

• 临床研究 • doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2025.05.005
网络首发 https://link.cnki.net/urlid/50.1097.r.20250312.0918.002(2025-03-13)

达格列净治疗 2 型糖尿病患者个体疗效 差异的影响因素分析^{*}

林维娜¹, 陈 涯², 庄永如^{1,3}, 谢 芬¹, 宋金方^{1,3△}
(1. 江南大学附属医院药学部, 江苏无锡 214000; 2. 江南大学附属医院内分泌科, 江苏无锡 214000;
3. 徐州医科大学药学院, 江苏徐州 221000)

[摘要] **目的** 分析 2 型糖尿病(T2DM)患者的临床指标和 PPARD 基因多态性对达格列净(DAPA)降糖疗效的影响。**方法** 选取 2021 年 6 月至 2023 年 12 月于江南大学附属医院和徐州医科大学附属医院就诊的 102 例 T2DM 患者为研究对象,建立 DAPA 治疗的 T2DM 患者观察队列,DAPA 10 mg/d 治疗 12 周,采集静脉血并收集患者的临床数据。采用 Snapshot 方法进行 PPARD rs3777744 基因多态性分型。比较不同基因型患者临床指标差异,分析 DAPA 改善胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)的影响因素。**结果** 82 例患者获得随访,DAPA 治疗前,PPARD rs3777744 位点不同基因型患者的临床指标比较,差异均无统计学意义($P>0.05$);DAPA 治疗 12 周后,与 AA 基因型患者比较,G 等位基因携带者(GG+AG 基因型)的空腹血糖(FPG)水平、HOMA-IR 较低,差异有统计学意义($P<0.05$)。多重线性回归分析的结果显示,PPARD rs3777744 位点基因型、基线胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)与 DAPA 治疗 12 周后 HOMA-IR 改善相关,G 等位基因携带者 HOMA-IR 改善没有 AA 基因型明显,基线 HOMA-IR 越高,HOMA-IR 改善越明显。**结论** PPARD rs3777744 位点不同基因型、基线 HOMA-IR 是 DAPA 改善 T2DM 患者胰岛素抵抗的影响因素。

[关键词] 遗传药理学;2 型糖尿病;达格列净;PPARD;胰岛素抵抗
[中图法分类号] R587.1 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2025)05-1074-06

Analysis of influencing factors of individual efficacy differences of dapagliflozin in the treatment of patients with type 2 diabetes mellitus^{*}

LIN Weina¹, CHEN Ya², ZHUANG Yongru^{1,3}, XIE Fen¹, SONG Jinfang^{1,3△}
(1. Department of Pharmacy, Affiliated Hospital of Jiangnan University, Wuxi, Jiangsu 214000, China;
2. Department of Endocrinology, Affiliated Hospital of Jiangnan University, Wuxi, Jiangsu
214000, China; 3. School of Pharmacy, Xuzhou Medical University,
Xuzhou, Jiangsu 221000, China)

[Abstract] **Objective** To analyze the influence of clinical indicators and PPARD gene polymorphism on the hypoglycemic efficacy of dapagliflozin (DAPA) in patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM). **Methods** A total of 102 patients with T2DM who visited the Affiliated Hospital of Jiangnan University and the Affiliated Hospital of Xuzhou Medical University from June 2021 to December 2023 were selected as the study subjects, an observational cohort of T2DM patients treated with DAPA was established, and DAPA tablets of 10 mg were administered orally once a day for 12 weeks, the venous blood and clinical data of the patients were collected. PPARD gene polymorphism typing was performed by using the Snapshot method. The differences in clinical indicators among patients with different genotypes were compared and the influencing factors of DAPA in improving insulin resistance index (HOMA-IR) were analyzed. **Results** Eighty-two patients completed the 12-week follow-up. Before DAPA treatment, the differences in the clinical indicators of patients with different PPARD rs3777744 genotypes were not statistically significant ($P>0.05$). After 12 weeks of DAPA treatment, compared with patients with AA genotype, patients carried of G allele (GG+AG genotype) had lower levels of fasting blood glucose (FPG), HOMA-IR and its decrease, and the differences were statistically significant ($P<0.05$). The results of multiple linear regression analysis showed that the genotype of PPARD

