

doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2020.07.025

View this article at: http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.2095-6959.2020.07.025

SLC47A1 基因型在预测二甲双胍治疗 2 型糖尿病疗效中的应用

张文¹, 栾家杰¹, 刘俊¹, 许慧芳¹, 杨魁¹, 赵咏莉², 高家林²

(皖南医学院弋矶山医院 1. 药学部; 2. 内分泌科, 安徽 芜湖 241001)

[摘要] 目的: 分析SLC47A1(rs2289669)基因型在预测二甲双胍治疗2型糖尿病(type 2 diabetes mellitus, T2DM)疗效中的价值。方法: 回顾性采集2019年4月至2020年1月收治二甲双胍治疗的191例T2DM患者的临床资料, 采用原位杂交荧光染色分析技术检测接受二甲双胍治疗T2DM患者SLC47A1基因型分布, 并按基因型分组, 分析不同基因型T2DM一般资料、血糖控制情况的差异; 按二甲双胍降糖疗效分组, 比较不同血糖控制效果T2DM患者SLC47A1基因型分布差异, 分析T2DM二甲双胍治疗效果与SLC47A1基因型的关系。结果: 191例T2DM患者SLC47A1基因型中A, G等位基因频率分别为43.46%和56.54%, 满足Hardy-Weinberg遗传平衡定律($P>0.05$); 不同SLC47A1基因型T2DM患者空腹血糖(fasting plasma glucose, FPG)、餐后2 h血糖(2-hour postprandial blood glucose, 2hPG)、糖化血红蛋白(HbA1c)、空腹C肽(c-peptide, C0)、餐后2 h C肽(2-hour postprandial c-peptide, C2)比较差异有统计学意义($P<0.05$), 3组FPG, 2hPG, HbA1c基因型的比较: AA型<GA型<GG型($P<0.05$); C0、C2比较: AA型>GA型>GG型($P<0.05$); 达标组携带AA, GA基因型比例高于未达标组, 携带GG型基因型所占比例低于未达标组($P<0.05$); 携带AA型对T2DM二甲双胍治疗效果影响较大[Exp(β) = 2.259, $P<0.05$]。结论: SLC47A1基因型分布影响T2DM患者二甲双胍治疗效果, 携带AA基因型患者较携带GA, GG基因型患者可获取更好的血糖控制效果。

[关键词] 2型糖尿病; SLC47A1; 基因型; 二甲双胍; 疗效

Application of SLC47A1 genotype in predicting the curative effect of metformin on type 2 diabetes mellitus

ZHANG Wen¹, LUAN Jiajie¹, LIU Jun¹, XU Huifang¹, YANG Kui¹, ZHAO Yongli², GAO Jialin²

(1. Department of Pharmacy, 2. Department of Endocrinology, Yijishan Hospital of Wannan Medical College, Wuhu, Anhui 241001, China)

Abstract **Objective:** To analyze the value of SLC47A1(rs2289669) genotype in predicting the curative effect of metformin on type 2 diabetes mellitus (T2DM). **Methods:** A retrospective study was conducted. The clinical data of 191

收稿日期 (Date of reception): 2020-04-14

通信作者 (Corresponding author): 栾家杰, Email: luanjiajie757@163.com

基金项目 (Foundation item): 安徽省科技攻关计划项目 (1604a0802097); 皖南医学院弋矶山医院管理与服务创新项目 (CX2019023); 皖南医学院中青年科研基金 (WKS2019F03)。This work was supported by the Anhui Science and Technology Project (1604a0802097), Innovation Project of Management and Service of Yijishan Hospital of Wannan Medical College (CX2019023), and the Young and Middle-aged Research Fund of Wannan Medical College (WKS2019F03), China.

