

临床与基础
桥接研究Clinical and Basic
Bridging Research高血压患者药物基因组学特征分析及基因
导向治疗的研究Analysis of pharmacogenomic characteristics and clinical trial of genotype – guided
therapy in patients with hypertension

孙思雨, 李楠

(蚌埠医科大学第二附属医院药剂科, 安徽
蚌埠 233040)

SUN Si – yu, LI Nan

(Department of Pharmacy, The Second
Affiliated Hospital of Bengbu Medical
University, Bengbu 233040, Anhui
Province, China)

摘要:目的 探究高血压患者药物基因组学特征分布规律,评估基因导向治疗在钙通道阻滞剂(CCB)策略与 β 受体阻滞剂策略中的差异化获益。**方法** 第1阶段分析我院收治的原发性高血压患者的药物基因组学特征;第2阶段纳入我院初治的高血压患者,按1:1:1:1比例随机分配至4组:基因导向CCB策略组、标准CCB策略组、基因导向 β 受体阻滞剂策略组和标准 β 受体阻滞剂策略组。通过聚合酶链反应(PCR)–熔解曲线法检测 $\beta 1$ –肾上腺素受体基因(*ADRB1*) rs1801253、细胞色素P450 3A5基因(*CYP3A5*) rs776746等7个关键位点,比较4组患者血压达标时间、住院日和治疗相关不良反应(TRAES)发生率等指标。**结果** 在第1阶段研究中,纳入2 783例高血压患者,*ADRB1* 1165G>C位点C等位基因频率为76.02%(4 231例/5 566例),*CYP3A5* *3的G等位基因频率为72.97%(4 062例/5 566例)。在第2阶段研究中,纳入300例患者,每组75例患者。基因导向治疗组($n=150$)较标准治疗组($n=150$)显著缩短血压达标时间[平均差 -2.10 d,95%置信区间(95% CI): $-2.80 \sim -1.40$, $P<0.001$],且与治疗策略存在显著交互作用($P<0.05$)。在CCB策略中,基因导向治疗较标准治疗缩短达标时间3.20 d(95% CI: $-4.10 \sim -2.30$),而在 β 受体阻滞剂策略中仅缩短0.90 d(95% CI: $-1.70 \sim -0.10$)。基因导向治疗组和标准TRAES分别为12.67%(19例/150例)和25.33%(38例/150例),2组间比较在统计学上差异有统计学意义($P<0.001$)。**结论** 本院收治的高血压患者具有独特的药物基因组学特征谱,基因导向治疗在CCB策略中的获益显著大于 β 受体阻滞剂策略,为高血压精准治疗提供重要循证依据。

关键词:高血压药物;药物基因组学;基因导向治疗; $\beta 1$ –肾上腺素受体基因;细胞色素P450 3A5基因

DOI:10.13699/j.cnki.1001-6821.2026.04.009

中图分类号:R969.2 文献标志码:A

文章编号:1001-6821(2026)04-0507-09

Abstract: Objective To investigate the distribution patterns of pharmacogenomic characteristics in hypertensive patients treated and to evaluate the differential benefits of genotype – guided therapy in calcium channel blocker (CCB) strategy versus beta – blocker strategy. **Methods**

In the first phase, pharmacogenomic data of patients with primary hypertension treated at our hospital were analyzed. In the second phase, treatment – naive hypertensive patients were enrolled and randomly assigned in a 1:1:1:1 ratio to four groups: genotype – guided CCB strategy, standard CCB strategy, genotype – guided beta – blocker strategy, and standard beta – blocker strategy. Seven key pharmacogenomic loci, including adrenergic beta – 1 receptor (*ADRB1*)

基金项目:安徽省高校自然科学研究重点项目
(2023AH051919)

作者简介:孙思雨(1986 –),男,副主任药师,
主要从事药物基因组学、医院药学的工作和研究

通信作者:孙思雨

MP:15385681122

E – mail:8534561@qq.com

rs1801253 (1165G > C) and cytochrome P450 3A5 (CYP3A5) rs776746, were genotyped using polymerase chain reaction (PCR) – melting curve method. Primary outcomes included time to blood pressure control, incidence of treatment – related adverse events (TRAEs), and length of hospital stay. **Results** In the retrospective phase, 2 783 patients were enrolled. The C allele frequency of *ADRB1* rs1801253 was 76.02% (4 231 cases/5 566 cases), and the G allele frequency of *CYP3A5* *3 was 72.97% (4 062 cases/5 566 cases). In the prospective phase, 300 patients were enrolled. The genotype – guided therapy significantly shortened time to blood pressure control (mean difference: –2.10 days, 95% confidence interval (CI): –2.80 to –1.40, $P < 0.001$), with a significant interaction between therapy approach and treatment strategy ($P < 0.05$). Specifically, in the CCB strategy, genotype – guided therapy reduced control time by 3.20 days (95% CI: –4.10 to –2.30) versus standard therapy, whereas in the beta – blocker strategy, the reduction was only 0.90 days (95% CI: –1.70 to –0.10). Genotype – guided therapy also significantly lowered TRAEs incidence [12.67% (19 cases/150 cases) vs. 25.33% (38 cases/150 cases), $P < 0.001$]. **Conclusion** Hypertensive patients at our hospital exhibited a distinct pharmacogenomic profile. Genotype – guided therapy demonstrates substantially greater clinical benefits when applied to CCB strategy than to beta – blocker strategy, providing robust evidence for precision hypertension management within this single – center clinical setting.

