

瑞格列奈药物基因组学的研究进展^Δ

宋金方*,高秋芳,赵懿清[#](无锡市第三人民医院药学部,江苏 无锡 214000)

中图分类号 R966 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2017)35-5028-05
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2017.35.36

摘要 目的:了解瑞格列奈药物基因组学的研究进展,为瑞格列奈的临床个体化给药提供参考。方法:查阅近年来国内外相关文献,就瑞格列奈的药物基因组学的研究进行归纳和总结。结果:瑞格列奈相关的药物基因组学研究主要集中于药物代谢和转运相关基因、药物作用靶点和受体的编码基因、2型糖尿病(T2DM)易感基因等方面,其中 *KCNQ1*、*NeuroD1/BETA2*、*PAX4*、*NOS1AP*、*SLC30A8*、*IGF2BP2*、*UCP2*、*NAMPT* 为代表的 T2DM 易感基因对瑞格列奈药效学的影响是目前研究的重点。T2DM 易感基因可能通过影响胰岛 B 细胞的增殖、腺苷三磷酸敏感性钾通道(KATP)和电压门控 Ca²⁺通道的表达和活性以及胰岛素分泌,从而增加 T2DM 的易感性并影响药物治疗反应性。*CYP2C8*、*CYP3A4*、*SLCO1B1* 和 *MDR1* 等与药物代谢和转运有关的基因多态性可能影响瑞格列奈的药-时曲线下面积、峰浓度、半衰期和清除率等,间接影响药物疗效和安全性。在开展药物基因组学研究时,还应根据不同种族的等位基因频率来选择基因多态性位点,以期获得更大的临床应用价值。结论:基因多态性是瑞格列奈治疗反应性个体差异的部分原因,有望通过基因导向的个体化治疗提高疗效、减少不良反应。

关键词 瑞格列奈;基因多态性;药物基因组学;个体化治疗

2型糖尿病(Type 2 diabetes mellitus, T2DM)是机体在环境因素和遗传因素作用下,发生胰岛素分泌受损和/或胰岛素抵抗,主要表现为慢性血糖升高的一种临床综合征^[1]。T2DM 患者 I 相胰岛素分泌缺陷,而瑞格列奈快速、短效促胰岛素分泌作用可模拟 I 相胰岛素分泌过程,能有效控制餐后血糖^[2]。瑞格列奈具有良好的安全性和有效性,其临床应用广泛,是目前治疗 T2DM 的一线药物。临床研究表明,餐后血糖水平影响平均血糖和糖化血红蛋白(Hemoglobin A_{1c}, HbA_{1c})水平,瑞格列奈单用或联合给药均可以有效控制餐后血糖并降低 HbA_{1c}水平(降低 0.8%~1%),但药物治疗反应性存在显著的个体差异^[3]。研究认为,造成这种个体差异的主要原因包括患者性别、年龄、肝/肾功能等,此外基因多态性(药物代谢和转运相关基因、编码药物作用靶点和受体的基因、T2DM 易感基因等)也是导致药物治疗反应性个体

差异的重要原因^[4]。血糖平稳控制的治疗需求与瑞格列奈疗效个体差异之间的矛盾是临床亟待解决的问题之一。实践表明,药物基因组学对临床用药具有重要的指导意义,但瑞格列奈的药物基因组学信息多而分散,使得其临床应用受到限制。笔者查阅近年来国内外相关文献,就瑞格列奈的药物基因组学的研究进行归纳和总结,以期对瑞格列奈的临床个体化应用提供参考。

1 作用机制及药理机制

瑞格列奈属于非磺脲类胰岛素促泌剂,其胰岛素促泌作用是由胰岛 B 细胞膜上腺苷三磷酸敏感性钾通道(ATP-sensitive potassium channel, KATP)介导。胰腺 B 细胞的 KATP 通道是由 2 种不同类型的蛋白质亚基组成的复合体:内向整流 K⁺通道亚基 6.2(Inwardly rectifying potassium channel6.2, Kir6.2)和磺酰脲受体亚基 1(Sulphonylurea receptor, SUR1)^[5]。瑞格列奈通过与 SUR1

clinical response to olanzapine in paranoid schizophrenia [J]. *Neuropsychobiology*, 2011, 64(4):202-210.

