

二甲双胍的药物基因组学研究进展

沈纪中, 计成, 葛卫红* (南京大学医学院附属鼓楼医院药学部, 南京 210008)

摘要: 近年来, 有关 2 型糖尿病的诊疗指南不断更新, 药物治疗策略日趋个体化。《中国 2 型糖尿病防治指南(2017 版)》于 2018 年 1 月正式发布。新版指南进一步突出了二甲双胍在降糖治疗路径中的基石地位。然而, 大量的临床研究结果表明: 作为首选降糖药物, 二甲双胍存在着显著的药物反应个体差异性。究其主因, 学者多归转于遗传因素。相关研究绝大部分关注在药物靶蛋白、药物代谢酶、药物转运体蛋白的基因组学方面。因此, 为丰富人们对二甲双胍药物反应个体差异性的认识, 本文拟从药物基因组学的角度来综述二甲双胍的研究进展。

关键词: 二甲双胍; 2 型糖尿病; 药物基因组学; 个体化给药

中图分类号: R972 文献标志码: A 文章编号: 1007-7693(2019)18-2362-06

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2019.18.026

引用本文: 沈纪中, 计成, 葛卫红. 二甲双胍的药物基因组学研究进展[J]. 中国现代应用药学, 2019, 36(18): 2362-2367.

Reviewed the Progress of Pharmacogenomics Research on Metformin

SHEN Jizhong, JI Cheng, GE Weihong* (Department of Pharmacy, Drum Tower Hospital Affiliated to Medical School of Nanjing University, Nanjing 210008, China)

ABSTRACT: In recent years, the guidelines for the diagnosis and treatment of type 2 diabetes mellitus(T2DM) have been constantly updated, and the drug treatment strategies have become increasingly individualized. Guidelines for the Prevention and Treatment of Type 2 Diabetes in China(2017 Edition) was officially published in January 2018. The new guidelines further highlight the cornerstone role of metformin in the treatment of hypoglycemia. However, massive clinical studies have shown that metformin, as the preferred hypoglycemic drug, has significant individual differences in drug response. Analyzing the main reasons, scholars mostly think that genetic factors are responsible for it, and most of the related studies focus on the genomics of drug target proteins, drug metabolic enzymes and drug transporter proteins. Therefore, in order to enrich people's understanding of individual differences about metformin drug response, this article reviewed the research progress of metformin from the perspective of pharmacogenomics.

KEYWORDS: metformin; type 2 diabetes mellitus; pharmacogenomics; individualized medication

随着人们生活水平的提高, 糖尿病的发病率逐年上升。国际糖尿病联合会的测算数据显示: 2015 年全球糖尿病患者人数已达 4.15 亿, 到 2040 年, 这一数据将会达到 6.42 亿。疾病分型上, 2 型糖尿病(type 2 diabetes mellitus, T2DM)至少占总人数 90%以上。因此, T2DM 未来将会严重威胁人们的身体健康和生活质量, 同时也会给各国政府及民众医疗支出带来巨大负担^[1-2]。

1 二甲双胍的临床使用现状

二甲双胍作为当今世界范围内应用最广泛的抗 T2DM 药物, 临床使用已经超过了 50 年, 因其

疗效确切, 不良反应少, 且经济成本低, 一直以来都是各国临床指南(包括中国)推荐的首选治疗药物。中国的最新版指南《中国 2 型糖尿病防治指南(2017 版)》更加突出了二甲双胍的治疗地位(一线首选和全程用药), 且降糖路径也是朝着以“患者为中心的个体化治疗策略”的方向迈进^[3]。

作为当今世界范围内抗 T2DM 的基石药物, 二甲双胍在临床实际使用过程中也时常会给医生带来药效及不良反应个体差异性的治疗困惑。早前文献报道, 二甲双胍治疗的 T2DM 患者中, 约 38% 的人在治疗后没有达标(空腹血

基金项目: 国家自然科学基金项目(81302817); 江苏省六大人才高峰计划项目(WSN-004); 南京市科技发展指导性计划药学项目(2013YX006); 江苏省医学创新团队项目(CXTDA2017041)

作者简介: 沈纪中, 男, 博士, 副主任药师 Tel: (025)83106666-40332
主任药师 Tel: (025)83106666-66677 E-mail: njlgewei hong@163.com

