

广西壮族人群 SLC2A9 基因多态性位点与原发性痛风的关联性研究

霍晓聪, 黄新翔, 朱霞, 韦诚诚, 杨艳婷, 蒙丹丽, 黄荣军, 林金盈

基金项目: 广西卫生健康委科研课题(编号:Z2011455, Z20180761); 广西医疗卫生适宜技术开发与推广应用项目(编号:S201647)

作者单位: 530021 南宁, 广西壮族自治区人民医院风湿免疫科

作者简介: 霍晓聪(1982-), 女, 医学硕士, 主治医师, 研究方向: 风湿免疫系统疾病诊治及发病机制的研究。E-mail: huohuoxiaocong@163.com

通信作者: 林金盈(1965-), 女, 医学硕士, 主任医师, 研究方向: 风湿免疫系统疾病诊治及发病机制的研究。E-mail: jinyinglin@sina.com



林金盈, 广西壮族自治区人民医院风湿免疫科主任, 主任医师, 医学硕士, 硕士研究生导师。1990年毕业于北京大学医学部, 2003年到英国诺丁汉大学进修风湿病学, 回国后牵头成立广西医学会风湿病学分会, 并任第一届主任委员。现任广西医学会风湿病学分会主任委员、中华医学会风湿病学分会全国委员、海峡两岸医药卫生交流协会风湿免疫病学专业委员会银屑病关节炎学组常委、中国研究型医院学会风湿免疫专业委员会委员等。从事风湿临床工作31年。擅长类风湿关节炎、系统性红斑狼疮、强直性脊柱炎、痛风、骨关节炎等各种风湿病的诊治及发热待查等疑难病的诊治。学术论文 *Efficacy of topical NSAIDs in the treatment of osteoarthritis—a meta-analysis of randomized controlled trials* 在 *BMJ* 上发表, 并被欧洲抗风湿病联盟(EULAR)制

定的《手骨关节炎诊治指南》及国际骨关节炎研究会(OARSI)制定的《髌和膝关节关节炎诊治指南》所引用, 以及被《美国血液学会(ASH)镰状细胞病指南(2020): 急性和慢性疼痛的管理》所引用。获广西科学技术进步三等奖1项, 广西卫生适宜技术推广奖三等奖2项。参与编写著作《临床风湿病学教程》。参与翻译外文著作《凯利风湿病学》。现任《中华风湿病学杂志》《广西医学》《中国临床新医学》杂志编委。

【摘要】目的 探讨广西壮族人群可溶性载体2家族成员9(SLC2A9)基因单核苷酸多态性(SNPs)与原发性痛风的关联性。**方法** 收集广西壮族人群246例原发性痛风患者和202名健康对照者的临床资料及尿酸(UA)、空腹血糖、甘油三酯(TG)、总胆固醇(TC)、高密度脂蛋白(HDL-C)、低密度脂蛋白(LDL-C)、肌酐(Cr)、尿素氮(BUN)等实验室指标, 比较两组临床及实验室指标的差异。Taqman®-MGB探针法检测SLC2A9基因4个位点(rs10489070、rs734553、rs3733591、rs16890979)的基因型, 比较两组基因型及等位基因分布频率。**结果** 痛风组的体质指数(BMI)、TG、TC、LDL-C、Cr、UA水平显著高于对照组($P < 0.05$)。有痛风石的患者年龄更大, 病程更长, 累及关节数更多, 肾结石发生率更高, TG、TC、LDL-C、Cr、UA水平更高, 差异均有统计学意义($P < 0.05$)。rs10489070和rs3733591在痛风组与对照组基因型及等位基因分布频率差异有统计学意义($P < 0.05$), 携带C等位基因的个体发生痛风的OR值分别为1.413(95%CI: 1.009 ~ 1.980)和1.739(95%CI: 1.331 ~ 2.271)。rs3733591(CC)($aOR = 2.113$, 95%CI: 1.536 ~ 3.951)、rs10489070(CC)($aOR = 1.981$, 95%CI: 1.123 ~ 3.156)是痛风发生的独立危险因素。rs3733591(CC)($aOR = 2.358$, 95%CI: 1.114 ~ 3.221)、rs10489070(CC)($aOR = 2.115$, 95%CI: 1.689 ~ 4.547)是痛风石发生的独立危险因素。**结论** 我国壮族人群中, SLC2A9基因的rs10489070(CC)和rs3733591(CC)基因型是痛风和痛风石的独立危险因素, 但目前易感位点影响痛风发病的具体机制尚不明确, 下一步需要进行相关SNPs功能的研究。

