

• 临床基础 •

接受二甲双胍治疗的 2 型糖尿病患者中 *OCT1* 和 *MATE1* 基因多态性与血糖代谢的相关性研究周芃霖¹, 李安安¹, 高蕊², 宗慧颖¹, 李妍^{2*}

1. 山东中医药大学药学院, 山东 济南 250355

2. 山东第一医科大学第一附属医院(山东省千佛山医院)临床药学科, 山东省儿童药物临床评价与研发工程技术研究中心, 山东省医药卫生临床药学重点实验室, 山东 济南 250014

摘要:目的 探讨有机阳离子转运蛋白 1 (*OCT1*) (*rs622342*) 和多药及毒素外排转运蛋白 1 (*MATE1*) (*rs2289669*) 基因多态性对接受二甲双胍治疗的 2 型糖尿病患者血糖控制指标的影响。方法 采用横断面研究方法, 所有确诊为 2 型糖尿病的参与者接受盐酸二甲双胍片 1~2 g/d 治疗至少 3 个月, 记录血糖控制水平、代谢指标, 并测定 *OCT1* 和 *MATE1* 基因型, 使用 IBM SPSS Statistics for Windows V22.0 统计分析不同基因型与患者血糖控制水平、代谢指标之间的相关性。结果 共纳入 191 名 2 型糖尿病的患者。*MATE1* (*rs2289669*) AA/AG 基因型携带者的空腹血糖 (FPG) 水平显著低于 GG 基因型患者, 高密度脂蛋白胆固醇 (HDL-C) 水平比 GG 型显著升高。Logistics 回归结果发现, *MATE1* (*rs2289669*) 对于 FPG、身体质量指数 (BMI) 和 HDL-C 有统计学意义。交互作用模型分析发现, 在 FPG 中, 同时拥有 *OCT1* (*rs622342*) AA 型和 *MATE1* (*rs2289669*) GG 型基因的患者具有明显的交互作用且为协同作用, 无明显相乘作用。结论 *OCT1* 和 *MATE1* 基因多态性与接受二甲双胍治疗的 2 型糖尿病患者血糖控制有显著关联, 在与 FPG 相关性方面存在协同效应, 也与脂代谢和 BMI 有关。*OCT1* 和 *MATE1* 基因多态性可能在二甲双胍治疗 2 型糖尿病患者血糖控制和代谢指标方面具有预测作用。

关键词: 二甲双胍; 2 型糖尿病; *OCT1*; *MATE1*; 空腹血糖; 高密度脂蛋白胆固醇; 身体质量指数

中图分类号: R968; R977 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2025)08-1947-07

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2025.08.009

Correlation between *OCT1* and *MATE1* gene polymorphisms and glycemic metabolism in type 2 diabetes patients treated with metforminZHOU Penglin¹, LI Anan¹, GAO Rui², ZONG Huiying¹, LI Yan²

1. Department of Pharmacy, Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan 250355, China

2. Shandong Engineering and Technology Research Center for Pediatric Drug Development; Shandong Medicine and Health Key Laboratory of Clinical Pharmacy, Department of Clinical Pharmacy, First Affiliated Hospital of Shandong First Medical University (Shandong Provincial Qianfoshan Hospital), Jinan 250014, China

Abstract: Objective To investigate the effect of organic cation transporter 1 (*OCT1*) (*rs622342*) and multidrug and toxin efflux transporter 1 (*MATE1*) (*rs2289669*) gene polymorphisms on blood glucose indicators in type 2 diabetes patients treated with metformin. **Methods** Using the cross-sectional study method, all participants diagnosed with type 2 diabetes were treated with Metformin Hydrochloride Tablets 1—2 g/d for at least three months, the blood glucose control level and metabolic indicators were recorded, and the *OCT1* and *MATE1* genotypes were determined. Statistical analyses were performed using IBM SPSS Statistics for Windows V22.0 to analyze the correlation between different genotypes and patients' blood glucose levels and metabolic indicators. **Results** A total of 191 patients with type 2 diabetes were included. The fasting blood glucose (FPG) level of *MATE1* (*rs2289669*) AA/AG genotype carriers was significantly lower than that of GG genotype patients, but the high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C) level was

收稿日期: 2025-03-10

基金项目: 山东省药品临床综合评价项目 (2024YZ002); 济南市科技计划项目 (201602171)

作者简介: 周芃霖, 硕士研究生, 研究方向为临床药学。E-mail: zhoupenglin0607@163.com

*通信作者: 李妍, 主任药师, 博士, 研究方向为临床药学。E-mail: li_xyan@126.com

significantly higher than that of GG genotype patients. The logistics regression results showed that *MATE1* (*rs2289669*) had statistical significance for FPG, body mass index (BMI), and HDL-C. The interaction model analysis showed that patients with both *OCT1* (*rs622342*) AA and *MATE1* (*rs228966*) GG genes in FPG exhibited significant interaction and synergistic effects, with no significant multiplicative effects. **Conclusion** The polymorphism of *OCT1* and *MATE1* genes is significantly associated with the blood glucose of type 2 diabetes patients treated with metformin. There is a synergistic effect in the correlation with FPG, and it is also associated with lipid metabolism and BMI levels. The polymorphism of *OCT1* and *MATE1* genes may have a predictive role in the blood glucose and metabolic indicators of type 2 diabetes patients treated with metformin.

