

AMH 和 E2 水平对围绝经期女性骨质疏松均具有较高的诊断价值,且二者联合进行诊断时,可明显提高诊断效能,故临床应用中可将二者结合起来进行判断。

综上所述,血清 AMH 和 E2 在围绝经期末绝经骨质疏松患者中呈明显降低水平,其单独检测骨质疏松均具有较高的诊断效能,二者联合应用时可明显提高诊断效能,具有临床应用价值。

## 参考文献

- [1] 秦集斌,宋洁富,薛旭红.原发性骨质疏松症的病因学研究进展[J].中国骨质疏松杂志,2016,22(4):511-514.
- [2] RIZZOLI R. Postmenopausal osteoporosis: Assessment and management[J]. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab,2018,32(5):739-757.
- [3] NGUYEN H T, VON SCHOU LTZ B, NGUYEN T V, et al. Sex hormone levels as determinants of bone mineral density and osteoporosis in Vietnamese women and men[J]. J Bone Miner Metab,2015,33(6):658-665.
- [4] 章振林,金小岚,夏维波.原发性骨质疏松症诊疗指南(2017)[J].中华骨质疏松和骨矿盐疾病杂志,2017,10(5):413-444.
- [5] 秦集斌,宋洁富,薛旭红.原发性骨质疏松症的病因学研究进展[J].中国骨质疏松杂志,2016,22(4):511-514.
- [6] 游利.骨质疏松症的现状、筛查和预防[J].中国全科医学,2016,19(14):1616-1619.

- [7] 高姗,赵冬妮,谭季春.抗苗勒氏管激素评估卵巢储备功能的临床应用现状[J].生殖与避孕,2016,36(8):648-652.
- [8] 赵和平,王冀邯.骨质疏松患者抗苗勒管激素与骨标志物和雌激素的相关性研究[J].现代检验医学杂志,2017,32(5):78-82.
- [9] 弓慧杰.围绝经期妇女雌激素水平与骨质疏松的关系研究[J].中国妇幼保健,2018,33(8):1806-1808.
- [10] 崔红旺,孟志斌,王挺锐,等.雌激素缺乏上调 TNF- $\alpha$  促发卵巢切除大鼠骨细胞程序性坏死[J].中国骨质疏松杂志,2017,23(11):1431-1437.
- [11] 张岩,邵进,刘树义,等.雌激素调节 Eph/Ephrin 在破骨细胞分化中的作用以及与绝经后骨质疏松的关系[J].临床和实验医学杂志,2016,15(23):2300-2303.
- [12] 招文华,沈耿杨,任辉,等.骨碎补活性单体成分调控骨质疏松症相关信号通路的研究进展[J].中国骨质疏松杂志,2017,23(1):122-129.
- [13] 陈荣滋,陈昆,刘爱刚,等.妇女围绝经期雌激素水平与骨质疏松发生的临床分析[J].中国妇幼健康研究,2016,27(7):811-812.
- [14] ROBIN G, PEIGNE M. Interactions between androgens, FSH, anti-Müllerian hormone and estradiol during folliculogenesis in the human normal and polycystic ovary[J]. Human Reprod Update,2016,22(6):709-724.

(收稿日期:2019-01-20 修回日期:2019-04-12)

• 短篇论著 •

# 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

王玉红,胡晓芳,刘 静<sup>△</sup>

(北部战区总医院检验医学中心,辽宁沈阳 110016)

**摘要:**目的 探讨 CYP3A5 基因多态性检测与钙离子通道阻滞剂氨氯地平用药指导的相关性研究。方法 收集该院 2016 年 1 月至 2018 年 12 月 1 182 例高血压患者 CYP3A5 基因多态性检测结果,根据其基因型分成 CYP3A5 \* 1/ \* 1(AA 型,野生型杂合子)型组/CYP3A5 \* 1/ \* 3(AG 型,突变型杂合子)型组/CYP3A5 \* 3/ \* 3(GG 型,突变型纯合子)型组 3 个组别;对所有高血压患者给予氨氯地平口服 4 周,监测治疗前后及治疗中血压,监测数据应用 SPSS19.0 分析探讨其相关性。结果 (1)1 182 例高血压患者中 AA 型组频率为 7.53%;GA 型组频率为 35.11%;GG 型组频率为 57.36%;(2)AA 型组显著有效 11 例,有效 37 例,总有效率 54%;AG 型组显著有效 50 例,有效 240 例,总有效率 70%;GG 型组显著有效 130 例,有效 487 例,总有效率 91%。氨氯地平对 GG 组疗效与其他两组比较差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),3 组疗效中 GG 组最好,AG 组次之,AA 组较差。结论 CYP3A5 基因多态性可作为高血压患者选用氨氯地平药物的参考指标。

