

高尿酸血症和痛风易感基因单核苷酸多态性 研究新进展及应用

熊 安¹, 姚 麒², 余晶波^{2*}

(1. 宁波大学 医学院, 浙江 宁波 315211; 2. 宁波市第一医院 老年科, 浙江 宁波 315010)

摘要: 尿酸盐转运子基因是近年全基因组扫描锁定的高尿酸血症和痛风易感基因, 如 SLC22A12、SLC2A9、ABCG2 基因等, 其编码肾尿酸盐转运系统相关蛋白质, 参与肾脏对尿酸的重吸收和分泌。目前锁定的尿酸盐转运子基因可解释约 7% 的血尿酸水平变异, 有影响力的位点期待被发现。已有研究将这些易感基因应用到药物基因组学及孟德尔随机化研究领域, 是未来新的发展方向。

关键词: 高尿酸血症; 痛风; 单核苷酸多态性; 易感基因; 尿酸盐转运子; 孟德尔随机化

中图分类号: R589.7

文献标志码: A

文章编号: 1001-5132 (2016) 02-0116-06

尿酸(Uric Acid, UA)是嘌呤代谢的终末产物, 并以尿酸盐的形式存在血液中。稳定的血尿酸水平涉及尿酸生成、重吸收、排泄分解之间的平衡, 一旦上述过程发生紊乱, 就会导致尿酸生成增多或排出减少, 引起高尿酸血症(hyperuricemia, HUA)。众所周知, 高尿酸血症是痛风最重要的危险因素, 随着尿酸水平增高, 痛风的风险增高^[1]。近年大量的研究显示: 血尿酸水平增高也可增加高血压^[2]、心血管疾病^[3]、肾结石、慢性肾功能不全^[4]、代谢综合征^[5]的发病风险并加速这些疾病的进展。且随着人口老龄化进程, 欧美地区及我国近年高尿酸血症及痛风患病率均呈上升的趋势^[6-7], 高尿酸血症的老年人患病率高达 20%, 痛风率达 3%。流行病学调查提示, 高尿酸血症呈现出年轻化的趋势^[6]。同时, 老年女性的患病率显著增加, 一项最新的北京地区流行病学调查显示, 大于 50 岁成人中女性高尿酸血症达 19.4%, 男性 16.0%^[8]。高尿酸血症的并发症危害和流行病学特征提示, 探索该病发病机制具有重要意义。

高尿酸血症和痛风的发生是遗传和环境因素相互作用的结果。尿酸生成增加或排泄减少是原

发性高尿酸血症的主要病因。除环境饮食影响外, 尿酸合成增加的分子机制目前已基本清楚, 嘌呤代谢过程中补救合成途径关键酶(次黄嘌呤鸟嘌呤核糖转移酶, HPRT)的缺陷所导致的嘌呤利用障碍或从头合成途径中嘌呤氧化酶(磷酸核糖焦磷酸合成酶, PRS)的活性增强是尿酸生成增加的主要原因。而导致尿酸排泄减少的具体发病机制目前仍不清楚, 肾脏对尿酸盐的排泄主要包括肾小球滤过、近端肾小管重吸收和主动分泌。尿酸 100%经肾小球滤过, 90%被肾小管重吸收回血液。肾近端小管的重吸收作用是血尿酸水平增高的主要原因, 可解释 90%的高尿酸血症^[9], 研究其分子发病机制是关键。

分子遗传因素在痛风和原发性高尿酸血症的发生中起着重要作用, 有研究估计尿酸的遗传影响为 40%~70%^[10]。近年来, 随着全基因组关联研究(Genome Wide Association Study, GWAS)和候选基因检测的进行, 旨在发现高尿酸血症和痛风相关易感基因位点的研究是国内外研究热点, 已取得一定进展。同时, 基于这些研究发现的药物基因组学和孟德尔随机化研究也得以逐渐开展, 是目前较新的领域。本文讨论了原发性高尿酸血症和痛

收稿日期: 2015-10-26.