【关键词】 痛风; 壮族; 可溶性载体2家族成员9; 单核苷酸多态性

【中图分类号】 R 589.7 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1674-3806(2021)11-1080-07

doi:10.3969/j.issn.1674-3806.2021.11.05

A study on correlation between SLC2A9 gene polymorphism loci and primary gout in Guangxi Zhuang population HUO Xiao-cong, HUANG Xin-xiang, ZHU Xia, et al. Department of Rheumatology and Immunology, the People's Hospital of Guangxi Zhuang Autonomous Region, Nanning 530021, China

[Abstract] **Objective** To explore the correlation between the solute carrier family 2, member 9 (SLC2A9) gene single nucleotide polymorphisms (SNPs) and primary gout in Guangxi Zhuang population. **Methods** A total of 246 primary gout patients in Guangxi Zhuang population and 202 healthy controls were enrolled in this study. The clinical data and laboratory indexes such as serum uric acid (UA), fasting blood glucose, serum total triglyceride (TG), serum total cholesterol (TC), high density lipoprotein cholesterol (HDL-C), low density lipoprotein cholesterol (LDL-C), serum creatinine (Cr) and blood urea nitrogen (BUN) were collected. The differences in the clinical data and laboratory indexes were compared between the two groups. The genotypes of four loci of SLC2A9 gene (rs10489070, rs734553, rs3733591, rs16890979) were detected by Taqman®-MGB probe. The genotypes and allele distribution frequencies were compared between the two groups. **Results** The levels of body mass index (BMI), TG, TC, LDL-C, Cr and UA in the gout group were significantly higher than those in the control group ($P < 0.05$). Compared with the patients without tophi, the patients with tophi had older age, longer course of disease, more joints involved, higher incidence of nephrolithiasis, and higher levels of TG, TC, LDL-C, Cr and UA, and there were significant differences between the two groups ($P < 0.05$). The genotypes and frequencies of allele distributions in rs10489070 and rs3733591 were significantly different between the gout group and the control group ($P < 0.05$). The OR value of gout in the individuals carrying the C allele was 1.413 (95% CI: 1.009-1.980) and 1.739 (95% CI: 1.331-2.271) respectively. rs3733591 (CC) ($aOR = 2.113$, 95% CI: 1.536-3.951), rs10489070 (CC) ($aOR = 1.981$, 95% CI: 1.123-3.156) were the independent risk factors for gout. rs3733591 (CC) ($aOR = 2.358$, 95% CI: 1.114-3.221) and rs10489070 (CC) ($aOR = 2.115$, 95% CI: 1.689-4.547) were the independent risk factors for tophus. **Conclusion** In the Zhuang population in China, rs10489070 (CC) and rs3733591 (CC) genotypes of SLC2A9 gene are the independent risk factors for gout and tophus. However, the specific mechanisms of the susceptible loci affecting the pathogenesis of gout are still unclear, and the function of related SNPs needs to be further studied.

[Key words] Gout; The Zhuang Nationality; The solute carrier family 2, member 9 (SLC2A9); Single nucleotide polymorphisms (SNPs)

痛风是一种由慢性高尿酸血症和关节内尿酸单钠结晶 (monosodium urate crystal, MSU) 沉积引起的炎症性代谢性关节疾病,其发生、发展是遗传因素和环境因素相互促进、共同作用的结果^[1]。与原发性高尿酸血症和痛风相关的易感基因及其单核苷酸多态性 (single nucleotide polymorphisms, SNPs) 位点相继被发现。然而,不同的基因位点在不同的研究中其分布频率差异大,推测其原因可能与种族有关^[2]。目前,尚无我国壮族人群痛风易感基因的报道。可溶性载体 2 家族成员 9 (the solute carrier family 2, member 9, SLC2A9) 是在亚洲人群中具有重要影响的基因,其多个 SNPs 位点能够显著影响血清尿酸水平,可能是痛风的易感基因^[2]。本研究的目的是探讨我国壮族人群 SLC2A9 基因的 SNPs 位点与原发性痛风的相关性,为原发性痛风的临床诊断及高危人群筛查提供参考。

1 对象与方法

1.1 研究对象 选择 2017 年 1 月至 2020 年 12 月在我院门诊及住院的广西壮族原发性痛风患者 246 例 (痛风组),其中男 238 例,女 8 例;选同期广西壮族健

康对照者 202 名 (对照组),其中男 197 名,女 5 名。痛风组纳入标准:符合 1977 年美国风湿病学会 (American College of Rheumatology, ACR) 制定的痛风诊断标准,三代以内均为壮族。排除标准:继发性痛风、恶性肿瘤、严重肝肾疾病、骨髓增生性疾病、淋巴增生性疾病等。确认纳入对象之间无血缘关系,在对照组的直系亲属中无痛风患者。本研究经医院伦理委员会审核批准 (编号:KY-SY-2016-1)。

