

• 综 述 •

2 型糖尿病治疗药物的药物基因组学研究进展*

马玉龙¹, 李亚龙¹, 胡晓霞², 金更学³综述, 刘欣跃^{1△}审校

兰州大学第二医院: 1. 检验医学中心; 2. 老年病科; 3. 内分泌科, 甘肃兰州 730000

摘 要:降糖药物是 2 型糖尿病患者治疗的重要手段,但在临床治疗中,效果不佳、无效乃至药物不良反应皆时有发生。随着药物基因组学的发展,对个体遗传变异和药物剂量与治疗反应之间的关联逐渐清晰,由此患者获得了更好的疗效并减少了不良反应。该文聚焦于降糖药物,综述其最新的药物基因组学研究进展,为个体化治疗 2 型糖尿病并预防相应并发症直至实现精准医学提供参考。

关键词: 2 型糖尿病; 药物基因组学; 精准医学
DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2025.03.019 **中图法分类号:**R587.1
文章编号:1673-4130(2025)03-0349-05 **文献标志码:**A

Advances in pharmacogenomics for the treatment of type 2 diabetes*

MA Yulong¹, LI Yalong¹, HU Xiaoxia², JING Gengxue³, LIU Xinyue^{1△}

1. Medical Center of Laboratory; 2. Department of Geriatrics; 3. Department of Endocrinology, the Second Hospital of Lanzhou University, Lanzhou, Gansu 730000, China

Abstract: Hypoglycemic drugs are an important means of treatment for patients with type 2 diabetes. However, poor, ineffective and even adverse drug reactions often occur in clinical treatment. With the development of pharmacogenomics, the link between individual genetic variation and drug dose and treatment response is becoming clearer, resulting in better efficacy and fewer adverse reactions for patients. This article focuses on hypoglycemic drugs and reviews the latest advances in pharmacogenomics, so as to provide references for individualized treatment of type 2 diabetes and prevention of corresponding complications until the realization of precision medicine

Key words: type 2 diabetes; pharmacogenomics; precision medicine

近年来,全球糖尿病发病率呈上升趋势,据统计,2021 年,全球有 5.29 亿糖尿病患者,其中 96.0% 为 2 型糖尿病(T2DM)^[1]。糖尿病发病率与生活水平的上升密切相关,患病率的增加,49.6% 归因于肥胖人群的增加,新型降糖药物不断涌现,其多样化 T2DM 患者提供了更多选择,但部分药物耐受性不佳、服用禁忌多,甚至出现严重不良反应^[2]。双胍类与 α-糖苷酶抑制剂类药物多引起胃肠道不良反应、肝肾功能不全者禁用磺脲类药物、格列奈类药物作用时间短,血糖控制欠佳、心衰与肺水肿患者忌用噻唑烷二酮类药物。排除禁忌指标后常规剂量药物的使用,也往往出现效果不佳与低血糖两极分化的效果。药物基因组学的出现与发展为这类相反结果提供了合理解释。精准医学是一门寻求治疗效果最大化的同时最小化不良反应的学科,而药物基因组学则是实现精准医学治疗必不可少的工具^[3]。药物基因组学通过研究基

因序列变异与药物之间的不同反应,可从预测药物有效性与不良反应发生率、精准判定给药剂量、靶向治疗这三方面为精准医学提供支持^[4]。更深层次的“个体化医学”,则是根据患者的个人特征、需求和偏好定制医疗方案^[5]。对 T2DM 的药物基因组学检测为其个体化用药提供了可行策略,真正做到量体裁衣,一人一方。

1 双胍类降糖药物

二甲双胍作为世界范围内治疗 T2DM 最常用的一线处方药,通过改善肝脏与外周组织的胰岛素抵抗,可在不引起低血糖或体重增加的情况下改善血糖控制,并且还可用于预防或延缓糖尿病前期或糖尿病高危人群的糖尿病发病^[6-7]。但在临床应用中却出现了个体性的疗效不佳与不良反应。一项大样本临床研究显示,二甲双胍治疗 3 年后仅有 39.0% 的 T2DM 患者达到理想的药效学控制指标[糖化血红蛋白