Key words: metformin; type 2 diabetes; *OCT1*; *MATE1*; FPG; HDL-C; BMI

2 型糖尿病占糖尿病总数的 90%以上^[1], 长期血糖控制不佳可导致多种并发症^[2], 而二甲双胍作为一线降糖药物通过激活 AMP 活化蛋白激酶 (AMPK) 通路降低血糖, 同时改善胰岛素敏感性和血脂代谢^[4-5]。然而 2 型糖尿病患者对二甲双胍的反应呈个体差异性, 部分原因在于基因多态性影响^[6]。有机阳离子转运蛋白 1 (*OCT1*)、多药及毒素外排转运蛋白 1 (*MATE1*) 是二甲双胍在体内转运的重要转运体^[7], 介导二甲双胍的胃肠道吸收、肝脏摄取和肾脏排泄。*OCT1* 介导二甲双胍转运至肝细胞内, 并通过激活 AMPK 信号通路抑制肝糖原输出, 从而导致血糖下降。*MATE1* 表达于肾脏和肝脏近端小管的刷状边界膜上, 介导二甲双胍转运至肾小管上皮细胞的外排至尿液、胆小管的排泄到胆汁。*OCT1*、*MATE1* 基因呈现高度的遗传多态性, 在东亚人群中, *OCT1* (*rs622342*)、*MATE1* (*rs2289669*) 的最小基因频率分别为 84.83%、50.39%, 已有报道称 *OCT1* 基因多态性与二甲双胍的胃肠道不良反应有关, 而 *OCT1*、*MATE1* 基因多态性与健康人群中二甲双胍的体内转运有关, 进而影响其药动学和药效学特性, 导致个体间的药效差异^[8-10]。目前二甲双胍药物基因组学研究开展较多, 但研究主要集中在国外人群。由于生活环境和遗传背景的影响, 基因多态性对于二甲双胍在临床研究中具有显著的种族差异^[11-12]。考虑到种族的遗传异质性和国内各省二甲双胍的药物基因组学研究证据较缺乏, 有必要开展我国患者人群二甲双胍药物基因组学研究, 累积循证医学证据, 推动 2 型糖尿病精准治疗。本研究评估长期接受二甲双胍治疗的 2 型糖尿病患者中 *OCT1* (*rs622342*)、*MATE1* (*rs2289669*) 基因多态性与血糖代谢指标之间的相关性, 同时分析了血脂、体质量等代谢指标与基因多态性存在的关联。

1 方法

1.1 研究设计

采用横断面研究方法, 所有确诊为 2 型糖尿病

的参与者均严格控制饮食和运动, 接受盐酸二甲双胍片 (规格 0.5 g/片, 中美上海施贵宝制药有限公司、山东新华制药股份有限公司、石药集团欧意药业有限公司) 1~2 g/d 治疗至少 3 个月, 且未接受胰岛素或口服胰岛素促泌剂以及其他降糖药物的治疗。排除有严重肝肾功能障碍的患者、孕妇或哺乳期妇女以及年龄小于 18 岁的患者。使用 PASS (2021 版) 软件计算样本量, 以基因型分组, 每组至少应有 52 个病例。患者对研究均知情同意。本试验获得山东第一医科大学第一附属医院 (山东省千佛山医院) 医学伦理委员会批准 ([2018]S0088)。

1.2 患者信息采集

研究数据来源于山东第一医科大学第一附属医院 (山东省千佛山医院) 医院信息系统, 所有患者信息均通过电子病历数据库采集。研究对象为 2018 年 4 月—2019 年 5 月在内分泌科就诊并口服二甲双胍 1 000~2 500 mg/d 的无亲缘关系患者, 排除同时使用胰岛素或胰岛素促泌剂治疗者。采集数据包括年龄、性别、身体质量指数 (BMI)、病程、血糖[空腹血糖 (FPG)、糖化血红蛋白 (HbA1c)]、血脂四项[总胆固醇 (TC)、三酰甘油 (TG)、低密度脂蛋白胆固醇 (LDL-C) 和高密度脂蛋白胆固醇 (HDL-C)]、估计的肾小球滤过率 (eGFR)、丙氨酸氨基转移酶 (ALT) 和天冬氨酸氨基转移酶 (AST)。