^{*} 基金项目:国家自然科学基金项目(82204536);江苏省无锡市卫生健康委中青年拔尖人才资助计划(HB2023064)。△ 通信作者, E-mail:jinfangsong@jiangnan.edu.cn.

rs3777744 locus and baseline HOMA-IR were correlated with the improvement of HOMA-IR after 12 weeks of DAPA treatment, and the improvement of HOMA-IR in G allele carriers was not as significant as that in AA genotype patients, and the higher the baseline HOMA-IR, the more significant the improvement of HOMA-IR. **Conclusion** Different genotypes of PPARD rs3777744, baseline HOMA-IR are important influencing factors for DAPA to improve insulin resistance of T2DM patients.

[Key words] genetic pharmacology; type 2 diabetes mellitus; dapagliflozin; PPARD; insulin resistance

2 型糖尿病 (type 2 diabetes mellitus, T2DM) 是受环境和遗传因素交互作用影响的多基因代谢性疾病,经典的发病机制主要包括胰岛素抵抗和 β 细胞分泌功能障碍两个方面,其中胰岛素抵抗是 T2DM 的重要特征^[1-2]。达格列净 (dapagliflozin, DAPA) 是首个进入临床的钠-葡萄糖协同转运体 2 (sodium-glucose cotransporter 2, SGLT2) 抑制剂类的口服降糖药,主要通过抑制肾小管 SGLT2 受体减少尿糖重吸收,发挥降糖作用,具有明显改善 T2DM 患者的非酒精性脂肪性肝病和胰岛素抵抗的作用^[3-5]。多个药物基因组学研究结果提示,UGT1A9、UGT2B4、WFS1、PNPLA3 等基因的遗传变异与 SGLT2 抑制剂类药物的药代动力学过程和临床反应性个体差异有关^[6-8]。

PPARD 基因位于染色体 6p21.1~p21.2,其编码的过氧化物酶体增殖物激活受体- δ (peroxisome proliferator activated receptor- δ , PPAR- δ) 是 PPARs 家族的成员之一,该基因与肥胖、脂肪代谢紊乱、血脂异常及胰岛素抵抗等 T2DM 风险因素有关^[9-11]。研究发现,给予 PPAR- δ 激动剂可以有效改善糖尿病小鼠的脂肪沉积和胰岛素抵抗^[12]。遗传变异广泛存在,降糖药物的代谢酶、转运体、作用靶点及 T2DM 易感基因的遗传变异可能会影响药物的药代动力学和药效学,进而引起患者对降糖治疗反应的个体差异^[13]。作者前期研究显示,PPARD 基因是中国汉族人群发生 T2DM 的易感基因,rs3777744 位点 G 等位基因是风险等位基因^[14]。PPARD 基因遗传变异可能影响 T2DM 患者对降糖药物 DAPA 的反应性。

作者提出科学假设,PPARD 基因的遗传变异可能是 DAPA 疗效个体差异的重要原因之一。本课题以 rs3777744 位点为标签单核苷酸多态性 (single nucleotide polymorphism, SNP) 位点,探讨临床指标及 PPARD 基因多态性对 DAPA 降糖疗效的影响,为以基因为导向的药物个体化治疗奠定药理学基础。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2021 年 6 月至 2023 年 12 月于江南大学附属医院和徐州医科大学附属医院就诊的 102 例 T2DM 患者为研究对象,纳入标准:(1)符合世界卫生组织 1999 年糖尿病诊断标准;(2)汉族人群;(3)年龄 20~70 岁;(4)糖化血红蛋白 (glycated hemoglobin, HbA1c) > 7.0%;(5)具有治疗前和治疗 12 周的随访

数据。排除标准:(1)DAPA 治疗前存在降糖药物、降尿酸药物、减肥药物及其他干扰临床指标的用药史;(2)存在心脑血管、肝、肾功能等重大疾病,或随访期间出现糖尿病急性并发症。本研究经江南大学附属医院和徐州医科大学附属医院医学伦理委员会批准 (审批号:XYFY2021-KL094-01,LS2021091),患者均知情同意。

