

肾上腺素 β 受体基因、G 蛋白基因和 *CYP2D6* 基因多态性对美托洛尔导致脂代谢异常的影响[△]

刘泽^{1*}, 郝言¹, 张薇¹, 徐辉² (1. 首都医科大学附属北京佑安医院药学部, 北京 100069; 2. 首都医科大学附属北京佑安医院中西医结合中心, 北京 100069)

中图分类号 R972 文献标志码 A 文章编号 1672-2124(2023)06-0693-04
DOI 10.14009/j.issn.1672-2124.2023.06.012



摘要 目的:研究肾上腺素 β 受体基因、G 蛋白基因和 *CYP2D6* 基因多态性对美托洛尔导致脂代谢异常的影响。方法:选取 2019 年 10 月至 2022 年 10 月该院收治的初治高血压患者 120 例,检测 β_1 受体基因 *Ser49Gly*、*Gly389Arg* 多态; β_2 受体基因 *Arg16Gly*、*Gln27Glu* 多态; β_3 受体基因 *Trp64Arg* 多态;代谢酶基因 *CYP2D6* * 10 的 *P34S* 多态;G 蛋白基因 *GNB3 C825T* 多态。比较美托洛尔单药治疗 3 个月后不同表型总胆固醇(TC)、三酰甘油(TG)、低密度脂蛋白(LDL)和高密度脂蛋白(HDL)水平变化。结果:各基因位点不同基因型患者的年龄、性别、体重指数、基线 TC 和基线 TG 等指标比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。治疗 3 个月后, β_2 肾上腺素受体基因 *Arg16Gly* 患者的 TG 水平升高,其中 Gly/Gly 型患者升高幅度最高,Arg/Gly 型次之,二者均高于 Arg/Arg 型,差异有统计学意义($P<0.05$)。结论: β_2 肾上腺素受体 *Arg16Gly* 多态与美托洛尔引起的血浆 TG 水平升高相关,携带 2 个 G 等位基因会导致服药后血脂水平明显升高。

关键词 基因多态性;美托洛尔;血脂;三酰甘油; β_2 肾上腺素受体

Effects of Gene Polymorphism of Adrenaline β Receptor Gene, G Protein Gene and *CYP2D6* Gene on Abnormal Lipid Metabolism Induced by Metoprolol[△]

LIU Ze¹, HAO Yan¹, ZHANG Wei¹, XU Hui² (1. Dept. of Pharmacy, Beijing Youan Hospital Affiliated to Capital Medical University, Beijing 100069, China; 2. Center for Integrated Chinese and Western Medicine, Beijing Youan Hospital Affiliated to Capital Medical University, Beijing 100069, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To probe into the effects of gene polymorphism of adrenaline β receptor gene, G protein gene and *CYP2D6* gene on abnormal lipid metabolism induced by metoprolol. **METHODS:** A total of 120 patients with hypertension admitted into this hospital from Oct. 2019 to Oct. 2022 were selected as research objects, so that the β_1 receptor gene *Ser49Gly* and *Gly389Arg* polymorphism, β_2 receptor gene *Arg16Gly* and *Gln27Glu* polymorphism, β_3 receptor gene *Trp64Arg* polymorphism, *P34S* polymorphism of metabolic enzyme gene *CYP2D6* * 10 and G protein gene *GNB3 C825T* polymorphism were detected. Changes of total cholesterol (TC), triacylglycerol (TG), low density lipoprotein (LDL) and high density lipoprotein (HDL) levels in different phenotypes after 3 months of metoprolol monotherapy were compared. **RESULTS:** There was no statistical significance in differences in age, gender, body mass index, baseline TC and baseline TG among patients with different genotypes at each genetic locus ($P>0.05$). After 3 months of treatment, TG levels were elevated in patients with the β_2 adrenergic receptor gene *Arg16Gly*, with the highest elevation in patients of Gly/Gly type and the second highest of Arg/Gly type, both were higher than Arg/Arg type, with statistically significant differences ($P<0.05$). **CONCLUSIONS:** The β_2 adrenergic receptor *Arg16Gly* polymorphism is associated with elevated plasma TG level caused by metoprolol, and carrying two G alleles leads to a significant increase in blood lipids after taking the drug.

