

# 有机阳离子转运体2(808G>T)基因多态性对健康受试者体内盐酸二甲双胍药动学影响的Meta分析

宋佳\*, 吴玉波#, 刘利龙, 吴禹蒙, 张婷婷, 王叶新(哈尔滨医科大学附属第四医院药学部, 哈尔滨 150001)

中图分类号 R969.1 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2015)24-3386-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2015.24.27

**摘要** 目的:系统评价有机阳离子转运体2[(OCT2)808G>T]基因多态性对健康受试者体内盐酸二甲双胍药动学的影响,以为临床用药提供循证参考。方法:计算机检索PubMed、EMBASE、西文生物医学期刊文献数据库、中国期刊全文数据库、中文科技期刊数据库、万方数据库,收集(OCT2)808G>T基因多态性对健康受试者体内盐酸二甲双胍药动学影响的相关研究,采用Rev Man 5.1统计软件进行Meta分析。结果:共纳入5项回顾性研究,合计172例受试者,基因检测结果为GT型、TT型、GG型。Meta分析结果表明,与GT型基因相比较,TT型会延长盐酸二甲双胍的半衰期;与TT型基因相比较,GG型会增大盐酸二甲双胍的峰浓度。而(OCT2)808G>T基因多态性不会对肾脏清除率、肌酐清除率和药-时曲线下面积造成影响。结论:(OCT2)808G>T基因多态性对健康受试者体内盐酸二甲双胍半衰期和峰浓度有一定影响,对肾脏清除率、肌酐清除率和药-时曲线下面积没有影响。受纳入研究方法论的限制,该结论尚需大样本、高质量的研究进一步验证。

**关键词** 糖尿病;二甲双胍;基因多态性;有机阳离子转运体2

## Effect of Organic Cation Transporter 2(808G>T) Gene Polymorphism on Metformin Hydrochloride Pharmacokinetics in vivo of Health Volunteer: a Meta-analysis

SONG Jia, WU Yu-bo, LIU Li-long, WU Yu-meng, ZHANG Ting-ting, WANG Ye-xin (Dept. of Pharmacy, the Fourth Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin 150001, China)

**ABSTRACT** OBJECTIVE: To systematically review the effect of organic cation transporter 2 [(OCT2)808G>T] gene polymorphism on the metformin hydrochloride pharmacokinetics in vivo, and to provide evidence-based reference for clinical medication. METHODS: Retrieved from PubMed, EMBASE, Foreign Medical Journey Service, CJFD, VIP database and Wanfang database, related studies about the effect of (OCT2)808G>T gene polymorphism on the metformin hydrochloride pharmacokinetics in vivo were collected, and Meta-analysis was performed by using Rev Man 5.1 statistics software. RESULTS: A total of 5 retrospective studies were included, involving 172 patients. The result of gene type was type GT, type TT and type GG. Results of Meta-analysis showed, compared with type GT volunteers, type TT could prolong the half-time period of metformin hydrochloride; compared with type TT, type GG could increase the peak concentration. However, (OCT2)808G>T gene polymorphism had no effects on the renal clearance rate, creatinine clearance rate and area under the drug-time curve. CONCLUSIONS: (OCT2)808G>T gene polymorphism has certain effect on the half-time period and peak concentration of metformin hydrochloride in vivo of health volunteer, and has no effect on the renal clearance rate, creatinine clearance rate and area under the drug-time curve. Due to the limit of research methodological quality, large-scale and high quality studies are required for further validation of the conclusions.

**KEYWORDS** Diabetes; Metformin; Gene polymorphism; Organic cation transporter 2

二甲双胍是临床上应用最为广泛的2型糖尿病治疗用药之一,它具有诱导患者体质量轻微减轻,同时具有较低的低血糖风险的优点<sup>[1-3]</sup>。2006年的相关数据表明,在美国该药用量占到了非胰岛素制剂医药处方的37%<sup>[4]</sup>。二甲双胍是有机阳离子转运体1(OCT1)和有机阳离子转运体2(OCT2)作用的底物<sup>[5-9]</sup>,OCT1和OCT2对二甲双胍发挥疗效起着重要作用。研究表明,二甲双胍的代谢只与OCT1和OCT2有关,而且OCT2的作用是OCT1的10~100倍,因此OCT2是二甲双胍的“超级底物”<sup>[10]</sup>。二甲双胍在体内的代谢不与血浆蛋白结合,也不与一些相关的代谢酶发生作用,而是由OCT2将其转

