

## · 综述 ·

## 糖尿病个体化医疗的研究进展

赵红燕 李蓉

**【摘要】** 糖尿病领域的个体化医疗是在传统医学基础上结合基因组学、生物学标志检测等对糖尿病进行精确诊断和分层并指导治疗。基因检测可明确单基因突变糖尿病的病因如青少年起病的成人型糖尿病 (MODY)、新生儿糖尿病 (NDM)、线粒体基因突变糖尿病。应用生物学标志物如胰岛素抗体、C 肽等可指导糖尿病精确分层并评估预后。而细胞色素 P450 2C9 (CYP2C9)、有机阳离子转运蛋白 (OCTs)、过氧化物酶体增殖物活化受体  $\gamma$  (PPAR $\gamma$ ) 相关基因变异对降糖药物的影响为患者选择降糖方案提供了参考。虽然个体化医疗在糖尿病领域还不能达到精确诊断及治疗,但未来将成为糖尿病领域的发展新趋势。

**【关键词】** 糖尿病;个体化医疗;基因组学

**基金项目:**国家临床重点专科建设项目(2011)

**Progress of personalized medicines of diabetes mellitus** Zhao Hongyan, Li Rong. Department of Endocrinology, The First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400042, China

Corresponding author: Li Rong, Email: rongli232006@163.com

**【Abstract】** Personalized medicine in the field of diabetes which based on the combination of traditional medicine, genomics and biological markers, means the precise diagnosis and guidance for the treatment of diabetes. Genetic testing could identify monogenetic diabetes, such as maturity-onset diabetes of the young (MODY), neonatal diabetes mellitus (NDM) and mitochondrial gene mutation diabetes. Biological markers such as insulin antibody and C peptide contribute to the accurate stratification and prognosis evaluation of diabetes. And the effect of cytochrome P450 2C9, organic cation transporters and peroxisome proliferator activated receptor  $\gamma$  related gene polymorphism provide reference for the choice of hypoglycemic treatment. Although personalized medicine in the field of diabetes can not be accurate diagnosis and treatment, it will become a new trend in the future.

**【Key words】** Diabetes mellitus; Personalized medicine; Genomics

**Fund program:** National Specialty Construction of Clinical Projects(2011)

个体化医疗是在传统医学基础上结合基因组学、蛋白质组学等信息,为患者提供精细疾病诊断及分型,制定最佳治疗效果和最少不良反应的理想治疗方案的一种医疗模式。糖尿病作为一种复杂的慢性代谢性疾病,受遗传、环境等因素相互作用,遗传因素在发病中起重要作用。近几年来关于糖尿病基因组学及组学层面病因、诊断及治疗方面的研究颇多,个体化医疗逐渐成为糖尿病诊疗领域中的发展新趋势。但基因对糖尿病预测能力不足 5%,尚缺乏有效生物学标志进一步分型及评估病情,绝大多数糖尿病无法做到精确诊断及靶向治疗<sup>[1]</sup>。现将糖尿病个体化医疗研究新进展进行总结以指导临

床工作。

## 1 病因及诊断

**1.1 基因层面的病因及分型** 按照病因学分类,糖尿病分为:1 型糖尿病 (T1DM)、2 型糖尿病 (T2DM)、特殊类型和妊娠糖尿病 4 大类。相对于缺乏病因生物学标志的 T2DM,特殊类型糖尿病和 T1DM 病因更明确。特别是单基因突变糖尿病,目前已发现 20 种以上致病基因,而其以往均被误诊为其他类型糖尿病,延误治疗。单基因糖尿病的治疗取决于特定的致病基因,明确致病基因便可有的放矢,实现个体化治疗。

青少年起病的成人型糖尿病 (MODY) 为常染色体显性遗传糖尿病,常有 3 代或以上发病,发病年龄轻,无酮症倾向,至少 5 年内不需要胰岛素治疗。编码肝细胞核因子-1 $\alpha$  (HNF-1 $\alpha$ ) 和葡萄糖激酶 (GCK) 的基因突变是 MODY 最常见的两种病因,导