KEYWORDS Gene polymorphism; Metoprolol; Blood lipid; Triglyceride; β_2 adrenergic receptor

美托洛尔为选择性 β_1 肾上腺素受体阻断剂,是治疗高血压、冠心病和心力衰竭等心血管疾病的一线药物^[1-2]。既往的药物基因组学研究结果已证实,药物疗效的个体差异性与基

因单核苷酸多态性(single nucleotide polymorphism, SNP)相关^[3]。在肾上腺素受体(ADR)基因、*CYP2D6* 基因 SNP 对美托洛尔降压、降心率效果的影响方面,国内外均有文献报道^[4-5]。但是,美托洛尔在降压的同时可能引起脂代谢异常^[6]。脂代谢紊乱是冠心病等多种心脑血管系统疾病发生的危险因素,关于 SNP 与患者血脂紊乱个体差异性关系的研究较少。因此,本研究针对基因多态性对美托洛尔脂代谢异常的影响

△ 基金项目:北京市医院管理局北京市属医院科研培育计划项目 (No. PX2019028)

* 药师。研究方向:临床药品应用。E-mail:1872839582@qq.com

进行观察。与个体异质性反应相关的候选基因包括药物直接作用的受体基因、负责药物转运和代谢的基因两大类。本研究将美托洛尔直接作用的肾上腺素 β 受体基因 β_1 、 β_2 、 β_3 ，下游底物 G 蛋白基因和口服美托洛尔的主要催化代谢酶系 *CYP2D6* 基因^[7]均纳入研究,结果报告如下。

1 资料与方法

1.1 资料来源

选取 2019 年 10 月至 2022 年 10 月于我院就诊的高血压患者共 120 例。纳入标准:年龄 <65 岁、汉族;初次诊断为高血压;既往未接受规范降压治疗;根据《中国高血压防治指南 2018 年修订版》^[8],高血压分级为 1 级;患者了解研究方法,自愿签署知情同意书。排除标准:服用他汀类等调节血脂药或治疗期间需合用影响脂代谢的药物者;入组前 6 个月有脑卒中、心肌梗死和不稳定心绞痛既往史者;存在窦性心律过缓、房室传导阻滞等心律失常者;合并严重肝肾疾病者;合并糖尿病患者;妊娠、哺乳期妇女。本研究通过我院伦理委员会审批(批准文号:JZLLSC2020-0104)。

1.2 方法

所有患者口服琥珀酸美托洛尔缓释片(规格:47.5 mg),初始剂量 1 次 47.5 mg,1 日 1 次,之后根据患者情况调整为 1 次 95 mg。单药治疗 3 个月。

1.3 基因多态性检测

抽取受试者空腹静脉血 4 mL,使用 GenElute 基因组 DNA 制备试剂盒提取外周血基因组 DNA。由北京博奥生物提供技术支持,采用基因芯片法(DNA 微探针阵列)对 β 肾上腺素受体基因、G 蛋白基因和 *CYP2D6* 基因进行基因分型。探针包括 β_1 受体基因 *Ser49Gly*、*Gly389Arg* 多态; β_2 受体基因 *Arg16Gly*、*Gln27Glu* 多态; β_3 受体基因 *Trp64Arg* 多态;代谢酶基因 *CYP2D6* * 10 的 *P34S* 多态;G 蛋白基因 *GNB3* *C825T* 多态。

