

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2021.17.024

CYP2C9 与 KCNJ11 基因多态性对 2 型糖尿病患者 格列美脲降血糖效果的影响*

吕秋菊,徐 锐,蒲强红[△]

(四川省乐山市人民医院,四川 乐山 614000)

摘要:目的 探讨 CYP2C9 与 KCNJ11 基因多态性对 2 型糖尿病患者格列美脲降血糖效果的影响。方法 选取医院 2016 年 6 月至 2020 年 5 月收治的 2 型糖尿病患者 102 例,均口服格列美脲 12 周,计算服用格列美脲前后空腹血糖(FBG)与糖化血红蛋白(HbA_{1c})水平下降值。采用 Sanger 测序法测定 CYP2C9 基因多态性 CYP2C9 * 2(rs1799853),CYP2C9 * 3(rs1057910)与 KCNJ11 基因多态性 E23K(rs5219)。结果 野生型 CYP2C9 * 1/* 1 与突变型 CYP2C9 * 1/* 3 间 FBG 和 HbA_{1c} 水平下降值均无显著差异($P > 0.05$);KCNJ11 E/E,E/K,K/K 基因型间 FBG 和 HbA_{1c} 水平下降值亦无显著差异($P > 0.05$)。结论 CYP2C9 * 1/* 3 与 KCNJ11 E23K 基因多态性不影响 2 型糖尿病患者格列美脲的降血糖效果。

关键词:格列美脲;2 型糖尿病;空腹血糖;糖化血红蛋白;基因多态性;CYP2C9;KCNJ11

中图分类号:R966;R977.1+5

文献标志码:A

文章编号:1006-4931(2021)17-0089-03

Effect of CYP2C9 and KCNJ11 Genes Polymorphisms on Glucose-Lowering Effect of Glimepiride in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus

LYU Qiuju, XU Rui, PU Qianghong

(People's Hospital of Leshan, Leshan, Sichuan, China 614000)

Abstract: Objective To investigate the effect of CYP2C9 and KCNJ11 genes polymorphisms on the glucose-lowering effect of glimepiride in patients with type 2 diabetes mellitus(T2DM). Methods A total of 102 patients with T2DM admitted to our hospital from June 2016 to May 2020 were selected. All patients were treated with glimepiride for 12 weeks. The reduction levels of fasting blood glucose(FBG) and glycosylated haemoglobin(HbA_{1c}) before and after glimepiride treatment were calculated. The CYP2C9 gene polymorphism CYP2C9 * 2(rs1799853),CYP2C9 * 3(rs1057910) and KCNJ11 gene polymorphism E23K(rs5219) were determined by the Sanger sequencing method. Results There was no significant difference in the reduction levels of FBG and HbA_{1c} between wild-type CYP2C9 * 1/* 1 and mutant CYP2C9 * 1/* 3($P > 0.05$). Also no significant difference was found in the reduction levels of FBG and HbA_{1c} among KCNJ11 E/E,E/K and K/K genotypes($P > 0.05$). Conclusion CYP2C9 * 1/* 3 and KCNJ11 E23K gene polymorphisms do not affect glucose-lowering effect of glimepiride in patients with T2DM.

Key words: glimepiride;type 2 diabetes mellitus;fast blood glucose;glycosylated hemoglobin;gene polymorphism;CYP2C9;KCNJ11

糖尿病是我国患病人数最多的非传染性疾病^[1]。降血糖可减少不同阶段糖尿病并发症风险,如微血管病变、心血管事件、死亡等^[2]。磺脲类药物是治疗 2 型糖尿病的常用口服降血糖药,其降血糖作用可能受遗传因素 CYP2C9 与 KCNJ11 基因多态性影响^[3]。2 型糖尿病 CYP2C9 * 3 患者服用格列齐特后空腹血糖(FBG)降幅高于 CYP2C9 * 1^[4]。但也有研究提示,CYP2C9 * 3 并不影响磺脲类药物格列苯脲的降血糖效果^[5]。与此类似,KCNJ11 E23K 基因突变可能影响格列齐特的降血糖效果^[6],但也有研究提示 KCNJ11 E23K 基因突变并不会影响其降血糖效果^[7]。本研究中探讨了 CYP2C9 与 KCNJ11 基因多态性对 2 型糖尿病患者格