1.2 样本采集及生化指标检测 采集晨起空腹静脉血 3 ml,由我院检验科检测空腹血糖、血尿酸 (uric acid, UA)、甘油三酯 (triglyceride, TG)、总胆固醇 (total cholesterol, TC)、高密度脂蛋白 (high density lipoprotein cholesterol, HDL-C)、低密度脂蛋白 (low density lipoprotein cholesterol, LDL-C)、肌酐 (creatinine, Cr)、尿素氮 (blood urea nitrogen, BUN),采用美国 Beckman 公司的 Coulter AU5800 生化分析仪及其配套试剂检测。采血前 3 d 患者和健康对照者均无进食大量高嘌呤食品如海鲜、动物内脏、酒、肉汤、饮料等。采集痛风组及对照组的性别、年龄、体质量指数 (body mass

index, BMI) 以及痛风患者的家族史、病程、首发年龄、累及关节数、有无痛风石、肾结石等数据。

1.3 Taqman 探针法检测位点的多态性 采集空腹静脉血 2 ml, EDTA-K2 抗凝。采用 Thermofisher DNA 提取试剂盒提外周血 DNA, 采用 MERINTON (型号: SMA1000) 核酸浓度测定仪检测 DNA 浓度, 置于 -20 ℃ 保存。采用 Applied Biosystems by Life Technologies (美国应用生物系统公司, ABI) 公司设计并生产的 Taqman 探针对所有样本进行 rs10489070 (C/G)、rs734553 (G/T)、rs3733591 (T/C)、rs16890979 (C/T) 位点的检测。PCR 试剂盒购自 ABI; TaqMan Universal PCR Master Mix。PCR 反应体系如下: TaqMan 4 Universal PCR Master Mix 5 μl, Taqman 探针 Mix 0.5 μl, ddH₂O 2.5 μl, DNA 2 μl。反应条件: 50 ℃ 2 min, 94 ℃ 15 min, 94 ℃ 15 s, 60 ℃ 1 min, 共 40 个循环。仪器为 Bio-Rad 荧光 PCR 仪 (型号: CFX96)。

表 1 痛风组与对照组临床资料及生化指标的比较 [n, ($\bar{x} \pm s$), M(P₂₅, P₇₅)]

组 别	例数	性别		年龄 (岁)	BMI (kg/m ²)	空腹血糖 (mmol/L)	TG (mmol/L)	TC (mmol/L)	HDL-C (mmol/L)	LDL-C (mmol/L)	Cr (μmol/L)	BUN (mmol/L)	UA (μmol/L)
		男	女										
痛风组	246	238	8	47.30 ± 10.57	26.19 ± 3.83	5.16 ± 1.05	5.29 (4.33, 6.22)	5.30 ± 1.68	1.27 ± 0.48	3.64 ± 1.37	93.19 ± 17.22	5.09 ± 1.45	597.46 ± 92.54
对照组	202	197	5	46.27 ± 13.48	25.49 ± 2.96	5.03 ± 0.58	4.58 (4.28, 4.93)	4.57 ± 0.70	1.28 ± 0.28	2.76 ± 0.53	74.36 ± 13.78	5.01 ± 1.21	353.19 ± 60.60
χ ² /t/U	-	0.238		0.885	2.181	1.658	41018.000	6.192	0.275	9.266	12.856	0.637	33.556
P	-	0.626		0.376	0.029	0.097	0.000	0.000	0.784	0.000	0.000	0.524	0.000

2.2 有痛风石组与无痛风石组临床资料及生化指标的比较 在痛风组 246 例患者中, 检查发现有明确痛风石的患者 73 例 (29.7%)。根据有无痛风石将全部痛风患者分为两组。与无痛风石的患者相

1.4 统计学方法 应用 SPSS22.0 统计软件进行数据处理。符合正态分布的计量资料以均数 ± 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 组间比较采用 *t* 检验和方差分析。非正态分布的计量资料以中位数 (下四分位数, 上四分位数) [M(P₂₅, P₇₅)] 表示, 组间比较采用秩和检验。基因型及等位基因频率分布的比较、Hardy-Weinberg 遗传平衡检验采用 χ² 检验。采用二元 logistic 回归分析痛风 and 痛风石的独立危险因素。P < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 痛风组与对照组临床资料及生化指标的比较 痛风组与对照组的年龄、性别、空腹血糖、HDL-C、BUN 比较差异无统计学意义 (P > 0.05)。痛风组的 BMI、TG、TC、LDL-C、Cr、UA 水平显著高于对照组 (P < 0.05)。见表 1。

比, 有痛风石的患者年龄更大, 病程更长, 累及关节数更多, 肾结石发生率更高, TG、TC、LDL-C、Cr、UA 水平更高, 差异均有统计学意义 (P < 0.05)。见表 2。

