

基因多态性对糖尿病药物治疗效果的影响研究进展[△]

袁琳*, 苏琼华#, 李国锋, 曹凤秋, 张锦霞, 赵彩霞(河南省人民医院药学部, 郑州 450003)

中图分类号 Q347;R587.1 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2013)40-3835-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2013.40.32

摘要 目的:为糖尿病患者个体化用药提供参考。方法:查阅近年国内、外相关文献,根据最新基因多态性研究成果,总结不同基因型糖尿病患者的用药特点,探讨相关遗传基因多态性对糖尿病患者药物治疗效果的影响。结果:细胞色素P₄₅₀酶系基因多态性主要影响胰岛素促泌剂的代谢清除,不同程度增加发生低血糖的风险;三磷酸腺苷敏感性钾通道的基因多态性可能会导致钾通道失活和胰岛素过度分泌,进而影响磺酰脲类药物的治疗效果;药物转运体蛋白的基因多态性显著影响格列奈类、二甲双胍在人体内的药动学和药效学过程;药物受体的基因多态性可降低磺酰脲类药物的胰岛素反应。结论:对于糖尿病的治疗应从药物基因组学的角度出发,针对患者的易感基因和药物敏感基因设计个体化药物治疗方案。

关键词 基因多态性;糖尿病;药物治疗;效果;影响;个体化用药

糖尿病(Diabetes mellitus, DM)是由于胰岛素分泌绝对或相对不足所引起的以糖代谢紊乱为主、慢性高血糖为特征的全身性内分泌代谢疾病。当前,糖尿病已成为严重威胁人类健康的世界性公共卫生问题。关于糖尿病的病因至今尚未完

全阐明,通常认为它是由多基因因素及环境因素共同作用所引起。随着人类基因组计划的完成,各种疾病相关基因陆续定位,单核苷酸图谱得以构建,使人们对疾病可以进行准确的基因诊断。在糖尿病治疗领域,相关基因多态性对于药物治

表2 样品含量测定结果(n=3)

批号	乳酸左氧氟沙星		盐酸达克罗宁	
	标示百分含量, %	RSD, %	标示百分含量, %	RSD, %
110305	99.97	0.37	100.44	0.61
110315	100.32	0.46	99.55	0.42
110316	100.17	0.59	99.13	0.54

并避光保存。

紫外扫描时发现,乳酸左氧氟沙星的最大吸收波长为294 nm,盐酸达克罗宁的最大吸收波长为282 nm,且试验发现在284 nm波长处两者都有较高的紫外吸收,而该凝胶剂中的其他组分及辅料在此波长处对乳酸左氧氟沙星和盐酸达克罗宁的含量测定无干扰。为兼顾两者的紫外吸收,提高检测灵敏度,最终选择284 nm作为检测波长。

参考文献^[4-9],先后调整流动相组分进行试验,根据试验结果确定选用乙腈(流动相A)-0.015 mol/L磷酸二氢钾溶液(流动相B)作流动相。乳酸左氧氟沙星与盐酸达克罗宁极性相差较大,当流动相A的比例调整为22%时,乳酸左氧氟沙星和盐酸达克罗宁能有效分离,但乳酸左氧氟沙星出峰时间约为4 min,盐酸达克罗宁出峰时间约为28 min,出峰时间相差太大;调整流动相A的比例为43%时,乳酸左氧氟沙星出峰时间约为2 min,盐酸达克罗宁出峰时间约为10 min。综合考虑,本试验采用乙腈(流动相A)-0.015 mol/L磷酸二氢钾溶液(流动相B,含0.3%三乙胺,用磷酸调pH至3.0)进行梯度洗脱(0~5 min为22%A, >5~15 min为22%→43%A),此时两组分既能

