

血尿酸水平的影响因素及与 SLC2A9 基因多态性的关系*

何雪琴,任燕妮,王宏保[△],李 微,周 坛,王海燕

(同济大学附属杨浦医院心内科,上海 200090)

摘 要:**目的** 探讨血尿酸(UA)水平的影响因素及与 SLC2A9 基因多态性的关系。**方法** 选取上海市杨浦区中心医院健康体检中心接受体检的 2 000 例体检人群,检测血压、血糖、血脂等生化指标,并检测分析 SLC2A9 基因单核苷酸多态性(SNP)位点 rs2241480。按照 UA 水平分为高 UA 组 217 例,中 UA 组 1 705 例,低 UA 组 78 例,比较各组生化指标及 SLC2A9 基因分型,分析 UA 与 SLC2A9 基因多态性的关系。**结果** 体检人群中高尿酸血症(HUA)患病率为 10.85%,男性 HUA 患病率为 12.92%,显著高于女性(8.48%),差异有统计学意义($P<0.05$)。随着 UA 水平的增高,体质量指数(BMI)、收缩压(SBP)、舒张压(DBP)、空腹血糖(FBG)、总胆固醇(TC)、三酰甘油(TG)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、血尿素氮(BUN)、肌酐(Cr)明显升高,高密度脂蛋白(HDL-C)明显降低,差异有统计学意义($P<0.05$)。不同 UA 水平的体检者 rs2241480 位点基因的分型比较,差异有统计学意义($P<0.05$)。男性($OR=1.99$)、BMI($OR=3.01$)、SBP($OR=3.77$)是 HUA 的独立危险因素,HDL-C($OR=0.27$)、rs2241480 位点基因分型(CC, $OR=0.41$)则是保护因素($P<0.05$)。**结论** 血压、血脂等传统心血管危险因素均是血 UA 水平的独立危险因素,SLC2A9 基因多态性与 HUA 的发生可能存在一定相关性。

关键词:尿酸; 高尿酸血症; SLC2A9; 基因多态性

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2019.16.001

中图法分类号:R589.7

文章编号:1673-4130(2019)16-1921-04

文献标识码:A

Influencing factors of serum uric acid level and its relationship with SLC2A9 gene polymorphism*

HE Xueqin,REN Yanni,WANG Hongbao[△],LI Wei,ZHOU Tan,WANG Haiyan

(Department of Cardiology,Yangpu Hospital Affiliated to Tongji University,Shanghai 200090,China)

Abstract: Objective To explore the influencing factors of serum uric acid (UA) level and its relationship with SLC2A9 gene polymorphism. **Methods** A total of 2 000 people in the health examination center of Yangpu District Central Hospital were selected to examine their blood pressure, blood sugar, blood lipid and other biochemical indicators. The single nucleotide polymorphism (SNP) locus rs2241480 of SLC2A9 gene was detected and analyzed. According to UA level, UA was divided into high UA group ($n=217$), middle UA group ($n=1 705$) and low UA group ($n=78$). The biochemical indexes and SLC2A9 genotype of each group were compared, and the relationship between UA and SLC2A9 gene polymorphism was analyzed. **Results** The prevalence of hyperuricemia (HUA) was 10.85% in physical examination population, 12.92% in males, which was significantly higher than 8.48% in females ($P<0.05$). With the increase of UA level, body mass index (BMI), systolic blood pressure (SBP), diastolic blood pressure (DBP), fasting blood glucose (FBG), total cholesterol (TC), triglyceride (TG), low density lipoprotein cholesterol (LDL-C), blood urea nitrogen (BUN), creatinine (Cr) increased significantly, and high density lipoprotein (HDL-C) increased significantly. There was a significant decrease, with statistical significance ($P<0.05$). The genotyping of rs2241480 locus in different UA levels showed significant difference ($P<0.05$). Male ($OR=1.99$), BMI ($OR=3.01$), SBP ($OR=3.77$) were independent risk factors for HUA, while HDL-C ($OR=0.27$) and rs2241480 locus genotype (CC, $OR=0.41$) were protective factors ($P<0.05$). **Conclusion** Traditional cardiovascular risk factors such as blood pressure and lipid are independent risk factors for UA level. SLC2A9 gene polymorphism may be associated with the occurrence of HUA.