[28] Ellingrod VL, Lund BC, Miller D, *et al.* 5-HT_{2A} receptor promoter polymorphism, -1438G/A and negative symptom response to olanzapine in schizophrenia[J]. *Psychopharmacol Bull*, 2003, 37(2):109-112.

[29] Melkersson KI, Gunes A, Dahl ML. Impact of serotonin receptor 2A gene haplotypes on C-peptide levels in clozapine- and olanzapine-treated patients[J]. *Hum Psychophar-*

macol, 2010, 25(4):347-352.

[30] Ellingrod VL, Perry PJ, Lund BC, *et al.* 5HT_{2A} and 5HT_{2C} receptor polymorphisms and predicting clinical response to olanzapine[J]. *J Clin Psychopharmacol*, 2002, 22(6):622-624.

[31] Godlewska BR, Olajosy-Hilkesberger L, Ciwoniuk M, *et al.* Olanzapine-induced weight gain is associated with the -759C/T and -697G/C polymorphisms of the HTR_{2C} gene[J]. *Pharmacogenomics J*, 2009, 9(4):234-241.

[32] 刘伟忠,何红波,何震宇,等.奥氮平致体质量增加与 HTR_{2C} 受体基因-759C/T 多态性的关联研究[J]. *医药导报*, 2013, 32(6):733-737.

Δ 基金项目:江苏省药学会奥赛康医院药学基金科研课题(No.201513)

* 主管药师,硕士。研究方向:临床药学、药物基因组学。电话:0510-81195715。E-mail:songjinfang1987@126.com

通信作者:主任药师。研究方向:医院药学。电话:0510-82607391。E-mail:460035545@qq.com

(收稿日期:2017-05-05 修回日期:2017-08-09)
(编辑:陶婷婷)

结合,使KATP通道关闭,阻止K⁺外流,细胞膜去极化,使得电压敏感性L型钙通道开放,B细胞Ca²⁺内流,诱发胰岛素分泌^[6]。在结构上,瑞格列奈属于氯茴苯酸衍生物,无磺酰脲结构。目前,已经在B细胞上发现了2种瑞格列奈的结合位点,其中一种位点对瑞格列奈具有高亲和力,而对格列本脲的亲和力较弱,而另一种位点与瑞格列奈的亲和力远低于格列本脲。与磺脲类药物不同,瑞格列奈促发胰岛细胞胞吐释放胰岛素的作用依赖于葡萄糖的存在^[5],因此单用瑞格列奈不易发生低血糖反应。口服给药后,瑞格列奈迅速被吸收,并在数分钟内促发胰岛素分泌,其降糖作用具有快速、短效的特点。虽然瑞格列奈的作用机制与磺脲类药物类似,但其在化学结构、药物作用位点和作用持续时间等方面具有显著特点。瑞格列奈通过肝细胞色素P₄₅₀(Cytochrome P₄₅₀, CYP)代谢,CYP2C8和CYP3A4是其主要代谢酶。

2 药物基因组学信息

目前,对于瑞格列奈的药物基因组学的研究较为广泛和深入。多项临床研究发现,包括药物代谢酶、转运蛋白、受体以及与T2DM发病机制有关的易感基因在内的遗传变异都有可能影响瑞格列奈的药动学或药效学,从而导致患者对药物治疗反应性的个体差异。

