

钠-葡萄糖耦联转运体2抑制剂的药物基因组学研究进展^Δ

庄永如^{1,2*}, 宋金方^{1,2#}(1. 江南大学附属医院药学部, 江苏 无锡 214000; 2. 徐州医科大学药学院, 江苏 徐州 221000)

中图分类号 R977.1+5;R968 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2024)14-1790-05

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2024.14.21



摘要 钠-葡萄糖耦联转运体2抑制剂(SGLT2i)是一类新型口服降糖药物,广泛应用于2型糖尿病患者的降糖治疗,但由于患者的遗传背景差异,常导致药物治疗的反应性多样。本文通过综述SGLT2i的药物基因组学研究报道,发现*UGT1A9*、*UGT2B4*、*SLC5A2*、*ABCB1*、*PNPLA3*、*WFS1*基因变异可能影响SGLT2i的药代动力学以及SGLT2i在改善非酒精性脂肪性肝病、减重等方面的降糖外效应,但尚无足够的临床证据支持基因多态性影响SGLT2i的降糖疗效。

关键词 基因多态性;钠-葡萄糖耦联转运体2抑制剂;个体差异;药物基因组学;药代动力学;药效动力学

Study progress on pharmacogenomics of sodium-glucose linked transporter 2 inhibitors

ZHUANG Yongru^{1,2}, SONG Jinfang^{1,2} (1. Dept. of Pharmacy, the Affiliated Hospital of Jiangnan University, Jiangsu Wuxi 214000, China; 2. School of Pharmacy, Xuzhou Medical University, Jiangsu Xuzhou 221000, China)

ABSTRACT Sodium-glucose linked transporter 2 inhibitors (SGLT2i) are novel oral hypoglycaemic agents and are widely used for hypoglycemic therapy in patients with type 2 diabetes mellitus, but differences in the genetic backgrounds of patients often lead to variable responsiveness to drug therapy. By summarizing the pharmacogenomic studies of SGLT2i, the article found that the genetic variants of *UGT1A9*, *UGT2B4*, *SLC5A2*, *ABCB1*, *PNPLA3* and *WFS1* may influence the pharmacokinetics of SGLT2i and the external hypoglycemic effects of SGLT2i in improving non-alcoholic fatty liver disease, weight loss and so on, but there is no clinical evidence that genetic polymorphisms affect the hypoglycemic efficacy of SGLT2i.

KEYWORDS gene polymorphism; SGLT2i; individual differences; pharmacogenomics; pharmacokinetics; pharmacodynamics

2型糖尿病(type 2 diabetes mellitus, T2DM)是环境因素和遗传因素交互作用所致的多基因代谢性疾病,其患病人数占糖尿病患者的90%以上;2011—2021年我国糖尿病患者人数由0.9亿增加至1.4亿,增幅达55.5%^[1]。由此可见,糖尿病的防治已成为重大的卫生健康问题。

钠-葡萄糖耦联转运体2(sodium-glucose linked transporter 2, SGLT2)抑制剂(SGLT inhibitors, SGLT2i)是一类以达格列净为代表的新型口服降糖药物,其除具有降糖作用外还具有良好的减重和心肾保护效应^[2-4]。然而不同个体有不同的基因,对SGLT2i治疗作用的反应并不一致,在临床药效动力学和药代动力学方面均存在显著的个体差异^[5-6]。本文通过综述影响SGLT2i的药物基因组学研究报道,揭示基因多态性对SGLT2i临床

药效动力学和药代动力学的影响及机制,以期期为SGLT2i的个体化用药提供依据。

1 SGLT2与SGLT2i的概述

1.1 SGLT2的生物学功能

SGLT2由16号染色体上的*SLC5A2*基因编码,其失活突变会导致家族性肾性糖尿病^[7]。SGLT2主要表达于肾脏近曲小管,负责重吸收原尿中90%的葡萄糖^[8-9]。与非糖尿病人群相比,T2DM患者肾小管中SGLT2的表达增强,肾糖阈升高,导致葡萄糖的排出减少,从而促进高血糖的进展^[8];而持续的高血糖状态又可以反过来增强SGLT2的表达,形成恶性循环^[10]。因此,降低SGLT2在肾脏的表达或抑制其功能是防治T2DM的重要思路。