* 基金项目:国家自然科学基金项目(81541007);上海市科委自然科学基金项目(14ZR1438300)。

作者简介:何雪琴,女,主治医师,主要从事心血管疾病方面的研究。 [△] 通信作者,E-mail:wanghongbao@tongji.edu.cn。

本文引用格式:何雪琴,任燕妮,王宏保,等.血尿酸水平的影响因素及与 SLC2A9 基因多态性的关系[J].国际检验医学杂志,2019,40(16):1921-1924.

Key words: uric acid; hyperuricemia; SLC2A9; gene polymorphism

随着生活水平的不断提高,高尿酸血症(HUA)的发生率呈明显上升趋势,患病率为3%~10%,其中20%可发展为痛风,同时研究发现HUA是心血管疾病的独立危险因素^[1]。近年来,越来越多的研究表明血尿酸(UA)水平受遗传因素的影响^[2]。SLC2A9基因作为一种最有效的UA转运体,可编码人葡萄糖转运蛋白9(GLUT9),对维持UA水平的稳定具有重要作用。SLC2A9基因多态性的研究愈发引起关注,现已在不同民族、不同人群中发现其与血UA水平及痛风密切相关,全基因组关联分析(GWAS)发现SLC2A9基因是影响体内血UA水平的关键基因^[3-4]。本研究通过调查体检人群HUA的患病情况,探寻导致血UA水平变化的影响因素,分析UA与SLC2A9基因多态性的关系,以期为HUA的发生、发展提供病因线索,为基因筛查提供理论依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取2018年6—10月在上海市杨浦区中心医院健康体检中心接受体检的人群共2 000例。纳入标准:上海市杨浦区常住居民;年龄20~60岁,各项检测指标及资料完整。排除标准:严重肝肾功 能不全、恶性肿瘤、甲状腺功能异常、自身免疫性疾病,以及正在服用利尿剂等影响UA药物的人群。其中男1 068例,女932例,年龄20~60岁,平均(39.2±5.7)岁。

1.2 方法

1.2.1 健康检查 由健康体检中心专职医师和护士测量身高、体质量、腰围、臀围、血压;抽取空腹肘正中静脉血3 mL,采用贝克曼AU480全自动生化分析仪及其配套试剂盒检测空腹血糖(FBG)、血清总胆固醇(TC)、三酰甘油(TG)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、肌酐(SCr)、尿素氮(BUN)、UA等。另抽取3 mL肘正中静脉血,放置于乙二胺四乙酸(EDTA)抗凝管保存在-18℃的冰箱内备用(用于检测基因多态性)。

1.2.2 基因多态性检测 对备用的3 mL静脉血提取DNA,采用改良PCR技术进行基因扩增。使用Sequenom MassARRAY Assay Design 3.0 Software设计SLC2A9基因单核苷酸多态性(SNP)位点rs2241480的引物。上游引物:5'-ACG TTG GAT GCC ACT ACC TTC TCC CAT CAC-3',下游引物5'-ACG TTG GAT GAA TGA GGG GCT ATA AGT CGG -3'。PCR反应条件:95℃预变性5 min,95℃变性30 s,60℃退火30 s,72℃延伸30 s,共进行40个循环;最后72℃延伸5 min。委托专业测序公司进行引物合成,并将经琼脂糖凝胶纯化回收的PCR产物进行基因多态性进行检测。

1.3 诊断标准和相关定义

1.3.1 高血压 收缩压≥140 mm Hg(1 mm Hg=

0.133 3 Kpa)和(或)舒张压≥90 mm Hg或血压虽<140/90 mm Hg,既往有高血压史,目前正在服用抗高血压药。

1.3.2 糖尿病 FBG≥7.0 mmol/L或正在接受降糖药物治疗。

1.3.3 血脂异常 TC≥5.7 mmol/L或LDL-C≥3.6 mmol/L或HDL-C≤1.0 mmol/L或TG≥1.7 mmol/L。

1.3.4 HUA 正常嘌呤饮食状态下非同日2次空腹血UA水平男性>420 μmol/L或女性>357 μmol/L^[5]。

1.3.5 超重和肥胖 计算体质量指数(BMI),BMI=体质量(kg)/身高²(m²),BMI 24.0~27.9 kg/m²为超重,≥28.0 kg/m²为肥胖。