patients with T2DM treated with metformin in the hospital between April 2019 and January 2020 were collected. In situ hybridization fluorescence staining was used to detect the SLC47A1 genotype distribution in patients with T2DM treated with metformin. The patients were grouped according to the genotype, and the general data and blood glucose control of patients with different genotypes of T2DM were reviewed. Then, the patients were grouped according to the hypoglycemic effect of metformin. The distribution of SLC47A1 genotypes in patients with different blood glucose control effects was compared. The relationship between the curative effect of metformin on T2DM and SLC47A1 genotype was analyzed. **Results:** Among the SLC47A1 genotypes, the A and G allele frequencies in the 191 patients with T2DM were 43.46% and 56.54%, respectively, which met the Hardy-Weinberg equilibrium ($P>0.05$). There were statistically significant differences in fasting blood glucose (FPG), 2-hour postprandial blood glucose (2hPG), glycated hemoglobin (HbA1c), fasting C peptide (C0), and 2-hour postprandial C peptide (C2) in patients with different SLC47A1 genotypes of T2DM ($P<0.05$). The order of FPG, 2hPG and HbA1c in the 3 genotype groups from low to high was as follows: AA type, GA type, GG type ($P<0.05$). The order of C0 and C2 in the 3 genotype groups from high to low was as follows: AA type, GA type, GG type ($P<0.05$). The proportions of patients carrying AA and GA genotypes in the standard group were higher than those in the substandard group, and the proportion of patients carrying GG genotype was lower than that in the substandard group ($P<0.05$). The effect of carrying AA type on the curative effect of metformin on T2DM was greater [$\text{Exp}(\beta) = 2.259, P<0.05$]. **Conclusion:** The distribution of SLC47A1 genotype affects the curative effect of metformin on T2DM. Effect of blood glucose control effect in patients with AA genotype is better than that with GA and GG genotypes.

Keywords type 2 diabetes mellitus; SLC47A1; genotype; metformin; curative effect

自二甲双胍上市以来, 被大多数指南推荐成为 2 型糖尿病 (type 2 diabetes mellitus, T2DM) 一线治疗药物, 成为继磺脲类药物外, 应用最广泛的口服降糖药物^[1]。已被证实可增加周围组织对胰岛素敏感性, 抑制肝脏糖原异生, 限制肠壁细胞葡萄糖摄取, 在控制血糖的同时可有效预防血管并发症, 尤其适用于单用饮食控制不佳及肥胖患者, 可单药或与其他口服降糖药物及胰岛素联合应用, 降糖效果优于其他口服降糖药物^[2]。在分子水平, 二甲双胍主要通过直接抑制线粒体呼吸链, 改变细胞内三磷酸腺苷 (adenosine triphosphate, ATP)/腺嘌呤核糖核苷酸 (adenosine monophosphate, AMP) 比例, 激活 5'-磷酸腺苷激活蛋白激酶 (5'-AMP activated protein kinase, AMPK) 信号转导, 抑制肝脏糖原异生及脂质合成, 提升肌肉对葡萄糖利用及摄取, 发挥降糖效应^[3]。但近年来有研究^[4]报道: 采用二甲双胍治疗 T2DM 患者疗效存在个体差异性, 约有 1/3 的患者对二甲双胍应答不理想, 存在药物失效现象, 血糖控制效果欠佳。Gessner 等^[5]发现: 长期持续应用二甲双胍仍有 29%~38% 的糖尿病患者无法获得理想疗效。目前尚未明确二甲双胍治疗 T2DM 出

现疗效差异的机制, 药物基因组研究多集中于二甲双胍转运体及其靶点相关候选基因方面^[6]。毒素排出转运蛋白 1 (multidrug and toxin extrusion 1, MATE1) 属转运蛋白家族, 表达于肾近端小管、肝脏小管管腔侧刷状缘膜, 参与二甲双胍体内处置过程, 负责包括二甲双胍在内的阳离子药物肾小管上皮细胞排泄过程, 与二甲双胍体内代谢密切相关^[7]。而 SLC47A1 基因编码 MATE1, 故推测 SLC47A1 基因多态性可能通过影响 MATE1 体内代谢, 造成二甲双胍排泄改变, 进而影响二甲双胍降糖效果。为验证该设想, 本研究对近年来医院收治二甲双胍治疗的 191 例 T2DM 患者的临床资料展开回顾性分析, 按 SLC47A1 (rs2289669) 多态性进行分组, 分析基因多态性分布与二甲双胍疗效的关系, 旨在为以基因为导向的 T2DM 个体化用药提供证据。