运入肾脏并以原型经肾脏排泄。然而,不同个体间二甲双胍药动学参数不同,导致二甲双胍的疗效和不良反应存在差异。目前,国内外多项研究报道了OCT2(808G>T)基因多态性与二甲双胍药动学的相关性,但尚未得到一致的结论。因此,本研究采用Meta分析的方法系统评价OCT2(808G>T)基因多态性与二甲双胍药动学的相关性,以为临床用药提供循证参考。

## 1 资料与方法

### 1.1 纳入标准

1.1.1 研究类型 国内外公开发表的有关OCT2(808G>T)基因多态性对盐酸二甲双胍药动学影响的研究。语种限定为中文和英文。

1.1.2 研究对象 服用二甲双胍的健康受试者,年龄、性别、种族不限;受试者还需经血浆药物浓度、尿液药物浓度检测及

\* 硕士研究生。研究方向:临床药学。电话:0451-85939136。E-mail:492042769@qq.com

# 通信作者:主任药师,硕士。研究方向:临床药学和药物经济学。电话:0451-82576860。E-mail:ydyxwyb@163.com

基因型的检测,检测方法不限。

1.1.3 研究分组 按照基因检测的结果,将受试者分为野生纯合型GG组、突变纯合型TT组和突变杂合型GT组。

1.1.4 结局指标 不同基因型受试者服用二甲双胍后的峰浓度、药-时曲线下面积、半衰期、肾脏清除率和肌酐清除率。

## 1.2 排除标准

非英语和非汉语类文章;综述类文章;病例报道和会议摘要;动物研究实验;非健康受试者的研究;重复的文献;无法获得相关结局指标数据的文献。

## 1.3 计算机检索策略

计算机检索PubMed、EMBase、西文生物医学期刊文献数据库(FMJS)、中国期刊全文数据库、万方数据库,检索时限均为1993年7月—2014年7月。以“糖尿病(Glycuresis)”“二甲双胍(Metformin)”“基因多态性(Gene polymorphism)”“OCT2(808G>T)”为关键词,按照不同的组合方式进行检索。同时,对纳入研究或相关综述类文章的参考文献中的研究也一并检索。

## 1.4 文献筛选及数据提取

由两位评价者独立检索并筛选文献,并通过讨论的形式确定数据提取表;同时,两位评价者分别单独提取资料,之后相互交叉核对,若有不同意见,则通过讨论的方式解决。最终确定提取以下资料:受试者年龄、性别、种族、基因型、二甲双胍的峰浓度、药-时曲线下面积、半衰期、肾脏清除率、肌酐清除率。

## 1.5 质量评价

对纳入的研究进行质量评价,根据国内刘建平教授提出的质量评价标准(为了适应遗传关联研究的需要,笔者进行了

适当修改),从以下几方面对纳入文献进行质量评价:(1)研究的类型;(2)分组的方法;(3)试验人群选择标准;(4)研究对象基线资料;(5)混杂因素控制情况。

## 1.6 统计学方法

采用Cochrane协作网提供的Rev Man 5.1统计软件进行Meta分析。采用 $\chi^2$ 检验进行异质性检验。由于基因多态性对个体药动学的影响较大,可能导致研究间存在较大的异质性。若 $P \geq 0.05, I^2 < 50\%$ ,说明各研究间无统计学异质性,采用固定效应模型进行数据分析;反之,说明各研究间有统计学异质性,则采用随机效应模型进行数据分析。若异质性较大,必要时需进行异质性分析。计量资料采用均值及其标准差表示,此外研究中由于可能存在单位不统一的情况,在合并分析结果时采用均数差(MD)来表示。

