

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2018.20.008  
文章编号: 1005-8982 (2018) 20-0046-06

## ABCA1 基因 R219K 多态性对 格列美脲疗效的影响 \*

张晓雪, 王玉颖, 吴晨光, 乔荟博, 陈小罗

(江苏大学附属人民医院 内分泌科, 江苏 镇江 212002)

**摘要: 目的** 观察三磷酸腺苷结合盒转运体 A1 (ABCA1) 基因 R219K 多态性对格列美脲降糖疗效的影响, 初步探讨格列美脲药效个体化差异的遗传学机制。**方法** 选取 76 例初诊的 2 型糖尿病患者, 给予格列美脲治疗 12 周, 检测患者治疗前后临床生化指标。对所有患者行 ABCA1 基因 R219K 分型检测。**结果** ABCA1 基因 R219K 多态性存在 3 种基因型。格列美脲治疗前各基因型患者的空腹血糖 (FBG)、餐后 2 h 血糖 (2h-BG)、糖化血红蛋白 (HbA1c) 水平比较, 差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。格列美脲治疗 12 周后, 各基因型患者 FBG、2h-BG、HbA1c 水平下降 ( $P < 0.05$ ); RK、KK 基因型患者的  $\Delta 2h-BG$  (治疗前后差值) 高于 RR 基因型患者 ( $P < 0.05$ ); RK、KK 基因型患者 2h-BG 水平低于 RR 基因型患者 ( $P < 0.05$ ); RK、KK 基因型患者 HbA1c 水平低于 RR 基因型患者 ( $P < 0.05$ )。**结论** 汉族 2 型糖尿病患者中存在 ABCA1 基因 R219K 多态性, 其可能与格列美脲降糖疗效有关, RK、KK 基因型患者的格列美脲降糖疗效优于 RR 基因型患者。

**关键词:** 三磷酸腺苷结合盒转运体 A1; 2 型糖尿病; 格列美脲; 药物基因组学; 基因多态性

**中图分类号:** R587.1

**文献标识码:** A

## Effect of ABCA1 gene R219k polymorphism on efficacy of Glimepiride in treatment of newly-diagnosed type 2 diabetes\*

Xiao-xue Zhang, Yu-ying Wang, Chen-guang Wu, Hui-bo Qiao, Xiao-luo Chen  
(Department of Endocrinology, the People's Hospital Affiliated to Jiangsu University,  
Zhenjiang, Jiangsu 212002, China)

**Abstract: Objective** To investigate the effect of ATP-binding cassette transport a1 (ABCA1) gene R219K polymorphism on the antidiabetic efficacy of Glimepiride, and to explore genetic mechanism of the therapeutic variation of Glimepiride. **Methods** Seventy-six patients with newly-diagnosed T2DM were enrolled in our study and treated with Glimepiride for 12 weeks. Clinical biochemical makers were detected before and after treatment. Genotyping of ABCA1 gene R219K was performed in all patients. **Results** Three genotypes RR, RK and KK were detected in ABCA1 gene R219K polymorphism. There were no statistically significant differences in fasting blood glucose (FBG), 2 h postprandial blood glucose (2h-BG) or glycosylated hemoglobin (HbA1c) among the patients with different genotypes before treatment ( $P > 0.05$ ). FBG, 2h-BG and HbA1c in all patients decreased significantly after 12 weeks of treatment with Glimepiride ( $P < 0.05$ ). After treatment with Glimepiride for 12 weeks, the  $\Delta 2h-BG$  level in the patients with RK genotype or KK genotype was remarkably higher than that in the patients with RR genotype ( $P < 0.05$ ), while the 2h-BG and HbA1c levels in the patients with RK genotype or KK genotype were remarkably lower than those in the patients with RR genotype ( $P < 0.05$ ). **Conclusions** ABCA1 gene R219K polymorphism is detected in Chinese Han population with T2DM. Our study showed that ABCA1 gene R219K polymorphism

收稿日期: 2017-11-01

\* 基金项目: 江苏省镇江市重点研发计划 (No: SH2015031)

[通信作者] 吴晨光, E-mail: wegzj1128@aliyun.com; Tel: 13852943288

might be relevant to the antidiabetic efficacy of Glimepiride. T2DM patients with RK or KK genotype may be more sensitive to Glimepiride than those with RR genotype.