1 对象与方法

1.1 对象

收集 2019 年 4 月至 2020 年 1 月皖南医学院弋矶山医院收治的二甲双胍治疗的 T2DM 患者 191 例的

临床资料。纳入标准：满足美国糖尿病协会通过的T2DM诊断标准^[8]；接受二甲双胍规律治疗者；临床资料完善。排除标准：1型糖尿病或遗传性糖尿病；合并严重肝肾功能障碍；全身恶性肿瘤；重症感染；合并严重心脑血管疾病；服用中药者；对二甲双胍过敏或出现严重不良反应者；妊娠或哺乳期女性；无法控制高血压；随访期间失访或自行停药者。其中男109例，女82例；年龄17~85(57.17±11.94)岁；体重34.5~109(66.54±12.67) kg；病程3个月~30年(5.26±1.23)年。

1.2 方法

1) 治疗方法。患者均接受以二甲双胍为主的降糖治疗，0.5~2.0 g/d，连续规律治疗8周以上。2) SLC47A1基因型分型。采集各研究者二甲双胍治疗后空腹外周静脉血2 mL，抗凝管保存，采用氯化铵裂解细胞，离心后去上清，提取DNA沉淀，用核酸纯化试剂(商品名：耀金保，第一类体外诊断试剂产品备案号：京大械备20150010号，北京华夏时代基因科技发展有限公司生产)处理后，加入相应基因测序反应通用试剂(商品名：耀金分，第一类体外诊断试剂产品备案号：京大械备20150009号，北京华夏时代基因科技发展有限公司生产)中，置入检测设备L998A型荧光检测仪(西安天隆科技有限公司)。采用荧光染色原位杂交分析系统自动判读荧光信号值，获取荧光曲线图，采用CHROMOS(Version 1.62，澳大利亚Technelysium Queensland软件开发公司)软件分析测序结果，基因测序图谱分为AA型、GA型与GG型，并作阳性质控。3) 血糖相关实验室指标测定。采集患者血清样本，采用日本日立公司7600型全自动生化分析仪应用酶氧化法测定空腹血糖(fasting plasma glucose, FPG)、餐后2 h血糖(2-hour postprandial blood glucose, 2hPG)水平；采用亲和层析法测定糖化血红蛋白(hemoglobin, HbA1c)水平；采用放射免疫法测定空腹C肽(c-peptide, C0)及餐后2 h C肽(2-hour postprandial c-peptide, C2)水平。

1.3 血糖控制效果

达标：FPG<7 mmol/L，2hPG<10 mmol/L视为血糖控制达标；未达标：FPG>7 mmol/L或2hPG>10 mmol/L，且1周内复诊血糖值仍超出以上范围视为血糖控制未达标^[9]。

1.4 统计学处理

研究数据均录入IBM 24.0 SPSS统计学软件进

行分析及整理， χ^2 检验SLC47A1基因型分布频率是否满足Hardy-Weinberg平衡；计量数据进行正态性及方差齐性检验满足正态性及方差齐性要求，采用 $(\bar{x}\pm s)$ 表示，组间比较行独立样本t检验，多组比较单因素方差(one way ANOVA)分析，组内两两比较行LSD检验，采用多元Logistic回归分析SLC47A1基因型分布与二甲双胍疗效的关系，双侧P<0.05认定为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 T2DM患者SLC47A1位点基因型分布

191例T2DM患者SLC47A1基因型中A，G等位基因频率分别为43.46%和56.54%，满足Hardy-Weinberg遗传平衡定律(P>0.05)，群体代表性较高(表1)。并根据基因型将患者分为AA型(n=27)、GA型(n=112)与GG型(n=52)。