表 2 有痛风石组与无痛风石组临床资料及生化指标的比较 ($\bar{x} \pm s$)

组 别	例数	性别		年龄 (岁)	BMI (kg/m ²)	空腹血糖 (mmol/L)	TG (mmol/L)	TC (mmol/L)	HDL-C (mmol/L)	LDL-C (mmol/L)
		男	女							
有痛风石组	73	73	0	49.66 ± 9.22	25.56 ± 2.98	5.27 ± 1.13	3.58 ± 0.91	6.02 ± 2.04	1.35 ± 0.54	4.05 ± 1.58
无痛风石组	173	165	8	46.31 ± 10.96	25.45 ± 2.96	5.11 ± 1.01	2.61 ± 0.54	5.00 ± 1.40	1.23 ± 0.44	3.46 ± 1.24
χ ² /t	-			2.174	2.457	0.266	1.095	8.498	3.902	1.678
P	-			0.140	0.014	0.791	0.275	0.000	0.000	0.093

组 别	例数	首发年龄 (岁)	病程 (年)	累及关节数 (个)	肾结石		Cr (μmol/L)	BUN (mmol/L)	UA (μmol/L)
					有	无			
有痛风石组	73	41.99 ± 9.21	7.66 ± 2.31	5.37 ± 1.99	42	31	97.11 ± 19.60	5.39 ± 1.68	623.36 ± 111.77
无痛风石组	173	41.72 ± 10.77	4.47 ± 1.84	4.28 ± 1.50	19	154	91.54 ± 15.88	4.96 ± 1.33	586.53 ± 81.02
χ ² /t	-	0.187	10.479	4.203	59.658		2.149	1.945	2.547
P	-	0.852	0.000	0.000	0.000		0.032	0.052	0.011

2.3 SLC2A9 基因在痛风组与对照组基因型及等位基因分布频率比较 SLC2A9 基因的 4 个 SNPs 位点 (rs10489070、rs734553、rs3733591、rs16890979) 在人群中分布皆符合 Hardy-Weinberg 遗传平衡定律, 群

体具有代表性 (P > 0.05)。不同 SNPs 位点在痛风组和对照组基因型及等位基因分布频率情况见表 3。rs10489070 位点的 CC、CG、GG 基因型在两组的分布差异有统计学意义 (P < 0.05); rs10489070 等位

基因 C 和 G 等位基因在两组 的分布差异有统计学意义 ($P < 0.05$),携带 C 等位基因的个体发生痛风的 OR 值为 1.413 (95% CI :1.009 ~ 1.980)。rs3733591 位点的 CC、CT、TT 基因型在两组 的分布差异有统计 学意义 ($P < 0.05$)。rs3733591 等位基因 C 和 T 等位

基因在两组 的分布差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 携带 C 等位基因的个体发生痛风的 OR 值为 1.739 (95% CI :1.331 ~ 2.271)。rs16890979 和 rs734553 位点的基因型和等位基因在两组 的分布差异无统计 学意义 ($P > 0.05$)。

表 3 SLC2A9 基因在痛风组与对照组基因型及等位基因分布频率比较

组 别	例数	rs10489070 基因型			χ^2	P	rs10489070 等位基因		χ^2	P
		CC	CG	GG			C	G		
痛风组	246	171 (69.51)	70 (28.46)	5 (2.03)	6.826	0.033	412 (83.74)	80 (16.26)	4.070	0.044
对照组	202	129 (63.86)	59 (29.21)	14 (6.93)			317 (78.47)	87 (21.53)		

组 别	例数	rs3733591 基因型			χ^2	P	rs3733591 等位基因		χ^2	P
		CC	CT	TT			C	T		
痛风组	246	49 (19.92)	159 (64.63)	38 (15.45)	29.943	0.000	257 (52.24)	235 (47.76)	16.567	0.000
对照组	202	31 (15.35)	94 (46.53)	77 (38.12)			156 (38.61)	248 (61.39)		

组 别	例数	rs16890979 基因型			χ^2	P	rs16890979 等位基因		χ^2	P
		CC	CT	TT			C	T		
痛风组	246	212 (86.18)	33 (13.41)	1 (0.41)	2.776	0.250	457 (92.89)	35 (7.11)	1.036	0.309
对照组	202	182 (90.10)	18 (8.91)	2 (0.99)			382 (94.55)	22 (5.45)		

组 别	例数	rs734553 基因型			χ^2	P	rs734553 等位基因		χ^2	P
		TT	TG	GG			T	G		
痛风组	246	144 (58.54)	102 (41.46)	0 (0.00)	0.375	0.540	390 (79.27)	102 (20.73)	0.281	0.596
对照组	202	124 (61.39)	78 (38.61)	0 (0.00)			326 (80.69)	78 (19.31)		

