

• 综 述 •

MMP-9 传感检测技术研究进展*

王子华 综述, 田 静, 谭伟如, 郭露露, 姬怡珂, 董欣怡 审核
河南工业大学生物工程学院, 河南郑州 450001

摘 要: 传感器因具有高灵敏度、简便快捷及轻松实现体内外检测等优点从而广泛应用于基质金属蛋白酶(MMP)检测。现有传感器设计思路是基于 MMP-9 分子结构或酶活性输出不同信号响应传感。该文总结 MMP-9 传感检测技术的研究现状及困难点, 进一步讨论 MMP 传感器的发展前景, 为 MMP-9 和其他良好生物靶标分子的传感检测提供参考。

关键词: 多模态; 传感器; 基质金属蛋白酶-9

DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2025.03.018

中图法分类号: R318.08

文章编号: 1673-4130(2025)03-0345-05

文献标志码: A

Research progress of MMP-9 sensing detection technology*

WANG Zihua, TIAN Jing, TAN Weiru, GUO Lulu, JI Yike, DONG Xinyi

College of Bioengineering, Henan University of Technology, Zhengzhou, Henan 450001, China

Abstract: Sensors have been widely recognized in matrix metalloproteinases (MMP) detection for their high sensitivity, simplicity, speed and easy in vivo and vitro detection. The design thought of existing sensors is based on the structure of MMP-9 molecule or the enzyme activity to output different signals in response to sensing. In this paper, we summarize the current research status and difficulties of MMP-9 sensing detection technology, and further discuss the development prospects of MMP sensor, which will provide a reference for the detection of MMP-9 and other good biological target molecules.

Key words: multimodal; sensor; matrix metalloproteinases-9

基质金属蛋白酶(MMP)是一类锌依赖性内肽酶, MMP 及时降解细胞外基质(ECM)是正常细胞发育、形态发生、重塑和组织修复的重要特征^[1]。其中, MMP-9 属于明胶酶, 又称为明胶酶 B。在正常生理状态下, MMP-9 受到严格调控, 表达水平较低, 其过表达与多种疾病有关, 包括癌症和心血管疾病等^[2]。由于 MMP-9 在胞外环境具有蛋白水解活性, 在肿瘤的发展过程中, 基底膜的破坏是支持肿瘤侵袭和生存的关键步骤。因此, MMP-9 与癌症病理紧密相关, MMP-9 水平成为肿瘤进展诊断和治疗监测的标志, 临床上将高 MMP-9 的患者定义为预后不良^[3]。此外, MMP-9 通过降解动脉粥样硬化斑块周围纤维帽中的胶原蛋白和其他 ECM 破坏斑块稳定性, 导致冠状动脉腔狭窄或闭塞, 引起心肌缺血, 从而导致急性心肌梗死^[4-5]。梗死后引起心壁结构、腔室形状和泵功能发生变化致使左心室重塑(LVR), 引发心力衰竭, 且 MMP-9 在 LVR 的不同时期均具有双功能性, 通过不同途径动态调节心脏修复过程^[6-7]。因此, 作为早期检测或诊断疾病进程的良好生物靶标分子, MMP-9 在疾病发展中起关键性作用, 为更好地了解

其在疾病发展中的作用及判断病程、治疗预后的潜力, 多数研究者已经开发了各种技术用于 MMP-9 监测。

近几十年来, 除了酶谱和酶联免疫吸附试验(ELISA)等传统技术已被用于 MMP-9 检测外, 现代化检测方法传感也得到发展^[8-10]。目前已有研究者利用传感快速、高效的优势, 开发出 MMP-9 监测的传感器, 利用多信号输出, 如电化学、荧光、比色、表面增强拉曼散射(SERS)、表面等离子体共振(SPR)、石英晶体微天平(QCM)及光声(PA)等, 传感器已被不断开发用于 MMP-9 检测。本综述立足于 MMP-9 作为癌症及急性心肌梗死分子标志物, 系统地总结分析 MMP-9 传感检测技术的研究现状及困难点, 进一步讨论 MMP 传感器的未来发展方向, 以期为 MMP-9 和其他良好生物靶标分子的传感检测提供参考。