2.1 药物代谢和转运相关基因

2.1.1 药物转运体编码基因 有机阴离子转运多肽1B1(Organic anion-transporting polypeptide 1B1, OATP1B1)由溶质转运蛋白1B1(*SLCO1B1*)基因编码,属于药物摄取性转运体,在肝、肾等器官中发挥转运胆红素、胆汁酸、类固醇激素以及药物等内源性或外源性物质的功能。OATP1B1转运的药物主要有他汀类药物、甲氨蝶呤、部分血管紧张素受体拮抗药和瑞格列奈^[7]。口服给药后,瑞格列奈被迅速吸收并消除,在消除过程中OATP1B1对药物的转运作用是肝细胞摄取药物的关键^[7]。*SLCO1B1*基因的多态性可能影响OATP1B1对底物的转运功能,从而影响底物药物的肝摄取和血浆浓度。研究表明,*SLCO1B1* 521T>C突变是该基因的常见突变类型,其与瑞格列奈药动学个体差异相关性的研究较多,具有一定代表性^[8-9]。Niemi M等^[9]开展的一项以56名健康高加索人为研究对象的临床试验证实,*SLCO1B1* 521T>C突变能引起瑞格列奈药动学改变,给予0.25 mg瑞格列奈后,CC基因型受试者的药-时曲线下面积(Area under the concentration-time curve, AUC)较TC、TT基因型受试者分别升高107%、188%。在后续的前瞻性研究中发现,给予0.5 mg瑞格列奈后,CC基因型受试者的AUC较TC、TT基因型受试者分别升高59%、72%^[10]。此外,Kalliokoski A等^[11]研究发现,分别口服单剂量的瑞格列奈0.25、0.5、1、2 mg后,*SLCO1B1* 521CC基因型受试者的AUC较TT基因型分别升高82%、72%、56%、108%,并且不同基因型受试者的药动学参数呈现剂量依赖

性。基于上述研究可发现,携带*SLCO1B1* 521CC基因型患者体内瑞格列奈的血药浓度更高,患者对瑞格列奈治疗更敏感。同样,在中国人群中开展的其他研究也发现,*SLCO1B1*基因变异影响瑞格列奈的药物浓度,可能是瑞格列奈疗效和不良反应个体差异的部分原因^[4]。

多药耐药基因1(Multidrug resistance gene 1, *MDR1*)编码的P糖蛋白参与药物的体内转运过程,并与瑞格列奈的体内分布有关^[10]。一项在中国人群中开展的研究显示,*MDR1* rs2032582 GT和TT基因型受试者体内瑞格列奈的血药浓度水平较高,说明*MDR1*基因多态性同样可以影响瑞格列奈的体内转运过程,从而导致患者药动学的个体差异^[12]。

2.1.2 CYP酶编码基因 药物代谢的个体差异是造成个体在使用相同剂量的药物后体内动力学过程不同的主要原因。CYP是药物代谢的主要酶系,CYP家族至少有17个亚家族,其中CYP1、CYP2和CYP3亚家族负责约96%的外源性化学物质的代谢^[13]。

如上所述,CYP2C8和CYP3A4是瑞格列奈的主要代谢酶,CYP2C8和CYP3A4基因多态性可影响瑞格列奈的药动学和药效学。Niemi M等^[14]的研究表明,瑞格列奈的AUC和峰浓度(Maximum plasma concentrations, *c*_{max})在CYP2C8*1/*3基因型受试者中较野生纯合子(CYP2C8*1/*1)型受试者分别低45%和39%;在其后续研究中也得到了类似的结果:CYP2C8*1/*3基因型受试者对瑞格列奈的代谢作用较强^[9]。然而,Bidstrup TB等^[15]的研究却得到了不同的结果:给予患者2 mg瑞格列奈后并未观察到CYP2C8基因多态性对瑞格列奈体内代谢的影响。上述研究结果的差异可能是由于瑞格列奈代谢过程存在剂量依赖性,在低剂量(0.25 mg)时主要由CYP2C8代谢,在较大剂量(2 mg)时主要由CYP3A4代谢。与CYP2C8基因相比,有关CYP3A4基因多态性对瑞格列奈治疗反应性影响的研究数据较少。Ruzilawati AB等^[16]开展的一项以马来西亚健康人群为研究对象的试验,旨在证实CYP3A4基因多态性影响瑞格列奈药动学过程。研究者给予受试者瑞格列奈4 mg,CYP3A4*1/*18基因型受试者较之野生型CYP3A4*1/*1受试者,清除速率降低44.0%,半衰期延长33.8%。