E-mail: sjzxl f@163.com *通信作者: 葛卫红, 女, 硕士,

糖 $>6.7\text{ mmol}\cdot\text{L}^{-1}$)^[4]；另一项大样本临床研究表明，二甲双胍配合饮食干预 3 年后，仅 39% 的 T2DM 患者达到理想的药效学控制指标(空腹血糖水平 $<7.8\text{ mmol}\cdot\text{L}^{-1}$ 或 HbA1c 水平 $<7\%$)^[5]。还有研究表明，服用正常剂量的二甲双胍时，约有 30% 的患者会出现明显的胃肠道反应，更有少数患者还会发生乳酸性酸中毒^[6]。以上研究结果表明，二甲双胍具有显著的药物反应个体差异性。究其主因，学者多归转于遗传因素。

2 二甲双胍的药物基因组学研究进展

患者遗传物质的变异往往会导致其所编码的药物靶蛋白、药物代谢酶、药物转运体蛋白氨基酸序列及功能的改变，进而带来药物代谢和药物疗效的个体化差异。药物基因组学，起源于 20 世纪九十年代末，它基于功能基因组学与分子药理学，以药物疗效和安全性为主要目标，研究导致药物体内过程差异的特性基因(药代学相关基因)以及机体对药物响应差异的特征基因(药效学相关基因)。药物基因组学强调个体化，现已成为提高精准用药水平的重要技术手段。

2.1 药动学相关基因组学

二甲双胍一般口服给药，入血后与血红蛋白结合极少，不易被代谢，主要以原型(79%)经肾脏随尿液排出，约 20% 随粪便排出，剩余部分主要通过胆汁排泄及其他通道消除^[7]。二甲双胍在体内的消除半衰期大约为 5 h，其在体内吸收、分布、排泄过程均有转运蛋白的参与。转运蛋白即药物转运体，表达于肠道、心脏、肝脏和肾脏等器官或组织上皮细胞的细胞膜上，参与药物的跨膜转运，影响药物在体内的处置过程，并可能最终影响药物的疗效与毒性。二甲双胍通过肠道吸收，进入肝细胞发挥药理作用及经肾小管分泌均需通过转运体实现(图 1)。目前，与这些蛋白表达有关的基因多态性与二甲双胍疗效之间关联性的研究正在成为糖尿病治疗领域的一大热点，为糖尿病的个体化治疗带来了希望。经过文献检索，近年研究较多的二甲双胍摄取相关药物转运体主要包括：由 *SLC22A* 基因编码的有机阳离子转运蛋白(organic cation transporters, OCTs)及由 *SLC29A4* 基因编码的膜单胺转运蛋白(plasma membrane monoamine transporter, PMAT)；*SLC47A* 基因编码的多种药物和毒素排出转运蛋白(multidrug and toxin extrusion proteins, MATEs)则主要与二甲双

胍的排泄转运密切相关。

2.1.1 OCTs OCTs 属于 *SLC22* 基因家族，其在二甲双胍的药动学过程中发挥重要作用。OCTs 包含 3 种亚型：OCT1、OCT2、OCT3，在人体肠道、肝脏、肾脏等器官均有表达。二甲双胍经消化道到达小肠后，由分布于小肠细胞顶膜上的 OCT3 负责将二甲双胍转运进入小肠细胞；而后由小肠细胞基底膜上的 OCT1 负责将二甲双胍转运进入外周循环^[8-9]；Jensen 等研究者^[10]敲除小鼠的 OCT1 基因后，小鼠二甲双胍血药浓度显著降低。二甲双胍通过外周循环到达肝脏组织，主要通过肝脏细胞基底侧膜的 OCT1 和 OCT3 摄取转运进入肝脏^[11]。OCT1 敲除小鼠肝脏的二甲双胍浓度仅为正常小鼠的 1/30 左右^[12]。体内的二甲双胍除了经消化道消除以外，其他主要通过肾脏排泄。二甲双胍到达肾脏后，位于肾小管细胞基底外侧的 OCT1、OCT2 将二甲双胍摄取转运至近曲肾小管内细胞进行后续消除过程^[13]。