表 2 β 受体基因患者基线资料比较

Tab 2 Comparison of baseline information in patients with β receptor gene

基因型	性别(男性/女性)/例	年龄/($\bar{x}\pm s$,岁)	BMI/($\bar{x}\pm s$,kg/m ²)	基线 TC/($\bar{x}\pm s$,mmol/L)	基线 TG/($\bar{x}\pm s$,mmol/L)	基线 LDL/($\bar{x}\pm s$,mmol/L)	
<i>Ser49Gly</i>	Ser/Ser	54/39	54.6 \pm 7.1	24.2 \pm 3.1	4.8 \pm 1.1	1.6 \pm 0.3	2.7 \pm 0.6
	Ser/Gly	16/7	55.1 \pm 6.8	25.3 \pm 2.9	5.1 \pm 0.9	1.6 \pm 0.5	2.8 \pm 0.4
	Gly/Gly	2/1	51.3 \pm 2.8	23.7 \pm 1.2	5.2 \pm 0.5	1.4 \pm 0.2	1.5 \pm 0.5
<i>Gly389Arg</i>	Arg/Arg	7/6	53.8 \pm 5.9	26.1 \pm 2.2	5.1 \pm 0.8	1.9 \pm 0.3	2.4 \pm 0.6
	Gly/Arg	24/14	53.2 \pm 6.6	24.3 \pm 3.2	4.7 \pm 1.0	1.6 \pm 0.4	2.9 \pm 0.3
<i>Arg16Gly</i>	Gly/Gly	41/26	56.1 \pm 6.4	24.4 \pm 2.9	4.9 \pm 0.7	1.5 \pm 0.4	2.6 \pm 0.5
	Arg/Arg	27/23	54.7 \pm 4.9	25.1 \pm 2.7	4.8 \pm 0.7	1.5 \pm 0.5	2.5 \pm 0.6
	Arg/Gly	29/17	55.1 \pm 5.2	23.7 \pm 3.6	4.9 \pm 0.8	1.6 \pm 0.3	2.8 \pm 0.3
<i>Gln27Glu</i>	Gly/Gly	16/7	53.2 \pm 6.1	24.2 \pm 1.9	4.6 \pm 1.1	1.8 \pm 0.3	2.8 \pm 0.4
	Gln/Gln	67/43	54.5 \pm 5.7	24.5 \pm 3.4	4.8 \pm 0.8	1.6 \pm 0.3	2.7 \pm 0.4
	Gln/Glu	4/2	54.1 \pm 5.0	23.6 \pm 1.2	4.5 \pm 0.6	1.5 \pm 0.3	2.9 \pm 0.3
<i>Trp64Arg</i>	Glu/Glu	1/2	56.1 \pm 5.4	22.7 \pm 1.0	4.3 \pm 0.5	2.0 \pm 0.4	3.3 \pm 0.4
	Trp/Trp	48/35	53.9 \pm 6.7	24.2 \pm 2.8	4.7 \pm 0.7	1.6 \pm 0.3	2.7 \pm 0.4
	Trp/Arg	13/7	56.0 \pm 4.4	24.7 \pm 3.3	4.9 \pm 0.9	1.7 \pm 0.2	2.8 \pm 0.3
	Arg/Arg	11/5	55.8 \pm 5.9	25.0 \pm 2.9	5.0 \pm 0.7	1.4 \pm 0.5	2.5 \pm 0.5

2.3 不同基因型对血脂变化的影响

治疗后,*Arg16Gly* 基因 TG 水平上升,其中 Gly/Gly 型上升幅度最高,Arg/Gly 型次之,二者均高于 Arg/Arg 型,差异有统计学意义($P < 0.05$);*Arg16Gly* 的 TC、HDL 和 LDL 变化差值的差异无统计学意义($P > 0.05$),*Ser49Gly*、*Gly389Arg*、*Gln27Glu*、

