

高尿酸血症患者 URAT1 基因 rs524023 位点多态性检测及临床意义

范俊¹, 柏晓松¹, 熊世力²上海市宝山区罗店医院检验科¹、科教科², 上海 201908

【摘要】 目的 检测高尿酸血症(HUA)患者尿酸盐转运子(URAT1)基因 rs524023 位点多态性并探讨其临床意义。方法 将2019年3月至2021年4月在上海市宝山区罗店医院进行健康体检的200例体检者纳入研究,详细记录所有体检者的一般资料,采集其血液样本检测血生化指标和URAT1基因 rs524023 位点多态性。依据是否合并HUA分为合并HUA组47例和不合并HUA组153例,比较两组受检者的临床资料、URAT1基因 rs524023 位点等位基因和基因型频率分布,采用多因素 Logistic 回归分析 URAT1 基因 rs524023 位点多态性和HUA影响因素的交互作用。结果 合并HUA组和未合并HUA组受检者在年龄、体质量指数(BMI)、尿酸(SUA)、肌酐(Scr)、血尿素氮(BUN)、甘油三酯(TG)和肾小球滤过率(eGFR)水平方面比较差异均有统计学意义($P < 0.05$);在URAT1基因 rs524023 位点上,合并HUA组和未合并HUA组受检者的等位基因C、T的频率分别为27.66%、72.34% vs 41.83%、58.17%,基因型CC、TC、TT的频率分别10.64%、51.06%、38.30% vs 28.10%、37.91%、33.99%,差异均有统计学意义($P < 0.05$);年龄、BMI、高血脂和慢性肾病是影响HUA发病的影响因素,URAT1基因 rs524023 位点多态性与BMI ≥ 25 kg/m²,合并高血脂和慢性肾病等HUA发病影响因素在相乘模型中存在交互作用(OR'值分别为0.81、1.17、1.57、2.16, P'值分别为0.31、0.03、0.03、0.02),增加了HUA的发病风险。结论 URAT1基因 rs524023 位点突变可能会增加HUA发生的概率,且与BMI、高血脂和慢性肾病之间存在交互作用。

【关键词】 高尿酸血症;尿酸盐转运子基因;rs524023 位点;单核苷酸基因多态性;肾脏功能

【中图分类号】 R589.7 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1003-6350(2023)07-0987-04

Detection of rs524023 locus polymorphism of URAT1 gene in patients with hyperuricemia and its clinical significance. FAN Jun¹, BAI Xiao-song¹, XIONG Shi-li². Department of Clinical Laboratory¹, Science and Education Section², Shanghai Baoshan Luodian Hospital, Shanghai 201908, CHINA

【Abstract】 Objective To detect the rs524023 polymorphism of human urate transporter (URAT1) gene in patients with hyperuricemia (HUA) and analyze its clinical significance. **Methods** A total of 200 physical examiners who underwent physical examination in Shanghai Baoshan Luodian Hospital from March 2019 to April 2021 were included in the study. The general information of all physical examiners were recorded in detail, and their blood samples were collected to detect their blood biochemical indexes and rs524023 locus polymorphism of URAT1 gene. According to whether or not combined with HUA, 47 patients with HUA were divided into HUA group, and 153 patients without HUA were enrolled as non-HUA group. The clinical data, the allele and genotype frequency distribution of rs524023 locus of URAT1 gene were compared between the two groups. The interaction between rs524023 locus polymorphism of URAT1 gene and influencing factors of HUA were analyzed by multivariate logistic regression. **Results** There were significant differences in age, body mass index (BMI), serum uric acid (SUA), creatinine (Scr), blood urea nitrogen (BUN), triglyceride (TG), and estimate glomerular filtration rate (eGFR) between the patients with HUA and those without HUA ($P < 0.05$). At the rs524023 locus of URAT1 gene, the frequencies of allele C and T were 27.66% and 72.34% in patients with HUA, versus 41.83% and 58.17% in patients without HUA; the frequencies of genotype CC, TC, and TT were 10.64%, 51.06%, 38.17% in patients with HUA, versus 28.10%, 37.91%, 33.99% in patients without HUA; the differences between the two groups were statistically significant ($P < 0.05$). Age, BMI, hyperlipidemia, and chronic kidney disease were the influencing factors of HUA. rs524023 locus polymorphism of URAT1 gene had interaction with BMI ≥ 25 kg/m², hyperlipidemia, and chronic kidney disease, and other influencing factors of HUA in the multiplication model (OR' values were 0.81, 1.17, 1.57 and 2.16, respectively, and P' values were 0.31, 0.03, 0.03, and 0.02 respectively), which can increase the risk of HUA. **Conclusion** Mutation at rs524023 locus of URAT1 gene may increase the probability of HUA and interact with BMI, hyperlipidemia, and chronic kidney disease.