1 现有 MMP-9 检测方法

传统方法中包括免疫组织化学(IHC)、蛋白质免疫印迹(WB)和 ELISA 已被用于检测 MMP-9。IHC 是一种简单、成熟且稳健的技术, 但其通常无法区分潜伏性蛋白酶和活性蛋白酶。WB 虽然可通过分子量

* 基金项目: 河南工业大学博士科研启动基金项目(2022BS017); 郑州市 R&D 专项经费补助科研项目(22ZZRDZX33)。

差异分离不同的 MMP,但考虑到解离,小分子量条带可能无法准确代表内源性活性。传统 ELISA 能实现 MMP-9 高度准确测定,但由于洗涤过程繁琐,抗体成本高昂,其实际应用受到限制。除上述传统技术外,基于电化学、荧光、比色、SERS、SPR 等的各种传感器已被不断开发用于 MMP-9 检测。电化学传感器具有灵敏度高、选择性好、线性范围宽、检测限低、使用方便等优点,荧光传感器具有多色标记能力、低成本、高灵敏度和信号强度等特点实现体内成像及快速检测,比色传感器利用浓度信息转化为颜色变化,可肉眼观测结果。因此,本文后续以电化学、荧光、比色传感为主进行详细描述。

2 信号响应传感器检测 MMP-9

2.1 电化学信号

电化学传感器利用电极作为转换元件和固定化载体,将抗原、抗体、酶、激素等生物敏感物质,或生物体本身作为敏感元件固定在电极上。通过生物分子之间的特异性识别,将目标分子及其反应信号转化为电信号记录下来,用于目标分析物的检测^[11]。基于电化学信号的传感器具有高灵敏度、高选择性、线性范围宽等优点,但也存在易受干扰、技术复杂等局限性。

2.1.1 基于抗体的电化学传感器

电化学免疫传感器对目标的检测通常基于免疫复合物形成后的分析响应和信号放大。MMP-9 的电化学免疫传感器设计主要有三明治式和无标签式两种。三明治型免疫传感器通过氧化还原探针或酶标记的二抗产生电化学信号。ARÉVALO 等^[12]报道了一种基于磁性微珠(MB)的三明治式免疫传感器,MB 上的捕获抗体用于捕获 MMP-9 形成三明治式生物素化检测抗体-链亲和素-辣根过氧化物酶复合物,采用过氧化氢/对苯二酚体系对丝网印刷碳电极表面进行电流分析实现 MMP-9 的检测。该传感器具有较高的灵敏度,检测限为 2.4 pg/mL。近年来,制造时间短、化学品消耗少及成本低的无标记免疫传感器的发展受到了极大的关注。有研究者基于固定在氧化锌(ZnO)纳米颗粒和 ZnO 纳米棒电极上的抗体,开发了一种无标记电化学生物传感器用于快速检测 MMP-9^[13]。该生物传感器制造简单、准确度高、检测时间更短且易于使用,适用于生物样品的分析。

基于三维生物平台聚酰胺-胺型树枝状高分子(PAMAM)扩大受体层的表面积、提高灵敏度及稳定性等优点,NISIEWICZ 等^[14]构建了一种用于 MMP-9 超灵敏重量和电化学检测的 PAMAM 免疫传感器,利用石英晶体耗散微天平(QCM-D)和电化学阻抗谱监测 MMP-9 与抗体的相互作用,QCM-D 使其检测限降低了 5~10 倍,且限制了溶液组分与受体层的非特异性相互作用。然而,由于化学品消耗大,QCM-D

流动系统相对昂贵。该传感器可以成功地用于检测商用人和大鼠血浆及非商用大鼠血浆样品中的 MMP-9。但以上电化学方法均采用抗原抗体结合,抗体价格较贵且稳定性较差,不易长久保存。

