

临床与基础
桥接研究Clinical and Basic
Bridging ResearchCAPN10 rs3792269 和 SLC47A2 rs12943590
基因多态性与新疆地区 T2DM 患者二甲双胍
疗效的关联性研究Association study of CAPN10 rs3792269 and SLC47A2 rs12943590 genetic
polymorphisms with metformin efficacy in T2DM patients in Xinjiang region寇玉莲¹, 马 亮², 李牧云¹,
王钰博³, 冯文玲³, 阮 洁³,
高晓黎^{1,2,4}, 赵 军^{3,4}

(1. 新疆医科大学 药学院, 新疆, 乌鲁木齐 830054; 2. 新疆医科大学, 新疆, 乌鲁木齐 830054; 3. 新疆医科大学 第一附属医院 药学部, 新疆, 乌鲁木齐 830011; 4. 新疆及中亚特色医药资源教育部工程研究中心, 新疆, 乌鲁木齐 830054)

KOU Yu-lian¹, MA Liang²,
LI Mu-yun¹, WANG Yu-bo³,
FENG Wen-ling³, RUAN Jie³,
GAO Xiao-li^{1,2,4}, ZHAO Jun^{3,4}

(1. School of Pharmacy, Xinjiang Medical University, Urumqi 830054, Xinjiang, China; 2. Xinjiang Medical University, Urumqi 830054, Xinjiang, China; 3. Department of Pharmacy, The First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi 830011, Xinjiang, China; 4. Engineering Research Center of Xinjiang and Central Asia Special Medicine Resources, Ministry of Education, Urumqi 830054, Xinjiang, China)

基金项目:“天山英才”医药卫生高层次人才培养计划(TSYC202301A051);新疆天然药物活性组分与释药技术重点实验室重点项目(2025XJTRZ03);新疆及中亚特色医药资源教育部工程研究中心定向资助项目(GC2X2024-03)**作者简介:**寇玉莲(2001-)女,硕士研究生,主要从事药物基因组学相关研究**通信作者:**高晓黎,教授,博士生导师
MP:13609905058

E-mail:xli_g@sina.com

赵军,主任药师,教授

MP:13079978257

E-mail:zhaojun700326@163.com

摘要:目的 探究新疆地区单药服用二甲双胍的 2 型糖尿病(T2DM)患者的 CAPN10 rs3792269 和 SLC47A2 rs12943590 基因多态性与二甲双胍疗效的关联,为当地患者的个体化药物治疗提供参考。**方法** 选取新疆三甲医院 2024 年 7 月至 2025 年 7 月规律单药服用二甲双胍 ≥ 3 个月的 T2DM 患者 450 例,收集临床资料并检测目标位点基因型,以糖化血红蛋白(HbA1c%)作为疗效指标,将患者分为野生纯合型组与突变基因型组,采用倾向性评分匹配(PSM)分析基因多态性与疗效的关联,并行事后功效分析。**结果** PSM 分析显示,CAPN10 rs3792269 A>G 变异是血糖控制良好的独立保护因素(PSM 调整后 OR=0.478,95% CI 0.266~0.862, $P<0.05$)。而 SLC47A2 rs12943590 多态性与疗效无显著关联。CAPN10 rs3792269 位点中两组血糖控制率的绝对差异为 17.3%,OR=2.10,统计功效约 90%,SLC47A2 rs12943590 位点中两组血糖控制率的绝对差异为 2.5%,OR=0.91,统计功效仅为 7%。**结论** 本研究明确了在中国新疆人群中 CAPN10 rs3792269 A>G 变异与二甲双胍疗效改善显著相关,而 SLC47A2 rs12943590 位点在本样本中未显示关联。遗传因素对二甲双胍疗效的影响存在人群异质性。本研究样本量对中等及以上效应检验能力充分,可为当地患者个体化用药及血糖管理提供参考。

关键词:二甲双胍;2 型糖尿病;血糖控制;基因多态性;新疆人群**DOI:**10.13699/j.cnki.1001-6821.2025.23.001**中图分类号:**R587.1;R969.3 **文献标志码:**A**文章编号:**1001-6821(2025)23-3301-08

Abstract: Objective To investigate the association between CAPN10 rs3792269 and SLC47A2 rs12943590 gene polymorphisms and the efficacy of metformin in type 2 diabetes mellitus (T2DM) patients receiving metformin monotherapy in Xinjiang, providing references for individualized drug therapy in local patients. **Methods** A total of 450 T2DM patients who had been regularly taking metformin monotherapy for ≥ 3 months from July 2024 to July 2025 in a tertiary hospital in Xinjiang were selected. Clinical data were collected and target locus genotypes were detected. Using glycated hemoglobin (HbA1c%) as the efficacy indicator, patients were divided into wild-type homozygous and mutant genotype groups. Propensity score matching (PSM) was employed to analyze the association between gene polymorphisms and efficacy, followed by post hoc power analysis. **Results** The PSM analysis revealed that the CAPN10 rs3792269 A>G variant was an independent

protective factor for good glycemic control (PSM – adjusted OR = 0.478, 95% CI 0.266 – 0.862, $P < 0.05$). In contrast, the SLC47A2 rs12943590 polymorphism showed no significant association with treatment efficacy. For the CAPN10 rs3792269 locus, the absolute difference in glycemic control rates between the two groups was 17.3%, with OR = 2.10 and statistical power of approximately 90%. For the SLC47A2 rs12943590 locus, the absolute difference was 2.5%, with OR = 0.91 and statistical power of only 7%. **Conclusion** This study clarifies that the CAPN10 rs3792269 A > G variant is significantly associated with improved efficacy of metformin in the Xinjiang population of China, while the SLC47A2 rs12943590 locus shows no association in this sample. The influence of genetic factors on metformin efficacy exhibits population heterogeneity. The sample size in this study provides sufficient power for detecting moderate to large effects, which may serve as a reference for individualized medication and blood glucose management in local patients.