有效分离,又不受辅料杂质的干扰,且缩短了分析时间,提高了检测效率。

综上所述,本试验所建立的同时测定复方乳酸左氧氟沙星烧伤凝胶中乳酸左氧氟沙星和盐酸达克罗宁含量的方法快速、简便、准确,可有效控制该制剂的质量。

参考文献

- [1] 刘文,张广求,孙爱华.复方乳酸左氧氟沙星烧伤凝胶的制备及质量控制[J].中国医院药学杂志,2008,28(15):1307.
- [2] 单萍萍,龚春燕,中国庆.高效液相色谱法测定盐酸达克罗宁乳膏含量[J].中国药师,2006,9(8):776.
- [3] 徐成,金春,周自桂,等.乳酸左氧氟沙星分散片的制备与质量研究[J].医药导报,2009,28(5):642.
- [4] 黄靖,李追懿.盐酸达克罗宁氧氟沙星凝胶的制备与质量控制[J].海峡药学,2008,20(6):17.
- [5] 国家药典委员会.中华人民共和国药典:二部[S].2010年版.北京:中国医药科技出版社,2010:106.
- [6] 龚士学,王勇,周琳.达克罗宁氯己定硫软膏中盐酸达克罗宁的含量测定[J].中国药业,2007,16(17):20.
- [7] 郭炎荣,路玫,张国宏,等.HPLC法测定盐酸左氧氟沙星液状眼用凝胶中左氧氟沙星的含量[J].海峡药学,2009,21(1):33.
- [8] 李成,颜晗,罗意文,等.HPLC测定复方达克罗宁薄荷脑润肤止痒水中达克罗宁的含量[J].海南医学,2010,21(14):125.
- [9] 杨跃龙.RP-HPLC法测定复方达克罗宁软膏中主药的含量[J].中国药房,2008,19(4):294.

(收稿日期:2013-06-23 修回日期:2013-08-20)

△基金项目:河南省科技攻关项目(No.112102310355)

*药师。研究方向:临床药学。E-mail:gho64322@163.com

#通信作者:主管药师。研究方向:临床药学。E-mail:gho64322@163.com

疗效果的影响也在不断被认识和重视。药物基因组学(Pharmacogenomics)是在药物遗传学的基础上提出的。它是以药物效应及安全性为主要目的,研究基因多态性与药物效应多样性之间的关系,阐述影响药物吸收、转运、代谢、清除、作用等个体差异的基因特性即决定药物行为和敏感性的全部基因的新学科。它通过研究基因变异所致的不同患者对药物不同的反应,以指导临床用药。酶、受体、离子通道及基因本身作为药物作用的靶点,是药物基因组学研究的关键所在,是确定患者疾病亚型分类的依据,是药物如何作用于人体产生疗效和毒副作用的基础。

糖尿病患者由于血糖升高抑制了机体吞噬细胞的功能及体液抗体的产生,使其免疫力较普通人更为低下,因此常常身患多种疾病,增大了多种药物联用的几率和需要。门诊糖尿病患者,有的中成药加西药联合应用的可达十余种。而药物之间的相互作用不明确,加上个体对药物的反应不同,对身体各项机能均有减退的糖尿病患者而言无疑是雪上加霜,在无形中加重了其机体的代谢负担和药物对各代谢器官产生的各种不良刺激和作用,使药品不良事件的发生率增加。因此,有必要从药物基因组学入手,尽可能根据糖尿病患者的自身特点,制订个体化药物治疗方案,优化治疗效果,减少药品不良事件发生。本文拟就相关研究进展作一综述。

1 相关遗传基因多态性对糖尿病药物治疗效果的影响

药物吸收、转运、分布、代谢及作用受相关遗传基因影响,基因突变与个体药物效应关系的研究主要涉及到药物代谢酶、药物转运体蛋白、药物受体及其作用靶点和下游信号通路^[1-2],而这些基因的单核苷酸多态性(SNP)直接影响药物治疗效果。细胞色素P₄₅₀酶系、三磷酸腺苷(ATP)敏感性钾通道(KATP通道)、药物转运体蛋白和药物受体的基因多态性对糖尿病药物治疗效果的影响最大。

1.1 细胞色素P₄₅₀酶系的基因多态性对糖尿病药物治疗效果的影响

药物代谢过程中最主要的代谢酶是细胞色素P₄₅₀(CYP)酶系,所编码的蛋白主要是CYP1、CYP2和CYP3家族,主要位于肝脏,与人体药物、毒物的代谢密切相关,体内大约80%的物质经CYP介导的药物代谢反应由CYP3A4、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6承担。大多数口服降糖药主要由CYP2C8、CYP2C9、CYP3A4代谢,其中CYP2C8、CYP2C9的基因多态性对药物代谢的影响较大,一些降糖药代谢的次要途径还需CYP1A1、CYP2C19和CYP2D6等参与。