宁波大学学报(理工版) 网址: <http://journalg.nbu.edu.cn/>

基金项目: 宁波科技计划项目(2015C50031)。

第一作者: 熊安(1990-), 女, 湖南长沙人, 在读硕士研究生, 主要研究方向: 老年医学。E-mail: anyforever.an@163.com

*通信作者: 余晶波(1962-), 男, 浙江宁波人, 教授, 主要研究方向: 老年医学。E-mail: yujingbo@medmail.com.cn

风相关易感基因单核苷酸多态性(Single Nucleotide Polymorphisms; SNPs)的最新研究进展及应用。

1 高尿酸血症和痛风易感基因 SNPs

到目前为止, GWAS 已锁定的与血尿酸水平变异有关的易感基因位点仅解释了约 7%的血尿酸水平变异^[11], 有影响的遗传位点期待被发现。GWAS 锁定的基因编码与肾尿酸盐转运系统相关的蛋白质, 参与肾脏对尿酸的重吸收和分泌, 被称为“尿酸盐转运子”基因, 其位于肾近端小管的管腔膜和基底膜上, 调节血尿酸水平稳态。起主要调节作用的尿酸盐转运子基因有: SLC22A12、SLC2A9 和 ABCG2。

SLC22A12 基因是第一个被发现的尿酸盐转运子基因, 编码 URAT1 蛋白, 具有有机离子转运子同源性, 表达于肾小管顶端膜。有研究证实, SLC22A12 基因多态性与血尿酸水平增高和尿酸盐排泄减少有关^[12]。尽管 SLC22A12 基因多态性在 GWAS 众多的 SNPs 中与尿酸关联较弱, 但 URAT1 蛋白仍然在调节肾小管尿酸盐重吸收中起重要作用。SLC22A12 基因存在多个与高尿酸血症密切相关的多态性位点, 第2外显子C426T的SNP可能与降低尿酸的排泄率有关, 第1外显子C258T位点的SNP能增加尿酸排泄、减少尿酸的重吸收^[12]。Shima等^[13]发现 SLC22A12 基因 rs893006 多态性是预测日本人群高尿酸血症风险的独立危险因素, 这一位点也在中国汉族男性人群得到验证^[14]。国内学者孟冬梅等^[15]研究发现, SLC22A12 基因第8外显子T1309C及第8内含子A103G的SNP与原发性高尿酸血症密切相关。李长贵等发现 SLC22A12 基因第3内含子(11G>A)和第8外显子(T1309C)变异与中国汉族人群尿酸水平显著相关^[16]。同时, 在日本人群中发现, SLC22A12 基因的功能缺失可引起肾性低尿酸血症1型(RHUC1, OMIM#220150)^[17]。

SLC2A9 基因编码葡萄糖载体 GLUT9 蛋白, 属于葡萄糖转运体家族, 具有电压依赖性。GLUT9 有2种异构体(GLUT9L 和 GLUT9S), 其分别表达于肾近端小管细胞的基底端和腔内端, 这2种异构体均有生理性转运尿酸盐的作用。有研究表明^[18], SLC2A9 基因有使尿酸水平增高和诱发痛风的作用, 可解释5%~6%女性尿酸变异和1%~2%男性尿

酸变异, 是目前影响力最大的易感基因位点。该基因存在种族特异性, 有研究发现^[19], 果糖负载增加仅使高加索人 SLC2A9 基因(rs11942223)表达上调和尿酸排泄分数下降, 而在毛利人和太平洋祖先的种族并无此现象。同时, 在中国汉族人群中, SLC2A9 基因 rs37335、rs11722228 是痛风与高尿酸血症的重要遗传位点^[20]。另外, SLC2A9 基因是肾性低尿酸血症2型(RHUC2, OMIM#612076)的致病基因, 该基因纯合或复合杂合突变可以致血尿酸水平降低以及肾尿酸排泄增加^[21]。Li等^[22]在中国2个低尿酸血症家系中发现, SLC22A12 基因 c.151delG 和 SLC2A9 基因 p.P516T 杂合突变分别是 RHUC1 和 RHUC2 的致病位点。因此, SLC22A12 和 SLC2A9 基因不仅是高尿酸血症的重要易感基因, 也是尿酸水平低下的致病基因, 是调节血尿酸水平十分重要的尿酸盐转运体。