2.1.2 基于适配体的电化学传感器

基于电化学的适配体传感器由于其快速可靠的响应、高灵敏度、低成本及与传统测量的兼容性,近年来特别受到关注。适配体是一种单链 DNA 或 RNA 寡核苷酸,其优势在于它们能够以高亲和力、选择性和特异性结合特定的靶标,是极具前景的抗体替代品,适配体因具有低成本、易于合成、易于修饰及在非生理条件下的高稳定性等的优点,已被开发用于检测 MMP-9^[15]。有研究者将 MMP-9 适配体固定在金@氮化硼纳米管(Au@BNNT)修饰的圆形 Au 微间隙集成印刷电路板芯片上构建一种无需预处理的电化学适配体传感器用于检测 MMP-9^[16]。Au@BNNT 通过增加电化学放大信号提高了生物传感器的灵敏度,该生物传感器具有较宽的检测范围 0.1~10 000 ng/mL 和较低检测限 0.021 8 ng/mL。基于适配体的电化学传感器具有灵敏度高、选择性好、线性范围宽、检出限低和易用性等优点,但复杂的适配体设计和筛选过程耗时限制了其发展。此外,适配体会受到靶标分子结构类似物影响,导致选择性降低。尽管电化学适配体传感器在 MMP-9 检测方面展现出潜力,但仍需对上述缺点进行优化,以提高其在临床和科研领域的应用价值。

2.1.3 基于肽底物的电化学传感器

多肽易于修饰,使得基于肽底物的传感器的设计比基于抗原-抗体结合的方法更加灵活,近年来受到了更多的关注。LEE 等^[17]提出了一种由一个岛电极作为工作电极和一个封闭电极作为反电极组成的同心双电极生物传感器。在没有参比电极的情况下,系统可以在工作电极处保持恒定的电位,有利于设计便携式电化学生物传感器以检测 MMP-9。将 MMP-9 特异性切割的多肽底物经亚甲基蓝(MB)修饰后固定在 Au 电极上,MMP-9 对多肽的切割使电话性 MB 从电极上释放出来,导致电隧穿电流减小。该生物传感器检测范围为 1 pmol/L 至 1 nmol/L,检测限为 7 pmol/L,证明了简单的双电极结构在电化学生物传感器中的潜力。

XIANG 等^[18]构建了一种基于葫芦脲[8](CB[8])介导的主客体相互作用和牺牲铁金属有机框架(FeMOF)的生物传感器。在金电极上修饰的 MMP-9 特异性肽通过 CB[8]加成与 FeMOF@金纳米颗粒(Au NPs)@肽配合物结合,FeMOF 能作为反应物参与氧化还原反应,形成电化学活性分子普鲁士蓝。然而,当 MMP-9 存在时,MMP-9 特异性肽被切割,导致电化学信号突然下降。该传感器具有超高灵敏度,检测范围为 0.5 pg/mL 至 500 ng/mL,检测限低至 1.30 pg/mL。

因具有背景低、灵敏度高、仪器便宜等优点,电化学发光(ECL)在临床诊断中受到了众多关注。ZENG 等^[19]将一种新的含羧基环金属化铱(III)配合物与 MMP-9 特异性肽连接作为 ECL 探针,选择经全氟磺酸树脂和 Au NPs 修饰的玻碳电极作为 ECL 平台,形成基于 ECL 肽的生物传感器。该 ECL 传感器具有高灵敏度和抗污染能力,此外,其能够测定活细胞在外界刺激下分泌的 MMP-9,在药物筛选中具有广阔的应用前景。