列美脲降血糖效果的影响,为临床精准用药提供参考。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

纳入标准:符合《中国 2 型糖尿病防治指南(2013 年版)》中相关诊断标准^[8]并确诊;性别不限;年龄不小于 18 岁。本研究方案经医院医学伦理委员会批准,患者签署知情同意书。

排除标准:磺脲类药物使用禁忌证;同时服用 CYP2C9 抑制剂或诱导剂。

病例选择:选取我院内分泌内科 2016 年 6 月至 2020 年 5 月收治的 2 型糖尿病患者 102 例。

*基金项目:四川省医学科研青年创新课题[Q16035];四川省乐山市 2018 年重点科技计划项目[18SZD140]。

第一作者:吕秋菊,女,硕士研究生,主治医师,研究方向为内分泌学与代谢性疾病学,(电子信箱)22641201@qq.com。

[△]通信作者:蒲强红,男,博士研究生,副教授,主管药师,研究方向为临床药学,(电话)0833-2119476(电子信箱)243937683@qq.com。

1.2 方法

药物治疗:所有患者均口服格列美脲片(江苏万邦生化医药集团有限责任公司,国药准字 H20031079,规格为每片 1 mg),每日 1~8 mg,可联用二甲双胍或阿卡波糖,连续用药 12 周。

DNA 分离和基因型测定:提取总 DNA 后,采用聚合酶链式反应(PCR)扩增,琼脂糖电泳检测,胶回收,对扩增的 PCR 产物进行检测及纯化,采用 3730XL 型测序仪(ABI 公司)对 PCR 产物行 Sanger 法测定 CYP2C9 基因多态性 CYP2C9 * 2(rs1799853), CYP2C9 * 3(rs1057910)及 KCNJ11 基因多态性 E23K(rs5219)。

1.3 观察指标

干预前后 FBG 与糖化血红蛋白(HbA_{1c})水平下降值。

1.4 统计学处理

采用 GraphPad 8.0 统计学软件分析。计量资料如满足正态性,则以 $\bar{x} \pm s$ 表示,否则以四分位数 $Q_{50}(Q_{25}, Q_{75})$ 表示;两组数据如符合方差齐性与正态性,则采用 t 检验,否则选用 Mann-Whitney 检验。多组数据如满足方差齐性与正态性,则采用 ANOVA 检验,两两比较选用 Dunnett 检验;否则采用 Kruskal-Wallis 检验,两两比较采用 Dunn's 检验。计数资料组间比较采用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 基因型检测结果

未见 CYP2C9 * 1/* 2, CYP2C9 * 2/* 3, CYP2C9 * 2/* 2, CYP2C9 * 3/* 3 等基因突变,仅发现野生型 CYP2C9 * 1/* 1 95 例和突变型 CYP2C9 * 1/* 3 7 例; KCNJ11 基因 E/E 型 35 例, E/K 型 48 例, K/K 型 19 例。CYP2C9 与 KCNJ11 基因型分布均符合 Hardy-Weinberg 平衡。

2.2 不同基因型间患者一般资料比较

CYP2C9 * 1/* 1 与 CYP2C9 * 1/* 3 基因型患者间的一般资料比较,均无显著差异($P > 0.05$); KCNJ11 E/E, E/K, K/K 基因型患者间的一般资料比较,均无显著差异($P > 0.05$)。详见表 1 和表 2。