1.2 SGLT2i的临床应用

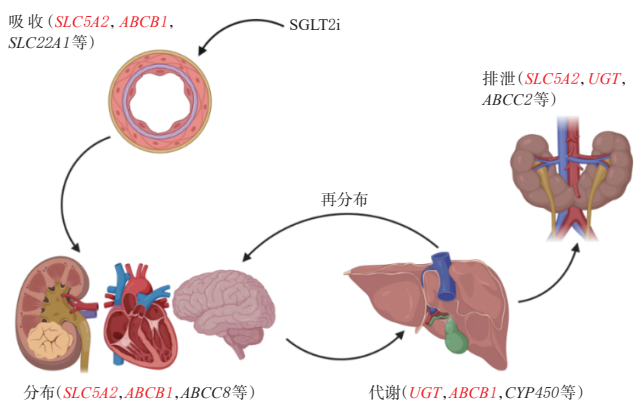
SGLT2i是通过选择性抑制肾小管上皮细胞中SGLT2表达,来发挥不依赖于患者胰岛内分泌功能的降糖效应,此外SGLT2i还具有较广泛的降糖外效应,如减重、降低心血管疾病风险和保护肾脏等。SGLT2i口服给药后经胃肠道吸收进入血液循环,而后分布到肾脏、

Δ 基金项目 国家自然科学基金项目(No.82204536);无锡市第二届“双百”中青年医疗卫生拔尖人才计划(No.HB2023064)

* 第一作者 硕士研究生。研究方向:临床药学。E-mail: 30311121037@stu.xzhu.edu.cn

通信作者 副主任药师,硕士生导师,博士。研究方向:临床药学、药物基因组学与个体化给药。E-mail: jinfangsong@jiangnan.edu.cn

心脏等组织器官,经肝脏代谢后由肾脏排出体外^[11-13](图1)。目前常用的SGLT2i包括恩格列净、达格列净、卡格列净、艾托格列净和恒格列净,其促进尿葡萄糖排泄作用显著,临床降糖作用较强,但不同的SGLT2i在用法用量、药代动力学参数等方面存在一定差异,具体见表1^[11-12]。此外,临床研究显示,SGLT2i还对多个代谢参数(如体重、血脂、血压、尿酸等)具有改善作用^[13]。在心血管获益方面,一项大型临床试验的结果显示,SGLT2i对合并心血管疾病或心血管高危风险的T2DM患者具有显著的心血管保护作用,并能有效减缓慢性肾脏病的发生和进展^[14]。目前,SGLT2i是指南推荐的T2DM合并心血管疾病和慢性肾脏病的标准治疗药物之一。



红色基因:已有文献报道可能影响SGLT2i的药代动力学的基因;
黑色基因:该环节涉及的经典基因。

图1 SGLT2i的体内药代动力学过程及涉及的基因

表1 不同SGLT2i的用法用量、药代动力学参数及用药建议

药物名称	生物利用度/%	达峰时间/h	血浆蛋白结合率/%	清除半衰期/h	代谢酶	主要排泄途径(排泄率)	24h尿糖排泄量	体重变化/kg	起始剂量(mg,qd)	最高剂量(mg,qd)
达格列净	78	2.0	91.0	12.9	UGT1A9	粪便(21%)、尿液(75%)	70 g	-1.82	5	10
恩格列净	78	1.5	86.2	12.4	UGT1A3/UGT1A8/UGT1A9/UGT2B7	粪便(41.2%)、尿液(54.4%)	约64 g(10 mg/d);约78 g(25 mg/d)	-1.92	10	25
卡格列净	65	1.0~2.0	99.0	10.6~13.1	UGT1A9/UGT2B4/CYP3A4	粪便(51.7%)、尿液(33.0%)	约100 g	-1.83	100	300
艾托格列净	100	1.0	93.6	16.6	UGT1A9/UGT2B7/CYP3A4	粪便(40.9%)、尿液(50.2%)	-	-1.80	5	15
恒格列净	-	1.5~2.0	94.5~95.9	9.1~14.0	UGT2B4/UGT1A9/UGT1A3/UGT1A6	粪便(50.0%)、尿液(30.1%)	约95.4 g(5 mg/d);约98 g(10 mg/d)	-1.30~1.50	5	10