致 MODY3 和 MODY2, 分别占 MODY 总比例的 52% 和 32%。MODY3 是由 HNF-1 $\alpha$  基因突变致  $\beta$  细胞功能进行性受损引起的常染色体显性遗传糖尿病。此类疾病有发病年龄早,  $\beta$  细胞功能进行性下降, 对磺脲类药物敏感等特点。Pearson 等<sup>[2]</sup> 通过双盲、交叉试验对 MODY3 和 T2DM 患者予以格列齐特或二甲双胍治疗后发现, 在对 HNF-1 $\alpha$  基因突变的 MODY3 患者降低空腹血糖作用方面, 格列齐特是二甲双胍的 5.2 倍; MODY3 患者应用格列齐特降低空腹血糖作用是 T2DM 患者的 3.9 倍。另有研究表明, 在病程约 4 年的 MODY3 人群中, 改为格列齐特治疗 39 个月后, 降糖效果显著, 糖化血红蛋白降至 6.9%<sup>[3]</sup>。但此类患者自身胰岛素分泌功能呈下降趋势, 在发病 3~25 年后对磺脲类药物失去反应, 后期仍需依赖胰岛素治疗。此外, 其血管并发症风险与 T2DM 及 T1DM 接近, 需严密监测血糖及筛查并发症。

MODY2 是由编码 GCK 的基因突变致胰岛素分泌信号缺陷引起的单基因突变糖尿病。GCK 突变致葡萄糖刺激的胰岛素分泌的阈值升高, 肝糖原合成减少。但此突变仍保留部分 GCK 功能, 因肝糖原合成减少而增加的血糖浓度恰好可弥补葡萄糖刺激的胰岛素分泌阈值升高这一缺陷<sup>[4]</sup>。故这类患者临床上仅表现为轻微的血糖升高, 约 40%~50% 的患者没有症状, 药物干预并不能降低糖化血红蛋白水平, 且此类患者并发症极少。Steele 等<sup>[5]</sup> 发现, MODY2 患者大血管及微血管并发症与健康对照组差异无统计学意义, 故 MODY2 通常不需降糖治疗。

新生儿糖尿病 (NDM) 是足月产儿在出生 6 个月内出现的糖尿病。目前 28 种以上基因与 NDM 致病相关, 其中 KCNJ11 及 ABCC8 基因突变占 NDM 病因的 35%。KCNJ11 及 ABCC8 基因突变改变  $K_{ATP}$  对 ATP 的敏感性致其关闭缺陷, 使胰岛素分泌受阻。此类疾病无典型临床表现, 以高血糖、低胰岛素水平及生长发育迟缓为特点, 胰岛素治疗效果欠佳, 但对磺脲类药物敏感。Pearson 等<sup>[6]</sup> 对 49 例 KCNJ11 基因突变杂合子的糖尿病新生儿, 予以磺脲类药物 1 年后, 约 90% 的患儿能停用胰岛素治疗且血糖控制在更为稳定水平。数据显示, 约 80% KCNJ11 及 ABCC8 基因突变的 NDM 患者用磺脲类药物代替胰岛素治疗后效果更佳。对于此类患者进行基因诊断, 靶向治疗, 更易将血糖控制在理想水平, 提高患者生活质量。

线粒体基因突变糖尿病又称母系遗传糖尿病伴耳聋 (MIDD), 临床上以母系遗传、起病早、低体重指数及神经性耳聋为主要特点, 是首个进入临床基因诊断的糖尿病。其病因主要为 tRNA<sup>Leu(UUR)</sup> A3243G 突变,  $\beta$  细胞线粒体损害致分泌胰岛素减少<sup>[7]</sup>。此类疾病的确诊有赖于基因诊断, 满足以下

条件的糖尿病患者建议行基因筛查: (1) 有母系遗传家族史者。(2) 低体重指数及发病年龄早的 T2DM 患者。(3) 伴有神经性耳聋者。目前尚无精确靶向药物, 应尽早启动胰岛素治疗, 避免使用易产生乳酸的二甲双胍类药物。Suzuki 等<sup>[8]</sup> 使用参与 OXPHOS 呼吸链的辅酶 Q10 对 72 例 A3243G 基因突变患者干预 3 年, 随访发现治疗组胰高血糖素兴奋后 C 肽呈上升趋势, 且与对照组比较 C 肽水平差异有统计学意义。

1.2 精确分层 T1DM 较 T2DM 生物标志物、症状及基因组学研究更为明确, 开展更广泛。美国糖尿病协会依据抗胰岛  $\beta$  细胞自身抗体及糖代谢情况将早期无症状 T1DM 分为 3 个阶段。第一阶段: 抗胰岛  $\beta$  细胞自身抗体阳性但血糖正常; 第二阶段: 两个及以上自身抗体阳性合并血糖升高; 第三阶段: 在抗体阳性及血糖异常的基础上出现糖尿病典型症状。预测 5 年发病风险分别为: 44%、75% 和 100%。为此此类患者早期预防提供了可靠依据<sup>[9]</sup>。