【Key words】 Hyperuricemia; Human urate transporter (URAT1) gene; Rs524023 locus; Single nucleotide gene polymorphism; Renal function

第一作者:范俊(1989—),男,主管检验师,研究方向:生化、临检、微生物、分子生物。

通讯作者:柏晓松(1968—),男,硕士,副主任技师,研究方向:临床常规生化及免疫检验诊断,E-mail:boxes0802@126.com。

高尿酸血症(HUA)是由于嘌呤代谢紊乱而导致的外周血尿酸水平异常升高。近年来的流行病学调查结果显示,痛风、高血压、糖尿病以及心脑血管疾病的发生、发展与血尿酸水平密切相关,给人类的生命健康造成严重威胁^[1]。受外界因素和自身遗传因素的影响,人体内尿酸合成增加或排泄减少,导致血尿酸水平异常升高,而引发无症状HUA的发生。相关研究表明,HUA的发生与体内尿酸无法正常排出密切相关,其中肾小球滤过、肾小管重吸收功能异常造成体内尿酸偏高的决定性因素^[2-3]。人尿酸盐转运子(URAT1)基因的表达位置为肾脏近曲小管,经SLC22A12基因编码后以离子通道的形式在肾脏重吸收尿酸的过程中发挥重要作用,其异常表达是导致HUA发生、发展的关键因子^[4]。rs524023位点位于URAT1基因非编码区,然而该位点的多态性表达可导致URAT1基因异常表达^[5]。本研究对高尿酸血症患者进行URAT1基因rs524023位点多态性检测,通过分析HUA发生的影响因素及其与URAT1基因rs524023位点的交互作用,旨在为HUA的临床治疗及预防提供参考依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择2019年3月至2021年4月在上海市宝山区罗店医院进行健康体检的200例体检者作为研究对象,其中男性99例,女性101例;年龄28~51岁,平均(43.43±7.09)岁。纳入标准:(1)血尿酸(SUA)水平:男性>417 μmol/L (7 mg/dL),女性>357 μmol/L (6 mg/dL)^[6],符合HUA的诊断标准;(2)检查资料完整齐全。排除标准:(1)合并甲亢、肝肾功能不全、血液系统疾病、恶性肿瘤者;(2)合并急慢性活动性感染;(3)白血病、钾低、尿崩等疾病导致血尿酸水平继发性升高者;(4)近期服用呋塞米、吡嗪酰胺、乙胺丁醇等影响血尿酸水平药物者。

1.2 方法

1.2.1 资料收集 体检前首先通过问卷调查的形式收集所有患者的一般资料,包括性别、年龄、患病史和家族病史。体检期间测量身高、体质量、收缩压(SBP)、舒张压(DBP),计算体质量指数(BMI)。采集空腹肘静脉血5 mL,充分抗凝后取3 mL静脉血,3 500 r/h 常温离心3 min,分离血清,检测SUA、肌酐(Scr)、血尿素氮(BUN)、空腹血糖(FBG)、甘油三酯(TG)、血清总胆固醇(TC)水平,同时计算出肾小球滤过率(eGFR)。

