

论著·临床研究

IL-8 基因 rs4073 位点与新疆维吾尔族男性高尿酸血症患者关联性研究^{*}

张蓓¹, 陆影², 玛伊娜·卡哈尔¹, 迪丽达尔·库德热提¹, 田戈³, 宋睿睿⁴, 张晓波⁴, 杨珊珊⁵, 孙玉萍^{1△}
(新疆医科大学: 1. 基础医学院; 2. 第一附属医院; 3. 附属中医医院/新疆呼吸病重点实验室;
4. 研究生学院; 5. 第五附属医院检验科, 新疆乌鲁木齐 830011)

摘要:目的 了解新疆维吾尔族白细胞介素-8(IL-8)基因多态性与高尿酸血症的关联。方法 选择 2012 年 2 月至 2013 年 9 月新疆医科大学第一附属医院、喀什第一人民医院、吐鲁番医院、托里县人民医院体检中心进行体检的、在少数民族居住区的、20~60 岁维吾尔族男性 1 168 例作为研究对象, 其中对照组 594 例, 高尿酸血症组 574 例。进行一般体格检查、尿酸及肾功能相关指标检测, 并使用 Taqman 探针法检测白介素相关基因——IL-8 的基因多态性。高尿酸血症组为空腹血清尿酸超过 417 $\mu\text{mol/L}$ 者。结果 高尿酸血症组患者 IL-8 基因 rs4073 位点基因型分布频率、等位基因频率分布与对照组比较, 差异均有统计学意义($P<0.05$); IL-8 基因 rs4073 位点变异型基因罹患高尿酸血症的风险是野生型基因的 1.61 倍。结论 携带 IL-8 基因 rs4073 位点 TT 基因型人群罹患高尿酸血症的危险性增加。

关键词: 高尿酸血症; 白细胞介素 8; 维吾尔族; 新疆[维吾尔自治区]

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2019.10.003

中图法分类号:R589.7;R446.112

文章编号:1673-4130(2019)10-1161-04

文献标识码:A

Association study on IL-8 gene rs4073 locus and hyperuricemia in males in Xinjiang Uygur^{*}

ZHANG Bei¹, LU Ying², MAYINA · Kahaer¹, DILIDAER · Kudereti¹, TIAN Ge³,
SONG Ruirui⁴, ZHANG Xiaobo⁴, YANG Shanshan⁵, SUN Yuping^{1△}

(1. School of Basic Medicine; 2. First Affiliated Hospital; 3. Affiliated Chinese Medicine Hospital/Xinjiang Key Laboratory of Respiratory Diseases; 4. Graduate School; 5. Fifth Affiliated Hospital, Xinjiang Medical University, Urumqi, Xinjiang 830011, China)

Abstract: **Objective** To investigate the association between the polymorphism of interleukin-8 (IL-8) gene and hyperuricemia in Xinjiang Uyghurs. **Methods** A total of 1 168 Uyghur males, who took physical examination in the First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, the First Peoples' Hospital of Kashgar, Turpan Hospital and Toli County People's Hospital aged 20—60 years were selected as the study subjects in the minority residential areas. There were 594 cases in the control group and 574 cases in the hyperuricemia group. General physical examinations, uric acid and indicators related with renal function were detected. Taqman probe was used to detect IL-8 gene polymorphisms. The hyperuricemia group had fasting serum uric acid exceeding 417 $\mu\text{mol/L}$. **Results** The frequency of genotype distribution and the distribution of allele frequency of rs4073 in IL-8 gene between the hyperuricemia group and the control group were statistically significantly different ($P<0.05$). The risk of hyperuricemia of variant gene in IL-8 gene rs4073 was 1.61 times greater than that of the wild-type gene. **Conclusion** There is an increased risk of hyperuricemia among people with TT gene in IL-8 gene rs4073 locus.