**Keywords:** adenosine triphosphate-binding cassette transport a1 (*ABCA1*); type 2 diabetes mellitus; Glimepiride; pharmacogenomics; polymorphism

糖尿病是一种常见的内分泌系统疾病。格列美脲是第三代磺脲类降糖药物<sup>[1]</sup>。临床研究发现, 其疗效存在一定个体差异, 遗传因素(基因多态性)可能是差异的原因之一<sup>[2]</sup>。有研究表明, 三磷酸腺苷结合盒转运体 A1 (ATP binding cassette transporter A1, *ABCA1*) 可能是 2 型糖尿病的候选基因, 几种基因变异均与糖尿病发病相关<sup>[3-5]</sup>。目前国内未见 *ABCA1* 基因 R219K 多态性与磺脲类药物疗效关系的报道。本研究探讨磺脲类药物个体化差异的遗传学机制, 为制定中国 2 型糖尿病患者格列美脲的个体化方案提供支持。目前 *ABCA1* 基因 R219K 多态性同磺脲类药物疗效的研究在国内还未见报道。本研究探讨磺脲类药物个体化差异的遗传学机制, 为制定中国 2 型糖尿病患者格列美脲的个体化方案提供支持。

## 1 资料与方法

### 1.1 研究对象

选取 2013 年 10 月-2014 年 9 月江苏大学附属人民医院内分泌科门诊初诊 2 型糖尿病患者 76 例, 其中 67 例完成实验。本研究符合本院人体试验委员会制定的伦理学标准, 实验对象签署临床研究知情同意书。

### 1.2 纳入标准

①汉族; ②年龄 30 ~ 70 岁; ③各患者间无血缘关系; ④能清楚理解并回答问题; ⑤符合 1999 年世界卫生组织制定的糖尿病诊断标准<sup>[6]</sup>; ⑥连续 2 次空腹血糖 (fasting blood glucose, FBG) 7.0 ~ 11.1 mmol/L, 而且 2 次差值  $\leq 1.8$  mmol/L; 或糖化血红蛋白 (glycosylated hemoglobin, HbA1c) 6.5% ~ 10.0%。

### 1.3 排除标准

①对格列美脲药物有明显禁忌证的实验对象, 对其他磺脲类、磺胺类药物过敏的患者; ②应激性高血糖, 如外伤、手术等; ③ 1 型糖尿病、妊娠糖尿病、继发性糖尿病或不确定糖尿病类型; ④临床有肝、肾功能损害; ⑤心脏异常, 如心绞痛、心肌梗死或纽约分级评价 II ~ IV 期的心力衰竭; ⑥糖尿病伴有急、慢性并发症; ⑦高血压控制不佳, 患者收缩压

(systolic blood pressure, SBP)  $\geq 180$  mmHg 和 / 或舒张压 (diastolic blood pressure, DBP)  $\geq 110$  mmHg); ⑧服用可影响糖代谢的药物, 如激素类、噻嗪类药物等, 显著的消化和吸收障碍; ⑨恶性疾病, 精神神经系统疾病、自身免疫性疾病、急性脑血管意外后 6 个月; ⑩妊娠、哺乳期妇女。

## 1.4 方法

**1.4.1 检测指标** 符合纳入标准的受试者服药前检测其 FBG、糖负荷后餐后 2 h 血糖 (2 hour postprandial blood glucose, 2 h-BG)、HbA1c。受试者服药 12 周后进行随访, 令患者禁食  $>8$  h, 第 2 天清晨空腹行 100 g 标准粉馒头餐耐量试验, 检测患者 FBG、馒头餐负荷后 2 h-BG、HbA1c。治疗前和治疗 12 周后检测三酰甘油 (Triglycerides, TG)、胆固醇 (total cholesterol, TC)、低密度脂蛋白胆固醇 (low density lipoprotein-cholesterol, LDL-C), 高密度脂蛋白胆固醇 (high density lipoprotein-cholesterol, HDL-C)。治疗前和治疗 12 周后检测肝、肾功能: 谷草转氨酶 (aspartate aminotransferase, AST)、谷丙转氨酶 (alanine aminotransferase, ALT)、血肌酐 (serum creatinine, Scr)、尿素氮 (blood urea nitrogen, BUN)。以上指标在江苏大学附属人民医院用全自动生化分析仪 Au5800 (美国 Beckman Coulter 公司) 进行检测。