* 基金项目:甘肃省自然科学基金项目(22JR5RA953、23JRRA0999、23JRRA0958);兰州大学第二医院“萃英科技创新计划”项目(CY2023-MS-B12)。

△ 通信作者, E-mail: liuxy@lzu.edu.cn。

(HbA1c)水平<7%]^[8]。已有研究提示包括膜单胺转运体(PMAT)由 SLC29A4 基因编码、有机阳离子转运蛋白 1(OCT1)由 SLC22A1 基因编码、血清素转运蛋白(SERT)由 SLC6A4 基因编码和毛细血管扩张性共济失调突变基因(ATM)对于二甲双胍个体化用药具有重要意义。

1.1 PMAT 与 OCT1 一项糖尿病患者的分层研究探讨了肠道上皮细胞转运体编码基因突变与二甲双胍胃肠道不良反应的关联^[9]。实验评估了患者 SLC29A4 和 SLC22A1 基因突变与不耐受概率的关系,发现同时使用转运蛋白抑制药物会增加不耐受的概率[优势比(OR)=1.72, $P<0.001$]。rs3889348 是 SLC29A4 在肠道中顺式表达最多的数量性状位点,其中 G 等位基因的携带者表达减少,G 等位基因纯合子与未携带 G 等位基因且未使用抑制药物的携带者相比,不耐受概率高出 3 倍以上($OR=3.23, P<0.001$)。SLC29A4 和 SLC22A1 变异的遗传风险评分发现,携带 3 个或更多风险等位基因的个体不耐受概率是不携带者的两倍多($OR=2.15, P=0.010$)。

另一研究强调并评估了 OCT1 多态性在种族差异中的潜在作用,在 10 个民族中共鉴定出 34 个 OCT1 多态性,这些群体的共同等位基因频率存在显著差异,而其中 Met408Val (rs628031)变异在二甲双胍应答中被重点关注,在汉族受试者中,与杂合基因型(A/G)相比,携带 A/A 基因型的个体 HbA1c 显著降低($P<0.020$)^[10]。然而,在拉脱维亚受试者中,A/A 基因型的 A 等位基因与二甲双胍不良反应显著相关($P=0.020$)^[11]。但在伊朗、印度、高加索和日本受试者中这种多态性与二甲双胍不良反应之间没有关联^[12]。

1.2 SERT 此前关于 SERT 基因多态性与二甲双胍胃肠道作用之间联系的研究较少,但一项最新研究揭示了二者之间的关系^[13]。该研究利用 Logistic 回归模型,探讨了复合 SERT 5-HTTLPR/ rs25531 基因型 L* L* (LALA)、L* S* (LALG/LAS)和 S* S* (SS/SLG/LGLG)对二甲双胍完全耐受和极不耐受患者的影响,结果显示低表达 SERT S* 等位基因增加了二甲双胍不耐受的概率($OR=1.31, 95\%CI: 1.02\sim1.67, P=0.031$)^[13]。在 SERT 基因型分层分析中,两个 OCT1 等位基因缺失与 L* L* 基因型患者二甲双胍不耐受的概率增加 9 倍以上($OR=9.25, 95\%CI: 3.18\sim27.00, P<0.0001$),但在 L* S* 与 S* S* 携带者中几乎没有影响。OCT1 和 SERT 基因之间的相互作用可能在二甲双胍不耐受中起重要作用,但仍需进一步的重复研究。

1.3 ATM 基因 ATM 基因此前被证实参与 DNA 修复和细胞周期控制,但最新研究提示其在腺苷酸活

化蛋白激酶上游二甲双胍的调控中发挥作用,该基因的变异改变了二甲双胍的血糖反应,研究显示 ATM 基因多态性 rs11212617 与二甲双胍治疗有效性相关^[14]。在一项对已接受胰岛素治疗的 T2DM 患者进行的为期 4.3 年的安慰剂对照随机试验结论显示 rs11212617 显著影响二甲双胍治疗效果及二甲双胍血药浓度^[15]。然而,在伊朗受试者中的研究显示,该多态性与二甲双胍治疗无关,这可能由于种族差异所致,仍需进一步重复实验验证^[16]。