Key words: metformin; type 2 diabetes; glycemic control; gene polymorphism; Xinjiang population

2型糖尿病(diabetes mellitus, type 2, T2DM)是全球主要的公共卫生问题之一^[1],我国成人患病率达11.2%,其中T2DM的患病率超过90%^[2]。最新统计结果显示,截止2022年全球约有8.28亿糖尿病患者^[3]。T2DM可引发机体其他部位的代谢异常,从而导致一系列并发症^[4-6]。新疆地区多中心调查研究显示新疆地区T2DM患病率约为25.18%^[7],显著高于全国平均水平,是T2DM的高发地区。

二甲双胍是国内外指南推荐的一线降糖药物^[2, 8-10],具有较低的低血糖风险,以及长期使用可降低心血管事件的发生率。然而,尽管严格按照用药方案规律服药,仍有约30%的患者对二甲双胍单药显示出不良的治二甲双胍疗效^[11-13],即连续服用3个月二甲双胍后糖化血红蛋白值(HbA1c%)仍大于7%。疗效差异除与年龄、身体质量指数(body mass index, BMI)及生活方式等因素有关外,遗传背景的影响至关重要^[14-18]。

参与二甲双胍药动学转运及排泄过程的多药及毒素外排转运蛋白基因SLC47A2的rs12943590位点被广泛研究^[19],但其与二甲双胍疗效的关联在欧美与亚洲人群中结论不一^[20-22]。欧美多数研究证实rs12943590 GA基因型与更优的二甲双胍治疗应答相关^[23-25],然而,亚洲部分人群及少数独立队列研究却得出相反结论,认为GA基因型携带者的降糖效果显著低于GG基因型个体^[26]。这种争议性结果提示,该位点与二甲双胍疗效的关联可能受人群遗传背景调控,亟需在特殊遗传特征人群中进行进一步验证。

在二甲双胍药效动力学的药物基因组学研究中, CAPN10基因编码的钙依赖性半胱氨酸蛋白酶10(calcium – dependent cysteine protease 10, CAPN10),特异性表达于胰腺、骨骼肌和脂肪细胞等T2DM相关靶组织。一项西班牙人群研究显示, CAPN10基因变

异与口服葡萄糖耐量试验2小时血糖、胰岛素抵抗指数(HOMA – IR)等指标显著相关^[27]。CAPN10 rs3792269位点多态性可能通过影响胰岛素敏感性间接调节二甲双胍的降糖效果^[28-29]。尽管有少量研究证实该基因多态性与二甲双胍治疗结局相关,但现有研究存在以下局限:主要集中于国外人群,样本量较少,且人群异质性验证不充分。

新疆地区拥有独特的人群遗传背景^[30],这可能导致该地区T2DM患者对二甲双胍的治疗应答存在地域特异性。因此,在新疆地区人群中探究CAPN10 rs3792269和SLC47A2 rs12943590基因多态性与二甲双胍疗效的关联,对揭示该位点与二甲双胍疗效个体差异的关系及指导该地区T2DM个体化用药具有重要临床意义。本研究旨在全面探讨影响新疆地区T2DM患者单药服用二甲双胍后血糖控制不佳的遗传因素和遗传因素,采用倾向性评分匹配法(propensity score matching method, PSM)控制混杂因素后,进一步评估SLC47A2 rs12943590和CAPN10 rs3792269基因多态性与二甲双胍疗效的关联,为新疆地区T2DM患者的临床合理用药提供参考。

1 资料与方法

1.1 研究对象

选择2024年7月~2025年7月就诊于新疆医科大学第一附属医院内分泌科曾服用二甲双胍单药的2型糖尿病患者450例。本研究方案通过本院医学伦理委员会审查和批准后免于受试者知情同意(批件号:K202411 – 35)。

1.2 纳入与排除标准

纳入标准 ①依据《中国2型糖尿病防治指南(2024年版)》诊断标准诊断为2型糖尿病的患者。②电子病历记录连续规律服用盐酸二甲双胍片(规格0.5 g;规格0.25 g)或二甲双胍缓释片(规格0.5 g)单

药 ≥ 3 个月;③病历资料完整,基线资料可获得。

排除标准 ①严重感染、现患恶性肿瘤;②中重度肝功能不全[Child - Pugh 分级标准总分 >7 分(分级B级以上)];③合并慢性肾脏疾病(内生肌酐清除率(Endogenous creatinine clearance rate, Ccr) $<50\text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}$ 或肾小球滤过率(Epidermal growth factor receptor, eGFR) $\leq 60\text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}\cdot 1.73\text{ m}^{-2}$);④随访后发现实际并未规律服药的患者。