1.4 实验室指标检测

入组时、治疗 3 个月后抽取受试者空腹静脉血,检测总胆固醇(TC)、三酰甘油(TG)、低密度脂蛋白(LDL)和高密度脂蛋白(HDL)水平。

1.5 随访

每 2 周随访 1 次,检查血压、心率,询问受试者是否出现不良反应。

1.6 统计学方法

使用 SPSS 24.0 统计软件进行分析,血脂指标以 $\bar{x}\pm s$ 表示,治疗前后比较采用配对 *t* 检验,不同基因型多组间比较采用方差分析, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 基因多态性检测结果

1 例患者因未按要求服药被剔除,1 例 *Gly389Arg* 基因多态性检测结果不明,1 例 *C825T* 基因多态性检测结果不明。各基因型分型结果见表 1,等位基因分布频率符合 Hardy-Weinberg 平衡。

表 1 基因多态性检测结果

Tab 1 Results of gene polymorphism detection

基因型	病例数	基因型分布		
<i>Ser49Gly</i>	119	Ser/Ser(93)	Ser/Gly(23)	Gly/Gly(3)
<i>Gly389Arg</i>	118	Arg/Arg(13)	Gly/Arg(38)	Gly/Gly(67)
<i>Arg16Gly</i>	119	Arg/Arg(50)	Arg/Gly(46)	Gly/Gly(23)
<i>Gln27Glu</i>	119	Gln/Gln(110)	Gln/Glu(6)	Glu/Glu(3)
<i>Trp64Arg</i>	119	Trp/Trp(83)	Trp/Arg(20)	Arg/Arg(16)
<i>P34S</i>	119	CC(38)	CT(54)	TT(27)
<i>C825T</i>	118	TT(30)	TC(47)	CC(41)

2.2 不同基因型临床特征比较

β 受体基因患者基线资料比较见表 2;*CYP2D6* * 10 基因、G 蛋白基因患者基线资料比较见表 3。 β_1 、 β_2 、 β_3 受体基因、*CYP2D6* * 10 基因和 G 蛋白基因不同基因型患者的年龄、性别、体重指数(BMI)、基线 TC 和基线 TG 等指标比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。

Trp64Arg、*P34S* 和 *T393C* 不同基因型治疗前后 TC、TG、HDL 和 LDL 变化差值的差异无统计学意义($P > 0.05$),见表 4。

3 讨论

肾上腺素受体阻断剂能抑制交感神经兴奋,降低血压、心率,改善心血管疾病预后的作用已被临床广泛认可,其是多种

表3 CYP2D6 * 10 基因、G 蛋白基因患者基线资料比较

Tab 3 Comparison of baseline information in patients with CYP2D6 * 10 gene and G protein gene

基因型	性别(男性/女性)/例	年龄/(\$\bar{x}\pm s\$,岁)	BMI/(\$\bar{x}\pm s\$,kg/m ²)	基线 TC/(\$\bar{x}\pm s\$,mmol/L)	基线 TG/(\$\bar{x}\pm s\$,mmol/L)	基线 LDL/(\$\bar{x}\pm s\$,mmol/L)	
P34S	CC	20/18	54.7±5.6	23.9±3.4	4.8±0.8	1.5±0.3	2.9±0.2
	CT	36/18	55.2±4.8	25.1±2.9	4.7±0.6	1.6±0.3	2.7±0.4
	TT	16/11	53.3±6.2	24.3±3.1	5.0±0.6	1.9±0.2	2.4±0.5
C825T	TT	17/13	56.1±4.5	24.8±2.6	4.9±0.8	1.8±0.3	3.0±0.3
	TC	31/16	54.8±5.7	24.2±3.0	4.7±1.0	1.6±0.4	2.6±0.5
	CC	24/17	54.3±5.5	24.9±2.8	4.9±0.7	1.5±0.4	2.7±0.4

表4 各基因型患者美托洛尔治疗前后血脂差值比较(\$\bar{x}\pm s\$)

Tab 4 Comparison of blood lipid difference values between patients with different genotypes before and after metoprolol medication(\$\bar{x}\pm s\$)