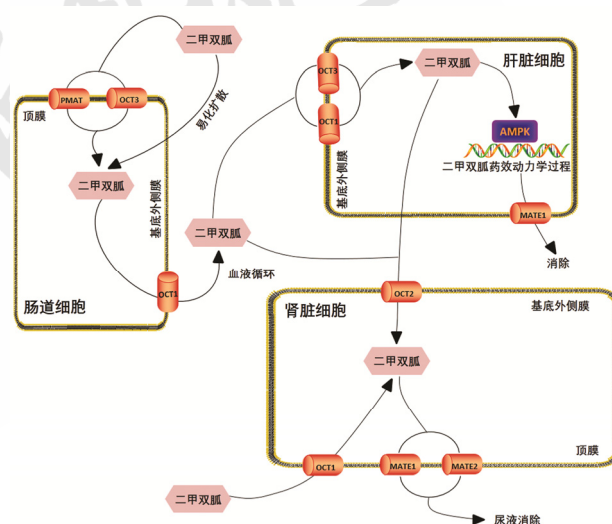


图 1 二甲双胍体内的药动学过程

Fig. 1 Pharmacokinetic process of metformin in vivo

研究证实：OCT 基因多态性是造成二甲双胍药效个体差异的重要原因之一。如 *OCT1 rs622342* 基因多态性会影响二甲双胍对于南印度地区 T2DM 患者的治疗药效^[14]。与野生型等位基因携带者相比，*OCT1 rs12208357*、*rs34130495*、*rs72552763*、*rs34059508* 基因突变患者体内的二甲双胍清除率降低，药-时曲线下面积增加，最大血浆药物浓度和暴露量显著升高^[15]。不良反应方面，研究报道 *OCT1 rs628031* 基因多态性(A 等位基因)以及 *rs36056065* 插入突变(*GTAAGTTG*)会显著增

加二甲双胍治疗过程中胃肠道不良反应的发生^[16]。OCT2 基因多态性同样可对二甲双胍的药代过程产生显著影响。Song 等研究者证实：在卵母细胞中，OCT2 -T199I、-T201M 和-A270S 3 种基因突变可降低 OCT2 对二甲双胍的摄取能力^[17]。人群研究结果表明：OCT2 808G>T 基因多态性与二甲双胍的肾清除降低显著关联，OCT2 808G>T 突变携带者对二甲双胍表现出更好的疗效响应^[18]。此外，OCT2 808 G>T 突变携带者服用二甲双胍，其血浆乳酸水平及高乳酸血症的发生率均较野生型基因携带者显著升高。此趋势在女性患者中更为突出^[19]。OCT3 的基因多态性对二甲双胍的转运同样会产生一定的影响。Chen 等研究者发现，在细胞水平，OCT3 1199C>T、1267G>T 基因多态性可显著降低二甲双胍的摄取。相反，OCT3 131C>T 基因多态性则可以使二甲双胍在细胞的摄取量升高 50%^[20]。

2.1.2 PMAT PMAT 属于 *SLC29* 基因家族，是一种多特异性有机阳离子转运蛋白，在肠道高表达，主要负责转运各种外源性阳离子和生物胺。

Han 等研究者证实：PMAT 参与二甲双胍在胃肠道吸收中的转运过程，吸收贡献率为 20%^[21]。在去极化和酸性 pH 值条件下，PMAT 介导二甲双胍转运初始速率会大大提高，呈现 S 型动力学过程^[22]。截至目前，关于 PMAT 基因多态性对二甲双胍药动学过程的影响尚未见报道。

2.1.3 多药及毒性化合物外排转运蛋白(multidrug and toxin extrusion proteins, MATEs) MATEs 属 *SLC47* 基因家族成员，包含 *SLC47A1* 基因编码的 *MATE1* 和 *SLC47A2* 基因编码的 *MATE2* 2 种亚型。MATEs 主要在肝细胞胆管侧膜、肾脏刷状缘膜和骨骼肌中优势表达，可对二甲双胍的排泄过程产生较大影响。

