

- 2014,39(7):571-578.
- [15] 胡资兵,曾荣,魏波,等. 选择性与完全性置钉内固定术矫治 AIS 的比较[J]. 国际医药卫生导报,2015,21(3):356-359.
- [16] 杨长伟,赵云飞,朱晓东,等. Lenke I 型青少年特发性脊柱侧凸矫形结果与置钉密度关系研究[J]. 中国骨与关节杂志,2015,27(10):11.
- [17] BHARUCHA NJ, LONNER BS, AUERBACH JD, et al. Low-density versus high-density thoracic pedicle screw constructs in adolescent idiopathic scoliosis; do more screws lead to a better outcome? [J]. The Spine Journal, 2013, 13(4):375-381.
- [18] CHEN J, YANG C, RAN B, et al. Correction of Lenke 5 adolescent idiopathic scoliosis using pedicle screw instrumentation; does implant density influence the correction? [J]. Spine, 2013, 38(15):946-951.
- [19] MIN K, SDZUY C, FARSHAD M. Posterior correction of thoracic adolescent idiopathic scoliosis with pedicle screw instrumentation; results of 48 patients with minimal 10-year follow-up[J]. European Spine Journal, 2013, 22(2):345-354.
- [20] QUAN GMY, GIBSON MJ. Correction of main thoracic adolescent idiopathic scoliosis using pedicle screw instrumentation; does higher implant density improve correction? [J]. Spine, 2010, 35(5):562-567.
- [21] 申明奎,罗明,李鹏,等. 连续置钉、间断置钉和关键椎置钉治疗 Lenke I 型青少年特发性脊柱侧凸的疗效对比[J]. 中华小儿外科杂志,2018,39(1):57-63.
- [22] 王凯,夏磊,王肖虎,等. 后路选择性椎弓根螺钉内固定矫正青少年特发性脊柱侧凸[J]. 中国实用医刊,2011,38(13):107-108.
- [23] 王超,张国友,李明,等. 椎弓根螺钉间隔置钉治疗特发性脊柱侧凸 5 年随访疗效分析[J]. 中国矫形外科杂志,2015,23(7):577-582.
- [24] CHEUNG KMC, NATARAJAN D, SAMARTZIS D, et al. Predictability of the fulcrum bending radiograph in scoliosis correction with alternate-level pedicle screw fixation [J]. JBJS, 2010, 92(1):169-176.
- [25] YANG S, JONES-QUAIDOO SM, EAGER M, et al. Right adolescent idiopathic thoracic curve (Lenke 1 A and B); does cost of instrumentation and implant density improve radiographic and cosmetic parameters? [J]. European Spine Journal, 2011, 20(7):1039-1047.

(收稿日期:2018-06-10,修回日期:2018-08-08)

doi:10.3969/j.issn.1009-6469.2019.07.003

◇综述◇

高尿酸血症及痛风易感基因研究进展

王国庆,邹延峰

作者单位:安徽医科大学公共卫生学院流行病与卫生统计学系,安徽 合肥 230032

基金项目:国家自然科学基金(81373073,81673254)

摘要:痛风是由于体内尿酸的合成与排出失衡所诱发的疾病,而高尿酸血症表现为体内尿酸水平过高,是痛风的过渡阶段。高尿酸血症的造成是因为体内尿酸生成或排出的失衡,最终使得体内尿酸含量高于正常值所致。世界范围的学者对痛风及高尿酸血症基因表现出很大的兴趣,它们有着遗传倾向,并且有很多有价值的发现。尿酸在体内的代谢过程复杂,涉及的基因很广泛。总体可分为尿酸合成过程相关基因和排出过程相关基因。前者过程较为简单,涉及的基因包括核酸核糖焦磷酸合成酶 1 (PRPS1) 以及次黄嘌呤鸟嘌呤磷酸核糖基转移酶 (HPRT); 后者过程较为复杂,涉及的基因广泛。笔者将按此分类对它们的易感基因进行综述。

关键词:痛风; 高尿酸血症; 易感基因

Research progress on hyperuricemia and gout susceptibility genes

WANG Guoqing, ZOU Yanfeng

Author Affiliation: Department of Epidemiology and Health Statistics, School of Public Health, Anhui Medical University, Hefei, Anhui 230032, China

