

ABCG2 基因多态性与包头地区人群痛风和高尿酸血症的相关性

薄晋魏 张智燕 白强 高娃

作者单位: 014017 内蒙古自治区包头, 包头医学院第一附属医院医学检验科

通信作者: 高娃, Email: gaowa258250@qq.com

DOI: 10.3969/j.issn.1674-7151.2022.03.009

【摘要】 目的 探讨包头地区三磷酸腺苷结合转运蛋白 G2 (ABCG2) 基因多态性与痛风及高尿酸血症的相关性, 为疾病诊断和治疗提供参考。方法 选择 2020 年 9 月 12 日—2021 年 1 月 8 日包头医学院第一附属医院收治的 160 例高尿酸血症患者和 152 例痛风患者作为研究对象, 分别纳入高尿酸血症组和痛风组, 另外选择 120 名健康体检者作为对照组。采集各组受检者静脉血标本, 使用全自动生化分析仪, 以尿酸酶-过氧化物酶比色法检测尿酸(UA), 氧化酶法测定三酰甘油(TG)、总胆固醇(TC)、血尿素氮(BUN)、肌酐(SCr), 化学修饰酶法测定高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C); 采用聚合酶链反应(PCR)进行基因检测。比较各组上述血液生化指标水平的差异, 以及 ABCG2 基因序列中各等位基因的基因型差异。结果 痛风组和高尿酸血症组的 TG、TC、UA、SCr 水平均明显高于对照组 [TG (mmol/L): 1.86 ± 0.72 、 2.18 ± 1.50 比 0.98 ± 0.42 , TC (mmol/L): 5.65 ± 1.42 、 4.84 ± 1.28 比 3.58 ± 1.18 , UA (mmol/L): 529.38 ± 142.22 、 526.33 ± 94.72 比 358.23 ± 45.83 , SCr (mmol/L): 80.21 ± 11.51 、 91.58 ± 61.70 比 73.68 ± 7.65 , 均 $P < 0.05$]。比较各组基因型分布, 结果显示对照组 ABCG2 点位的 AA、AC、CC 基因型分布频率分别为 6.7%、20.0%、73.3%, 高尿酸血症组 ABCG2 点位 AA、AC、CC 基因型分布频率分别为 20.0%、32.5%、47.5%, 痛风组 AA、AC、CC 基因型分布频率分别为 34.2%、52.6%、13.2%, 差异均有统计学意义 (均 $P < 0.05$)。结论 ABCG2 基因与痛风和高尿酸血症的发生有关, 且在两种疾病患者中基因分布有差异。

【关键词】 三磷酸腺苷结合转运蛋白 G2; 高尿酸血症; 痛风

基金项目: 包头医学院科学研究基金项目 (BYJJ-QM-201927)

Association of ABCG2 gene polymorphism with gout and hyperuricemia in Baotou population

Bo Jinwei, Zhang Zhiyan, Bai Qiang, Gao Wa. Department of Clinical Laboratory, the First Affiliated Hospital of Baotou Medical College, Baotou 014017, Inner Mongolia Autonomous Region, China

Corresponding author: Gao Wa, Email: gaowa258250@qq.com

【Abstract】 Objective To explore the relationship between gene polymorphism of adenosine triphosphate binding transporter G2 (ABCG2) and gout and hyperuricemia in Baotou area, and provide reference for disease diagnosis and treatment. **Methods** The 160 hyperuricemia patients and 152 gout patients admitted to the First Affiliated Hospital of Baotou Medical College during September 12, 2020 to January 8, 2021 were included in hyperuricemia group and gout group. Other 120 healthy subjects were selected as control group. The venous blood standard samples were collected, automatic biochemical analyzer was used to detect uric acid (UA) with uricase peroxidase colorimetry, triacylglycerol (TG), total cholesterol (TC), blood urea nitrogen (BUN) and serum creatinine (SCr) with oxidase method, high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C) with chemical finishing enzyme method, and polymerase chain reaction (PCR) was used for gene detection. The difference of above indexes and genotype of each allele in ABCG2 gene among each group were compared. **Results** The levels of TG, TC, UA and SCr in gout group and hyperuricemia group were higher than those in control group [TG (mmol/L): 1.86 ± 0.72 , 2.18 ± 1.50 vs. 0.98 ± 0.42 , TC (mmol/L): 5.65 ± 1.42 , 4.84 ± 1.28 vs. 3.58 ± 1.18 , UA (mmol/L): 529.38 ± 142.22 , 526.33 ± 94.72 vs. 358.23 ± 45.83 , SCr (mmol/L): 80.21 ± 11.51 , 91.58 ± 61.70 vs. 73.68 ± 7.65 , all $P < 0.05$]. The distribution frequencies of AA, AC, CC genotype at ABCG2 site in control group were 6.7%, 20.0%, 73.0%, the distribution frequencies of AA, AC, CC genotype at ABCG2 site in hyperuricemia group were 20.0%, 32.5%, 47.5%, the distribution frequencies of AA, AC, CC genotype in gout group were 34.2%, 52.6%, 13.2%, with statistical significance (all $P < 0.05$). **Conclusion** ABCG2 gene was associated with gout and hyperuricemia, and the distribution is different in the patients with two diseases.