2.2 药物作用靶点和受体的编码基因

如上所述,KATP通道是瑞格列奈的作用靶点,由*ABCC8*基因编码的调节亚基磺脲类药物受体1(SUR1)和*KCNJ11*基因编码的核心亚基内向整流钾通道(Kir6.2)组成。在多个种族的重复试验中,*KCNJ11*基因和*ABCC8*基因均被证实是T2DM的易感基因^[17]。目前,对*KCNJ11* Lys23Glu突变与瑞格列奈个体差异关联性的研究较多,且研究证实该突变和瑞格列奈反应性个体差异存在关联。He YY等^[18]的研究发现*KCNJ11* E23K(rs5219)基因多态性影响瑞格列奈治疗的有效率,K等

位基因携带者较EE纯合子患者对瑞格列奈更敏感。

2.3 T2DM易感基因

Yu M等^[19]开展的研究进一步证实了*KCNJ11* E23K (rs5219)基因多态性影响瑞格列奈的治疗反应性,并分析了T2DM易感基因*TCF7L2* rs290487多态性与瑞格列奈疗效的相关性。结果发现,*TCF7L2*第3内含子rs290487 TT基因型患者与C等位基因携带者相比,瑞格列奈治疗后空腹胰岛素、三酰甘油和低密度脂蛋白胆固醇水平降低更明显,治疗作用较强。

目前,全基因组关联研究(Genome-wide association studies, GWAS)已经筛选出大量的T2DM易感基因,这些基因的编码产物往往在T2DM的发病机制中具有一定作用,并可能进一步影响药物治疗过程^[20]。

*KCNQ1*基因位于11p15.5,约400 kb,在心、胰腺、肾和小肠等组织均有表达,组成离子通道,从而发挥各种生理功能^[20]。2008年,在日本开展的GWAS研究首次发现*KCNQ1*基因与T2DM发病的相关性^[21-22]。随后,Hu C等^[23]在中国人群中的研究证实了*KCNQ1* rs2237892、rs2237895、rs2237897与T2DM的相关性,并且可能与调节胰岛B细胞功能有关。瑞格列奈作用于胰岛B细胞,刺激胰岛素分泌发挥降糖作用,影响胰岛B细胞功能的基因多态性可能导致瑞格列奈疗效个体差异。Yu W等^[22]对T2DM的初诊患者开展的一项研究表明,经瑞格列奈治疗后*KCNQ1* rs2237892 TT纯合子患者与C等位基因携带者相比,前者餐后血糖、胰岛素抵抗指数均较低。基于有文献报道*KCNQ1*蛋白影响机体的胰岛素敏感性,*KCNQ1* rs2237892 TT纯合子改善胰岛素抵抗可能是瑞格列奈治疗后餐后血糖改善情况个体差异的部分原因^[21]。2012年,Dai XP等^[24]在中国开展的研究再次证实了上述结果,*KCNQ1*基因可能与胰岛素抵抗和胰岛B细胞功能有关,该基因多态性是瑞格列奈治疗反应性个体差异的部分原因。

神经分化因子1(Neurogenic differentiation 1, *NeuroD1*)又名B细胞E盒转录激活因子2(B cell E box activator of transcription 2, *BEAT2*)和配对盒4(Paired box 4, *PAX4*),是影响胰岛增殖和胰岛素分泌过程的重要转录因子,临床研究发现*NeuroD1/BEAT2* A45T (rs1801262)和*PAX4* R121W (rs114202595)基因多态性与T2DM易感性有关^[25-26]。我国学者研究发现,*NeuroD1/BEAT2* A45T (rs1801262)和*PAX4* R121W(rs114202595)基因多态性影响瑞格列奈的降糖作用,瑞格列奈降低携带*NeuroD1/BET42* T等位基因的患者空腹血糖和餐后血糖水平的作用较差,而降低携带*PAX4* R121W的RR基因型患者餐后血糖的作用较强^[26]。