酮症倾向糖尿病 (KPD) 是指以糖尿病酮症起病的临床综合征, 主要包括 T1DM 和有酮症倾向的 T2DM。有研究表明, 部分 KPD 患者仅需口服降糖药物或饮食治疗即可将血糖控制在正常水平。为此有学者通过 “A $\beta$ ” 分类系统将发生过酮症酸中毒的 KPD 患者, 依据有无糖尿病相关自身抗体 (A) 及胰岛素分泌功能 ( $\beta$ ) 分为 4 个亚型 (A- $\beta$ -、A+ $\beta$ -、A- $\beta$ +、A+ $\beta$ +) <sup>[10]</sup>。以空腹 C 肽  $\geq 0.33$  nmol/L 或胰高血糖素刺激的最高 C 肽水平  $\geq 0.5$  nmol/L 作为  $\beta$  细胞功能保存与否的切点。A- $\beta$ - 为特发型 T1DM, A+ $\beta$ - 为经典型 T1DM, A- $\beta$ + 最接近 T2DM, A+ $\beta$  为介于经典 T1DM 和隐匿性自身免疫性糖尿病的中间类型。依据每个亚型的特点准确预测胰岛功能和制定治疗方案, 如在  $\beta$ + 两组 (A- $\beta$ +、A+ $\beta$ +) 中, 分别有 51% 和 46% 的患者不需要胰岛素治疗, 且分别有 2% 和 9% 的患者反复发生酮症酸中毒; 而  $\beta$ - 两组 (A- $\beta$ -、A+ $\beta$ -) 需长期使用胰岛素治疗, 且分别有 30% 和 39% 的患者反复发生酮症酸中毒。此外一项随访 10 年的队列研究发现, 无诱因 A- $\beta$ + 组患者发病初期使用口服降糖药物即可控制血糖。在随访末期, 仍有 40% 的患者为非胰岛素依赖。周智广<sup>[11]</sup> 在上述基础上加用体重指数 (以体重指数 = 24 kg/m<sup>2</sup> 为切点分为中心性肥胖和非中心性肥胖), 改进为 ABC 法 (胰岛素抵抗: C), 进一步将 A- 组分组协助分型诊断, 评估预后。其中  $\beta$ -C- 组最接近 T1DM,  $\beta$ +C+ 组最接近 T2DM, 而  $\beta$ +C- 和  $\beta$ -C+ 组介于上述两组之间。另外张弛<sup>[12]</sup> 还采用 ABCD 法 (HLA-DQ:D) 对 KPD 进行分型, 但 HLA-DQ 基因加入后仅增加敏感性, 特异性及诊断能力均下降, 未被广泛应用。

1.3 C 肽 C 肽在 T1DM 患者中可用于进一步分型、评估病情及并发症可能等。Kuhntreiber 等<sup>[13]</sup>对 1 272 例 T1DM 患者进行横断面研究发现,在发病数年内空腹 C 肽呈持续低水平;在空腹 C 肽 < 0.01 nmol/L 的患者中,糖尿病并发症的发生率是空腹 C 肽 > 0.01 nmol/L 患者的 3.1 倍;空腹 C 肽 < 0.05 nmol/L 时,能引起机体代谢失调、诱发严重低血糖倾向,而当 C 肽 > 0.05 nmol/L 时,血糖更易控制,低血糖也仅为轻中度。此外 Thunander 等<sup>[14]</sup>研究表明,在鉴别自身免疫性和非免疫性糖尿病时,C 肽、年龄、体重指数受试者工作特征曲线下面积分别为 0.78、0.68、0.66,表明空腹 C 肽优于年龄和体重指数。

C 肽在 T2DM 患者中可用于预测药物治疗效果及并发症的发生。Bo 等<sup>[15]</sup>对 931 例 T2DM 患者进行 14 年随访观察,根据基线空腹 C 肽水平不同分为 3 组 ( $\leq 0.47$  nmol/L、 $0.47 \sim 0.80$  nmol/L、 $\geq 0.8$  nmol/L),结果发现,随着基线 C 肽水平的升高,微血管并发症发生率呈逐渐降低趋势,但死亡率无统计学差异。Jones 等<sup>[16]</sup>通过一项前瞻性研究,对 620 例 T2DM 患者(空腹 C 肽 < 0.25 nmol/L)使用胰高血糖素样肽-1 受体激动剂治疗 6 个月,发现胰岛素自身抗体阳性或 C 肽水平低的患者效果也欠佳。