【Key words】 Adenosine triphosphate binding transporter G2; Hyperuricemia; Gout

Fund Program: Scientific Research Fund of Baotou Medical College (BYJJ-QM-201927)

痛风是一种由于嘌呤类合成代谢产物增加引起的尿酸生成过多或尿酸排泄不畅导致机体反复发作的炎症疾病,表现为急慢性痛风性关节炎^[1]。痛风的发生受饮食等多种因素影响,如长期饮啤酒,吃海鲜等^[2]。近年来随着经济的发展和人民生活水平的提高,痛风患者数逐年增加,且呈年轻化。因此,该疾病的发生及影响因素受到各界学者的广泛关注。有研究显示,机体尿酸(uric acid, UA)水平的高低与痛风的发生具有相关性^[3]。UA 可对心脑血管造成损伤^[4],还被用于慢性肺源性心脏病、脑损伤的诊断及疾病发展阶段的评估^[5-6]。临床上导致 UA 水平升高及痛风的因素很多,其中基因占主要地位。三磷酸腺苷结合转运蛋白 G2(adenosine triphosphate binding transporter G2, ABCG2)是重要的 UA 转运蛋白,与 UA 的生成密切相关^[7]。目前关于 ABCG2 基因导致痛风和高尿酸血症的报道较少,且包头地区无文献报道。本研究选择来自包头市的高尿酸血症和痛风患者作为研究对象,探讨 ABCG2 基因与高尿酸血症及痛风的相关性,旨在从分子生物学角度揭示其发病机制,现将结果报告如下。

1 资料与方法

1.1 研究对象 选择 2020 年 9 月 12 日—2021 年 1 月 8 日本院已确诊的 152 例痛风患者和 160 例高尿酸血症患者作为研究对象。

1.1.1 纳入标准 符合 1977 年美国风湿病学会制定的痛风性关节炎诊断标准,UA 水平高于正常参考值范围(男性 $\geq 417 \mu\text{mol/L}$,女性 $\geq 357 \mu\text{mol/L}$);正常对照组为各指标均正常的健康志愿者。

1.1.2 排除标准 ① 年龄 < 18 岁或 > 80 岁;② 患有肾脏疾病、心血管疾病、血液系统疾病及肿瘤,合并感染性疾病、自身免疫性疾病等。

1.1.3 伦理学 本研究方案经包头医学院第一附属医院医学伦理委员会审批(审批号:20220830),所有参与者均签署知情同意书。

1.2 研究方法

1.2.1 血液生化指标检测 所有研究对象均在禁食 12 h 后,于清晨抽取肘静脉血 5 mL。其中 2 mL 置于抗凝采血管中,用于 DNA 提取,于 $-80 \text{ }^\circ\text{C}$ 冰箱保存。另外 3 mL 置于促凝管中,用于生化指标测定,2 h 内以 3 000 r/min(离心半径为 10 cm)离心 10 min 分离血清。采用全自动生化分析仪,尿酸酶-过氧化物酶比色法检测 UA,氧化酶法检测三酰甘油(triglycerides, TG)、总胆固醇(total cholesterol, TC)、

血尿素氮(blood urea nitrogen, BUN)、血肌酐(serum creatinine, SCr),化学修饰酶法测定高密度脂蛋白胆固醇(high-density lipoprotein cholesterol, HDL-C)。

1.2.2 实时荧光定量聚合酶链反应(polymerase chain reaction, PCR)检测 ABCG2 基因表达 按试剂盒说明书操作步骤提取各样本总 RNA,置于 $-80 \text{ }^\circ\text{C}$ 冰箱储存。ABCG2 和 GAPDH 基因引物及探针由辽宁长生生物技术有限公司设计合成。根据试剂盒说明书进行 PCR 定量检测,每个样本重复 3 次试验。

1.3 统计学分析 使用 SPSS 17.0 软件分析数据,计量资料符合正态分布以均数 \pm 标准差($\bar{x}\pm s$)表示,两两比较采用方差分析,检验水准为 $P<0.05$;计数资料以例(%)表示,采用 χ^2 检验。