Tsuda 等学者^[23]通过敲除小鼠 *MATE1* 基因，可观察到小鼠体内二甲双胍血浆、肾脏组织浓度显著升高，相反，尿液中排出量则明显减少。2011 年，Choi 等^[24]通过体外细胞试验，对 *MATE2* 基因多态性进行了深入的研究，结果发现：启动子区域的 *MATE2-130G>A* 基因多态性与二甲双胍的疗效密切相关，其 *AA* 基因型可上调启动子的转录活性，增加 *MATE2* 的表达，促使二甲双胍的排泄速率加快，从而大大降低二甲双胍的暴露水平。人群研究同样发现，乙胺嘧啶(MATE 抑制剂)可显

著抑制二甲双胍的肾脏清除率，增加二甲双胍在体内的 $C_{\max}$ 和 AUC^[25]。

MATEs 基因多态性是二甲双胍的临床疗效个体差异性遗传学解释的一个重要方面。近年来，关于 *MATE1* 基因多态性对二甲双胍疗效影响的研究越来越多，关注点最多的基因多态性位点是 *rs2289669*。多个不同区域的人群研究显示：*rs2289669* 位点 *AA* 基因型携带者对于二甲双胍具有更好的疗效响应，其 HbA1c 降低水平较另外 2 组人群(*GG* 基因型携带者、*GA* 基因型携带者)显著降低^[26-28]。关于 *MATE2* 基因多态性对二甲双胍疗效影响的研究相对较少，Stocker 等学者在对健康受试者进行研究发现^[29]，*MATE2-rs12943590G>A* 基因多态性会增加二甲双胍的清除率，降血糖活性随之降低。

2.2 药效学相关基因组学

目前二甲双胍作用的分子机制尚未完全明确。大量研究提示：AMPK 可能是二甲双胍最为主要的作用靶点。二甲双胍可通过影响体内氧化磷酸化过程，直接改变 AMP/ATP 比值。此外，二甲双胍还可抑制线粒体呼吸链的复合物 I，使 ATP 生成减少，间接的改变 AMP/ATP 比值，最终影响体内 AMPK 的活化水平。AMPK 作为细胞及整体能量稳态的调控器，被激活时可刺激营养物质分解代谢，进而产生 ATP。与此同时，抑制同化作用，减少 ATP 的消耗，最终通过调控下游级联通路，增加葡萄糖摄取、肝糖原合成，减少肝糖异生，刺激脂肪酸氧化，增加胰岛素敏感性，抑制炎症反应^[30-31]。目前，关于二甲双胍药效学相关基因组学研究多集中于 AMPK 及其上下游关联通路的关键蛋白基因，其中，拥有大样本 GWAS 研究数据支持的包括：毛细血管扩张性共济失调突变基因(ataxia telangiectasia-mutated gene, ATM)、葡萄糖转运体 2(glucose transport 2, GLUT2)、前信使 RNA 处理因子 31(Pre-mRNA processing factor 31, PRPF31)、羧肽酶 A6(Carboxypeptidase A6, CPA6)。

2.2.1 ATM ATM 最早是在毛细血管扩张性共济失调症患者中发现的，是参与体内 DNA 修复的一个重要基因。第 1 个关于二甲双胍疗效差异性的 GWAS 研究发现^[32]：在欧洲裔人群中，ATM 基因 *rs11212617* 位点的多态性与二甲双胍的疗效显著关联。*rs11212617* 位点 *C* 等位基因携带者获得

了更高的二甲双胍治疗达标率($n=3\,920$, $OR=1.35$, $95\%CI=1.22\sim1.49$, $P=2.9\times10^{-9}$)。2014年,中国学者周等人开展了 *rs11212617* 与二甲双胍疗效关系的项目^[33],研究对象为中国 T2DM 患者,以 HbA1c、空腹血糖、餐后血糖水平的变化作为疗效观察指标。通过分析,得出了与上述英国开展的 GWAS 研究类似的结论:二甲双胍单药治疗 6 个月, *rs11212617* CC 基因型的携带者疗效响应最佳, HbA1c 的下降程度最大($P=0.048$)。但后续验证研究中,也出现了不一致的结果趋势。2016 年, Shokri 等^[34]在伊朗糖尿病患者中发现 ATM *rs11212617* 位点多态性与二甲双胍的降糖疗效没有关联性;此外, Florez 等^[35]在纳入多种族人群的糖尿病预防项目中,同样未能重现 ATM *rs11212617* 位点的多态性与二甲双胍疗效之间的关联性。自从周等学者^[32]发现 ATM *rs11212617* 位点多态性可影响二甲双胍的疗效反应,诸多研究探讨了当中的可能过程机制,学者大多认为:ATM 基因的活化或抑制会影响二甲双胍的摄取过程,改变 AMPK 的活性状态,进而影响二甲双胍疗效^[36-37]。但也有少数学者认为,AMPK 并不一定是 ATM 调控二甲双胍疗效反应的主要因素,应该有其他更为重要的机制参与其中^[38]。