CYP酶系的基因多态性主要影响胰岛素促分泌剂的代谢清除,不同程度增加低血糖的风险。目前,临床应用的胰岛素促分泌剂有磺酰脲类(Sulfonylureas, SU)和格列奈类。CYP2C9是磺酰脲类降糖药的主要代谢酶,CYP2C9*3(Ile359Leu)和CYP2C9*2(Ar9144Cys)基因多态性可影响磺酰脲类药物的药动学过程。磺酰脲类的第一代药物甲苯磺丁脲主要受与其甲基羟化代谢相关的CYP2C9遗传多态性影响,而受CYP2C19(次要代谢途径)多态性的影响不大^[3]。CYP2C9的3种主要等位基因是野生型CYP2C9*1(Arg144Ile359)和突变型CYP2C9*2(Cys144Ile359, Cys突变型, RI44C突变体)、CYP2C9*3(Arg144Leu359, Arg突变型, I359L突变体)。CYP2C9*2突变在东方人中极为罕见,CYP2C9*3突变在中国

人中发生频率为3.3%,在日本人中为2%,而这3种等位基因在白种人中出现的几率较高,分别为79%~86%、8%~12.5%、6%~9%。突变型的纯合子活性低,常规剂量的甲苯磺丁脲即可引起低血糖。CYP2C9多态性不仅影响着甲苯磺丁脲的代谢,对第二代和第三代磺酰脲类药物的药动学过程影响明显。第二代磺酰脲类药物格列本脲整体口服清除率CYP2C9*3/*3突变型纯合子较CYP2C9*1/*1野生型纯合子要低50%,个体体内格列本脲和格列美脲的药-时曲线下面积(AUC)CYP2C9*3杂合子较野生型纯合子分别升高280%和267%^[4]。格列吡嗪突变型杂合子CYP2C9*1/*3的AUC为野生型纯合子CYP2C9*1/*1的2倍,清除率为其51.1%,空腹血糖(FPG)水平是野生型纯合子的3.8倍。而CYP2C9*3突变可引起磺酰脲类降糖药的血药浓度升高,降糖作用增加,同时也可增加患者发生低血糖的危险性。因此,根据其药物代谢基因制订个体化用药方案十分必要。

在格列奈类降糖药中瑞格列奈主要在肝脏由CYP3A4和CYP2C8代谢,CYP2C8的基因多态性与不同个体间的血药浓度差异相关,携带CYP2C8*1和CYP2C8*3基因型患者的血药浓度比其他基因型患者平均下降45%,但对降糖疗效与基因型的相关性还有待进一步研究^[4]。而那格列奈70%由CYP2C9代谢,少部分由CYP3A4和CYP2D6代谢。与野生型基因携带者相比,CYP2C9*3携带者那格列奈代谢清除减慢,低血糖的风险轻度增加。故在降糖药的应用中应注意不同种族和人群对于药物的不同反应。

噻唑烷二酮类(TZD)在体内主要经由CYP酶系代谢,不同药物由不同的CYP酶介导,如曲格列酮主要由CYP3A4和CYP2C8介导,吡格列酮在通过CYP2C8介导的同时还要通过CYP3A4、CYP2C9、CYP1A2代谢。研究发现该类药体内第一大药物代谢酶是CYP3A4,它的个体活性差异可相差数十倍^[5]。

1.2 KATP通道的基因多态性对糖尿病药物治疗效果的影响

KATP通道外层磺酰脲类受体1(SUR1)由ABCC8基因编码,Kir6.2由KCNJ11基因编码。ABCC8基因和KCNJ11基因突变可导致SUR1或Kir6.2结构改变而致糖尿病发生,同时其与降糖药的效应也密切相关。KATP通道是调节胰岛B细胞胰岛素分泌的关键部位,是由Kir6.2与SUR1以4:4的比例组合成的八聚体,磺酰脲类和格列奈类等胰岛素促分泌剂主要与SUR1结合,以不依赖ATP的方式关闭KATP通道,使胞内钾离子浓度增高,B细胞膜去极化,钙离子内流,进而诱导胰岛素释放。根据胰岛素促分泌剂与KATP通道复合体结合部位的不同,可将胰岛素促分泌剂分为3类:A类药物(结合点位于SUR1亚单位的第二个跨膜区,如格列齐特、那格列胺)、B类药物(由两个KATP通道复合体组成,一个位于SUR1亚单位,另一个位于Kir6.2亚单位,如瑞格列奈)、AB类药物(即A位+B位,如格列本脲、格列美脲)。有数据表明,使用胰岛素治疗的KCNJ11突变的糖尿病患者换用格列本脲治疗时,有89.8%的患者成功取代皮下注射胰岛素,且短期内血糖控制更好,而远期效果有待观察^[6]。对27例ABCC8突变糖尿病患者由胰岛素改用磺酰脲类药物治疗,其中85%的患者治疗方案转变成成功,未出现明显低血糖等不良反应。KATP通道的Kir6.2亚单位最常见的E23K多态性会增加糖尿病患者口服磺酰脲类药物治疗失败的风险。目前,对磺酰脲类药物的基因组学研究主要集中在