2.2 荧光信号 基于荧光的传感器具有灵敏度高、监测实时、成像速度快和成本低等优点,在体内外对 MMP-9 进行快速检测和成像受到广泛关注。荧光蛋白、荧光染料、量子点标记等已被探索作为设计荧光传感器的信号单元。与其他分析技术相比,使用荧光传感器的 MMP-9 分析具有多色标记能力强、成本低、灵敏度高和信号强度高特点,因此在体内外 MMP-9 的快速检测和成像方面受到广泛关注,然而,光漂白、背景干扰、信号量化复杂等缺点限制了荧光传感器的发展,此外,其长期稳定性和重复性可能受到探针稳定性和传感器设计的影响,且探针的设计需要考虑到与 MMP-9 的结合亲和力、荧光的稳定性及生物相容性等较多因素。

2.2.1 基于抗体的荧光传感器 近年来,利用抗原抗体特异性识别的荧光免疫传感器被开发用于 MMP-9 检测。JOHANNSEN 等^[20]开发了一种免水洗的基于磁珠的异质免疫检测方法即无结合相检测(BFPD),该方法分别使用与抗体结合的磁珠和与抗原结合的荧光珠作为捕获剂和检测剂,通过引入多个捕获剂和荧光颗粒,可实现检测多路复用。BFPD 保留了 ELISA 和珠基检测的优点,同时增加了快速、免洗操作、无结合相检测和简化的多路复用能力等关键特征,适合广泛应用。

MA 等^[21]建立了一种 MMP-9 和脂蛋白相关磷脂酶 A2(Lp-PLA2)的双标记时间分辨荧光免疫分析法(TRFIA),使用荧光镧系(Eu^{3+} 和 Sm^{3+})螯合物同时定量 MMP-9 和 Lp-PLA2。与其他方法相比,TRFIA 不易受干扰,具有高亲和力和特异性,以及回收率高、检测范围广和灵敏度高优点,可用于血清中 MMP-9 检测。

2.2.2 基于适配体的荧光传感器 由于适配体具有低成本、易于合成、易于修饰及在非生理条件下的高稳定性等优点,基于适配体的荧光传感器已被开发用于检测 MMP-9。YU 等^[22]构建了一个基于聚多巴胺纳米球和荧光标记适配体的新型纳米平台,通过脱氧核糖核酸酶 I 辅助循环扩增同时检测 MMP-9 和 MMP-2。该传感器具有制备简单、操作方便、节省时间和成本低等优点。

2.2.3 基于肽底物的荧光传感器 STAWARSKI 等^[23]设计了一种基于荧光共振能量转移(FRET)的 MMP-9 活性生物传感器,可以连续监测体内 MMP-9 的活性。该生物传感器包含一个供体荧光蛋白和两个受体荧光蛋白,以提高生物传感器的 FRET 效率。供体蛋白和受体蛋白之间的连接物含有 MMP-9 特异性切割序列,MMP-9 存在时,受体蛋白与供体蛋白分离,从而观察到 FRET 降低。该生物传感器能够在 MMP-9 作用于细胞的精确区域以高时间亚细胞分辨率研究 MMP-9 的蛋白水解活性。

2.3 比色信号 基于比色的生物传感器可以将浓度信息转化为颜色变化,通过肉眼来观测结果。与其他技术相比,比色生物传感器具有响应速度快、操作简单等优点,但在某些情况下,为减少干扰也需要特定的样品预处理或分离步骤。此外其灵敏度低、不稳定、易受外界干扰等缺点限制了其发展。仅发现 ALEKHMIMI 等^[24]开发了一种基于底物的比色纸基生物传感器,利用肽-磁性纳米粒子缀合物检测 MMP-9。基于纸张的检测方法可以提供快速诊断,与现有的传统方法相比,具有简单、成本低和快速响应等优点。此外,该方法可以在现场通过肉眼读取结果,不需要复杂的实验室设备。