—:无相应数据;UGT:尿苷二磷酸葡萄糖醛酸基转移酶;CYP:细胞色素P450。

表2 影响SGLT2i临床药效动力学及药代动力学的基因

基因	编码蛋白	基因位点	SGLT2i药理学相关的遗传生物标志物	研究结果及意义	遗传生物标志物的其他作用*	参考文献
UGT1A9	UGT1A9	rs72551330	rs72551330(T>C)	UGT1A9*3基因携带者的卡格列净AUC较小,临床应考虑增加剂量	与吗替麦考酚酯不良反应个体差异及磺吡酮的清除率差异相关	4,15
UGT2B4	UGT2B4	rs1080755	rs1080755(A>G)	UGT2B4*2基因携带者的卡格列净AUC较大,临床应考虑减少剂量	-	4
SLC5A2	SGLT2	rs9924771,rs11646054,rs3116149,rs9934336,rs3813008,rs3116150	rs3116149(G>A)	SLC5A2 rs3116149 A等位基因携带者接受10 mg或25 mg恩格列净治疗后空腹血糖的改善不明显,临床应考虑增加剂量或联合使用其他降糖药物	-	20
ABCB1	P-糖蛋白	rs1128503,rs2032582,rs1045642	rs1045642(T>C)	ABCB1 rs1045642 TT基因携带者服用达格列净后的药峰浓度和AUC较大,临床应酌情减量	与他克莫司、双氯西林、维拉帕米、辛伐他汀等药物的治疗反应及清除率有关	22
PNPLA3	甘油三酯脂肪酶	rs738409	rs738409(C>G)	PNPLA3 rs738409 G等位基因携带者服用达格列净后肝功能改善不明显,提示该位点的遗传变异可能影响达格列净的降糖外效应,携带G等位基因的非酒精性脂肪性肝病患者治疗需要联合ω-3脂肪酸等药物	与环磷酰胺、柔红霉素、长春新碱等药物的肝毒性增加有关	6
WFS1	Wolframin蛋白	rs10010131	rs10010131(G>A)	WFS1 rs10010131 A等位基因携带者接受达格列净治疗后减重效果更明显,每增加一个A等位基因可使体重额外减少2.4 kg,携带A等位基因的糖尿病合并肥胖患者可以考虑把达格列净作为优选药物,并监护体重变化,必要时减少剂量	-	5

a:信息来源于PharmGKB数据库;UGT:尿苷二磷酸葡萄糖醛酸基转移酶;—:无相应数据;AUC:药时曲线下面积。

2 基因多态性对SGLT2i临床药效动力学和药代动力学的影响

药物基因组学主要研究基因多态性与药物的临床药效动力学和药代动力学之间的关系,基因多态性影响药物的体内过程和临床疗效的物质基础,这是基因的遗传变异导致编码蛋白的表达水平和/或功能差异造成的。影响SGLT2i临床药效动力学及药代动力学的基因见表2。

2.1 UGT基因家族

SGLT2i可由多个UGT同工酶代谢,这些同工酶具有高度的多态性,可导致底物药物的临床药效动力学和药代动力学出现较大的个体差异^[12]。Francke等^[2]在体外通过对12个重组人UGT亚型的研究发现,UGT1A9和UGT2B4是将卡格列净分别代谢为M7和M5的主要代谢酶,且该酶编码基因的多态性可以影响卡格列净的药代动力学过程。该研究结果还显示,与UGT1A9*3等位基因携带者相比,UGT1A9*1/*1基因携带者的卡格列净药时曲线下面积(area under the drug concentration time curve, AUC)增加了45%;83例UGT2B4*1/*1、45例UGT2B4*1/*2、6例UGT2B4*2/*2基因携带者的卡格列净AUC分别为7 079.5、7 376.9、8 385.1 ng·h/mL;与UGT1A9*1/*1基因携带者相比,UGT2B4*2/*2基因携带者的卡格列净AUC增加了18%,而UGT2B4*1/*2基因携带者的卡格列净AUC差异无统计学意义。该研究通过分析代谢物浓度发现,与UGT1A9*1/*1基因携带者相比,UGT1A9*1/*3基因携带者服用卡格列净后所产生的