2.2.2 GLUT2 GLUT2 广泛存在于真核细胞膜上,是一类介导葡萄糖摄取的膜蛋白。GLUT2 是肝脏细胞、胰岛 β 细胞、小肠及肾脏等具有吸收功能的上皮细胞最为主要的葡萄糖转运体。一项由二甲双胍遗传国际联盟发起的 GWAS 研究结果显示^[39]:由 *SLC2A2* 基因编码的 GLUT2 的内含子区域的 SNP(*rs8192675*)与患者治疗前后(二甲双胍)的 HbA1c 变化值显著相关。*rs8192675* 的 C 等位基因患者的肝脏中, *SLC2A2* 基因低表达。无论是在欧洲裔人群,还是非欧洲裔人群, *rs8192675* 的 C 等位基因携带者对二甲双胍具有较好的药效响应,治疗前后的 HbA1c 变化差值显著高于 T 等位基因携带者。在肥胖型的患者当中($BMI>30\text{ kg}\cdot\text{m}^{-2}$), *rs8192675* 的 C 等位基因纯合子较 T 等位基因纯合子可降低 HbA1c 变化值 0.33%,等同于加用 550 mg 二甲双胍日剂量或常规联用 DDP4 抑制剂一半的疗效水平。可能机理方面:GLUT2 是肝脏葡萄糖输出的主要转运蛋白^[40],而二甲双胍则在抑制肝糖输出方面发挥着重要的作用^[41]。因此,二者存在机理上的一致性。未来有

待更深入的研究来验证和探讨 *rs8192675* 影响二甲双胍疗效的客观现象及作用模式。

2.2.3 PRPF31、CPA6 最新的关于二甲双胍疗效药物基因组学 GWAS 研究结果于 2018 年 7 月在 *Diabetes* 杂志上公开发表。Rotroff 等学者通过 GWAS 技术手段,在 ACCORD 临床试验人群中,又发现了 2 个与二甲双胍疗效差异相关联的蛋白基因:PRPF31、CPA6^[42]。

文献报道 PRPF31 基因突变小鼠表现出肥胖和高血糖的特征^[43]。针对墨西哥人的 GWAS 研究发现,PRPF31 基因突变与 T2DM 患者的视网膜并发症密切相关^[44]。通过对 ACCORD 多种族(包含白种人、黑种人)人群的研究, Rotroff 等学者发现^[42]:位于 *PRPF31* 基因上 *rs254271* 位点的基因突变人群表现出相对差的二甲双胍疗效响应($P=3.79\times10^{-6}$)。而后通过对当中欧洲裔的人群的亚组(*REPI*)分析发现了同样的结果趋势($P=6.21\times10^{-5}$)。最后将 ACCORD 多种族人群和 *REPI* 欧洲裔的人群的数据进行荟萃分析得出: *rs254271* 位点的基因突变的确能导致不良的二甲双胍疗效响应($P=1.2\times10^{-8}$)。*rs254271* 可参与多个组织中 *PRPF31* 及其邻近基因[包括 NADH-泛醌氧化还原酶(*NDUFA3*)]的基因表达调控。*NDUFA3* 则参与呼吸链中复合物 I 的亚基的编码调控^[45]。前文中提到,二甲双胍可通过抑制呼吸链中复合物 I 来激活 AMPK。这可能是 *rs254271* 多态性影响二甲双胍疗效的途径之一。