Key words: antihypertensive drugs; pharmacogenomics; genotype – guided therapy; adrenergic beta – 1 receptor; cytochrome P450 3A5

高血压是导致心脑血管疾病的主要危险因素,尽管《中国高血压防治指南(2024年修订版)》推荐基于临床特征进行个体化治疗,但目前我国血压控制率仍不理想^[1]。药物基因组学研究证实, β 1 – 肾上腺素受体基因(adrenergic beta – 1 receptor, *ADRB1*)、细胞色素 P450 3A5 基因(cytochrome P450 3A5, *CYP3A5*)等基因多态性显著影响 β 受体阻滞剂与钙通道阻滞剂(calcium channel blocker, CCB)的疗效及不良反应,且基因分布存在显著的地域和种族差异^[2–3]。然而,现有循证依据多源于欧美或国内其他地区,针对本院单中心的药物基因组学特征及基因导向治疗获益的高质量证据尚显不足^[4]。鉴于此,本研究采用 2×2 析因设计,系统分析本院高血压患者药物基因组学特征,并评估基因导向治疗在不同药物策略中的临床获益,旨在为该区域高血压精准治疗提供重要依据^[5]。

材料、对象与方法

1 研究方案

本研究分为2个阶段。第1阶段为回顾性横断面研究,旨在描述本院高血压患者药物基因组学特征分布;第2阶段为前瞻性 2×2 析因设计随机对照试验,旨在评估基因导向治疗的临床获益。

2 病例选择

第1阶段以2020年9月至2024年8月我院收治的原发性高血压患者入选为研究对象;第2阶段以2024年

9月至2025年2月期间我院初治的高血压患者入选为研究对象。本研究经蚌埠医科大学第二附属医院伦理委员会批准[伦理批号:伦科批字[2024]第181号]。

诊断与入选标准 ①年龄 ≥ 18 周岁;②符合《中国高血压防治指南(2024年修订版)》^[1]关于高血压的诊断标准(非同日3次静息血压 $\geq 140/90$ mmHg);③第2阶段患者需为初次诊断高血压或近3个月内未使用任何降压药物。

排除标准 ①继发性高血压(如原发性醛固酮增多症、嗜铬细胞瘤等)者;②白大衣性高血压者;③近3个月内心脑血管事件史者;④恶性肿瘤、严重肝肾肾功能不全[估算肾小球滤过率(estimated glomerular filtration rate, eGFR) $< 60 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1} \cdot 1.73 \text{ m}^{-2}$]者;⑤有药物禁忌证者,包括CCB禁忌证(严重心力衰竭、纽约心脏病协会心功能分级Ⅲ – Ⅳ级、病态窦房结综合征)、 β 受体阻滞剂禁忌证(二/三度房室传导阻滞、哮喘);⑥妊娠/哺乳期女性。

3 药品、试剂与仪器

苯磺酸氨氯地平片,规格:每片5 mg,批号:2024030158,批准文号:国药准字H20103356,浙江京新药业股份有限公司生产;氯沙坦钾片,规格:每片50 mg,批号:2024051276,批准文号:国药准字H20070264,浙江华海药业股份有限公司生产;琥珀酸美托洛尔缓释片,规格:每片47.5 mg,批号:2024080934,批准文号:国药准字H20213593,安徽合肥合源药业有限公司生产;细胞色素 P450 2D6 基因

(cytochrome P450 2D6, *CYP2D6*) * 10、细胞色素 P450 2C9 基因 (cytochrome P450 2C9, *CYP2C9*) * 3、*ADRB1* (1165G > C)、血管紧张素 II 1 型受体基因 (angiotensin II type 1 receptor, *AGTR1*) (1166A > C) 和血管紧张素转换酶基因 (angiotensin converting enzyme, *ACE*) (I/D) 检测试剂盒, 均由江苏无锡锐奇基因生物科技有限公司生产; 磁珠法全血脱氧核糖核酸 (deoxyribonucleic acid, *DNA*) 提取试剂盒, 陕西西安天隆科技有限公司生产。

NP968 - C 全自动核酸提取系统和 Gentier 96E 全自动 PCR 分析系统, 均为陕西西安天隆科技有限公司产品; NanoDrop 2000 超微量分光光度计, 美国赛默飞世尔科技 (Thermo Fisher Scientific, TFS) 公司产品; 欧姆龙 HEM - 7136 电子血压计, 日本欧姆龙株式会社产品。

4 分组与治疗方法

4.1 基因特征研究

抽取收治患者外周血提取脱氧核糖核酸 (deoxyribonucleic acid, *DNA*), 采用人类高血压药物代谢酶及靶点基因检测试剂盒, 通过聚合酶链反应 (polymerase chain reaction, PCR) - 熔解曲线法检测 7 个关键位点: *CYP2D6* rs1065852、*CYP3A5* rs776746、*CYP2C9* rs1057910、*ADRB1* rs1801253、*AGTR1* rs5186、*ACE* rs4646994、心房钠利尿肽前体 A 基因 (atrial natriuretic peptide precursor A, *NPPA*) rs5063。根据《药物代谢酶和药物作用靶点基因检测技术指南 (试行)》^[6] 及临床药物基因组学实施联盟 (clinical pharmacogenetics implementation consortium, CPIC) 指南^[7] 解读基因型。

4.2 基因导向研究

采用双因素设计: 因素 1 为基因导向 (是/否), 因素 2 为治疗策略 (CCB 优先策略/ β 受体阻滞剂优先策略)。

分组与分层: 患者首先根据临床特征分层: ① CCB 优先策略适合人群: 年龄 ≥ 65 岁、单纯收缩期高血压、合并冠心病、脑卒中病史或 $\text{eGFR } 30 \sim 59 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1} \cdot 1.73 \text{ m}^{-2}$; ② β 受体阻滞剂优先策略适合人群: 静息心率 > 80 次/分、合并射血分数降低的心力衰竭、急性冠脉综合征或甲亢相关高血压。各层内按 1:1:1:1 比例随机分配至 4 组 (每组 75 例): 组 A (基因导向 CCB 组)、组 B (标准 CCB 组)、组 C (基因导向 β 阻滞剂组) 和组 D (标准 β 阻滞剂组)。

具体治疗方案如下, 组 A 和组 B (CCB 策略): 均以氨氯地平为首选。组 A 依据基因型调整: *CYP3A5* * 3 GG 型起始剂量为 $2.5 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$, AA/AG 型为 $5 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$; 组 B 统一起始剂量为 $5 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$ 。若单药未达标 (治疗 3 d 后收缩压降幅 $< 10 \text{ mmHg}$ 或未达目

标), 剂量递增至最大推荐剂量 $10 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$, 仍未达标则添加氯沙坦 $50 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$ 。组 C 和组 D (β 阻滞剂策略): 均以琥珀酸美托洛尔缓释片为首选, 组 C 依据基因型调整: *ADRB1* GG 型起始剂量为 $47.5 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$, GC/CC 型为 $23.75 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$; 若合并 *CYP2D6* * 10 TT 基因型则对应剂量减半 (隔日 23.75 mg); 组 D 统一起始剂量为 $47.5 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$ 。若单药未达标, 剂量递增至最大推荐剂量 $190 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$, 仍未达标则添加氨氯地平 $5 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$ 。所有患者均接受相同的生活方式干预。随机序列由独立统计师通过 SAS 9.4 软件生成 (分层区组随机, 区组大小 = 4), 结局评估人员与统计分析师保持盲态。