## 2 治疗

### 2.1 药物体内代谢基因

2.1.1 CYP2C9 CYP2C9 是细胞色素 P450 超家族第二亚家族中的重要成员,约 16% 的临床药物由其代谢。磺脲类降糖药物主要通过其在肝脏代谢。Surendiran 等<sup>[17]</sup>在印度人群中发现携带 CYP2C9 \* 2 (rs1057910A/C、Ile359Leu) 或 CYP2C9 \* 3 (rs1799853C/T、Arg144Cys) 位点的 T2DM 患者单用格列本脲或联用二甲双胍血糖达标约 50%,而野生型患者血糖达标为 25%。Zhou 等<sup>[18]</sup>研究发现,1 073 例英国 T2DM 患者中约 6% 携带 CYP2C9 \* 2、CYP2C9 \* 3 位点,予以磺脲类药物治疗后,携带 CYP2C9 \* 2、CYP2C9 \* 3 位点患者达到糖化血红蛋白 < 7% 的可能性是野生型无突变者的 3.44 倍。在汉族人群中发现 CYP2C9 \* 3 纯合型对甲苯磺丁脲清除率较野生型个体低 25%, CYP2C9 \* 2/\* 3 杂合型介于两者之间<sup>[19]</sup>。进一步证实 CYP2C9 基因多态性与磺脲类药物疗效有密切关系。这可能是由于延长磺脲类药物体内代谢过程而增强降糖效果。

2.1.2 有机阳离子转运蛋白(OCT) 二甲双胍作为一种有机阳离子,在肝脏中通过 CT1 协助跨膜转运摄取。近来研究表明,编码 OCT1 的 SLC22A1 基因多态性与二甲双胍不耐受、糖代谢及降糖效果相关。

Dujic 等<sup>[20]</sup>对 251 例不耐受二甲双胍和 1 915 例耐受二甲双胍的欧洲白种人患者研究发现,约 8% 的

患者携带 2 种无活性 OCT1 变异位点,其对二甲双胍不耐受的可能性是无变异患者的 2 倍。另有研究发现,糖尿病患者 OCT1 基因上的 rs628031A 等位基因和插入 8 个碱基对的 rs36056065 与二甲双胍不耐受密切相关<sup>[21]</sup>。

在糖代谢及降糖效果方面,Tzvetkov 等<sup>[22]</sup>的研究纳入 103 名健康男性志愿者口服二甲双胍,发现携带 OCT1 基因 Met420del、Arg61Cys、Ser401Gly 和 Gly465Arg 中任意纯合突变的志愿者清除二甲双胍的效率较野生型者增加约 20%,且药物-时间曲线下面积有统计学差异。Zhou 等<sup>[23]</sup>对 1 531 例苏格兰 T2DM 患者的研究也发现, OTC1 基因上 R61C 和 Met420del 多态性对二甲双胍降低糖化血红蛋白无显著影响。另外郭瑜<sup>[24]</sup>对中国 T2DM 患者的研究提示, OTC1 基因 rs594709GG 基因型者服用二甲双胍后胰岛素敏感指数低于 GA 及 AA 基因型患者。因此 OCT1 的遗传变异可能与糖尿病患者对二甲双胍代谢的反应不同有关,但其对血糖的作用仍存在争议。

另外,多药物和毒素排出转运蛋白 1 (MATE1) 与 OCT1 交互作用可影响二甲双胍的降糖作用。Becker 等<sup>[25]</sup>在 116 例使用二甲双胍的 T2DM 患者中发现, OTC1 rs622342 位点为 CC 基因型的患者,其 MATE1 基因上 rs2289669 的多态性与糖化血红蛋白降低相关,其中以 rs2289669 位点上为 GG 型最为显著。郭瑜<sup>[24]</sup>在汉族人群中也有类似发现。

2.2 药物作用位点基因 目前发现与降糖药物作用相关的作用位点突变基因主要包括编码过氧化物酶体增殖物活化受体  $\gamma$  (PPAR $\gamma$ )、ATP 敏感性钾通道、肠促胰岛素受体等基因。