2.4 多信号生物传感器 虽然单信号分析技术,如上述概述的电化学和荧光传感器等,已经有望用于 MMP-9 的检测和成像,但很明显,单信号分析不能提供有关 MMP-9 在体内活性的所有信息。因此,多模态传感的发展受到越来越多的关注。DADMEHR 等^[25]基于 Au NPs@明胶/金纳米团簇纳米复合材料构建了双模态荧光/比色检测 MMP-9,在比色模式下,MMP-9 的酶活性导致 Au NPs 因诱导聚集而发生紫色颜色变化,在荧光模式下,利用 Au NPs 诱导 FRET 机制对 MMP-9 活性进行荧光检测。该方法对人血清基质中 MMP-9 的检测回收率较高,为 MMP-9 的简单鉴定和精确检测提供了一种高效、方便、实用的工具,可作为肉眼半定量检测 MMP-9 和精确活性检测的有效方法。由此可见,多模传感器具有较高的准确度和精密度,在复杂生物样品中检测 MMP-9 具有很大的潜力。

3 总结与展望

MMP-9 在疾病发展中的重要作用推动了其传感检测研究,过去十年中,电化学传感器得到了广泛的应用。然而,其传感能力受到抗体或适配体的固定作用、电极易被生物样品污染等因素的限制,导致其应用具有一定的局限性。荧光传感器在检测 MMP-9 方面具有快速、高灵敏度和低成本的优点,但其易受环境影响、光漂白等缺点限制了其发展。基于比色信号的传感器操作简便、成本较低、结果直观,但因稳定

性差、灵敏度较低等局限性,少有只基于比色信号的传感器,其多被用于多模态传感器中的一种信号。基于抗体/抗原结合的传感器由于其高特异性,过去几年得到了广泛的应用。但由于抗体价格昂贵且不稳定性等缺点,人们倾向于适配体传感器。此外,多肽更易于修饰,使得基于肽底物的传感器的设计比基于抗原-抗体结合的方法更加灵活,近年来受到了更多的关注。新兴技术如 PA,由于其高灵敏度和高分辨率,为在体内检测 MMP-9 提供了可能。然而,使用这些新兴技术对 MMP-9 进行精确量化仍是一个挑战。双模传感器结合了个体分析技术的优势,具有较高的准确度和精密度,在复杂生物样品中检测 MMP-9 具有很大的潜力,成为近年来研究的热点方向。

总的来说,在过去的十年中,研究者投入了巨大的努力来开发新的传感器并提高传感性能。这些传感器已经能够在体内外检测生物样品中的 MMP-9,并且在未来几年内,通过将传统传感与新兴技术相结合设计多模态传感器,可以实现 MMP-9 在体内外更精确地检测及成像。此外,将具有实际应用价值的 MMP-9 生物传感器转化为真正临床应用的研究至关重要,如果在实际应用转化方面取得更多进展,将极大地推动该领域的发展。随着各种传感技术的进步,相信在不久的将来,将会开发出越来越多具有优异传感和成像能力的 MMP-9 传感器,以促进疾病的诊断治疗及对 MMP-9 生理作用的研究。