CPA 是一类水解蛋白和多肽底物 C-断芳香族或脂肪族残基的消化酶,在体内发挥着包括食物的消化、神经内分泌肽的合成等在内的许多生理功能。早前文献报道: *rs2162145* 多态性与空腹血糖具有显著的关联性^[46]。此外,1 项大样本的荟萃分析指出: CPA6 内含子区域的另一位点(*rs7003257*)多态性与 T2DM 发病率显著相关^[47]。以上提示: CPA6 参与到 T2DM 的病理过程中,进而可能对其治疗药物的响应产生影响。Rotroff 等学者的研究结果佐证了这一假设^[42]:即位于 CPA6 基因上的 *rs2162145* 的基因突变,在 ACCORD 研究的白种人群中,则表现出更好的二甲双胍疗效响应性($P=4.04\times10^{-6}$)。而后,通过荟萃分析多中心数据,他们在黑种人群中,观察到了同样的结果趋势($P=0.005$)。

3 总结

近年来,伴随着个体化医疗的兴起,有关糖

尿病的药物基因组学研究,尤其是针对二甲双胍的相关研究越来越多。本文聚焦 T2DM 综述了目前国内外最新的关于二甲双胍药物基因组学的研究进展。通过综述可以看到,研究手段和设计渐趋完善的同时,相关研究结果也存在较大的不一致。在临床上,已有使用基因型作为生物标记物来选择药物治疗的方案成熟案例,如别嘌醇使用前筛查 HLB-5801;西妥昔单抗使用前筛查 EGFR;华法林抗凝治疗前筛查 CYP2C9 和 VKORC1 等。但在糖尿病治疗药物领域,暂无通过筛查基因型来选择药物治疗方案的常规做法。目前国际上有关二甲双胍药物基因组学研究尚处于待成熟阶段,在国内更是处于起步阶段,相关研究成果的实际应用还面临诸多问题。但药物基因组学研究的最终目的即是运用于临床治疗,根据患者的基因型结果选择合适的药物和剂量。二甲双胍作为全世界范围内使用最为广泛的抗 T2DM 药物,对其开展大规模、多中心、具有统计学意义的前瞻性药物基因组学研究,具有重大的临床意义。