1.3 DNA 提取与基因检测方法

采集每位患者新鲜血液样本 2 mL, 于乙二胺四乙酸 (EDTA) 管中保存, 进行基因分型。使用北京天根公司血液 DNA 试剂盒, 从外周血样本中提取 DNA。采用双脱氧链终止法对 *OCT1* (*rs622342*)、*MATE1* (*rs2289669*) 变异进行分析。

聚合酶链式反应 (PCR) 扩增引物为: *OCT1* (*rs622342*): 5'-CACCACATGAGTTAACAGCAGATT-3' 和 5'-GCTCAAGCAAGCCTCCTACC-3'; *MATE1* (*rs2289669*): 5'-CCTGACCTCTGTCCCTATT-3' 和 5'-GACTTCCGTGCCTGCT-3'。

25 μL PCR 混合反应体系包括：1 μL 上游引物（3.2 pmol/ μL ）、1 μL 下游引物（3.2 pmol/ μL ）、0.25 μL 2 $\times$ Taq DNA 聚合酶、0.5 μL dNTP 混合物、1 μL DNA 模板和 21.25 μL ddH₂O。PCR 反应条件为：95 $^{\circ}\text{C}$ 初始预变性 5 min，然后进行 35 个循环的 95 $^{\circ}\text{C}$ 变性 30 s、58 $^{\circ}\text{C}$ 退火 30 s 和 72 $^{\circ}\text{C}$ 延伸 1 min，最后在 72 $^{\circ}\text{C}$ 延长 5 min。PCR 产物通过 ABI 3730XL 测序仪（美国 Applied Biosystems 公司）进行电泳分析，纯化后的 PCR 产物也使用该测序仪测序。

1.4 研究指标

主要结局指标是患者血糖指标 FPG、HbA1c；次要指标包括 BMI、LDL-C、HDL-C、TG、TC 等代谢指标，以及胰岛素抵抗稳态模型（HOMA-IR）、胰岛 β 细胞功能的指标稳态模型（HOMA-BCF）等与胰岛素抵抗、 β 细胞功能有关的指标。

1.5 数据描述与分析

统计分析使用 IBM SPSS Statistics for Windows V22.0 进行。连续变量以 $\bar{x} \pm s$ 或中位数（第 25、75 百分位数）描述，定性变量的数量以百分比表示。分类变量使用 χ^2 检验进行比较，而连续变量使用 Student's t 检验或 Mann-Whitney 检验。使用二元 Logistics 回归模型进一步预测各个单核苷酸多态性连续服用二甲双胍各临床指标变化。回归模型协变量的选择和依据：年龄、性别和病程作为影响糖尿病进展和药物反应的基本人口学变量；eGFR 是对二甲双胍清除率的关键影响^[13]；OCT1 和 MATE1 的基因型为本研究主要研究变量。使用相加相乘模型探究基因间交互作用，列出最大的显著性模型结果。对有相加或相乘作用的基因型进行分层分析，探究单核苷酸多态性联合二甲双胍在 2 型糖尿病的疗效。对通过 Pearson 相关系数评估研究变量之间的相关性。双侧 P 值小于 0.05，认为结果具有统计学意义。采用 χ^2 检验验证 Hardy-Weinberg 平衡。

2 结果

2.1 患者的基本信息

本研究共纳入 191 名确诊为 2 型糖尿病的患者，其人口学特征和生化指标见表 1。

2.2 基因型分布特征

OCT1 (*rs622342*) 基因型频率为 AA (63.80%)、AC (31.40%) 和 CC (4.80%)；等位基因频率分别为 C 等位基因 20.50%、A 等位基因 79.50% ($P=0.664$)。MATE1 (*rs2289669*) 的基因型频率为 AA (19.80%)、AG (49.70%) 和 GG (30.00%)；等位

表 1 患者特征和生化指标

Table 1 Characteristics and biochemical indicators of patients

基本信息	数值
年龄/岁	57.110 $\pm$ 10.240
性别/(例/%)	
男	127 (66.50%)
女	64 (33.50%)
BMI/(kg $\cdot$ m ⁻²)	26.070 $\pm$ 3.520
病程/年	9.000 (4.000~12.000)
LDL-C/(mmol $\cdot$ L ⁻¹)	2.610 $\pm$ 0.800
HDL-C/(mmol $\cdot$ L ⁻¹)	1.180 (0.990~1.350)
TG/(mmol $\cdot$ L ⁻¹)	1.370 (1.040~2.200)
TC/(mmol $\cdot$ L ⁻¹)	4.540 $\pm$ 1.060
eGFR/(mL $\cdot$ min ⁻¹ $\cdot$ 1.73 m ⁻²)	146.780 (123.040~183.030)
ALT/(U $\cdot$ L ⁻¹)	17.950 (12.020~27.670)
AST/(U $\cdot$ L ⁻¹)	16.750 (14.030~22.170)
FPG/(mmol $\cdot$ L ⁻¹)	7.690 (6.420~9.300)
HbA1c/%	8.100 (6.900~9.300)
HOMA-IR	2.580 (1.470~4.610)
HOMA-BCF	37.780 (17.890~66.530)