1.4 分组 根据血UA水平^[6],将体检人群分为3组,高UA组(男性>420 μmol/L或女性>357 μmol/L)217例,低UA组(<119 μmol/L)78例,介于高、低UA组之间的纳入中UA组1 705例。

1.5 统计学处理 采用SPSS20.0软件进行统计分析。定量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用单因素方差分析;定性资料以百分率(%)表示,组间比较采用 χ^2 检验或秩和检验;多因素分析采用多因素logistic回归模型筛选UA水平与心血管危险因素、SLC2A9基因的相关性,以P<0.05为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 不同性别、年龄的HUA的患病情况 在2 000例体检对象中,共217例检出HUA,患病率为10.85%。男性HUA患病率显著高于女性,差异有统计学意义(P<0.05)。不同年龄的HUA患病率比较,差异无统计学意义(P>0.05)。见表1。

表1 不同性别、年龄的HUA的患病情况

指标	组别	n	HUA(n)	患病率(%)	χ^2	P
年龄	<30岁	1 244	145	11.66	2.34	0.310
	30~39岁	436	40	9.17		
	40~60岁	320	32	10.00		
性别	男	1 068	138	12.92	10.17	0.001
	女	932	79	8.48		

2.2 不同UA水平的体检者临床相关指标及SLC2A9基因多态性比较 随着UA水平的增高,BMI、SBP、DBP、FBG、TC、TG、LDL-C、BUN、Cr明显升高,HDL-C明显降低,差异有统计学意义(P<0.05)。不同UA水平的体检者rs2241480位点基因的分型比较,差异有统计学意义(P<0.05)。见表2。

2.3 HUA影响因素分析 以是否患HUA(HUA=1,非HUA=0)为因变量,将性别(男=1,女=0)、BMI、SBP、DBP、FBG、TC、TG、LDL-C、HDL-C、

BUN、Cr、rs2241480 位点基因分型(CC=0,CT=1、TT=2)作为自变量引入模型进行多因素 logistics 回归分析。结果显示,男性、BMI、SBP 是 HUA 的独立

危险因素,HDL-C、rs2241480 位点基因分型(CC)则是保护因素,差异均有统计学意义($P<0.05$)。见表 3。

表 2 不同 UA 水平的体检者临床相关指标及 SLC2A9 基因多态性比较($\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	BMI(kg/m ²)	SBP(mm Hg)	DBP(mm Hg)	FBG(mmol/L)	TC(mmol/L)	TG(mmol/L)
低 UA 组	78	22.18±3.28	124.93±20.41	78.22±9.16	5.23±0.78	4.82±0.84	1.07±0.48
中 UA 组	705	23.19±3.44	125.93±17.41	82.35±10.15	5.44±0.74	5.02±0.92	1.14±0.41
高 UA 组	217	24.57±3.50	132.24±18.55	85.35±10.15	5.55±0.81	5.10±0.76	1.33±0.45
<i>F/χ²</i>		53.87	31.41	18.96	14.83	8.27	51.98
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

续表 2 不同 UA 水平的体检者临床相关指标及 SLC2A9 基因多态性比较($\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	HDL-C(mmol/L)	LDL-C(mmol/L)	BUN(mmol/L)	Cr(μmol/L)	rs2241480 位点基因		
						CC	CT	TT
低 UA 组	78	1.20±0.33	2.78±0.55	6.64±0.65	68.43±8.94	15	45	28
中 UA 组	1 705	1.19±0.25	2.81±0.60	7.09±0.58	70.61±10.02	374	736	585
高 UA 组	217	1.15±0.27	3.01±0.73	7.28±0.68	73.60±11.54	62	85	70
<i>F/χ²</i>		5.69	23.31	88.04	20.14	—	50.18	—
<i>P</i>		0.003	<0.001	<0.001	<0.001	—	<0.001	—

注:—表示无数据

表 3 HUA 影响因素的 logistics 回归分析

变量	β	<i>SE</i>	<i>Wald</i>	<i>OR</i>	95% <i>CI</i>	<i>P</i>
性别	0.686	0.035	56.21	1.99	1.65~2.38	0.002
BMI	1.102	0.012	27.54	3.01	1.99~4.54	0.001
SBP	1.327	0.118	48.37	3.77	2.93~5.48	<0.001
HDL-C	-1.302	0.218	7.69	0.27	0.13~0.48	0.008
rs2241480 位点基因分型(CC)	-1.239	0.211	6.26	0.41	0.22~0.62	0.009