1.2.2 URAT1基因多态性检测 将剩余的2 mL空腹静脉血样本,在全自动核酸提取仪中采用磁珠法(试剂盒购自北京凯奥科技发展有限公司)提取全血DNA,采用琼脂糖凝胶电泳法检测其浓度和纯度,将符合要求的DNA置于-80℃的冰箱中保存待测。查阅NCBI数据库,结合Premier Primer5.0软件设计相应的rs524023的引物:正向引物(F)为GGGCTCTGCAGGAGGCATAGAT,反向引物为CTCTGTGTGGGCTTGGGTCCT,同时应用多重基因点突变快速检测技术(iMLDR)对筛选出URAT1基因的三个SNP位点进行分型检测。

1.3 统计学方法 应用SPSS18.0统计软件进行数据分析。计量资料以均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示,组间比较采用t检验,计数资料比较采用 χ^2 检验,采用多因素Logistic回归分析URAT1基因rs524023位点突变与HUA影响因素的交互作用。以P<0.05为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 合并HUA组和未合并HUA组受检者的临床资料比较 200例受检者中有47例合并HUA,其余153例未合并HUA。合并HUA组和未合并HUA组受检者在年龄、BMI、SUA、Scr、BUN、TG和eGFR水平比较差异均有统计学意义(P<0.05),见表1。

表1 合并HUA组和未合并HUA组受检者的临床资料比较($\bar{x}\pm s$)

Table 1 Comparison of clinical data between patients with and without HUA ($\bar{x}\pm s$)

一般资料	合并HUA (n=47)	未合并HUA (n=153)	χ^2/t 值	P值
男/女[例(%)]	26 (55.32)/21 (44.68)	73 (47.71)/80 (52.29)	0.832	0.362
年龄(岁)	46.49±8.03	41.22±6.71	4.489	0.001
BMI (kg/m ²)	26.13±3.87	24.89±3.53	2.059	0.041
SUA (μmol/L)	423.84±61.25	241.46±43.24	22.769	0.001
Scr (μmol/L)	82.09±16.74	66.18±13.39	6.700	0.001
BUN (mmol/L)	6.03±1.43	4.72±1.31	5.867	0.001
SBP (mmHg)	124.65±21.39	121.13±20.04	1.037	0.301
DBP (mmHg)	82.34±13.21	81.16±12.39	0.562	0.575
FBG (mmol/L)	4.76±0.71	4.61±0.68	1.309	0.192
TG (mmol/L)	1.84±0.41	1.23±0.21	13.546	0.001
TC (mmol/L)	4.31±0.84	4.13±0.68	1.498	0.136
eGFR [mL/(min·1.73 m ²)]	89.17±19.43	107.16±16.22	6.338	0.001

注:1 mmHg=0.133 kPa。

Note: 1 mmHg=0.133 kPa.

2.2 合并 HUA 组和未合并 HUA 组受检者的 URAT1 基因 rs524023 位点等位基因与基因型频率分布比较 合并 HUA 者和未合并 HUA 组受检者在 URAT1 基因 rs524023 位点等位基因和基因型方面比较, 差异均有统计学意义($P < 0.05$), 见表 2。

2.3 URAT1 基因 rs524023 位点突变与 HUA 影响因素的交互作用 根据表 1 中合并 HUA 者与未合并 HUA 者之间差异具有统计学意义的指标, 确定影响 HUA 发病的因素。经多因素 Logistic 回归分析结果显示, URAT1 基因 rs524023 位点多态性、BMI ≥ 25 kg/m²、合并高血脂和慢性肾病等 HUA 发病影响

表 2 合并 HUA 组和未合并 HUA 组受检者的 URAT1 基因 rs524023 位点等位基因与基因型频率分布比较[例(%)]

Table 2 Comparison of allele and genotype frequency distribution of URAT1 gene rs524023 between subjects with and without HUA [n (%)]