REFERENCES

- [1] CHATTERJEE S, KHUNTI K, DAVIES M J. Type 2 diabetes [J]. *Lancet*, 2017, 389(10085): 2239-2251.
- [2] SEURING T, ARCHANGELIDI O, SUHRCKE M. The economic costs of type 2 diabetes: a global systematic review [J]. *Pharmacoeconomics*, 2015, 33(8): 811-831.
- [3] 中华医学会糖尿病学分会. 中国 2 型糖尿病防治指南(2017 年版)[J]. *中华糖尿病杂志*, 2018, 10(1): 4-67.
- [4] CAMPBELL I W. Management of type 2 diabetes mellitus with special reference to metformin therapy [J]. *Diabete Metab*, 1991, 17(1/2): 191-196.
- [5] TURNER R C, CULL C A, FRIGHI V, et al. Glycemic control with diet, sulfonylurea, metformin, or insulin in patients with type 2 diabetes mellitus: progressive requirement for multiple therapies (UKPDS 49). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group [J]. *JAMA*, 1999, 281(21): 2005-2012.
- [6] IEIRI I, TAKANE H, HIROTA T, et al. Genetic polymorphisms of drug transporters: pharmacokinetic and pharmacodynamic consequences in pharmacotherapy [J]. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*, 2006, 2(5): 651-674.
- [7] ZAMEK-GLISZCZYNSKI M J, BAO J Q, DAY J S, et al. Metformin sinusoidal efflux from the liver is consistent with negligible biliary excretion and absence of enterohepatic cycling [J]. *Drug Metab Dispos*, 2013, 41(11): 1967-1971.
- [8] CHOI M K, SONG I S. Organic cation transporters and their pharmacokinetic and pharmacodynamic consequences [J]. *Drug Metab Pharmacokinet*, 2008, 23(4): 243-253.
- [9] MULLER J, LIPS K S, METZNER L, et al. Drug specificity and intestinal membrane localization of human organic cation transporters (OCT) [J]. *Biochem Pharmacol*, 2005, 70(12): 1851-1860.
- [10] JENSEN J B, SUNDELIN E I, JAKOBSEN S, et al. [11C]-Labeled metformin distribution in the liver and small intestine using dynamic positron emission tomography in mice demonstrates tissue-specific transporter dependency [J]. *Diabetes*, 2016, 65(6): 1724-1730.
- [11] SOGAME Y, KITAMURA A, YABUKI M, et al. A comparison of uptake of metformin and phenformin mediated by hOCT1 in human hepatocytes [J]. *Biopharm Drug Dispos*, 2009, 30(8): 476-484.
- [12] WANG D S, JONKER J W, KATO Y, et al. Involvement of organic cation transporter 1 in hepatic and intestinal distribution of metformin [J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2002, 302(2): 510-515.
- [13] KIMURA N, OKUDA M, INUI K. Metformin transport by renal basolateral organic cation transporter hOCT2 [J]. *Pharm Res*, 2005, 22(2): 255-259.
- [14] UMAMAHESWARAN G, PRAVEEN R G, DAMODARAN S E, et al. Influence of SLC22A1 rs622342 genetic polymorphism on metformin response in South Indian type 2 diabetes mellitus patients [J]. *Clin Exp Med*, 2015, 15(4): 511-517.
- [15] TZVETKOV M V, VORMFELDE S V, 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.
- [16] TARASOVA L, KALNINA I, GELDNERE 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.
- [17] SONG I S, SHIN H J, SHIN J G. Genetic variants of organic cation transporter 2 (OCT2) significantly reduce metformin uptake in oocytes [J]. *Xenobiotica*, 2008, 38(9): 1252-1262.
- [18] HOU W, ZHANG D, LU W, et al. Polymorphism of organic cation transporter 2 improves glucose-lowering effect of metformin via influencing its pharmacokinetics in Chinese type 2 diabetic patients [J]. *Mol Diagn Ther*, 2015, 19(1): 25-33.
- [19] LI Q, LIU F, ZHENG T S, et al. SLC22A2 gene 808 G/T variant is related to plasma lactate concentration in Chinese type 2 diabetics treated with metformin [J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2010, 31(2): 184-190.
- [20] CHEN L, PAWLIKOWSKI B, SCHLESSINGER A, et al. Role of organic cation transporter 3 (SLC22A3) and its missense variants in the pharmacologic action of metformin [J]. *Pharmacogenet Genomics*, 2010, 20(11): 687-699.
- [21] HAN T K, PROCTOR W R, COSTALES C L, et al. Four cation-selective transporters contribute to apical uptake and accumulation of metformin in Caco-2 cell monolayers [J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2015, 352(3): 519-528.
- [22] ZHOU M, XIA L, WANG J. Metformin transport by a newly cloned proton-stimulated organic cation transporter (plasma membrane monoamine transporter) expressed in human intestine [J]. *Drug Metab Dispos*, 2007, 35(10): 1956-1962.
- [23] TSUDA M, TERADA T, MIZUNO T, et al. Targeted disruption of the multidrug and toxin extrusion 1 (mate1) gene in mice reduces renal secretion of metformin [J]. *Mol Pharmacol*, 2009, 75(6): 1280-1286.
- [24] CHOI J H, YEE S W, RAMIREZ A H, et al. A common 5'-UTR variant in MATE2-K is associated with poor response to metformin [J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2011, 90(5): 674-684.
- [25] KUSUHARA H, ITO S, KUMAGAI Y, et al. Effects of a MATE protein inhibitor, pyrimethamine, on the renal