Key words: hyperuricemia; interleukin-8; Uygur Nationality; Xinjiang

痛风是终生性疾病, 高尿酸血症期是痛风的前期, 只有大概 10% 的高尿酸血症患者会发展为痛风。白细胞介素-8(IL-8)作为重要的趋化因子与急性和慢

性炎症过程的起始和级联放大效应有关, 且已有研究证实, IL-8 与痛风具有显著的相关性^[1-2]。IL-8 的基因位于染色体 4q13-q21, 含 4 个外显子、3 个内含子和

^{*} 基金项目: 国家自然科学基金项目(81760169、81560153); 新疆维吾尔自治区自然科学基金项目(2017D01C234, 2019D01C218); 上海市第六人民医院/上海市糖尿病重点实验室开放课题(SHKLD-KF-1502)。

作者简介: 张蓓, 女, 副教授, 主要从事环境、基因与疾病方向的研究。△ 通信作者, E-mail: 544481723@qq.com。

本文引用格式: 张蓓, 陆影, 玛伊娜·卡哈尔, 等. IL-8 基因 rs4073 位点与新疆维吾尔族男性高尿酸血症患者关联性研究[J]. 国际检验医学杂志, 2019, 40(10): 1161-1164.

1 个近侧启动区^[3]。有研究表明,rs4073 位点与 IL-8 的转录水平有关^[4-8]。新疆是多民族聚居地区,不同的民族有其不同的遗传背景,然而迄今为止,尚没有研究对新疆维吾尔族高尿酸血症与白介素基因多态性之间的关系进行探讨,本研究对维吾尔族 IL-8 基因 rs4073 位点的基因多态性进行了检测,并分析了与高尿酸血症的关系,旨在探索高尿酸血症患者急性痛风发作可能的遗传标记物,为今后高尿酸血症患者发展为痛风起到预警作用,并提供科学依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2012 年 2 月至 2013 年 9 月新疆医科大学第一附属医院、喀什第一人民医院、吐鲁番医院、托里县人民医院体检中心进行体检的维吾尔族男性 1 168 例作为研究对象,年龄 20~60 岁,3 代直系血亲在采样地区稳定居住 20 年以上,相互之间无血缘关系,其中健康维吾尔族男性 594 例(对照组),高尿酸血症维吾尔族男性 574 例(高尿酸血症组)。要求所有研究对象自愿参加,并知情同意。高尿酸血症诊断标准和相关定义^[9]:空腹血清尿酸(SUA)超过 417 μmol/L。排除标准:(1)任何可导致核酸代谢亢进的血液系统疾病,肿瘤放、化疗后及药物所致的尿酸升高的患者;(2)因嘌呤代谢酶导致的尿酸代谢缺陷,检测尿液中的尿酸与肌酐比值等指标;(3)近期服用过易引起血尿酸水平上升的药物(阿司匹林、噻嗪类利尿剂、吡嗪酰胺类药物等)的患者。

1.2 主要仪器与试剂 实时荧光定量 PCR 仪(美国伯乐 BIO-RAD CFX96 touch)、核酸自动提取仪(北京百泰克生物有限公司)等。

1.3 方法 采集研究对象清晨空腹静脉血 5 mL,其中 2 mL 置于无菌乙二胺四乙酸抗凝采血管中用于 DNA 的提取,分装在 2 mL 的 EP 管中并置于-80 ℃冰箱保存备用。另外 3 mL 置于另一促凝管中用于生化指标的测定。Taqman 探针和引物由生命技术公司合成。探针和引物合成及实时荧光定量 PCR 引物序列上游引物:5' TTATCTAGAAATAAAAAAG-CATACA3',下游引物:5' TTGATAATTTCAC-CAAATTGTGGAGC3',长度 312 bp。均由美国 Invitrogen 公司合成。实时荧光定量 PCR 反应体系:DNA 样品为 1 μL,Taqman 探针为 1 μL,PCRmix 为 5 μL,无 DNase 水 3 μL,10 μL 的终体积。反应循环

体系:95 ℃、3 min,95 ℃、15 s,60 ℃、1 min,40 个循环。

1.4 统计学处理 采用 SPSS17.0 统计软件对数据进行分析,进行常规的正态性检验及方差齐性检验,不符合正态性检验的正态分布的原始数据经函数转换为符合正态性分布后再进行后续的分析比较,正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 *t* 检验及方差分析;计数资料以率(%)表示,组间比较采用 χ^2 检验;运用 logistic 回归模型分析尿酸与肾功能的相关性,采用比值比(OR)和 95%可信区间(95%CI)描述其相关性。以 *P*<0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 IL-8 基因 rs4073 位点的 Hardy-Weinberg 检验 利用拟和优度 χ^2 检验分析对照组基因型频数分布,SNPs 位点基因型的频数分布均符合 Hardy-Weinberg 平衡定律(*P*>0.05),说明所选用的样本具有群体代表性,均可用来作为遗传标记分析 IL-8 基因与高尿酸血症的关系。见表 1。