Abstract: Gout is a common metabolic disease and hyperuricemia is an important biochemical basis for gout. The development of hyperuricemia is due to the formation and excretion of uric acid in the body, which ultimately results in above the average uric acid levels in the body. Scholars around the world show great interest in genes of gout and hyperuricemia, which have a genetic predisposition, and many valuable discoveries. The metabolic process of uric acid is complex in the body, and the corresponding genes are also extensive, which can be divided into uric acid synthesis related genes and excretion process related genes. The former process is relatively simple. The genes involved include the nucleic acid ribose pyrophosphate synthase 1 (PRPS1) and hypoxanthine guanine phosphoribosyl trans-

ferase 1 (HPRT1). The latter process is more complex and involves a wide range of genes. The article will review the susceptibility genes for hyperuricemia and gout according to this classification.

Key words: Gout; Hyperuricemia; Susceptibility gene

痛风是一种代谢紊乱、单钠尿酸盐沉积形成晶体所导致的炎性关节炎。痛风的前期就是高尿酸血症,即体内尿酸含量高于正常值。而体内尿酸的代谢主要有两大进程:一是尿酸的生成过多,占10%;二是尿酸的排泄障碍,占90%。因为尿酸过量合成主要是由于核酸核糖焦磷酸合成酶1(PRPS1)和次黄嘌呤鸟嘌呤磷酸核糖基转移酶(HPRT)基因突变,影响嘌呤的合成代谢,进而导致尿酸过量。尿酸排泄障碍则是因为尿酸转运蛋白基因突变所致,例如尿酸阴离子转运蛋白1(URAT1)、葡萄糖转运蛋白9(Glucose transporter 9, GLUT9)、ATP结合盒亚家族G成员2(ATP-binding cassette, subfamily G, member2, ABCG2)和有机阴离子转运蛋白溶质转运家族成员(SLC22A6、SLC22A8、SLC22A11、SLC22A13)。

近年国内痛风及高尿酸血症患病率水平较高。陈晓波等^[1]在广西钦州地区调查发现高尿酸血症发生率达21.04%;痛风患病率达到1.67%。但是在建国以前高尿酸血症发病率在国内及亚洲并不常见。相较于美国成人的3.9%发病率,高尿酸血症及痛风形势在国内显得较为严峻,需要关注。因为它们的发病机制途径多,涉及的酶类、转运蛋白种类广泛,导致涉及的基因也很多。所以想了解其遗传机制需要较为系统的分析,笔者就各个尿酸代谢途径所涉及的物质的基因突变进行综述(表1),以便更好地了解其遗传情况。

1 尿酸合成过程相关基因

1.1 PRPS1 PRPS1位于X染色体上,编码一种催化体内五磷酸核酮糖(R-5-P)与三磷酸腺苷(ATP)结合成磷酸核糖焦磷酸(PRPP)的磷酸核糖焦磷酸合成酶1(PRS-1)。有报道称,PRPS1过度表达会引起PRS-1表现出超活性,体内嘌呤过量产生,同时生成尿酸过量^[2]。

早在1972年Sperling等^[3]首次报道PRS-1超活性与尿酸生成过多以及痛风关联。1975年Zoref等^[4]发现嘌呤生产过多的痛风病人体的PRPP合成酶表现出对细胞内二磷酸鸟苷(GDP)以及二磷酸腺苷(ADP)的反馈抑制的抵抗性,这种抵抗导致

这些病人体内的嘌呤含量高于正常人,进而发展成高尿酸血症和痛风。在1987年Becker等^[5]报道对PRS-1变构控制改变的男性通常比正常个体合成尿酸更快。2012年Moran等^[6]发现一个错义突变——c.424G>C(p.Val142Leu),该突变导致体内尿酸含量升高,但并无痛风发生。2013年Chen等^[7]发现D52H突变导致高尿酸血症和严重痛风,特点是病体内磷酸核糖焦磷酸水平较高。