此外,联用二甲双胍患者 33 例,联用阿卡波糖患者 12 例,单用格列美脲患者 57 例。CYP2C9 * 1/* 1 与 CYP2C9 * 1/* 3 基因型中二甲双胍服用患者分别为 29 例和 4 例; KCNJ11 E/E, E/K, K/K 基因型中二甲双胍服用患者分别为 10 例、17 例、6 例,服用人数比较均无显著差异($P > 0.05$)。CYP2C9 * 1/* 1 与 CYP2C9 * 1/* 3 基因型中阿卡波糖服用患者分别为 10 例和 2 例, KCNJ11 E/E, E/K, K/K 基因型中阿卡波糖服用患者分别为 6 例、4 例、2 例,服用人数比较均无显著差异($P > 0.05$)。CYP2C9 * 1/* 1 基因型患者服用二甲双

表 1 CYP2C9 * 1/* 1 与 CYP2C9 * 1/* 3 基因型患者间一般资料比较

Tab. 1 Comparison of the general data between patients with CYP2C9 * 1/* 1 and CYP2C9 * 1/* 3 genotypes

指标	野生型 CYP2C9 * 1/* 1 (n=95)	突变型 CYP2C9 * 1/* 3 (n=7)	χ^2/U 值	P
性别(男/女,例)	49/46	2/5	1.38	>0.05
年龄[$Q_{50}(Q_{25}, Q_{75})$,岁]	65(55,75)	73(66,76)	256.0	>0.05
糖尿病病程[$Q_{50}(Q_{25}, Q_{75})$,年]	4.5(2,10)	4(1,10)	258.5	>0.05
FBG[$Q_{50}(Q_{25}, Q_{75})$,mmol/L]	8.7(7.0,10.5)	6.4(5.7,10.7)	183.0	>0.05
HbA _{1c} [$Q_{50}(Q_{25}, Q_{75})$,%]	7.7(6.5,8.9)	7.2(6.5,7.4)	239.0	>0.05
格列美脲剂量[$Q_{50}(Q_{25}, Q_{75})$,mg]	2(2,2)	2(2,2)	258.5	>0.05

表 2 KCNJ11 E/E, E/K, K/K 基因型患者间一般资料比较

Tab. 2 Comparison of the general data among patients with KCNJ11 E/E, E/K and K/K genotypes

指标	E/E 型 (n=35)	E/K 型 (n=48)	K/K 型 (n=19)	$\chi^2/F/H$ 值	P
性别(男/女,例)	22/13	21/27	8/11	3.53	>0.05
年龄($\bar{x} \pm s$,岁)	65±14	64±11	68±11	0.74	>0.05
FBG[$Q_{50}(Q_{25}, Q_{75})$,mmol/L]	9.0(7.8,10.7)	8.1(6.2,9.8)	9.4(6.7,10.4)	3.38	>0.05
HbA _{1c} [$Q_{50}(Q_{25}, Q_{75})$,%]	8.0(7.1,9.6)	7.3(6.3,8.6)	7.6(6.5,9.5)	3.22	>0.05
糖尿病病程[$Q_{50}(Q_{25}, Q_{75})$,年]	3(1,9)	4(2,8)	9.5(4,10)	4.85	>0.05
格列美脲剂量(mg)	2(2,2)	2(2,2)	2(2,2)	1.56	>0.05

胍剂量为 0.75 g(0.75 g, 1.5 g),阿卡波糖剂量为 150 mg(100 mg, 150 mg), CYP2C9 * 1/* 3 基因型患者服用二甲双胍剂量为 0.75 g(0.82 g, 1.5 g),阿卡波糖剂量为 150 mg(150 mg, 150 mg),基因型间比较均无显著差异($U = 49.0, 7.0, P > 0.05$); KCNJ11 E/E 基因型患者服用二甲双胍剂量为 0.75 g(0.50 g, 1.5 g),阿卡波糖剂量为 125(88 mg, 150 mg), KCNJ11 E/K 基因型患者服用二甲双胍剂量为 1.5 g(0.75 g, 1.5 g),阿卡波糖剂量为 150 mg(113 mg, 150 mg), KCNJ11 K/K 基因型患者服用二甲双胍剂量为 1.13 g(0.63 g, 1.76 g),阿卡波糖剂量为 225 mg(150 mg, 300 mg),基因型间比较均无显著差异($H = 3.0, 3.4, P > 0.05$)。

