

• 论 著 •

# ABCG2、PRKG2、LRRC16A 及 SLC16A9 基因单核苷酸多态性与蒙古族人群高尿酸血症相关性研究\*

张 荣<sup>1</sup>, 杨庆澳<sup>1</sup>, 牛瑞兵<sup>2△</sup>

1. 内蒙古科技大学包头医学院, 内蒙古包头 014000; 2. 鄂尔多斯市中心医院检验科, 内蒙古鄂尔多斯 017000

**摘 要:** **目的** 探讨 ABCG2 基因(rs2231142 位点、rs3114018 位点、rs4148155 位点、rs1871744 位点), PRKG2 基因(rs7688672 位点), SLC16A9 基因(rs1235619 位点)和 LRRC16A 基因(rs742132 位点)单核苷酸多态性(SNP)与蒙古族人群高尿酸血症的相关性。 **方法** 选取 2023 年 6 月至 2024 年 12 月在鄂尔多斯市中心医院就诊的 149 例蒙古族高尿酸血症患者作为高尿酸血症组, 209 例健康蒙古族居民作为对照组。采集外周静脉血, 进行相关生化指标检测, 提取 DNA 并采用多重荧光聚合酶链反应技术对基因多态性进行检测, 应用二元 Logistic 回归分析方法, 通过构建模型, 分析 ABCG2、PRKG2、LRRC16A 及 SLC16A9 不同位点的基因型与高尿酸血症的关联性。 **结果** 高尿酸血症组体重指数、肌酐、血尿素氮、总胆固醇、甘油三酯、葡萄糖、高密度脂蛋白胆固醇、低密度脂蛋白胆固醇、同型半胱氨酸水平较对照组更高( $P < 0.05$ )。ABCG2 基因 rs2231142 位点、rs3114018 位点和 PRKG2 基因 rs7688672 位点在两组的分布比较, 差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。ABCG2 基因 rs4148155 位点和 rs1871744 位点、LRRC16A 基因 rs742132 位点、SLC16A9 基因 rs1235619 位点在两组的分布比较, 差异均无统计学意义( $P > 0.05$ )。不同遗传模型中, ABCG2 基因 rs2231142 位点 GT+TT 基因型携带者发病风险是对照组的 1.577 倍, TT 基因型携带者发病风险是对照组的 2.646 倍; ABCG2 基因 rs3114018 位点 AA+AC 基因型携带者高尿酸血症的风险是 CC 基因型的 0.518 倍; PRKG2 基因 rs7688672 位点 AA+AG 基因型携带者发生高尿酸血症的风险是 GG 基因型的 0.562 倍。二元 Logistic 回归分析结果显示, 在不同模型中, 体重指数、血尿素氮始终是高尿酸血症的独立危险因素( $P < 0.05$ ); 在调整体重指数、血尿素氮等多种混杂因素后, ABCG2 基因 rs2231142 位点 GT 和 TT 基因型是高尿酸血症的独立危险因素( $P < 0.05$ ), ABCG2 基因 rs3114018 位点 AC 及 AA 基因型可降低高尿酸血症的发生风险。 **结论** 在蒙古族人群中, ABCG2 基因 rs2231142 位点、rs3114018 位点及 PRKG2 基因 rs7688672 位点 SNP 与高尿酸血症易感性相关。ABCG2 基因 rs2231142 位点 GT、TT 基因型及 T 等位基因是高尿酸血症的独立危险因素, rs3114018 位点 AA、AC 基因型及 A 等位基因是高尿酸血症的独立保护因素。

**关键词:** 高尿酸血症; 单核苷酸多态性; 危险因素

**DOI:** 10.3969/j.issn.1673-4130.2026.01.015

**中图法分类号:** R589.7

**文章编号:** 1673-4130(2026)01-0083-08

**文献标志码:** A

## Correlation of single nucleotide polymorphisms of ABCG2, PRKG2, LRRC16A and SLC16A9 genes with hyperuricemia in Mongolian population\*

ZHANG Rong<sup>1</sup>, YANG Qingao<sup>1</sup>, NIU Ruibing<sup>2△</sup>

1. Baotou Medical College, Inner Mongolia University of Science and Technology, Baotou, Inner Mongolia 014000, China; 2. Department of Laboratory, Ordos Central Hospital, Ordos, Inner Mongolia 017000, China

**Abstract:** **Objective** To investigate the correlation between single nucleotide polymorphisms (SNPs) in ABCG2 gene (rs2231142 locus, rs3114018 locus, rs4148155 locus, rs1871744 locus), PRKG2 gene (rs7688672 locus), SLC16A9 gene (rs1235619 locus), and LRRC16A gene (rs742132 locus) and hyperuricemia in Mongolian population. **Methods** A total of 141 Mongolian patients with hyperuricemia were selected as the hyperuricemia group, and 209 healthy Mongolian people were selected as the control group. Peripheral venous blood was collected for relevant biochemical indexes, DNA was extracted and tested for gene polymorphisms using multiplex fluorescence polymerase chain reaction technology, and the association between genotypes at different loci of ABCG2, PRKG2, LRRC16A and SLC16A9 and hyperuricemia was analyzed by constructing a model