3 讨 论

长期以来,HUA 一直被视为与心血管疾病密切相关。本组体检人群中,HUA 总患病率为10.85%,接近全国平均水平,男性 HUA 检出率为12.92%,显著高于女性 8.48%,与陈涛等^[7]研究结果基本一致,其主要的原因在于性激素水平及饮食习惯的差异,雌激素可促进女性血 UA 的排泄,降低血 UA 水平^[8]。此外,本研究显示高 UA 人群中 SBP、DBP、FBG、TG、TC、LDL-C 均明显升高,而 HDL-C 则出现下降,表明 HUA 患者存在明显的血压升高、血糖与血脂代谢紊乱,随着 UA 水平的增高,罹患心血管疾病、代谢综合征的风险必将随之升高,应引起足够重视。多因素 logistics 回归分析进一步证实,SBP 是 HUA 的独立危险因素,HDL-C 则是保护因素($P<0.05$)。因此,应加强对该地区人群的健康宣教及促进健康素养,倡导低嘌呤、低脂膳食的健康生活方式,从而减少心血管事件的发生。目前,多数研究集中于 HUA 对心血管疾病的危害,但关于低 UA 对机体的影响关注较少,以往被视为是没有临床意义的生化异常。但近

年来研究发现,低尿酸血症提示机体存在肾小管疾病或其他疾病,可诱发肾衰竭等并发症^[9]。MATSUO 等^[10]研究显示,SLC2A9 基因突变造成肾性低尿酸血症,可能与 GLUT9 功能缺陷引起重吸收功能下降有关。DINOUE 等^[11]对存在严重遗传性低尿酸血症的家庭研究后发现,SLC2A9 上 L75R 基因突变将对 UA 的正常重吸收造成严重影响。

大量研究已证实 HUA 的发病是环境、遗传因素共同作用的结果,其中后者对 HUA 与痛风的发生的影响占 40%~70%,提示遗传因素在 UA 的合成、排泄、重吸收过程中扮演着重要角色,但其分子机制与遗传模式至今尚不明确^[12-13]。近年来,HUA、痛风相关易感基因位点的研究一直是国内外研究的热点,相关报道认为 HUA 与多种基因不同位点的多态性有关,且 GWAS 已锁定的血 UA 水平变异相关易感基因位点仅解释约 7%的 UA 变异,其中 SLC2A9 基因 SNP 与血 UA 水平密切相关^[14]。有研究表明,SLC2A9 基因对 UA 水平增高及诱发痛风具有潜在影响,女性高达 5.3%~6.0%、男性占 1.2%~2.4%,

是目前影响力最大的易感基因位点^[15]。

本文重点探讨 SLC2A9 基因 rs2241480 位点多态性与 HUA 的相关性。结果发现,随着 UA 水平的升高,rs2241480 位点 CC 基因型比例明显增加,与张翻弟等^[16]研究结果一致,说明 rs2241480 基因位点与 UA 水平存在一定相关性。YANG 等^[17]报道称,携带 TT+CT 基因型人群发生 HUA 的风险约为 CC 基因型的 2.5 倍。另有研究指出,SLC2A9 基因能够促进 UA 从肾小管近曲小管上皮细胞向体外,从而发挥对血 UA 的直接调节作用^[18]。在排除心血管疾病危险因素之后,多因素 logistics 回归分析显示,rs2241480 位点 CC 基因型是 HUA 的保护因素($P<0.05$),说明 SLC2A9 基因 SNP 标志可作为潜在 HUA 的分子标志物。另有其他位点的多态性研究也得到类似结论,认为携带 rs734553 TT 基因型人群心血管事件的发生率是其他基因型的 2 倍以上($HR=2.04$)^[19]。由此可见,SLC2A9 基因多态性位点在升高血 UA 的基础上,还可导致心血管事件的风险增加。

4 结 论

血压、血脂等传统心血管危险因素均是血 UA 水平的独立危险因素,SLC2A9 基因多态性与 HUA 的发生可能存在一定相关性,但研究仍处于起步阶段,与 UA 相关基因的单核苷酸多态性与心血管疾病的研究仍处于初步阶段,多态性位点是如何影响 UA 水平仍需深入研究,从而为心血管疾病的早期防治开辟新的途径。

参考文献

[1] LEIBA A, VINKER S, DINOUR D, et al. Uric acid levels within the normal range predict increased risk of hypertension: a cohort study[J]. J Am Soc Hypertens, 2015, 9(8): 600-609.