1.3 临床资料收集

通过查阅病例和电话随访,分别收集患者的基本信息、入院后的HbA1c%、合并用药信息、合并疾病信息和随访信息。基本信息包括:性别、年龄、BMI、病程、家族史、吸烟史、饮酒史、肿瘤史、二甲双胍服用剂量和剂型。合并用药信息指规律服用二甲双胍单药治疗3个月前已经合并使用的药物,合并疾病指规律服用二甲双胍单药治疗3个月前已经合并的疾病。另外,通过电话随访患者获取饮食结构、运动频率、血糖监测频率等自我管理部分的信息,随访时间为患者出院1个月后,随访问卷由本课题组基于指南中关于生活方式干预的建议和国内外相关研究自行设计。所有随访由单一研究者执行以降低偏倚。

1.4 CAPN10 rs3792269 和 SLC47A2 rs12943590 基因型检测

收集符合纳排标准的450例患者废弃全血样本进行基因检测。根据说明书方法,使用血液基因组DNA快速抽提试剂盒(生工生物工程(上海)股份有限公司)对血液样品进行DNA抽提。完成后,使用Qubit 2.0对获得的DNA进行浓度测定。根据Illumina测序平台手册进行PE150模式测序。检测位点为CAPN10 rs3792269和SLC47A2 rs12943590。下机数据通过以下2步骤进行数据质控:1)使用cutadapt(v 1.2.1)软件切除任何含有测序接头序列的部分序列;2)使用PRINSEQ-lite(v 0.20.3)软件对剩下的序列进行质控,依照序列的3'端往5'端的顺序,删除质量阈值低于20的碱基。剩下的序列视作质控合格的序列。接着使用BWA(v 0.7.13-r1126)软件将质控合格的序列比对到参考基因组上,参数为默认参数。根据比对结果,通过samtools软件(版本0.1.18)计算目标位点的基因型结果。最后AnnoVar(2018-04-16)软件用于对突变位点进行基因注释。

1.5 病例分组

回顾性收集的450例符合纳排标准的患者,根据单药规律服用二甲双胍 ≥ 3 个月后测得的HbA1c%水平分为2组:控制组(HbA1c% $<7\%$)和未控制组

(HbA1c% $\geq 7\%$)。在PSM分析中,以CAPN10 rs3792269和SLC47A2 rs12943590位点的基因型为分组依据,将患者分为野生纯合型组与突变基因型组。通过倾向性评分平衡2组基线协变量分布,以减少混杂偏倚。

1.6 统计学方法

采用SPSS 25.0软件对数据进行统计分析,计数资料以 $n(\%)$ 表示,并行 χ^2 检验,对计量资料进行正态性检验和方差齐性检验,若满足正态分布和方差齐性,则以均数 $\pm$ 标准差表示,组间比较采用两独立样本 t 检验;非正态资料以中位数(四分位数间距,IQR)表示,采用Mann - Whitney U非参数检验。为筛选变量,将单因素分析中 $P<0.10$ 及本研究重点关注的变量均纳入多因素Logistic回归模型,计算优势比(OR)及其95%置信区间(95%CI),以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。采用巢式病例 - 对照设计,通过先验样本量估算评估研究设计的充分性。基于PASS15软件,设定参数如下:显著性水平(α)为0.05(双侧),统计功效为80%,预期检测的优势比(OR)为2.0,病例组与对照组比例为1.3:1。此外,还进行了事后功效检验,以 $\alpha=0.05$,采用两独立样本比例比较的公式,在 $\alpha=0.05$ (双侧)下,计算非中心参数 λ 和统计功效(Power)。为评估基因分型数据的质量,我们对总人群进行了Hardy - Weinberg平衡检验。

采用PSM,结合既往文献报道及上述多因素分析所得的显著变量作为混杂因素纳入PSM模型,最终确定7个变量作为混杂因素: BMI、性别、血糖监测频率、饮食习惯、是否合用 β -受体拮抗剂、运动频率及是否合并糖尿病并发症。匹配过程采用最近邻匹配法(匹配比例为1:2,卡钳值为0.02),采用多因素logistic回归分析基因型与二甲双胍疗效关联性,为进一步校正任何残余的混杂偏倚和保证结果稳健性,将混杂因素也纳入logistic回归模型,分别计算OR值及95%CI,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。匹配及后续分析在R 4.4.3软件中完成,使用MatchIt等程序包。

2 结果

2.1 一般资料

根据纳排标准,最终纳入450例T2DM患者,男性267例(59.3%),女性183例(40.7%),BMI(26.04 ± 3.81) $\text{kg}\cdot\text{m}^2$,平均年龄(60.74 ± 12.31)岁,平均病程(7.11 ± 2.3)年。血糖控制组患者256例(56.9%),血糖未控制组患者194例(43.1%)。

2.2 影响 T2DM 患者二甲双胍疗效的遗传多态性单因素分析结果

单因素分析结果显示,CAPN10 rs3792269 基因多态性在加性模型和显性模型下,在血糖控制组和未控制组之间的差异具有统计学意义($P < 0.05$),SLC47A2 rs12943590 基因多态性在 2 组间的差异均无统计学意义。Hardy – Weinberg 平衡检验显示,所有分析位点在总人群中的基因型分布均符合遗传平衡($P > 0.05$)。表明该样本群体具有良好代表性。详见表 1。

表 1 2 组患者基因多态性和血糖控制水平的单因素分析结果

Table 1 Univariate analysis results of gene polymorphism and glycemic control levels in two patient groups