综上所述,PRPS1导致PRS-1酶活性增加的突变,会引起尿酸含量积累,进而向痛风发展。但是近年关于PRPS1的研究少,仍需大样本的研究。

1.2 HPRT HPRT基因属伴X遗传。该基因特点是男性中呈结构半合子;女性中则会有一个X染色体失活,为功能半合子。这种特点容易导致显性突变^[8]。HPRT主要催化次黄嘌呤和鸟嘌呤与磷酸核糖焦磷酸产生核苷-5-磷酸^[9]。

在1967年就有报道称该酶缺陷会导致体内尿酸高速生成,形成尿酸肾结石,以及过早发展成痛风^[10],也称Kelley-Seegmiller综合征(MIM300323)。该基因导致的高尿酸血症常常伴随一些神经疾病,最严重的是自毁容貌综合征(Lesch-Nyhan disease, LND),但是也可能出现只有高尿酸血症,而不伴随神经疾病的情况,称为HPRT相关性高尿酸血症(HPRT-related hyperuricemia, HRH),介于两者之间的称HPRT相关神经障碍(HPRT-related neurological dysfunction, HRND)^[11]。几乎所有HPRT缺陷病人都伴有尿酸过量产生,并影响结石和痛风^[12]。2016年Petrú等^[13]在一位中重度痛风病人体内发现HPRT1基因变异c.481G>T(p.A161S)和尿酸转运体ABCG2的基因变异c.421C>A(p.Q141K)中的因果突变。2016年Dhanasekar等^[14]通过研究Morin用于治疗急性痛风性关节炎实验模型大鼠尿酸钠晶体诱导的炎症,发现该药物可以上调HPRT基因的表达。2017年Torres等^[15]对1例9岁痛风患儿体内的HPRT和腺嘌呤磷酸核糖转移酶(adenine phosphoribosyltransferase, APRT)在溶血中活性正常,但在正常生理环境下活性减半,所以HPRT缺陷不能在病人中被摒弃。

表 1 不同尿酸代谢途径所涉及物质的基因突变研究情况

分类	基因	研究者	研究年份	结论
尿酸合成过程	PRPS1	Sperling 等 ^[3]	1972	PRS-1 超活性与尿酸生成过多以及痛风关联
		Zoref 等 ^[4]	1975	PRPP 合成酶表现出对 GDP 以及 ADP 的反馈抑制的抵抗性,进而发展成高尿酸血症和痛风
		Becke、Kim ^[5]	1987	PRS-1 变构控制改变的男性比正常个体合成尿酸更快
		Moran 等 ^[6]	2012	一种错义突变导致体内尿酸含量升高,但并无痛风发生
		Chen 等 ^[7]	2013	PRS1 基因 D52H 错义突变导致高尿酸血症和严重痛风
	HPRT	Kelley 等 ^[10]	1967	HPRT 酶缺陷会形成尿酸肾结石,以及过早发展成痛风
		Torres、Puig ^[12]	2007	HPRT 缺陷几乎都伴有尿酸过量产生,影响结石和痛风
		Petru 等 ^[13]	2016	HPRT1 基因变异和 ABCG2 的基因变异中的因果突变
		Dhanasekar、Rasool ^[14]	2016	治疗急性痛风性关节炎 Morin 可以上调 HPRT 的表达
		Torres 等 ^[15]	2017	HPRT 缺陷不能在病人中被摒弃
尿酸排出过程	SLC2A9	Kim 等 ^[20]	2015	SLC2A9 上的多态性可能在韩国人中导致痛风
		李瑞等 ^[21]	2016	SLC2A9 是痛风的易感基因,突出表现在亚洲人群中
		胡传义等 ^[22]	2017	在中国华东地区发现一种突变更容易导致痛风结石
		Zhang 等 ^[23]	2018	在中国证实 SLC2A9 上一种多态性与血尿酸水平有关
		Lee 等 ^[24]	2018	在韩国研究发现两种多态性可导致高尿酸血症和痛风
		Hurba 等 ^[25]	2014	SLC2A9 上八个非同义等位基因变体,均无意义
	SLC22A12	Cho 等 ^[26]	2015	发现五种突变,其中两种与高尿酸血症呈现负相关
		Sakiyama 等 ^[27]	2016	SLC22A12 上的两个突变可以避免痛风的发生
		张亚弟等 ^[28]	2017	发现有两种突变与中国男性高尿酸血症发生有关
		Kuo 等 ^[29]	2017	ALPK1 超表达抑制 URAT1 的表达,减少痛风的风险
	SLC22A11	Deeks ^[30]	2017	Lesinurad 可以抑制尿酸的重吸收,降低血尿酸的水平
		Sakiyama 等 ^[31]	2014	在日本发现一种突变与常见痛风有显著的微弱联系
	SLC22A6	Yong 等 ^[32]	2018	OAT1 表达增加可以降低体内尿酸水平
		Wang 等 ^[33]	2018	RIP3 可以导致细胞内一些转运蛋白 mRNA 表达减少
	SLC22A8	王静等 ^[34]	2018	高尿酸血症的老鼠体内 OAT3 蛋白合成水平显著减少
	ABCC4	El-Sheikh 等 ^[39]	2008	抑制 MRP4 活性在高尿酸血症机制中有极其重要作用
		Dankers 等 ^[40]	2013	MRP4 的活性抑制可以导致高尿酸血症
		Tanner 等 ^[41]	2017	ABCC4 变体与高尿酸血症和痛风显著相关
	ABCG2	王金丹等 ^[42]	2016	在浙南地区,rs2231142 是痛风易感基因
		夏燕等 ^[43]	2017	在亚洲人群中 rs2231142 与痛风及高尿酸血症存在关联
		Chen 等 ^[44]	2018	rs2231142 对高尿酸以及痛风起着重要作用