1.2 方法

1.2.1 治疗方案

T2DM 患者餐前口服 DAPA (商品名:安达唐,阿斯利康制药有限公司),10 mg/d,连续治疗 12 周。治疗前给予充分的用药教育,确保 T2DM 患者治疗期间饮食、运动习惯保持不变,降压、降脂、抗血小板等慢性病药物的用药方案维持不变,采集用药前和治疗 12 周后患者的各项临床指标。

1.2.2 基因多态性检测

取外周静脉血 0.5 mL,采用树脂型基因组 DNA 提纯试剂盒 (上海赛百盛基因技术有限公司) 提取患者的基因组 DNA。采用 Snapshot 方法^[15] 进行 PPARD rs3777744 位点的基因多态性检测,检测由上海天昊生物科技有限公司完成。

1.3 临床指标收集

采集患者的临床数据,包括身高、体重、腰围、臀围、空腹血糖 (fasting plasma glucose, FPG)、餐后 2 h 血糖 (postprandial plasma glucose, PPG)、空腹 C 肽、餐后 2 h C 肽、HbA1c、空腹胰岛素 (fasting serum insulin, FINS)、餐后 2 h 胰岛素 (postprandial serum insulin, PINS)、甘油三酯 (triglyceride, TG)、胆固醇 (total cholesterol, TC)、高密度脂蛋白-胆固醇 (high-density lipoprotein-cholesterol, HDL-C)、低密度脂蛋白-胆固醇 (low-density lipoprotein-cholesterol, LDL-C)。计算 BMI 和腰臀比 (waist-to-hip ratio, WHR),采用稳态模式评估法公式,以 FPG 及 FINS 计算胰岛素抵抗指数 (homeostasis model assessment for insulin resistance, HOMA-IR) 及胰岛素分泌指数 (homeostasis model assessment for beta cell function, HOMA- β)。

$$\text{HOMA-IR} = \text{FINS} \times \text{FPG} / 22.5 \quad \textcircled{1}$$

$$\text{HOMA-}\beta = 20 \times \text{FINS} / (\text{FPG} - 3.5) \quad \textcircled{2}$$

1.4 统计学处理

采用 SPSS13.0 软件进行数据处理。计数资料及

基因型分布是否符合 Hardy-Weinberg 平衡采用 χ^2 检验。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用配对 t 检验。采用多重线性回归方法分析基因多态性及临床指标与 DAPA 降糖疗效(以 HOMA-IR 表示)的相关性。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 PPARD rs3777744 位点基因型和等位基因频率分布情况

102 例 T2DM 患者中 6 例退出,14 例失访,最终 82 例完成了 12 周的治疗。其中 AA、AG、GG 基因型频率分别为 52.44%(43/82,其中男 29 例、女 14 例)、39.02%(32/82,其中男 23、女 9 例)、8.54%(7/82,其中男 5 例、女 2 例)。C、G 等位基因频率分别为 71.95%和 28.05%,符合 Hardy-Weinberg 平衡($P > 0.05$)。

2.2 DAPA 治疗前、12 周后 T2DM 患者的临床指标比较

DAPA 治疗 12 周后,BMI、WHR、FPG、PPG、HbA1c、HOMA-IR、TG、TC、LDL-C 水平较治疗前下降,FINS 水平和 HOMA- β 较治疗前升高,差异有统计学意义($P < 0.05$);而 PINS 和 HDL-C 在治疗前、后比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),见表 1。

2.3 PPARD rs3777744 位点基因型对 DAPA 疗效的影响

纳入研究的 T2DM 患者中 GG 基因型例数较少,因此应用等位基因显性模型将 AG 基因型(32 例)和 GG 基因型(7 例)合并分析为 G 等位基因携带者(AG+GG)。DAPA 治疗前,两组基因型间各临床指标比较,差异无统计学意义($P > 0.05$);DAPA 治疗后,G 等位基因携带者的 FPG 水平、HOMA-IR 高于 AA 基因型患者($P < 0.05$),见表 2。