2.4 SLC2A9 基因在有痛风石组与无痛风石组基因型及等位基因分布频率比较 rs10489070 位点的 CC、CG、GG 基因型在两组 的分布差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。rs10489070 等位基因 C 和 G 等位基因在两组 的分布差异有统计学意义 ($P < 0.05$),携带 C 等位基因的个体发生痛风的 OR 值为 2.020 (95% CI :1.110 ~ 3.675)。rs3733591 位点的 CC、CT、TT 基因型在两组

的分布差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。rs3733591 等位基因 C 和 T 等位基因在两组 的分布差异有统计 学意义 ($P < 0.05$),携带 C 等位基因的个体发生痛风的 OR 值为 1.622 (95% CI :1.009 ~ 2.394)。rs16890979 和 rs734553 位点的基因型和等位基因在两组 的分 布差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 4。

表 4 SLC2A9 基因在痛风石组与无痛风石组基因型及等位基因分布频率比较

组 别	例数	rs10489070 基因型			χ^2	P	rs10489070 等位基因		χ^2	P
		CC	CG	GG			C	G		
痛风石组	73	59 (80.82)	13 (17.81)	1 (1.37)	6.301	0.031	131 (89.73)	15 (10.27)	5.464	0.019
无痛风石组	173	112 (64.74)	57 (32.95)	4 (2.31)			281 (81.21)	65 (18.79)		

组 别	例数	rs3733591 基因型			χ^2	P	rs3733591 等位基因		χ^2	P
		CC	CT	TT			C	T		
痛风石组	73	19 (26.03)	42 (57.53)	12 (16.44)	11.211	0.004	80 (54.79)	66 (45.21)	5.966	0.015
无痛风石组	173	17 (9.83)	114 (65.90)	42 (24.28)			148 (42.77)	198 (57.23)		

组 别	例数	rs16890979 基因型			χ^2	P	rs16890979 等位基因		χ^2	P
		CC	CT	TT			C	T		
痛风石组	73	59 (80.82)	13 (17.81)	1 (1.37)	4.209	0.110	131 (89.73)	15 (10.27)	3.138	0.077
无痛风石组	173	153 (88.44)	20 (11.56)	0 (0.00)			326 (94.22)	20 (5.78)		

组 别	例数	rs734553 基因型			χ^2	P	rs734553 等位基因		χ^2	P
		TT	TG	GG			T	G		
痛风石组	73	37 (50.68)	36 (49.32)	0 (0.00)	2.637	0.104	110 (75.34)	36 (24.66)	1.947	0.720
无痛风石组	173	107 (61.85)	66 (38.15)	0 (0.00)			280 (80.92)	66 (19.08)		

2.5 影响痛风发生的二元 logistic 回归分析结果

以是否诊断痛风作为因变量(有 = 2, 无 = 1), 纳入年龄、高嘌呤饮食情况、家庭史、合并慢性肾脏疾病情况、抽烟情况、BMI、空腹血糖、TG、TC、HDL-C、LDL-C 以及 rs734553、rs16890979、rs3733591、rs10489070 作为自变量, 进行单因素分析。将单因素分析 $P < 0.1$ 的观察指标纳入多因素 logistic 回归分析, 结果显示, 高嘌呤饮食、阳性家族史、慢性肾脏疾病、TC、TG、LDL-C、rs3733591(CC)、rs10489070(CC) 是痛风发生的独立危险因素。见表 5。

表 5 影响痛风发生的二元 logistic 回归分析结果

因 素	OR(95% CI)	P	aOR(95% CI)	P
年龄(岁)	1.128 (0.541~2.437)	0.843	-	-
高嘌呤饮食	2.653 (1.651~5.344)	0.021	1.956 (1.532~2.687)	0.000
家族史	3.590 (0.843~7.521)	0.096	1.987 (1.235~2.588)	0.000
慢性肾脏疾病	2.517 (0.841~6.749)	0.067	3.181 (2.144~5.637)	0.000
抽烟	2.116 (1.361~4.266)	0.000	0.669 (0.292~1.533)	0.361
BMI(kg/m ²)	1.921 (1.005~5.217)	0.000	0.840 (0.785~5.617)	0.352
空腹血糖(mmol/L)	1.992 (0.547~2.627)	0.016	1.645 (0.858~3.147)	0.547
TG(mmol/L)	2.153 (1.356~6.578)	0.000	1.567 (1.154~2.361)	0.008
TC(mmol/L)	2.339 (1.322~6.517)	0.000	1.975 (1.544~3.622)	0.019
HDL-C(mmol/L)	0.452 (0.231~0.843)	0.000	0.682 (0.255~1.353)	0.684
LDL-C(mmol/L)	2.116 (1.642~3.899)	0.000	1.966 (1.223~5.658)	0.019
rs734553				
GG				
TG	1.264 (0.663~4.529)	0.248	1.296 (0.647~4.568)	0.338
TT	2.147 (1.543~6.518)	0.039	1.987 (0.841~5.644)	0.547
rs16890979				
TT				
CC	1.985 (1.192~4.637)	0.034	1.459 (0.562~3.579)	0.667
CT	2.530 (0.642~5.373)	0.149	1.643 (0.774~6.845)	0.641
rs3733591				
TT				
CC	3.151 (0.917~5.741)	0.057	2.113 (1.536~3.951)	0.029
CT	1.957 (1.174~3.024)	0.028	1.357 (0.687~4.520)	0.357
rs10489070				
GG				
CC	2.348 (1.692~6.657)	0.029	1.981 (1.123~3.156)	0.014
CG	2.045 (0.732~5.243)	0.125	1.684 (0.671~3.428)	0.354