PPAR $\gamma$  由 PPARG 基因编码, Kang 等<sup>[26]</sup>对 198 例韩国 T2DM 患者进行 PPAR $\gamma$  Pro12Ala 基因多态性检测并予以罗格列酮治疗 3 个月后发现,携带 Ala 等位基因者胰岛素抵抗、空腹血糖有显著改善,糖化血红蛋白也有下降趋势。Li 等<sup>[27]</sup>对中国 108 例糖尿病患者 KCNJ11 E23K (rs5219) 多态性检测发现:在基线水平 KK 基因型的患者较杂合 EK 型及野生 EE 型患者血糖水平更高而胰岛素水平更低,而服用格列齐特 16 周后 KK 基因型患者较携带 E 等位基因患者的空腹血糖更易达标。在中国 T2DM 患者中检测 ABCC8 (Ser1369Ala) 基因多态性并予以格列齐特治疗后发现, Ser/Ser 基因型患者空腹血糖及糖化血红蛋白较 Ala/Ala 基因型患者下降更明显。也有研究报道, GIPR 基因多态性或胰高血糖素样肽-1 受体基因多态性一定程度上会减弱葡萄糖依赖的胰岛素分泌。药物作用位点相关基因多态性对药物作用的影响,为治疗提供了更准确的方向。但目前基因检测普遍开展较困难,且不同人种的研究结果差异大,并未应用于临床。

### 3 总结

目前基因组研究对于糖尿病精确诊断、治疗取得一定成果,但不足以实现对糖尿病的精确预测、诊断和治疗。中国作为糖尿病大国,基因测序开展较少,对于糖尿病尚处于个体化医疗试金阶段。但我们仍憧憬在不远的将来,依据患者 DNA 信息和临床资料建立智能血糖监测系统,并依据患者基因型而选择药物种类和剂量,实现个体化医疗。