表 1 T2DM 患者 DAPA 治疗前和治疗 12 周后临床指标比较($n=82, \bar{x} \pm s$)				
项目	治疗前	治疗 12 周后	t	P
BMI(kg/m ²)	28.96±3.37	28.16±3.10	9.532	<0.001
WHR	0.96±0.06	0.94±0.05	8.749	<0.001
FPG (mmol/L)	10.40±2.52	7.83±1.84	9.987	<0.001
PPG (mmol/L)	14.06±3.82	10.36±2.04	11.722	<0.001
HbA1c (%)	9.81±1.15	8.28±0.98	18.957	<0.001
FINS (mU/L)	13.71±6.65	15.31±7.44	-2.536	0.013
PINS (mU/L)	34.42±22.44	37.62±23.97	-1.784	0.078
HOMA-IR	6.20±3.32	5.54±1.85	3.292	0.002
HOMA- β	47.91±35.71	81.89±48.11	-8.193	<0.001
TG (mmol/L)	2.55±1.82	1.82±0.96	4.167	<0.001
TC (mmol/L)	5.17±1.35	4.52±0.94	5.039	<0.001
HDL-C (mmol/L)	1.09±0.26	1.12±0.26	-1.371	0.174
LDL-C(mmol/L)	2.98±0.85	2.59±0.77	4.113	<0.001

表 2 PPARD rs3777744 位点基因型对 DAPA 治疗前和治疗 12 周后各临床指标的影响				
项目	AA($n=43$)	G 等位基因携带者($n=39$)	χ^2/t	P
男/女(n/n)	29/14	28/11	0.181	0.669
FPG ($\bar{x} \pm s$, mmol/L)				
治疗前	10.49±2.64	10.29±2.40	0.358	0.722
治疗 12 周后	7.48±1.07	8.11±1.63	-1.858	0.040
PPG ($\bar{x} \pm s$, mmol/L)				
治疗前	14.33±4.28	13.77±3.27	0.661	0.510
治疗 12 周后	10.35±2.06	10.37±2.05	-0.044	0.962
FINS ($\bar{x} \pm s$, mU/L)				
治疗前	13.52±6.46	13.92±6.94	-0.270	0.789
治疗 12 周后	15.45±6.85	15.17±8.12	0.169	0.865
PINS ($\bar{x} \pm s$, mU/L)				
治疗前	33.25±19.90	35.71±25.16	-0.493	0.622
治疗 12 周后	36.37±22.93	39.00±25.29	-0.494	0.623
HOMA-IR($\bar{x} \pm s$)				
治疗前	6.24±2.39	6.17±2.29	0.135	0.893
治疗 12 周后	5.14±1.56	5.91±1.28	-2.429	0.017
HOMA- β ($\bar{x} \pm s$)				
治疗前	46.17±32.70	49.83±39.11	-0.461	0.646
治疗 12 周后	84.04±44.61	79.52±52.19	0.423	0.673

续表 2 PPARD rs3777744 位点基因型对 DAPA 治疗前和治疗 12 周后各临床指标的影响

项目	AA(<i>n</i> = 43)	G 等位基因携带者(<i>n</i> = 39)	χ^2/t	<i>P</i>
HbA1c($\bar{x} \pm s, \%$)				
治疗前	9.72 ± 1.05	9.91 ± 1.26	−0.744	0.457
治疗 12 周后	8.15 ± 0.80	8.42 ± 1.14	−1.251	0.230
TG($\bar{x} \pm s, \text{mmol/L}$)				
治疗前	2.54 ± 2.09	2.56 ± 1.51	−0.049	0.954
治疗 12 周后	1.80 ± 1.09	1.85 ± 0.83	−0.232	0.818
TC($\bar{x} \pm s, \text{mmol/L}$)				
治疗前	5.13 ± 1.58	5.22 ± 1.06	−0.300	0.756
治疗 12 周后	4.57 ± 0.93	4.47 ± 0.96	0.479	0.615
HDL-C($\bar{x} \pm s, \text{mmol/L}$)				
治疗前	1.10 ± 0.31	1.08 ± 0.20	0.343	0.710
治疗 12 周后	1.15 ± 0.30	1.09 ± 0.20	1.054	0.274
LDL-C($\bar{x} \pm s, \text{mmol/L}$)				
治疗前	2.91 ± 0.87	3.04 ± 0.84	−0.687	0.486
治疗 12 周后	2.59 ± 0.75	2.59 ± 0.80	0.000	0.988