\* 基金项目: 内蒙古自治区自然科学基金项目(2023QN08035)。

作者简介: 张荣, 女, 硕士研究生在读, 主要从事高尿酸血症及痛风基因多态性研究。 △ 通信作者, E-mail: niuruibin2185@163.com。

using binary Logistic regression analysis. **Results** The levels of body mass index, creatinine, blood urea nitrogen, total cholesterol, triglyceride, glucose, high-density lipoprotein cholesterol, low-density lipoprotein cholesterol, and homocysteine were higher in the hyperuricemia group compared with those in the control group ( $P < 0.05$ ). The ABCG2 gene at the rs2231142 locus, rs3114018 locus, and PRKG2 gene at the rs7688672 loci had statistically significant differences in distribution between the two groups ( $P < 0.05$ ). The differences in the distribution of ABCG2 gene rs4148155 locus and rs1871744 locus, LRR16A gene rs742132 locus, and SLC16A9 gene rs1235619 locus in the two groups were not statistically significant ( $P > 0.05$ ). In different genetic models, the risk of incidence in carriers of GT+TT genotype at rs2231142 locus of ABCG2 gene was 1.577 times higher than that in the control group, and the risk of incidence in carriers of TT genotype was 2.646 times higher than that in the control group; the risk of hyperuricemia in carriers of AA+AC genotype at rs3114018 locus of ABCG2 gene was 0.518 times higher than that in CC genotype. The risk of hyperuricemia in carriers of AA+AG genotype at rs7688672 locus of PRKG2 gene was 0.562 times higher than that of GG genotype. The results of binary logistic regression analysis showed that BMI and BUN were always independent risk factors for hyperuricemia in different models; after adjusting for multiple confounders such as BMI and BUN, the TG and TT genotypes at ABCG2 gene locus rs2231142 were independent risk factors for hyperuricemia, and ABCG2 gene locus rs3114018 AC and AA genotypes reduced the risk of hyperuricemia. **Conclusion** In the Mongolian population, SNPs at rs2231142 locus and rs3114018 locus of ABCG2 gene and rs7688672 locus of PRKG2 gene are associated with susceptibility to hyperuricaemia. rs2231142 locus of ABCG2 gene, GT and TT genotypes, and the T allele are the independent risk factors for HUA, and rs3114018 locus AA, AC genotype and A allele are independent protective factors for HUA.

**Key words:** hyperuricemia; single nucleotide polymorphisms; risk factors

尿酸是人体内嘌呤代谢的最终产物,在正常水平下可保护细胞免受氧化损伤,但尿酸的过量积累会引发氧化应激反应,导致高尿酸血症(HUA)。这一病理状态可诱发人体急性或慢性痛风,还会导致代谢综合征、慢性肾病、胃肠道菌群紊乱及心血管疾病<sup>[1]</sup>。

近年来,随着人们饮食模式及生活质量的提高,HUA已成为继高血压、糖尿病、血脂紊乱后的第四大代谢综合征,并且呈现高流行趋势<sup>[2]</sup>。HUA的发病机制尚不明确,常见是由遗传因素及高嘌呤饮食等外源性因素共同导致<sup>[3]</sup>。2019年一项关于HUA与基因多态性的跨种族研究发现了183个与尿酸相关的基因位点,其中147个位点为新发现位点,说明了HUA的遗传复杂性远超早期认知<sup>[4]</sup>。一项关于蒙古族人群高尿酸血症流行病学研究表明,蒙古族人群在饮酒、肉类摄入量等方面均高于汉族人群,但其HUA患病率却低于汉族,提示可能存在遗传差异<sup>[5]</sup>。

ABCG2是肠道和肾上皮中关键的尿酸分泌转运蛋白,其基因组区域的多个单核苷酸多态性(SNP)与HUA的患病率显著相关,ABCG2的基因变异种类较多,对血清尿酸水平影响较大<sup>[6]</sup>,这可能也是蒙古族人群HUA高发的重要遗传因子。除ABCG2基因外,其他代谢基因也显示出与HUA的相关性。PRKG2基因的突变可能通过破坏肾素-血管紧张素-醛固酮系统影响尿酸重吸收;LRR16A基因会导致尿酸重吸收异常;而SLC16A9属于溶质载体家族,可能通过影响代谢物(DL-肉碱和丙酰-L-肉碱)间接影响尿酸水平,最终引发HUA和痛风<sup>[7-8]</sup>。然而,目前

关于这些基因在蒙古族人群中的多态性分布及协同作用的研究仍然缺乏。

本研究以鄂尔多斯市蒙古族人群为研究对象,探讨ABCG2基因(rs2231142位点、rs3114018位点、rs4148155位点、rs1871744位点),SLC16A9基因(rs1235619位点),PRKG2基因(rs7688672位点)和LRR16A基因(rs742132位点)SNP与HUA的相关性,为蒙古族人群HUA遗传发病机制提供理论依据,同时为我国不同地区少数民族HUA的预防、筛查和个体化治疗提供一定的理论基础。

1 资料与方法

**1.1 一般资料** 选取2023年6月至2024年12月在鄂尔多斯市中心医院就诊的141例蒙古族HUA患者作为HUA组,同期选取209例体检健康的蒙古族居民作为对照组,研究对象均无血缘关系。纳入标准:依据《中国高尿酸血症及痛风诊疗指南(2019)》<sup>[9]</sup>,患者符合非同日2次血尿酸水平 $>420\text{ }\mu\text{mol/L}$ ( $7.0\text{ mg/dL}$ )。排除标准:(1)严重肝肾功能不全、甲状腺功能亢进、严重贫血、恶性肿瘤或血液系统疾病;(2)急性痛风性关节炎病史;(3)近1周服用降尿酸药物者或者服用利尿剂、阿司匹林、免疫抑制剂等。本研究经鄂尔多斯市中心医院医学伦理委员会批准(批准号:2022-024),所有患者均自愿参加并签署知情同意书。