*NOS1AP*基因定位于1q23.3,约299 kb,主要在脑、神经和心肌组织中表达,其多态性与心复极化、精神分裂症及T2DM易感性有关^[27-28]。Qin W等^[29]的研究以初

诊为T2DM的患者为研究对象,开展了一项为期24周的临床观察,结果发现*NOS1AP* rs10494366 TT基因型患者在未治疗前具有明显的胰岛素抵抗;瑞格列奈单药治疗24周后,TT基因型患者胰岛素抵抗改善最明显。这提示*NOS1AP* rs10494366基因多态性与瑞格列奈疗效个体差异有关,胰岛素抵抗机制可能是产生这种关联的重要环节。

*SLC30A8*基因编码离子通道锌转运蛋白成员8(Ion channel zinc transporter protein member 8, ZnT-8),负责将Zn²⁺从细胞质运送至细胞外或细胞囊泡(如胰岛素分泌颗粒),并且在胰岛B细胞合成、加工和分泌胰岛素过程中起重要作用^[30]。*SLC30A8* rs13266634 C>T基因多态性和*SLC30A8* rs16889462 G>A基因多态性与T2DM易感性相关^[31-32]。Huang Q等^[33]开展的一项临床研究发现,连续8周给予T2DM患者瑞格列奈3 mg/d单药治疗后,携带rs13266634 CT和TT基因型的患者与CC基因型患者相比,空腹血清胰岛素和餐后血清胰岛素水平升高更明显,瑞格列奈治疗反应性更好;此外,携带rs16889462 GA基因型的患者与GG基因型患者相比,瑞格列奈降低空腹血糖、餐后血糖和HbA_{1c}水平的作用更强。然而,Jiang F等^[34]开展的后续研究结果显示,rs13266634对瑞格列奈效果的影响并未得到证实。因此,*SLC30A8*基因多态性对瑞格列奈治疗反应性的影响尚存在争议,有待进一步研究探讨。

胰岛素样生长因子2结合蛋白2(Insulin-like growth factor 2 binding protein 2, *IGF2BP2*)是一种mRNA结合蛋白,可结合胰岛素样生长因子2(IGF-2)并调节IGF-2的翻译,在机体生长和胰岛素信号传导中起重要作用^[35]。研究已经证明*IGF2BP2*基因多态性影响I相胰岛素分泌,与T2DM易感性有关^[32]。Huang Q等^[36]的研究发现,*IGF2BP2* rs1470579 A/C和rs4402960 G/T基因多态性影响了中国T2DM患者瑞格列奈的治疗效果:*IGF2BP2* rs1470579 C等位基因携带者瑞格列奈治疗效果较好,主要表现为餐后血糖水平下降更明显;rs4402960 T等位基因携带者与GG基因型患者相比,前者餐后胰岛素水平升高更明显。目前的研究支持*IGF2BP2*基因多态性通过影响胰岛素分泌作用导致瑞格列奈疗效个体差异^[35-36]。

解偶联蛋白2(Uncoupling protein 2, *UCP2*)是线粒体载体转运蛋白,参与胰岛素分泌、干细胞分化、癌症和衰老等多种病理和生理过程。研究证实,*UCP2*缺失可导致氧化应激,进而出现葡萄糖刺激的胰岛素分泌受损,*UCP2*基因是T2DM易感基因^[37]。Wang S等^[38]的药物基因组学研究发现,*UCP2* rs659366 G/A基因多态性是*UCP2*启动子区域常见的变异,该基因多态性也与中国T2DM患者瑞格列奈的疗效变异有关,表现为瑞格列奈治疗后,携带A等位基因的T2DM患者的空腹血糖和