表 1 IL-8 基因 rs4073 位点 Hardy-Weinberg 遗传平衡定律检测(*n*=594)

基因型	实际值	预测理论值	χ^2	<i>P</i>	等位基因	频率
AA	160	161	0.043	0.835	A	0.52
AT	299	296			T	0.48
TT	135	136				

2.2 IL-8 基因 rs4073 位点基因型与尿酸的关系 对照组该位点各基因型比较,差异无统计学意义(*P*>0.05),高尿酸血症组该位点各基因型 TT>AA>AT,差异有统计学意义(*P*<0.05)。见表 2。

2.3 两组研究对象 IL-8 基因 rs4073 位点分布频率比较 高尿酸血症组与对照组该位点 AT 基因频率均最高,对照组 AA 型次之,TT 型最低,高尿酸血症组则 TT 型次之,AA 型最低,两组研究对象基因型频率比较差异有统计学意义(*P*<0.05);与野生型 AA 比较,TT 基因型具有最高的高尿酸血症发病风险(*OR*=1.61),AT 基因型则具有保护性(*OR*=0.814)。两组研究对象等位基因频率比较,差异有统计学意义(*P*<0.05);A 等位基因较 T 等位基因具有较高的高尿酸血症发病危险(*OR*=1.309)。见表 3。

表 2 IL-8 基因 rs4073 位点基因型与尿酸的关系

组别	<i>n</i>	SUA(μmol/L)	基因型($\bar{x} \pm s$)			<i>F</i>	<i>P</i>
			AA	AT	TT		
对照组	594	≤417	294.42±70.402	287.91±67.647	295.34±70.278	0.756	0.470
高尿酸血症组	574	>417	495.09±88.064	488.87±72.560	510.75±100.540	3.463	0.032

2.4 IL-8 基因 rs4073 位点基因型相关性分析 将 logistic 回归模型分析结果中的危险因素作为协变量,

进行基因模型分析做引入协变量前后对比,结果显示,协变量调整后 IL-8 基因 rs4073 位点的相加模型 TT 基因型,隐性模型 TT 基因型较 AA 基因型患高

尿酸血症的风险增高($OR=1.610、1.832,95\%CI:1.178\sim2.200、1.416\sim2.370,P<0.05$)。见表 4。

表 3 两组研究对象 IL-8 基因 rs4073 位点分布频率比较

基因型/等位基因型	<i>n</i>	对照组[<i>n</i> (%)]	<i>n</i>	高尿酸血症组[<i>n</i> (%)]	<i>OR</i>	95% <i>CI</i>	<i>P</i>
AA	160	160(26.9)	148	148(25.8)	1		0.001
AT	299	299(50.3)	225	225(39.2)	0.814	1.013~1.779	
TT	135	135(22.7)	201	201(35.0)	1.610	1.178~2.200	
A	309	619(52.1)	260	521(45.3)	1		0.001
T	285	569(47.9)	314	627(54.7)	1.309	1.113~1.540	

表 4 基因型相关性分析

基因型	相加模型			显性模型			隐性模型		
	<i>P</i>	<i>OR</i>	95% <i>CI</i>	<i>P</i>	<i>OR</i>	95% <i>CI</i>	<i>P</i>	<i>OR</i>	95% <i>CI</i>
AA		1							
AT	0.152	0.814	0.614~1.079						
TT	0.003	1.610	1.178~2.200	0.655	1.061	0.818~1.377	0.000	1.832	1.416~2.370

3 讨 论

高尿酸血症是痛风的前期,外界因素可诱发急性痛风性关节炎的发生。在欧美等西方发达国家,男性平均有 1%~2% 的人受到痛风的影响^[9]。美国成年人高尿酸血症和痛风患病率分别达 21%、3.9%^[10]。相关数据显示,在我国,高尿酸血症和痛风患病率也呈现上升趋势。20 世纪 80 年代痛风还属少见疾病,而 2006 年对山东省沿海城市(青岛、烟台、威海、日照、东营)的调查发现,该区域 20 岁以上居民有 13.19% 的人血尿酸升高,1.14% 被确诊为痛风患者^[11]。其他沿海及内陆一些城市也发现,成年人高尿酸血症及痛风患病率呈类似的上升趋势。除饮食结构和生活习惯外,基因因素也在高尿酸血症和痛风的病理机制中具有重要作用。炎症细胞因子具有多种生物学效应,是一类主要由免疫系统细胞生成的内源性多肽,亦可介导多种免疫反应。