由此可见,HPRT 基因的功能缺失性突变可以导致体内尿酸的增多,提高高尿酸血症及痛风风险。若选择该处作为治疗靶点,应当考虑使用药物上调 HPRT 的表达,同时该基因缺陷常伴随神经系统疾病,这也是其特征之一。

2 尿酸排出过程相关基因

尿酸排泄大约有 70% 通过肾脏途径,其余则通过肾外途径^[16]。

2.1 尿酸重吸收相关基因

2.1.1 SLC2A9(GLUT9) SLC2A9 基因编码一种转运蛋白 GLUT9。该蛋白起先被证明是转运葡萄糖,但是有大量文献说明该蛋白同时具有转运尿酸的能力,并且 GLUT9 主要的转运能力体现在转运尿酸而不是转运葡萄糖^[17]。也正是因为这个原因,改变了以往认为尿酸盐转运蛋白 1(URAT1)是尿酸重吸收的主力的观点^[16]。

GLUT9 作为尿酸转运蛋白有着两种亚型结构: GLUT9a(GLUT9-L) 和 GLUT9b(GLUT9-S)。两者区别仅在氨基末端的不同。GLUT9b 在体内的分布主要在肝脏以及肾脏,它是由 13 个外显子编码的全长大约 250 kb;GLUT9a 在体内分布较广泛,如肝、肾和小肠等^[18]。Kimura 等^[19]发现 SLC2A9-L 位于近端小管的基底外侧膜,而 SLC2A9-S 位于集合管的顶端膜。尿酸盐带是带电的,它的运输可能是通过近端小管的负膜电位的转运机制。S 型亚体在近曲小管上对尿酸重吸收起作用,L 型主要在基底膜上将尿酸运出。

2015 年 Kim 等^[20]发现在 SLC2A9 上的 c. 881A > G 和 c. 1002 + 78G > A 多态性可能在韩国人中导致痛风。2016 年李瑞等^[21]称 SLC2A9 上的 R265H 是痛风的易感基因,突出表现在亚洲人群中。2017 年胡传义等^[22]调查中国华东地区,发现 rs938552 突变更容易导致痛风结石。2018 年 Zhang 等^[23]在中国证实

了 SLC2A9 上的 rs3733590 与血尿酸水平有关。2018 年 Lee 等^[24]在韩国研究发现 rs3775948 和 rs13129697 可导致高尿酸血症和痛风。但是对于 SLC2A9 也存在着争议,2014 年 Hurba 等^[25]在捷克做的研究显示,在 SLC2A9 中鉴定出 8 个非同义等位基因变体,其中 7 个在内含子中,还有 1 个与血尿酸浓度并无联系。