Gene	SNP	Model	Genotype	Control(<i>n</i> = 256)	uncontrolled(<i>n</i> = 194)	χ^2	<i>P</i>	MAF	P ^a		
CAPN10	rs3792269	Additive	AA	187(53. 1)	165(46. 9)	9. 411	0. 009 *	14. 7%	0. 598		
			AG	63(70. 0)	27(30. 0)						
			GG	6(75. 0)	2(25. 0)						
		Dominant	AA	187(53. 1)	165(46. 9)	8. 810	0. 003 *				
			AG + GG	69(70. 4)	29(29. 6)						
		Recessive	AA + GG	250(56. 6)	192(43. 4)	0. 510	0. 475				
GG	6(75. 0)		2(25. 0)								
SLC47A2	rs12943590	Additive	GG	89(58. 6)	63(41. 4)	0. 896	0. 639	42. 2%	0. 115		
			GA	118(54. 6)	98(45. 4)						
			AA	49(59. 8)	33(40. 2)						
		Dominant	GG	89(58. 6)	63(41. 4)					0. 259	0. 611
			GA + AA	167(56. 0)	131(44. 0)						
		Recessive	GG + GA	208(56. 4)	161(43. 6)					0. 415	0. 520
			AA	49(59. 8)	33(40. 2)						

Note: Additive model: Assumes the effect is proportional to the number of risk alleles present; Dominant model: Assumes the maximum effect is observed when at least one risk allele is present; Recessive model: Assumes the effect is only observed when both alleles are risk alleles; MAF: Minor Allele Frequency; P^a : Hardy – Weinberg P value. * $P < 0.05$

表 2 血糖控制水平的多因素逻辑回归分析结果

Table 2 Results of multifactorial logistic regression analysis of glycemic control level

Variable	β	SE	Wald	P	OR	95% CI
Diet_Control(reference control)	1.182	0.291	16.44	$<0.0001 *$	3.260	(1.841,5.771)
Gender(reference female)	0.390	0.276	1.998	0.157	1.477	(0.860,2.535)
BMI	0.123	0.031	16.10	$<0.0001 *$	1.130	(1.065,1.200)
Age(year)	-0.005	0.012	0.136	0.712	0.995	(0.972,1.020)
Family history(reference No)	0.358	0.273	1.720	0.190	1.431	(0.838,2.445)
History of smoking(reference No)	0.097	0.283	0.118	0.732	1.102	(0.633,1.197)
Hypertension(reference No)	-0.432	0.300	2.070	0.150	0.649	(0.360,1.170)
Hyperlipidemia(reference No)	0.314	0.259	1.472	0.225	1.369	(0.824,2.275)
Diabetes complications(reference No)	0.529	0.252	4.398	0.036 *	1.697	(1.035,2.782)
Antiplatelet therapy(reference No)	0.067	0.307	0.047	0.828	1.069	(0.586,1.950)
Calcium channel blockers(reference No)	-0.074	0.272	0.075	0.784	0.928	(0.545,1.582)
Statin therapy(reference No)	-0.339	0.284	1.429	0.232	0.712	(0.409,1.242)
Beta – blockers(reference No)	-0.629	0.285	4.867	0.027 *	0.533	(0.305,0.932)
ARBs(reference No)	-0.163	0.267	0.372	0.542	0.849	(0.503,1.435)
Antipsychotic medication(reference No)	-1.115	0.694	2.583	0.108	0.328	(0.084,1.277)
Exercise frequency(reference High)	0.552	0.270	4.171	0.041 *	1.737	(1.023,2.952)
Blood glucose monitoring frequency(reference High)	0.509	0.240	4.479	0.034 *	1.664	(1.038,2.665)
rs3792269(reference Wild – Type)	-0.744	0.283	0.349	0.009 *	0.475	(0.273,0.827)
rs12943590(reference Wild – Type)	0.138	0.234	0.349	0.555	1.148	(0.726,1.815)

Note: * $P < 0.05$

2.3 影响 T2DM 患者二甲双胍疗效的二元 logistic 回归分析

Logistic 回归分析结果显示,较大的 BMI、不遵守糖尿病患者饮食建议、较低的血糖监测频率以及缺乏运动等非遗传因素是单药服用二甲双胍的 T2DM 患者血糖控制不佳的独立风险因素($P < 0.05$);而合用 β 受体拮抗剂和 CAPN10 rs3792269 A > G 杂合突变患者是其血糖控制的保护因素($P < 0.05$)。详见表 2。

2.4 PSM 前后 2 组患者基线资料比较

由于 SLC47A2 rs12943590 基因型在组间分布无显著差异,未对其进行 PSM。对 CAPN10 rs3792269 位点进行 PSM 后,共纳入 280 例样本。匹配前,性别、运动频率等变量在组间存在差异 ($P < 0.05$, SMD > 0.1);匹配后,所有协变量均衡良好 ($P > 0.05$, SMD 均 ≤ 0.1)。详见表 3。

2.5 PSM 匹配前后 CAPN10 rs3792269 基因型与二甲双胍疗效的关联性分析结果

CAPN10 rs3792269 基因型与二甲双胍疗效的关联分析显示,无论是否进行 PSM,携带 AG 或 GG 等位基因均与血糖控制改善显著相关(PSM 前:OR =