基因型		TC 差值/ (mmol/L)	TG 差值/ (mmol/L)	HDL 差值/ (mmol/L)	LDL 差值/ (mmol/L)
Ser49Gly	Ser/Ser	0.2±0.2	0.1±0.2	0.0±0.2	0.1±0.1
	Ser/Gly	0.1±0.2	0.0±0.1	-0.1±0.1	0.0±0.3
	Gly/Gly	0.4±0.1	0.2±0.1	-0.2±0.1	0.3±0.1
Gly389Arg	Arg/Arg	0.3±0.1	0.1±0.3	-0.1±0.2	0.2±0.1
	Gly/Arg	0.2±0.3	0.2±0.1	0.2±0.1	0.1±0.2
	Gly/Gly	0.2±0.1	0.0±0.2	0.0±0.1	0.1±0.3
Arg16Gly	Arg/Arg	0.3±0.2	0.0±0.2	-0.2±0.2	0.2±0.1
	Arg/Gly	-0.1±0.2	0.5±0.5 [*]	-0.1±0.3	0.2±0.2
	Gly/Gly	0.0±0.4	0.8±1.7 [*]	0.0±0.2	0.0±0.4
Gln27Glu	Gln/Gln	0.1±0.3	0.1±0.2	0.0±0.2	0.1±0.1
	Gln/Glu	0.2±0.2	0.1±0.1	-0.1±0.1	-0.1±0.3
	Glu/Glu	0.5±0.1	0.3±0.2	-0.3±0.2	0.4±0.2
Trp64Arg	Trp/Trp	0.3±0.1	0.1±0.2	0.2±0.1	0.1±0.2
	Trp/Arg	0.2±0.3	0.0±0.2	-0.1±0.2	0.0±0.3
	Arg/Arg	0.1±0.2	0.3±0.1	-0.1±0.2	0.3±0.1
P34S	CC	0.3±0.4	0.1±0.3	0.0±0.2	0.2±0.1
	CT	0.4±0.2	0.1±0.1	0.1±0.1	-0.1±0.3
	TT	-0.2±0.2	0.1±0.1	0.0±0.1	0.1±0.2
C825T	TT	0.3±0.2	0.0±0.3	0.2±0.1	0.1±0.2
	TC	0.2±0.1	0.2±0.1	-0.2±0.2	0.0±0.2
	CC	0.0±0.3	0.1±0.2	-0.1±0.1	0.1±0.1

注:与 Arg/Arg 比较, *P<0.05

Note:vs. Arg/Arg, *P<0.05

心血管系统疾病治疗方案的基石。关于 \$\beta\$ 肾上腺素受体阻断剂导致脂代谢异常,目前临床比较公认的是:具有内在拟交感活性或 \$\alpha\$ 阻滞活性的 \$\beta\$ 受体阻断剂对血脂无明显影响,不具有内在拟交感活性的美托洛尔等 \$\beta\$ 受体阻断剂会导致血 TG 水平升高^[9]。

\$\beta_1\$、\$\beta_2\$ 和 \$\beta_3\$ 3 个肾上腺素受体亚型在脂肪细胞上均有分布,可能影响脂质代谢。控制 \$\beta_1\$ 肾上腺素受体的 ADR\$\beta_1\$ 基因有 2 个 SNP 位点 Ser49Gly 和 Gly389Arg。本研究结果显示,上述 2 个位点突变形成的 3 种基因型对脂质代谢均无明显影响。\$\beta_1\$ 是美托洛尔的直接作用受体,药物遗传学研究结果显示,Gly389Arg 的基因多态性是美托洛尔疗效的重要影响因素^[10-11],尚无其多态性影响血脂的报道。本研究对 \$\beta_2\$ 受体基因 2 个 SNP 位点 Arg16Gly、Gln27Glu 的观察结果显示,Arg16Gly 表型与 TG 水平升高有明显相关性,但 Gln27Glu 与 TG 水平升高的差异无统计学意义。关于 \$\beta_2\$ 受体升高血脂的机制研究较少,可能的机制是脂肪细胞中 \$\beta_2\$ 肾上腺素受体通过脂蛋白酶途径引起脂肪细胞分解,从而提高 TG 水平。据报道,Arg16Gly 的多态性不影响腺苷酸环化酶的活性,但是可使激动剂介导的 \$\beta_2\$ 受体数量下调^[12]。与本研究结果不同的是,Vardeny 等^[13]报道,Arg16Gly 和 Gln27Glu 基因型患者均有