SLC2A9 基因的突变引起 GLUT9 活性加强,会加强肾脏对于尿酸的重吸收,引起体内尿酸水平升高。同时 SLC2A9 基因在不同人群中存在不同的遗传效应,应当综合考虑,包括对风俗习惯,当地饮食等因素,同时在中国应当注意各民族之间的差异,进行大范围的对比研究意义重大。

2.1.2 SLC22A12 (URAT1) SLC22A12 负责有机阴离子转运家族(OATs)类似物——URAT1 的氨基酸序列。URAT1 主要负责调节体内尿酸的稳态。

2015 年 Cho 等^[26]发现了 5 种突变,其中 rs75786299 与高尿酸血症关联性最强,而 rs11602903 和 rs121907892 与高尿酸血症呈现负相关。2016 年 Sakiyama 等^[27]研究发现 SLC22A12 上的两个突变:R90H (rs121907896)和 W258X (rs121907892)可以避免痛风的发生,是一种保护因素。并且发现 R90H 和 W258X 的等位基因可以降低血尿酸水平以及高尿酸血症的风险。同时他们认为血尿酸水平在性别中的巨大差别取决于 URAT1 功能型的等位基因的数量。2017 年张亚弟等^[28]在中国男性中发现两个容易导致高尿酸血症的发生的突变(rs1529909, rs7929627)。2017 年 Kuo 等^[29]发现 α -蛋白激酶 1 (ALPK1)的超表达可以抑制 URAT1 的表达,进而减少尿酸的重吸收,减少痛风的风险。

SLC22A12 基因的突变可以是痛风及高尿酸血症的保护因素也可以是危险因素,这主要取决于突变后所编码的蛋白的活性或者数量,如果活性增强或者数量增加,即对尿酸的重吸收能力增强,从而影响尿酸的排泄。

2.1.3 SLC22A11 (OAT4) OAT4 与 URAT1 一样都属于有机阴离子转运蛋白(OATs),而 OATs 属于溶质载体家族(SLC22)。主要分布在近曲小管细胞游离侧的 OAT4 的氨基酸序列由 SLC22A11 基因负责编码,起着将有机阴离子排入尿液中的功能。2017 年 Deeks^[30]报道雷西那德(Lesinurad)作为 URAT1 和 OAT4 的选择抑制剂,能够减少尿酸的重吸收,降低血尿酸含量,由此可见 OAT4 在肾脏中起着重吸收尿酸的作用。2014 年 Sakiyama 等^[31]在日本发现一个 SLC22A11 上的 SNP rs17300741,这种突变与肾分泌不足类型(the renal underexcretion

type,RUE)的痛风有显著的微弱联系,RUE 型是比较常见的类型。国内目前对此研究较少。

尿酸重吸收基因均表达于肾脏,起着重吸收尿酸作用,对于尿酸在体内的动态平衡扮演着至关重要的作用。所以有关它们的基因突变,也紧密地与体内尿酸水平联系着。对于尿酸重吸收基因,导致转运蛋白活性增加或者数目增多的突变,即为危险突变;反之,则为保护突变。药物治疗也多以抑制基因表达、蛋白活性和蛋白数量起作用。

2.2 尿酸排泄转运相关基因

2.2.1 SLC22A6 (OAT1) OAT1 与 URAT1、OAT3 以及 OAT4 有着高度同源性,都来自于溶质载体家族(SLC22),SLC22A6 产生该蛋白,主要分布于肾脏近曲小管上皮细胞基底侧膜的 OAT1 在人体中有 563 个氨基酸。

2018 年 Yong 等^[32]发现 OAT1 表达增加、GLUT9 表达减少都可以降低体内尿酸水平,说明 OAT1 蛋白的功能是于 GLUT9 相反的,即 OAT1 将尿酸排出体内。2018 年 Wang 等^[33]发现受体相互作用蛋白 3 (Receptor-interacting protein 3, RIP3)可以诱导细胞凋亡,而且是重要因素,并且 RIP3 在高尿酸血症的老鼠中高度表达,而且 RIP3 可以导致细胞内 ABCG2、OAT1 和 OAT3 的 mRNA 表达减少。