ABCG2 基因编码 ABCG2 蛋白, 一种属于 ATP 结合家族的多功能转运体, 它以 ATP 依赖的形式调节各种物质的排泄。ABCG2 表达于肾近端小管的刷状膜端, 并参与顶端尿酸盐的分泌。该转运体也表达于小肠和肝脏的上皮细胞顶端膜, 提示其在肾外调节尿酸分泌的作用。在白种、非洲和亚洲人群中, ABCG2 与高尿酸血症和痛风的最强关联位点均在 SNP rs2231142, 该位点引起 ABCG2 蛋白 141 位谷氨酰胺转变为赖氨酸(Q141K)。有研究显示^[23], 在白种人群中至少 10%的痛风与 Q141K 变异有关。一项荟萃分析显示, Q141K 多态性解释了 0.57%的血尿酸水平变异, 且该多态性对男性血尿酸水平的作用大于女性^[11]。同时, Q141K 风险等位基因频率在亚洲人群中高达 32%^[11,24]。Wang等^[24]发现, 中国汉族男性人群中 rs2231142 位点 AA 基因型携带者痛风发病率远高于 CC 基因型携带者, 表明 rs2231142 位点多态性与中国汉族男性原发性痛风的发病密切相关。周丹秋等对中国汉族男性人群的研究发现, ABCG2 基因的 Q126X 和 Q141K 功能失调增加痛风发病风险, 而 V12M 变异则对中国汉族男性的痛风易感性有保护作用^[25]。

此外, 除上述主要位点外还发现了其他候选基因。SLC22A11 基因编码有机阴离子转运体 4, 与 SLC22A12 基因同源。Flynn等^[26]对新西兰不同种族人群研究发现: 在 SLC22A11 基因上游区域

rs17299124、rs2078267 多态性与痛风相关,且呈现出多重的种族差异性.钠离子依赖性磷酸盐转运蛋白体1基因(SLC17A1)是第1个被发现的SLC17溶质载体家族成员,编码NPT1蛋白可调节钠离子/无机磷酸盐的联合转运. Urano等^[27]对日本男性的研究发现,痛风组SLC17A1基因rs1165196、rs1179086、rs3757131基因型与对照组有显著差异,且在肥胖人群多元回归分析显示,SLC17A1基因T806C变异与血尿酸水平下降相关.葡萄糖激酶调节蛋白基因(GCKR)编码GCKR蛋白,显著表达于肝脏,并以间接方式调节肾尿酸盐水平.有研究发现,在中国的汉族人群中GCKR基因的2个SNP rs780093和rs780094都是新的痛风致病基因^[28]. PDZK1基因编码PDZK1蛋白,具有4个PDZ结构结合域. PDZK1蛋白可与其他转运蛋白如URAT1和NPT1蛋白相互作用,形成一个调节尿酸排泄的复合物^[29],参与尿酸盐的转运^[10-11],其在各种族的复制性研究尚缺乏.