0.538,95% CI 0.318 ~ 0.910, $P < 0.05$;PSM 后:OR = 0.531,95% CI 0.304 ~ 0.929, $P < 0.05$);在调整混杂因素后的多因素分析中,该基因型(OR = 0.478,95% CI 0.262 ~ 0.853, $P < 0.05$) 仍为血糖控制良好的保护因素。上述结果说明在控制混杂前后,该基因多态性与二甲双胍疗效均存在稳定关联。详见表 4 - 5。图 1 展示了调整后 CAPN10 rs3792269 与二甲双胍疗效关联性的 OR 值和 P 值。

2.6 统计功效结果

针对 CAPN10 rs3792269 基因多态性,突变型(AG + GG)98 例,野生型(AA)352 例;血糖控制率在突变型中为 70.4%,野生型中为 53.1%。两组控制

表 3 倾向得分逆概率前后数据平衡的比较

Table 3 Comparison of data balance before and after inverse probability of propensity score

Variable	Before PSM				After PSM			
	AA (n = 352)	AG + GG (n = 98)	P	SMD	AA (n = 182)	AG + GG (n = 98)	P	SMD
BMI (Median (IQR))	25.84 (23.06 - 28.62)	26.77 (23.57 - 29.97)	0.445	0.539	26.02 (23.18 - 28.86)	26.00 (23.46 - 28.54)	0.727	0.049
Sex = female	132 (37.5)	51 (52.0)	0.013	0.296	87 (47.8)	51 (52.0)	0.581	0.085
Male	220 (62.5)	47 (48.0)			95 (52.2)	47 (48.0)		
Diabetes complications = 0	257 (73.0)	74 (75.5)	0.714	0.057	145 (79.7)	74 (75.5)	0.514	0.100
1	95 (27.0)	24 (24.5)	0.714	0.057	145 (79.7)	74 (75.5)		
Beta-blockers = 0	272 (77.3)	73 (74.5)	0.659	0.065	142 (78.0)	73 (74.5)	0.604	0.083
1	80 (22.7)	25 (25.5)	0.659	0.065	40 (22.0)	25 (25.5)		
Blood glucose monitoring = 0	108 (30.7)	39 (39.8)	0.114	0.192	79 (43.4)	39 (39.8)	0.648	0.073
1	244 (69.3)	59 (60.2)	0.114	0.192	103 (56.6)	59 (60.2)		
Diet_Control = 0	285 (81.0)	80 (81.6)	0.997	0.017	149 (81.9)	80 (81.6)	1.000	0.006
1	67 (19.0)	18 (18.4)	0.997	0.017	33 (18.1)	18 (18.4)		
Exercise = 0	269 (76.4)	87 (88.8)	0.012	0.330	162 (89.0)	87 (88.8)	1.000	0.007
1	83 (23.6)	11 (11.2)			20 (11.0)	11 (11.2)		

Note; SMD; Standardized mean difference; Hypertension, Hyperlipidemia, diabetes complications (No comorbidity = 0; Comorbidity = 1); antiplatelet therapy, calcium channel blockers, statin therapy, beta-blockers, ARBs, antipsychotic medications (Not combined = 0; Combined = 1); Diet_Control (Strictly adhering to the doctor's dietary plan/Generally following the doctor's dietary recommendations but occasionally consuming unhealthy foods = 0; Not adhering well to the doctor's dietary recommendations, consuming large amounts of high-sugar, high-fat foods/Completely disregarding the doctor's dietary recommendations, consuming large amounts of high-sugar, high-fat foods = 1); Exercise (Engage in appropriate exercise daily/Participate in some physical activities most of the time/Participate in some physical activities occasionally = 0; Rarely participate in some physical activities/Do not participate in any physical activities at all = 1); Blood Glucose Monitoring (≥ 1 monitoring session per day = 0; < 1 monitoring session per day = 1)

表 4 未控制混杂因素下, CAPN10 rs3792269 基因型与二甲双胍疗效之间的关联分析结果

Table 4 The association analysis results between the CAPN10 rs3792269 genotype and metformin efficacy without adjusting for confounding factors

rs3792269	Before PSM logistic regression				After PSM logistic regression			
	OR (95% CI)	Std	z value	P	OR (95% CI)	Std	z value	P
AA	1.0 (ref.)				1.0 (ref.)			
AG + GG	0.538 (0.318, 0.910)	0.246	-3.018	0.002 **	0.531 (0.304, 0.929)	0.285	-2.218	0.027 *

Note: No adjustment for other confounding variables. * $P < 0.05$

表5 校正所有混杂因素后,CAPN10 rs3792269 基因型与二甲双胍疗效之间的关联分析结果

Table 5 The association analysis results between CAPN10 rs3792269 genotype and metformin efficacy after adjusting for all confounding factors