2 二肽基肽酶-4(DPP-4)抑制剂

肠促胰岛素是一类在肠道生成的具有促胰岛素分泌作用的多肽激素,以葡萄糖依赖的方式促进胰岛素分泌,抑制脂蛋白分泌并可能降低心血管疾病危险因素餐后高血脂。包括胰高血糖素样肽-1(GLP-1)与葡萄糖依赖性促胰岛素分泌多肽(GIP)。DPP-4 是一种细胞表面丝氨酸蛋白酶,肠道中表达最高,可以快速灭活包括 GLP-1 和 GIP 在内的多种生物多肽。现今上市的 DPP-4 抑制剂已达 12 种,因其良好的安全性、耐受性与依存性,是 T2DM 患者治疗具有吸引力的二线药物。

2.1 DPP-4 基因 BÖHM 等^[17]在研究中发现 DPP-4 基因内含子 2 中的一个单核苷酸多态性(SNP) rs6741949 在体脂较高的个体中与胰岛素分泌($P=0.0061$)、葡萄糖耐量($P=0.0208$)和葡萄糖刺激的 GLP-1 水平($P=0.0229$)呈负相关。在一项聚焦 DPP-4 基因多态性与西格列汀治疗效果的交叉研究中,发现 rs2909451(C>T)与 rs759717(G>C)两个基因型与 DPP-4 活性上升相关,并且 rs2929451TT 基因型在多变量分析中被认为是影响西格列汀治疗的最重要因素^[18]。此外,一项在巴西受试者中开展的 DPP-4 基因多态性研究探究了两个常见 SNP (rs2268894 和 rs6741949)组成的单倍型基因与 T2DM 和空腹血糖相关变量的相关性,研究发现 rs2268894 的主要等位基因 T 和 rs6741949 的主要等位基因 G 的纯合子携带者 T2DM 发生率较低,而仅就受试者中的非糖尿病患者而言,T/G 单倍型基因携带者的血糖、胰岛素、胰岛素抵抗指数和 DPP-4 活性水平明显较低,该发现提示 T/G 单倍型基因可能是预防 T2DM 发病的保护因素^[19]。

2.2 GLP-1 受体(GLP1R)结构异变 现有研究已经证实 DPP-4 抑制剂对肠道 GLP1R 具有激活作用,有观点提出,当 GLP1R 结构与亲和力改变时,其对 DPP-4 抑制剂的应答反应也将随之改变。在一项探讨 GLP1Rrs3765467 遗传变异与 DPP-4 抑制剂治疗应答的研究中,与主要基因型(GG)相比,次要等位基因型(GA/AA)患者的应答比例更大($P=0.018$),HbA1c 降低幅度也更大^[20]。即使在校正其他混杂因

素后,这种遗传效应仍然显著($OR = 2.00, 95\%CI: 1.03 \sim 3.89$)。JAVORSKÍ 等^[21]研究也揭示了格列汀治疗反应的下降与 GLP1R rs6923761 (甘氨酸 168 丝氨酸) 的关联,该实验表明 rs6923761 变异与 HbA1c 降低显著相关($\beta = -0.33, P = 0.010$),丝氨酸纯合子的 HbA1c 平均降低率显著低于甘氨酸等位基因携带者 $[(12.00 \pm 0.23)\% \text{ vs. } (0.80 \pm 0.09)\%]$ 。结局显示, GLP1R 错义变异与格列汀治疗反应降低有关。

3 GLP1R 激动剂

GLP1R 激动剂是一种与肠促胰岛素结构相似,但不会被 DPP-4 快速分解的新型肽类药物。至今已有 6 种 GLP1R 激动剂投入临床应用,包括阿必鲁肽、度拉鲁肽、艾塞那肽、利拉鲁肽、利司那肽和索马鲁肽。GLP1R 激动剂成本低、血糖控制度强,能降低 T2DM 患者体重增加和低血糖的风险,最新发现其还具有改善心血管预后的作用。