1.2 方法

**1.2.1 一般指标的收集和测量** 测量所有对象的身高及体重,计算体重指数( $\text{BMI} = \text{体重(kg)} / \text{身高}^2$ )

(m<sup>2</sup>)。通过问卷调查的形式对研究者的吸烟史、饮酒史及高血压史信息进行统计。

**1.2.2 样本采集及生化指标检测** 所有研究对象采集清晨空腹静脉血 2 管,其中一管采集 3 mL 于带分离胶的生化管中,静置 30 min,3 500 r/min 离心 10 min,分离血清用于生化指标检测;另一管采集 3 mL 于 EDTA-K<sub>2</sub> 抗凝管,用于全血 DNA 提取。采用西门子 ADVIA2400 全自动生化分析仪及其配套试剂检测血尿素氮(BUN)、葡萄糖(GLU)、肌酐(SCr)、总胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、同型半胱氨酸(HCY)及尿酸(UA)水平,检测前进行项目校准及室内质控。

**1.2.3 全血 DNA 提取** 采用上海星启百代生物科技有限公司的 Starvio 血液 DNA 提取试剂盒进行提取,操作完全依据试剂盒说明书进行,提取的样本用赛默飞世尔科技公司的微量核酸蛋白测定仪(型号: NANODROP2000)检测其纯度及浓度,DNA 的纯度吸光度(A)<sub>260</sub>/A<sub>280</sub> 在 1.7~1.9 之间为合格,合格样本置于-20 ℃保存备用。

**1.2.4 基因多态性检测** 根据 NCBI 数据库中 ABCG2、LRRC16A、SLC16A9、PRKG2 基因的基因序列,查询筛选 SNP,由上海翼和应用生物技术有限公司采用 Hi-SNP 结合多重荧光聚合酶链反应技术和高通量测序技术对 ABCG2 基因 rs2231142 位点、

rs3114018 位点、rs4148155 位点、rs1871744 位点、PRKG2 基因 rs7688672 位点、LRRC16A 基因 rs742132 位点及 SLC16A9 基因 rs1235619 位点进行基因多态性检测。采用赛默飞世尔科技公司的 ABI 7500 Fast 进行实时荧光定量 PCR(qPCR)检测,qPCR 反应体系:2 μL 无菌双蒸水,6 μL 荧光 Mix,上下游引物各 1 μL,cDNA 模板 1.8 μL,0.24 μL ROX;扩增程序:95 ℃预变性 2 min,然后 94 ℃变性 30 s、60 ℃退火 30 s、72 ℃延伸 30 s,循环 35 次;扩增结束后用北京君意东方电泳公司的电泳仪(型号: JY600+)对 PCR 产物进行检测,3%琼脂糖凝胶,PCR 产物上样 5 μL,观察电泳条带。运用 Illumina 公司的 HiSeq X-10 测序平台对 PCR 产物上机测序,操作流程按照标准作业程序进行。引物采用在线 Primer3.0 软件设计,并由上海生工生物工程技术服务有限公司合成,见表 1。

**1.3 统计学处理** 采用 SPSS29.0 统计软件分析相关数据。符合正态分布的计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示,组间比较采用两独立样本 *t* 检验;非正态分布的计量资料以 *M*(*P*<sub>25</sub>,*P*<sub>75</sub>)表示,组间比较采用 *U* 检验。采用  $\chi^2$  检验比较两组基因型及等位基因频率分布差异并分析 Hardy-Weinberg 平衡。采用二元 Logistic 回归分析基因多态性及其他因素与 HUA 的相关性。以 *P*<0.05 为差异有统计学意义。

表 1 检测基因引物序列

| 基因      | SNP       | 扩增引物序列(5′-3′)                     |
|---------|-----------|-----------------------------------|
| ABCG2   | rs2231142 | F:5′-ACTTATGCTGATCATGATGCTTTC-3′  |
|         |           | R:5′-TGTCTCATTAAAAATGCTATTTGCC-3′ |
|         | rs3114018 | F:5′-AAATACACCAATTCCAACACTAGC-3′  |
|         |           | R:5′-TCTTGGGTACTTTAGCTCTAGTTG-3′  |
| PRKG2   | rs4148155 | F:5′-CAGGATAAAAAAGAAAACATGACCG-3′ |
|         |           | R:5′-TCAGACATCCACTTTGTTTGAAAC-3′  |
|         | rs1871744 | F:5′-TTGCCTTTAGATTGTTTGCTCTAG-3′  |
|         |           | R:5′-CTAATTCAATGTCTGGGAAGACTG-3′  |
| LRRC16A | rs7688672 | F:5′-CTGCCTTTGGTATCACTGAATTTTC-3′ |
|         |           | R:5′-TTTCCAGAGTGGCTTTAATTGAAC-3′  |
| SLC16A9 | rs742132  | F:5′-TTACATCAATTCTTCACCTCTTCC-3′  |
|         |           | R:5′-TCAGTATCTCTGTGCCTCATATTC-3′  |
|         | rs1235619 | F:5′-ACCAGGGATTCAGTGATCAATAAG-3′  |
|         |           | R:5′-CTTCTTTGCATTATACTTGCTTGC-3′  |

注:F 为上游引物,R 为下游引物。

2 结 果

**2.1 HUA 组与对照组基线资料比较** HUA 组与对照组年龄及性别构成比较差异均无统计学意义(*P*>0.05)。HUA 组中 BMI、SCr、BUN、TC、TG、

GLU、HDL-C、LDL-C、HCY 水平较对照组更高(*P*<0.05),两组饮酒史及高血压史比例比较差异有统计学意义(*P*<0.05),但吸烟史比例比较差异无统计学意义(*P*>0.05)。见表 2。