代谢物M7占比降低了36%,而另一代谢物M5占比升高了35%,表明UGT1A9活性的降低在减少代谢物M7产生的同时,代偿性导致了另一代谢途径增强,将更多的药物代谢为M5。该研究还发现,与UGT2B4*1/*1基因携带者相比,UGT2B4*1/*2、UGT2B4*2/*2基因携带者的卡格列净AUC差异较大,M7和M5的占比均较低,可见UGT2B4*2等位基因对卡格列净的药代动力学参数具有重要影响。

另一项以1616名受试者的临床数据建立的卡格列净群体药代动力学模型显示,UGT1A9*3等位基因携带者($n=21$)的AUC的中位数高于不携带该等位基因的受试者($n=700$)(OR=1.26,95%CI为1.08~1.44),但调整了性别、年龄、体重和肾功能等协变量后,UGT1A9*3等位基因对卡格列净的药代动力学影响不显著^[15]。总之,UGT基因家族的多态性可能影响SGLT2i的体内过程,但由于代偿效应的存在,个体差异不明显。

2.2 SLC5A2

SLC5A2基因负责编码SGLT2,而SGLT2主要存在于肾脏近曲小管S1和S2节段,研究证实SLC5A2的一些罕见突变会影响家族性肾性糖尿病的易感性^[16]。除肾脏外,SGLT2还表达于分泌胰高血糖素的 α 细胞中,抑制 α 细胞中的SGLT2可以促发胰高血糖素的释放^[17]。在一项临床研究发现,SLC5A2 rs9934336位点的突变与非糖尿病患者葡萄糖稳态调节存在关联,这可能有助于进一步开展SGLT2i的药物基因组学研究^[18]。Ordelleheide等^[19]分析了SLC5A2基因的常见遗传变异对胰高血糖素浓度和血糖水平的影响,但尚未发现SLC5A2基因多态性在调节空腹胰高血糖素释放或血糖水平中具有显著临床意义。

目前,仅有一项关于SLC5A2基因常见突变对T2DM易感性及SGLT2i药效影响的临床研究^[20]。该研究为一项横断面研究,共纳入2229名非糖尿病患者和以安慰剂为对照的Ⅲ期临床试验的979名糖尿病患者,对rs9924771(G>A)、rs11646054(G>C)、rs3116149(G>A)、rs9934336(G>A)、rs3813008(G>A)、rs3116150(G>A)6个单核苷酸多态性(single nucleotide polymorphism, SNP)进行基因分型,发现rs3116150 A等位基因与非糖尿病患者的空腹血糖水平、血葡萄糖浓度AUC的增大以及收缩压的升高有关。此外,根据不同研究目的,每天给予糖尿病患者10 mg或25 mg恩格列净进行治疗,治疗24周后发现患者的收缩压变化与SLC5A2 rs3116150、rs3116149、rs11646054的多态性具有相关性,rs3116149 A等位基因携带者接受10 mg或25 mg恩格列净治疗后空腹血糖的改善不明显,未发现其他的SNP对恩格列净的临床疗效有影响^[20]。该研究从机制层面进行分析,发现SGLT1的代偿性激活部分补偿了SGLT2突变后的功能变化,是SLC5A2基因多态性对药物效应影响较小的可能原因。尿糖是评估SLC5A2遗传变异对临床疗效影响的最敏感指标,值得注意的

是,该研究并未检测尿糖情况,导致研究结果存在一定的局限性。此外,该研究的结果是恩格列净独有的效应,或是SGLT2i的类效应,这还有待进一步探索。目前,尚未有充分的临床证据证实SGLT2的编码基因SLC5A2的遗传变异对SGLT2i的降糖效应可产生具有显著临床意义的影响。