## 2 结果

### 2.1 纳入研究基本信息与质量评价结果

根据制定的检索策略,共检索到35篇相关文献,首先阅读题目、摘要进行初筛,然后阅读全文,最终纳入5项研究,合计172例受试者。其中,英文文献4篇,中文文献1篇<sup>[10-14]</sup>。纳入研究基本信息与质量评价结果详见表1、表2。

表1 纳入研究基本信息

Tab 1 General information of included studies

第一作者	发表年份	国家种族	受试者总人数	GG型人数	GT型人数	TT型人数
陈丹丹 <sup>[10]</sup>	2008	汉族	17	6	6	5
Song IS <sup>[11]</sup>	2008	韩国	15	9	6	0
Wang ZJ <sup>[12]</sup>	2008	汉族	15	6	5	4
Chen Y <sup>[13]</sup>	2009	美国	23	14	9	0
Yoon H <sup>[14]</sup>	2013	韩国	96	81	15	0

表2 纳入研究方法学质量评价结果

Tab 2 Results of Methodological quality of included studies

第一作者及发表年份	研究类型	分组方法	试验人群	基线资料	混杂因素控制
陈丹丹 <sup>[10]</sup> (2008)	回顾性队列研究	按基因型分组	健康受试者	描述恰当,有纳入和排除标准	适当鉴定,有统计学分析
Song IS <sup>[11]</sup> (2008)	回顾性队列研究	按基因型分组	健康受试者	描述恰当,有纳入和排除标准	适当鉴定,有统计学分析
Wang ZJ <sup>[12]</sup> (2008)	回顾性队列研究	按基因型分组	健康受试者	描述恰当,有纳入和排除标准	适当鉴定,有统计学分析
Chen Y <sup>[13]</sup> (2009)	回顾性队列研究	按基因型分组	健康受试者	描述恰当,有纳入和排除标准	适当鉴定,有统计学分析
Yoon H <sup>[14]</sup> (2013)	回顾性队列研究	按基因型分组	健康受试者	描述恰当,有纳入和排除标准	适当鉴定,有统计学分析

## 2.2 Meta分析结果

2.2.1 (OCT2)808G>T基因多态性对半衰期的影响 4项研究报道了不同基因型(包括GG型、GT型和TT型)对受试者二甲双胍半衰期的影响<sup>[10-13]</sup>,Meta分析结果详见图1。由图1可知,GG型与GT型[MD=-0.18,95%CI(-0.91,0.55),P=0.63]、GG型与TT型[MD=0.05,95%CI(-0.35,0.45),P=0.80]对半衰期的影响差异均无统计学意义;而TT型与GT型相比,会增大半衰期,差异有统计学意义[MD=0.62,95%CI(0.24,1.01),P=0.001]。

2.2.2 (OCT2)808G>T基因多态性对峰浓度的影响 5项研究报道了不同基因型(包括GG型、GT型和TT型)对受试者二甲双胍的峰浓度的影响<sup>[10-14]</sup>,Meta分析结果详见图2。由图2可知,GG型与GT型[MD=-0.15,95%CI(-0.34,0.05),P=0.14]、GT型与TT型[MD=-0.36,95%CI(-0.79,-0.07),P=0.10]对峰浓度的影响差异均无统计学意义;而GG型与TT型相比,会增大峰浓度,差异有统计学意义[MD=-0.60,95%CI(-1.16,-0.03),P=0.04]。

2.2.3 (OCT2)808G>T基因多态性对药-时曲线下面积的影响 4项研究报道了不同基因型(GG型与GT型)对受试者药-时曲线下面积的影响<sup>[10-12,14]</sup>,Meta分析结果详见图3。由图3可