以上易感基因位点在各种族人群的验证研究表明有明显的种族特异性,且从近年在欧美及亚洲地区进行的与血尿酸水平变异相关的GWAS来看,也呈现出地域及种族的差异. Kottgen等^[10]在欧洲人群的全球尿酸遗传联盟(GUGC)超过140 000人的GWAS发现28个与尿酸相关的全基因组显著位点,这些位点包括先前发现的10个位点以及18个新发现的位点;同时发现10个SNP位点(SLC2A9、GCKR、ABCG2、RREB1、SLC22A11、NRXN2/SLC22A12、UBE2Q2、IGFIR、NFAT5、HLF)与尿酸排泄分数显著相关,这些新的发现为血尿酸水平与遗传变异关系提供新的思路. 一项在冰岛15 506人进行的尿酸全基因组测序GWAS^[30]识别了4个有意义的位点SLC2A9、ABCG2、PDZK1和ALDH16A1;ALDH16A1基因编码ALDH16A1蛋白脯氨酸到精氨酸的转变,这是首次以1.8%的变异频率在冰岛人群中发现. Son等^[31]对韩国人群的尿酸GWAS结果进行分析后发现韩国人群尿酸相关SNP的最小等位基因频率(Minor Allele Frequencies, MAF)与日本人群相似,而与欧洲人群不同;而且发现PPP1R12B基因rs12734001和INHBC基因rs3741414与韩国人群的血尿酸水平显著相关. 目前,对中国人群进行的

GWAS仅有1项, Yang等^[20]对湖北和广西两地12 281名中国汉族人进行的两阶段GWAS,呈现出与日韩地区相似的遗传特点,发现SLC2A9基因rs11711118和ABCG2基因rs2231142分别解释了1.03%和1.09%的血尿酸水平总变异,且有性别差异. 我们对1 300多名中国汉族老年女性的高尿酸血症易感基因关联复制的研究结果发现,与上述中国GWAS相似,SLC2A9基因与ABCG基因位点与血尿酸水平强关联^[32]. 因此,这些研究提示高尿酸血症及痛风在中、日、韩地区具有异于欧美人群的特殊遗传背景.

2 尿酸盐转运子基因SNPs的新应用

随着高尿酸血症和痛风相关易感基因位点的发现,以GWAS锁定的尿酸盐转运子基因作为遗传工具变量的孟德尔随机化研究也得以逐渐开展. 孟德尔随机化研究联系高尿酸血症与其他相关疾病,如代谢综合征、高脂血症、糖尿病等,使用尿酸盐转运子基因作为遗传工具变量消除混杂因素和反向因果造成的偏倚,检验血尿酸水平与这些疾病表型的因果关系,从另一个视角研究高尿酸血症及痛风与这些疾病的关联,具有普通关联研究和随机对照试验不可替代的作用. 如前所述,在观察性研究中发现,血尿酸水平增高可增加高血压^[2]、心血管疾病^[3]、肾结石、慢性肾功能不全^[4]、代谢综合征^[5]的发病风险. 然而McKeigue等^[33]利用SLC2A9基因位点作为遗传变量工具,并未发现血尿酸水平和代谢综合征的因果关联. Rasheed等^[34]则用SLC2A9基因rs11942223、ABCG2基因rs2231142、SLC17A1基因rs1183201、SLC22A11基因rs2078267和SLC22A12基因rs3825018多态性形成尿酸转运子基因遗传风险分数作为遗传工具变量,血尿酸水平为暴露因素,甘油三酯为结果变量,结果显示尿酸与甘油三酯水平无因果效应. SLC2A9、ABCG2、SLC17A1、SLC22A11和SLC22A12基因也被用来研究尿酸与肾功能的因果关联,孟德尔随机化模型未鉴定到两者的因果联系^[35]. 我们对血尿酸水平和骨质疏松表型作了孟德尔随机化分析,未提示血尿酸水平与骨质疏松表型具有因果关联^[32]. 这些研究填补了随机对照实验的空白,揭示血尿酸水平与这些疾病的深