2.2 不同SLC47A1基因型T2DM患者一般资料对比

不同SLC47A1基因型T2DM患者性别构成、年龄、体重、病程等资料比较差异无统计学意义(P>0.05，表2)。

2.3 T2DM患者SLC47A1基因多态性与二甲双胍疗效的关系

不同SLC47A1基因型T2DM患者FPG、2hPG、HbA1c、C0、C2比较差异有统计学意义(P<0.05)，3组FPG、2hPG、HbA1c基因型的比较：AA型<GA型<GG型(P<0.05)；C0、C2比较：AA型>GA型>GG型(P<0.05，表3)。

表1 T2DM患者SLC47A1位点基因型分布

Table 1 Genotype distribution at SLC47A1 locus in patients with T2DM

SLC47A1	例(%)
基因型	
AA型	27 (14.14)
GA型	112 (58.64)
GG型	52 (27.23)
等位基因	
A	166 (43.46)
G	216 (56.54)

2.4 T2DM 不同疗效患者 SLC47A1 基因型分布比较

按疗效分为达标组 ($n=147$) 与未达标组 ($n=44$), 达标组携带 AA, GA 基因型比例高于未达标组, 携带 GG 型基因型所占比例低于未达标组 ($P<0.05$, 表4)。

2.5 SLC47A1 基因多态性与二甲双胍疗效的关系

多元 logistic 回归分析显示: T2DM 患者 SLC47A1 基因多态性与二甲双胍疗效存在密切关联, 携带 AA 型对二甲双胍疗效影响较大 [$\text{Exp}(\beta)=2.259$, $P<0.05$], 而携带其他基因型对 T2DM 患者二甲双胍治疗效果无明显影响 ($P>0.05$, 表5)。

表2 T2DM 不同 SLC47A1 基因型患者一般资料对比 ($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison of general data between patients with different SLC47A1 genotypes of T2DM ($\bar{x} \pm s$)

SLC47A1 基因型	<i>n</i>	性别(男/女)/例	年龄/岁	体重/kg	病程/年
AA型	27	13/14	57.79 ± 10.76	65.67 ± 12.87	5.15 ± 1.26
GA型	112	63/49	56.54 ± 11.96	65.45 ± 12.34	5.24 ± 1.31
GG型	52	33/19	57.67 ± 13.22	67.61 ± 13.17	5.18 ± 1.45
χ^2/F		1.775	0.216	0.534	0.068
<i>P</i>		0.412	0.806	0.587	0.934

表3 T2DM 患者 SLC47A1 基因多态性与二甲双胍疗效的关系 ($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Relationship between SLC47A1 gene polymorphism and the curative effect of metformin in patients with T2DM ($\bar{x} \pm s$)

SLC47A1 基因型	<i>n</i>	FPG/(mmol·L ⁻¹)	2hPG/(mmol·L ⁻¹)	HbA1c/%	C0/(ng·mL ⁻¹)	C2/(ng·mL ⁻¹)
AA型	27	7.67 ± 1.25	12.53 ± 0.58	7.32 ± 0.65	1.59 ± 0.15	2.92 ± 0.36
GA型	112	8.35 ± 0.78	13.17 ± 0.97	8.16 ± 0.47	1.34 ± 0.29	2.67 ± 0.32
GG型	52	8.96 ± 0.45	13.88 ± 0.56	8.79 ± 0.85	1.13 ± 0.36	2.24 ± 0.45
AA vs GA (<i>t</i> , <i>P</i>)		3.569, <0.001	43.284, 0.001	7.696, <0.001	4.333, <0.001	3.555, <0.001
AA vs GG (<i>t</i> , <i>P</i>)		6.685, <0.001	10.040, <0.001	7.863, <0.001	6.344, <0.001	6.797, <0.001
GA vs GG (<i>t</i> , <i>P</i>)		5.243, <0.001	4.907, <0.001	6.099, <0.001	3.989, <0.001	7.002, <0.001
<i>F</i>		24.514	25.652	50.874	22.119	37.604
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