**1.4.2 药物剂量** 给予每位患者格列美脲 1 mg/次, 1 次/d, 并根据患者实际血糖水平调整用药剂量。每 1 ~ 2 周调整 1 次, 直至最大剂量 3 mg/d。

**1.4.3 *ABCA1* 基因 R219K 多态性分析** 采用 Gentra Puregen Blood Kit 人全血基因组脱氧核糖核酸纯化提取试剂盒 (德国 QIAGEN 公司) 提取 DNA。上海捷瑞基因技术有限公司设计引物, 正向引物: 5' -GGACCCAGCTTCCAATCTTCA-3', 反向引物: 5' -GCTGGCTGGGAGTTTGTGAT-3'。采用聚合酶链反应 (polymerase chain reaction, PCR) 对目的条带进行扩增, PCR 产物由深圳华大基因科技有限公司测序。

## 1.5 统计学方法

数据分析采用 SPSS 17.0 统计软件。计量资料以均数  $\pm$  标准差 ( $\bar{x} \pm s$ ) 表示, 多组比较用单因素方差分析, 组间两两比较用 LSD-*t* 检验, 治疗前后比较用

配对  $t$  检验；影响因素的分析用逐步多元线性回归模型,  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 一般资料

治疗前不同基因型患者的年龄、一般临床生化指标、收缩压、舒张压比较, 差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。

见表 1。

### 2.2 ABCA1 基因 R219K 多态性基因型、等位基因的分布频率

2.2.1 ABCA1 基因的 R219K 多态性基因型 RR 基因型中的碱基 G 在 KK 基因型中变为碱基 A, 与此同时 RR 基因的精氨酸 (AGG) 转变为 KK 基因的赖氨酸 (AAG)。见附图。

表 1 3 种不同基因型患者一般临床特征比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	年龄 / 岁	BMI / (kg/m <sup>2</sup> )	FBG / (mmol/L)	2 h-BG / (mmol/L)	HbA1c / %	TC / (mmol/L)
RR 组 (n=24)	48.60 ± 9.94	24.99 ± 3.42	9.72 ± 1.00	15.5 ± 2.07	9.12 ± 0.69	4.98 ± 2.16
RK 组 (n=32)	48.31 ± 12.12	25.26 ± 2.84	9.70 ± 1.12	15.62 ± 1.48	9.23 ± 0.74	5.09 ± 1.00
KK 组 (n=11)	50.18 ± 13.08	24.52 ± 3.49	9.84 ± 1.32	15.13 ± 1.89	8.85 ± 0.58	4.64 ± 1.05
F 值	0.082	0.229	0.071	0.323	1.200	0.349
P 值	0.922	0.796	0.932	0.725	0.308	0.706

  

组别	TG / (mmol/L)	LDL-C / (mmol/L)	HDL-C / (mmol/L)	SBP/mmHg	DBP/mmHg
RR 组 (n=24)	2.55 ± 1.84	2.72 ± 0.78	1.07 ± 0.23	129.66 ± 11.53	77.83 ± 11.47
RK 组 (n=32)	2.63 ± 1.54	3.13 ± 0.88	1.16 ± 0.26	128.65 ± 17.06	81.50 ± 11.71
KK 组 (n=11)	2.94 ± 1.27	2.76 ± 0.99	1.00 ± 0.15	132.18 ± 13.41	81.63 ± 7.01
F 值	0.219	1.756	2.334	0.302	0.842
P 值	0.804	0.181	0.105	0.740	0.435