2.3 ABCB1

ABCB1基因位于染色体7q21.12上,其编码产物P-糖蛋白也被称为多重耐药蛋白1,表达于肠、胰腺、胆管、血脑屏障、肾组织等,发挥外排功能,其底物包括类固醇激素、胆固醇、磷脂质等内源性分子和多种治疗药物(如阿霉素和达格列净等)^[21]。

由于P-糖蛋白在体内分布广泛且在药物的吸收、分布、代谢及排泄过程中都发挥着重要的作用,ABCB1的SNP可能会影响某些药物的血药浓度和组织分布。在已发现的SNP中,研究较多的是ABCB1第12号外显子C1236T(rs1128503)、第21号外显子G2677T/A(rs2032582)和第26号外显子C3435T(rs1045642)^[22]。一项在韩国开展的研究探索了ABCB1基因多态性对西格列汀和达格列净的药代动力学的影响,结果显示,在健康受试者中ABCB1的SNP并不会显著影响西格列汀和达格列净的药代动力学参数,但是与CT型和CC型相比,rs1045642 TT型受试者服用达格列净后的药峰浓度和AUC较大,提示达格列净在TT型受试者中表现出更多的药物暴露^[23]。值得注意的是,该研究存在一些局限性:首先,大多数药物以多种方式代谢,虽然达格列净主要由UGT1A9代谢,但其他酶(如细胞色素家族)也参与其消除过程^[24]。这些额外的代谢消除途径可能是干扰分析P-糖蛋白与达格列净药代动力学参数之间关系的混杂因素。其次,P-糖蛋白的表达与种族、性别、个人生活史等因素有关^[25],该研究未涉及其他种族人群,且未根据性别、生活史等进行分层分析。

2.4 PNPLA3

在T2DM中,非酒精性脂肪性肝病(non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD)的患病率约为75%^[26],SGLT2i在改善此类患者的肝功能方面具有积极作用^[27]。Kahl等^[28]研究发现,使用恩格列净治疗T2DM合并NAFLD患者,可有效减少其肝脏脂肪含量,提升脂联素水平。PNPLA3基因属于人类的Patatin样磷脂酶域(Patatin-like phospholipase domain containing, PNPLA)家族成员,该家族基因编码蛋白在氮端含有高度保守的Patatin结构域Gly-X-Ser-X-Gly。PNPLA3基因位于染色体的22q13.31位点上,其主要在肝脏和脂肪组织中表达,介导甘油三酯的水解,相关研究已证实PNPLA3的遗传多态性为脂肪性肝炎的危险因素^[29]。

一项为期12周的达格列净联合 ω -3脂肪酸治疗T2DM合并NAFLD患者的随机对照临床试验结果显示,与基线相比,达格列净和 ω -3脂肪酸联合治疗以及达格列净单药治疗均能有效减少患者肝脏脂肪^[6]。然而,

考虑到 *PNPLA3* rs738409(C>G)(I148M)遗传多态性与肝脏脂肪蓄积及脂肪性肝炎发生风险的增加有关,因此该研究组将 *PNPLA3* CC型患者($n=47$)与 *PNPLA3* CG($n=30$)、*PNPLA3* GG($n=3$)型患者的临床疗效进行对比分析。结果发现,达格列净联合 ω -3脂肪酸治疗后,*PNPLA3* G等位基因携带者与CC型基因携带者相比,基于磁共振成像的质子密度脂肪分数测量的肝甘油三酯水平降低更明显,然而达格列净单药治疗时却观察到了相反的结果。因此,*PNPLA3*基因多态性对SGLT2i临床疗效的影响尚需要更多的临床验证,其分子机制也需要进一步探讨。