因为 OAT1 蛋白表达的调节受到 RIP3 的调节,可以考虑采取人工干预体内 RIP3 的含量,增加转运蛋白数目,从而减少体内尿酸水平。

2.2.2 SLC22A8 (OAT3) SLC22A8 产生 OAT3,通常与 OAT1 共同参与尿酸的转运。

2008 年王静等^[34]发现患有高尿酸血症的老鼠体内 OAT3 蛋白合成水平显著减少,这点与 OAT1 类似,可以考虑通过药物使得 OAT1 和 OAT3 蛋白表达上调,以此影响尿酸从体内的排出,治疗高尿酸血症。

2.2.3 尿酸盐转运体 (UAT) UAT 是一种多功能蛋白,它可以作为尿酸盐转运蛋白、胸腺细胞-上皮细胞相互作用的调节剂、肿瘤抗原、嗜酸性粒细胞趋化因子和凋亡介质。同时也称它为半乳糖凝集素 9,因为它具有两个可以结合乳糖的 β -半乳糖苷结构域。Leal-Pinto 等^[35]发现 UAT 是一种高选择性、电压敏感性的尿酸盐通道。UAT 只在通道细胞外侧有作用,因为仅仅当乳糖加在细胞外侧时,乳糖才可以显著增加 UAT 开放的频率^[36]。

2.2.4 ABCC4 ABCC4 基因负责在人肾的近端小管顶膜表达多药耐药蛋白 4 (multidrug resistance protein 4, MRP4)^[37]。MRP4 拥有多个变构底物,并且它是一种单向流出转运蛋白,因为它还在肝脏的

基底外侧表达,所以它也可能介导尿酸进入肝脏循环^[38]。

2008 年 El-Sheikh 等^[39]通过药物发现,抑制 MRP4 活性在高尿酸血症机制中有极其重要作用。2013 年 Dankers 等^[40]发现 MRP4 的活性抑制可以导致高尿酸血症。2017 年 Tanner 等^[41]发现在波利尼西亚人中 ABCC4 的变体 rs4148500 与高尿酸血症和痛风显著相关。

导致 MRP4 活性抑制的突变就是高尿酸血症及痛风的危险因素,如果能接触抑制,增加 ABCC4 的表达,或者有药物能加强 MRP4 的活性,那么就能增加尿酸的排出,降低尿酸含量。

2.2.5 ABCG2 (BCRP) 三磷酸腺苷结合盒转运蛋白 G2 (ATP-binding cassette superfamily G member 2, ABCG2) 属于 ABC 转运超家族成员之一,存在于近曲小管的管腔膜侧。

近年来针对 ABCG2 的尿酸转运功能有着广泛的研究。2016 年王金丹等^[42]在浙南地区发现 rs2231142 是痛风易感基因,A 等位基因是痛风的危险因素。2017 年夏燕等^[43]通过 Meta 分析发现在亚洲人群中 rs2231142 与痛风及高尿酸血症存在关联。在中国台湾,2018 年 Chen 等^[44]同样发现 rs2231142 对高尿酸以及痛风起着重要作用。而 Q141K 可以导致机体对于别嘌呤醇的反应性低^[45],而别嘌呤醇的主要作用是抑制黄嘌呤脱氢酶,并且通过其活性代谢物羟嘌呤醇发挥作用。

总之,尿酸排泄转运蛋白的功能与重吸收相反。一旦出现功能缺陷,尿酸的转运过程就会出现障碍,导致尿酸的积累,引起痛风风险的增加。这些转运蛋白的基因可以考虑作为治疗高尿酸血症的靶点,增强它们的活性及数量。

3 小结

体内尿酸升高的机制很复杂,但总体可以分成两大部分:生成与排泄。本文通过对尿酸在体内的生成与排泄的两大过程中所涉及的基因进行综述,发现尿酸生成过程中 PRPS1 导致酶超活性以及 HPRT 的缺陷突变都容易引起尿酸的过量合成。重吸收相关基因的超活性或数目增加以及排泄相关基因的缺陷突变的突变会导致尿酸排出减少,引起尿酸升高。