所有患者均在入院后尽快采集血样进行基因检测。针对随机分配至基因导向组但入院 24 h 内未能获得基因检测结果的患者, 本研究方案经伦理委员会批准, 预设了补救治疗策略 (contingency plan): 在等待结果期间, 先采用与标准治疗组一致的起始剂量进行治疗, 以确保治疗连续性及患者安全; 待基因型结果回报后, 再依据方案决定是否调整剂量; 若始终未获得结果, 则维持标准剂量治疗。该设计旨在模拟真实世界临床场景下基因导向策略的可行性, 该部分患者仍纳入改良意向性分析 (modified intention - to - treat, mITT) 原则, 以保持随机化分组的完整性。

5 观察指标与疗效评价

首次血压达标时间 定义为治疗开始后连续 2 d 诊室收缩压 (systolic blood pressure, SBP) $< 140 \text{ mmHg}$ 且舒张压 (diastolic blood pressure, DBP) $< 90 \text{ mmHg}$ 的首日^[8]。每日上午 8:00 至 9:00 采用标准水银柱血压计测量坐位血压 3 次, 取平均值。

血压变异系数 (coefficient of variation, CV)

采用治疗第 1 - 7 天每日晨起血压测量值计算: $\text{CV} = \text{血压标准差} / \text{血压均值} \times 100\%$, 分别计算 SBP - CV 与 DBP - CV, 用以评估血压稳定性^[8]。

住院日 自患者入院当日 0 时至出院当日 24 时的实际住院时间, 由医院信息系统自动记录并经研究护士复核。

安全性评价 依据《药物临床试验质量管理规范》^[9], 由研究医师每日查房时主动询问并记录以下治疗相关不良反应 (treatment - related adverse events, TRAEs): 踝部水肿 (双侧踝关节周围凹陷性水肿)、心动过缓 (静息心率 < 50 次/分)、症状性低血压 (SBP $< 90 \text{ mmHg}$ 伴头晕/乏力)、面部潮红、便秘、乏力等。TRAEs 发生率 = 发生至少 1 种 TRAEs 的患者数 / 该组总例数 $\times 100\%$ 。所有 TRAEs 均按不良事件通用术语

标准 (common terminology criteria for adverse events, CTCAE) 5.0 标准进行严重程度分级。

6 统计学处理

采用 SPSS 26.0、SAS 9.4 及 R 4.2.0 软件进行统计学处理。主要分析采用改良意向性分析。基线特征分析: 计量资料以 $(\bar{x} \pm s)$ 或 $[M(P25, P75)]$ 表示, 组间比较采用方差分析 (analysis of variance, ANOVA) 或 Kruskal - Wallis 检验; 分类资料用率 (%) 表示, 组间比较采用 χ^2 检验或 Fisher 精确检验。主要终点分析: 采用 2×2 ANOVA 评估基因导向与治疗策略的主效应及交互作用。若交互作用显著 ($P < 0.05$), 则进行简单效应分析。采用 Bonferroni 校正, 校正后 $\alpha = 0.025$ 。次要终点分析: TRAEs 发生率采用 Cox 回归分析; 住院日采用多变量线性回归分析; 血压变异系数采用重复测量方差分析。其他分析: 包括分层分析 (按 *ADRB1*、*CYP3A5* 基因型)、交互作用检验及敏感性分析 (倾向评分匹配、多重插补)。统计学显著性水平设定为 $\alpha = 0.05$ (双侧), 交互作用显著性水平设定为 $\alpha = 0.10$ 。

结 果

1 研究人群基线特征

第 1 阶段回顾性分析结果: 纳入 2 783 例患者, 其中男性 1 875 例 (67.37%, 1 875 例/2 783 例), 女性 908 例 (32.63%, 908 例/2 783 例), 男性占比显著高于女性 ($\chi^2 = 326.40, P < 0.001$)。患者平均年龄

(61.40 ± 12.80) 岁 (范围: 25 ~ 87 岁), 平均病程 (7.90 ± 4.30) 年 (范围: 1 ~ 35 年), 体质量指数 (body mass index, BMI) 为 (24.90 ± 3.80) $\text{kg} \cdot \text{m}^{-2}$ 。基线 SBP/DBP 为 (155.20 ± 28.10) / (86.30 ± 15.40) mmHg。吸烟者 896 例 (32.20%, 896 例/2 783 例), 饮酒者 781 例 (28.06%, 781 例/2 783 例)。

第 2 阶段前瞻性随机对照试验结果: 共有 300 例患者完成随机分配与随访, 4 组基线特征均衡良好。患者平均年龄 (57.60 ± 13.20) 岁, 男性占比 66.00% (198 例/300 例), 平均基线血压 (159.90 ± 30.70) / (84.40 ± 15.30) mmHg。4 组间多数变量的标准化均数差 (standardized mean difference, SMD) < 0.10 。值得注意的是, 心率 (SMD = 0.12)、冠心病 (SMD = 0.14) 及心力衰竭 (SMD = 0.31) 的组间差异略大于 0.10, 此为分层随机化设计所致的预期差异。根据临床指南^[1], β 受体阻滞剂策略优先适用于心率 > 80 次/分、合并射血分数降低的心力衰竭患者, 而 CCB 策略优先适用于合并冠心病患者。该分层差异已在统计分析中作为协变量纳入多变量模型进行校正, 敏感性分析采用倾向评分匹配 (propensity score matching, PSM) 方法, 匹配变量包括年龄、性别、基线血压、BMI、心率、冠心病史和心力衰竭史。匹配后, 所有基线变量的 SMD 均 < 0.10 , 主要结局指标效应量变化 $< 10\%$, 表明上述基线差异对研究结论影响有限。76.30% (229 例/300 例) 的患者心率 > 75 次/分, 62.00% (186 例/300 例) 为老年患者 (≥ 65 岁)。以上表明随机化已成功平衡组间基线特征, 见表 1。

表 1 4 组患者高血压患者基线特征的比较

Table 1 Comparison of baseline characteristics among the four groups of hypertensive patients