2.5 WFSI

WFSI 含有8个外显子,编码的Wolframin蛋白是一种广泛表达的内质网膜糖蛋白,与膜运输、蛋白加工和胰岛 β 细胞的抑制凋亡机制有关,其内含子区域rs10010131位点的研究较多^[30]。*WFSI*基因突变所致的Wolfram综合征是一种罕见的常染色体隐性遗传病,以糖尿病、视神经萎缩、尿崩症和耳聋为特征^[31]。敲除*WFSI*基因后,人和小鼠的胰岛 β 细胞的内质网应激增强、凋亡增加,导致胰岛 β 细胞功能障碍和数量减少^[32-33]。临床研究发现,*WFSI* rs10010131 G等位基因与胰岛素分泌受损及糖尿病风险增加相关,而*WFSI* rs10010131 A等位基因对T2DM发生和进展具有保护作用^[34-35]。达格列净可通过增加尿糖排出以减少体内能量蓄积,从而减轻体重。一项以肥胖的非糖尿病人群为对象的研究发现,达格列净周制剂的减重效果与*WFSI* rs10010131基因多态性有关,每增加一个A等位基因可使体重额外减少2.4 kg^[5]。然而,*WFSI* rs10010131 A等位基因对SGLT2i减重效果的影响仍需进一步探索:一方面,*WFSI*基因多态性影响达格列净减重疗效的分子机制尚未阐明;另一方面,*WFSI* rs10010131基因多态性对其他SGLT2i减重效果是否有类似的影响也需要开展更多的药物基因组学验证。

3 总结与展望

本文综述了影响SGLT2i的临床药效动力学和药代动力学的基因多态性及其功能特征的相关研究,发现 *UGT1A9*、*UGT2B4*、*SLC5A2*、*ABCB1*、*PNPLA3*、*WFSI*基因变异可能影响SGLT2i的药代动力学以及SGLT2i在改善NAFLD、减重等方面的降糖外效应,但尚无足够的临床证据支持基因多态性影响SGLT2i的降糖疗效。

值得注意的是,现有药物基因组学研究的可靠性很大程度上受样本量、种族、统计处理等多个因素的影响。此外,药物治疗反应性的个体差异很难用单个SNP或单个基因的多态性解释,往往是多个遗传因素与生理、环境因素的叠加表现。因此,为了推动药物基因组学的研究成果应用于临床实践,有待于更多研究者协作在不同人群中进行验证与重现,甚至需要药物基因组学与人工智能、公共卫生和流行病学、病理生理学等多学科的交叉研究。笔者认为,全基因组关联研究或者相关基因的

高通量测序技术已成为研究药物治疗个体差异的重要手段,可为开展大规模临床研究提供条件。

参考文献

- [1] IDF. Diabetes atlas 10th ed: 2021[EB/OL]. [2024-01-20]. https://diabetesatlas.org/idfawp/resource-files/2021/07/IDF_Atlas_10th_Edition_2021.pdf.
- [2] FRANCKE S, MAMIDI R N, SOLANKI B, et al. *In vitro* metabolism of canagliflozin in human liver, kidney, intestine microsomes, and recombinant uridine diphosphate glucuronosyltransferases (UGT) and the effect of genetic variability of UGT enzymes on the pharmacokinetics of canagliflozin in humans[J]. *J Clin Pharmacol*, 2015, 55(9): 1061-1072.
- [3] PEREIRA M J, LUNDKVIST P, KAMBLE P G, et al. A randomized controlled trial of dapagliflozin plus once-weekly exenatide versus placebo in individuals with obesity and without diabetes: metabolic effects and markers associated with bodyweight loss[J]. *Diabetes Ther*, 2018, 9(4): 1511-1532.
- [4] ERIKSSON J W, LUNDKVIST P, JANSSON P A, et al. Effects of dapagliflozin and n-3 carboxylic acids on non-alcoholic fatty liver disease in people with type 2 diabetes: a double-blind randomised placebo-controlled study[J]. *Diabetologia*, 2018, 61(9): 1923-1934.
- [5] HEERSPINK H J L, SJÖSTRÖM C D, INZUCCHI S E, et al. Reduction in albuminuria with dapagliflozin cannot be predicted by baseline clinical characteristics or changes in most other risk markers[J]. *Diabetes Obes Metab*, 2019, 21(3): 720-725.
- [6] PETRYKIV S I, LAVERMAN G D, ZEEUW D D, et al. The albuminuria-lowering response to dapagliflozin is variable and reproducible among individual patients[J]. *Diabetes Obes Metab*, 2017, 19(10): 1363-1370.
- [7] XIE L D, HAN J, CHENG Z F, et al. Efficacy and safety of bexagliflozin compared with dapagliflozin as an adjunct to metformin in Chinese patients with type 2 diabetes mellitus: a 24-week, randomized, double-blind, active-controlled, phase 3 trial[J]. *J Diabetes*, 2024, 16(4): e13526.
- [8] SALAH H M, AL'AREF S J, KHAN M S, et al. Effects of sodium-glucose cotransporter 1 and 2 inhibitors on cardiovascular and kidney outcomes in type 2 diabetes: a meta-analysis update[J]. *Am Heart J*, 2021, 233: 86-91.
- [9] HAN L, QU Q H, AYDIN D, et al. Structure and mechanism of the SGLT family of glucose transporters[J]. *Nature*, 2022, 601(7892): 274-279.
- [10] ZHAO T, YANG S B, CHEN G H, et al. Dietary glucose increases glucose absorption and lipid deposition via SGLT1/2 signaling and acetylated ChREBP in the intestine and isolated intestinal epithelial cells of yellow catfish [J]. *J Nutr*, 2020, 150(7): 1790-1798.
- [11] MILLER E M. Elements for success in managing type 2