附图 部分 ABCA1 基因 R219K 多态性 PCR 产物测序

2.2.2 ABCA1 基因 R219K 多态性等位基因的分布频率 检测出 ABCA1 基因 R219K 位点基因多态性有

3 种基因型: RR、RK 和 KK 型, 分别为 24 (38.8%)、32 (47.76%) 和 11 例 (16.42%), 其中等位基因 R、K 分别为 80 (59.7%) 和 54 例 (40.3%)。采用 HWEI 1.20 软件对该基因进行 H-W 遗传平衡检验, RR、RK 和 KK 型基因的实际值分别为 24、32 和 11, 期望值与实际值一致, 表明人群 ABCA1 基因 R219K 多态性符合群体基因遗传平衡, 具有代表性 ( $\chi^2=0.004$ ,  $P=0.952$ )。

### 2.3 不同基因型患者血糖、HbA1c 比较

不同基因型患者治疗 12 周后 FBG、2 h-BG 下降, 治疗 12 周后 3 组基因型患者 HbA1c 较治疗前下降 ( $P < 0.05$ )。各基因型患者治疗前 FBG、治疗后 FBG、 $\Delta$ FBG (治疗前后差值) 比较, 经单因素方差分析, 差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。治疗前各基因型患者 2 h-BG 水平比较, 经单因素方差分析, 差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。治疗 12 周后各基因型患者 2 h-BG 水平比较, 经单因素方差分析, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ); 进一步两两比较经 LSD- $t$  检验, RK、KK 基因型患者治疗 12 周后 2 h-BG 水平低于 RR 基因型 ( $P < 0.05$ )。各基因型患者  $\Delta$ 2 h-BG 水平比较,

经单因素方差分析, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ); 进一步两两比较经 LSD- $t$  检验, RK、KK 基因型患者  $\Delta 2 \text{ h-BG}$  水平高于 RR 基因型患者 ( $P < 0.05$ )。治疗前各基因型患者 HbA1c 水平比较, 经单因素方差分析, 差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。治疗后各基因型患者 HbA1c 水平比较, 经单因素方差分析, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ); 进一步两两比较经 LSD- $t$  检验, RK、KK 基因型患者治疗 12 周后 HbA1c 水平低于 RR 基因型患者 ( $P < 0.05$ )。各基因型患者的  $\Delta \text{HbA1c}$  水平比较, 经单因素方差分析, 差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。见表 2。

## 2.4 多元线性回归分析

以治疗 12 周后 2 h-BG 水平为因变量, 分别以治疗前 BMI、FBG、2 h-BG、TC、TG、LDL-C、HDL-C 的基线水平, 以及 ABCA1 基因型 (0: RR; 1: RK; 2: KK) 和格列美脲治疗剂量 (治疗稳定期) 为自变量, 进行逐步多元线性回归分析, 引入水准  $\leq 0.05$ , 排除水准  $\geq 0.01$ 。结果显示, 治疗前后 2 h-BG 水平呈正相关 ( $b = 0.365$ ,  $P = 0.000$ ); 治疗后 2 h-BG 与 ABCA1-R219K 基因型呈负相关 ( $b = -0.701$ ,  $P = 0.000$ )。

以治疗 12 周后  $\Delta 2 \text{ h-BG}$  为因变量, 分别以治疗前 BMI、FBG、2 h-BG、TC、TG、LDL-C、HDL-C 的基线水平, 以及 ABCA1 基因型 (0: RR; 1: RK;

2: KK) 和格列美脲治疗剂量 (治疗稳定期) 为自变量, 进行逐步多元线性回归分析, 结果显示  $\Delta 2 \text{ h-BG}$  与治疗前 2 h-BG、ABCA1 基因 R219K 多态性呈正相关 ( $b = 0.635$  和  $0.701$ , 均  $P = 0.000$ ), 表明 2 h-BG 基线水平和 ABCA1 基因 R219K 多态性是影响 3 种基因型治疗后 2 h-BG 水平和  $\Delta 2 \text{ h-BG}$  变化的因素。

以治疗 12 周后 HbA1c 水平为因变量, 分别以治疗前 BMI、FBG、2 h-BG、HbA1c、TC、TG、LDL-C、HDL-C 的基线水平, 以及 ABCA1 基因型 (0: RR; 1: RK; 2: KK) 和格列美脲治疗剂量 (治疗稳定期) 为自变量, 进行逐步多元线性回归分析。结果显示, 治疗前后 HbA1c 水平呈正相关 ( $b = 0.329$ ,  $P = 0.000$ ); 治疗后 HbA1c 与 ABCA1 基因 R219K 多态性呈负相关 ( $b = -245$ ,  $P = 0.001$ ), 表明 HbA1c 基线水平和 ABCA1 基因 R219K 多态性是影响 3 种基因型治疗后 HbA1c 水平的因素。

