) 是經由 CYP3A4 代謝， $\alpha$ -adrenergic antagonists 是由 CYP2D6，而 losartan 和 irbesartan 則是由 CYP2C9。

Phase II 則是將藥物加上一些物質，使其極性增加而易於體內清除，如 acetylation, methylation, sulfation 或 glucuronidation。書本上常以 hydralazine 為例子。Hydralazine 是經由 N-acetyltransferase (NAT2) 這個酵素將 hydralazine 予以乙醯化 (acetylation)。若是 “slow acetylator” 則會使 hydralazine 清除率降低而造成藥物在體內蓄積，因而增加藥品的毒性，例如，使得紅斑性狼瘡的發生率增加。

抗高血壓藥物的代謝，在 phase I 和 II 的步驟已經很清楚，但藥物的代謝過程並不是決定藥效的首要因子。藥物的反應並不是單一基因所能決定，其中牽涉到許多環境及遺傳方面的交互作用。像  $\beta$ -adrenergic blockers，在一般建議劑量下，其降低血壓的能力似乎差異性不大。但若以藥動學來看，其個別差異性卻很大，尤其藥物在血中的半衰期即有很大的變異性。然而在高劑量藥物投與下，當達到藥物最大作用時，劑量與藥物反應的曲線會變的比較平緩。這時血中藥物濃度不再與藥效成正比關係。況且我們知道藥物的作用是發生在與接受器結合後的反應，因此，可藉由基因方面的研究找出此藥物作用相對應基因的位置，並藉此來預測藥物藥效學上的作用程度。

● “one drug, many genes” ----- 單一核酸多形性表現 (single nucleotide polymorphism, SNP)

藥動學是決定多少藥物分子到達作用細胞；而藥效學則是影響藥物分子在接受器或作用目標的反應，與接受體結合後的訊息傳導及細胞內作用器的濃度有關。藉由藥物的作用機轉，加上血壓在生化及生理方面作用的了解 (如自主神經，renin-angiotensin-aldosterone system 及腎臟功能的影響)，在藥物投與前，利用基因檢測來選擇適當藥物並做藥效的評估。

● 高血壓藥物在藥物遺傳因子 (pharmacogenomics) 的研究: renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS)

在 1990 年代初期，許多降血壓藥物的藥效遺傳因子的研究都著重於 RAAS 相對應的基因上。目前在臨床上極具意義的是 angiotensin I converting enzyme (ACE) 的嵌入或刪除 (insertion/deletion) 及 angiotensinogen Met235Thr 的多形性表現。

在 1990 年，Rigat 等作者描述了在 ACE 基因 (位於染色體 17q23)，在第 16 intron (未

帶有密碼的 DNA 段) 約 250 配對核苷酸位置, 具有嵌入及刪除的型態。作者們發現這些受試者的基因表現可為嵌入/嵌入(insertion/insertion, I/I), 嵌入/刪除(insertion/deletion, I/D) 和刪除/刪除(deletion/deletion, D/D) 這三種表現。在 80 位受試者達到相似降血壓效果時, 他們血中 ACE 濃度可因基因型態不同而有所差別。以 I/I、I/D 及 D/D 順序, 血中 ACE 濃度分別為 299 觀 49、393 觀 66.8 及 494 觀 88.3  $\mu\text{g/l}$  ( $p < 0.001$  by ANOVA)。事實上, 在這個實驗結果可發現藉由基因型的判讀, 可達到約 47% 的準確度來預估血中 ACE 濃度表現的差別。最近, the Swedish Irbesartan Left Ventricular Hypertrophy Investigation versus Atenolol (SILVHIA) 的試驗評估 ACE I/D 這個基因型是否可當成 irbesartan [angiotensin II receptor type 1 (AT1) antagonist] 或 atenolol ( $\beta$ 1-adrenergic antagonist) 在藥物治療上可預測的指標。此實驗為前瞻性雙盲設計, 包括了 101 位高血壓合併左心室肥大的患者, 以隨機方式分為兩組, 一組服用 irbesartan, 另一組服用 atenolol, 受試期為三個月。這些患者的基因變化部位都位於 ACE 相對應的基因。在 irbesartan 治療這組發現 I/I 基因型表現的病人, 其舒張壓的降壓效果較其他兩組來得顯著, 降壓的淨值以 I/I、I/D 及 D/D 分別為 18 觀 12、6 觀 9 及 8 觀 11 mmHg ( $p=0.0096$ )。另外, 在 atenolol 這組並未發現基因型及血壓下降的關聯性。所以, 結論是 I/I 基因型可用來預估 irbesartan 藥物治療之反應。