本研究结果显示,维吾尔族高尿酸血症组患者 IL-8 基因 rs4073 位点各基因型 TT>AA>AT,差异有统计学意义($P<0.05$)。IL-8 基因 rs4073 位点显示,突变型基因罹患高尿酸血症的风险大于野生型。T 等位基因携带者罹患高尿酸血症的危险是携带 A 等位基因的 1.309 倍。从生化指标和基因频率分布可见,TT 基因型尿酸值高于其他基因型,由此推测,T 基因突变是维吾尔族高尿酸血症的发病风险基因型。

IL-8 作为一种重要的致炎性细胞因子,属嗜中性粒细胞因子,具有对嗜中性粒细胞的趋化和激活作用,进而调节免疫炎性反应。IL-8 属调节炎症的介

质,在抗感染、炎症和免疫过程具有重要的调节作用,与多种炎症性疾病的发生、发展存在紧密联系^[12-15]。本研究结果显示,IL-8 基因 rs4073 位点的突变与尿酸值的增高和高尿酸血症的发病风险具有密切的关系,推测该位点与由高尿酸血症发展为痛风也具有密切的关系。

总之,高尿酸血症是一种多基因疾病,其可诱发急性痛风性关节炎。高尿酸血症期患者无明显临床症状,而一旦发展为痛风性关节炎便是终身疾病,急性发作期患者疼痛难忍,因此,筛查炎症相关因子——IL-8 rs 基因 4073 位点的基因多态性,找到高尿酸血症发展为痛风的遗传标志物,对今后可能发展为痛风的高尿酸血症患者具有一定的预警和预防作用,因此,可在不同地域人群中进行类似研究,以消除地域偏倚,以便发现高尿酸血症发展为痛风的遗传标志物是势在必行的。

4 结 论

维吾尔族高尿酸血症组 IL-8 基因 rs4073 位点基因型分布频率与对照组比较,差异有统计学意义($P<0.05$),携带 IL-8 基因 rs4073 位点 TT 基因型人群罹患高尿酸血症的危险性增加,IL-8rs 基因 4073 位点的基因多态性可作为高尿酸血症患者遗传标记物在不同地域人群中进行进一步研究。

参考文献

[1] 兰宇斌,周红星. 痛风性关节炎患者血清中嘌呤能受体和痛风相关炎症因子水平的表达及相关性研究[J]. 中国卫生工程学,2017,16(4):524-525.