表 2 HUA 组与对照组基线资料比较[ $\bar{x}\pm s$  或  $n(\%)$  或  $M(P_{25}, P_{75})$ ]

| 项目                       | HUA 组( $n=141$ )      | 对照组( $n=209$ )        | $P$    |
|--------------------------|-----------------------|-----------------------|--------|
| 年龄(岁)                    | 53.26 $\pm$ 15.37     | 53.57 $\pm$ 14.82     | 0.848  |
| 男性                       | 74(52.5)              | 100(47.8)             | 0.395  |
| UA( $\mu\text{mol/L}$ )  | 483.00(436.50,558.50) | 298.00(253.50,343.50) | <0.001 |
| BMI( $\text{kg/m}^2$ )   | 26.71(25.39,28.88)    | 25.21(23.32,26.72)    | <0.001 |
| 吸烟史                      | 30(21.3)              | 29(13.9)              | 0.070  |
| 饮酒史                      | 32(22.7)              | 29(13.9)              | 0.024  |
| 高血压史                     | 50(35.5)              | 53(25.4)              | 0.042  |
| SCr( $\mu\text{mol/L}$ ) | 81.00(67.50,96.00)    | 64.00(50.00,77.50)    | <0.001 |
| BUN( $\text{mmol/L}$ )   | 6.30(5.25,8.50)       | 5.20(4.30,6.40)       | <0.001 |
| TC( $\text{mmol/L}$ )    | 4.99 $\pm$ 1.47       | 4.68 $\pm$ 1.26       | 0.032  |
| TG( $\text{mmol/L}$ )    | 1.63(1.19,2.32)       | 1.32(0.88,1.73)       | <0.001 |
| GLU( $\text{mmol/L}$ )   | 5.56(4.76,6.97)       | 4.89(4.44,5.62)       | <0.001 |
| HDL-C( $\text{mmol/L}$ ) | 1.10(0.89,1.34)       | 1.16(0.94,1.42)       | 0.045  |
| LDL-C( $\text{mmol/L}$ ) | 3.29(2.31,4.27)       | 2.95(2.32,3.70)       | 0.025  |
| HCY( $\mu\text{mol/L}$ ) | 17.90(13.80,24.10)    | 13.00(9.65,17.80)     | <0.001 |

**2.2 Hardy-Weinberg 平衡性检验** 经过  $\chi^2$  检验,在针对 HUA 组与对照组的遗传关联研究中,ABCG2 基因、PRKG2 基因、LRRC16A 基因及 SLC16A9 基因均符合 Hardy-Weinberg 平衡定律,所有位点的基因型频数分布差异无统计学意义( $P>0.05$ ),群体具有代表性。

**2.3 HUA 组和对照组基因型及等位基因的分布情况** ABCG2、PRKG2、LRRC16A、SLC16A9 基因的不同位点在 HUA 组和对照组基因型及等位基因分布频率情况见表 3。ABCG2 基因 rs4148155 位点和 rs1871744 位点,LRRC16A 基因 rs742132 位点,SLC16A9 基因 rs1235619 位点在 HUA 组和对照组的基因型频率和等位基因频率比较差异均无统计学意义( $P>0.05$ )。ABCG2 基因 rs2231142 位点的 GG、TG、TT 基因型及等位基因 G 及等位基因 T 和 rs3114018 位点 AA、AC、CC 基因型及等位基因 A 和等位基因 C 在两组分布差异均有统计学意义( $P<$

0.05)。PRKG2 基因 rs7688672 位点的 AA、AG、GG 基因型在两组分布差异有统计学意义( $P<0.05$ ),但等位基因 A 和等位基因 G 在两组分布差异无统计学意义( $P>0.05$ )。

**2.4 遗传模型分析** ABCG2 基因 rs2231142 位点的遗传模型显示,GT+TT 基因型携带者发病率是对照组的 1.577 倍,TT 基因型携带者是对照组的 2.646 倍,TT 基因型相较于 GG+GT 基因型可增加 HUA 发病风险,等位基因 T 是 HUA 的风险因素( $P<0.05$ )。ABCG2 基因 rs3114018 位点携带 AA+AC 基因型的个体发生 HUA 的风险是 CC 基因型的 0.518 倍,等位基因 A 是 HUA 的保护因素( $P<0.05$ )。PRKG2 基因 rs7688672 位点携带 AA+AG 基因型发生 HUA 的风险是 GG 基因型的 0.562 倍,等位基因 A 是 HUA 的保护因素( $P<0.05$ )。见表 4。

表 3 ABCG2、PRKG2、LRRC16A、SLC16A9 不同位点的基因型及等位基因频率分布比较[ $n(\%)$ ]

| 基因及 SNP         | 基因型/等位基因 | HUA 组( $n=141$ ) | 对照组( $n=209$ ) | $\chi^2$ | $P$   |
|-----------------|----------|------------------|----------------|----------|-------|
| ABCG2 rs2231142 | GG       | 72(51.1)         | 130(62.6)      | 7.281    | 0.026 |
|                 | TG       | 54(38.3)         | 70(33.5)       |          |       |
|                 | TT       | 15(10.6)         | 9(4.3)         |          |       |
|                 | G        | 198(70.2)        | 330(78.9)      | 6.932    | 0.008 |
|                 | T        | 84(29.8)         | 88(21.1)       |          |       |
| ABCG2 rs3114018 | AA       | 19(13.5)         | 39(18.7)       | 8.852    | 0.012 |
|                 | AC       | 51(36.2)         | 98(46.9)       |          |       |
|                 | CC       |                  |                |          |       |