**关键词:**高血压; CYP3A5 基因多态性; 钙离子通道阻滞剂

**DOI:**10.3969/j.issn.1673-4130.2019.19.030

**中图法分类号:**R544.1

**文章编号:**1673-4130(2019)19-2420-03

**文献标识码:**B

高血压病是一种好发于中老年人、发病趋势日益增高的一种心血管疾病。高血压是心力衰竭、心肌梗

死、慢性肾病、糖尿病等非传染性疾病的重要危险因素,因此,预防和治疗高血压可使心血管疾病得发病

<sup>△</sup> 通信作者, E-mail: jingjing8304@163.com。

本文引用格式: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.

率、病死率明显下降<sup>[1-2]</sup>。近几十年来,我国人群高血压患病率居高不下且呈持续上升的趋势。调查表明,目前我国约有 2 亿高血压患者,即每 10 个成年人中就有 2 人患高血压,约占全球高血压人数的 1/5<sup>[3]</sup>。氨氯地平是目前临床上高血压治疗的首选药物,但疗效存在明显的个体差异<sup>[4]</sup>。根据国内外的研究表明,超过 33% 的人群服用该药物疗效不达标,且有 20% 左右的人群服用该药物产生严重不良反应如面部潮红、脚踝水肿及心悸等导致终止用药。而国外多项研究证实此种个体化差异与患者的基因多态性是紧密相关的<sup>[5]</sup>。本文通过对沈阳地区 1 182 例高血压患者进行 CYP3A5 基因多态性检测结果,结合服用氨氯地平的疗效进行数据分析,探讨 CYP3A5 基因型对于氨氯地平降压疗效的预测,为今后高血压患者的个体化诊疗做出新的尝试。

1 资料与方法

1.1 一般资料 本研究选取 2016 年 1 月至 2017 年 12 月就诊于北部战区总医院的 1 182 例高血压患者。其中男 623 例,女 559 例,平均年龄为 (47.11±14.27) 岁。纳入标准:符合年高血压防治指南的诊断标准即:收缩压≥140 mm Hg 和(或)舒张压≥90 mm Hg;患者病情>3 个月,所有患者均未行其他药物治疗。排除标准:通过询问病史及血液生化、心电图等其他辅助检查排除的继发性高血压以及由于其他疾病引起的高血压。本研究经过北部战区总医院伦理委员会批准,所有纳入患者均知情同意。采取患者清晨空腹外周静脉全血 5 mL,2% 乙二胺四乙酸(EDTA)抗凝。

1.2 仪器与试剂 Promega 全血 DNA 抽提试剂盒;湖南宏灏基因生物科技有限公司 CYP3A5 检测试剂盒(基因芯片法);杭州博日 FQD-916A 型荧光定量 PCR 仪;博奥生物有限公司 BioMixer™II 核酸快速杂交仪;博奥生物有限公司 SlideWasher™ 洗片机;博奥生物有限公司 LuxScan-10K/B 微阵列芯片扫描仪。

1.3 方法

1.3.1 核酸提取 使用 Promega 全血 DNA 抽提试剂盒严格按照操作作业书提取全血核酸样本。300 μL 全血样本中加入 1 mL 的细胞裂解液,室温孵育 10 min 后,2 000 ×g 离心 1 min,沉淀中加入核裂解液充分裂解后,加入蛋白沉淀液,清除溶液中的蛋白影响;2 000×g 离心 3 min,留取上清,加入至异丙醇溶液中抽提 DNA 样本;沉淀经洗涤后加入 DNA 溶液后留存。

1.3.2 基因多态性检测 使用湖南宏灏基因生物科技有限公司 CYP3A5 检测试剂盒(基因芯片法)严格按照操作作业书依次进行目的片段扩增,杂交及芯片读取一系列过程。扩增条件为 95 ℃ 预变性 1 min;95 ℃ 15 s,60 ℃ 退火 40 s,40 个循环。