HbA_{1c}水平降低程度较小、瑞格列奈疗效较差。

烟酰胺磷酸核糖转移酶(Nicotinamide phosphoribosyltransferase, NAMPT)是烟酰胺转化为烟酰胺单核苷酸的限速酶,是烟酰胺合成中的重要中间体,具有调节胰岛B细胞分泌胰岛素的功能^[39]。Sheng FF等^[40]的研究评估了NAMPT rs11977021 C/T基因多态性对瑞格列奈单药治疗效果的影响,结果表明这种基因多态性影响瑞格列奈对空腹血糖、餐后血糖和HbA_{1c}水平的影响,表现为CT基因患者较CC、TT基因型患者改善程度小、疗效差。

3 结语

基因多态性是导致药物治疗结果个体差异的重要因素,药物体内过程和疗效个体差异的30%~90%受基因多态性影响。综上所述,瑞格列奈相关的药物基因组学研究主要集中于药物代谢和转运相关基因、药物作用靶点和受体的编码基因、T2DM易感基因等方面,其中KCNQ1、NeuroD1/BEAT2、PAX4、NOS1AP、SLC30A8、IGF2BP2、UCP2、NAMPT为代表的T2DM易感基因对瑞格列奈药效学的影响是目前研究的重点。T2DM易感基因可能通过影响胰岛B细胞的增殖、KATP和电压门控Ca²⁺通道的表达和活性以及胰岛素分泌,从而增加T2DM的易感性并影响药物治疗反应性。另一方面,CYP2C8、CYP3A4、SLCO1B1和MDR1等与药物代谢和转运有关的基因多态性可能影响瑞格列奈的AUC、C_{max}、半衰期和清除率等,间接影响药物疗效和安全性。由于研究对象的种群差异,基因多态性对药物作用的影响在不同人群中也存在差异,因此在开展药物基因组学研究时,应根据不同种族的等位基因频率来选择基因多态性位点,以期获得更大的临床应用价值。近几年,基因多态性研究方法不断发展,但将药物基因组学应用于临床治疗实践还有较多问题亟待解决。当前的研究很少有关于联合用药状态下药物相互作用与基因多态性关联的探讨,而临床实践中联合用药广泛,未来该领域的研究应引起研究者的足够重视。随着药物基因组学的发展,其研究成果转化为广泛的临床实践,个体化治疗糖尿病必将使更多的患者受益。

参考文献

- [1] Stumvoll M, Goldstein BJ, Haeften TW. Type 2 diabetes: principles of pathogenesis and therapy[J]. *Lancet*, 2005, 365(9467):1333-1346.
- [2] Nesher R, Cerasi E. Modeling phasic insulin release: immediate and time-dependent effects of glucose[J]. *Diabetes*, 2002, 51(Suppl 1):S53-S59.
- [3] Guardado-Mendoza R, Priolella A, Jimenez-Ceja LM, et al. The role of nateglinide and repaglinide, derivatives of meglitinide, in the treatment of type 2 diabetes mellitus [J]. *Arch Med Sci*, 2013, 9(5):936-943.