基因频率为 55.30% (G 等位基因) 和 44.70% (A 等位基因) ($P=0.936$)。基因型和等位基因分布符合哈代-温伯格平衡。根据基因频率特征，将 OCT1 (*rs622342*) AA 作为野生型，AC/CC 为突变型^[14]；MATE1 (*rs2289669*) GG 为野生型，AA/AG 为突变型^[15]。初步数据分析发现，OCT1 (*rs622342*) CC 基因型和 MATE1 (*rs2289669*) AA 基因型样本量过少 ($n<5$)，无法满足统计学分析基本要求。为提高统计检验效能，并基于突变型基因功能相似性考虑，将 OCT1 (*rs622342*) 的 AC/CC 基因型合并分析，MATE1 (*rs2289669*) 的 AA/AG 基因型合并分析。

2.3 OCT1 和 MATE1 基因多态性与血糖控制之间的相关性分析

在血糖控制方面，MATE1 (*rs2289669*) AA/AG 基因型携带者的 FPG 水平显著低于 GG 基因型患者[AA/AG 组 7.540 (6.190~9.110) vs GG 组 8.130 (6.990~9.850)， $P=0.034$]，虽然 AA/AG 基因型携带者的 HbA1c 水平低于 GG 基因型患者，但未发现有统计学意义的显著差异[AA/AG 组 8.000 (6.800~9.200) vs GG 组 8.550 (7.000~10.000)， $P=0.100$]。此外，未发现 OCT1 (*rs622342*) 基因多态性与 FPG 或 HbA1c 之间的相关性。在血脂控制方面，MATE1

(*rs2289669*) AA/AG 基因型患者的 HDL-C 水平比 GG 型显著升高[AA/AG 组 1.190 (1.020~1.410) vs GG 组 1.130 (0.940~1.230), $P=0.007$], TG 的水平低于 GG 型, 但未达到统计学差异[AA/AG 组 1.350(1.000~2.080)vs GG 组 1.600(1.130~2.480), $P=0.091$]。见表 2。

表 2 各基因型分组代谢指标临床特征
Table 2 Clinical characterization of metabolic indicators by genotype subgroups

参数	<i>OCT1</i> (<i>rs622342</i>)			<i>MATE1</i> (<i>rs2289669</i>)		
	CC/AC ($n=69$)	AA ($n=122$)	P 值	AA/AG ($n=133$)	GG ($n=58$)	P 值
BMI	26.360±3.630	27.600±3.510	0.793	26.010±3.650	26.250±3.220	0.253
病程	8.000 (4.000~12.000)	10.000 (4.750~12.000)	0.502	8.000 (5.000~12.000)	10.000 (2.000~14.000)	0.676
LDL-C	2.500±0.780	2.600±0.810	0.783	2.620±0.770	2.550±0.850	0.383
HDL-C	1.190 (1.000~1.360)	1.160 (0.990~1.320)	0.550	1.190 (1.020~1.410)	1.130 (0.940~1.230)	0.007*
TG	1.430 (0.990~2.850)	1.360 (1.090~2.090)	0.662	1.350 (1.000~2.080)	1.600 (1.130~2.480)	0.091
TC	4.320 (3.880~5.210)	4.600 (3.700~5.260)	0.646	4.500 (3.850~5.250)	4.590 (3.580~5.210)	0.684
eGFR	99.990 (87.260~119.130)	106.390 (84.030~128.060)	0.440	101.140 (86.600~124.420)	104.950 (83.020~130.760)	0.254
FPG	7.580 (6.030~9.010)	7.900 (6.600~9.420)	0.246	7.540 (6.190~9.110)	8.130 (6.990~9.850)	0.034*
HbA1c	7.900 (6.830~8.950)	8.400 (6.900~9.600)	0.176	8.000 (6.800~9.200)	8.550 (7.000~10.000)	0.100
HOMA-IR	2.570 (1.280~4.330)	2.580 (1.570~4.750)	0.511	2.460 (1.460~4.240)	3.160 (1.520~5.300)	0.184
HOMA-BCF	45.360 (18.320~73.630)	33.160 (17.450~57.370)	0.191	36.760 (12.270~67.020)	40.330 (17.610~68.800)	0.924

* $P<0.05$ 差异有显著性
* $P<0.05$ indicate significant difference.