1.3.3 治疗方案及疗效评价 高血压病患的筛选,

根据《中国高血压防治指南(2017 年修订版)》对待选病患进行 3 次非同日坐位血压测量,每次重复两次取均值作为用药前血压值及入选标准。用药后血压监测,对患者采用氨氯地平 5 mg 每日 1 次,总疗程 4 周每隔两日按指南标准随访监测血压。疗效评价:按照新指南标准根据原卫生部颁发的《临床药物研究指导原则》,将疗效分为显效、有效、无效。显效:舒张压(DBP)下降≥10 mm Hg 并达到正常范围(≤90 mm Hg),或虽未降到正常范围,但已经下降≥20 mm Hg;有效:DBP 下降≤10 mm Hg,但已达到正常范围,或 DBP 下降 10~19 mm Hg,但未达到正常范围,或为单纯收缩性高血压,收缩压(SBP)下降≥30 mm Hg;无效:未达到以上标准者<sup>[6]</sup>。

1.4 统计学处理 采用 SPSS19.0 统计软件进行数据分析,计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示,组间比较采用独立样本 *t* 检验或单因素方差分析;计数资料采用  $\chi^2$  检验,*P*<0.05 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 CYP3A5 基因多态性检测结果及分组结果 根据多态性检测结果分为 AA 型组、AG 型组、GG 型组,AA 型组频率为 89 例(7.53%);AG 型组频率为 415 例(35.11%);GG 型组频率为 678 例(57.36%);每组中根据年龄划分为<65 岁、65~<80 岁和≥80 岁,每组间男女比例及年龄比较差异无统计学意义(*P*>0.05)。

2.2 血压监测结果及药物疗效评价 AA 型组显著有效 11 例,有效 37 例,无效 41 例,总有效率 54%;AG 型组显著有效 50 例,有效 240 例,无效 125 例,总有效率 70%;GG 型组显著有效 130 例,有效 487 例,无效 61 例,总有效率 91%。从表 1 中显示出,无论什么年龄层次,在氨氯地平治疗后,血压均明显下降,差异具有统计学意义(*P*<0.05)。

表 1 氨氯地平治疗前后收缩压及舒张压变化( $\bar{x} \pm s$ )

组别	<i>n</i>	年龄(岁)	治疗前(mm Hg)		治疗后(mm Hg)	
			SBP	DBP	SBP	DBP
AA 型组	89	<65	145±12	94±6	139±13	91±8
		65~<80	147±11	92±6	138±10	90±6
		≥80	151±14	107±9	140±14	90±9
AG 型组	415	<65	144±7	96±6	136±7	88±5
		65~<80	145±6	95±7	136±6	89±8
		≥80	150±9	106±7	135±8*	90±7*
GG 型组	678	<65	147±7	91±3	127±6*	84±5*
		65~<80	147±6	96±5	130±6*	84±4*
		≥80	153±13	109±8	127±13*	86±8*

注:与治疗前比较,\**P*<0.05

3 讨论

高血压严重威胁我国中老年人的身心健康。在

临床治疗中,往往同种药物同种剂量,疗效存在较大差异,也就是说对于药物患者存在个体差异性<sup>[3]</sup>。所以对于这种个体化差异的机制研究,成为近年来高血压用药研究的热点,而随着基因检测及药物代谢机制研究的快速发展,基因指导的高血压个体化诊疗也日渐成熟起来<sup>[7]</sup>。