HUA	例数	等位基因		基因型		
		C	T	CC	TC	TT
合并	47	13 (27.66)	34 (72.34)	5 (10.64)	24 (51.06)	18 (38.30)
未合并	153	64 (41.83)	89 (58.17)	43 (28.10)	58 (37.91)	52 (33.99)
χ^2 值		4.848		6.279		
P 值		0.028		0.043		

因素在相乘模型中存在交互作用($P < 0.05$), 见表 3。

表 3 URAT1 基因多态性与 HUA 影响因素的交互作用

Table 3 Interaction between URAT1 gene polymorphism and influencing factors of HUA

因素	基因型	合并 HUA (例)	RERI	AP	S	OR (95%CI)	P 值	OR'	P' 值
年龄(岁)			-1.13	-0.21	0.79		0.53	0.81	0.31
<45	CC	1				1			
≥ 45	CC	4				3.21 (1.31~8.46)			
<45	TC+TT	16				2.86 (1.26~6.22)			
≥ 45	TC+TT	26				4.41 (2.21~9.46)			
BMI (kg/m ²)			-1.52	-1.44	-0.07		0.11	1.17	0.03
<25	CC	2				1			
≥ 25	CC	3				0.81 (0.46~2.36)			
<25	TC+TT	18				2.76 (1.23~7.31)			
≥ 25	TC+TT	24				0.98 (0.71~3.03)			
高血脂			3.64	0.36	0.87		0.13	1.57	0.03
否	CC	1				1			
是	CC	4				12.35 (2.64~32.58)			
否	TC+TT	17				2.76 (1.43~4.51)			
是	TC+TT	25				12.16 (2.51~33.03)			
慢性肾病			-1.33	-0.13	2.31		0.06	2.16	0.02
否	CC	2				1			
是	CC	3				3.03 (1.78~7.03)			
否	TC+TT	18				1.46 (1.13~2.16)			
是	TC+TT	24				6.24 (3.51~12.03)			

3 讨论

流行病学调查结果显示, HUA 的发病率逐年升高, 其中我国的 HUA 发病率为 8%~25%^[7-9]。本研究收集了 2019 年 3 月至 2021 年 4 月在上海市宝山区罗店医院进行健康体检的 200 名志愿者的临床资料进行回顾性分析, 其中有 47 例为 HUA 患者, 发病率为 23.5%, 与上述结果基本相符。高尿酸血症与多种代谢性疾病以及心脑血管基本的发生存在一定关联, 而且是痛风发生、发展的前提^[10]。本研究中, 合并 HUA 者和未合并 HUA 者在年龄、BMI、SUA、Scr、BUN、TG 和 eGFR 水平上存在显著差异, 与多数研究结果基本一致。

高尿酸血症的发生是多种因素共同作用的结果, 其中遗传学因素在近年来越来越受到重视^[11]。尿酸主要来自嘌呤代谢, 肾脏作为人体排出尿酸的主要途径, 肾小球滤过功能或肾小管重吸收功能发生异常时

均会导致体内尿酸水平异常升高, 进而引发 HUA。长久以往, 体内尿酸沉积在肾脏中形成结晶盐, 引发局部炎症以及免疫反应, 从而对肾脏功能造成损伤^[12]。由此可见, HUA 与慢性肾病二者相互影响, 互为因果。

由于尿酸盐为极性分子, 并不能自由通过细胞膜脂质的双分子层, 其在近曲肾小管的分泌和重吸收必须依赖离子通道来进行^[13]。URAT1 基因位于染色体 11q13, 包含 10 个外显子、9 个内含子和 12 个跨膜结构区域^[14]。URAT1 基因主要在肾小管上皮细胞表达, 作为尿酸盐阴离子的交换器在重吸收尿酸的过程中发挥作用。URAT1 基因包含 2 种剪切体, 两种剪切体在组成结构上存在较大差异, 因而对肾小球重吸收尿酸造成一定影响^[15]。相关研究表明, URAT1 基因的 rs7929627、rs75786299、rs3825017、rs11602903 和 rs121907892 等多个位点的多态性与 HUA 的发生有关^[16]。本研究结果显示, 合并 HUA 者在 URAT1 基