## 2.5 不同基因型患者 TC、TG、LDL-C 及 HDL-C 水平比较

不同基因型患者各时间 TC、TG、LDL-C 及 HDL-C 水平比较, 经单因素方差分析, 差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。格列美脲治疗前后患者 TC、TG、LDL-C 及 HDL-C 水平比较, 差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。见表 3。

表 2 不同基因型患者治疗前后 FBG、PBG 及 HbA1c 水平比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	FBG/ (mmol/L)			2 h-BG/ (mmol/L)			HbA1c/%		
	治疗前	治疗后	差值	治疗前	治疗后	差值	治疗前	治疗后	差值
RR 组 ( $n=24$ )	9.72 $\pm$ 1.00	7.11 $\pm$ 0.61	2.61 $\pm$ 1.22	15.46 $\pm$ 2.07	11.08 $\pm$ 1.08 <sup>†</sup>	4.37 $\pm$ 1.73 <sup>†</sup>	9.12 $\pm$ 0.69	7.16 $\pm$ 0.58 <sup>†</sup>	1.95 $\pm$ 0.69
RK 组 ( $n=32$ )	9.70 $\pm$ 1.12	6.79 $\pm$ 0.76	2.90 $\pm$ 1.31	15.63 $\pm$ 1.48	10.35 $\pm$ 1.03	5.27 $\pm$ 1.24	9.23 $\pm$ 0.74	6.86 $\pm$ 0.52	2.36 $\pm$ 0.69
KK 组 ( $n=11$ )	9.84 $\pm$ 1.32	6.75 $\pm$ 0.54	3.09 $\pm$ 0.99	15.13 $\pm$ 1.89	9.60 $\pm$ 1.23	5.52 $\pm$ 1.03	8.85 $\pm$ 0.58	6.62 $\pm$ 0.46	2.23 $\pm$ 0.51
F 值	0.071	1.829	0.678	0.323	7.579	3.679	1.200	4.192	2.597
P 值	0.932	0.169	0.511	0.725	0.001	0.031	0.308	0.019	0.082

注: <sup>†</sup> 与 KK 组、RK 组比较,  $P < 0.05$

表 3 不同基因型患者治疗前后 TC、TG、LDL-C 及 HDL-C 水平比较 (mmol/L,  $\bar{x} \pm s$ )

组别	TC			TG		
	治疗前	治疗后	差值	治疗前	治疗后	差值
RR 组 ( $n=24$ )	4.98 $\pm$ 2.16	4.28 $\pm$ 0.92	0.70 $\pm$ 1.98	2.55 $\pm$ 1.84	1.88 $\pm$ 0.97	0.68 $\pm$ 1.27
RK 组 ( $n=32$ )	5.09 $\pm$ 1.00	4.75 $\pm$ 0.96	0.34 $\pm$ 0.96	2.63 $\pm$ 1.54	2.17 $\pm$ 1.60	0.46 $\pm$ 1.60
KK 组 ( $n=11$ )	4.64 $\pm$ 1.05	4.31 $\pm$ 1.13	0.33 $\pm$ 1.16	2.94 $\pm$ 1.27	2.24 $\pm$ 2.00	0.70 $\pm$ 2.02
F 值	0.349	1.883	0.496	0.219	0.349	0.179
P 值	0.706	0.169	0.611	0.804	0.707	0.836

续表 3

组别	LDL-C			HDL-C		
	治疗前	治疗后	差值	治疗前	治疗后	差值
RR 组 (n=24)	2.72 ± 0.78	2.62 ± 0.69	0.10 ± 0.52	1.07 ± 0.23	1.13 ± 0.27	-0.06 ± 0.28
RK 组 (n=32)	3.13 ± 0.88	2.88 ± 0.66	0.25 ± 0.76	1.16 ± 0.26	1.17 ± 0.28	-0.004 ± 0.26
KK 组 (n=11)	2.76 ± 1.00	2.47 ± 0.75	0.30 ± 0.44	1.00 ± 0.15	1.05 ± 0.14	-0.05 ± 0.12
F 值	1.756	1.912	0.5	2.334	0.862	0.428
P 值	0.181	0.156	0.609	0.105	0.427	0.654