续表 3 ABCG2、PRKG2、LRRC16A、SLC16A9 不同位点的基因型及等位基因频率分布比较[*n*(%) ]

| 基因及 SNP           | 基因型/等位基因 | HUA 组( <i>n</i> =141) | 对照组( <i>n</i> =209) | $\chi^2$ | <i>P</i> |
|-------------------|----------|-----------------------|---------------------|----------|----------|
| ABCG2 rs4148155   | CC       | 71(50.4)              | 72(34.4)            | 7.959    | 0.005    |
|                   | A        | 89(31.6)              | 176(42.1)           |          |          |
|                   | C        | 193(68.4)             | 242(57.9)           |          |          |
|                   | AA       | 76(53.9)              | 131(62.7)           | 3.176    | 0.204    |
|                   | AG       | 54(38.3)              | 68(32.5)            |          |          |
|                   | GG       | 11(7.8)               | 10(4.8)             |          |          |
| ABCG2 rs1871744   | A        | 206(73.0)             | 330(78.9)           | 3.265    | 0.071    |
|                   | G        | 76(27.0)              | 88(21.1)            |          |          |
|                   | CC       | 10(7.1)               | 16(7.7)             | 0.039    | 0.981    |
|                   | TC       | 46(32.6)              | 68(32.5)            |          |          |
|                   | TT       | 85(60.3)              | 125(59.8)           |          |          |
| PRKG2 rs7688672   | C        | 66(23.4)              | 100(23.9)           | 0.025    | 0.874    |
|                   | T        | 216(76.6)             | 318(76.1)           |          |          |
|                   | AA       | 31(22.0)              | 46(22.0)            | 6.953    | 0.042    |
|                   | AG       | 62(44.0)              | 116(55.5)           |          |          |
|                   | GG       | 48(34.0)              | 47(22.5)            |          |          |
| LRRC16A rs742132  | A        | 124(44.0)             | 208(49.8)           | 2.263    | 0.132    |
|                   | G        | 158(56.0)             | 210(50.2)           |          |          |
|                   | AA       | 83(58.9)              | 133(63.6)           | 0.843    | 0.656    |
|                   | AG       | 48(34.0)              | 62(29.7)            |          |          |
|                   | GG       | 10(7.1)               | 14(6.7)             |          |          |
| SLC16A9 rs1235619 | A        | 214(75.9)             | 328(78.5)           | 0.643    | 0.423    |
|                   | G        | 68(24.1)              | 90(21.5)            |          |          |
|                   | AA       | 33(23.4)              | 66(31.6)            | 2.830    | 0.243    |
|                   | AT       | 77(54.6)              | 100(47.8)           |          |          |
|                   | TT       | 31(22.0)              | 43(20.6)            |          |          |
|                   | A        | 143(50.7)             | 232(55.5)           | 1.555    | 0.212    |
|                   | T        | 139(49.3)             | 186(44.5)           |          |          |

**2.5 影响高尿酸血症发生的二元 Logistic 回归分析结果** 以是否诊断为 HUA 作为因变量,将 BMI、BUN、GLU、SCr、TC、TG、HDL-C、LDL-C、HCY、饮酒史、高血压史作为自变量引入模型,同时将 rs2231142 位点基因型、rs3114018 位点基因型、rs7688672 位点基因型分别引入模型 1、模型 2 和模型 3。在模型 1 中,BMI 及 BUN、TG、饮酒史是 HUA 发生的独立危险因素,rs2231142 位点 TG 基因型(*OR* = 1.759,95%*CI*: 1.031~3.001,*P* = 0.038)和 TT 基因型(*OR* = 4.017,95%*CI*: 1.403~11.500,

*P* = 0.010)为 HUA 发生的独立危险因素,携带 TG 基因型、TT 基因型的患者发生 HUA 的风险是 GG 基因型的 1.759 倍和 4.017 倍;模型 2 中,BMI、BUN、TG 是 HUA 发生的独立危险因素,rs3114018 位点 AC 基因型(*OR* = 0.417,95%*CI*: 0.236~0.736,*P* = 0.003)及 AA 基因型(*OR* = 0.442,95%*CI*: 0.209~0.936,*P* = 0.033)是 HUA 发生的保护因素,AC 基因型、AA 基因型 HUA 的发病率是 CC 基因型的 0.417 倍和 0.442 倍;模型 3 中,BMI 及 BUN 是 HUA 发生的独立危险因素,rs7688672 位点

AG 基因型( $OR=0.635,95\%CI:0.353\sim1.143,P=1.771,P=0.722$ ) 比较差异无统计学意义( $P>0.130$ )和 AA 基因型( $OR=0.881,95\%CI:0.438\sim0.05$ )。见表 5。

| 表 4 ABCG2 和 PRKG2 基因 SNP 位点在 HUA 组与对照组不同遗传模型基因型比较 |           |            |       |          |       |                    |
|---------------------------------------------------|-----------|------------|-------|----------|-------|--------------------|
| 基因                                                | SNP       | 遗传模型       | 组别    | $\chi^2$ | $P$   | $OR(95\%CI)$       |
| ABCG2                                             | rs2231142 | (TT+GT)/GG | 对照组   |          |       | 1.000              |
|                                                   |           |            | HUA 组 | 4.279    | 0.039 | 1.577(1.023~2.431) |
|                                                   |           | TT/(GT+GG) | 对照组   |          |       | 1.000              |
|                                                   |           |            | HUA 组 | 5.286    | 0.022 | 2.646(1.124~6.226) |
| ABCG2                                             | rs3114018 | (AA+AC)/CC | 对照组   |          |       | 1.000              |
|                                                   |           |            | HUA 组 | 8.814    | 0.003 | 0.518(0.335~0.802) |
|                                                   |           | AA/(AC+CC) | 对照组   |          |       | 1.000              |
|                                                   |           |            | HUA 组 | 1.637    | 0.201 | 0.679(0.374~1.232) |
| PRKG2                                             | rs7688672 | (AA+AG)/GG | 对照组   |          |       | 1.000              |
|                                                   |           |            | HUA 组 | 5.684    | 0.017 | 0.562(0.349~0.905) |
|                                                   |           | AA/(AG+GG) | 对照组   |          |       | 1.000              |
|                                                   |           |            | HUA 组 | <0.001   | 0.996 | 0.999(0.596~1.672) |