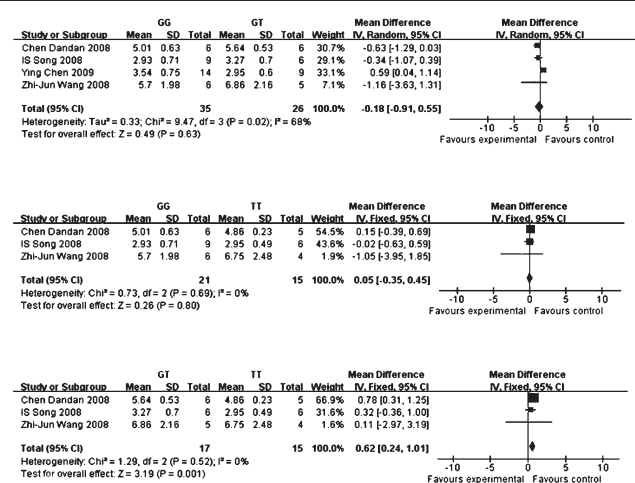


图1 (OCT2)808G>T基因多态性对半衰期影响的Meta分析森林图

Fig 1 Forest plot of Meta-analysis of effect of (OCT2)808G>T gene polymorphism on half-time period

知,GG型与GT型[MD=-0.94,95%CI(-2.60,0.72),P=

0.27]对药-时曲线下面积的影响差异无统计学意义。

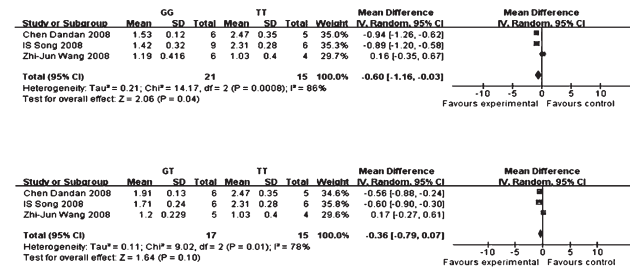


图2 (OCT2)808G>T基因多态性对峰浓度影响的Meta分析森林图

Fig 2 Forest plot of Meta-analysis of effect of (OCT2)808G>T gene polymorphism on Cmax

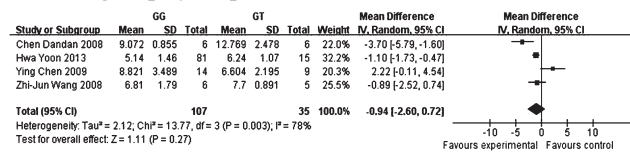


图3 (OCT2)808G>T基因多态性对药时曲线下面积影响的Meta分析森林图

Fig 3 Forest plot of Meta-analysis of effect of (OCT2)808G>T gene polymorphism on area under the drug-time curve

2.2.4 (OCT2)808G>T基因多态性对肾脏清除率的影响 3项研究报道了不同基因型(GG型与GT型)对受试者肾脏清除率的影响<sup>[11-13]</sup>,Meta分析结果详见图4。由图4可知,GG型与GT型[MD=0.15,95%CI(-1.42,1.72), $P=0.85$ ]对肾脏清除率的影响差异无统计学意义。

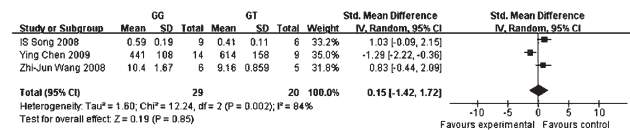


图4 (OCT2)808G>T基因多态性对肾脏清除率影响的Meta分析森林图

Fig 4 Forest plot of Meta-analysis of effect of (OCT2)808G>T gene polymorphism on renal clearance rate

2.2.5 (OCT2)808G>T基因多态性对肌酐清除率的影响 3项研究报道了不同基因型(GG型与GT型)对受试者肌酐清除率的影响<sup>[11-13]</sup>,Meta分析结果详见图5。由图5可知,GG型与GT型[MD=0.20,95%CI(-0.37,0.78), $P=0.49$ ]对肌酐清除率的影响差异无统计学意义。

### 3 讨论

多项研究报道了OCT2基因多态性与健康受试者二甲双胍药动学的相关性,但却得到不一致的结论,这可能是不同研究采用的药动学参数不同,以及纳入健康受试者的种族不同导致的。本研究采用Meta分析的方法系统评价了健康受试者服用盐酸二甲双胍后体内半衰期、药-时曲线下面积、峰浓度、肾脏清除率、肌酐清除率与OCT2基因多态性的相关性。结果