因 rs524023 位点的等位基因和基因型上存在显著差异。另外, URAT1 基因 rs524023 位点多态性与 BMI $\geq 25 \text{ kg/m}^2$, 合并高血脂和慢性肾病等 HUA 发病影响因素在相乘模型中存在交互作用。上述结果表明, URAT1 基因 rs524023 位点突变以及 BMI 偏高、高血脂和慢性肾病均是导致 HUA 发生、发展的影响因素, rs524023 位点突变与 BMI、高血脂和慢性肾病等因素的相互影响、共同作用促进了 HUA 的发生并使其病情发展明显加快。

综上所述, URAT1 基因 rs524023 位点突变是诱发 HUA 发生的危险因素, 且与 BMI、高血脂和慢性肾病之间存在正向交互作用。

参考文献

- [1] Chen LH, Chen HB. Prevalence, etiology and clinical features of hyperuricemia and gout in adolescents [J]. Hainan Medical Journal, 2020, 31(12): 1618-1620.
陈莉惠, 陈海冰. 青少年高尿酸血症和痛风的流行现状、病因及临床特征[J]. 海南医学, 2020, 31(12): 1618-1620.
- [2] Yanai H, Adachi H, Hakoshima M, et al. Molecular biological and clinical understanding of the pathophysiology and treatments of hyperuricemia and its association with metabolic syndrome, cardiovascular diseases and chronic kidney disease [J]. Int J Mol Sci, 2021, 22(17): 9221.
- [3] Han Z, Huang DA, Zhang RC, et al. Effect of mutation of intron 3 of human urate transporter 1 on hyperuricemia in Li nationality in Hainan [J]. Chinese Journal of Gerontology, 2017, 37(13): 3207-3208.
韩珠, 黄东爱, 张瑞城, 等. 人尿酸盐转运子 1 第 3 内含子突变对海南黎族人群高尿酸血症发生的影响[J]. 中国老年学杂志, 2017, 37(13): 3207-3208.
- [4] Zhao Y, Ma BD, Chen YS, et al. Effect of lingze mixture on the expression of ABCG2, GluT9 and URAT1 in rats with gouty nephropathy [J]. Journal of Liaoning University of Traditional Chinese Medicine, 2020, 22(6): 20-24.
赵用, 马宝东, 陈岩松, 等. 苓泽合剂对痛风性肾病大鼠模型 ABCG2、GluT9 及 URAT1 蛋白表达影响[J]. 辽宁中医药大学学报, 2020, 22(6): 20-24.
- [5] Li ZN, Xing YY, Zhou YY, et al. Effect of Qilingqutong recipe on SIRT3 protein expression and URAT1 mRNA in skeletal muscle of diabetic gout rats [J]. Chinese Journal of Experimental Traditional Medical Formulae, 2019, 25(21): 25-31.
李中南, 邢艳阳, 周媛媛, 等. 萆苓祛痛方对糖尿病痛风大鼠骨骼肌组织 SIRT3 蛋白表达及 URAT1 mRNA 的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2019, 25(21): 25-31.
- [6] Lu N, Xiu H, Cui KM, et al. Correlation between polymorphism of human urate transporter URAT1 gene rs893006 and male hyperuricemia [J]. Hainan Medical Journal, 2017, 28(21): 3460-3462.
陆娜, 修浩, 崔开眉, 等. 人尿酸盐转运子 URAT1 基因 rs893006 多态性与男性高尿酸血症的相关性[J]. 海南医学, 2017, 28(21): 3460-3462.
- [7] Li DY, Tong SK, Li J, et al. Relationship between single nucleotide polymorphism of ABCG2, SLC2A9, SLC17A3 and PRKG2 genes and gout in Hani population [J]. Journal of Kunming Medical University, 2021, 42(3): 54-60.
李东云, 江顺奎, 李捷, 等. ABCG2、SLC2A9、SLC17A3 和 PRKG2 基因单核苷酸位点多态性与哈尼族人群痛风的关系[J]. 昆明医科大学学报, 2021, 42(3): 54-60.