2.4 DAPA 改善 HOMA-IR 的相关性分析

以 DAPA 治疗 12 周后 HOMA-IR 的下降值(即 HOMA-IR 改善情况)作为因变量,以年龄、性别、基线 BMI、基线 FPG、基线 HbA1c、基线 HOMA-IR、基线 HOMA-β 和 PPARD rs3777744 位点基因型作为自变量进行多重线性回归分析,其中性别赋值男=0、女=1,PPARD rs3777744 位点基因型赋值 AA/GG=0, AG=1,其余指标原值代入。结果显示,基线 HOMA-IR 和 PPARD rs3777744 位点基因型与 DAPA 治疗 12 周后 HOMA-IR 改善相关(*P* < 0.05),G 等位基因携带者 HOMA-IR 改善没有 AA 基因明显,基线 HOMA-IR 越高,HOMA-IR 改善越明显,见表 3。

表 3 DAPA 治疗 12 周后 HOMA-IR 改善的多重线性回归分析

变量	β	95%CI	<i>P</i>
年龄	−0.014	−1.109~1.009	0.791
性别	1.312	−0.921~3.432	0.583
基线 BMI	0.215	−0.312~0.673	0.311
基线 FPG	0.403	−0.912~1.112	0.563
基线 HbA1c	0.048	−2.058~0.974	0.586
基线 HOMA-IR	1.501	1.031~2.601	<0.001
基线 HOMA-β	1.532	−1.216~3.756	0.288
PPARD rs3777744 位点基 因型	2.845	1.109~5.729	<0.001

3 讨 论

肾小管上皮细胞的 SGLT2 负责原尿中 90%的葡萄糖重吸收,DAPA 抑制 SGLT2 减少葡萄糖重吸收,增加尿糖排泄,发挥不依赖于胰岛素分泌的降血糖作

用^[16-17]。以 DAPA 为代表的 SGLT2 抑制剂是一类新型口服降糖药物,除降糖作用外还具有良好的减重和心肾保护效应。然而不同个体对 SGLT2 抑制剂治疗作用的反应并不一致,在临床药效学和药代动力学方面均存在明显的个体差异^[18-19]。个体的遗传背景差异往往是导致药物疗效个体差异的重要原因^[20-22]。本研究探索了 PPARD rs3777744 位点基因型对 DAPA 治疗 T2DM 患者疗效的潜在影响。结果显示,连续使用 DAPA 治疗 12 周后,血糖、血脂、胰岛素分泌等代谢相关指标明显降低。然而,PPARD rs3777744 位点不同基因型患者的疗效存在个体差异,表现为 DAPA 治疗后,G 等位基因携带者的 FPG 水平、HOMA-IR 高于 AA 基因型患者(*P* < 0.05)。

本研究中 PPARD rs3777744 位点两组基因型患者比例为 1 : 1.10,两组患者双侧显著性水平取 0.05,效应量 *d* 取 0.8,统计效能取 80%。根据上述条件样本量的计算结果显示,AA 基因型组纳入 30 例患者,G 等位基因携带者组纳入 28 例患者可以满足统计功效。最终,本研究共纳入 82 例患者,AA 基因型组 43 例患者,G 等位基因携带者组 39 例患者,统计功效 > 80%,本研 究所得出的结论是可靠的。

口服降糖药是 T2DM 患者控制血糖的最重要手段,临床实践表明口服降糖药治疗过程中疗效和不良反应常存在个体差异。精准治疗需求与 SGLT2 抑制剂疗效个体差异间的矛盾是当前亟待解决的临床问题之一。研究表明,PPAR-δ 可参与机体的糖脂代谢,在脂肪蓄积、胰岛素抵抗及胰岛 β 细胞功能的调节中具有重要的作用^[23-25]。以韩国人群^[9]和中国人 群^[10]为对象的临床研究发现,PPARD 基因多态性可能与