2.4 Logistic 回归模型

分别以血糖指标 (FPG、HbA1c)、HDL-C 和 BMI 为因变量, 年龄、性别、病程、eGFR、*OCT1* (*rs622342*) 和 *MATE1* (*rs2289669*) 基因型为协变量, 构建二项式逻辑回归分析模型。Logistic 回归模型公式为 $\text{logit}=\beta_0+\beta_1\times\text{年龄}+\beta_2\times\text{性别}+\beta_3\times\text{病程}+\beta_4\times\text{eGFR}+\beta_5\times\text{OCT1}(\textit{rs622342})+\beta_6\times\text{MATE1}(\textit{rs2289669})$, 其中 β_0 为截距项, $\beta_1\sim\beta_6$ 为对应协变量的回归系数。*OCT1* (*rs622342*) 对于主要指标和几个次要指标的影响均不显著。*MATE1* (*rs2289669*) 对于 FPG (OR=2.085 (1.005~4.327), $P=0.048$)、BMI[OR=2.384 (1.166~4.874), $P=0.017$]和 HDL-C[OR=0.439 (0.241~0.901), $P=0.025$]有统计学意义。同时病程与 eGFR 对血糖指标以及年龄与 BMI 有统计学意义 ($P<0.05$)。见表 3。

2.5 *OCT1* (*rs622342*) 和 *MATE1* (*rs2289669*) 交互作用分析

建立交互作用模型, 评估 *OCT1* (*rs622342*) 和 *MATE1* (*rs2289669*) 基因多态性对血糖、血脂、身体质量指数的影响是否存在交互作用。用 Logistic 回归模型分别分析血糖指标 (FPG、HbA1c)、HDL-C 和 BMI 与 *OCT1* (*rs622342*)、*MATE1* (*rs2289669*) 进行相乘交互作用分析。当比值 (OR) 和 95%置信

区间 (CI), 95% CI 不包含 1, 表明有相乘交互作用, 反之则无交互作用。交互作用评价指标包括: 交互作用超额相对危险度 (RERI) 以及 95% CI、交互作用归因比 (AP) 以及 95% CI、交互作用指数 (S)。RERI (95% CI) 和 AP (95% CI) 不包含 1 表明有交互作用; $S>0$ 协同作用; $S<0$ 拮抗作用。以 FPG 为因变量分析结果显示, 在 FPG 中, 同时拥有 *OCT1* (*rs622342*) AA 型和 *MATE1* (*rs228966*) GG 型基因患者的 RERI 为 1.501 (0.439~2.563), AP 为 0.946 (0.160~1.732); S 为 0.686 具有明显交互作用且为协同作用, 无明显的相乘作用[OR=1.588 (0.485~5.200)]。以 HbA1c、BMI、HDL-C 为因变量分析均未发现相加或相乘作用。见表 4。

3 讨论

本研究发现, *MATE1* (*rs2289669*) 基因多态性显著影响长期接受二甲双胍治疗的 2 型糖尿病患者的空腹血糖 (FPG) 水平, 且与 *OCT1* (*rs622342*) 基因存在正向相加的交互作用。此外, *MATE1* (*rs2289669*) 基因还与患者的高密度脂蛋白胆固醇 (HDL-C) 和身体质量指数 (BMI) 水平显著相关。这些结果表明, *OCT1* 和 *MATE1* 基因的多态性可能在二甲双胍治疗 2 型糖尿病患者的血糖控制和代谢指标方面具有预测作用。

表 3 *OCT1* (*rs622342*)、*MATE1* (*rs2289669*) 的逻辑回归模型
Table 3 Logistic regression models for *OCT1* (*rs622342*) and *MATE1* (*rs2289669*)

参数	FPG			HbA1c		
	β	OR (95% CI)	P 值	β	OR (95% CI)	P 值
年龄	-0.018	0.982 (0.945~1.020)	0.346	0.001	1.001 (0.963~1.042)	0.941
性别	0.381	1.463 (0.624~3.430)	0.381	0.697	2.007 (0.820~4.910)	0.127
病程	0.076	1.078 (1.010~1.152)	0.024*	0.081	1.084 (1.011~1.162)	0.023*
eGFR	0.015	1.015 (1.005~1.025)	0.003*	0.017	1.017 (1.006~1.027)	0.001*
<i>OCT1</i> (<i>rs622342</i>)	0.068	1.071 (0.533~2.072)	0.840	0.047	1.048 (0.529~2.074)	0.894
<i>MATE1</i> (<i>rs2289669</i>)	0.735	2.085 (1.005~4.327)	0.048*	0.176	1.192 (0.571~2.487)	0.640

参数	HDL-C			BMI		
	β	OR (95% CI)	P 值	β	OR (95% CI)	P 值
年龄	-0.009	0.991 (0.951~1.033)	0.684	-0.043	0.958 (0.922~0.996)	0.029*
性别	-0.929	0.395 (0.151~1.036)	0.059	-0.012	0.988 (0.347~2.230)	0.976
病程	0.024	1.024 (0.960~1.093)	0.467	-0.049	0.952 (0.896~1.011)	0.107
eGFR	0.008	1.008 (0.999~1.018)	0.089	-0.007	0.993 (0.985~1.001)	0.098
<i>OCT1</i> (<i>rs622342</i>)	0.024	1.025 (0.505~2.079)	0.946	0.487	1.628 (0.839~3.161)	0.150
<i>MATE1</i> (<i>rs2289669</i>)	-0.824	0.439 (0.241~0.901)	0.025*	0.869	2.384 (1.166~4.874)	0.017*

* $P < 0.05$ 差异有显著性
* $P < 0.05$ indicate significant difference.