Variable	Before PSM logistic regression				After PSM logistic regression			
	OR(95% CI)	Std	z value	P	OR(95% CI)	Std	z value	P
rs3792269 (AA)	1.0 (ref.)				1.0 (ref.)			
AG + GG	0.488 (0.283, 0.824)	0.272	-2.636	0.008 **	0.478 (0.266, 0.862)	0.300	-2.455	0.014 *
BMI	1.121 (1.062, 1.187)	0.028	4.029	<0.0001 ***	1.112 (1.037, 1.195)	0.036	2.952	0.003 **
Sex = female	1.0 (ref.)				1.0 (ref.)			
Male	1.726 (1.129, 2.654)	0.218	2.507	0.012 *	2.142 (1.244, 3.742)	0.280	2.717	0.006 **
Diabetes complications = 0	1.0 (ref.)				1.0 (ref.)			
1	1.956 (1.230, 3.124)	0.237	2.827	0.005 **	2.438 (1.272, 4.717)	0.333	2.676	0.007 **
Beta-blockers = 0	1.0 (ref.)				1.0 (ref.)			
1	0.397 (0.234, 0.660)	0.264	-3.500	<0.001 **	0.313 (0.150, 0.618)	0.359	-3.234	0.001 **
Blood glucose monitoring = 0	1.0 (ref.)				1.0 (ref.)			
1	1.556 (0.994, 2.452)	0.230	1.924	0.054	1.633 (0.940, 2.868)	0.284	1.727	0.084
Diet_Control = 0	1.0 (ref.)				1.0 (ref.)			
1	3.152 (1.843, 5.497)	0.278	4.130	<0.001 **	3.146 (1.557, 6.513)	0.363	3.155	0.002 **
Exercise = 0	1.0 (ref.)				1.0 (ref.)			
1	1.887 (1.230, 3.124)	0.262	2.421	0.015 *	2.397 (1.015, 5.782)	0.441	1.984	0.047 *

Note: Adjust for all confounding variables. * $P < 0.05$. ** $P < 0.01$, *** $P < 0.001$

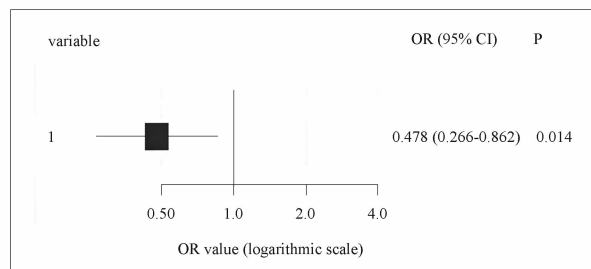


图1 校正所有混杂因素后,CAPN10 rs3792269 基因型与二甲双胍疗效之间的森林图

Figure 1 The forest plot between CAPN10 rs3792269 genotype and metformin efficacy after adjusting for all confounding factors

注:1:rs3792269AG + GG 基因型;变量:CAPN10 rs3792269

率绝对差异为17.3%,OR 值约为2.10。采用两独立样本比例比较的公式,在 $\alpha = 0.05$ (双侧)下,非中心参数 $\lambda \approx 3.25$,统计功效约为90%。针对SLC47A2 rs12943590 基因多态性,突变型(GA + AA)298例,野生型(GG)152例;突变型血糖控制率为56.0%,野生型为58.6%,绝对差异2.5%,OR 为0.91。非中心参数 $\lambda \approx 0.51$,统计功效仅7%。

3 讨论

本研究探讨了单药服用二甲双胍的2型糖尿病患者基因多态性与二甲双胍疗效的关联。结果显示,CAPN10 rs3792269 A > G 突变与更好的血糖控制

相关。

本研究通过多因素 Logistic 回归分析发现,性别、BMI、自我管理习惯以及合并疾病与用药情况均与血糖控制相关,从而为倾向性评分匹配提供了依据。CAPN10 rs3792269 基因多态性在倾向性评分匹配前后均显示与二甲双胍疗效显著相关。本研究首次在中国人群中发现,其A > G 等位基因突变与患者血糖控制的改善相关。CAPN10 在钙信号调控通路中起重要作用,主要通过两种机制影响二甲双胍的降糖效应:一是介导葡萄糖转运蛋白4(GLUT4)的细胞膜转运,从而调节细胞葡萄糖摄取效率;二是调控胰腺 β 细胞胰岛素分泌及凋亡过程,维持 β 细胞功能完整性^[31]。CAPN10 基因多态性已被证实与胰岛素抵抗密切相关。此外,CAPN10 通过裂解复合物I亚基并激活线粒体通透性转换,成为线粒体功能障碍的介导因子^[32]。而抑制线粒体复合物I是二甲双胍作用机制的关键环节^[33]。本研究结果表明,CAPN10 基因rs3792269 位点A/G 基因型携带者与更好的二甲双胍疗效显著相关。然而,一项针对中欧白人的研究表明,携带CAPN10 基因rs3792269 位点G 等位基因的患者在接受6个月二甲双胍治疗后,其治疗成功率显著降低,且HbA1c%降糖幅度明显减弱^[28],这种差异可能源于两项研究涉及的人群种族不同,且纳入患者

的基线特征也存在差异。本研究纳入的是既往诊断为 T2DM 的患者,而该研究收集的是新诊断且未用药的 T2DM 患者。结果进一步提示,该基因多态性对疗效的影响可能存在人群异质性,有必要在不同族群中开展进一步研究。

SLC47A2 是一种有机阳离子转运体,在肝脏、肾脏和小肠中表达,负责二甲双胍的跨膜转运与清除,对其药代动力学具有关键调节作用^[34]。在北美、南亚、西亚、欧洲、非洲及拉丁美洲的研究人群中,rs12943590 位点的 GA 基因型多与更优的二甲双胍应答相关^[23-25, 35-36]。但在南非土著人群中,GA 基因型携带者的血糖改善幅度低于 GG 型^[26]。在中国汉族人群中,AA 基因型的应答率高于 GG 及 GA 型^[37]。这些结果提示,该关联性可能受种族遗传背景和地域环境等因素的影响。本研究在新疆 T2DM 人群中未发现该位点各基因型与 HbA1c 水平存在显著关联,提示其效应可能受人群遗传背景或样本量影响,需在更大样本中进一步验证。