### 3 讨论

2010 年对我国成年人开展的一项横断面调查表明, 糖尿病患病率为 11.6%, 糖尿病前期患病率为 50.1%, 这意味着中国成年人中, 糖尿病人口多达 11 139 万, 糖尿病前期人口多达 49 340 万<sup>[7]</sup>。糖尿病的主要危害是其慢性并发症, 达到血糖控制目标可降低糖尿病并发症发生风险, 然而接受降糖治疗的糖尿病患者中仅 39.7% 血糖控制良好<sup>[7]</sup>。药物基因组学研究的是不同人群基因组遗传学差异及其对药物反应的影响<sup>[8]</sup>。人们希望通过研究人与人的遗传差异, 预测药物的疗效, 从而指导临床个体化用药<sup>[9-10]</sup>。人类的 *ABCA1* 基因全长 149 kb, 定位于 9q31, 完整的人类 *ABCA1* 基因序列包含 1 453 bp 启动子、50 个外显子和 49 个内含子, 2 者共 146 581 bp<sup>[11]</sup>。*ABCA1* 蛋白的主要功能是脂质的转运, 在高密度脂蛋白胆固醇的合成和胆固醇的逆向转运中发挥重要作用<sup>[12]</sup>。有遗传学证据表明, *ABCA1* 基因与 2 型糖尿病发病有关。墨西哥人发现, *ABCA1* 基因的 R230C 变异与早发 2 型糖尿病发病存在相关性<sup>[3]</sup>。在对日本人群的研究中发现, *ABCA1* 基因 5' 端的单元型与糖尿病相关, 且与血脂异常无关<sup>[4]</sup>。ALHARBI 等<sup>[5]</sup>在对沙特人的研究中观察到, *ABCA1* 基因 C69T 基因型 T 等位基因可能是 2 型糖尿病的保护因素。上述遗传学证据表明, *ABCA1* 基因多态性与 2 型糖尿病发病有关。根据 *ABCA1* 基因与糖尿病及胰岛  $\beta$  细胞的关系, 人们开始对 *ABCA1* 基因多态性与磺脲类药物疗效的关系产生兴趣。墨西哥 AGUILAR-SALINAS 等<sup>[13]</sup>研究发现, 为达到相同的降糖效果, 2 型糖尿病患者中 *ABCA1* 的 R230C 等位基因比 R230R 需要更高剂量的格列本脲。不同种族的 2 型糖尿病的遗传及其特点有差异, 而且种族不同, 基因多态性、基因分布特点也不完全相同。

本研究结果显示, 汉族 2 型糖尿病人群存在 *ABCA1* 基因 R219K 多态性, 分别为 RR、RK 和 KK 型, 不同基因型患者在格列美脲治疗 12 周后 FBG、2 h-BG 水平下降; 治疗 12 周后 RK、KK 基因型患者 2 h-BG 水平低于 RR 基因型患者。多元线性回归分析结果显示, 格列美脲的疗效在一定程度上取决于患者 *ABCA1* 基因 R219K 多态性, 不同基因型个体对药物的治疗反应不同。其原因可能与 *ABCA1* 基因调节胰岛  $\beta$  细胞分泌胰岛素有关。有研究表明, 胰岛  $\beta$  细胞缺乏 *ABCA1* 蛋白会使细胞内微结构发生改变, 导致胰岛素合成和分泌障碍<sup>[14]</sup>。在对小鼠的研究中发现, *ABCA1* 蛋白对胰岛细胞分泌功能产生影响<sup>[15]</sup>。*ABCA1* 蛋白可以减少胰岛内胆固醇的蓄积、胰岛炎症<sup>[16]</sup>。体外实验数据也表明, *ABCA1* 蛋白可以通过影响高密度脂蛋白, 而增加胰岛细胞分泌胰岛素<sup>[17]</sup>。