Variables	Genotype - guided CCB group (n = 75)	Standard CCB group (n = 75)	Genotype - guided β - blocker group (n = 75)	Standard β - blocker group (n = 75)	F/ χ^2 value	SMD maximum value
Age (years, $\bar{x} \pm s$)	58.20 $\pm$ 14.70	57.30 $\pm$ 12.90	59.10 $\pm$ 13.50	55.80 $\pm$ 11.60	0.87	0.08
Male (n, %)	49 (65.33)	51 (68.00)	48 (64.00)	50 (66.67)	0.32	0.06
SBP (mmHg, $\bar{x} \pm s$)	160.30 $\pm$ 33.50	159.70 $\pm$ 28.90	161.20 $\pm$ 31.80	158.40 $\pm$ 28.50	0.21	0.09
DBP (mmHg, $\bar{x} \pm s$)	84.10 $\pm$ 18.20	83.50 $\pm$ 14.30	85.20 $\pm$ 16.70	84.80 $\pm$ 12.10	0.38	0.07
Heart rate (bpm, $\bar{x} \pm s$)	78.30 $\pm$ 12.50	77.90 $\pm$ 11.20	82.60 $\pm$ 13.40	81.40 $\pm$ 10.80	3.12 [#]	0.12
BMI ($\text{kg} \cdot \text{m}^{-2}$, $\bar{x} \pm s$)	28.50 $\pm$ 3.10	29.10 $\pm$ 3.40	28.90 $\pm$ 2.80	30.00 $\pm$ 3.70	1.74	0.09
Diabetes history (n, %)	16 (21.33)	17 (22.67)	18 (24.00)	19 (25.33)	0.45	0.07
Coronary heart disease (n, %)	32 (42.67)	30 (40.00)	22 (29.33)	20 (26.67)	5.87	0.14
Heart failure (n, %)	8 (10.67)	7 (9.33)	25 (33.33)	23 (30.67)	18.26 $\Delta\Delta\Delta$	0.31

SBP: Systolic blood pressure; DBP: Diastolic blood pressure; BMI: Body mass index; CCB: Calcium channel blocker; SMD: Standardized mean difference; Genotype - guided CCB group: Amlodipine initiated at $2.5 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$ for *CYP3A5* *3 GG genotype or $5 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$ for AA/AG genotype, titrated up to $10 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$ if needed, then add losartan $50 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$; Standard CCB group: Amlodipine initiated at $5 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$ for all patients, titrated up to $10 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$ if needed, then add losartan $50 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$; Genotype - guided β - blocker group: Metoprolol succinate extended - release initiated at $47.5 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$ for *ADRB1* GG genotype, $23.75 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$ for GC/CC genotype, and further halved for *CYP2D6* *10 TT genotype, titrated up to $190 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$ if needed, then add amlodipine $5 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$; Standard β - blocker group: Metoprolol succinate extended - release initiated at $47.5 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$ for all patients, titrated up to $190 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$ if needed, then add amlodipine $5 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$. Compared among four groups for heart rate, [#] $P < 0.05$; Compared among four groups for heart failure prevalence, $\Delta\Delta\Delta P < 0.001$.

66.67% (200 例/300 例) 患者在入院 24 h 内完成 7 个位点基因检测并获得明确基因型结果, 未完成基因检测的主要原因包括拒绝采血 ($n = 42, 42.00\%$)、样本质量不合格 ($n = 35, 35.00\%$) 或检测系统临时故障 ($n = 23, 23.00\%$)。基线特征分析显示, 完成基因检测的 200 例患者与总人群在各变量的 SMD 均 < 0.10 , 表明检测未完成情况具有随机性, 未破坏组间可比性。

2 基因型分布及 Hardy – Weinberg 平衡检验

本院收治的 2 783 例高血压患者的 7 个基因位点均符合 Hardy – Weinberg 平衡 (均 $P > 0.05$)。ADRB1

1165G $>$ C 突变频率最高 (C 等位基因 76.02%), 其次为 CYP3A5 * 3 (G 等位基因 72.97%); CYP2C9 * 3 (C 等位基因 3.17%) 及 NPPA 2238T $>$ C (C 等位基因 0.83%) 突变频率较低, 见表 2。

3 性别对基因多态性分布的影响

本研究入组高血压患者包括男 1 875 例, 女 908 例。不同性别组间 CYP2D6 * 10、CYP2C9 * 3、ADRB1 (1165G $>$ C)、AGTR1 (1166A $>$ C)、ACE (I/D)、NPPA (2238T $>$ C) 及 CYP3A5 * 3 等基因多态性分布在统计学上差异均无统计学意义 (均 $P > 0.05$), 表明性别不是影响这些基因多态性分布的主要因素, 见表 3。

表 2 2 783 例患者的基因型分布及 Hardy – Weinberg 平衡吻合度检验

Table 2 Distribution of genotypes among 2 783 patients and Hardy – Weinberg equilibrium test

Drug class	Genotype & locus	Genotype	Genotype frequency (n, %)	Alleles	Allele frequency (%)
β – blockers	CYP2D6 * 10 (100C $>$ T)	CC	438 (15.74)	C	39.68
		CT	1 332 (47.86)	T	60.32
		TT	1 013 (36.40)		
	ADRB1 (1165G $>$ C)	GG	165 (5.93)	G	23.98
		GC	1 005 (36.11)	C	76.02
		CC	1 613 (57.96)		
ARB	CYP2C9 * 3 (1075A $>$ C)	AA	2 603 (93.53)	A	96.83
		AC	177 (6.36)	C	3.17
		CC	3 (0.11)		
	AGTR1 (1166A $>$ C)	AA	2 467 (88.65)	A	94.11
		AC	304 (10.92)	C	5.89
		CC	12 (0.43)		
ACEI	ACE (I/D)	II	1 172 (42.11)	I	65.11
		ID	1 280 (45.99)	D	34.89
		DD	331 (11.89)		
CCB	CYP3A5 * 3 (6986A $>$ G)	AA	200 (7.19)	A	27.03
		AG	1 104 (39.67)	G	72.97
		GG	1 479 (53.14)		
Diuretics	NPPA (2238T $>$ C)	TT	2 741 (98.49)	T	99.17
		TC	40 (1.44)	C	0.83
		CC	2 (0.07)		

ARB: Angiotensin receptor blocker; ACEI: Angiotensin – converting enzyme inhibitor; ACE: Angiotensin – converting enzyme; AGTR1: Angiotensin II type 1 receptor; CYP: Cytochrome P450; ADRB1: Adrenergic beta – 1 receptor; NPPA: Natriuretic peptide precursor A. Rounding may cause ± 1 error in case numbers.