SLC47A2 rs12943590 基因多态性的统计功效低于 50%,因此,未能发现 SLC47A2 rs12943590 基因多态性与二甲双胍疗效的显著关联,很可能源于统计功效不足,而非真实的无关联。这一结果提示,SLC47A2 rs12943590 位点需在本地更大样本中进一步研究。相比之下,在同等检测条件下,CAPN10 rs3792269 位点的遗传效应具有较高的统计功效(约 90%),表明在该样本量下,该位点与疗效关联性的研究结果更为可靠。

然而,本研究存在以下局限性:(1)样本主要来自单一医疗机构且样本量较小,可能存在选择偏倚。未来研究可纳入新疆更多地区医疗机构的患者,以扩大样本量并提高结果的普适性。(2)本研究采用回顾性设计,可能导致数据偏差。(3)未分析基因-环境交互作用等,未来可开展多中心、前瞻性研究验证。

综上所述,规律接受二甲双胍单药治疗的 T2DM 患者,其治疗应答效果受遗传与非遗传多因素的共同影响。在临床实践中,除了关注患者自我管理、BMI、合并症及合并用药等非遗传因素的潜在影响外,还需重视遗传因素对二甲双胍疗效的调控作用。基于患者的遗传背景与临床特征制定个体化治疗方案,有助于提高二甲双胍治疗应答率,改善患者血糖控制水平及生活质量。

参考文献:

- [1] MIZUKAMI H, KUDOH K. Diversity of pathophysiology in type 2 diabetes shown by islet pathology[J]. *J Diabetes Investig*, 2022, 13(1): 6—13.
- [2] 中华医学会糖尿病学分会. 中国糖尿病防治指南(2024 版)(节选二)[J]. 中国实用内科杂志, 2025, 45(11): 927—951.
- [3] NCD Risk Factor Collaboration (NCD - RiSC). Worldwide trends in diabetes prevalence and treatment from 1990 to 2022: A pooled analysis of 1108 population - representative studies with 141 million participants [J]. *Lancet (London, England)*, 2024, 404(10467): 2077—2093.
- [4] 郭延云, 杜益君, 钟兴, 等. 2 型糖尿病并发性糖尿病神经病变的危险因素分析 [J]. 中国糖尿病杂志, 2022, 30(10): 737—740.
- [5] 翟亚钦, 吕婷玉, 王娟. 2 型糖尿病并发症的研究现状 [J]. 婚育与健康, 2024, 30(02): 22—24.
- [6] Association Diabetes Branch Of Chinese. 中国 2 型糖尿病防治指南(2020 年版)(下)[J]. 中国实用内科杂志, 2021, 41(09): 757—784.
- [7] 马云. 新疆地区 35 - 75 岁人群糖尿病及空腹血糖受损流行病学研究 [D]. 新疆医科大学内科学, 2022.
- [8] Pharmacologic approaches to glycemic treatment: Standards of care in diabetes - 2024 [J]. *Diabetes Care*, 2024, 47 (Suppl 1): S158—S178.
- [9] BUSE JB, WEXLER DJ, TSAPAS A, et al. 2019 update to: Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes, 2018. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD) [J]. *Diabetologia*, 2020, 63(2): 221—228.
- [10] 赵林双, 乐岭, 戚本玲, 等. 二甲双胍对高血压合并 II 型糖尿病患者降压作用临床观察 [J]. 中国医院药学杂志, 2005, 25(1): 57—58.
- [11] FLOREZ JC. Does metformin work for everyone? A genome - wide association study for metformin response [J]. *Curr Diab Rep*, 2011, 11(6): 467—469.
- [12] CHAN P, SHAO L, TOMLINSON B, et al. Metformin transporter pharmacogenomics: Insights into drug disposition - where are we now? [J]. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*, 2018, 14(11): 1149—1159.
- [13] GARCIA - CALZON S, PERFILYEV A, MARTINELL M, et al. Epigenetic markers associated with metformin response and intolerance in drug - naive patients with type 2 diabetes [J]. *Sci Transl Med*, 2020, 12(561).
- [14] LI L, GUAN Z, LI R, et al. Population pharmacokinetics and dosing optimization of metformin in Chinese patients with type 2 diabetes mellitus [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2020, 99(46): e23212.
- [15] COOK MN, GIRMAN C J, STEIN PP, et al. Initial monotherapy with either metformin or sulphonylureas often fails to achieve or maintain current glycaemic goals in patients with Type 2 diabetes in UK primary care [J]. *Diabet Med*, 2007, 24(4): 350—358.
- [16] AL - HUSSAIN NA, AL - TEREHI MN, GHAFIL FA, et al. Influence of different factors (duration of disease, gender, education, patients' history, job and age) in metformin response in type 2 diabetes mellitus patient [J]. *Wiad Lek*, 2024, 77(7): 1356—1363.