受体和代谢酶,而SUR1是磺酰脲类药物作用的重要结合点,编码SUR1的基因位于染色体11q15.1^[4]。SUR1多态性可能会导致KATP通道失活和胰岛素过度分泌,进而影响磺酰脲类药物的治疗效果。在ABCC8和KCNJ11基因变异与2型糖尿病患者磺酰脲类药物疗效的关系研究中,发现携带SUR1基因外显子18上Thr759Thr变异和外显子16-3C/T变异的个体中,静脉注射甲苯磺丁脲刺激的胰岛素和C肽分泌分别较野生型下降50%和40%。外显子16-3C/T变异的基因型或等位基因频率分布在磺酰脲类药物治疗2型糖尿病有效组和早期失效组之间不存在显著性差异。而在磺酰脲类药物(格列吡嗪或格列齐特)对携带T等位基因的中国2型糖尿病患者疗效较差,B细胞功能指数(HOMA-B)显著低于C等位基因携带者,且治疗失效组中T等位基因出现频率显著高于治疗有效组^[7]。

1.3 药物转运体蛋白的基因多态性对糖尿病药物治疗效果的影响

格列奈类的药物转运体蛋白是有机阴离子转运多肽1B1(Organic anion transporting polypeptide 1B1, OATP1B1)和P-蛋白(P-glycoprotein, P-gp),其中OATP1B1由SLCO1B1基因编码。OATP1B1与瑞格列奈的肝脏跨膜转运有关,因此其基因多态性可能影响药物的药动学及药效学过程,从而影响疗效。在健康人群中SLCO1B1基因521T>C(Va1174Ala)变异,CC纯合子服用瑞格列奈的达峰时间(c_{max})和AUC均显著高于T等位基因携带者,CC和TC基因型个体平均AUC分别比TT纯合子高108%和82%, c_{max} 分别高83%和76%,而CC基因型者的半衰期($t_{1/2}$)比TT基因型者高78%;同时,瑞格列奈对11187G>A位点杂合子基因携带者的降糖作用显著增强,在低于常规剂量时就可以发挥作用^[8]。

研究认为,人磷酸化腺苷酸活化蛋白激酶(AMPK)是二甲双胍降糖效应的主要介质,二甲双胍通过抑制线粒体呼吸链而激活人AMPK^[5,7-8]。有机阳离子转运体蛋白(Organic cation transporter, OCTs)介导包括二甲双胍在内的许多亲水性有机阳离子的跨膜转运,负责二甲双胍体内转运的转运体蛋白主要是有机阳离子转运体蛋白1(OCT1)和有机阳离子转运体蛋白2(OCT2)。OCT1是主要分布在肝细胞基底膜上的转运蛋白,可将药物转运进入肝脏,其编码基因为SLC22A1,它的基因多态性可影响肝细胞对二甲双胍的摄取^[9]。研究发现,Arg6Cys、Gly410Ser、420del、Gly465Arg位点罕见等位基因携带者药物代谢较慢,AUC和 c_{max} 均增加,变异型基因携带者血糖AUC显著高于野生型基因携带者^[9]。目前,其编码基因SLC22A1的突变位点主要有:848位(Pr0283Leu;C/T)、859位(Arg287Gly;C/G)和1022位(Pr0341Leu;C/T)。C848T和C1022T两种基因型均显著影响二甲双胍在人体内的药动学和药效学过程。

1.4 药物受体的基因多态性对糖尿病药物治疗效果的影响

胰岛素受体底物1(IRS-1)是胰岛素信号通路中胰岛素受体的内源性物质,其通过与胰岛素结合而触发一系列的代谢反应,是调节胰岛素代谢的重要信号转导蛋白。该基因常见多态性位点为Gly972Arg,Arg等位基因变异可降低磺酰脲类药物的胰岛素反应,服用磺酰脲类药物的972Arg携带者HbA_{1c}明显高于无携带者,且降糖未达标者比例是未携带者的2.7倍。另外,还有主要存在于线粒体和细胞质中的一氧化氮合酶1衔接蛋白(Nitric oxide synthase 1 adaptor protein, NOS1AP),