层联系。尿酸盐转运子作为遗传工具变量的孟德尔随机化研究目前仍较少,且由于存在遗传异质性,需在大样本、不同种族人群进一步验证。

尿酸盐转运子基因调节肾脏尿酸盐转运,其基因多态性参与促尿酸排泄药物(如苯溴马隆)的代谢,影响药物的有效性和毒性,为临床提供了潜在的新型药物治疗靶点和药物基因组学研究方向。因此,尿酸盐转运子基因也被应用到相关的药物基因组学研究。目前国内外有关促尿酸排泄药物与尿酸盐转运子基因的药物基因组学研究报道还较少,是未来值得探究的领域。有研究发现,苯溴马隆或氯沙坦治疗可显著增加 SLC22A12 基因为野生型的高血压病人尿酸清除率与肌酐清除率的比值,从而降低血尿酸水平,而在 SLC22A12 基因为纯合子或复合杂合子的高血压和低尿酸血症病人中,并未发现苯溴马隆或氯沙坦治疗对尿酸清除率与肌酐清除率的比值影响,提示在这类病人中,苯溴马隆或氯沙坦对尿酸水平无作用^[36]。因而在不同 SLC22A12 基因型的患者中,药物基因组学可提供有效的药物疗效评估和个体化用药指导。同时,已见关于苯溴马隆具有致死肝脏毒性的报道^[37],遗传因素可影响该药物的毒性作用,研究该药物的药物基因组学对其临床疗效评估及不良反应的发生具有针对性,为患者用药安全性提供个体化医疗及更精准的药物治疗靶点。因此,开展以尿酸盐转运子基因为载体的药物基因组学研究十分必要。

3 结语

综上所述,高尿酸血症和痛风相关单核苷酸多态性和遗传学研究已发现一些相关的易感基因位点,为疾病筛查、早期诊断、早期干预、药物治疗提供了重要的指导和基础。高尿酸血症发病受地域、种族、性别差异影响,目前有关高尿酸血症的遗传机制研究主要集中在西方白种人,涉及亚洲人群或中国人群的研究较少,且从目前的研究结果看,亚洲人群尿酸变异呈现出特殊的遗传背景。值得注意的是,目前针对女性的研究分析非常少,而遗传对高尿酸血症的影响存在显著的性别差异,并且近年老年女性高尿酸血症和痛风发病率显著上升,因此,系统性地验证及发现中国人群

及女性高尿酸血症的易感基因十分必要。同时,目前被 GWAS 锁定的高尿酸血症易患基因占总遗传变异比率仍然很低,许多易患基因是微效基因,寻找高尿酸血症和痛风的主效基因是未来的研究方向。但目前开展的高尿酸血症和痛风遗传学研究大部分为人群关联研究,其具体分子机制仍然不明确,有关高尿酸血症和痛风具体机制的研究有待进一步开展。基于尿酸盐转运子基因的发现,有关的孟德尔随机化研究和药物基因组学研究是目前国内外较前沿且有待加强的研究领域,可为高尿酸血症和痛风关联疾病提供新的视角,并为高尿酸血症和痛风患者个体化治疗带来曙光,值得期待。

参考文献:

- [1] SO A, THORENS B. Uric acid transport and disease[J]. J Clin Invest, 2010, 120(6):1791-1799.
- [2] 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.
- [3] QIN L, YANG Z, GU H, et al. Association between serum uric acid levels and cardiovascular disease in middle-aged and elderly Chinese individuals[J]. BMC Cardiovascular Disorders, 2014, 9(20):2235-2261.
- [4] Rodenbach K E, Schneider M F, Furth S L, et al. Hyperuricemia and progression of CKD in children and adolescents: The chronic kidney disease in children (CKiD) cohort study[J]. Am J Kidney Dis, 2015, 66(6): 984-992.
- [5] CIARLA S, STRUGLIA M, GIORGINI P, et al. Serum uric acid levels and metabolic syndrome[J]. Arch Physiol Biochem, 2014, 120(3):119-122.
- [6] ZHU Y, PANDYA B J, CHOI H K. Prevalence of gout and hyperuricemia in the US general population: The national health and nutrition examination survey 2007-2008[J]. Arthritis Rheum, 2011, 63(10):3136-3141.
- [7] LING Q X Q C, JIE W. Prevalence of hyperuricemia and its related risk factors in healthy adults from northern and northeastern Chinese provinces[J]. BMC Public Health, 2013, 13:664-673.
- [8] LU X, LI X, ZHAO Y, et al. Contemporary epidemiology of gout and hyperuricemia in community elderly in Beijing[J]. International Journal of Rheumatic Disease, 2014, 17:400-407.