2 结果

2.1 各组血液生化指标水平比较 痛风组 UA、TG、TC 均明显高于健康对照组,高尿酸血症组 SCr、UA、TG、TC 均明显高于健康对照组(均 $P<0.05$);高尿酸血症组与痛风组各指标比较差异均无统计学意义(均 $P>0.05$)。见表 1。

表 1 各组血液生化指标水平比较($\bar{x}\pm s$)

组别	例数(例)	TG (mmol/L)	TC (mmol/L)
健康对照组	120	0.98 \pm 0.42	3.58 \pm 1.18
痛风组	152	1.86 \pm 0.72 ^a	5.65 \pm 1.42 ^a
高尿酸血症组	160	2.18 \pm 1.50 ^a	4.84 \pm 1.28 ^a

组别	例数(例)	UA (mmol/L)	SCr (mmol/L)
健康对照组	120	358.23 \pm 45.83	73.68 \pm 7.65
痛风组	152	529.38 \pm 142.22 ^a	80.21 \pm 11.51
高尿酸血症组	160	526.33 \pm 94.72 ^a	91.58 \pm 61.70 ^a

注: TG 为三酰甘油, TC 为总胆固醇, UA 为血尿酸, SCr 为血肌酐;与健康对照组比较, ^a $P<0.05$

2.2 各组 ABCG2 基因构成比较 对照组 120 例样本中 AA 基因型 8 例, AC 基因型 24 例, CC 基因型 88 例;痛风组 152 例样本中 AA 基因型 52 例, AC 基因型 80 例, CC 基因型 20 例。对各组基因型构成进行比较,结果显示各组受检者 3 种基因型的分布频率比较差异均有统计学意义(均 $P<0.05$),表明 3 种基因型分布不同,且 ABCG2 基因与高尿酸血症和痛风的发生有一定关系。见表 2。

表 2 各组 ABCG2 基因构成比较

组别	例数(例)	基因型[例(%)]		
		AA	AC	CC
健康对照组	120	8(6.7)	24(20.0)	88(73.3)
痛风组	152	52(34.2)	80(52.6)	20(13.2)
高尿酸血症组	160	32(20.0)	52(32.5)	76(47.5)

注: ABCG2 为三磷酸腺苷结合转运蛋白 G2;各组比较均 $P<0.05$

3 讨论

痛风是一种由 UA 水平升高导致的晶体性关节炎,目前在我国的发病率约为 3%。有学者对我国痛风患者数进行统计,发现多地区的痛风患者数较之前呈增加趋势,表明痛风可能发展为影响人类健康的高危因素^[8-9]。痛风的发生与体内 UA 生成过多有直接关系,是痛风发作的主要生化基础^[10]。高尿酸血症患者较正常人群患痛风的概率更高,有研究显示,高尿酸血症和痛风可伴随冠心病及肥胖等疾病,从而加剧患者的痛苦程度甚至导致死亡。目前我国有多地区相继出现因高尿酸血症间接导致的心脑血管疾病患者,给患者家庭和社会带来很大的负担。因此,临床对痛风及高尿酸血症十分重视,已将其列为我国高发代谢性疾病之一^[11-12]。有研究表明,欧洲人群中 ABCG2、SLC2A9、SLC17A3 等基因的突变会影响 UA 水平^[13]。此外美国和日本等国家研究者也发现,ABCG2、SLC2A9 基因位点的改变会提高患痛风的概率^[14-15]。我国也有相关报道指出,在不同地区人群中检测出 ABCG2、CLNK 等基因的多态性与痛风的发生有相关性^[16-17]。

包头地处于我国内蒙古自治区西北部,由于该地区居民日常饮食中肉制品和奶制品较多,近年来痛风及高尿酸血症的发病率上升,引起重视,但具体发病原因与机制尚不清楚。因此本研究选择包头地区痛风和高尿酸血症患者为研究对象,进行分析研究,结果显示,高尿酸血症患者的空腹 TG、TC、SCr、UA 水平均明显高于对照组。痛风组除 SCr 外,其他生化指标较对照组均有不同程度升高。这一结果与临床痛风患者伴有糖及脂类代谢紊乱特征相符^[18]。本研究对健康对照组、高尿酸血症和痛风组样本进行基因型对比,结果显示,各组基因携带频率比较差异均有统计学意义,提示 UA 水平增高是影响痛风发病的高危因素,因此在日常生活中应保持健康饮食,并定期体检。同时 ABCG2 等位基因分布频率的改变可能是包头地区高尿酸血症和痛风发生的高危因素之一,但具体分子机制还有待进一步研究,后期可通过动物实验及临床标本进行深入分析探讨。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- 1 唐子猗,青玉凤. 降尿酸药物治疗高尿酸血症及痛风的现状与研究进展[J]. 中华风湿病学杂志, 2019, 23 (3): 199-204. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-7480.2019.03.013.
- 2 徐文明,蓝明兴. 266 例高尿酸血症、痛风患者饮食控制 KAP 现状调查及影响因素分析[J]. 医学理论与实践, 2021, 34 (19): 3469-