- diabetes with SGLT-2 inhibitors; overview of the efficacy and safety of SGLT-2 inhibitors in type 2 diabetes mellitus [J]. *J Fam Pract*, 2017, 66(Suppl. 2):S5-S12.
- [12] LU J M, FU L J, LI Y, et al. Henagliflozin monotherapy in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on diet and exercise: a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial[J]. *Diabetes Obes Metab*, 2021, 23(5):1111-1120.
- [13] SZEKERES Z, TOTTH K, SZABADOS E. The effects of SGLT2 inhibitors on lipid metabolism[J]. *Metabolites*, 2021, 11(2):87.
- [14] NEAL B, PERKOVIC V, MAHAFFEY K W, et al. Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes[J]. *N Engl J Med*, 2017, 377(7):644-657.
- [15] HOEBEN E, WINTER W D, NEYENS M, et al. Population pharmacokinetic modeling of canagliflozin in healthy volunteers and patients with type 2 diabetes mellitus[J]. *Clin Pharmacokinet*, 2016, 55(2):209-223.
- [16] CALADO J, LOEFFLER J, SAKALLIOGLU O, et al. Familial renal glucosuria: SLC5A2 mutation analysis and evidence of salt-wasting[J]. *Kidney Int*, 2006, 69(5):852-855.
- [17] BONNER C, KERR-CONTE J, GMYR V, et al. Inhibition of the glucose transporter SGLT2 with dapagliflozin in pancreatic alpha cells triggers glucagon secretion[J]. *Nat Med*, 2015, 21(5):512-517.
- [18] ENIGK U, BREITFELD J, SCHLEINIZ D, et al. Role of genetic variation in the human sodium-glucose cotransporter 2 gene (SGLT2) in glucose homeostasis[J]. *Pharmacogenomics*, 2011, 12(8):1119-1126.
- [19] ORDELHEIDE A M, BÖHM A, KEMPE-TEUFEL D, et al. Common variation in the sodium/glucose cotransporter 2 gene SLC5A2 does neither affect fasting nor glucose-suppressed plasma glucagon concentrations[J]. *PLoS One*, 2017, 12(5):e0177148.
- [20] ZIMDAHL H, HAUPT A, BRENDEL M, et al. Influence of common polymorphisms in the SLC5A2 gene on metabolic traits in subjects at increased risk of diabetes and on response to empagliflozin treatment in patients with diabetes[J]. *Pharmacogenet Genomics*, 2017, 27(4):135-142.
- [21] HODGES L M, MARKOVA S M, CHINN L W, et al. Very important pharmacogene summary: ABCB1 (MDR1, P-glycoprotein) [J]. *Pharmacogenet Genomics*, 2011, 21(3):152-161.
- [22] FANG X Y, MIAO R Y, WEI J H, et al. Advances in multi-omics study of biomarkers of glycolipid metabolism disorder[J]. *Comput Struct Biotechnol J*, 2022, 20: 5935-5951.
- [23] HWANG J G, JEONG S I, KIM Y K, et al. Common ABCB1 SNP, C3435T could affect systemic exposure of dapagliflozin in healthy subject[J]. *Transl Clin Pharmacol*, 2022, 30(4):212-225.