- [9] HEDIGER M A, JOHNSON R J, MIYAZAKI H, et al. Molecular physiology of urate transport[J]. *Physiology* (Bethesda), 2005, 20:125-133.
- [10] KOTTGEN 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.
- [11] KOLZ M, JOHNSON T, SANNA S, et al. Meta-analysis of 28,141 individuals identifies common variants within five new loci that influence uric acid concentrations [EB/OL]. [2015-08-02]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/lib.ezproxy.ust.hk/pmc/articles/PMC2683940/>.
- [12] GRAESSLER J, GRAESSLER A, UNGER S, et al. Association of the human urate transporter 1 with reduced renal uric acid excretion and hyperuricemia in a German Caucasian population[J]. *Arthritis Rheum*, 2006, 54(1): 292-300.
- [13] SHIMA Y, TERUYA K, OHTA H. Association between intronic SNP in urate-anion exchanger gene, SLC22A12, and serum uric acid levels in Japanese[J]. *Life Sci*, 2006, 79(23):2234-2237.
- [14] GUAN M, ZHANG J, CHEN Y, et al. High-resolution melting analysis for the rapid detection of an intronic single nucleotide polymorphism in SLC22A12 in male patients with primary gout in China[J]. *Scand J Rheumatol*, 2009, 38(4):276-281.
- [15] 孟冬梅, 韩琳, 苗志敏, 等. SLC22A12 基因第 8 外显子和第 8 内含子多态与中国汉族人原发性高尿酸血症关联研究[J]. *中华医学遗传学杂志*, 2010, 27(6):659-663.
- [16] LI C, HAN L, LEVIN A M, et al. Multiple single nucleotide polymorphisms in the human urate transporter 1 (hURAT1) gene are associated with hyperuricaemia in Han Chinese[J]. *J Med Genet*, 2010, 47(3):204-210.
- [17] ICHIDA K, HOSOYAMADA M, HISATOME I, et al. Clinical and molecular analysis of patients with renal hypouricemia in Japan-influence of URAT1 gene on urinary urate excretion[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2004, 15(1): 164-173.
- [18] 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.
- [19] DALBETH N, HOUSE M E, GAMBLE G D, et al. Population-specific influence of SLC2A9 genotype on the acute hyperuricaemic response to a fructose load[J]. *Ann Rheum Dis*, 2013, 72(11):1868-1873.
- [20] YANG B, MO Z, WU C, et al. A genome-wide association study identifies common variants influencing serum uric acid concentrations in a Chinese population[J]. *BMC Med Genomics*, 2014, 7:10.
- [21] DINOUR D, GRAY N K, GANON L, et al. Two novel homozygous SLC2A9 mutations cause renal hypouricemia type 2[J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2012, 27(3):1035-1041.
- [22] LI Z, DING H, CHEN C, et al. Novel URAT1 mutations caused acute renal failure after exercise in two Chinese families with renal hypouricemia[J]. *Gene*, 2013, 512(1): 97-101.
- [23] 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.
- [24] WANG B, MIAO Z, LIU S, et al. Genetic analysis of ABCG2 gene C421A polymorphism with gout disease in Chinese Han male population[J]. *Hum Genet*, 2010, 127(2): 245-246.
- [25] ZHOU D, LIU Y, ZHANG X, et al. Functional polymorphisms of the ABCG2 gene are associated with gout disease in the Chinese Han male population[J]. *Int J Mol Sci*, 2014, 15(5):9149-9159.
- [26] FLYNN T J, PHIPPS-GREEN A, HOLLIS-MOFFATT J E, et al. Association analysis of the SLC22A11 (organic anion transporter 4) and SLC22A12 (urate transporter 1) urate transporter locus with gout in New Zealand case-control sample sets reveals multiple ancestral-specific effects[EB/OL]. [2015-09-02]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/lib.ezproxy.ust.hk/pmc/articles/PMC3978909/>.
- [27] 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.
- [28] WANG J, LIU S, WANG B, et al. Association between gout and polymorphisms in GCKR in male Han Chinese [J]. *Hum Genet*, 2012, 131(7):1261-1265.
- [29] ANZAI N, JUTABHA P, AMONPATUMRAT-TAKAHASHI S, et al. Recent advances in renal urate transport: Characterization of candidate transporters indicated by genome-wide association studies[J]. *Clin Exp Nephrol*, 2012, 16(1):89-95.
- [30] SULEM P, GUDBJARTSSON D F, WALTERS G B, et al. Identification of low-frequency variants associated with gout and serum uric acid levels[J]. *Nat Genet*, 2011, 43(11): 1127-1130.
- [31] SON C N, BANG S Y, CHO S K, et al. The frequency of