注:慢性肾脏疾病诊断标准参考改善全球肾脏病预后组织(Kidney Disease:Improving Global Outcomes,KDIGO)标准^[3]:肾小球滤过率<60 ml/(min·1.73 m²)≥3 个月

2.6 影响痛风石发生的二元 logistic 回归分析结果

以是否有痛风石作为因变量(有 = 2, 无 = 1), 纳入年龄、高嘌呤饮食情况、家庭史、合并慢性肾脏疾病情况、病程、抽烟情况、BMI、空腹血糖、TG、TC、HDL-C、LDL-C 以及 rs734553、rs16890979、rs3733591、rs10489070 作为自变量, 进行单因素分析。将单因素分析 $P < 0.1$ 的观察指标纳入多因素 logistic 回归分析, 结果显示慢性肾脏疾病、病程长、rs3733591(CC)、rs10489070(CC) 是痛风石发生的独立危险因素。见表 6。

表 6 影响痛风石发生的二元 logistic 回归分析结果

因 素	OR(95% CI)	P	aOR(95% CI)	P
年龄(岁)	2.658 (0.729~5.803)	0.064	1.362 (0.476~5.613)	0.398
高嘌呤饮食	2.035 (1.545~4.352)	0.000	2.317 (0.847~4.520)	0.257
家族史	3.528 (0.841~7.547)	0.053	1.940 (0.843~4.201)	0.241
慢性肾脏疾病	3.541 (2.016~6.720)	0.014	2.458 (1.673~5.667)	0.000
病程				
<5 年				
≥5 年	1.943 (1.046~5.327)	0.035	2.687 (1.842~4.672)	0.017
抽烟	2.234 (0.451~5.329)	0.235	-	-
BMI(kg/m ²)	1.955 (0.667~4.322)	0.268	-	-
空腹血糖(mmol/L)	2.312 (0.843~4.621)	0.147	-	-
TG(mmol/L)	3.219 (0.848~7.857)	0.388	-	-
TC(mmol/L)	1.582 (0.848~3.554)	0.412	-	-
HDL-C(mmol/L)	0.688 (0.216~0.983)	0.627	-	-
LDL-C(mmol/L)	3.527 (1.658~7.343)	0.013	2.145 (0.842~4.323)	0.219
rs734553				
GG				
TG	1.524 (0.513~3.541)	0.567	0.851 (0.357~2.347)	0.688
TT	2.344 (0.642~5.317)	0.331	1.232 (0.413~3.131)	0.647
rs16890979				
TT				
CC	1.624 (0.345~3.368)	0.647	1.340 (0.451~2.649)	0.428
CT	1.123 (0.447~5.206)	0.742	0.842 (0.345~3.720)	0.737
rs3733591				
TT				
CC	3.949 (1.564~6.957)	0.029	2.358 (1.114~3.221)	0.012
CT	2.340 (0.682~5.847)	0.624	1.239 (0.746~5.329)	0.517
rs10489070				
GG				
CC	3.241 (2.019~6.526)	0.031	2.115 (1.689~4.547)	0.031
CG	1.238 (0.662~3.549)	0.742	0.868 (0.368~5.327)	0.135

注:慢性肾脏疾病诊断标准参考改善全球肾脏病预后组织(Kidney Disease:Improving Global Outcomes,KDIGO)标准^[3]:肾小球滤过率<60 ml/(min·1.73 m²)≥3 个月