3.1 GLP1R 基因 目前对于 GLP1R 基因多态性在 GLP1R 激动剂治疗中的作用已得到阐明。在波兰队列中,针对 GLP1R 变体 rs2268641 和 rs6923761 与肥胖及其他代谢参数关系的研究显示,rs6923761 的 AA 携带者体重超标的风险较高,而 rs2268641 的 TT 携带者体重超标的风险较低,而与杂合子受试者相比,rs6923761 小等位基因的同源携带者血糖浓度更高^[22]。另一项针对血糖控制不佳的 T2DM 患者的关联性研究显示, GLP1R 基因 rs5875654 位点 8GA/7GA 的短串联重复序列与 rs761386 具有完全连锁不平衡($r^2 = 1$),错配 SNP rs3765467 和 rs761386 与血浆葡萄糖标准差的变化显著相关($P = 0.041, 0.019$),但多次检验调整后,差异无统计学意义($P > 0.05$)^[23]。

3.2 TCF7L2 基因 TCF7L2 与 T2DM 的关联是复杂疾病研究中发现的最有力的遗传学证据之一,已在具有不同遗传起源的多个人群中得到了持续复制^[24]。一项近期的干预研究评估了 TCF7L2 变异 rs7903146 携带者(CT/TT)与非携带者(CC)在艾塞那肽治疗后的餐后胰腺激素反应,筛选后受试者进行了 500 Kcal 混合膳食试验和艾塞那肽治疗并进一步细分为 CC 组和 CT/TT 组^[25]。在治疗前,CT/TT 组 30~120 min 的胰岛素水平高于 CC 组($P < 0.05$),提示 T 等位基因的存在与胰岛素分泌增加有关。治疗后,CT/TT 组在餐后试验 30~180 min 出现胰岛素、胰岛素原、C 肽均降低($P < 0.001$),与非携带者相比,只有 T 等位基因携带者的餐后血浆胰岛素峰值水平显著降低。对于治疗后 CT/TT 组胰岛素分泌水平的降低,可归因于艾塞那肽增加了葡萄糖摄取并改善了胰岛素敏感性,而 β 细胞功能受损与胰岛素原分泌水平升高相

关,CT/TT 组治疗胰岛素原水平的下降可能与艾塞那肽改善 β 细胞功能相关。

3.3 WFS1 基因 早先已有研究报道了 WFS1 基因和 T2DM 易感性之间存在关联^[26]。SCHÄFER 等^[27]最新研究揭示了 WFS1 的常见遗传变异(rs10010131)与 GLP-1 诱导的胰岛素分泌受损之间的关联。将纳入的非 T2DM 受试者进行 rs10010131 基因分型,受试者均接受口服葡萄糖耐量试验(OGTT)和高血糖钳夹试验联合 GLP-1 和精氨酸刺激。其中 rs10010131 与 OGTT 源性胰岛素分泌减少相关($P = 0.030$)。值得注意的是 GLP-1 输注联合高血糖钳夹试验显示,在 GLP-1 诱导的胰岛素分泌的第一和第二阶段,风险等位基因携带者胰岛素分泌率显著降低(分别降低 36%、26%; $P = 0.007, 0.040$)。该结果支持了 rs10010131 错义突变特异性地损害 GLP-1 诱导的胰岛素分泌,而不依赖于胰岛素敏感性。

4 钠-葡萄糖协同转运蛋白 2(SGLT2)抑制剂

钠-葡萄糖协同转运蛋白 1(SGLT1)和 SGLT2 是肠上皮与肾小管上皮葡萄糖运输的重要介质。SGLT2 约占肾脏葡萄糖重吸收的 97%,SGLT1 占剩余肾脏葡萄糖重吸收的 3%。现今临床应用的 SGLT2 抑制剂包括卡格列净、达格列净、恩格列净、伊格列净等,这类药物通过增加尿糖排泄来改善血糖控制,并具有减轻体重和降低血压的额外益处。