3470. DOI: 10.19381/j.issn.1001-7585.2021.19.076.
- 3 王齐,张艳春. 高尿酸血症与脑血管疾病关系的探讨[J]. 实用检验医师杂志, 2015, 7 (2): 112-114. DOI: 10.3969/j.issn.1674-7151.2015.02.012.
- 4 魏彦艳,李晓霞. 血尿酸监测在肺源性心脏病患者中的应用价值[J]. 实用检验医师杂志, 2015, 7 (2): 109-111. DOI: 10.3969/j.issn.1674-7151.2015.02.011.
- 5 林烈桔,麦朗君,陈光,等. 血清和肽素与 S100B 蛋白联合尿酸水平预测创伤性脑损伤患儿预后的价值[J]. 中华危重病急救医学, 2020, 32 (5): 590-594. DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-2020.0129-00146.
- 6 潘显阳,李曼云,李晓玲,等. 高尿酸血症与痛风患者并发肾结石的影响因素[J]. 中华临床免疫和变态反应杂志, 2020, 14 (2): 130-134. DOI: 10.3969/j.issn.1673-8705.2020.02.008.
- 7 LI Y L, HUANG H B, LIANG B, et al. Prevalence survey of hyperuricemia and its association with hypertriglyceridemia and hypertension in elderly people in Quanzhou of Fujian province [J]. Chin J Geriatr, 2013, 7 (2): 15-18. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-9026.2013.03.027.
- 8 赵文娟,刘丽君,李向红,等. 内蒙古地区成人高尿酸血症和痛风流行病学特征及其危险因素分析[J]. 应用预防医学, 2022, 28 (5): 421-425, 431.
- 9 何婧琳,杨丽萍,朱潇旭,等. “痛风关节康”对高尿酸血症和痛风性关节炎模型动物干预作用的机制研究[J]. 江苏中医药, 2022, 54 (3): 69-73. DOI: 10.19844/j.cnki.1672-397X.2022.03.023.
- 10 杨雪芳,朱昕,王苗慧,等. 基于 CiteSpace 对高尿酸血症与痛风发病机制研究的可视化分析[J]. 中国医药科学, 2022, 12 (2): 46-49.
- 11 高培阳. 急性痛风性关节炎的研究进展与临床观察小结[D]. 成都: 成都中医药大学, 2005.
- 12 STRASAK A M, KELLEHER C C, BRANT L J, et al. Serum uric acid is an independent predictor for all major forms of cardiovascular death in 28 613 elderly women: a prospective 21-year follow-up study [J]. Int J Cardiol, 2008, 125 (2): 232-239. DOI: 10.1016/j.ijcard.2007.11.094.
- 13 WOODWARD O M, KOTTGEN A, CORESH J, et al. Identification of a urate transporter, ABCG2, with a common functional polymorphism causing gout [J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2009, 106 (25): 10338-10342. DOI: 10.1073/pnas.0901249106.
- 14 URANO W, TANIGUCHI A, ANZAI N, et al. Sodium-dependent phosphate cotransporter type 1 sequence polymorphisms in male patients with gout [J]. Ann Rheum Dis, 2010, 69 (6): 1232-1234. DOI: 10.1136/ard.2008.106856.
- 15 RULE A D, de ANDRADE M, MATSUMOTO M, et al. Association between SLC2A9 transporter gene variants and uric acid phenotypes in African American and white families [J]. Rheumatology (Oxford), 2011, 50 (5): 871-878. DOI: 10.1093/rheumatology/keq425.
- 16 JIN T B, REN Y, SHI X, et al. Genetic variations in the CLNK gene and ZNF518B gene are associated with gout in case-control sample sets [J]. Rheumatol Int, 2015, 35 (7): 1141-1147. DOI: 10.1007/s00296-015-3215-3.
- 17 ZHANG X Y, GENG T T, LIU L J, et al. SLC2A9 and ZNF518B polymorphisms correlate with gout-related metabolic indices in Chinese Tibetan populations, Genetics and molecular research [J]. GMR, 2015, 14 (3): 9915-9921.
- 18 GEORGE R L, KEENAN R T. Genetics of hyperuricemia and gout: implications for the present and future [J]. Curr Rheumatol Rep, 2013, 15 (2): 309. DOI: 10.1007/s11926-012-0309-8.

(收稿日期: 2022-08-24)

(本文编辑: 郜文)