其可通过释放NO,促进葡萄糖摄取和改善胰岛素敏感性。有研究证实,该基因多态性与2型糖尿病相关,其常见的多态性位点为rs10494366T>G,该多态性位点亦可影响磺酰脲类药物治疗^[9-10]。与rITII基因型患者相比,携带rs10494366G等位基因的患者服用格列本脲后低血糖发生风险增加了2.8倍,但其具体机制尚不清楚。

噻唑烷二酮类(TZD)通过结合并激活过氧化物酶体增殖物激活受体 γ (PPAR γ)而发挥降糖作用。在PPAR γ 共激活因子1 α (PGC-1 α)Thr394多态性对于中国2型糖尿病患者疗效的影响研究中发现,A型基因携带者的TZD疗效明显弱于G型基因携带者^[11]。而在Gly482Ser多态性方面,Gly482Gly基因型患者服药后FPG的降低程度和餐后胰岛素的分泌明显高于Gly482Ser及Ser482Ser基因型患者。

2 讨论

糖尿病与遗传密切相关,遗传基因多态性对药物疗效也起着重要的作用。对于糖尿病患者,由于多种并发症并存,肝、肾功能较一般人更差,对药物的敏感性更高,不良反应的发生更多但自身的感受性又差,使得药物治疗的风险增大。随着对糖尿病全基因组关联性研究(Genome-wide association study, GWAS)工作的完成,现已发现近60个SNPs与2型糖尿病相关,其中大部分涉及到胰岛B细胞的胰岛素分泌。2型糖尿病危险等位基因的数量并不影响所使用药物的剂量,只与药物疗效相关。因此,对于糖尿病的治疗应从药物基因组学的角度出发,针对患者的易感基因和药物敏感基因设计治疗方案。

CYP酶系是药物代谢过程中最主要的代谢酶,此酶具有高度基因遗传多态性,如CYP2C9有30多种等位基因,大部分突变基因能降低药物代谢能力,不过大多数突变基因并未造成酶功能的严重降低。降糖药主要由CYP2C8、CYP2C9、CYP3A4代谢,其中CYP2C8、CYP2C9的多态性对药物代谢的影响较大,其基因多态性影响格列本脲、格列齐特等的药动学过程,突变型个体在接受这些药物的常规治疗时,不良反应如低血糖等更容易发生,有此类基因突变的患者的给药剂量要进行调整,应慎重使用这类药物。

KATP通道外层SUR1对胰岛素正常分泌至关重要,SUR1的基因多态性会造成胰岛素分泌失调,携带此类突变基因对使用磺酰脲类药物会产生复杂的影响,如T等位基因携带者可出现胰岛素分泌不足,从而造成高血糖;有些突变基因携带者则可能出现胰岛素分泌过度,引起低血糖。此类影响应引起重视。

OATP1B1与肝脏跨膜转运有关,因此其基因多态性可能影响药物的药动学及药效学过程,从而影响疗效。人AMPK是二甲双胍降糖效应的主要介质,特别是C848T和C1022T两种基因多态性均显著影响二甲双胍在人体内的药动学和药效学过程。对双胍类降糖药不敏感的糖尿病患者可能是转运体蛋白编码基因突变携带者。

药物受体的基因多态性大多会影响降糖药的胰岛素反应,如携带rs10494366G等位基因的患者服用格列本脲后低血糖发生风险增加,应引起注意。

3 结语

糖尿病是一种由环境和遗传因素共同作用的慢性病,与个人的基因遗传、生活方式及环境因素相关。临床流行病学

5-氟尿嘧啶剂量选择研究进展

杨 贤*,葛卫红[#](南京大学医学院附属鼓楼医院,南京 210008)

中图分类号 R979.1 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2013)40-3838-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2013.40.33

摘要 目的:为5-氟尿嘧啶(FU)临床合理使用提供参考。方法:对基于体表面积(BSA)和药动学(PK)的5-FU剂量选择以及相关代谢基因多态性对其疗效和安全性的影响进行综述。结果与结论:5-FU基于BSA的剂量选择不能使大部分患者达到最优的药物暴露量;而基于PK的剂量选择,无论给药方式、疗程以及联合方案怎样变化,只需将5-FU的药-时曲线下面积水平维持在20~25 mg·h/L,就能够使患者在疗效和毒性反应之间获得最佳的平衡。