4.1 尿苷二磷酸葡萄糖醛酸转移酶(UGT)家族 近年来在葡萄糖醛酸化领域的研究表明,UGT 具有高度的等位基因多样性。由于卡格列净主要是通过 UGT1A9 和 UGT2B4 代谢为无活性的葡萄糖醛酸盐 M7 与 M9,编码药物代谢酶基因的多态性可能会潜在地影响其药代动力学(PK)。在一项对 907 名非糖尿病的德国受试者的 OGTT 中发现,rs9934336 G 等位基因与受试者 30 min 血浆葡萄糖、120 min 胰岛素浓度和 120 min 葡萄糖曲线下面积(AUC)的升高具有明显相关性($P < 0.05$)^[28]。基于临床试验数据的卡格列净 PK 模型显示,UGT1A9*3(rs72551330 T>C)基因受试者相较于 UGT1A9*1/*1 基因受试者的卡格列净中位剂量标准化稳态 AUC 高出 45%,同时,UGT1A9*3 携带者的中位剂量标准化 AUC 比未携带者高出 26%^[29]。另一项研究也证实了 UGT 基因在卡格列净代谢中的作用,UGT2B4*2(rs1080755 A>G)基因型携带者的血浆卡格列净水平高于非携带者^[30]。然而,由于 T2DM 患者中携带该基因变异的个体数量较少,这些发现仍需重复实验证实。

4.2 PNPLA3 基因 全基因组关联研究显示,PNPLA3 基因 rs738409 基因型与非酒精性脂肪性肝病(NAFLD)密切相关。研究评估了阿格列汀对 NAFLD 合并 T2DM 患者的疗效,以及 rs738409 基因

型与疗效的关系,实验纳入 rs738409 基因型并经活检证实的 NAFLD 合并 T2DM 患者,结果显示,受试人群 HbA1c 水平基本保持不变,HbA1c 水平的改善与天门冬氨酸氨基转移酶和丙氨酸氨基转移酶水平的变化呈正相关($r=0.325$ 和 0.439),G 等位基因(危险等位基因)的患者 HbA1c 与转氨酶变化呈正相关^[31]。此外,G 等位基因患者的总胆固醇、甘油三酯和透明质酸水平的改善在减肥组中明显更大。而在 ERIKSSON 等^[32]开展的一项对照研究中,其部分结果也涉及了 rs738409(C>G)基因型与对照组治疗反应的差异,该实验联合达格列净与欧米伽 3 治疗 NAFLD 合并 T2DM 患者,联合治疗组中,其 CG+GG 基因型组相较于 CC 基因型组患者,其肝脏质子密度脂肪分数水平降低更为显著。其中达格列净单药治疗降低了所有测量的肝细胞损伤生物标志物和血浆成纤维细胞生长因子 21,提示其对 NAFLD 疾病的改善作用。

5 展望与未来

药物基因组学的不断进步推动着糖尿病治疗相关精准医学的进展,为患者选取合适的药物及调整药物使用剂量的治疗模式已在临床治疗中应用,并在提高疗效和预防不良反应等方面发挥了重要作用。然而,在不同种族中特定降糖药物与相关基因的关联性出现较大差异,相关药物基因组学证据的置信度仍有欠缺。未来,通过全基因组测序技术在不同的人群和亚民族群体中重复研究已鉴定的基因变异,以建立更有说服力的临床转化数据,此外,考虑在多基因因素影响和复杂临床环境干扰下开展药物基因组学研究,探讨多基因的联合作用并寻找治疗 T2DM 的新型靶点,为精准医学的推进提供新的支持。

参考文献

[1] ONG K L, STAFFORD L K, MCLAUGHLIN S A, et al. Global, regional, and national burden of diabetes from 1990 to 2021, with projections of prevalence to 2050: a systematic analysis for the global burden of disease study 2021[J]. *Lancet*, 2023, 402(10397): 203-234.

[2] SUN H, SAEEDI P, KARURANGA S, et al. IDF diabetes atlas: global, regional and country-level diabetes prevalence estimates for 2021 and projections for 2045[J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2022, 183(1): 109119.

