

## 磺脲类受体 1 基因多态性对磺脲类降糖药物作用的影响

陈莉丽<sup>1</sup>, 李强<sup>1\*</sup>, 邢厚恂<sup>2</sup>, 任晓炜<sup>2</sup>, 孙玉倩<sup>1</sup>, 刘枫晨<sup>1</sup>, 梁梅花<sup>1</sup>, 张众<sup>1</sup>, 张中超<sup>1</sup>

(1. 哈尔滨医科大学附属二院内分泌代谢病科, 哈尔滨 150086; 2. 北京华安佛医药研究中心有限公司, 北京 100026)

**[摘要]** **目的:** 研究磺脲类受体 1 (sulphonylurea receptor 1, SUR1) 基因上的常见单核苷酸多态性 (single nucleotide polymorphism, SNP) 16-3c/t 和 S1369A 对格列齐特降糖作用的影响。**方法:** 就诊于本院门诊的北方汉族 2 型糖尿病患者 115 名, 服用格列齐特治疗 8 周 (初始剂量 40 mg bid, 根据第 15 天和第 29 天空腹血糖值调整剂量, 每次增加 40 mg, 最大剂量为 120 mg bid)。治疗前后分别检测空腹血浆血糖 (fasting plasma glucose, FPG)、糖化血红蛋白 (HbA1c)、基础胰岛素、肝肾功等指标, 计算 HOMA-B 和 HOMA-IR 指数, 治疗期间定期进行随访。用荧光水解探针技术检测患者 SUR1 基因 16-3c/t 及 S1369A 多态性, 比较不同基因型患者格列齐特疗效的差异。**结果:** (1) 共有 101 例患者完成全部试验, 其中 16-3c/t 多态性中 c 等位基因频率为 0.56, t 等位基因频率为 0.44; S1369A 多态性中 S 等位基因频率 0.58, A 等位基因频率为 0.42; (2) 各基因型患者经过治疗 FPG、HbA1c、HOMA-B 指数均明显改善 ( $P < 0.05$ ), HOMA-IR 指数没有明显变化 ( $P > 0.05$ ); (3) 16-3t/t 患者 HbA1c 及 HOMA-B 指数的改善程度明显高于 16-c/c 及 16-3c/t 患者 ( $P < 0.05$ ), S1369A 多态性的各基因型患者比较上述指标改善程度没有显著性差异 ( $P > 0.05$ )。**结论:** SUR1 基因多态性会对格列齐特的降糖疗效起修饰作用, 这种作用可能与 SNP 的位置有关。

**[关键词]** 磺脲类药物; 多态性, 单核苷酸; 格列齐特; 糖尿病, 2 型

**[中图分类号]** R 977.15 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 0258-879X(2007)07-0765-03

### Influence of gene polymorphism of sulphonylurea receptor 1 on glucose-reducing effect of gliclazide

CHEN Li-li<sup>1</sup>, LI Qiang<sup>1</sup>, XING Hou-xun<sup>2</sup>, REN Xiao-wei<sup>2</sup>, SUN Yu-qian<sup>1</sup>, LIU Feng-chen<sup>1</sup>, LIANG Mei-hua<sup>1</sup>, ZHANG Zhong<sup>1</sup>, ZHANG Jin-chao<sup>1</sup> (1. Department of Endocrinology and Metabolism, the 2<sup>nd</sup> Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin 150086, China; 2. Beijing Huaanfo Pharmaceutical Research Center Co. Limited, Beijing 100026)

**[ABSTRACT]** **Objective:** To study the common single nucleotide polymorphism (SNPs) of sulphonylurea receptor 1 (SUR1) gene (16-3c/t and S1369A) and its relationship with the glucose-reducing effect of gliclazide. **Methods:** A total of 115 patients with type 2 diabetes were enrolled in this 8-week, open-label, cohort study. All patients were required to take gliclazide for 8 weeks. FPG, HbA1c and insulin were assayed before and after therapy and HOMA-B and HOMA-IR indices were calculated to assess the therapeutic effects of gliclazide. The gene polymorphism of SUR1 was analyzed by Taq-Man technology and the effects of gliclazide were compared between patients with different phenotypes. **Results:** (1) The study was completed in 101 of the 115 patients and the frequencies of c and t alleles were 0.54 and 0.44, A and S were 0.58 and 0.42, respectively. (2) FPG, HbA1c and HOMA-B indices were significantly improved after therapy in patients with all kinds of genotypes ( $P < 0.05$ ); HOMA-IR indices had no significant change after therapy ( $P > 0.05$ ). (3) The changes of HbA1c and HOMA-B indices of t/t group were more obvious than those of c/c and c/t groups ( $P < 0.05$ ). S1369A polymorphism had no association with the effect of gliclazide ( $P > 0.05$ ). **Conclusion:** The polymorphism of SUR1 can influence the glucose-reducing effect of gliclazide and this influence might be associated with loci of SNPs.