2.3 基因型与降血糖效果间的关系

野生型 CYP2C9 * 1/* 1 与突变型 CYP2C9 * 1/* 3 患者间的 FBG 和 HbA_{1c} 与基线的差值比较均无显著差异($P > 0.05$), KCNJ11 E/E, E/K, K/K 基因型患者间的 FBG 和 HbA_{1c} 与基线的差值比较亦无显著差异($P > 0.05$)。详见图 1 和图 2。

3 讨论

CYP2C9 为细胞色素 P450(CYP450)的代谢酶,负责代谢大约 20% 的常用药物。CYP2C9 基因突变可引起 CYP2C9 酶代谢活性变化,从而引起药物有效性与安全性的个体差异^[9]。CYP2C9 常见突变型为 CYP2C9 * 3,该突

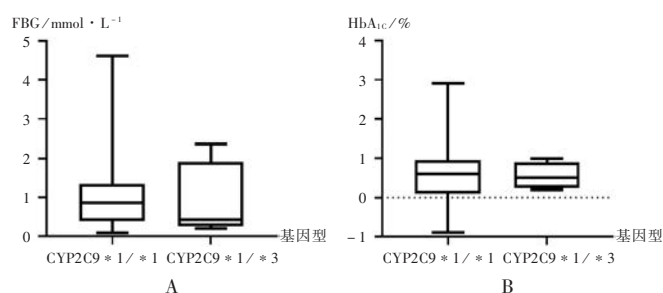


图1 CYP2C9 *1/*1和CYP2C9 *1/*3基因型2型糖尿病患者格列美脲治疗后FBG和HbA_{1c}比较箱式图

A. Reductions from baseline in FBG B. Reductions from baseline in HbA_{1c}
Fig. 1 Box plots of comparison of FBG and HbA_{1c} levels after glucose-lowering treatment with glimepiride between T2DM patients with 1CYP2C9 *1/*1 and CYP2C9 *1/*3 genotypes

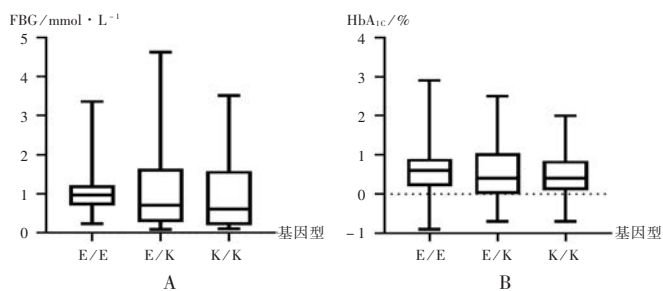


图2 KCNJ11 E/E, E/K, K/K基因型2型糖尿病患者格列美脲治疗后FBG和HbA_{1c}比较箱式图

A. Reductions from baseline in FBG B. Reductions from baseline in HbA_{1c}
Fig. 2 Box plots of comparison of FBG and HbA_{1c} levels after glucose-lowering treatment with glimepiride among T2DM patients with KCNJ11 E/E, E/K, K/K genotypes

变导致CYP2C9酶活性降低^[8-10]。如健康中国人群中服用格列苯脲2h后,与CYP2C9 *1/*1人群相比,CYP2C9 *1/*3人群的血糖浓度降幅更高^[11]。本研究中发现,CYP2C9 *3突变并不会影响格列美脲服用患者FBG和HbA_{1c}与基线的差值,可能的原因是CYP2C9 *3突变并不影响格列美脲的体内药代动力学参数。SUZUKI等^[12]研究发现,CYP2C9 *1/*3基因型患者的HbA_{1c}水平降幅明显高于CYP2C9 *1/*1基因型患者。与本研究结果不同,推测原因可能是由于研究周期与样本量不同造成的。本研究周期为12周,SUZUKI等^[12]的研究周期为6个月;本研究纳入的患者为102例,SUZUKI等^[12]的研究仅纳入了42例(其中,CYP2C9 *1/*3基因突变患者2例)。