[3] KLEIN M E, PARVEZ M M, SHIN J G. Clinical implementation of pharmacogenomics for personalized precision medicine: barriers and solutions[J]. *J Pharm Sci*, 2017, 106(9): 2368-2379.

[4] RODEN D M, MCLEOD H L, RELLING M V, et al. Pharmacogenomics[J]. *Lancet*, 2019, 394(10197): 521-532.

[5] GOETZ L H, SCHORK N J. Personalized medicine: moti-

vation, challenges, and progress[J]. *Fertil Steril*, 2018, 109(6): 952-963.

[6] FLORY J, LIPSKA K. Metformin in 2019[J]. *JAMA*, 2019, 321(19): 1926.

[7] Diabetes Prevention Program Research Group. Long-term safety, tolerability, and weight loss associated with metformin in the diabetes prevention program outcomes study[J]. *Diabetes Care*, 2012, 35(4): 731-737.

[8] TURNER R C. Glycemic control with diet, sulfonylurea, metformin, or insulin in patients with type 2 diabetes mellitus progressive requirement for multiple therapies (UK-PDS 49)[J]. *JAMA*, 1999, 281(21): 2005.

[9] DAWED A Y, ZHOU K, VAN LEEUWEN N, et al. Variation in the plasma membrane monoamine transporter (PMAT, encoded in SLC29A4) and organic cation transporter 1 (OCT1, encoded in SLC22A1) and gastrointestinal intolerance to metformin in type 2 diabetes: an IMI direct study[J]. *Diabetes Care*, 2019, 42(6): 1027-1033.

[10] ZHOU Y, YE W, WANG Y, et al. Genetic variants of OCT1 influence glycemic response to metformin in Han Chinese patients with type-2 diabetes mellitus in Shanghai[J]. *Int J Clin Exp Pathol*, 2015, 8(8): 9533-9542.

[11] TARASOVAL, KALNINA I, GELDNER 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.

[12] MOFO MATO E P, GUEWO-FOKENG M, ESSOP M F, et al. Genetic polymorphisms of organic cation transporter 1 (OCT1) and responses to metformin therapy in individuals with type 2 diabetes: a systematic Review[J]. *Medicine*, 2018, 97(27): e11349.

[13] DUJIC T, ZHOU K, TAVENDALE R, et al. Effect of serotonin transporter 5-HTTLPR polymorphism on gastrointestinal intolerance to metformin: a GoDARTS study[J]. *Diabetes Care*, 2016, 39(11): 1896-1901.

[14] GoDARTS and UKPDS Diabetes Pharmacogenetics Study Group, Wellcome Trust Case Control Consortium 2, ZHOU K, 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.

[15] OUT M, BECKER M L, VAN SCHAIK R H, et al. A gene variant near ATM affects the response to metformin and metformin plasma levels: a post hoc analysis of an RCT[J]. *Pharmacogenomics*, 2018, 19(8): 715-726.

[16] 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*, 2016, 5(1): 1-7.