表 4 *OCT1* (*rs622342*) 和 *MATE1* (*rs2289669*) 的交互作用模型
Table 4 Modeling of the interaction between *OCT1* (*rs622342*) and *MATE1* (*rs2289669*)

参数	OR (95% CI)	RERI (95% CI)	AP (95% CI)	S
BMI	0.581 (0.192~1.763)	0.085 (-1.099~1.268)	0.145 (-1.997~2.288)	0.832
FPG	1.588 (0.485~5.200)	1.501 (0.439~2.563)	0.946 (0.160~1.732)	0.686
HbA1c	0.578 (0.198~1.686)	-1.038 (-3.424~1.348)	-1.796 (-4.903~1.312)	-0.643
HDL-C	0.451 (0.158~1.282)	-3.682 (-8.716~1.351)	-8.171 (-15.703~-0.639)	-0.175

OCT1 (*rs622342*) 位点突变等位基因可能通过影响二甲双胍的药动力学进而影响血糖控制效果^[16], *OCT1* 介导二甲双胍的胃肠道吸收、肝脏摄取和肾脏排泄, *OCT1* (*rs622342*) 基因的突变会导致体内血药浓度的变化, 从而影响患者血糖控制效果^[17]。但在本研究中 *OCT1* (*rs622342*) 的 CC/AC 型携带者相比于 AA 型携带者, FPG、HbA1c 水平偏低, 但不具有统计学意义, 这可能与肝脏首关效应的代偿作用有关^[18], 但长期用药患者可能通过肠道中多药耐药相关转运蛋白 (PMAT) 和有机阳离子转运体 OCTN1 介导二甲双胍吸收、AMPK 无需通过 *OCT1* 介导非经典途径激活等机制实现代偿^[19-20]。

MATE1 (*rs2289669*) 基因位点变异可能影响 *MATE1* 蛋白转运功能或表达水平, 进而影响二甲双胍的排泄^[21], 这些变化可能进一步影响代谢指标,

如 BMI、血脂水平^[22]。有研究表明, *OCT1* (*rs622342*) 对 HOMA-IR 有影响^[23-24], 该位点的变异可能通过影响二甲双胍在肝脏的吸收, 从而激活 AMPK 信号通路, 最终影响药物疗效^[25-26]。

MATE1 (*rs2289669*) 基因型分析表明, GG 型携带者的 HDL-C 水平显著低于 AA/AG 型携带者 ($P=0.007$), GG 型携带者的 FPG 水平显著高于 AA/AG 型携带者 ($P=0.034$)。 *MATE1* (*rs2289669*) 在 HDL-C 的回归模型具有统计学意义[OR=0.439 (0.241~0.901), $P=0.025$], *MATE1* (*rs2289669*) 基因型突变可能会导致 2 型糖尿病患者的心血管并发症风险增加。尽管本研究未能在 HOMA-IR 或 HOMA-BCF 上直接显示出显著差异, 但较高的 HDL-C 水平可能间接改善胰腺功能和整体的代谢功能^[27-28]。

欧洲地区高加索人群 *OCT1* (*rs622342*) 的 C 等位基因频率较高^[29], *MATE1* (*rs2289669*) A 等位基因频率较低^[30], 而本研究 *OCT1* (*rs622342*) 的 A 等位基因频率更高, 有研究表明亚洲地区 *OCT1* (*rs622342*) A 等位基因频率更高^[31], 说明不同地区种族人群等位基因频率存在一定差异, 可能对二甲双胍的药动学和药效学参数会产生影响。国外有研究报道, 对于每个 *OCT1* (*rs622342*) 等位基因, HbA1c 的降低幅度减少 0.28%^[32], 而对于 *MATE1* (*rs2289669*) A 等位基因, HbA1c 的降低幅度则增大 0.30%^[33]。也有研究表明, *OCT1* (*rs622342*)、*MATE1* (*rs2289669*) 这 2 个位点多态性对 HbA1c 水平没有影响^[34]。在本研究中上, *OCT1* (*rs622342*)、*MATE1* (*rs2289669*) 基因型之间存在明显的相加作用, 同时拥有 *OCT1* (*rs622342*) AA 基因型和 *MATE1* (*rs2289669*) GG 基因型患者的 FPG 未达标率是其他患者的 1.501 倍, 所引起的血糖异常占总病例的 94.6%, 且两种基因型的协同作用是单独作用之和的 0.686 倍, 提示它们在药物转运过程中可能协同影响个体间二甲双胍对血糖的控制^[35]。*OCT1* (*rs622342*)、*MATE1* (*rs2289669*) 基因多态性在调控 FPG 方面存在显著的协同效应, 这一现象可从药动学和药效学机制进行深入阐释;*OCT1* (*rs622342*) AA 基因型肝脏对二甲双胍的基础摄取能力下降, 进入肝细胞的药物量减少以及 *MATE1* (*rs2289669*) GG 维持了正常或较高的肝细胞外排功能, 将本已不多的细胞内药物迅速排出^[36], 这种协同效应使药物在循环系统中的滞留时间减少, 降低二甲双胍在肝细胞内的有效浓度和滞留时间。从药效学方面, AMPK 信号通路是二甲双胍降糖作用的核心机制, 其激活程度与肝细胞内药物浓度直接相关, 导致血糖控制不佳^[37]。