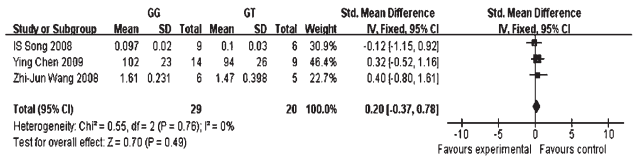


图5 (OCT2)808G>T基因多态性对肌酐清除率影响的Meta分析森林图

Fig 5 Forest plot of Meta-analysis of effect of (OCT2)808G>T gene polymorphism on creatinine clearance rate

发现,TT型的半衰期比GT型长,GG型峰浓度比TT型大,即TT型会对健康受试者服用盐酸二甲双胍的半衰期和峰浓度产生一定影响。而OCT2基因多态性不会对肾脏清除率和肌酐清除率造成影响。

本次系统评价存在以下局限性:首先,纳入研究的试验设计不同,给药方式不同,检测手段不同,以及药动学参数计量单位也不同;其次,纳入研究的人群和用药时间不同;最后,纳入的研究为中文和英文的文献,这些可能会对研究结果造成一定的偏倚。

综上所述,(OCT2)808G>T基因多态性对健康受试者体内盐酸二甲双胍药动学参数有一定影响。但由于纳入的研究数量有限,受试者数量较少,参数指标不统一,部分研究间存在异质性,因此该结论尚需大规模、高质量的研究进一步验证。

### 参考文献

- [1] Marchetti P, Giannarelli R, Di CA, et al. Pharmacokinetic optimisation of oral hypoglycaemic therapy[J]. *Clin Pharmacokine*, 1991, 21(4): 308.
- [2] Melchior WR, Jaber LA. Metformin: an antihyperglycemic agent for treatment of type II diabetes[J]. *Ann Pharmacother*, 1996, 30(2), 158.
- [3] Hundal RS, Krssak M, Dufour S, et al. Mechanism by which metformin reduces glucose production in type 2 diabetes[J]. *Diabetes*, 2000, 49(12): 2 063.
- [4] Reitman ML. Pharmacogenetics of metformin response: a step in the path toward personalized medicine[J]. *J Clin Invest*, 2007, 117(5): 1 226.
- [5] Kimura N, Masuda S, Tanihara Y, et al. Metformin is a superior substrate for renal organic cation transporter OCT2 rather than hepatic OCT1[J]. *Drug Metab Pharmacok*, 2005, 20(5): 379.
- [6] Kimura N, Okuda M, Inui KI. Metformin transport by renal basolateral organic cation transporter OCT2[J]. *Pharm Res*, 2005, 22(2): 255.
- [7] Wang DS, Jonker JW, Kato Y, et al. Involvement of organic cation transporter 1 in hepatic and intestinal distribution of metformin[J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2002, 302(2): 510.
- [8] Wang DS, Kusuhara H, Kato Y, et al. Involvement of organic cation transporter 1 in the lactic acidosis caused by metformin[J]. *Mol Pharmacol*, 2003, 63(4): 844.
- [9] Shu Y, Sheardown SA, 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): 1 422.



# 紫杉醇联合顺铂辅助治疗中晚期宫颈癌近期疗效与安全性的Meta分析

权丽丽\*(河南科技大学三门峡中心医院妇产科,河南 三门峡 471000)

中图分类号 R737.3 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2015)24-3389-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2015.24.28

**摘要** 目的:系统评价紫杉醇联合顺铂辅助治疗中、晚期宫颈癌的近期疗效和安全性,以为临床治疗提供循证参考。方法:计算机检索中国期刊全文数据库、万方数据库、中文科技期刊数据库、Cochrane 图书馆、EMBASE,收集紫杉醇联合顺铂+手术治疗(试验组)对比其他方式(对照组)治疗中、晚期宫颈癌的随机对照试验(RCT),提取资料并评价质量后,采用Rev Man 5.0统计软件进行Meta分析。结果:共纳入9项RCT,合计1 097例患者。Meta分析结果显示,试验组患者总有效率[OR=4.12,95%CI(2.91,5.83), $P<0.001$ ]显著高于对照组,胃肠道反应发生率[OR=0.22,95%CI(0.10,0.47), $P<0.001$ ]和脱发发生率[OR=0.48,95%CI(0.24,0.95), $P=0.03$ ]显著低于对照组,两组患者骨髓抑制发生率[OR=1.02,95%CI(0.37,2.79), $P=0.97$ ]和过敏反应发生率[OR=1.87,95%CI(0.18,19.18), $P=0.60$ ]比较,差异无统计学意义。结论:紫杉醇联合顺铂辅助治疗中、晚期宫颈癌具有良好的近期疗效,可以减少患者不良反应的发生,降低并发症,安全性亦较好。受纳入研究方法学质量的限制,该结论有待高质量、大样本的RCT进一步验证。