参考文献

- [1] RASMUSSEN H S, MCCANN P P. Matrix metalloproteinase inhibition as a novel anticancer strategy: a review with special focus on batimastat and marimastat [J]. *Pharmacol Ther*, 1997, 75(1): 69-75.
- [2] JOSEPH C, ALSALEEM M, ORAH N, et al. Elevated MMP9 expression in breast cancer is a predictor of shorter patient survival[J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2020, 182(2): 267-282.
- [3] REINHARD S M, RAZAK K, ETHELL I M. A delicate balance: role of MMP-9 in brain development and pathophysiology of neurodevelopmental disorders [J]. *Front Cell Neurosci*, 2015, 9(1): 280.
- [4] REED G W, ROSSI J E, CANNON C P. Acute myocardial infarction[J]. *Lancet*, 2017, 389(10065): 197-210.
- [5] ANDERSON J L, MORROW D A. Acute Myocardial infarction[J]. *NEJM*, 2017, 376(21): 2053-2064.
- [6] MENG T, WANG P, DING J, et al. Global research trends on ventricular remodeling: a bibliometric analysis from 2012 to 2022[J]. *Curr Probl Cardiol*, 2022, 47(11): 101332.
- [7] INCIARDI R M, BONELLI A, BIERING-SORENSEN T, et al. Left atrial disease and left atrial reverse remodeling across different stages of heart failure development and progression: a new target for prevention and treatment[J]. *Eur J Heart Fail*, 2022, 24(6): 959-975.
- [8] JANSEN A F, SCHOFFELEEN T, TEXTORIS J, et al. Involvement of matrix metalloproteinases in chronic Q fever [J]. *Clin Microbiol Infect*, 2017, 23(7): 487.
- [9] CATHCART J. Assessment of matrix metalloproteinases by gelatin zymography[J]. *Methods Mol Biol*, 2016, 1406(1): 151-159.
- [10] THÉVENOT D R, TOTH K, DURST R A, et al. Electrochemical biosensors: recommended definitions and classification[J]. *Biosens Bioelectron*, 2001, 16(1/2): 121-131.
- [11] WHITEHEAD M, POLLITZER M, PARKER D, et al. Transcutaneous estimation of arterial PO₂ and PCO₂ in newborn infants with a single electrochemical sensor[J]. *Lancet*, 1980, 315(8178): 1111-1114.
- [12] ARÉVALO B, BEN HASSINE A, VALVERDE A, et al. Electrochemical immunoplatfrom to assist in the diagnosis and classification of breast cancer through the determination of matrix-metalloproteinase-9 [J]. *Talanta*, 2021, 225(1): 122054.
- [13] SHABANI E, ABDEKHODAIE M J, MOUSAVI S A, et al. ZnO nanoparticle/nanorod-based label-free electrochemical immunoassay for rapid detection of MMP-9 biomarker[J]. *Biochem Eng J*, 2020, 164(1): 107772.
- [14] NISIEWICZ M K, KOWALCZYK A, SIKORSKA M, et al. Poly(amidoamine) dendrimer immunosensor for ultrasensitive gravimetric and electrochemical detection of matrix metalloproteinase-9 [J]. *Talanta*, 2022, 247(1): 123600.
- [15] KEEFE A D, PAI S, ELLINGTON A J N R D D. Aptamers as therapeutics[J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2010, 9(7): 537-550.
- [16] JEONG A H, EUNHAE P, YEIN K, et al. Synthesis of Au-decorated boron nitride nanotubes and its application to pretreatment-free electrochemical biosensor for matrix metalloproteinase 9 in clinical sample[J]. *Sens Actuators B Chem*, 2024, 399(1): 134876.
- [17] LEE J, YUN J Y, LEE W C, et al. A reference electrode-free electrochemical biosensor for detecting MMP-9 using a concentric electrode device[J]. *Sens Actuators B Chem*, 2017, 240(1): 735-741.
- [18] XIANG L, CHENG W, ZHANG J, et al. Signal-off electrochemical sensor for matrix metalloproteinase 9 detection based on sacrificial FeMOF and host-guest strategy [J]. *Biosens Bioelectron*, 2023, 237(1): 115455.
- [19] ZENG Y, QIAN M, YANG X, et al. Electrochemiluminescence bioassay with anti-fouling ability for determination of matrix metalloproteinase 9 secreted from living cells under external stimulation [J]. *Mikrochim Acta*, 2023, 190(10): 422.