OCT1 (*rs622342*)、*MATE1* (*rs2289669*) 基因多态性在 2 型糖尿病人群中与二甲双胍治疗的血糖控制密切相关, 提示其作为预测疗效的遗传标志物具有潜在临床应用价值。基于该类转运蛋白基因多态性的检测, 可为患者提供个体化的药物选择与剂量优化, 有助于提高疗效、减少不良反应, 推动二甲双胍治疗向精准医疗方向发展。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

[1] 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: 109119.

- [2] Hukportie D N, Li F R, Zhou R, *et al.* Waist circumference and body mass index variability and incident diabetic microvascular complications: A post Hoc analysis of ACCORD Trial (*Diabetes Metab J* 2022; 46: 767-80) [J]. *Diabetes Metab J*, 2023, 47(1): 150-151.
- [3] Lamoia T E, Shulman G I. Cellular and molecular mechanisms of metformin action [J]. *Endocr Rev*, 2021, 42(1): 77-96.
- [4] Foretz M, Guigas B, Viollet B. Metformin: update on mechanisms of action and repurposing potential [J]. *Nat Rev Endocrinol*, 2023, 19(8): 460-476.
- [5] Kawoosa F, Shah Z A, Masoodi S R, *et al.* Role of human organic cation transporter-1 (OCT-1/SLC22A1) in modulating the response to metformin in patients with type 2 diabetes [J]. *BMC Endocr Disord*, 2022, 22(1): 140.
- [6] Shibata M, Toyoshima J, Kaneko Y, *et al.* A drug-drug interaction study to evaluate the impact of peficitinib on OCT1-and MATE1-mediated transport of metformin in healthy volunteers [J]. *Eur J Clin Pharmacol*, 2020, 76: 1135-1141.
- [7] Damanhour Z A, Alkreathy H M, Alharbi F A, *et al.* A review of the impact of pharmacogenetics and metabolomics on the efficacy of metformin in type 2 diabetes [J]. *Int J Med Sci*, 2023, 20(1): 142.
- [8] Ningrum V D A, Sadewa A H, Ikawati Z, *et al.* The influence of metformin transporter gene SLC22A1 and SLC47A1 variants on steady-state pharmacokinetics and glycemic response [J]. *PLoS One*, 2022, 17(7): e0271410.
- [9] Perazza F, Leoni L, Colosimo S, *et al.* Metformin and the liver: Unlocking the full therapeutic potential [J]. *Metabolites*, 2024, 14(4): 186.
- [10] Pradana A D, Kristin E, Nugrahaningsih D A A, *et al.* Influence of solute carrier family 22 member 1 (SLC22A1) gene polymorphism on metformin pharmacokinetics and HbA1c levels: A systematic review [J]. *Curr Diabetes Rev*, 2024, 20(4): 62-74.
- [11] Rotroff D M, Yee S W, Zhou K, *et al.* Genetic variants in CPA6 and PRPF31 are associated with variation in response to metformin in individuals with type 2 diabetes [J]. *Diabetes*, 2018, 67(7): 1428-1440.
- [12] Ortega-Ayala A, De Andrés F, Llerena A, *et al.* Impact of SLC22A1 variants rs622342 and rs72552763 on HbA1c and metformin plasmatic concentration levels in patients with type 2 diabetes mellitus [J]. *Biomed Rep*, 2024, 21(2): 117.
- [13] 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.