较高的 TG 水平。Leite 等^[14]也报道,\$\beta_2\$ 受体基因的 Gln27Glu 位点与青少年的超重具有相关性。笔者推测这可能与纳入研究对象的基因频率有关。欧洲、美洲欧罗巴人种 Gln27Gln 基因的分布频率为 30%、45%,Glu27Glu 的分布频率为 21%、15%,我国人群 Gln27Gln 基因的分布频率明显升高、Glu27Glu 基因的分布频率明显降低^[15]。但病例数过少难以产生统计学差异,可通过多中心、大样本研究或待更多研究面世后进行荟萃分析,以更深入地观察该位点对血脂的影响。

G 蛋白是肾上腺素受体的下游蛋白,与膜外侧受体及胞内效应蛋白偶联,发挥信号传递和转换作用^[16]。G 蛋白基因具有多种多态性,其中最常见且研究最多的是 C825T 多态性。贾坚等^[17]报道,C825T 多态性与美托洛尔降压疗效相关,携带 T 等位基因的患者收缩压等降低更明显。关于其多态性与美托洛尔引起的血脂水平升高有关尚未见报道,与本研究观察结果一致。

药物在体内需经过吸收、分布、代谢、排泄过程,70%~80% 的美托洛尔通过 CYP2D6 代谢。CYP2D6 * 10 多态性是影响我国人群美托洛尔代谢酶活性最主要的因素,国内对该多态性位点进行了大量研究。除生物利用度外,药理学研究结果证实,CYP2D6 * 10 表型是美托洛尔心率应答变异性的最重要的预测因子之一^[18];CYP2D6 * 10 纯合子变异可以使心力衰竭患者以最低剂量美托洛尔达到目标心率^[19]。本研究没有发现 CYP2D6 * 10 多态性影响服药后的脂代谢。

高血脂是多种心脑血管系统疾病发生的独立危险因素,且脂代谢紊乱会削弱降压效果,使患者获益降低。通过基因多态性研究了解美托洛尔应用的个体差异,可指导临床医师更加精准、安全地用药,预防血脂紊乱。在 CYP2D6 基因、ADR 基因和 G 蛋白基因主要 SNP 中,\$\beta_2\$ 肾上腺素受体 Arg16Gly 多态与美托洛尔引起的血浆 TG 水平升高相关,携带 2 个 G 等位基因会导致服药后血脂水平明显升高,是导致美托洛尔个体药物反应差异的主要因素。

参考文献

- [1] 国家卫生计生委合理用药专家委员会,中国药师协会. 心力衰竭合理用药指南(第2版)[J]. 中国医学前沿杂志(电子版), 2019, 11(7): 1-78.
- [2] 国家心血管病中心国家基本公共卫生服务项目基层高血压管理办公室,国家基层高血压管理专家委员会. 国家基层高血压防治管理指南 2020 版[J]. 中国循环杂志, 2021, 36(3): 209-220.
- [3] 王群,林文华. 药物基因组学在心血管疾病治疗中的研究进展[J]. 中国循证心血管医学杂志, 2018, 10(8): 1012-1014.
- [4] 窦晓涛,刘涛,周倩,等. CYP2D6 基因多态性对美托洛尔疗效影响的 meta 分析[J]. 中国现代应用药学, 2021, 38(1): 91-99.

(下转第 700 页)