表4 T2DM 不同疗效患者 SLC47A1 基因型分布比较

Table 4 Comparison of SLC47A1 genotype distribution in T2DM patients with different curative effect

组别	<i>n</i>	AA型/[例(%)]	GA型/[例(%)]	GG型/[例(%)]
达标组/[<i>n</i> (%)]	147	26 (17.69)	95 (64.63)	26 (17.69)
未达标组/[<i>n</i> (%)]	44	1 (2.27)	17 (38.64)	26 (59.09)
χ^2		5.511	9.431	29.299
<i>P</i>		0.019	0.002	<0.001

表5 SLC47A1 基因多态性与二甲双胍疗效的关系

Table 5 Relationship between SLC47A1 gene polymorphism and the curative effect of metformin

基因型	β	SE	Wald χ^2	df	<i>P</i>	Exp(β)	Exp(β)	
							下限	上限
AA型	0.815	0.298	7.480	1	0.007	2.259	1.260	4.0515
GA型	0.142	0.237	0.359	1	0.549	1.153	0.724	1.834
GG型	-0.133	0.178	0.558	1	0.455	0.875	0.618	1.241

3 讨论

二甲双胍系T2DM治疗一线药物,可单独用药或与其他降糖药物口服及胰岛素联用^[10]。二甲双胍主要通过抑制肝脏糖原异生,提升外周组织外胰岛素敏感性,增加骨骼肌葡萄糖摄取,降低血糖水平,同时对保护心血管系统、稳定血脂、保护胰岛B细胞有积极的意义^[11]。其降糖作用与磺酰脲类药物相似,可降低HbA1c 1%~2%,进餐时口服二甲双胍或与其他降糖联合应用可降低FPG和2hPG约25%^[12]。但近年来较多报道均提出二甲双胍疗效存在个体差异性^[13-14],其机制尚未完全明确,也缺乏表型指标预测个体疗效差异。长期实践中发现遗传因素是导致T2DM患者二甲双胍疗效差异的主要原因^[15]。

SLC47A1基因定位于17p11.2染色体,编码MATE1蛋白,介导二甲双胍转运至胆管及尿液排泄过程,影响二甲双胍体内转运,推测可能为影响二甲双胍疗效的主要原因^[16]。Mousavi等^[17]发现MATE1编码基因位点rs2289669多态性可影响MATE1转运活性,携带rs2289669A位点基因型患者口服二甲双胍后HbA1c降低更明显。也有研究认为AA基因型携带者口服二甲双胍降糖后HbA1c降低程度是G位点基因型携带者的2倍^[18]。MATE1信使RNA表达于肾脏及肝脏,分布于肝、肾近端小管刷状缘膜,其编码基因含A310V, G64D, N474S, V10L, D328A等变异位点。除V10L位点突变外,其余各变异位点基因突变均对MATE1转运活性产生影响,尤其G64D位点基因突变直接影响MATE1蛋白转运活性,导致MATE1转运活性减弱或缺失,使得转运至胆管内二甲双胍及尿液内二甲双胍排泄量减少,体内二甲双胍药物浓度上升,提升二甲双胍降糖效果^[19]。

本研究发现:SLC47A1不同基因型T2DM患者二甲双胍疗效存在一定的差异,按疗效分组,达标组携带AA型、GA型基因型比例较未达标组高,携带GG型基因型所占比例较未达标组低,提示SLC47A1基因多态性与二甲双胍降糖效果存在紧密联系。携带AA型基因型T2DM患者FPG, 2hPG, HbA1c较携带其他基因型患者更低,同时C0, C2较携带其他基因型更高,与He等^[20]研究结论存在相似点,提示携带AA基因型患者二甲双胍降糖疗效优于携带GA型与GG型患者,推测MATE1蛋白活性与二甲双胍肾脏清除率有关,而携带A等位基因可能减少二甲双胍肾脏排泄,促使血浆二甲双胍浓度上升,提高药物利用率,强