- [14] 郭瑜. OCT1、MATE1 基因多态性与中国 2 型糖尿病患者二甲双胍疗效的相关性研究 [D]. 长沙: 中南大学, 2013.
- [15] 冯洁, 高金宝, 李丹, 等. 转运蛋白及 AMPK 通路蛋白基因多态性对二甲双胍药代动力学和药效学的影响研究进展 [J]. 山东医药, 2024, 64(32): 104-107.
- [16] Pérez-Gómez N, Fernández-Ortega M D, Elizari-Roncal M, *et al.* Identification of clinical and pharmacogenetic factors influencing metformin response in Type 2 diabetes mellitus [J]. *Pharmacogenomics*, 2023, 24(12): 651-663.
- [17] Pond S M, Tozer T N. First-pass elimination basic concepts and clinical consequences [J]. *Clin Pharmacol*, 1984, 9: 1-25.
- [18] 申亦可, 尼样卓玛, 胡琳, 等. 二甲双胍药动学影响因素的研究进展 [J]. 中国药房, 2022, 33(12): 1513-1519.
- [19] Ma T, Tian X, Zhang B, *et al.* Low-dose metformin targets the lysosomal AMPK pathway through PEN2 [J]. *Nature*, 2022, 603(7899): 159-165.
- [20] Al-Ashoor S G A, Ramachandran V, Mat L N I, *et al.* Analysis of OCT1, OCT2 and OCT3 gene polymorphisms among type 2 diabetes mellitus subjects in Indian ethnicity, Malaysia [J]. *Saudi J Biol Sci*, 2022, 29(1): 453-459.
- [21] Fang X, Miao R, Wei J, *et al.* Advances in multi-omics study of biomarkers of glycolipid metabolism disorder [J]. *Comput Struct Biotechnol J*, 2022, 20: 5935-5951.
- [22] Umamaheswaran G, Praveen R G, Damodaran S E, *et al.* Influence of SLC22A1 rs622342 genetic polymorphism on metformin response in South Indian type 2 diabetes mellitus patients [J]. *Clin Exp Med*, 2015, 15: 511-517.
- [23] Wu K, Li X, Xu Y, *et al.* SLC22A1 rs622342 polymorphism predicts insulin resistance improvement in patients with type 2 diabetes mellitus treated with metformin: A cross-sectional study [J]. *Int J Endocrinol*, 2020, 2020(1): 2975898.
- [24] Nigam S K. The SLC22 transporter family: A paradigm for the impact of drug transporters on metabolic pathways, signaling, and disease [J]. *Ann Rev Pharmacol Toxicol*, 2018, 58: 663-687.
- [25] Tkáč I, Klimčáková L, Javorský M, *et al.* Pharmacogenomic association between a variant in SLC47A1 gene and therapeutic response to metformin in type 2 diabetes [J]. *Diabetologia*, 2013, 15(2): 189-191.
- [26] Rena G, Hardie D G, Pearson E R. The mechanisms of action of metformin [J]. *Diabetologia*, 2017, 60(9): 1577-1585.
- [27] Martha L, Kimura T, Yoshida A, *et al.* Association between insulin resistance and cardinal rheological parameters in young healthy Japanese individuals during 75 g oral glucose tolerance test [J]. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets*, 2022, 22(1): 125-132.
- [28] He R, Zhang D, Lu W, *et al.* SLC47A1 gene rs2289669 G>A variants enhance the glucose-lowering effect of metformin via delaying its excretion in Chinese type 2 diabetes patients [J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2015, 109(1): 57-63.
- [29] Sundelin E I O, Gormsen L C, Jensen J B, *et al.* Genetic polymorphisms in organic cation transporter 1 attenuates hepatic metformin exposure in humans [J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2017, 102(5): 841-848.
- [30] Stocker S L, Morrissey K M, Yee S W, *et al.* The effect of novel promoter variants in MATE1 and MATE2 on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of metformin [J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2013, 93(2): 186-194.
- [31] Naja K, E I Shamieh S, Fakhoury R. rs622342A>C in SLC22A1 is associated with metformin pharmacokinetics and glycemic response [J]. *Drug Metab Pharmacokinet*, 2020, 35(1): 160-164.
- [32] Becker M L, Visser L E, Van Schaik R H N, *et al.* Genetic variation in the organic cation transporter 1 is associated with metformin response in patients with diabetes mellitus [J]. *Pharmacogenomics J*, 2009, 9(4): 242-247.
- [33] Becker M L, Visser L E, van Schaik R H N, *et al.* Genetic variation in the multidrug and toxin extrusion 1 transporter protein influences the glucose-lowering effect of metformin in patients with diabetes: a preliminary study [J]. *Diabetes*, 2009, 58(3): 745-749.
- [34] Shu Y, Sheardown S A, Brown C, *et al.* Effect of genetic variation in the organic cation transporter 1 (OCT1) on metformin action [J]. *J Clin Invest*, 2007, 117(5): 1422-1431.
- [35] 熊宗萍, 朱鹏, 黄师琼, 等. 多药及毒素外排转运蛋白遗传药理学研究进展 [J]. 中国药理学通报, 2016, 32(12): 1639-1643.
- [36] 肖建中. 二甲双胍的作用机制新进展 [J]. 中华糖尿病杂志, 2024, 16(7): 735-739.
- [37] Becker M L, Visser L E, Van Schaik R H N, *et al.* Interaction between polymorphisms in the OCT1 and MATE1 transporter and metformin response [J]. *Pharmacogenet Genomics*, 2010, 20(1): 38-44.