- single nucleotide polymorphisms and their association with uric acid concentration based on data from genome-wide association studies in the Korean population[J]. *Rheumatol Int*, 2014, 34(6):777-783.
- [32] XIONG A, YAO Q, HE J, et al. No causal effect of serum urate on bone-related outcomes among a population of postmenopausal women and elderly men of Chinese Han ethnicity-a mendelian randomization study[J]. *Osteoporos Int*, 2016, 27(3):1031-1039.
- [33] MCKEIGUE P M, CAMPBELL H, WILD S, et al. Bayesian methods for instrumental variable analysis with genetic instruments ('Mendelian randomization'): Example with urate transporter SLC2A9 as an instrumental variable for effect of urate levels on metabolic syndrome[J]. *Int J Epidemiol*, 2010, 39(3):907-918.
- [34] RASHEED H, HUGHES K, FLYNN T J, et al. Mendelian randomization provides no evidence for a causal role of serum urate in increasing serum triglyceride levels[J]. *Circ Cardiovasc Genet*, 2014, 7(6):830-837.
- [35] HUGHES K, FLYNN T, DE ZOYSA J, et al. Mendelian randomization analysis associates increased serum urate, due to genetic variation in uric acid transporters, with improved renal function[J]. *Kidney Int*, 2014, 85(2):344-351.
- [36] HAMADA T, ICHIDA K, HOSOYAMADA M, et al. Uricosuric action of losartan via the inhibition of urate transporter 1 (URAT 1) in hypertensive patients[J]. *Am J Hypertens*, 2008, 21(10):1157-1162.
- [37] KOBAYASHI K, KAJIWARA E, ISHIKAWA M, et al. Identification of CYP isozymes involved in benzbro marone metabolism in human liver microsomes[J]. *Biopharm Drug Dispos*, 2012, 33(8):466-473.

Latest Research Progress and Application: Single Nucleotide Polymorphisms in Susceptible Genes of Primary Hyperuricemia and Gout

XIONG An¹, YAO Qi², YU Jing-bo^{2*}

(1.Medical School, Ningbo University, Ningbo 315211, China;

2.Geriatric Department, Ningbo First Hospital, Ningbo 315010, China)

Abstract: In this paper the latest research progress and application are reviewed on the single-nucleotide polymorphisms in genetic studies of primary hyperuricemia and gout at home and abroad. The aim is to provide useful reference for clinical and experimental personnel. Urate transporter genes which are locked by the recent genome-wide scan manifest susceptibility genes related to hyperuricemia and gout, such as SLC22A12, SLC2A9 and ABCG2, etc. These genes code related proteins are involved in renal urate transport system and participate in the secretion and reabsorption of uric acid in kidney. Currently locked urate transporter genes can explain about 7% of the serum uric acid level variation. More influential locations are expected to be discovered. Existing studies have applied these susceptibility genes to pharmacogenomics and Mendelian randomization research field, which represents the new R&D direction in the future.

Key words: hyperuricemia; gout; single nucleotide polymorphisms; susceptible genes; urate transporters; Mendelian randomization

(责任编辑 史小丽)