- [24] OBERMEIER M, YAO M, KHANNA A, et al. *In vitro* characterization and pharmacokinetics of dapagliflozin (BMS-512148), a potent sodium-glucose cotransporter type II inhibitor, in animals and humans[J]. *Drug Metab Dispos*, 2010, 38(3):405-414.
- [25] MUDERRISOGLU A, BABA OGLU E, KORKMAZ E T, et al. Effects of genetic polymorphisms of drug transporter ABCB1 (MDR1) and cytochrome P450 enzymes CYP2A6, CYP2B6 on nicotine addiction and smoking cessation[J]. *Front Genet*, 2020, 11:571997.
- [26] ADAMS L A, ANSTEE Q M, TILG H, et al. Non-alcoholic fatty liver disease and its relationship with cardiovascular disease and other extrahepatic diseases[J]. *Gut*, 2017, 66(6):1138-1153.
- [27] SUMIDA Y, SEKO Y, YONEDA M, et al. Novel antidiabetic medications for non-alcoholic fatty liver disease with type 2 diabetes mellitus[J]. *Hepatol Res*, 2017, 47(4):266-280.
- [28] KAHL S, GANCHEVA S, STRAßBURGER K, et al. Empagliflozin effectively lowers liver fat content in well-controlled type 2 diabetes: a randomized, double-blind, phase 4, placebo-controlled trial[J]. *Diabetes Care*, 2020, 43(2):298-305.
- [29] MITSCHKE M A, HOBBS H H, COHEN J C. Patatin-like phospholipase domain-containing protein 3 promotes transfer of essential fatty acids from triglycerides to phospholipids in hepatic lipid droplets[J]. *J Biol Chem*, 2018, 293(24):9232.
- [30] TAKEI D, ISHIHARA H, YAMAGUCHI S, et al. WFS1 protein modulates the free Ca²⁺ concentration in the endoplasmic reticulum[J]. *FEBS Lett*, 2006, 580(24):5635-5640.
- [31] Online Mendelian Inheritance in Man. Wolfram syndrome 1 (WFS1): diabetes insipidus and diabetes mellitus with optic atrophy and deafness (DIDMOAD) [EB/OL]. [2024-01-20]. <https://www.omim.org/entry/222300.%20Accessed%2023%20Aug%202017>.
- [32] YAMADA T, ISHIHARA H, TAMURA A, et al. WFS1-deficiency increases endoplasmic reticulum stress, impairs cell cycle progression and triggers the apoptotic pathway specifically in pancreatic beta-cells[J]. *Hum Mol Genet*, 2006, 15(10):1600-1609.
- [33] HU R, CHEN X Y, SU Q, et al. ISR inhibition reverses pancreatic β-cell failure in Wolfram syndrome models[J]. *Cell Death Differ*, 2024, 31(3):322-334.
- [34] NÁDASDI Á, GÁL V, MASSZI T, et al. Combined effect of pancreatic lipid content and gene variants (TCF7L2, WFS1 and 11BHSD1) on B-cell function in middle aged women in a post hoc analysis[J]. *Diabetol Metab Syndr*, 2022, 14(1):106.
- [35] ZHANG Y Q, HAN S, LIU C C, et al. THADA inhibition in mice protects against type 2 diabetes mellitus by improving pancreatic β-cell function and preserving β-cell mass[J]. *Nat Commun*, 2023, 14(1):1020.

(收稿日期:2024-02-20 修回日期:2024-06-25)

(编辑:邹丽娟)