3 讨论

3.1 本研究为首次在我国壮族原发性痛风人群中检测 SLC2A9 基因与疾病相关的 SNPs 位点,并分析这些基因多态性的分布状况与痛风发病、UA 水平、痛风石的形成等的关联性。本研究结果显示,痛风和痛风石患者 Cr 水平显著高于对照组,二元 logistic 分析也提示慢性肾脏疾病是痛风($aOR = 3.181, 95\% CI: 2.144 \sim 5.637$)和痛风石($aOR = 2.458, 95\% CI: 1.673 \sim 5.667$)的独立危险因素,与国内外其他研究结论一致^[4,6]。24% 的痛风患者同时存在慢性肾脏疾病 3 期及以上^[4]。与无痛风的对照者相比,痛风患者发生慢性肾脏疾病 ≥ 3 期的风险增加 78%^[5]。高尿酸血症、痛风和慢性肾脏疾病之间的关联是双向的,慢性肾脏疾病是痛风的独立危险因素,而痛风也明显增加了慢性肾脏疾病的发生风险[其可能的致病因素包括高尿酸血症、慢性炎症和非甾体抗炎药(nonsteroidal antiinflammatory drugs, NSAIDs)的药物治疗等]^[6]。本研究显示,在痛风组 246 例患者中,有明确痛风石的患者 73 例,占 29.7%。与无痛风石的患者相比,有痛风石患者年龄更大,病程更长,累及关节数更多,肾结石发生率更高, TG、TC、LDL-C、Cr、BUN、UA 水平更高。这与 Lawrence Edwards 等^[7]的研究结果相似。本研究 246 例痛风患者中,有 8 例女性患者,均无痛风石出现,与男性患者相比,女性患者出现痛风石的比例似乎更低,但是因本研究中女性患者数量少,需要进一步扩大样本量确认。关于痛风石在患者中的性别差异,文献报道不多,且在不同的研究中其结果不一致。De Souza 等^[8]的研究发现,女性似乎对痛风石的发生有保护作用($OR = 0.449, 95\% CI: 0.151 \sim 1.330$)。我国青岛的一项纳入 5 693 例痛风患者的研究发现,痛风石组的男性患者更多($P = 0.039$)^[9]。考虑本研究中女性出现痛风石比例低可能是因为 8 例女性患者病程相对较短(中位病程为 2.69 年),而且本研究组中女性患者例数不多,是否确实因为性别影响痛风石形成,还是同时存在种族、饮食、炎症等因素的影响,还需要进一步的研究。

3.2 单纯高嘌呤饮食并不能导致痛风,高尿酸血症患者中只有不到 10% 的患者会发生痛风,提示遗传易感性在痛风的发生、发展过程中可能起关键作用。葡萄糖转运体 9(glucose transporter 9, GLUT9)是一种尿酸盐转运蛋白,由位于 4p15.3-p16 的 SLC2A9 基因编码,目前不少病例对照研究的结果不一致^[10-11]。本实验所选择的 SNPs 位点 rs10489070 位于基因间, rs734553 位于第 7 内含子, rs3733591、rs16890979 位于

第 8 外显子。rs3733591 变异可以使位于 GLUT9 保守结构域的第 265 位精氨酸被组氨酸替代(Arg265His), rs16890979 变异可使位于保守结构域的第 253 位的缬氨酸被异亮氨酸替代(Val253Ile),上述改变可能导致其转运尿酸的能力下降而致高尿酸血症。本研究的结果显示,rs10489070 和 rs3733591 位点携带 C 等位基因的个体发生痛风的 OR 值分别为 1.413($95\% CI: 1.009 \sim 1.980$)和 1.739($95\% CI: 1.331 \sim 2.271$),二元 logistic 分析 rs3733591(CC)($aOR = 2.113, 95\% CI: 1.536 \sim 3.951$)、rs10489070(CC)($aOR = 1.981, 95\% CI: 1.123 \sim 3.156$)是痛风发生的独立危险因素。rs3733591(CC)($aOR = 2.358, 95\% CI: 1.114 \sim 3.221$)、rs10489070(CC)($aOR = 2.115, 95\% CI: 1.689 \sim 4.547$)是痛风石发生的独立危险因素。证明了上述两个位点的多态性与我国壮族人群痛风相关。本研究未发现 rs16890979、rs734553 位点与痛风的相关性。本研究对象为广西地区壮族痛风患者人群,将本研究数据与国内其他地区的汉族人群对比,rs10489070 位点基因型及等位基因与国内李敏等^[12]的研究结果一致,但在 rs3733591 位点,本研究与李敏等^[13]的研究结果有所差异。我国闽南人群的研究未发现 rs3733591 与痛风的相关性^[14]。一项纳入 13 项研究(共 4 335 例患者和 15 300 名对照者)数据的 Meta 分析结果显示,rs3733591 等位基因 C 在所有合并人群[C vs T; $OR(95\% CI) = 1.432 (1.213 \sim 1.691)$]和亚洲合并人群[C vs T; $OR(95\% CI) = 1.583 (1.365 \sim 1.835)$]中均高于对照组,rs3733591 可能为亚洲人的易感性 SNPs^[2]。本研究显示,SLC2A9 基因 rs10489070 位点和 rs3733591 位点与痛风石的形成有关,rs16890979 和 rs734553 位点与痛风石无显著关联。国内李敏等^[13]的研究也没有发现 rs3733591 在有痛风石组与无痛风石组基因型及等位基因的分布频率存在显著差异,与本研究结果一致。痛风作为一种多基因疾病,所涉及的易感基因数量多,常由多个基因联合起作用。阴性结果的原因一方面可能本研究选择的 SNP 位点不是影响痛风石形成的主效基因;另一方面也可能是痛风石的形成还受到炎症因子、炎症细胞、病程等其他因素的影响。