肥胖、血脂异常及胰岛素抵抗等 T2DM 风险因素有关。一项在中国汉族人群中开展的临床研究显示,PPARD rs3777744 位点基因型与 T2DM 易感性有关,G 等位基因是风险等位基因^[13]。进一步的药物基因组学研究显示,PPARD rs3777744 位点基因型与艾塞那肽治疗 T2DM 患者的反应性有关,G 等位基因携带者的不应答比例更高^[14]。PPARD rs3777744 位点基因型影响 T2DM 易感性可能与其影响胰岛素抵抗有关,而 DAPA 也具有一定的改善胰岛素抵抗的临床疗效^[26],因此,上述报道从不同方面支持本研究发现的 PPARD rs3777744 位点基因型与 DAPA 改善 T2DM 患者的胰岛素抵抗疗效个体差异有关。为了进一步探索 PPARD rs3777744 位点基因型与 DAPA 治疗后 HOMA-IR 改善的相关性,作者采用多重线性回归分析,发现基线 HOMA-IR 和 PPARD rs3777744 位点基因型是 DAPA 改善 HOMA-IR 的重要影响因素。本研究结果提示,PPARD rs3777744 G 等位基因携带者 HOMA-IR 改善较没有 AA 基因型明显,基线 HOMA-IR 越高,HOMA-IR 改善越明显,PPARD rs3777744 位点基因型可能通过影响胰岛素抵抗水平进而导致 DAPA 的疗效出现个体差异。

虽然本研究的结果对于 DAPA 个体化给药实践和研究具有一定的指导意义,但也存在一些不足之处。(1)样本量相对较小,突变型患者例数更少,可能导致一些有意义的结果未能被观察到;(2)T2DM 是一种多基因代谢性疾病,口服降糖药物疗效个体差异往往是多种遗传和环境因素相互作用的产物,本研究仅观察了 PPARD rs3777744 位点的效应;(3)PPARD rs3777744 位于内含子区域,本研究仅探讨了 PPARD 对 DAPA 疗效的影响,但 PPARD 中的 SNP 发挥作用的机制尚未阐明。因此,有必要进一步扩大样本量进行验证和探索,并开展深入的机制研究以奠定药理基础,从而推动本研究结果走向个体化治疗应用。

参考文献

[1] Inernation Diabetes Federation. IDF DIABETES ATLAS 11th edition (2025)[EB/OL]. [2025-02-01]. <https://diabetesatlas.org/resources/idf-diabetes-atlas-2025/>.

[2] ELASHI A A,TOOR S M,UMLAI U I,et al. Genome-wide association study and trans-ethnic meta-analysis identify novel susceptibility loci for type 2 diabetes mellitus[J]. BMC Med Genomics,2024,17(1):115.

[3] KANETO H,OBATA A,KIMURA T,et al. Beneficial effects of sodium-glucose cotrans-

porter 2 inhibitors for preservation of pancreatic β -cell function and reduction of insulin resistance[J]. J Diabetes,2017,9(3):219-225.

[4] RADELLINI S,VIGNERI E,GUARNOTTA V,et al. Correction to:one year of dapagliflozin add-on therapy ameliorates surrogate indexes of insulin resistance and adiposity in patients with type 2 diabetes mellitus[J]. Diabetes Ther,2021,12(9):2625.

[5] RAMÍREZ-RODRÍGUEZ A M,GONZÁLEZ-ORTIZ M,MARTÍNEZ-ABUNDIS E. Effect of dapagliflozin on insulin secretion and insulin sensitivity in patients with prediabetes[J]. Exp Clin Endocrinol Diabetes,2020,128(8):506-511.

[6] 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 glucuronosyl-transferases (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.

[7] PEREIRA M J,LUNDKVIST P,KAMBLE P G. A randomized controlled trial of dapagliflozin plus once-weekly exenatide versus placebo in individuals with obesity and without diabetes: metabolic effects and markers associated with bodyweight loss[J]. Diabetes Ther,2018,9(4):1511-1532.

[8] 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,2018,61:1923-1934.

[9] SHIN H D,PARK B L,KIM L H,et al. Genetic polymorphisms in peroxisome proliferator-activated receptor delta associated with obesity[J]. Diabetes,2004,53(3):847-851.

[10] HU C,JIA W,FANG Q,et al. Peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR) delta genetic polymorphism and its association with insulin resistance index and fasting plasma glucose concentrations in Chinese subjects[J]. Diabet Med,2006,23(12):1307-1312.

[11] 于晓静,苏本利,王晓梅,等. PPAR- δ -87T>C 基因多态性与糖代谢指标及肿瘤坏死因子浓度的

研究[J]. 中国现代医学杂志, 2009, 19(22): 3395-3397.