| 表 5 影响高尿酸血症发生的二元 Logistic 回归分析结果 |                    |        |                    |        |                    |        |
|----------------------------------|--------------------|--------|--------------------|--------|--------------------|--------|
| 因素                               | 模型一                |        | 模型二                |        | 模型三                |        |
|                                  | $OR(95\%CI)$       | $P$    | $OR(95\%CI)$       | $P$    | $OR(95\%CI)$       | $P$    |
| BMI                              | 1.238(1.134~1.351) | <0.001 | 1.263(1.155~1.382) | <0.001 | 1.243(1.140~1.356) | <0.001 |
| BUN                              | 1.223(1.078~1.388) | 0.002  | 1.204(1.062~1.366) | 0.004  | 1.208(1.066~1.368) | 0.003  |
| GLU                              | 1.059(0.942~1.191) | 0.338  | 1.059(0.940~1.193) | 0.350  | 1.050(0.935~1.179) | 0.410  |
| SCr                              | 0.999(0.996~1.001) | 0.388  | 0.999(0.997~1.002) | 0.488  | 0.999(0.997~1.001) | 0.399  |
| TC                               | 1.048(0.446~2.462) | 0.914  | 1.027(0.437~2.414) | 0.950  | 1.060(0.445~2.522) | 0.896  |
| TG                               | 1.368(1.000~1.873) | 0.050  | 1.378(1.004~1.891) | 0.047  | 1.323(0.963~1.818) | 0.084  |
| HDL-C                            | 0.386(0.109~1.367) | 0.140  | 0.393(0.110~1.399) | 0.149  | 0.417(0.116~1.502) | 0.181  |
| LDL-C                            | 1.185(0.570~2.467) | 0.649  | 1.251(0.599~2.611) | 0.552  | 1.169(0.556~2.458) | 0.680  |
| HCY                              | 1.011(0.983~1.039) | 0.456  | 1.011(0.983~1.040) | 0.451  | 1.016(0.989~1.044) | 0.257  |
| 饮酒史                              | 1.952(1.029~3.703) | 0.041  | 1.739(0.913~3.309) | 0.092  | 1.769(0.937~3.341) | 0.079  |
| 高血压史                             | 1.597(0.909~2.805) | 0.103  | 1.558(0.890~2.727) | 0.121  | 1.530(0.883~2.651) | 0.130  |

注:模型 1 引入 rs2231142 位点 GG、TG 及 TT 基因型;模型 2 引入 rs3114018 位点 CC、AC 及 AA 基因型;模型 3 引入 rs7688672 位点 GG、AG 及 AA 基因型。

### 3 讨 论

尿酸对人体微环境稳态具有重要调节作用,是 HUA 发生发展的重要生化基础,尿酸的产生、排泄和重吸收过程处于动态平衡状态,其中的任何过程一旦出现异常,就会导致血清尿酸水平升高,进一步引发 HUA。我国 HUA 的患病率在 2001—2017 年提高了 2 倍以上,分布呈现地域、城乡及民族差异,南方地区患病率高于北方,城市地区患病率高于农村<sup>[10]</sup>。内蒙古自治区蒙古族成年人群 HUA 患病率为 19.74%,明显高于我国平均水平,与其他少数民族相比,其 HUA 患病率高于广西壮族和西藏藏族,低于贵州省苗族和侗族<sup>[11-14]</sup>。

蒙古族聚居的蒙古高原以草原为主体,气候大部分属于温带大陆性气候,具有海拔高、气温低、干旱及地广人稀的特点,其独特的地理环境塑造了蒙古族喜肉、喜酒的游牧文化及生活方式,加剧了 HUA 的患病率<sup>[11,15]</sup>。然而,HUA 的风险由遗传易感性、地域环境及饮食文化共同塑造,仅仅依靠环境因素难以解释其患病率的族群特异性差异,遗传易感性成为关键突破口。本研究主要探讨了内蒙古自治区西南部的鄂尔多斯市蒙古族人群 ABCG2 基因(rs2231142 位点、rs3114018 位点、rs4148155 位点、rs1871744 位点),SLC16A9 基因(rs1235619 位点),PRKG2 基因(rs7688672 位点)和 LRRC16A 基因(rs742132 位点)

多态性与 HUA 的相关性。

ABCG2 基因表达是 HUA 及痛风发作的主要遗传因素,位于 4 号染色体的 ABCG2 基因作为 ATP 结合盒亚家族成员,受位于染色体 4q21-q22 痛风易感位点(MIM138900)上的基因调控,在肝、肾和肠中均有表达,具有介导肾内及肾外排泄尿酸的功能,在维持血清尿酸稳态过程中发挥重要作用。Q141K(rs2231142)是除野生型外最常见的遗传变异,Q141K 突变致 ABCG2 核苷酸结合域不稳定,约 40% 的 Q141K-ABCG2 保存在内质网不能达到细胞质膜,可降低 ABCG2 的表达及功能,减少肠道和肾脏尿酸排泄,导致 HUA 的发生<sup>[16-17]</sup>。在本研究中,根据遗传模型可知 ABCG2 基因 rs2231142 位点 GT+TT 基因型及 TT 基因型是 HUA 发病的风险因素;在排除 BMI 等其他危险因素后,HUA 风险与 GT 和 TT 基因型依旧显著相关,提示等位基因 T 可能为 HUA 发病的独立危险因素。这与国内外多项研究结果一致<sup>[18-20]</sup>。