近年来越来越多的研究表明氨氯地平的药物疗效与 P450(CYP)特别是 CYP3A5 的基因多态性紧密相关,P450(CYP) 是人体内药物代谢的主要酶,是一类主要存在于肝脏、肠道中的单加氧酶<sup>[8]</sup>。其中 CYP3A 为最大的一族,约占肝脏 CYP 总量的 30%,参与大量内源性和外源性化合物的代谢。CYP3A5 参与了临床中 50% 以上常用药物的氧化、还原反应<sup>[9]</sup>。而氨氯地平的药物代谢及消除也正是和 CYP3A5 基因相关的,特别是 CYP3A5 多个突变等位基因中的第 3 个内含子中的 6986 A→G 单核苷酸多态性所影响表达的酶类,显著影响氨氯地平的代谢及血药浓度<sup>[10]</sup>。研究表明 CYP3A5 \* 3 突变纯合子的 mRNA 表达水平显著野生型等位基因携带者,致使该酶活性缺失或降低,故其突变纯合子携带者有 CYP3A5 蛋白不表达个体的称呼<sup>[11]</sup>。由于 CYP3A5 蛋白酶的缺失影响携带者氨氯地平的药浓度致使携带 CYP3A5 \* 3 \* 3 突变纯合子的高血压患者服用氨氯地平的降压疗效显著优于野生型基因携带患者<sup>[12-13]</sup>。本研究选取沈阳地区 1 182 例高血压患者有关 CYP3A5 基因多态性与降压药疗效的相关的研究,结果发现在使用相同治疗用药方案的情况下患者经过基因检测分组 GG 基因型组降压效果最好,AG 组次之,AA 组较差,差异具有统计学意义( $P < 0.05$ )。说明 CYP3A5 基因多态性与氨氯地平的降压疗效有关。CYP3A5 基因多态性影响氨氯地平的药浓度,研究表明 GG 型氨氯地平浓度和活性最高,AA 型最低,AG 型居中。CYP3A5 \* 3 等位基因携带者在氨氯地平的代谢过程中比 CYP3A5 \* 1 携带者具有更高的血药浓度,氨氯地平可以充分发挥其降压作用。因此,在临床上对已经确诊的高血压患者,应该尽早进行 CYP3A5 基因多态性检测,以便选择合适的药物及药物剂量以便提高高血压患者的血压达标率,提高患者的生存质量。

## 参考文献

- [1] 周天银,龚霁,周旋. 高血压流行病学特点及老年高血压防治效果观察[J/CD]. 中西医结合心血管病电子杂志, 2016,36(31):107.
- [2] 王宣淇. 我国高血压流行病学及老年高血压防治[J]. 医

学综述,2011,17(11):1674-1677.

- [3] DURANTE A, PERETTO G, LARICCHIA A A, et al. Role of the Renin-Angiotensin-Aldosterone system in the pathogenesis of atherosclerosis [J]. Curr Pharm Des, 2012,18(7):981-1004.
- [4] HILTUNEN T P, DONNER K M, SARIN A, et al. Pharmacogenomics of hypertension; a genome-wide, placebo-controlled cross-over study, using four classes of antihypertensive drugs [J]. J Am Heart Assoc, 2015, 4 (1): e001521.
- [5] THOMOPOULOS C, PARATI G, ZANCHETTI A. Effects of blood pressure-lowering treatment on cardiovascular outcomes and mortality: 14-effects of different classes of antihypertensive drugs in older and younger patients: overview and meta-analysis [J]. J Hypertens, 2018,36(8):1637-1647.
- [6] 中华人民共和国卫生部. 新药(西药)临床研究指导原则汇编[M]. 北京: 中华人民共和国卫生部药政局, 1993.
- [7] NELSON D R, KOYMANS L, KAMATAKI T, et al. P450 superfamily: update on new sequences, gene mapping, accession numbers and nomenclature [J]. Pharm, 1996,6(1):1-42.
- [8] LU Y, ZHONG H, TANG Q, et al. Construction and verification of CYP3A5 gene polymorphisms using a Saccharomyces cerevisiae expression system to predict drug metabolism [J]. Mol Med Rep, 2017,15(4):1593-1600.
- [9] OMBONI S, MALACCO E, MALLION J M, et al. Twenty-four hour and early morning blood pressure control of olmesartan vs. ramipril in elderly hypertensive patients: pooled individual data analysis of two randomized, double-blind, parallel-group studies [J]. J Hypertens, 2012,30(7):1468-1477.
- [10] ZUO X C, ZHOU Y N, ZHANG B K, et al. Effect of CYP3A5 \* 3 polymorphism on pharmacokinetic drug interaction between tacrolimus and amlodipine [J]. Drug Metab Pharmacokinet, 2013,28(5):398-405.
- [11] YAN S H, ZHAO N W, ZHU X X, et al. Benazepril inhibited the NF- $\kappa$ B and TGF- $\beta$  networking on LV hypertrophy in rats [J]. Immunol Lett, 2013,152(2):126-134.
- [12] 高智平. 新型钙拮抗剂-氨氯地平 [J]. 广东药学, 1999,9 (3):53-54.
- [13] CAI J, HUANG Z, YANG G, et al. Comparing antihypertensive effect and plasma ciclosporin concentration between amlodipine and valsartan regimens in hypertensive renal transplant patients receiving ciclosporin therapy [J]. Am J Cardiovasc Drugs, 2011,11(6):401-409.

(收稿日期:2019-02-20 修回日期:2019-05-28)