化降糖效果^[21-22]。进一步展开多元logistic回归分析发现:携带AA基因型对T2DM二甲双胍治疗效果影响较大,这与Li等^[23]观点一致,提示SLC47A1基因G>A变异可能对T2DM患者二甲双胍降糖效果产生影响,携带AA型基因患者血糖控制效果更理想。

综上,SLC47A1位点基因多态性与T2DM患者二甲双胍降糖效果有关,携带AA基因型患者二甲双胍疗效优于携带其他基因型患者,SLC47A1变异可能影响二甲双胍降糖效果。但本研究收集所有T2DM患者均为住院病例,尚未能获取初次就诊时血糖基线数据,且为回顾性分析,未能明确基线与治疗后血糖波动情况,存在一定的局限。后期仍需扩充样本量,开展前瞻性多中心研究支撑本研究结论。

参考文献

1. Yim S, You BH, Chae HS, et al. Multidrug and toxin extrusion protein 1-mediated interaction of metformin and *Scutellariae Radix* in rats[J]. *Xenobiotica*, 2016, 47(11): 998-1007.
2. Oshida K, Shimamura M, Seya K, et al. Identification of Transporters Involved in Beraprost Sodium Transport In Vitro[J]. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet*, 2017, 42(1): 117-128.
3. 李玲. 2型糖尿病人群二甲双胍群体药代动力学与个体化给药研究[D]. 济南: 山东大学, 2018.
LI Ling. Study on pharmacokinetics and individualized administration of metformin in population with type 2 diabetes mellitus[D]. Jinan: Shandong University, 2018.
4. 张莉, 占琼, 赵军, 等. 新疆维吾尔族人群 SLC22A1 基因多态性频率分布及糖尿病家族史对其突变的影响研究[J]. *中国全科医学*, 2017, 20(5): 569-573.
ZHANG Li, ZHAN Qiong, ZHAO Jun, et al. Frequency distribution of SLC22A1 gene polymorphism and effects of family history of diabetes on mutation in Xinjiang Uygur population[J]. *Chinese General Practice*, 2017, 20(5): 569-573.
5. Gessner A, König J, Fromm MF. Contribution of multidrug and toxin extrusion protein 1 (MATE1) to renal secretion of trimethylamine-N-oxide (TMAO)[J]. *Sci Rep*, 2018, 8(1): 6659.
6. Wang J, Hou Q, Li P, et al. Diverse functions of multidrug and toxin extrusion (MATE) transporters in citric acid efflux and metal homeostasis in *Medicago truncatula*[J]. *Plant J*, 2017, 90(1): 79-95.
7. Chen X, Lv RJ, Zhang W, et al. Inhibition of myocyte-specific enhancer factor 2A improved diabetic cardiac fibrosis partially by regulating endothelial-to-mesenchymal transition[J]. *Oncotarget*, 2016, 7(21): 31053-31066.