KCNJ11基因编码内向整流钾通道6.2(Kir 6.2),与磺脲类受体1(SUR1)共同组成胰岛B细胞的ATP-敏感钾通道,在胰岛B细胞分泌胰岛素的过程中发挥着重要作用。KCNJ11的常见突变为E23K突变(rs5219),既往研究表明,KCNJ11 E23K突变会引起胰岛素分泌异常,导致糖尿病风险升高。本研究中发现,

KCNJ11 E23K突变并不影响格列美脲的降血糖效果,即不影响FBG和HbA_{1c}与基线的差值。这与陈莉丽等^[7]认为E23K不影响格列齐特降血糖的效果类似。可能原因是E23K突变位于Kir 6.2的N端,并不影响SUR1与格列美脲结合,故不影响格列美脲发挥降血糖作用。

综上所述,CYP2C9 *1/*3与KCNJ11 E23K基因多态性并不影响2型糖尿病患者格列美脲的降血糖效果,提示使用格列美脲时可能不需考虑CYP2C9与KCNJ11基因多态性。但本研究样本量较小,还需进行大样本临床研究进一步验证。

参考文献

- [1] WANG LM, GAO P, ZHANG M, et al. Prevalence and Ethnic Pattern of Diabetes and Prediabetes in China in 2013[J]. JAMA, 317(24):2515-2523.
- [2] 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.
- [3] 宋捷, 林海, 金春林, 等. 国内外糖尿病用药结构比较与分析[J]. 中国药业, 2020, 29(22):7-10.
- [4] ZENG WJ, GUO YL, CHEN PX, et al. CYP2C9 variant is associated with antidiabetic efficacy of gliclazide in Chinese type 2 diabetes patients[J]. J Diabetes Investig, 2016, 7(5):764-768.
- [5] CUAUTLE-RODRÍGUEZ P, RODRÍGUEZ-RIVERA N, DE ANDRÉS F, et al. Frequency of CYP2C9 (*2, *3 and IVS8-109A>T) allelic variants, and their clinical implications, among Mexican patients with diabetes mellitus type 2 undergoing treatment with glibenclamide and metformin[J]. Biomed Rep, 2019, 10(5):283-295.
- [6] JAVORSKY M, KLIMCAKOVA L, SCHRÖNER Z, et al. KCNJ11 gene E23K variant and therapeutic response to sulfonylureas[J]. Eur J Intern Med, 2012, 23(3):245-249.
- [7] 陈莉丽, 李强, 邢厚恂, 等. 内向整流钾通道6.2基因E23K多态性与2型糖尿病表型及格列齐特降糖疗效的关系[J]. 中华内分泌代谢杂志, 2007, 23(2):158-159.
- [8] 中华医学会糖尿病学分会. 中国2型糖尿病防治指南(2013年版)[J]. 中华内分泌代谢杂志, 2014, 30(10):893-896.
- [9] 杨思芸, 刘涛, 苏强. 川东北地区CYP2C9基因多态性对华法林药代动力学的影响[J]. 中国药业, 2019, 28(14):19-22.
- [10] HOLSTEIN A, BEIL W, KOVACS P. CYP2C metabolism of oral antidiabetic drugs—impact on pharmacokinetics, drug interactions and pharmacogenetic aspects[J]. Expert Opin Drug Metab Toxicol, 2012, 8(12):1549-1563.
- [11] YIN OQP, TOMLINSON B, CHOW MSS. CYP2C9, but not CYP2C19, polymorphisms affect the pharmacokinetics and pharmacodynamics of glyburide in Chinese subjects[J]. Clin Pharmacol Ther, 2005, 78(4):370-377.
- [12] SUZUKI K, YANAGAWA T, SHIBASAKI T, et al. Effect of CYP2C9 genetic polymorphisms on the efficacy and pharmacokinetics of glimepiride in subjects with type 2 diabetes[J]. Diabetes Res Clin Pract, 2006, 72(2):148-154.

(收稿日期:2020-01-20;修回日期:2021-03-20)