综上所述, *ABCA1* 基因 R219K 多态性与格列美脲降糖疗效存在一定关系。不同基因型个体的药物疗效不同, RK、KK 基因型患者的格列美脲降糖疗效优于 RR 基因型患者。考虑研究对象相对较少, 研究时间相对较短, 希望今后增大样本量, 延长随访时间进一步证实。

#### 参 考 文 献:

- [1] 马晨飞. 格列美脲对治疗 2 型糖尿病的临床疗效 [J]. 临床合理用药, 2015, 8(12C): 78-79.
- [2] 赵楠, 张亚同, 程刚, 等. 药物基因组学在临床试验中的应用 [J]. 中国新药杂志, 2013, 22(1): 30-33.
- [3] VILLARREAL-MOLINA M T, FLORES-DORANTES M T, ARELLANO-CAMPOS O, et al. Metabolic study group. Association of the ATP-binding cassette transporter A1 R230C variant with early-onset type 2 diabetes in a Mexican population [J]. Diabetes, 2008, 57: 509-513.
- [4] DAIMON M, KIDO T, BABA M, et al. Association of the *ABCA1* gene polymorphisms with type 2DM in a Japanese population [J].

- Biochme Biophys Res Commun, 2005, 329(1): 205-210.
- [5] ALHARBI K K, KHAN I A, AL-DAGHRI N M, et al. ABCA1 C69T gene polymorphism and risk of type 2 diabetes mellitus in a Saudi population[J]. J Biosci, 2013, 38(5): 893-897.
- [6] ALBERTI K G, ZIMMET P Z. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part1: diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation[J]. Diabet Med, 1998, 15(7): 539-553.
- [7] XU Y, WANG L M, HE J, et al. Prevalence and control of diabetes in chinese adults[J]. JAMA, 2013, 310(9): 948-958.
- [8] ITO R K, DEMERS L M. Pharmacogenomics and pharmacogenetics: future role of molecular diagnostics in the clinical diagnostic laboratory[J]. Clin Chem, 2004, 50(9): 1526-1527.
- [9] 展鹏, 王学顺, 刘新泳. 精准医疗背景下的分子靶向药物研究 - 精准药物设计策略浅析 [J]. 化学进展, 2016, 28(9): 1363-1386.
- [10] ROSES A D. Pharmacogenetics and the practice of medicine[J]. Nature, 2000, 405(6788): 857-865.
- [11] 梁洁玲, 王洋洋, 司艳辉, 等. ABCA1 和 ABCG1 在动脉粥样硬化中的研究进展 [J]. 黑龙江医学, 2016, 40(10): 972-973.
- [12] 杨莉军, 徐新, 张社兵, 等. 三磷酸腺苷结合盒转运蛋白 A1 的研究进展 [J]. 广东医学, 2011, 32(2): 253-255.
- [13] AGUILAR-SALINAS C A, MUNOZ-HERNANDEZ L L, COBOS-BONILLA M, et al. The R230C variant of the ATP binding cassette protein A1 (ABCA1) gene is associated with a decreased response to glyburide therapy in patients with type 2 diabetes mellitus[J]. Metabolism, 2013, 62(5): 638-641.
- [14] KRUIT J K, WIJESSEKARA N, FOX J E, et al. Islet cholesterol accumulation due to loss of ABCA1 leads to impaired exocytosis of insulin granules[J]. Diabetes, 2011, 60(12): 3186-3196.
- [15] KRUIT J K, KREMER P H, DAI L, et al. Cholesterol efflux via ATP-binding cassette transporter A1 (ABCA1) and cholesterol uptake via the LDL receptor influences cholesterol-induced impairment of beta cell function in mice[J]. Diabetologia, 2010, 53(6): 1110-1119.
- [16] KRUIT J K, WIJESSEKARA N, WESTWELL-ROPER C, et al. Loss of both ABCA1 and ABCG1 results in increased disturbances in islet sterol homeostasis, inflammation, and impaired  $\beta$ -cell function[J]. Diabetes, 2012, 61(3): 659-664.
- [17] FRYIRS M A, BARTER P J, APPAVOO M, et al. Effects of high-density lipoproteins on pancreatic beta-cell insulin secretion[J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2010, 30(8): 1642-1648.

(童颖丹 编辑)