**关键词** 紫杉醇;顺铂;宫颈癌;近期疗效;并发症;安全性

## Short-term Efficacy and Safety of Paclitaxel Combined with Cisplatin in the Treatment of Advanced Cervix Cancer: a Meta-analysis

QUAN Li-li(Dept. of Obstetrics and Gynecology, Sanmenxia Central Hospital, Henan University of Science and Technology, Henan Sanmenxia 471000, China)

**ABSTRACT** OBJECTIVE: To systematically review the short-term efficacy and safety of paclitaxel combined with cisplatin in the treatment of advanced cervix cancer, and to provide evidence-based reference for clinical treatment. METHODS: Retrieved from CJFD, Wanfang database, VIP database, Cochrane library and EMBASE, the randomized controlled trials (RCT) of paclitaxel+cisplatin (test group) versus surgery alone and / or combined with cisplatin (control group) in the treatment of advanced cervix cancer were collected, and Meta-analysis was performed by using Rev Man 5.0 statistics software after extracting data and evaluating quality. RESULTS: A total of 9 RCTs were enrolled, involving 1 097 patients. Results of Meta-analysis showed total effective rate [OR=4.12,95%CI(2.91,5.83), $P<0.001$ ] in test group was significantly higher than control group, incidence of gastrointestinal reactions [OR=0.22,95%CI(0.10,0.47), $P<0.001$ ] and incidence of alopecia [OR=0.48,95%CI(0.24,0.95), $P=0.03$ ] were significantly lower than control group; there were no significant differences in the incidence of myelosuppression [RR=1.02,95%CI(0.37,2.79), $P=0.97$ ] and incidence of allergic reaction[OR=1.87,95%CI(0.18,19.18), $P=0.60$ ] between 2 groups. CONCLUSIONS: Paclitaxel combined with cisplatin has good short-term efficacy in the treatment of advanced cervix cancer, can reduce the incidence of adverse reactions and complications, with good safety. Due to the limit of research methodological quality, high quality and large-scale RCTs are required for further validation of the conclusions.

**KEYWORDS** Paclitaxel; Cisplatin; Cervical cancer; Short-term efficacy; Complication; Safety

- [10] 陈丹丹.人类有机阳离子转运体2(OCT2)808G>T对健康受试者体内盐酸二甲双胍药代动力学和药理学的影响[D].长沙:中南大学.2008.
- [11] Song IS, Shin HJ, Shim EJ, *et al.* Genetic variants of the organic cation transporter 2 influence the disposition of metformin[J]. *Clin Pharmacol Ther.* 2008,84(5):559.
- [12] Wang ZJ, Yin OQ, Tomlinson B, *et al.* OCT2 polymorphisms and in-vivo renal functional consequence: studies with metformin and cimetidine[J]. *Pharmacogenet Ge-*

*nom*,2008,18(7):637.

- [13] Chen Y, Li S, Brown C, *et al.* Effect of genetic variation in the organic cation transporter 2 (OCT2), on the renal elimination of metformin[J]. *Pharmacogenet Genom*, 2009,9(7):497.
- [14] Yoon H, Cho HY, Yoo HD, *et al.* Influences of organic cation transporter polymorphisms on the population pharmacokinetics of metformin in healthy subjects[J]. *Aaps J*, 2013,15(2):571.

(收稿日期:2014-09-08 修回日期:2015-07-06)

(编辑:申琳琳)

\*副主任医师。研究方向:妇科肿瘤和妇科内分泌疾病。电话:0398-3118415。E-mail:419068819@qq.com