### 参 考 文 献

- [1] 王欣. “精准”糖尿病为时尚早[J]. 中国医院院长, 2015, (12): 42-42.
- [2] Pearson ER, Starkey BJ, Powell RJ, et al. Genetic cause of hyperglycaemia and response to treatment in diabetes[J]. *Lancet*, 2003, 362(9392): 1275-1281. DOI: 10.1016/S0140-6736(03)14571-0.
- [3] 梁黎, 王春林. 青少年发病的成人型糖尿病诊治进展[J]. 中华实用儿科临床杂志, 2015, (20): 1528-1531. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-428X.2015.20.003.
- [4] 周庆菊, 李蓉. MODY2 的认识及诊疗进展[J]. 国际内分泌代谢杂志, 2016, 36(3): 180-183. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4157.2016.03.009.
- [5] Steele AM, Shields BM, Wensley KJ, et al. Prevalence of vascular complications among patients with glucokinase mutations and prolonged, mild hyperglycemia[J]. *JAMA*, 2014, 311(3): 279-286. DOI: 10.1001/jama.2013.283980.
- [6] Pearson ER, Flechtner I, Njølstad PR, et al. Switching from insulin to oral sulfonylureas in patients with diabetes due to Kir6.2 mutations[J]. *N Engl J Med*, 2006, 355(5): 467-477. DOI: 10.1056/NEJMoa061759.
- [7] Wang S, Wu S, Zheng T, et al. Mitochondrial DNA mutations in diabetes mellitus patients in Chinese Han population[J]. *Gene*, 2013, 531(2): 472-475. DOI: 10.1016/j.gene.2013.09.019.
- [8] Suzuki S, Hinokio Y, Ohtomo M, et al. The effects of coenzyme Q10 treatment on maternally inherited diabetes mellitus and deafness, and mitochondrial DNA 3243 (A to G) mutation[J]. *Diabetologia*, 1998, 41(5): 584-588. DOI: 10.1007/s001250050950.
- [9] Insel RA, Dunne JL, Atkinson MA, et al. Staging presymptomatic type 1 diabetes: a scientific statement of JDRF, the Endocrine Society, and the American Diabetes Association[J]. *Diabetes Care*, 2015, 38(10): 1964-1974. DOI: 10.2337/dc15-1419.
- [10] Balasubramanyam A, Nalini R, Hampe CS, et al. Syndromes of ketosis-prone diabetes mellitus[J]. *Endocr Rev*, 2008, 29(3): 292-302. DOI: 10.1210/er.2007-0026.
- [11] 周智广. 1 型糖尿病的精准医疗距离我们有多远[J]. 中华内科杂志, 2016, 55(1): 4-5. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0578-1426.2016.01.002.
- [12] 张弛. 酮症倾向性糖尿病的异质性及分型诊断研究[D]. 中南大学, 2005.
- [13] Kuhlreiter WM, Washer SL, Hsu E, et al. Low levels of C-peptide have clinical significance for established type 1 diabetes[J]. *Diabet Med*, 2015, 32(10): 1346-1353. DOI: 10.1111/dme.12850.
- [14] Thunander M, Törn C, Petersson C, et al. Levels of C-peptide, body mass index and age, and their usefulness in classification of diabetes in relation to autoimmunity, in adults with newly diagnosed diabetes in Kronoberg, Sweden[J]. *Eur J Endocrinol*, 2012, 166(6): 1021-1029. DOI: 10.1530/EJE-11-0797.
- [15] Bo S, Gentile L, Castiglione A, et al. C-peptide and the risk for incident complications and mortality in type 2 diabetic patients: a retrospective cohort study after a 14-year follow-up[J]. *Eur J Endocrinol*, 2012, 167(2): 173-180. DOI: 10.1530/EJE-12-0085.
- [16] Jones AG, McDonald TJ, Shields BM, et al. Markers of  $\beta$ -cell failure predict poor glycemic response to GLP-1 receptor agonist therapy in type 2 diabetes[J]. *Diabetes Care*, 2016, 39(2): 250-257. DOI: 10.2337/dc15-0258.
- [17] Surendiran A, Pradhan SC, Agrawal A, et al. Influence of CYP2C9 gene polymorphisms on response to glibenclamide in type 2 diabetes mellitus patients[J]. *Eur J Clin Pharmacol*, 2011, 67(8): 797-801. DOI: 10.1007/s00228-011-1013-8.
- [18] Zhou K, Donnelly L, Burch L, et al. Loss-of-function CYP2C9 variants improve therapeutic response to sulfonylureas in type 2 diabetes: a Go-DARTS study[J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2010, 87(1): 52-56. DOI: 10.1038/clpt.2009.176.
- [19] 李明, 尹丽敏. 浙江沿海汉族人群 CYP2C9 基因多态性与甲苯磺丁脲代谢活性关系[J]. 中国药物与临床, 2010, 10(2): 140-143. DOI: 10.3969/j.issn.1671-2560.2010.02.006.
- [20] Dujic T, Zhou K, Donnelly LA, et al. Association of organic cation transporter 1 with intolerance to metformin in type 2 diabetes: a GoDARTS study[J]. *Diabetes*, 2015, 64(5): 1786-1793. DOI: 10.2337/db14-1388.
- [21] Tarasova L, Kalnina I, Geldner K, et al. Association of genetic variation in the organic cation transporters OCT1, OCT2 and multidrug and toxin extrusion 1 transporter protein genes with the gastrointestinal side effects and lower BMI in metformin-treated type 2 diabetes patients[J]. *Pharmacogenet Genomics*, 2012, 22(9): 659-666. DOI: 10.1097/FPC.0b013e3283561666.
- [22] Tzvetkov MV, Vormfelde SV, Balen D, et al. The effects of genetic polymorphisms in the organic cation transporters OCT1, OCT2, and OCT3 on the renal clearance of metformin[J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2009, 86(3): 299-306. DOI: 10.1038/clpt.2009.92.
- [23] Zhou K, Donnelly LA, Kimber CH, et al. Reduced-function SLC22A1 polymorphisms encoding organic cation transporter 1 and glycemic response to metformin: a GoDARTS study[J]. *Diabetes*, 2009, 58(6): 1434-1439. DOI: 10.2337/db08-0896.
- [24] 郭瑜. OCT1、MATE1 基因多态性与中国 2 型糖尿病患者二甲双胍疗效的相关性研究[D]. 中南大学, 2013.
- [25] Becker ML, Visser LE, van Schaik RH, et al. Interaction between polymorphisms in the OCT1 and MATE1 transporter and metformin response[J]. *Pharmacogenet Genomics*, 2010, 20(1): 38-44. DOI: 10.1097/FPC.0b013e328333bb11.
- [26] Kang ES, Park SY, Kim HJ, et al. Effects of Pro12Ala polymorphism of peroxisome proliferator-activated receptor gamma2 gene on rosiglitazone response in type 2 diabetes[J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2005, 78(2): 202-208. DOI: 10.1016/j.clpt.2005.04.013.
- [27] Li Q, Chen M, Zhang R, et al. KCNJ11 E23K variant is associated with the therapeutic effect of sulphonylureas in Chinese type 2 diabetic patients[J]. *Clin Exp Pharmacol Physiol*, 2014, 41(10): 748-754. DOI: 10.1111/1440-1681.12280.

(收稿日期: 2016-07-17)