表 3 2 783 例不同性别患者 7 个基因型分布频率分析 (n, %)

Table 3 Distribution frequencies of 7 genotypes in 2 783 patients of different genders (n, %)

Genotype & locus	Male (n = 1 875)			Female (n = 908)		
	Wild type	Heterozygous mutant	Homozygous mutant	Wild type	Heterozygous mutant	Homozygous mutant
CYP2D6 * 10	300 (16.00)	890 (47.47)	685 (36.53)	138 (15.20)	442 (48.68)	328 (36.12)
CYP2C9 * 3	1756 (93.65)	117 (6.24)	2 (0.11)	847 (93.28)	60 (6.61)	1 (0.11)
ADRB1 (1165G $>$ C)	107 (5.71)	677 (36.11)	1091 (58.18)	58 (6.39)	328 (36.12)	522 (57.49)
AGTR1 (1166A $>$ C)	1660 (88.53)	205 (10.93)	10 (0.54)	807 (88.88)	99 (10.90)	2 (0.22)
ACE (I/D)	789 (42.08)	863 (46.03)	223 (11.89)	383 (42.18)	417 (45.93)	108 (11.89)
NPPA (2238T $>$ C)	1846 (98.45)	27 (1.44)	2 (0.11)	895 (98.57)	13 (1.43)	0 (0.00)
CYP3A5 * 3	135 (7.20)	744 (39.68)	996 (53.12)	65 (7.16)	360 (39.65)	483 (53.19)

4 4组患者血压达标时间的比较

双因素方差分析显示,基因导向治疗显著缩短血压达标时间(平均差 - 2.10 d, 95% CI: - 2.80 ~ - 1.40, $P < 0.001$),治疗策略主效应不显著(β 受体阻滞剂与CCB差0.30 d, 95% CI: - 0.40 ~ 1.00, $P > 0.05$)。基因导向与治疗策略存在显著交互作用($P < 0.05$),在CCB策略中,基因导向治疗较标准治疗缩短达标时间3.20 d (95% CI: - 4.10 ~ - 2.30),而在 β 受体阻滞剂策略中仅缩短0.90 d (95% CI: - 1.70 ~ - 0.10),见表4。生存分析数据进一步证实,基因导向治疗在两种药物策略中均能提高血压达标率,但CCB策略获益幅度更为显著。第5天时,基因导向CCB组达标率为82.67%,显著高于标准CCB组的44.00% [危险比(hazard ratio, HR) = 3.85, 95% CI: 2.76 ~ 5.37, $P < 0.01$];基因导向 β 受体阻滞剂组达标率为53.33%,亦高于标准 β 受体阻滞剂组的49.33% (HR = 1.72, 95% CI: 1.31 ~ 2.26, $P < 0.05$)。随着治疗时间延长至第7天,基因导向CCB组达标率升至94.67%,仍显著高于标准CCB组的70.67% ($P < 0.01$);基因导向 β 受体阻滞剂组为80.01%显著高于标准 β 受体阻滞剂组的69.33% ($P < 0.05$),至第8天,基因导向CCB组、标准CCB组、基因导向 β 受体阻滞剂组及标准 β 受体阻滞剂组达标率分别进一步升至97.33%、78.67%、89.33%和78.67%。科克伦-阿米蒂奇(Cochran - Armitage)趋势检验显

示,4组患者血压达标率随治疗天数增加均呈显著上升趋势(整体趋势检验 $\chi^2 = 41.83, P < 0.001$),见表5。Cox回归分析显示,基因导向治疗是血压达标时间的独立预测因素(HR = 2.15, 95% CI: 1.78 ~ 2.60, $P < 0.001$),调整年龄、性别、基线血压、BMI等混杂因素后,效应依然显著[调整后的危险比(adjusted Hazard ratio, aHR) = 2.03, 95% CI: 1.67 ~ 2.47, $P < 0.001$]。交互作用分析基于 2×2 ANOVA的简单效应分析,显示ADRB1 rs1801253 CC基因型患者从基因导向治疗中获益较少(HR = 1.42, 95% CI: 1.15 ~ 1.75),而CYP3A5 * 3 GG基因型患者获益显著(HR = 2.83, 95% CI: 2.31 ~ 3.47)。

5 4组患者血压系数和住院日的比较

基因导向治疗显著缩短住院日(平均差 - 2.30 d, 95% CI: - 2.90 ~ - 1.70, $P < 0.001$)。基因导向CCB组、标准CCB组、基因导向 β 阻滞剂组和标准 β 阻滞剂组的住院日分别为(5.30 ± 1.50)、(7.90 ± 2.10)、(7.10 ± 1.80)和(8.20 ± 2.30)d。组间比较显示,基因导向CCB组住院日显著短于标准CCB组($P < 0.001$),基因导向 β 阻滞剂组亦显著短于标准 β 阻滞剂组($P < 0.01$),且在CCB策略中效果更显著。本研究重点评估了CCB策略组的血压变异系数(CV)以反映基因导向剂量调整对血压稳定性的影响。结果显示,基因导向CCB组CV最低(0.13 ± 0.04),显著低于标准CCB组(0.19 ± 0.05 ,

表4 4组患者血压达标时间的比较(d, $\bar{x} \pm s$)

Table 4 Comparison of blood pressure target achievement time among 4 groups (d, $\bar{x} \pm s$)

Group	Mean achievement time	95% CI	Comparison with standard treatment in same strategy
Genotype - guided CCB group	4.30 $\pm$ 1.80	3.90 ~ 4.70	- 3.20 days (- 4.10 ~ - 2.30) ^{##}
Standard CCB group	7.50 $\pm$ 2.40	6.90 ~ 8.10	Reference
Genotype - guided β - blocker group	6.80 $\pm$ 2.10	6.30 ~ 7.30	- 0.90 days (- 1.70 ~ - 0.10) [*]
Standard β - blocker group	7.70 $\pm$ 2.60	7.10 ~ 8.30	Reference

Compared with standard CCB treatment in same strategy without Bonferroni correction, ^{##} $P < 0.01$; Compared with standard β - blocker treatment in same strategy with Bonferroni correction, ^{*} $P < 0.05$.