[17] BÖHM A, WAGNER R, MACHICAO F, et al. DPP4

- gene variation affects GLP-1 secretion, insulin secretion, and glucose tolerance in humans with high body adiposity[J]. *PLoS One*, 2017, 12(7):e0181880.
- [18] WILSON J R, SHUEY M M, BROWM N J, et al. Hypertension and type 2 diabetes are associated with decreased inhibition of dipeptidyl peptidase-4 by sitagliptin[J]. *J Endocr Soc*, 2017, 1(9):1168-1178.
- [19] ALVES E S, TONET-FURIOSO A C, ALVES V P, et al. A haplotype in the dipeptidyl peptidase 4 gene impacts glycemic-related traits of brazilian older adults[J]. *Braz J Med Biol Res*, 2022, 55(1):e12148.
- [20] HAN E, PARK H S, KWON O, et al. A genetic variant in GLP1R is associated with response to DPP-4 inhibitors in patients with type 2 diabetes[J]. *Medicine*, 2016, 95(44):e5155.
- [21] JAVORSKÝ M, GOTTHARDOVÁ I, KLIMČÁKOVÁ L, et al. A missense variant in GLP1R gene is associated with the glycaemic response to treatment with gliptins [J]. *Diabetes Obes Metab*, 2016, 18(9):941-944.
- [22] MICHAŁOWSKA J, MILLER-KASPRZAK E, SERASZEK-JAROS A, et al. Association of GLP1R variants rs2268641 and rs6923761 with obesity and other metabolic parameters in a polish cohort[J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2022, 13(1):1000185.
- [23] LIN C H, LEE Y S, HUANG Y Y, et al. Polymorphisms of GLP-1 receptor gene and response to GLP-1 analogue in patients with poorly controlled type 2 diabetes[J]. *J Diabetes Res*, 2015, 2015:176949.
- [24] DEL BOSQUE-PLATA L, MARTÍNEZ-MARTÍNEZ E, ESPINOZA-CAMACHO M Á, et al. The role of TCF7L2 in type 2 diabetes[J]. *Diabetes*, 2021, 70(6):1220-1228.
- [25] FERREIRA M C, DA SILVA M E R, FUKUI R T, et al. Effect of TCF7L2 polymorphism on pancreatic hormones after exenatide in type 2 diabetes[J]. *Diabetol Metab Syndr*, 2019, 11(1):10.
- [26] FLOREZ J C, JABLONSKI K A, MCATEER J, et al. Testing of diabetes-associated WFS1 polymorphisms in the diabetes prevention program[J]. *Diabetologia*, 2008, 51(3):451-457.
- [27] SCHÄFER S A, MÜSSIG K, STAIGER H, et al. A common genetic variant in WFS1 determines impaired glucagon-like peptide-1-induced insulin secretion[J]. *Diabetologia*, 2009, 52(6):1075-1082.
- [28] ENIGK U, BREITFELD J, SCHLEINITZ 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.
- [29] HOEBEN E, DE WINTER W, 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.
- [30] FRANCKE S, MAMIDI R N V S, 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.
- [31] KAN H, HYOGO H, OCHI H, et al. Influence of the rs738409 polymorphism in patatin-like phospholipase 3 on the treatment efficacy of non-alcoholic fatty liver disease with type 2 diabetes mellitus[J]. *Hepatol Res*, 2016, 46(3):146-153.
- [32] 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.

(收稿日期:2024-05-09 修回日期:2024-09-26)

(上接第 348 页)

- [20] JOHANSEN B, KARPÍŠEK M, BAUMGARTNER D, et al. One-step, wash-free, bead-based immunoassay employing bound-free phase detection[J]. *Anal Chim Acta*, 2021, 1153(1):338280.
- [21] MA H Y, MAO Q, ZHU Y B, et al. Time-resolved fluorescence immunoassay (TRFIA) for the simultaneous detection of MMP-9 and Lp-PLA2 in serum[J]. *J Fluoresc*, 2021, 31(1):1771-1777.
- [22] YU X A, HU Y, ZHANG Y, et al. Integrating the polydopamine nanosphere/aptamers nanoplatfrom with a DNase-I-assisted recycling amplification strategy for simultaneous detection of MMP-9 and MMP-2 during renal interstitial fibrosis[J]. *ACS Sens*, 2020, 5(4):1119-1125.
- [23] STAWARSKI M, RUTKOWSKA-WŁODARCZYK I, ZEUG A, et al. Genetically encoded FRET-based biosensor for imaging MMP-9 activity[J]. *Biomaterials*, 2014, 35(5):1402-1410.
- [24] ALEKHMIMI N K, RADDADI Z, ALABDULWAHED A A, et al. Paper-based biosensor for the detection of sepsis using MMP-9 biomarker in FIP mice model[J]. *Biosensors*, 2023, 13(8):804.
- [25] DADMEHR M, MORTEZAEI M, KOROUZHDEHI B. Dual mode fluorometric and colorimetric detection of matrix metalloproteinase MMP-9 as a cancer biomarker based on AuNPs@gelatin/AuNCs nanocomposite[J]. *Biosens Bioelectron*, 2023, 220(1):114889.

(收稿日期:2024-06-12 修回日期:2024-09-22)