**[KEY WORDS]** sulphonylureas; polymorphism, single nucleotide; gliclazide; diabetes mellitus, type 2

[Acad J Sec Mil Med Univ, 2007, 28(7): 765-767]

磺脲类药物 (SU) 是一类重要的降糖药物, 其作用机制是通过与其受体——ATP 敏感性钾通道 ( $K_{ATP}$ ) 上的磺脲类受体 1 亚单位 (SUR1) 结合, 进而关闭内向整流钾通道 (Kir6. 2) 亚单位, 通过促进  $Ca^{2+}$  内流来刺激胰岛素的分泌<sup>[1]</sup>。所以, 在 SU 作用的过程中, SUR1 具有重要的意义。

本研究旨在明确 SUR1 基因上的常见 SNP (16-3c/t 和 S1369A) 对 SU 类药物格列齐特降糖作用的

影响。

### 1 对象和方法

#### 1.1 研究对象 2003 年 12 月至 2005 年 1 月间就

**[基金项目]** 黑龙江省卫生厅基金 (2005-225). Supported by Fund of Health Bureau of Heilongjiang Province (2005-225).

**[作者简介]** 陈莉丽, 博士, 副主任医师。

\* Corresponding author. E-mail: hrblq@yahoo.com.cn

诊于我院门诊的年龄30~65岁、病史小于5年、近3个月未用过任何降糖药物的哈尔滨籍汉族2型糖尿病患者115例,共有101例患者完成全部实验并进行了全部2个多态性的检测。

1.2 给药方案 服用格列齐特(商品名为达美康)8周,初始剂量为40 mg,2次/d。以6 mmol/L为标准,根据第15天和第29天的空腹血糖浓度调整药物剂量,每次增加40 mg,最大剂量为120 mg,2次/d。

1.3 基因型测定 用盐沉淀法提取外周血DNA,用商业化的水解探针技术检测S1369A及16-3c/t多态性。

1.4 统计学处理 数据用 $\bar{x} \pm s$ 形式表示。HOMA-B和HOMA-IR指数取自然对数变换后进行统计学分析。用ANOVA或Kruskal-Wallis H检验进行组间比较,SNK-q检验用于两两比较,配对t检验进行治疗前后的比较。用SPSS 10.0软件进行分析。

### 2 结果

2.1 基因分型检测结果 2种多态性的基因型及等位基因频率分布如表1,各等位基因分布均符合Hardy-Weinberg平衡。

表1 SUR1基因多态性在患者中的分布

单核苷酸多肽性	基因型	频率	等位基因	频率
16-3c/t	c/c	0.27	c	0.56
	c/t	0.61		
	t/t	0.12	t	0.44
S1369A	SS	0.36	S	0.58
	SA	0.46		
	AA	0.18	A	0.42

Hardy-Weinberg test:  $P > 0.05$

2.2 基线水平临床特征的比较 2种多态性对2型糖尿病患者的基线血糖和肝肾功能均没有影响,各基因型之间上述指标之间比较没有统计学差异( $P > 0.05$ )。

2.3 基因多态性对格列齐特降糖疗效的影响 见表2。各个基因型患者经过8周的治疗,FBG、HbA1c和HOMA-B指数等指标与治疗前比较均有明显差异( $P < 0.05$ ),各组HOMA-IR指数在治疗前后均没有明显变化( $P > 0.05$ )。等位基因型是16-3t/t的患者HbA1c和HOMA-B指数的变化明显高于16-3c/c和16-3c/t患者( $P < 0.05$ )。S1369A多态性对上述指标的变化没有明显影响,各基因型患者的变化程度没有统计学意义( $P > 0.05$ )。

表2 格列齐特降糖疗效与SUR1基因多态性的关系

SNP	基因型	FPG ( $c_B/mm\text{ol} \cdot L^{-1}$ )		HbA1c (%)		HOMA-B 指数(%)		HOMA-IR 指数(%)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
16-3c/t	c/c(n=27)	11.5±2.4	9.0±2.5*	7.9±1.5	6.8±1.2*	22.1±11.6	43.6±32.3*	4.0±1.7	3.6±1.6
	c/t(n=59)	10.8±2.1	8.3±2.2*	7.8±1.4	6.5±1.2*	29.4±21.3	53.3±32.6*	4.5±2.6	4.0±2.7
	t/t(n=15)	11.2±4.2	8.0±1.9*	8.8±2.5	6.5±1.2*	24.0±17.6	72.6±95.5*	3.4±2.0	3.8±1.5
S1369A	SS(n=36)	11.7±3.0	8.9±2.4*	8.2±1.7	6.9±1.4*	25.9±19.8	59.0±63.3*	4.0±1.7	4.4±2.1
	SA(n=46)	10.6±2.2	8.3±2.1*	7.6±1.6	6.3±1.0*	27.6±20.2	46.4±27.5*	4.5±2.6	4.1±2.5
	AA(n=19)	10.9±1.8	7.8±2.4*	8.2±1.5	6.6±1.2*	25.7±14.2	58.2±33.7*	3.4±2.0	4.4±2.3

\*  $P < 0.05$  与治疗前比较;  $\Delta P < 0.05$  与 c/c 和 c/t 组比较

### 3 讨论

编码SUR1基因的基因被命名为ABCC8(ATP-binding cassette sub-family C member 8),该基因位于11号染色体短臂15.1区,共有39个外显子,全长8402 kb。由ABCC8基编码的SUR1蛋白由1580个氨基酸组成,是SU作用的受体。到目前