- [2] 王诗源,刘巍,李大可,等.清热化浊降酸方对急性痛风性关节炎患者血清 IL-1 β 、IL-6、IL-8 水平的影响[J]. 山东医药,2018,58(2):93-95.
- [3] WANG N,ZHOU R,WANG C,et al. -251 T/A polymorphism of the interleukin-8 gene and cancer risk:a HuGE review and meta-analysis based on 42 case-control studies [J]. Mol Biol Rep,2012,39(3):2831-2841.
- [4] 庞学丰,王思超,蒙宇华,等.止痛祛风汤对急性痛风性关节炎大鼠血清 IL-6、IL-8 的影响[J]. 风湿病与关节炎,2017,6(5):8-10.
- [5] HACHICA M,ATTACHE P H,MCCOLL S R. Inflammatory micro crystals differentially regulate the secretion of macrophage inflammatory protein and IL-8 by human neutrophils:A possible mechanism of neutrophilic recruitment to sites of inflammation in synovitis[J]. J Exp Med,1995,182:2019-2025.
- [6] FUJIWARA Y,ARAKAWA T,FUKUDA T,et al. Interleukin-8 stimulates leukocyte migration across a monolayer of cultured rabbit TNF- α , IL-18, IL-8, and IL-1Ra in monosodium urate crystal-induced rabbit arthritis[J]. Lab Invest,1998,78(5):559-569.
- [7] OLIVO-DIAZ A,ROMERO-VALDOVINOS M,GUDINO-RAMIREZ A,et al. Findings related to IL-8 and IL-10 gene polymorphisms in a Mexican patient population with irritable bowel syndrome infected with Blastocystis [J]. Parasitol Res,2012,111(1):487-491.
- [8] 曹跃朋,谢克琴,马武开,等. 痛风性关节炎致炎细胞因子与中医证型的相关性研究[J]. 贵阳中医学院学报,2018,40(1):55-59.
- [9] SMITH E,DÍAZ-TOMÉ C,PEREZ-RUIZ F,et al. Epidemiology of gout:an update[J]. Best Pract Res Clin Rheumatol,2010,24(6):811-827.
- [10] MALIAVSKAIA S I,LEBEDEV A V,TERNOVSKAIA V A. Chronic asymptomatic hyperuricemia as a marker of atherogenic risk in children [J]. Kardiologiia,2007,47(3):62-66.
- [11] SIMÃO A N,DICHI J B,BARBOSA D S,et al. Influence of uric acid and gamma-glutamyltransferase on total antioxidant capacity in patients with metabolic syndrome[J]. Nutrition,2008,24(7/8):675-681210.
- [12] TAKAHASHI A,DE DNDRES M C,HASHIMO T K,et al. Epigenetic regulation of interleukin-8,an inflammatory chemokine,in osteoarthritis[J]. Osteoarthritis Cartilage,2015,23(11):1946-1954.
- [13] HAN Q,BING W,DI Y,et al. Ginsenoside screening with a microfluidic chip attenuates gouty arthritis through inactivating NF- κ B signaling in macrophages and protecting endothelial cells[J]. Cell Death Dis,2016,7(9):e2350.
- [14] JHANG J J,LU C C,YEN G C. Epigallocatechin gallate inhibits urate crystals-induced peritoneal inflammation in C57BL/6 mice[J]. Mol Nutr Food Res,2016,60(10):2297-2303.
- [15] ZENG M,DANG W,CHEN B,et al. IL-37 inhibits the production of pro-inflammatory cytokines in MSU crystal-induced inflammatory response[J]. Clin Rheumatol,2015,35(9):2251-2258.

(收稿日期:2018-10-12 修回日期:2019-01-11)

(上接第 1160 页)

- contributes to breast tumorigenesis by promoting proliferation and epithelial-to-mesenchymal transition [J]. J Hematol Oncol,2019,12(1):19.
- [23] THIERY J P,ACLOQUE H,HUANG R Y,et al. Epithelial-mesenchymal transitions in development and disease [J]. Cell,2009,139(5):871-890.
- [24] HAMSA T P,KUTTAN G. Berberine inhibits pulmonary metastasis through down-regulation of MMP in metastatic B16F-10 melanoma cells [J]. Phytother Res,2012,26(4):568-578.
- [25] DAB H,HACHANI R,HODROJ W,et al. Interaction between sympathetic nervous system and renin angiotensin system on MMPs expression in juvenile rat aorta [J]. Gen Physiol Biophys,2011,30(3):271-277.
- [26] SALADI S V,KEENEN B,MARATHE H G,et al. Modulation of extracellular matrix/adhesion molecule expression by BRG1 is associated with increased melanoma invasiveness [J]. Mol Cancer,2010,9:280.
- [27] MING Y,CHEN Z,CHEN L,et al. Ginsenoside compound K attenuates metastatic growth of hepatocellular carcinoma,which is associated with the translocation of nuclear factor-kappaB p65 and reduction of matrix metalloproteinase-2/9 [J]. Planta Med,2011,77(5):428-433.
- [28] PLANAGUMÀ J,LILJESTRÖM M,ALAMEDA F,et al. Matrix metalloproteinase-2 and matrix metalloproteinase-9 codistribute with transcription factors RUNX1/AML1 and ETV5/ERM at the invasive front of endometrial and ovarian carcinoma [J]. Hum Pathol,2011,42(1):57-67.
- [29] LI B H,YUAN L. Inhibitory effects of capsaicin on migration and invasion of breast cancer MDA-MB-231 cells and its mechanism[J]. Sheng Li Xue Bao,2017,69(2):183-188.
- [30] ZHENG Y,MIU Y,YANG X,et al. CCR7 Mediates TGF-beta1-Induced Human Malignant Glioma Invasion, Migration, and Epithelial-Mesenchymal Transition by Activating MMP2/9 Through the Nuclear Factor KappaB Signaling Pathway [J]. DNA Cell Biol,2017,36(10):853-861.

(收稿日期:2018-12-10 修回日期:2019-02-28)