除了 ACE 基因外, 研究者也希望了解 angiotensinogen (AGT) 基因上多形性的表現是否可預測降血壓藥物的反應。其主要基因上的變化是位於核苷酸序列 704 的位置由 cytosine (C) 變成 thymine (T), 接著經由轉譯轉錄後, 造成 angiotensinogen 蛋白質結構的改變, 因而造成胺基酸序列 235 的位置由 methionine 變成 threonine, 可用 Met235Thr (M235T) 清楚表示其變化。因此, 個體間的基因型表現可以 Met/Met、Met/Thr、Thr/Thr 表示。研究顯示, 在此基因位置帶有 Thr 相對應基因者, 似乎具有較高 angiotensinogen 的濃度。然而, 在 SILVHIA 的研究中, 並未發現 irbesartan 的降壓效果和 M235T 有所關聯性。另外, 在 Hingorani 等作者的實驗卻發現 angiotensin converting enzyme inhibitor (ACEI) 在此方面卻有不錯的效果。此實驗包括了 125 位高血壓患者, 用 ACEI 治療四個星期, 結果發現在 Thr/Thr 和 Met/Thr 這兩組降壓效果較好。

## ●其他相關的研究

最近許多高血壓藥物遺傳學的研究都著重於三個方向: 1. 對鹽類敏感的高血壓患者在基因上的表現。2. 病人基因型的表現可用來預估對利尿劑治療的反應。3. 基因型的表現和高血壓造成的器官衰竭之關聯性。

### 1. 對鹽類敏感的高血壓患者在基因上的表現

高血壓的病人, 醫生常建議要限鹽, 飲食要清淡。最近相關的報導都指出限制鈉的攝取的確可明顯降低病人的血壓, 但臨床上也有不少的病人對於限鹽的效果不大。曾有研究指出大約只有 50% 的病人可經由限鹽的飲食控制而達到有意義的降壓效果。Poch 等作者認為基因

多形性的表現對於鹽類敏感的高血壓患者可做一篩選動作，可針對這類型患者給予適當的治療，以達到臨床治療效果。被發現對鹽類敏感的單一基因有兩個，一個是 ACE I/D 的多形性，另一個是相對應於 11- $\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenase type 2 (HSD11B2) 的基因 G534A 的變化。後者的基因變異較不常見。Poch 等作者的實驗含括了 71 位高血壓病人，其中 35 位是對鹽類敏感。實驗進行 14 天，結果發現對鹽類敏感的這組，對於飲食中鈉攝取量增加的反應依基因型表現而有所不同。對於 ACE 位置基因表現為 I/I 者，其中 68% 的病人對鹽類攝取敏感，I/D 者也有 59%，而 D/D 者只有 19% ( $P=0.003$ )。而在收縮壓的變化分別平均增加 8.3 颯 2.1、5.2 颯 1.5 和 1.6 颯 1.3 mmHg ( $p=0.031$ )。若探討 HSD11B2 的多形性，發現 G/G 基因型對鹽類造成血壓上升程度的反應比 G/A 型來的大，平均血壓上升的淨值分別為 5.4 颯 1 和 -1.3 颯 3.5mmHg ( $p=0.039$ )。至於 A/A 型這組沒有出現因攝取鹽類而造成血壓上升的情形。

## 2. 病人基因型的表現可用來預估對利尿劑治療的反應

Turner 等作者發現 G-protein  $\beta 3$  inhibitory subunit 的位置會因基因多形性的變化而改變高血壓患者對 thiazide 類利尿劑的治療反應。研究發現此蛋白在核甘酸 825 的位置，若由 cytosine 變成 thymine，會增加 thiazide 類利尿劑的治療效果。另一個在高血壓白人的研究，發現淋巴球中的蛋白質帶有 825T 的對偶基因時，對於訊息的傳導及鈉吸收的能力皆會提高，也就是在此基因位置，thymine 的表現比 cytosine 強。Turner 等作者的實驗為了測得 C825T 多形性的變化，收集了 387 位高血壓患者 (197 位為黑人，190 位為非西班牙裔的白人)。實驗進行四星期，並且高血壓藥物的控制只以 hydrochlorothiazide 作為單一治療。結果發現 T/T 和 C/T 對 thiazide 類利尿劑治療效果明顯，而 C/C 這組治療效果較弱，而收縮壓平均下降程度則分別為 16.3、13.6 及 10.3mmHg。另外，除了黑人女性外，825T 的對偶基因的確和利尿劑治療的反應是有關的。