本研究中,根据遗传模型及 Logistic 回归模型可知,ABCG2 基因 rs3114018 位点 AA 及 AC 基因型与 HUA 显著相关,是 HUA 的独立危险因素,携带等位基因 A 可以降低 HUA 发病风险,提示等位基因 A 可能为 HUA 的保护因素。然而,一项针对武陵山人群痛风的研究表明,rs3114018 的 CC 基因型显著增加原发性痛风风险( $OR=5.861$ ),但在 HUA 组与健康对照组间比较差异无统计学意义( $P>0.05$ )<sup>[21]</sup>,此项研究结果与本研究结果存在分歧。

PRKG2 基因编码的蛋白激酶属于丝/苏氨酸蛋白激酶家族,PRKG2 是细胞内 cGMP(环磷酸鸟苷)信号通路的关键效应分子,通过破坏肾素-血管紧张素-醛固酮系统(RAAS)影响尿酸重吸收<sup>[7]</sup>。本研究发现,rs7688672 位点等位基因 A 可以降低人群患 HUA 的风险,这与李东云等<sup>[22]</sup>关于汉族人群痛风结论相一致。然而,在 GUO 等<sup>[23]</sup>及 SAKIYAMA 等<sup>[24]</sup>研究中,rs7688672 位点基因的多态性变异与痛风的易感性无关。

一项关于美国印第安人血清尿酸位点研究显示,ABCG2 基因 rs4148155 位点与血清尿酸密切相关<sup>[25]</sup>;另一项关于 HUA 易感基因的研究显示,SLC16A9 基因 rs12356193 位点及 LRRC16A 基因的常见变异 rs742132 位点也同样与血清尿酸水平和痛风风险显著相关<sup>[26]</sup>,但这些基因在蒙古族人群中均未显示与 HUA 存在联系,因此,还不能确定 rs4148155 位点、rs1235619 位点和 rs742132 位点是否对蒙古族人群 HUA 的发生产生影响。本研究结果与以往研究存在分歧的原因可能为本研究选取的人群为鄂尔多斯市蒙古族人群,其生活方式与遗传基因可能存在差异。

除此之外,本研究通过对比 HUA 组与对照组的

临床指标发现,HUA 组 BMI、SCr、BUN、TG、GLU、LDL-C 及 HCY 水平显著升高,而 HDL-C 水平显著降低。这一结果与多项针对汉族及其他人群的研究结果高度一致<sup>[27-28]</sup>。通过本文 3 种模型可以发现,在排除其他影响因素后,BMI 依旧与 HUA 显著相关,提示 BMI 是 HUA 的独立危险因素,肥胖可能通过血脂代谢紊乱和胰岛素抵抗导致肾脏尿酸生成增加和排泄减少,从而促进 HUA 的发生,进一步支持 LI 等<sup>[29]</sup>的研究结果,这也说明生活方式干预在 HUA 预防中的重要性。此外,HUA 组的 BUN 和 SCr 显著升高,提示存在潜在的肾功能损伤,肾功能下降导致尿酸排泄减少,而尿酸晶体沉积或氧化应激进一步加剧肾小管功能障碍,提示蒙古族人群高尿酸患者要密切监测肾功能相关指标。本研究还发现,饮酒史与 HUA 风险显著相关,这与以往流行病学研究结论一致<sup>[5]</sup>,HUA 受基因及外源环境因素双重影响。在本研究中,吸烟史在两组比较中差异无统计学意义( $P>0.05$ ),但 LI 等<sup>[30]</sup>研究表明,吸烟者更容易出现 HUA,推测可能与纳入样本量不足有关,因此需要扩大样本量验证其潜在关联。

本研究探讨了 ABCG2 基因、PRKG2 基因、SLC16A9 基因和 LRRC16A 基因的 7 个基因位点与 HUA 发生的关联性,为鄂尔多斯市蒙古族人群 HUA 的发病提供了遗传机制的参考。但本研究也存在一定的局限性,HUA 是多个遗传基因与外源性环境相互作用的结果,其易感位点影响 HUA 的发病机制尚不明确,此外,样本量及样本采集区域会对结果有一定的影响。在未来研究中,纳入更多的来自不同地区的蒙古族人群样本,进一步研究相关 SNP 在 HUA 发病中的具体机制及 SNP 与环境的交互作用,更全面的理解基因多态性在 HUA 的遗传机制。

综上所述,ABCG2 基因 rs2231142 位点、rs3114018 位点及 PRKG2 基因 rs7688672 位点与蒙古族人群 HUA 的发病具有相关性。ABCG2 基因 rs2231142 位点 GT 及 TT 基因型是 HUA 的独立危险因素,其等位基因 T 是蒙古族人群 HUA 的风险因素;ABCG2 基因 rs3114018 位点 AA 及 AC 基因型是 HUA 的独立保护因素,其等位基因 A 是蒙古族人群 HUA 的保护因素;PRKG2 基因 rs7688672 位点 AA、AG 基因型及等位基因 A 是 HUA 的保护因素,这为鄂尔多斯地区蒙古族人群 HUA 早期基因筛查提供了依据,同时为我国不同地区少数民族 HUA 的预防、筛查和个体化治疗提供了一定的理论基础。通过基因筛查,ABCG2 基因 rs2231142 位点携带 T 等位基因的人群患 HUA 的风险增高,可以通过降低高嘌呤饮食、戒烟、禁酒等外源性环境因素的改变来降低患 HUA 的发生风险。