[12] WANG Y X, LEE C, TIEP S, et al. Peroxisome proliferator-activated receptor delta activates fat metabolism to prevent obesity [J]. *Cell*, 2003, 113:159-170.

[13] 宋金方, 高秋芳, 赵懿清. 瑞格列奈药物基因组学的研究进展 [J]. *中国药房*, 2017, 28(35): 5028-5032.

[14] SONG J F, LI N, HU R N, et al. Effects of PP-ARD gene variants on the therapeutic responses to exenatide in Chinese patients with type 2 diabetes mellitus [J]. *Front Endocrinol*, 2022, 13:949990.

[15] LI Y X, QIAO X M, YIN F Y, et al. A population-based study of four genes associated with heroin addiction in han Chinese [J]. *PLoS One*, 2016, 11(9):e0163668.

[16] SALAH H M, AL'AREF S J, KHAN M S, et al. Effects of sodium-glucose cotransporter 1 and 2 inhibitors on cardiovascular and kidney outcomes in type 2 diabetes: a meta-analysis update [J]. *Am Heart J*, 2021, 233:86-91.

[17] HAN L, QU Q H, AYDIN D, et al. Structure and mechanism of the SGLT family of glucose transporters [J]. *Nature*, 2022, 601(7892): 274-279.

[18] HEERSPINK H J L, SJÖSTRÖM C D, INZUCCHI S E, et al. Reduction in albuminuria with dapagliflozin cannot be predicted by baseline clinical characteristics or changes in most other risk markers [J]. *Diabetes Obes Metab*, 2019, 21(3): 720-725.

[19] PETRYKIV S I, LAVERMAN G D, ZEEUW D D, et al. The albuminuria-lowering response to dapagliflozin is variable and reproducible among individual patients [J]. *Diabetes Obes Metab*, 2017, 19(10):1363-1370.

[20] PLUIJM L A K, KOUDIJS A, STAM W, et al. SGLT2 inhibition promotes glomerular repopulation by cells of renin lineage in experimental kidney disease [J]. *Acta Physiol (Oxf)*, 2024, 240(3):e14108.

[21] WANG T, SONG J F, ZHOU X Y, et al. PP-ARD rs2016520 (T/C) and NOS1AP rs12742393 (A/C) polymorphisms affect therapeutic efficacy of nateglinide in Chinese patients with type 2 diabetes mellitus [J]. *BMC Med Genomics*, 2021, 14(1):267.

[22] LIU H L, LIN Y G, WU J, et al. Impact of genetic polymorphisms of leptin and TNF- α on rosiglitazone response in Chinese patients with type 2 diabetes [J]. *Eur J Clin Pharmacol*, 2008, 64(7):663-671.

[23] CAO M M, TONG Y Z, LV Q G, et al. PPAR δ activation rescues pancreatic β -cell line INS-1E from palmitate-induced endoplasmic reticulum stress through enhanced fatty acid oxidation [J]. *PPAR Res*, 2012, 2012:680684.

[24] LEE C H, OLSON P, HEVENER A, et al. PP-ARDelta regulates glucose metabolism and insulin sensitivity [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2006, 103(9):3444-3449.

[25] WANG Y X, LEE C H, TIEP S, et al. Peroxisome peroliferator-activated receptor δ activates fat metabolism to prevent obesity [J]. *Cell*, 2003, 113(2):159-170.

[26] 庄永如, 宋金方. 钠-葡萄糖耦联转运体 2 抑制剂的药物基因组学研究进展 [J]. *中国药房*, 2024, 35(14):1790-1794.

(收稿日期:2024-09-28 修回日期:2024-12-31)
(编辑:姚 雪)

(上接第 1073 页)

[24] YANG F, LIU S, DONG S, et al. Expression profile analysis of long noncoding RNA in HER-2-enriched subtype breast cancer by next-generation sequencing and bioinformatics [J]. *Onco Targets Ther*, 2016, 9:761-772.

[25] LIN J, TAN X, QIU L, et al. Long noncoding RNA BC032913 as a novel therapeutic target for colorectal cancer that suppresses metastasis by upregulating TIMP3 [J]. *Mol Ther Nucleic Acids*, 2017, 8:469-481.

(收稿日期:2024-09-28 修回日期:2025-01-03)
(编辑:姚 雪)