- [4] 宋金方, 赵懿清, 王涛, 等. 口服降糖药的药物基因组学研究进展[J]. *实用药物与临床*, 2015, 18(7):851-856.
- [5] Dorschner H, Brekardin E, Uhde I, et al. Stoichiometry of sulfonylurea-induced ATP-sensitive potassium channel closure[J]. *Mol Pharmacol*, 1999, 55(6):1060-1066.
- [6] Dornhorst A. Insulinotropic meglitinide analogues[J]. *Lancet*, 2001, 358(9294):1709-1716.
- [7] Bachmakov I, Glaeser H, Fromm MF, et al. Interaction of oral antidiabetic drugs with hepatic uptake transporters: focus on organic anion transporting polypeptides and organic cation transporter 1[J]. *Diabetes*, 2008, 57(6):1463-1469.
- [8] Nishizato Y, Ieiri I, Suzuki H, et al. Polymorphisms of OATP-C (SLC21A6) and OAT3 (SLC22A8) genes: consequences for pravastatin pharmacokinetics[J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2003, 73(6):554-565.
- [9] Niemi M, Backman JT, Kajosaari LI, et al. Polymorphic organic anion transporting polypeptide 1B1 is a major determinant of repaglinide pharmacokinetics[J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2005, 77(6):468-478.
- [10] Kalliokoski A, Neuvonen M, Neuvonen PJ, et al. Different effects of SLCO1B1 polymorphism on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of repaglinide and nateglinide[J]. *J Clin Pharmacol*, 2008, 48(3):311-321.
- [11] Kalliokoski A, Neuvonen M, Neuvonen PJ, et al. The effect of SLCO1B1 polymorphism on repaglinide pharmacokinetics persists over a wide dose range[J]. *Br J Clin Pharmacol*, 2008, 66(6):818-825.
- [12] Xiang Q, Cui YM, Zhao X, et al. The influence of MDR1 G2677T/a genetic polymorphisms on the pharmacokinetics of repaglinide in healthy Chinese volunteers[J]. *Pharmacology*, 2012, 89(1/2):105-110.
- [13] Guengerich FP. Cytochrome P₄₅₀3A4: regulation and role in drug metabolism[J]. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*, 1999, 39:1-17.
- [14] Niemi M, Leathart JB, Neuvonen M, et al. Polymorphism in CYP2C8 is associated with reduced plasma concentrations of repaglinide[J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2003, 74(4):380-387.
- [15] Bidstrup TB, Damkier P, Olsen AK, et al. The impact of CYP2C8 polymorphism and grapefruit juice on the pharmacokinetics of repaglinide[J]. *Br J Clin Pharmacol*, 2006, 61(1):49-57.
- [16] Ruzilawati AB, Gan SH. CYP3A4 genetic polymorphism influences repaglinide's pharmacokinetics[J]. *Pharmacology*, 2010, 85(6):357-364.
- [17] Qiu L, Na R, Xu R, et al. Quantitative assessment of the effect of KCNJ11 gene polymorphism on the risk of type 2 diabetes[J]. *Plos One*, 2014, 9(4):e93961.
- [18] He YY, Zhang R, Shao XY, et al. Association of KC-