- [8] Cao LZ, Cui J, Zhang WW, et al. Cross-sectional study on the relationship between hyperuricemia and serum liver enzymes in adult residents of different sexes in Qingdao [J]. Chinese Journal of Prevention and Control of Chronic Diseases, 2022, 30(2): 117-120, 124.
曹廉正, 崔静, 张维梅, 等. 青岛不同性别成年居民高尿酸血症与血清肝酶关联的横断面研究[J]. 中国慢性病预防与控制, 2022, 30(2): 117-120, 124.
- [9] Chen JF, Ma B. Analysis of the incidence and influencing factors of hyperuricemia in the elderly people with physical examination in Gaodong community [J]. Chin J Publ Heal, 2022, 38(4): 414-419.
陈剑锋, 马斌. 上海市高东社区老年体检人群高尿酸血症发病及其影响因素分析[J]. 中国公共卫生, 2022, 38(4): 414-419.
- [10] Tian R, Feng J, Zeng Z, et al. Correlation between miR-146a single nucleotide polymorphism rs2910164 and gout and hyperuricemia in Enshi area [J]. Current Immunology, 2022, 42(1): 37-41.
田瑞, 冯佳, 曾智, 等. miR-146a 单核苷酸多态性 rs2910164 与恩施地区人群痛风及高尿酸血症的相关性研究[J]. 现代免疫学, 2022, 42(1): 37-41.
- [11] Xia LF, He Q, Wang X, et al. Effect of MTHFR C667T gene polymorphism on the risk of hyperuricemia in obese patients of Han nationality [J]. Chongqing Medicine, 2021, 50(1): 58-62.
夏丽芳, 何倩, 王鑫, 等. MTHFR C667T 基因多态性对汉族肥胖患者高尿酸血症发生风险的影响[J]. 重庆医学, 2021, 50(1): 58-62.
- [12] Dong Y, Zhao T, Ai W, et al. Novel urate transporter 1 (URAT1) inhibitors: a review of recent patent literature (2016-2019) [J]. Expert Opin Ther Pat, 2019, 29(11): 871-879.
- [13] Peng JL, Liu H, Zhu JC, et al. Correlation between single nucleotide polymorphism of human urate transporter 1 gene and hyperuricemia caused by pyrazinamide in patients with tuberculosis in Yunnan [J]. Anti-Infection Pharmacy, 2022, 19(1): 17-21.
彭江丽, 刘晖, 朱江春, 等. 云南地区结核病患者尿酸盐转运蛋白 1 基因单核苷酸多态性与吡嗪酰胺导致高尿酸血症的相关性研究[J]. 抗感染药学, 2022, 19(1): 17-21.
- [14] Wang Z, Ci XY, Cui T, et al. Inhibitory effects of different medicinal components on OAT4 and URAT1 and their effects on serum uric acid level in mice with acute hyperuricemia [J]. Chinese Traditional and Herbal Drugs, 2019, 50(5): 1157-1163.
王泽, 慈小燕, 崔涛, 等. 不同药性成分对 OAT4、URAT1 抑制作用及对急性高尿酸血症小鼠血尿酸水平的影响[J]. 中草药, 2019, 50(5): 1157-1163.
- [15] Qu Z, Wu KL, Qiu HT, et al. Genetic association between SLC22A12 variants and susceptibility to hyperuricemia: a meta-analysis [J]. Genet Test Mol Biomarkers, 2022, 26(2): 81-95.
- [16] Li R, Qin LY, Zhang B, et al. Study on the interaction between URAT1 gene polymorphism and hyperuricemia in Uygur [J]. Chin Med Herald, 2019, 16(7): 4-6, 14.
李瑞, 秦丽岩, 张蓓, 等. URAT1 基因多态性与维吾尔族高尿酸血症的交互作用研究[J]. 中国医药导报, 2019, 16(7): 4-6, 14.

(收稿日期: 2022-06-15)