8. 周盛鹏, 谢锦桃, 刘军, 等. 美国糖尿病协会2008糖尿病诊疗指南(上)[J]. 中国全科医学, 2008, 11(12): 1056-1058.
ZHOU Shengpeng, XIE Jintao, LIU Jun, et al. American diabetes association diabetes clinic guide 2008[J]. Chinese General Practice, 2008, 11(12): 1056-1058.
9. 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.
Chinese Diabetes Association. Chinese guidelines for the prevention and treatment of type 2 diabetes (2017 edition)[J]. Chinese Journal of Diabetes, 2018, 10(1): 4-67.
10. 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.
11. Siokas V, Fotiadou A, Dardiotis E, et al. SLC2A1 Tag SNPs in Greek patients with diabetic retinopathy and nephropathy[J]. Ophthalmic Res, 2017, 61(1): 26-35.
12. Vijayakumar V, Mooventhan A, Raghuram N. Influence of time of Yoga practice and gender differences on blood glucose levels in type 2 diabetes mellitus and normal healthy adults[J]. Explore, 2018, 14(4): 283-288.
13. 王齐兵, 唐世琪. 影响二甲双胍初治2型糖尿病效果因素分析[J]. 安徽医药, 2018, 22(1): 78-80.
WANG Qibing, TANG Shiqi. Factors analysis of metformin for newly diagnosed type 2 diabetes[J]. Anhui Medical and Pharmaceutical Journal, 2018, 22(1): 78-80.
14. Hakooz N, Jarrar YB, Zihlif M, et al. Effects of the genetic variants of organic cation transporters 1 and 3 on the pharmacokinetics of metformin in Jordanians[J]. Drug Metab Pers Ther, 2017, 32(3): 157-162.
15. 丁晶, 贺文娟, 龚妍. SLC47A1基因多态性与2型糖尿病患者二甲双胍疗效的相关性[J]. 中南药学, 2018, 16(9): 1336-1338,1342.
DING Jing, HE Wenjuan, GONG Yan. Association between SLC47A1 gene polymorphism and therapeutic efficacy of metformin for type 2 diabetes mellitus[J]. Central South Pharmacy, 2018, 16(9): 1336-1338,1342.
16. Raj GM, Mathaiyan J, Wyawahare M, et al. Genetic polymorphisms of multidrug and toxin extrusion proteins (MATE1 and MATE2) in South Indian population[J]. Bioimpacts Bi, 2017,7(1):25-30.
17. Mousavi S, Kohan L, Yavarian M. MBRC Pharmacogenetic variation of SLC47A1 gene and metformin response in type2 diabetes patients[J]. Mol Biol Res Communicat, 2017, 6(2): 91-94.
18. Sam WJ, Roza O, Hon YY, et al. Effects of SLC22A1 Polymorphisms on metformin-induced reductions in adiposity and metformin pharmacokinetics in obese children with insulin resistance[J]. J Clin Pharmacol, 2016, 57(2): 219-229.
19. Cho SK, Chung JY. The MATE1 rs2289669 polymorphism affects the renal clearance of metformin following ranitidine treatment[J]. Int J Clin Pharmacol Ther, 2016, 54(4): 253-262.
20. He R, Ai L, Zhang D, et al. Different effect of testosterone and oestrogen on urinary excretion of metformin via regulating OCTs and MATEs expression in the kidney of mice[J]. J Cell Mol Med, 2016, 20(12): 2309-2317.
21. Te Brake LH, van den Heuvel JJ, Buaben AO, et al. Moxifloxacin is a potent in vitro inhibitor of OCT- and MATE-mediated transport of metformin and ethambutol[J]. Antimicrob Agents Ch, 2016, 60(12): 7105-7114.
22. Custodio J, West S, Yu A, et al. Lack of Clinically relevant effect of bictegravir (BIC, B) on metformin (MET) pharmacokinetics (PK) and pharmacodynamics (PD)[J]. Open Forum Infect Dis, 2017, 4: S429.
23. Li Q, Yang H, Guo D, et al. Effect of ondansetron on metformin pharmacokinetics and response in healthy subjects[J]. Drug Metab Dispos, 2016, 44(4): 489-494.

本文引用: 张文, 栾家杰, 刘俊, 许慧芳, 杨魁, 赵咏莉, 高家林. SLC47A1 基因型在预测二甲双胍治疗 2 型糖尿病疗效中的应用[J]. 临床与病理杂志, 2020, 40(7): 1788-1793. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2020.07.025

Cite this article as: ZHANG Wen, LUAN Jiajie, LIU Jun, XU Huifang, YANG Kui, ZHAO Yongli, GAO Jialin. Application of SLC47A1 genotype in predicting the curative effect of metformin on type 2 diabetes mellitus[J]. Journal of Clinical and Pathological Research, 2020, 40(7): 1788-1793. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2020.07.025