综上所述,我们的研究结果表明 SLC2A9 基因的 rs10489070(CC)和 rs3733591(CC)基因型是促进痛风发生和痛风石形成的风险因素,但易感位点影响痛风发病的具体机制尚不明确,仍需要进行相关 SNPs 功能的研究。

参考文献

[1] 蒋雅琼,杨丽华,马福才.非编码 RNAs 在痛风中的研究进展

- [J]. 中国临床新医学, 2021, 14(9): 937-942.
- [2] Zhang X, Yang X, Wang M, et al. Association between SLC2A9(GLUT9) gene polymorphisms and gout susceptibility: an updated meta-analysis [J]. Rheumatol Int, 2016, 36(8): 1157-1165.
- [3] Stevens PE, Levin A, Kidney Disease: Improving Global Outcomes Chronic Kidney Disease Guideline Development Work Group Members. Evaluation and management of chronic kidney disease: synopsis of the kidney disease: improving global outcomes 2012 clinical practice guideline[J]. Ann Intern Med, 2013, 158(11): 825-830.
- [4] Roughley MJ, Belcher J, Mallen CD, et al. Gout and risk of chronic kidney disease and nephrolithiasis: meta-analysis of observational studies [J]. Arthritis Res Ther, 2015, 17(1): 90.
- [5] Roughley M, Sultan AA, Clarkson L, et al. Risk of chronic kidney disease in patients with gout and the impact of urate lowering therapy: a population-based cohort study[J]. Arthritis Res Ther, 2018, 20(1): 243.
- [6] Wang W, Bhole VM, Krishnan E. Chronic kidney disease as a risk factor for incident gout among men and women: retrospective cohort study using data from the Framingham Heart Study[J]. BMJ Open, 2015, 5(4): e006843.
- [7] Lawrence Edwards N, Singh JA, Troum O, et al. Characterization of patients with chronic refractory gout who do and do not have clinically apparent tophi and their response to pegloticase[J]. Rheumatology, 2019, 58(8): 1422-1431.
- [8] De Souza A, Fernandes V, Ferrari AJ. Female gout: clinical and laboratory features[J]. J Rheumatol, 2005, 32(11): 2186-2188.
- [9] Ma L, Sun R, Jia Z, et al. Clinical characteristics associated with subcutaneous tophi formation in Chinese gout patients: a retrospective study [J]. Clin Rheumatol, 2018, 37(5): 1359-1365.
- [10] Hollis-Moffatt JE, Gow PJ, Harrison AA, et al. The SLC2A9 non-synonymous Arg265His variant and gout: evidence for a population-specific effect on severity[J]. Arthritis Res Ther, 2011, 13(3): R85.
- [11] Wan W, Xu X, Zhao DB, et al. Polymorphisms of uric transporter proteins in the pathogenesis of gout in a Chinese Han population[J]. Genet Mol Res, 2015, 14(1): 2546-2550.
- [12] 李敏, 周京国, 青玉凤, 等. 可溶性载体 2 家族成员 9 基因的单核苷酸多态性与我国川东北地区汉族人群原发性痛风发病的相关性研究[J]. 中华风湿病学杂志, 2012, 16(4): 233-238.
- [13] 李敏, 杨静, 周京国, 等. 葡萄糖转运体 9 基因 rs3733591 (C>T) 的单核苷酸多态性与我国汉族人群原发性痛风发病的相关性研究[J]. 中华风湿病学杂志, 2014, 18(10): 655-660.
- [14] Zheng C, Yang H, Wang Q, et al. Association analysis of five SNP variants with gout in the Minnan population in China[J]. Turk J Med Sci, 2016, 46(2): 361-367.
- [收稿日期 2021-10-08][本文编辑 吕文娟 余军]

本文引用格式

霍晓聪, 黄新翔, 朱霞, 等. 广西壮族人群 SLC2A9 基因多态性位点与原发性痛风的关联性研究[J]. 中国临床新医学, 2021, 14(11): 1080-1086.