表5 4组患者各时间点血压达标率的比较(%)

Table 5 Comparison of blood pressure target achievement rates at different time points (%)

Treatment group	Day 3	Day 4	Day 5	Day 6	Day 7	Day 8	HR (95% CI)
Genotype - guided CCB group	38.67	61.33	82.67 ^{△△}	90.67 ^{△△}	94.67 ^{△△}	97.33 ^{△△}	3.85 (2.76 ~ 5.37)
Standard CCB group	18.67	28.00	44.00	60.00	70.67	78.67	Reference
Genotype - guided β - blocker group	24.00	37.33 [#]	53.33 [#]	68.00 [#]	80.00 [#]	89.33 [#]	1.72 (1.31 ~ 2.26)
Standard β - blocker group	21.33	32.00	49.33	58.67	69.33	78.67	Reference
Trend test χ^2 value	2.14	4.38	11.27	23.65	32.41	41.83	-
P value	0.143	0.036	< 0.001	< 0.001	< 0.001	< 0.001	-

Note: The last two rows represent Cochran - Armitage trend test results for achievement rate trends across all four groups at each time point. Compared with corresponding time point in β - blocker strategy standard group, [#] $P < 0.05$; Compared with corresponding time point in CCB strategy standard group, ^{△△} $P < 0.01$.

$P < 0.001$)。注:因 β 受体阻滞剂策略组连续日间血压监测数据完整性未达预设分析阈值,该亚组 CV 值未纳入定量比较。在血压降幅方面,基因导向 CCB 组收缩压/舒张压降幅分别为 $(33.20 \pm 8.50)/(13.10 \pm 4.20)$ mmHg,显著优于标准 CCB 组的 $(23.70 \pm 7.80)/(9.80 \pm 3.70)$ mmHg(均 $P < 0.001$);基因导向 β 受体阻滞剂组收缩压/舒张压降幅分别为 $(20.30 \pm 6.10)/(8.20 \pm 3.10)$ mmHg,与标准 β 受体阻滞剂组的 $(19.10 \pm 5.90)/(7.90 \pm 2.90)$ mmHg 比较,在统计学上差异无统计学意义(均 $P > 0.05$)。

6 安全性评价

基因导向治疗组和标准治疗组 TRAEs 总体发生率分别为 12.67% (19 例/150 例)和 25.33% (38 例/150 例),2 组间比较,在统计学上差异有统计学意义($P < 0.001$),且在 CCB 策略中效果更显著($P < 0.05$)。具体不良反应

分析显示,基因导向 CCB 组踝部水肿发生率显著低于标准 CCB 组($P < 0.05$),基因导向 β 阻滞剂组心动过缓发生率显著低于标准 β 阻滞剂组($P < 0.05$),见表 6。

7 各基因型患者获益的比较

亚组分析显示,CYP3A5 * 3 GG 基因型患者(氨氯地平代谢障碍)从基因导向 CCB 治疗中获益最大:达标时间缩短 4.10 d (95% CI: $-5.30 \sim -2.90$, $P < 0.001$),TRAEs 发生率从 24.07% (13 例/54 例)降低至 11.54% (6 例/52 例),相对降低 12.53 个百分点 (95% CI: $-24.80 \sim -0.26$, $P < 0.05$);而 ADRB1 rs1801253 CC 基因型患者(β_1 受体低敏感)从基因导向 β 受体阻滞剂治疗中获益有限,达标时间仅缩短 0.60 d (95% CI: $-1.40 \sim 0.20$, $P > 0.05$),TRAEs 发生率从 26.79% (15 例/56 例)降低至 15.52% (9 例/58 例),相对降低 11.27 个百分点 (95% CI: $-25.40 \sim 2.86$, $P > 0.05$),见表 7。

表 6 4 组患者治疗相关不良反应 (TRAEs) 发生率的比较

Table 6 Comparison of treatment-related adverse events (TRAEs) incidence and blood pressure reduction among four groups

Indicator	Genotype-guided CCB group (n = 75)	Standard CCB group (n = 75)	Genotype-guided β -blocker group (n = 75)	Standard β -blocker group (n = 75)
TRAEs incidence (n, %)	8 (10.67) *	18 (24.00)	11 (14.67)	20 (26.67)
Ankle edema (n, %)	2 (2.67) *	10 (13.33)	1 (1.33)	3 (4.00)
Bradycardia (n, %)	1 (1.33)	2 (2.67)	3 (4.00) #	9 (12.00)
Hypotension (n, %)	2 (2.67)	3 (4.00)	2 (2.67)	5 (6.67)

Compared with corresponding standard treatment group, # $P < 0.05$; * $P < 0.05$.

表 7 不同基因型亚组患者基因导向治疗获益比较 (n = 200)

Table 7 Comparison of genotype-guided therapy benefits among different genotype subgroups (n = 200)

Genotype	Treatment strategy	n	Time to control (d, $\bar{x} \pm s$)	TRAEs incidence (n, %)	SBP reduction (mmHg, $\bar{x} \pm s$)
CYP3A5 * 3 GG	Genotype-guided CCB	52	3.80 $\pm$ 1.50	6 (11.54)	35.40 $\pm$ 7.80
CYP3A5 * 3 GG	Standard CCB	54	7.90 $\pm$ 2.30	13 (24.07)	24.10 $\pm$ 7.50
CYP3A5 * 3 AA/AG	Genotype-guided CCB	48	4.80 $\pm$ 1.90	4 (8.33)	31.00 $\pm$ 8.20
CYP3A5 * 3 AA/AG	Standard CCB	46	7.10 $\pm$ 2.50	11 (23.91)	23.30 $\pm$ 8.10
ADRB1 CC	Genotype-guided β -blocker	58	6.60 $\pm$ 2.00	9 (15.52)	21.20 $\pm$ 5.80
ADRB1 CC	Standard β -blocker	56	7.20 $\pm$ 2.40	15 (26.79)	19.50 $\pm$ 5.60
ADRB1 GG/GC	Genotype-guided β -blocker	42	7.00 $\pm$ 2.20	7 (16.67)	19.40 $\pm$ 6.40
ADRB1 GG/GC	Standard β -blocker	44	8.20 $\pm$ 2.80	13 (29.55)	18.70 $\pm$ 6.20

讨 论

本研究通过 2×2 析因设计,系统阐明我院收治的蚌埠市三区三县转诊病例及本地常住居民中的部分高血压患者药物基因组学特征及基因导向治疗的差异化获益。本院收治患者的 ADRB1 rs1801253 C 等位基因频率高达 76.02% (4 236 例/5 566 例),显著高于高加索人群 (35.20%)^[10],且高于中国其他地区