# 参考文献

[1] DU L,ZONG Y,LI H,et al. Hyperuricemia and its relat-

- ed diseases; mechanisms and advances in therapy[J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2024, 9(1):212.
- [2] LONG T, LIU L. Research progress on the relationship between dietary patterns and hyperuricemia[J]. *Appl Biomech*, 2022, 2022:5658423.
- [3] CHO C, KIM B, KIM D S, et al. Large-scale cross-ancestry genome-wide meta-analysis of serum urate[J]. *Nat Commun*, 2024, 15(1):3441.
- [4] TIN A, MARTEN J, HALPERIN KUHNS V L, et al. Target genes, variants, tissues and transcriptional pathways influencing human serum urate levels[J]. *Nat Genet*, 2019, 51(10):1459-1474.
- [5] 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.
- [6] OHASHI Y, KURIYAMA S, NAKANO T, et al. Urate transporter ABCG2 function and asymptomatic hyperuricemia: a retrospective cohort study of CKD progression[J]. *Am J Kidney Dis*, 2023, 81(2):134-144.
- [7] XIA X, JIN J, CHEN Z J, et al. Unraveling the genetic causes in large pedigrees with gout by whole-exome sequencing[J]. *Int J Mol Med*, 2020, 45(4):1047-1058.
- [8] KÖTTGEN A, ALBRECHT E, TEUMER A, et al. Genome-wide association analyses identify 18 new loci associated with serum urate concentrations[J]. *Nat Genet*, 2013, 45(2):145-154.
- [9] 中华医学会内分泌学分会. 中国高尿酸血症与痛风诊疗指南(2019)[J]. *中华内分泌代谢杂志*, 2020, 36(1):1-13.
- [10] LI Y, SHEN Z, ZHU B, et al. Demographic, regional and temporal trends of hyperuricemia epidemics in mainland China from 2000 to 2019: a systematic review and meta-analysis[J]. *Glob Health Action*, 2021, 14(1):1874652.
- [11] 董嘉慧, 庞慧, 赵灵燕. 2018—2020 年内蒙古蒙古族成年人高尿酸血症现状及相关因素[J]. *卫生研究*, 2022, 51(6):940-946.
- [12] ZHONG L, LIU S, QIU X, et al. High prevalence of hyperuricemia and associated factors among Zhuang adults: a cross-sectional study based on the ethnic minority population cohort in the southwestern China[J]. *Int J Environ Res Public Health*, 2022, 19(23):16040.
- [13] 张寒, 马利锋, 张致英, 等. 成年藏族居民高血压、脂肪肝和高尿酸血症分布特征: 基于拉萨某社区的调查[J]. *环境与职业医学*, 2020, 37(12):1182-1187.
- [14] 吴申燕, 张宇馨, 陈成, 等. 贵州省少数民族心脏代谢指数与高尿酸血症的关联性研究[J]. *现代预防医学*, 2024, 51(16):2887-2891.
- [15] YANG W, JIA H, WANG C, et al. Spatial heterogeneity of household food consumption and nutritional characteristics of grassland transects in Inner Mongolia, China[J]. *Front Nutr*, 2022, 9:810485.
- [16] BARTOS Z, HOMOLYA L. Identification of specific trafficking defects of naturally occurring variants of the human ABCG2 transporter[J]. *Front Cell Dev Biol*, 2021, 9:615729.
- [17] 徐明珠, 徐昕, 夏阳, 等. 高尿酸血症 GWAS 研究进展[J]. *公共卫生与预防医学*, 2020, 31(5):109-113.
- [18] CHEN Y J, CHEN I C, LIN H J, et al. Association of ABCG2 rs2231142 allele and BMI with hyperuricemia in an East Asian population[J]. *Front Genet*, 2021, 12:709887.
- [19] 夏依代·图尔荪, 何爽, 孙红光, 等. ABCG2 基因启动子区 rs2231142 位点单核苷酸多态性与新疆维吾尔自治区汉族男性人群高尿酸血症易感性分析[J]. *医学研究杂志*, 2024, 53(5):32-37.
- [20] HOQUE K M, DIXON E E, LEWIS R M, et al. The ABCG2 Q141K hyperuricemia and gout associated variant illuminates the physiology of human urate excretion[J]. *Nat Commun*, 2020, 11(1):2767.
- [21] 夏燕, 陆光辉, 黄琼, 等. ABCG2 基因 rs3114018 单核苷酸多态性与武陵山地区痛风及高尿酸血症的相关性研究[J]. *中国免疫学杂志*, 2018, 34(7):1054-1058.
- [22] 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.
- [23] GUO M, CHENG Z, LI C, et al. Polymorphism of rs7688672 and rs10033237 in cGKII/PRKG2 and gout susceptibility of Han population in northern China[J]. *Gene*, 2015, 562(1):50-54.
- [24] SAKIYAMA M, MATSUO H, CHIBA T, et al. Common variants of cGKII/PRKG2 are not associated with gout susceptibility[J]. *J Rheumatol*, 2014, 41(7):1395-1397.
- [25] CHITTOOR G, HAACK K, BALAKRISHNAN P, et al. Fine mapping and identification of serum urate loci in American Indians: the Strong Heart Family Study[J]. *Sci Rep*, 2019, 9(1):17899.
- [26] NIAN Y L, YOU C G. Susceptibility genes of hyperuricemia and gout[J]. *Hereditas*, 2022, 159(1):30.
- [27] 唐丹萍, 郑娟, 杨晓蓉. 血清生化指标与高尿酸血症的关系研究进展[J]. *实用预防医学*, 2025, 32(3):382-385.
- [28] LIU W, LIU W, WANG S, et al. Prevalence and risk factors associated with hyperuricemia in the Pearl River Delta, Guangdong Province, China[J]. *Risk Manag Healthc Policy*, 2021, 14:655-663.
- [29] LI F, CHEN S, QIU X, et al. Serum uric acid levels and metabolic indices in an obese population: a cross-sectional study[J]. *Diabetes Metab Syndr Obes*, 2021, 14:627-635.
- [30] LI Y, LIU X, LUO Y. Monocyte to high-density lipoprotein cholesterol ratio and serum uric acid in Chinese adults: a cross-sectional study[J]. *BMC Endocr Disord*, 2022, 22(1):48.