为止,ABCC8基因上约发现有200多个SNP。从理论上说,ABCC8基因上的突变可能会引起蛋白质结构改变或表达异常,从而影响 $K_{ATP}$ 活性而使磺脲类药物的作用发生变化。

本研究主要探讨了ABCC8基因上的2个常见多态性——第16外显子上游的第3个碱基c→t突变(16-3c/t)和第1369位密码子上T→G突变

(S1369A)对SU作用的影响。这两个突变基因频率高,在2型糖尿病患者中分布广泛,对于SU药物基因组学研究和实际应用指导临床选药具有更为重要的意义<sup>[2-3]</sup>。

本研究的结果表明,经过格列齐特治疗后,所有基因型患者的血糖控制水平和胰岛B细胞功能均有明显的恢复。同时,SUR1基因上的多态性对这种改善作用有明显的修饰作用,这主要表现为16-3位点上突变纯合子t/t基因型的HbA1c的下降和HOMA-B指数的提高明显高于16-3c/c和16-3c/t患者。也就是说,不同基因型患者的B细胞功能改善程度不同,t/t基因型患者药物作用后胰岛素分泌的增加明显,HbA1c有较明显的下降。由于各组间FPG的下降程度相似,所以可以推测16-3t/t患者HbA1c下降明显的主要原因是由于明显降低了患者的餐后血糖,这也与格列齐特的药理作用相一致<sup>[4]</sup>。

16-3c/t多态性是内含子突变,并不能直接导致SUR1蛋白结构的异常,所以推测该多态性对SU降糖疗效的修饰作用可能由以下2方面的原因引起:(1)16-3c/t突变位于内含子-外显子接头上,距离第16外显子只有2个碱基,该位置可能会对mRNA的剪接及加工产生影响,从而影响SUR1基因的表达;(2)该突变与周围的其他相近基因(如Kir6.2基因等)上未知的影响K<sub>ATP</sub>通道功能的重要突变存在连锁不平衡,该突变只是一种遗传学标志。上述假设还需要进一步的研究加以证明。

本研究中S1369A多态性对格列齐特的降糖疗效并没有明显影响,该位点上各个基因型的降糖幅度相近。分析其原因可能是由于该SNP位于第33外显子上,其位置是SUR1肽链的末端,位于胰岛B

细胞内部。该部位并不是SU与SUR1的结合及发挥作用的关键部位<sup>[5]</sup>,所以即使发生了错义突变导致氨基酸的替换,也并未能影响SU的作用效果。

综上所述,在SU发挥作用的过程中,SUR1发挥着重要的作用。SUR1基因的多态性对SU的作用会有明显的影响。这种影响与SNP的位置、功能有关。这也提示,应该对SUR1基因上的其他多态性作进一步的研究,以便医生根据用药个体化的要求合理为患者选药,获得最好疗效同时避免不良反应的发生,这也正是方兴未艾、蓬勃发展的药物基因组学研究的最终目的<sup>[6]</sup>。

### [参考文献]

- [1] Ashfield R, Gribble F M, Ashcroft S J, et al. Identification of the high-affinity tolbutamide site on the SUR1 subunit of the K<sub>ATP</sub> channel[J]. *Diabetes*, 1999, 48: 1341-1347.
- [2] Zychma M J, Gumprecht J, Strojek K, et al. Sulfonylurea receptor gene 16-3 polymorphism association with sulfonylurea or insulin treatment in type 2 diabetic subjects[J]. *Med Sci Monit*, 2002, 8: CR512-CR515.
- [3] Ohta Y, Tanizawa Y, Inoue H, et al. Identification and functional analysis of sulfonylurea receptor 1 variants in Japanese patients with NIDDM[J]. *Diabetes*, 1998, 47: 476-481.
- [4] Juhl C B, Pørkksen N, Pincus S M, et al. Acute and short-term administration of a sulfonylurea (gliclazide) increases pulsatile insulin secretion in type 2 diabetes[J]. *J Clin Invest*, 2001, 107: 1778-1784.
- [5] Yan F, Lin C W, Weisiger E, et al. Sulfonylureas correct trafficking defects of ATP-sensitive potassium channels caused by mutations in the sulfonylurea receptor[J]. *J Biol Chem*, 2004, 279: 11096-11105.
- [6] Evans W E. Pharmacogenomics; marshalling the human genome to individualise drug therapy[J]. *Gut*, 2003, 52: ii10-ii18.

[收稿日期] 2007-05-20

[修回日期] 2007-06-20

[本文编辑] 尹 茶

## 欢迎订阅

《第二军医大学学报》

ISSN 0258-879X  
CN 31-1001/R

JOURNAL OF MEDICAL COLLEGES OF PLA ISSN 1000-1948  
CN 31-1002/R

上海市翔殷路800号(邮编:200433) 邮发代号:4-373

上海市翔殷路800号(邮编:200433) 邮发代号:4-725