• 综 述 •

2 型糖尿病治疗药物的药物基因组学研究进展*

马玉龙¹, 李亚龙¹, 胡晓霞², 金更学³综述, 刘欣跃^{1△}审校

兰州大学第二医院: 1. 检验医学中心; 2. 老年病科; 3. 内分泌科, 甘肃兰州 730000

摘要: 降糖药物是 2 型糖尿病患者治疗的重要手段, 但在临床治疗中, 效果不佳、无效乃至药物不良反应皆时有发生。随着药物基因组学的发展, 对个体遗传变异和药物剂量与治疗反应之间的关联逐渐清晰, 由此患者获得了更好的疗效并减少了不良反应。该文聚焦于降糖药物, 综述其最新的药物基因组学研究进展, 为个体化治疗 2 型糖尿病并预防相应并发症直至实现精准医学提供参考。

关键词: 2 型糖尿病; 药物基因组学; 精准医学

DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2025.03.019

中图法分类号: R587.1

文章编号: 1673-4130(2025)03-0349-05

文献标志码: A

Advances in pharmacogenomics for the treatment of type 2 diabetes*

MA Yulong¹, LI Yalong¹, HU Xiaoxia², JING Gengxue³, LIU Xinyue^{1△}

1. Medical Center of Laboratory; 2. Department of Geriatrics; 3. Department of Endocrinology, the Second Hospital of Lanzhou University, Lanzhou, Gansu 730000, China

Abstract: Hypoglycemic drugs are an important means of treatment for patients with type 2 diabetes. However, poor, ineffective and even adverse drug reactions often occur in clinical treatment. With the development of pharmacogenomics, the link between individual genetic variation and drug dose and treatment response is becoming clearer, resulting in better efficacy and fewer adverse reactions for patients. This article focuses on hypoglycemic drugs and reviews the latest advances in pharmacogenomics, so as to provide references for individualized treatment of type 2 diabetes and prevention of corresponding complications until the realization of precision medicine

Key words: type 2 diabetes; pharmacogenomics; precision medicine

近年来, 全球糖尿病发病率呈上升趋势, 据统计, 2021 年, 全球有 5.29 亿糖尿病患者, 其中 96.0% 为 2 型糖尿病(T2DM)^[1]。糖尿病发病率与生活水平的上升密切相关, 患病率的增加, 49.6% 归因于肥胖人群的增加, 新型降糖药物不断涌现, 其多样化为 T2DM 患者提供了更多选择, 但部分药物耐受性不佳、服用禁忌多, 甚至出现严重不良反应^[2]。双胍类与 α -糖苷酶抑制剂类药物多引起胃肠道不良反应、肝肾功能不全者禁用磺脲类药物、格列奈类药物作用时间短, 血糖控制欠佳、心衰与肺水肿患者忌用噻唑烷二酮类药物。排除禁忌指标后常规剂量药物的使用, 也往往出现效果不佳与低血糖两极分化的效果。药物基因组学的出现与发展为这类相反结果提供了合理解释。精准医学是一门寻求治疗效果最大化的同时最小化不良反应的学科, 而药物基因组学则是实现精准医学治疗必不可少的工具^[3]。药物基因组学通过研究基

因序列变异与药物之间的不同反应, 可从预测药物有效性及不良反应发生率、精准判定给药剂量、靶向治疗这三方面为精准医学提供支持^[4]。更深层次的“个体化医学”, 则是根据患者的个人特征、需求和偏好定制医疗方案^[5]。对 T2DM 的药物基因组学检测为其个体化用药提供了可行策略, 真正做到量体裁衣, 一人一方。

1 双胍类降糖药物

二甲双胍作为世界范围内治疗 T2DM 最常用的一线处方药, 通过改善肝脏与外周组织的胰岛素抵抗, 可在不引起低血糖或体重增加的情况下改善血糖控制, 并且还可用于预防或延缓糖尿病前期或糖尿病高危人群的糖尿病发病^[6-7]。但在临床应用中却出现了个体性的疗效不佳与不良反应。一项大样本临床研究显示, 二甲双胍治疗 3 年后仅有 39.0% 的 T2DM 患者达到理想的药效学控制指标 [糖化血红蛋白

* 基金项目: 甘肃省自然科学基金项目(22JR5RA953、23JRRA0999、23JRRA0958); 兰州大学第二医院“萃英科技创新计划”项目(CY2023-MS-B12)。

△ 通信作者, E-mail: liuxy@lzu.edu.cn。