关键词 5-氟尿嘧啶;体表面积;药动学;剂量选择

5-氟尿嘧啶(5-Fluorouracil, 5-FU)于1957年被首次合成成功,1962年由罗氏公司上市。该药作为临床广泛应用的抗代谢类抗肿瘤药物之一,历经五十余年的使用,目前仍不失为治疗消化道肿瘤的首选药物。5-FU治疗剂量与中毒剂量接近,其疗效和毒性反应在不同患者中常常存在巨大的个体差

异。临床治疗中,只有20%~30%的患者治疗浓度在有效范围内,40%~60%的患者治疗浓度偏低,约10%的患者治疗浓度偏高。因此,5-FU常需调整剂量给药,而该药临床剂量选择一般基于体表面积(Body surface area, BSA),往往不能使患者获得最优的治疗效果。为促进5-FU的临床合理使用,本文对

研究表明,遗传基因导致的高胰岛素血症和胰岛素抵抗是2型糖尿病发病的主要原因之一,而且遗传基因直接影响疾病的发生和药物的治疗效果,因此面对不断增加的糖尿病患者如何通过基因诊断和药物基因组学研究做到个体化用药,对于减轻社会经济负担、减少患者不良反应,提高用药安全性、有效性均很有必要。

药物代谢酶、药物受体、转运体等基因多态性对于药物的疗效均有一定影响,并且基因多态性的影响在不同种族中存在很大的差异。因此,未来的目标应该放在针对特定种族的人群得出一致的结论上,这样可以更好地指导临床用药。通过对个体的相关基因多态性的分析,可以对其易患的疾病进行预测并预见其对某一药物的应答情况,弄清基因或其改变与药物的个体差异以及耐药性的关系,可帮助医师确定适合患者个体基因型的诊疗用药物类别和药物剂量,为患者“量身定制”最佳的治疗方案,充分发挥药物的治疗效果,将不良反应降到最小。

参考文献

- [1] Evans WE, Relling MV. Pharmacogenomics: translating functional genomics into rational therapeutics[J]. *Science*, 1999, 286(5439):487.
- [2] Evans WE, Mcoed HL. Pharmacogenomics--drug disposition, drug targets, and side effects[J]. *N Engl J Med*, 2003, 348(6):538.
- [3] Tan B, Zhang YF, Chen XY, et al. The effects of CYP2C9 and CYP2C19 genetic polymorphisms on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of glipizide in Chinese subjects[J]. *Eur J Clin Pharmacol*, 2010, 66(2):145.
- [4] Rafiq M, Flanagan SE, Patch AM et al. Effective treat-

ment with oral sulfonylureas in patients with diabetes due to sulfonylurea receptor 1 (SUR1) mutations[J]. *Diabetes Care*, 2008, 31(2):204.

- [5] 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.
- [6] Shu Y, Brown C, Castro RA, et al. Effect of genetic variation in the organic cation transporter 1, OCT1, on metformin pharmacokinetics[J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2008, 83(2):273.
- [7] Graham GG, Punt J, Arora M, et al. Clinical pharmacokinetics of metformin[J]. *Clin Pharmacokinet*, 2011, 50(2):81.
- [8] 郭雅丽,赵茜,许琪,等.二甲双胍药物基因组学研究进展[J]. *中国糖尿病杂志*, 2012, 20(6):471.
- [9] Gulcher J, Stefansson K. Clinical risk factors, DNA variants, and the development of type 2 diabetes[J]. *N Engl J Med*, 2009, 360(13):1360.
- [10] Swen JJ, Guchelaar HJ, Baak-Pablo RF, et al. Genetic risk factors, for type 2 diabetes mellitus and response to sulfonylurea treatment[J]. *Pharmacogenet Genomics*, 2011, 21(8):461.
- [11] Zhang KH, Huang Q, Dai XP, et al. Effects of the peroxisome proliferator activated receptor- γ coactivator-1 α (PGC-1 α) Thr394Thr and Gly482Ser polymorphisms on rosiglitazone response in Chinese patients with type 2 diabetes mellitus[J]. *J Clin Pharmacol*, 2010, 50(9):1022.

(收稿日期:2013-03-08 修回日期:2013-07-21)

* 药师。研究方向:临床药学。电话:025-83105670。E-mail: yangxian-gp4@163.com

[#] 通信作者:主任药师。研究方向:临床药学。电话:025-83105670。E-mail:6221230@sina.com