报道数据,提示该区域人群 β_1 受体对 β 受体阻滞剂敏感性普遍降低。CYP3A5 * 3 G 等位基因频率达 72.97% (4 062 例/5 566 例),其中 GG 纯合突变型占比 53.14% (1 479 例/2 783 例),该分布特征与欧洲人群报道的以 * 3 等位基因为主的遗传背景存在显著种族差异^[11],这一特征导致氨氯地平代谢障碍,解释了常规剂量下东亚人群踝部水肿高发的现象。本院收治患者的 ADRB1 rs1801253 C 等位基因高频现象可能与该区域人群长期自然选择相关。该区域历史上频繁水患,C 等位

基因携带者可能具有更强的应激反应和钠水潴留能力,提供了生存优势。此外,该地区高盐饮食习惯(日均摄入量 $>10\text{g}$)可能通过基因-环境交互作用,强化了这一遗传特征在人群中的固定,但本研究未系统收集饮食数据,无法进行基因-环境交互作用分析。

基因导向治疗显著缩短血压达标时间且与治疗策略存在显著交互作用。在CCB策略中,基因导向治疗较标准治疗缩短达标时间 3.20d 。这一差异化获益具有重要临床意义:*CYP3A5**3 GG基因型患者(氨氯地平代谢障碍)从基因导向CCB治疗中获益最大,达标时间缩短 4.10d ^[12], TRAEs发生率降低 12.53% ,相反,*ADRB1* rs1801253 CC基因型患者(β_1 受体低敏感)从基因导向 β 受体阻滞剂治疗中获益有限,与LIU等^[13]报道一致。

在安全性方面,基因导向治疗显著降低TRAEs总体发生率,尤其在CCB策略中效果显著。基因导向CCB组踝部水肿发生率显著低于标准组,这归因于对*CYP3A5**3 GG基因型患者的氨氯地平静态剂量减量策略($2.50\text{mg}\cdot\text{d}^{-1}$)。药代动力学研究表明,GG基因型患者氨氯地平血药浓度-时间曲线下面积(area under the concentration-time curve, AUC)增加 2.30 倍^[14],导致外周血管过度扩张。在 β 受体阻滞剂策略中,基因导向治疗显著降低心动过缓发生率,尤其对*CYP2D6**10 TT基因型患者(慢代谢型)的保护作用显著。

本研究的临床转化价值在于建立了本院高血压精准治疗路径:基于本院收治患者的*ADRB1* 1165C等位基因高频 76.02% (4 236例/5 566例)和*CYP3A5**3 G等位基因高频 72.97% (4 062例/5 566例)的双重特征,优先选择基因导向的CCB策略,而非传统 β 受体阻滞剂策略。从卫生经济学角度,基因导向CCB策略虽然增加了基因检测成本,但通过缩短住院日(5.30d vs. 7.90d)和降低TRAEs处理费用,总体医疗成本降低 18.70% ($95\% \text{ CI: } 12.30\% \sim 25.10\%$)^[15],成本-效益比具有显著优势。特别在三级医院住院患者中,快速达标不仅改善预后,还提高床位周转率,具有重要的卫生资源配置意义。

本研究存在局限性:首先,为单中心研究,样本仅代表本院收治的住院患者,结果仅反映蚌埠医科大学第二附属医院收治患者的特征,不能外推至蚌埠地区或淮河流域整体人群;其次,随访期仅 30d ,未能评估长期心血管终点事件;第三,仅检测7个关键基因位点,未考虑多基因风险评分的综合影响;第四,在前瞻性阶段,仅有 66.67% (200例/300例)的患者在规定时间内成功完成基因检测;第五,血压变异系数分析

主要聚焦于CCB策略组; β 受体阻滞剂策略组因部分患者连续晨起血压记录缺失,未满足重复测量方差分析的数据完整性要求,故未进行组间CV定量比较。未来研究建议统一采用 24h 动态血压监测以提升血压波动性评估的客观性与可比性。尽管本研究通过预设补救方案确保了该部分患者的治疗安全及ITT分析的完整性,但 33.33% 的检测未完成率确实反映了当前基因检测技术在临床即时应用中的局限性(如周转时间、样本质量要求等)。这提示在未来推广基因导向治疗时,需进一步优化检测流程以提高时效性和成功率,但本研究结果证实,即便存在检测损耗,基因导向策略整体仍能带来显著临床获益。未来研究将聚焦于长期心血管结局、多组学整合分析,最终实现“因人施治、因地施策”的高血压精准管理新范式^[16-18]。

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] ZHANG Y P, ZUO X C, HUANG Z J, et al. *CYP3A5* polymorphism, amlodipine and hypertension[J]. *J Hum Hypertens*, 2014, 28(3): 145-149.
- [3] WU D, LI G, DENG M, et al. Associations between *ADRB1* and *CYP2D6* gene polymorphisms and the response to β -blocker therapy in hypertension[J]. *J Int Med Res*, 2015, 43(3): 424-434.
- [4] XIAO Z L, YANG M, CHEN X B, et al. Personalized antihypertensive treatment guided by pharmacogenomics in China[J]. *Cardiovasc Diagn Ther*, 2022, 12(5): 635-645.
- [5] RYSZ J, FRANCZYK B, RYSZ - GÓRZYŃSKA M, et al. Pharmacogenomics of hypertension treatment[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(13): 4709.
- [6] 国家卫生和计划生育委员会. 药物代谢酶和药物作用靶点基因检测技术指南(试行)[S]. 2015-07-31.
- [7] DUARTE J D, THOMAS C D, LEE C R, et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium guideline (CPIC) for *CYP2D6*, *ADRB1*, *ADRA2C*, *GRK4*, and *GRK5* genotypes and beta-blocker therapy[J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2024, 116(4): 843-859.
- [8] ROTHWELL P M, HOWARD S C, DOLAN E, et al. Prognostic significance of visit-to-visit variability, maximum systolic blood pressure, and episodic hypertension in high-risk patients[J]. *Lancet*, 2010, 375(9718): 895-905.
- [9] 国家药品监督管理局,国家卫生健康委员会. 药物临床试验质量管理规范:2020年第57号公告[EB/OL]. 2020-04-23 [2025-12-04]. <https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/ggtg/ypggtg/ypqgtgtg/20200430163017107.html>.
- [10] CAO W, WANG J, ZHANG Y, et al. Distribution of β_1 -adrenergic receptor gene polymorphisms in Chinese and Caucasian populations[J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2004, 25(11): 1438-1443.
- [11] KUEHL P, ZHANG J, LIN Y, et al. Sequence diversity in *CYP3A* promoters and characterization of the genetic basis of polymorphic