- elimination of metformin at oral microdose and at therapeutic dose in healthy subjects [J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2011, 89(6): 837-844.
- [26] TKÁČ I, KLIMČÁKOVÁ L, JAVORSKÝ M, et al. Pharmacogenomic association between a variant in SLC47A1 gene and therapeutic response to metformin in type 2 diabetes [J]. *Diabetes Obes Metab*, 2013, 15(2): 189-191.
- [27] HE R, ZHANG D, LU W, et al. SLC47A1 gene rs2289669 G>A variants enhance the glucose-lowering effect of metformin via delaying its excretion in Chinese type 2 diabetes patients [J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2015, 109(1): 57-63.
- [28] BECKER M L, VISSER L E, VAN SCHAIK RH, et al. Genetic variation in the multidrug and toxin extrusion 1 transporter protein influences the glucose-lowering effect of metformin in patients with diabetes: a preliminary study [J]. *Diabetes*, 2009, 58(3): 745-749.
- [29] STOCKER S L, MORRISSEY K M, YEE S W, et al. The effect of novel promoter variants in MATE1 and MATE2 on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of metformin [J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2013, 93(2): 186-194.
- [30] DAY E A, FORD R J, STEINBERG G R. AMPK as a therapeutic target for treating metabolic diseases [J]. *Trends Endocrinol Metab*, 2017, 28(8): 545-560.
- [31] CARLING D. AMPK signalling in health and disease [J]. *Curr Opin Cell Biol*, 2017, 45: 31-37.
- [32] ZHOU K, BELLENGUEZ C, SPENCER C C, et al. Common variants near ATM are associated with glycemic response to metformin in Type 2 diabetes [J]. *Nat Genet*, 2011, 43(2): 117-120.
- [33] ZHOU Y, GUO Y, YE W, et al. RS11212617 is associated with metformin treatment response in type 2 diabetes in Shanghai local Chinese population [J]. *Int J Clin Pract*, 2014, 68(12): 1462-1466.
- [34] SHOKRI F, GHAEDI H, GHAFOURI FARD S, et al. Impact of ATM and SLC22A1 polymorphisms on therapeutic response to metformin in Iranian diabetic patients [J]. *Int J Mol Cell Med Winter*, 2016, 5(1): 1-7.
- [35] FLOREZ J C, JABLONSKI K A, TAYLOR A, et al. The C allele of ATM rs11212617 does not associate with metformin response in the Diabetes Prevention Program [J]. *Diabetes Care*, 2012, 35(9): 1864-1867.
- [36] GLAZER N L. Variation in the ATM gene may alter glycemic response to metformin [J]. *Circ Cardiovasc Genet*, 2011, 4(2): 210-211.
- [37] PEDERSEN AJT, STAGE T B, GLINTBORG D, et al. The pharmacogenetics of metformin in women with polycystic ovary syndrome: A randomized trial [J]. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*, 2018, 122(2): 239-244.
- [38] YEE S W, CHEN L, GIACOMINI K M. The role of ATM in response to metformin treatment and activation of AMPK [J]. *Nature Genetics*, 2012, 44(4): 359-360.
- [39] ZHOU K, YEE S W, SEISER E L, et al. Variation in the glucose transporter gene SLC2A2 is associated with glycemic response to metformin [J]. *Nature Genetics*, 2016, 48(9): 1055-1059.
- [40] SEYER P, VALLOIS D, POITRY-YAMATE C, et al. Hepatic glucose sensing is required to preserve beta cell glucose competence [J]. *J Clin Invest*, 2013, 123(4): 1662-1676.
- [41] MADIRAJU A K, ERION D M, RAHIMI Y, et al. Metformin suppresses gluconeogenesis by inhibiting mitochondrial glycerophosphate dehydrogenase [J]. *Nature*, 2014, 510(7506): 542-546.
- [42] ROTROFF D M, YEE S W, ZHOU K, et al. Genetic variants in CPA6 and PRPF31 are associated with variation in response to metformin in individuals with type 2 diabetes [J]. *Diabetes*, 2018, 67(7): 1428-1440.
- [43] BROWN S D, MOORE M W. The international mouse phenotyping consortium. the international mouse phenotyping consortium: past and future perspectives on mouse phenotyping [J]. *Mamm Genome*, 2012, 23(9/10): 632-640.
- [44] HALLMAN D M, BOERWINKLE E, GONZALEZ V H, et al. A genome-wide linkage scan for diabetic retinopathy susceptibility genes in Mexican Americans with type 2 diabetes from Starr County, Texas [J]. *Diabetes*, 2007, 56(4): 1167-1173.
- [45] OWEN M R, DORAN E, HALESTRAP A P. Evidence that metformin exerts its antidiabetic effects through inhibition of complex 1 of the mitochondrial respiratory chain [J]. *Biochem J*, 2000, 348(pt3): 607-614.
- [46] DUPUIS J, LANGENBERG C, PROKOPENKO I, et al. New genetic loci implicated in fasting glucose homeostasis and their impact on type 2 diabetes risk [J]. *Nat Genet*, 2010, 42(2): 105-116.
- [47] NG M C, SHRINER D, CHEN B H, et al. Meta-analysis of genome-wide association studies in African Americans provides insights into the genetic architecture of type 2 diabetes [J]. *PLoS Genet*, 2014, 10(8): e1004517. Doi: 10.1371/journal.pgen.1004517.

收稿日期: 2019-01-04
(本文责编: 蔡珊珊)