## 3. 基因型的表現和高血壓造成的器官衰竭之關聯性

基因的多形性表現除了可用來預估某種藥品的臨床效果外，也可用於了解藥物對心血管疾病的發病率及死亡率的降低程度。 $\alpha$ -adducin 為一種蛋白質，存在於腎小管，主要是藉由  $\text{Na}^+$ 、 $\text{K}^+$ ATPase 的活化，增加腎小管對鈉的再吸收，因而造成高血壓的情形。 $\alpha$ -adducin 的結構若是在胺基酸 460 位置由 glycine 變成 tryptophan，則此類患者對鹽類的敏感度會大幅增加。Psaty 等作者利用 case-control 的方式研究  $\alpha$ -adducin 的多形性，此表示病人都是帶有 Trp460 對偶基因，實驗並規定在利尿劑的使用上，只限於 thiazide 或 loop 類。結果在不同降血壓藥物治療下，發現使用利尿劑的患者更能明顯降低心肌梗塞及中風的危險機率 (odds ratio 0.49; 95% CI 0.32-0.77)。至於 Gly460Gly 對於利尿劑的治療效果則不佳。除此之外，在帶有 Trp460 對偶基因的高血壓患者，利尿劑的保護作用似乎和年紀、性別、種族、糖尿病或其他新血管因子無關。

高血壓另一重要併發症為左心室肥大。長期高血壓的患者大部分都會有左心室肥大的問題，而左心室肥大又會增加心血管疾病的發生率及死亡率，因此若能藉由藥物的使用，使左

心室肥大的問題予以改善，如此可增加病人的存活率。Kurland 等作者發現 angiotensinogen 和 ATR1 基因的表現可預測 ATR1 antagonist (或稱 ARB, angiotensin receptor blocker) 藥物治療對左心室肥大改善的效果。作者們從 SILVHI 實驗中的 84 位病人來分析 angiotensin 的基因型 (Met235Thr 和 Thr174Met)，ATR1 (A1166C) 和 ACE (I/D)。其中 41 人服用 irbesartan，另外 43 人使用 atenolol，藥物治療三個月。三個月後再由心臟超音波評估左心室質量指標 (left ventricular mass index, LVMI)。結果發現在服用 irbesartan 這組，angiotensin 第 174 胺基酸若是以 Thr/Met 為基因型表現的患者比 Thr/Thr 基因型明顯地降低 LVMI。至於 Met/Met 基因型較不常見，所以此實驗並沒有此基因型的患者。而 atenolol 的治療效果似乎和 Thr174Met 基因型無關。另外，angiotensinogen 235Thr 和 ATR1 1166C 對偶基因的患者在 irbesartan 藥物治療後，LVMI 皆有降低的情形，只是不像帶有 174Met 的病人這樣顯著。

## 結論

依據病人個別狀況，選擇最適當的藥物一直都是藥物治療的準則。如今可藉由 pharmacogenetics 的發現，加上 pharmacogenomics 探討藥物作用的影響，更加清楚地知道病人遺傳基因上之個體差異性，了解高血壓實際的病因，因而更能對症下藥並且達到良好的治療效果。所以，病人在用藥前做基因型的分析，應是較省時、省錢、及安全的方式，這也是未來用藥的趨勢。

## 參考資料

1. Schelleman H, Stricker BHC, de Boer A, et al (2004) Drug-gene interaction between genetic polymorphism and antihypertensive therapy. *Drugs*, 64 (16), 1801-1816
2. Cadman PE, O' Connor DT (2003) Pharmacogenomics of hypertension. *Curr Opin Nephrol Hypertens*, 12 (1), 61-70
3. Kurland L, Melhus H, Karlsson J, et al (2002) Polymorphism in the angiotensinogen and angiotensin II type 1 receptor gene are related to change in left ventricular mass during antihypertensive treatment: results from the Swedish Irbesartan Left Ventricular Hypertrophy Investigation versus Atenolol (SILVHIA) trial. *J Hypertens*, 20 (4), 657-663
4. Turner ST, Schwartz GL, Chapman AB, et al (2001) Antihypertensive pharmacogenetics: getting the right drug into the right patient. *J Hypertens*, 19 (1), 1-11