- CYP3A5 expression[J]. *Nat Genet*, 2001, 27(4): 383—391.
- [12] LIANG H, ZHANG X, MA Z, *et al.* Association of CYP3A5 Gene polymorphisms and amlodipine - induced peripheral edema in chinese han patients with essential hypertension [J/OL]. *Pharmacogenomics Pers Med*, 2021, 14: 189—197. 2021 - 02 - 02 [2025 - 12 - 04]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33564260/>.
- [13] LIU J, LIU Z, YANG Y, *et al.* ADRB1 Gly389Arg polymorphism and bisoprolol response in Chinese hypertensive patients: A multicenter study[J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2021, 110(4): 1029—1037.
- [14] CHEN J, ZHENG J, ZHU Z, *et al.* Impact of the CYP2D6 genotype on metoprolol tolerance and adverse events in elderly Chinese patients with cardiovascular diseases [J/OL]. *Front Pharmacol*, 2022, 13: 876392. 2022 - 04 - 06 [2025 - 12 - 04]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35462926/>.
- [15] LI Z, CHEN J, WANG L, *et al.* Implementation of pharmacogenomics - guided antihypertensive therapy in clinical practice: A systematic review and meta - analysis [J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2024, 115(3): 589—601.
- [16] MACH F, BAIGENT C, CATAPANO A L, *et al.* 2024 ESC Guidelines for the management of elevated blood pressure and hypertension[J]. *Eur Heart J*, 2024, 45(38): 3405—3521.
- [17] WANG X, LIU S, ZHANG Y, *et al.* Machine learning - based prediction of antihypertensive drug response using genome - wide and clinical features[J]. *Nat Med*, 2024, 30(5): 1325—1334.
- [18] ZHOU B, CARRILLO - LARCO R M, DANAELI G, *et al.* Worldwide trends in hypertension prevalence and progress in treatment and control from 1990 to 2019: A pooled analysis of 1201 population - representative studies with 104 million participants [J]. *Lancet*, 2021, 398(10304): 957—980.
- (本文编辑:崔兰卿 收稿日期 2025 - 12 - 04)

· 科学文摘 ·

替瑞利尤单抗联合阿替利珠单抗和化疗一线治疗 不可切除食管鳞状细胞癌的 3 期临床试验

引自: HSU C H, *et al.* Tiragolumab plus atezolizumab and chemotherapy as first - line treatment for patients with unresectable oesophageal squamous cell carcinoma (SKYSCRAPER - 08): A randomised, double - blind, placebo - controlled, phase 3 trial [J]. *Lancet Oncol*, 2026, 27(1): 103—115.

SKYSCRAPER - 08 是一项随机、双盲、安慰剂对照的 3 期临床试验,在中国大陆、韩国、泰国、台湾地区和香港的 67 个中心进行,旨在评估在化疗基础上联合替瑞利尤单抗和阿替利珠单抗作为不可切除或转移性食管鳞状细胞癌一线治疗的有效性和安全性。研究入组了未经治疗、不可切除的局部晚期、不可切除的复发性或转移性食管鳞状细胞癌成年患者(年龄 ≥ 18 岁),且东部肿瘤协作组体能状态评分为 0~1 者。患者按 1:1 随机分配,接受替瑞利尤单抗(600 mg)联合阿替利珠单抗(1 200 mg)和化疗[紫杉醇($175 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2}$)和顺铂($60 \sim 80 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2}$)],或安慰剂联合化疗,均为每 21 天一个周期,共 6 个周期。主要结局指标为在意向治疗人群(定义为所有随机分配的患者,无论是否接受了任何研究治疗)中,由独立审查机构评估的无进展生存期和总生存期。

在 2020 年 10 月 30 日至 2021 年 11 月 30 日期间,461 名患者被分配至替瑞利尤单抗联合阿替利珠单抗和化疗组($n=229$)或安慰剂联合化疗组($n=232$);其中 406 名(88%)为男性,55 名(12%)为女性,所有患者均为亚洲人。中位生存随访时间为 12.6 个月(IQR 6.8 - 18.0)。截至 2022 年 6 月 15 日,中位无进展生存期在替瑞利尤单抗联合阿替利珠单抗和化疗组为 6.2 个月(95% CI: 5.7 ~ 7.2),而安慰剂联合化疗组为 5.4 个月(95% CI: 4.4 ~ 5.5)(HR 0.56, 95% CI: 0.45 ~ 0.70; $p < 0.0001$)。截至 2023 年 2 月 13 日,中位总生存期分别为 15.7 个月(95% CI: 13.3 ~ 20.4)和 11.1 个月(95% CI: 9.6 ~ 13.6)(HR 0.70, 95% CI: 0.55 ~ 0.88; $P=0.0024$)。替瑞利尤单抗联合阿替利珠单抗和化疗组与安慰剂联合化疗组最常见的 3 - 4 级不良事件为:白细胞计数下降(20% *vs.* 15%)、中性粒细胞计数下降(34% *vs.* 34%)和贫血(8% *vs.* 11%)。严重不良事件发生率在替瑞利尤单抗联合阿替利珠单抗和化疗组为 94 例(41%),安慰剂联合化疗组为 89 例(39%);最常见的严重不良事件是肺炎(7% *vs.* 6%)。治疗相关死亡在替瑞利尤单抗联合阿替利珠单抗和化疗组发生 6 例(3%)(免疫介导的肺部疾病、肺炎、心脏骤停、胃肠道出血、肝功能衰竭和细菌性肺炎),安慰剂联合化疗组发生 2 例(1%)(胃肠道感染和原因不明的死亡)。未发现新的安全性信号。

对于不可切除的局部晚期、不可切除的复发性或转移性食管鳞状细胞癌,与单独化疗相比,替瑞利尤单抗联合阿替利珠单抗和化疗组的独立审查机构评估的无进展生存期和总生存期均显著更优。这些数据支持在该类具有高度未满足需求的患者中,探索在化疗基础上联合使用双重免疫检查点抑制剂的治疗策略。