[2] MALLAMACI F, TESTA A, LEONARDIS D, et al. A genetic marker of uric acid level, carotid atherosclerosis, and arterial stiffness: a family-based study[J]. Am J Kidney Dis, 2015, 65(2): 294-302.

[3] LI C G, CHU N, WANG B B, et al. Polymorphisms in the presumptive promoter region of the SLC2A9 gene are associated with gout in a Chinese male population[J]. PLoS One, 2012, 7(2): e24561.

[4] MALLAMACI F, TESTA A, LEONARDIS D A, et al. A polymorphism in the major gene regulating serum uric acid associates with clinic SBP and the white-coat effect in a family-based study[J]. J Hypertens, 2014, 32(8): 1621-1628.

[5] 何青. 高尿酸血症[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2013.

[6] 费戈, 杨旭光, 赵志刚. 探寻尿酸与心血管风险的关系[J]. 糖尿病天地, 2009, 3(8): 339-346.

[7] 陈涛, 李卫, 王杨, 等. 高尿酸血症的患病情况及相关因素分析[J/CD]. 中华临床医师杂志(电子版), 2012, 6(13):

49-52.

[8] STACK A G, HANLEY A, CASSERLY L F, et al. Independent and conjoint associations of gout and hyperuricaemia with total and cardiovascular mortality[J]. QJM, 2013, 106(7): 647-658.

[9] 尹逸丛, 吴洁, 禹松林, 等. 北京协和医院低尿酸血症患病率情况调查[J]. 中华检验医学杂志, 2018, 41(3): 237-241.

[10] MATSUO H, CHIBA T, NAGAMORI S, et al. Mutations in glucose transporter 9 gene SLC2A9 cause renal hypouricemia[J]. Am J Hum Genet, 2008, 83(6): 744-751.

[11] DINOUR D, GRAY N K, CAMPBELL S, et al. Homozygous SLC2A9 mutations cause severe renal hypouricemia[J]. J Am Soc Nephrol, 2010, 21(1): 64-72.

[12] KOTTGEN M A, JOHNSON R J, MIYAZAKI H, et al. Genome-wide association analyses identify 18 new loci associated with serum urate concentrations[J]. Nat Genet, 2013, 45(2): 145-154.

[13] WANG J, QIN T, CHEN J, et al. Hyperuricemia and risk of incident hypertension: a systematic review and Meta-analysis of observational studies[J]. PLoS One, 2014, 9(12): e114259.

[14] MACIAS-KAUFFER L R, VILLAMIL-RAMÍREZ H, LEÓN-MIMILA P, et al. Genetic contributors to serum uric acid levels in Mexicans and their effect on premature coronary artery disease[J]. Int J Cardiol, 2018, 5273(18): 31073-31078.

[15] VITART V, RUDAN I, HAYWARD C, et al. SLC2A9 is a newly identified urate transporter influencing serum urate concentration, urate excretion and gout[J]. Nat Genet, 2008, 40(4): 437-442.

[16] 张翻弟, 张亚弟, 赵丽, 等. SLC2A9 基因和 SLC22A12 基因与高尿酸血症关联性研究[J]. 现代预防医学, 2017, 44(7): 1332-1336.

[17] YANG X R, XIAO Y X, LIU K X, et al. Prevalence of hyperuricemia among the Chinese population of the southeast coastal region and association with single nucleotide polymorphisms in urate-anion exchanger genes: SLC22A12, ABCG2 and SLC2A9[J]. Mol Med Rep, 2018, 18(3): 3050-3058.

[18] LIU S Y, YUAN Y J, ZHOU Y J, et al. Phloretin attenuates hyperuricemia-induced endothelial dysfunction through co-inhibiting inflammation and GLUT9-mediated uric acid uptake[J]. J Cell Mol Med, 2017, 21(10): 2553-2562.

[19] TESTA A, PRUDENTE S, SPOTO B A, et al. A Genetic marker of hyperuricemia predicts cardiovascular events in a meta-analysis of three cohort studies in high risk patients[J]. Nutr Metab Cardiovasc Dis, 2015, 30(3): 1087-1094.