- NJ11 and ABCC8 genetic polymorphisms with response to repaglinide in Chinese diabetic patients[J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2008, 29(8):983-989.
- [19] Yu M, Xu XJ, Yin JY, *et al.* KCNJ11 Lys23Glu and TCF7L2 rs290487 (C/T) polymorphisms affect therapeutic efficacy of repaglinide in Chinese patients with type 2 diabetes[J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2010, 87(3):330-335.
- [20] Unoki H, Takahashi A, Kawaguchi T, *et al.* SNPs in KCNQ1 are associated with susceptibility to type 2 diabetes in East Asian and European populations[J]. *Nat Genet*, 2008, 40(9):1098-1102.
- [21] Zhou X, Zhu J, Bao Z, *et al.* A variation in KCNQ1 gene is associated with repaglinide efficacy on insulin resistance in Chinese type 2 diabetes mellitus patients[J]. *Sci Rep*, 2016, doi: 10.1038/srep37293.
- [22] Yu W, Hu C, Zhang R, *et al.* Effects of KCNQ1 polymorphisms on the therapeutic efficacy of oral antidiabetic drugs in Chinese patients with type 2 diabetes[J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2011, 89(3): 437-442.
- [23] Hu C, Wang C, Zhang R, *et al.* Variations in KCNQ1 are associated with type 2 diabetes and beta cell function in a Chinese population[J]. *Diabetologia*, 2009, 52(7): 1322-1325.
- [24] Dai XP, Huang Q, Yin JY, *et al.* KCNQ1 gene polymorphisms are associated with the therapeutic efficacy of repaglinide in Chinese type 2 diabetic patients[J]. *Clin Exp Pharmacol Physiol*, 2012, 39(5):462-468.
- [25] Shimajiri Y, Sanke T, Furuta H, *et al.* A missense mutation of Pax4 gene (R121W) is associated with type 2 diabetes in Japanese[J]. *Diabetes*, 2001, 50(12):2864-2869.
- [26] Gong ZC, Huang Q, Dai XP, *et al.* NeuroD1 A45T and PAX4 R121W polymorphisms are associated with plasma glucose level of repaglinide monotherapy in Chinese patients with type 2 diabetes[J]. *Br J Clin Pharmacol*, 2012, 74(3): 501-509.
- [27] Chu AY, Coresh J, Arking DE, *et al.* NOS1AP variant associated with incidence of type 2 diabetes in calcium channel blocker users in the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study[J]. *Diabetologia*, 2010, 53(3):510-516.
- [28] Hu C, Wang C, Zhang R, *et al.* Association of genetic variants of NOS1AP with type 2 diabetes in a Chinese population[J]. *Diabetologia*, 2010, 53(2):290-298.
- [29] Qin W, Zhang R, Hu C, *et al.* A variation in NOS1AP gene is associated with repaglinide efficacy on insulin resistance in type 2 diabetes of Chinese[J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2010, 31(4):450-454.
- [30] Pearson E. Zinc transport and diabetes risk[J]. *Nat Genet*, 2014, 46(4):323-324.
- [31] Maruthur NM, Mitchell BD. Zinc-rs13266634 and the arrival of diabetes pharmacogenetics: the “zinc mystique” [J]. *Diabetes*, 2014, 63(5):1463-1464.
- [32] Wu Y, Li H, Loos RJ, *et al.* Common variants in CDKAL1, CDKN2A/B, IGF2BP2, SLC30A8, and HHEX/IDE genes are associated with type 2 diabetes and impaired fasting glucose in a Chinese Han population[J]. *Diabetes*, 2008, 57(10):2834-2842.
- [33] Huang Q, Yin JY, Dai XP, *et al.* Association analysis of SLC30A8 rs13266634 and rs16889462 polymorphisms with type 2 diabetes mellitus and repaglinide response in Chinese patients[J]. *Eur J Clin Pharmacol*, 2010, 66(12): 1207-1215.
- [34] Jiang F, Li Q, Hu C, *et al.* Association of a SLC30A8 genetic variant with monotherapy of repaglinide and rosiglitazone effect in newly diagnosed type 2 diabetes patients in China[J]. *Biomed Environ Sci*, 2012, 25(1):23-29.
- [35] Christiansen J, Kolte AM, Hansen T, *et al.* IGF2 mRNA-binding protein 2: biological function and putative role in type 2 diabetes[J]. *J Mol Endocrinol*, 2009, 43(5): 187-195.
- [36] Huang Q, Yin JY, Dai XP, *et al.* IGF2BP2 variations influence repaglinide response and risk of type 2 diabetes in Chinese population[J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2010, 31(6): 709-717.
- [37] Xu K, Zhang M, Cui D, *et al.* UCP2-866G/A and Ala55Val, and UCP3-55C/T polymorphisms in association with type 2 diabetes susceptibility: a meta-analysis study[J]. *Diabetologia*, 2011, 54(9):2315-2324.
- [38] Wang S, Se YM, Liu ZQ, *et al.* Effect of genetic polymorphism of UCP2-866 G/A on repaglinide response in Chinese patients with type 2 diabetes[J]. *Pharmazie*, 2012, 67(1):74-79.
- [39] Revollo JR, Korner A, Mills KF, *et al.* Nampt/PBEF/Visfatin regulates insulin secretion in beta cells as a systemic NAD biosynthetic enzyme[J]. *Cell Metabol*, 2007, 6(5): 363-375.
- [40] Sheng FF, Dai XP, Qu J, *et al.* NAMPT-3186C/T polymorphism affects repaglinide response in Chinese patients with type 2 diabetes mellitus[J]. *Clin Exp Pharmacol Physiol*, 2011, 38(8):550-554.

(收稿日期:2017-06-19 修回日期:2017-08-14)

(编辑:陶婷婷)