- [17] DANIELS MA, KAN C, WILLMES DM, *et al.* Pharmacogenomics in type 2 diabetes: Oral antidiabetic drugs [J]. *Pharmacogenomics J*, 2016, 16(5):399—410.
- [18] AL – HUSSAIN NA, GHAFIL FA, AL – TEREHI M N, *et al.* Diet control and BMI impact on Metformin response in type 2 diabetes mellitus patients [J]. *Wiad Lek*, 2024, 77(8):1575—1581.
- [19] STANG A. Critical evaluation of the Newcastle – Ottawa scale for the assessment of the quality of nonrandomized studies in meta – analyses [J]. *European journal of epidemiology*, 2010, 25(9):603—605.
- [20] NASYKHOVA YA, BARBITOFF YA, TONYAN ZN, *et al.* Genetic and phenotypic factors affecting glycemic response to metformin therapy in patients with type 2 diabetes mellitus [J]. *Genes (Basel)*, 2022, 13(8).
- [21] MOHAMMADI JOUABADI S, PEYMANI P, NEKOU EI SHAHRAKI M, *et al.* Effects and interaction of single nucleotide polymorphisms at the pharmacokinetic/pharmacodynamic site: Insights from the Rotterdam study into metformin clinical response and dose titration [J]. *Pharmacogenomics J*, 2024, 24(6):31.
- [22] CHOI JH, YEE SW, RAMIREZ AH, *et al.* A common 5' – UTR variant in MATE2 – K is associated with poor response to metformin [J]. *Clinical pharmacology and therapeutics*, 2011, 90(5):674—684.
- [23] PHANI NM, VOHRA M, KAKARA, *et al.* Implication of critical pharmacokinetic gene variants on therapeutic response to metformin in type 2 diabetes [J]. *Pharmacogenomics*, 2018, 19(11):905—911.
- [24] HUSQUIN LT, ROTIVAL M, FAGNY M, *et al.* Exploring the genetic basis of human population differences in DNA methylation and their causal impact on immune gene regulation [J]. *Genome biology*, 2018, 19(1):222.
- [25] PÉREZ – GÓMEZ N, FERNÁNDEZ – ORTEGA MD, 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.
- [26] XHAKAZA L, ABRAHAMS – OCTOBER Z, PEARCE B, *et al.* Evaluation of the suitability of 19 pharmacogenomics biomarkers for individualized metformin therapy for type 2 diabetes patients [J]. *Drug metabolism and personalized therapy*, 2020, 35(2):2020—2035.
- [27] SAEZ ME, GONZALEZ – SANCHEZ JL, RAMIREZ – LORCA R, *et al.* The CAPN10 gene is associated with insulin resistance phenotypes in the Spanish population [J]. *PLoS One*, 2008, 3(8):e2953.
- [28] TKAC I, JAVORSKY M, KLIMCAKOVA L, *et al.* A pharmacogenetic association between a variation in calpain 10 (CAPN10) gene and the response to metformin treatment in patients with type 2 diabetes [J]. *Eur J Clin Pharmacol*, 2015, 71(1):59—63.
- [29] IMANGALIYEVA AT, SIKHAYEVA NS, BAIDURIN SA, *et al.* Pharmacogenetic predictors of metformin response in metabolic syndrome and type 2 diabetes: Evidence from a cohort study in kazakhstan [J]. *J Diabetes Res*, 2025, 2025:1568889.
- [30] 周源, 卢雪玲, 赵军, 等. 新疆维吾尔族人群 SLC22A2 中 rs316019 位点基因多态性分布研究 [J]. *中国临床药理学与治疗学*, 2017, 22(03):287—293.
- [31] SUZUKI K, HATA S, KAWABATA Y, *et al.* Structure, activation, and biology of calpain [J]. *Diabetes*, 2004, 53 Suppl 1:S12—S18.
- [32] LI D, ZHANG J, SU X, *et al.* CalpainI inhibition enhances autophagy – lysosomal pathway and ameliorates tubulointerstitial fibrosis in Nephronophthisis [J]. *Mol Med*, 2025, 31(1):166.
- [33] FORETZ M, HEBRARD S, LECLERC J, *et al.* Metformin inhibits hepatic gluconeogenesis in mice independently of the LKB1/AMPK pathway *via* a decrease in hepatic energy state [J]. *J Clin Invest*, 2010, 120(7):2355—2369.
- [34] WANG D, JONKER JW, KATO Y, *et al.* Involvement of organic cation transporter 1 in hepatic and intestinal distribution of metformin [J]. *The Journal of pharmacology and experimental therapeutics*, 2002, 302(2):510—515.
- [35] DEGAGA A, SIRGU S, HURI HZ, *et al.* Association of the reduced function met420del polymorphism of SLC22A1 with metformin – induced gastrointestinal intolerance in ethiopian patients with type 2 diabetes mellitus [J]. *Pharmacogenomics and personalized medicine*, 2024, 17:183—191.
- [36] LIANG X, GIACOMINI KM. Transporters involved in metformin pharmacokinetics and treatment response [J]. *Journal of pharmaceutical sciences*, 2017, 106(9):2245—2250.
- [37] CHEN P, CAO Y, CHEN S, *et al.* Association of SLC22A1, SLC22A2, SLC47A1, and SLC47A2 polymorphisms with metformin efficacy in type 2 diabetic patients [J]. *Biomedicine*, 2022, 10(10):2546.

(收稿日期 2025 – 12 – 29)