目前研究现状虽然发现众多易感基因以及易感位点,但在世界不同地区、不同人群存在着争议,需要在存在争议的地区进行大样本的研究分析。对于不同地区进行基因研究要和生活习惯综合分析,可以发现更有价值的结果。将目前的各易感基因研究成果应用于临床的精准化治疗,比如精准用

药等,可以提高治疗效果。

痛风易感基因研究在国内还不是很多,尤其对于中国多民族,地域大等特点,进行大样本的对比研究必将有很大的应用价值。

参考文献

- [1] 陈晓波,李诺利,陈樱君,等.钦州地区痛风和高尿酸血症影响因素流行病学研究[J].检验医学与临床,2017,14(23):3470-3472.
- [2] MITTAL R, PATEL K, MITTAL J, et al. Association of prps1 mutations with disease phenotypes[J]. Dis Markers, 2015, 2015: 127013.
- [3] SPERLING O, BOER P, PERSKY-BROSH S, et al. Altered kinetic property of erythrocyte phosphoribosylpyrophosphate synthetase in excessive purine production[J]. Rev Eur Etud Clin Biol, 1972, 17(7):703-706.
- [4] ZOREF E, DE VRIES A, SPERLING O. Mutant feedback-resistant phosphoribosylpyrophosphate synthetase associated with purine overproduction and gout. Phosphoribosylpyrophosphate and purine metabolism in cultured fibroblasts [J]. The Journal of Clinical Investigation, 1975, 56(5):1093-1099.
- [5] BECKER MA, KIM M. Regulation of purine synthesis de novo in human fibroblasts by purine nucleotides and phosphoribosylpyrophosphate [J]. The Journal of Biological Chemistry, 1987, 262(30):14531-14537.
- [6] MORAN R, KUILENBURG ABP, DULEY J, et al. Phosphoribosylpyrophosphate synthetase superactivity and recurrent infections is caused by a p. Val142Leu mutation in prs-1 [J]. American Journal of Medical Genetics Part A, 2012, 158A(2):455-460.
- [7] CHEN P, LI J, MA J, et al. A small disturbance, but a serious disease: The possible mechanism of d52h-mutant of human prs1 that causes gout [J]. IUBMB Life, 2013, 65(6):518-525.
- [8] DING H, YUE LJ, YANG CL. Research progress in hypoxanthine-guanine phosphoribosyltransferase [J]. Hereditas, 2013, 35(8):948-954.
- [9] 薛莲,周建华. HPRT 基因突变谱研究的进展及其应用[J]. 工业卫生与职业病, 2003, 29(2):119-123.
- [10] KELLEY WN, ROSENBLUM FM, HENDERSON JF, et al. A specific enzyme defect in gout associated with overproduction of uric acid [J]. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 1967, 57(6):1735-1739.
- [11] ALANAZI M, AL-ARFAJ AS, ABDULJALEEL Z, et al. Novel hypoxanthine guanine phosphoribosyltransferase gene mutations in Saudi Arabian hyperuricemia patients [J]. Biomed Res Int, 2014, 2014:290325.
- [12] TORRES RJ, PUIG JG. Hypoxanthine-guanine phosphoribosyltransferase (hprt) deficiency: Lesch-nyhan syndrome [J]. Orphanet J Rare Dis, 2007, 2:48.
- [13] PETRU L, PAVELCOVA K, SEBESTA I, et al. Genetic background of uric acid metabolism in a patient with severe chronic tophaceous gout [J]. Clin Chim Acta, 2016, 460:46-49.
- [14] DHANASEKAR C, RASOOL M. Morin, a dietary bioflavonol suppresses monosodium urate crystal-induced inflammation in an ani-

- mal model of acute gouty arthritis with reference to nlrp3 inflammasome, hypo-xanthine phospho-ribosyl transferase, and inflammatory mediators [J]. *Eur J Pharmacol*, 2016, 786: 116-127.
- [15] TORRES RJ, PUENTE S, MENENDEZ A, et al. Unapparent hypo-xanthine-guanine phosphoribosyltransferase deficiency [J]. *Clin Chim Acta*, 2017, 472: 136-138.
- [16] 刘璐, 青玉凤, 周京国. 葡萄糖转运蛋白 9 及其编码基因在痛风发病中的作用研究进展 [J]. *实用医院临床杂志*, 2015, 12(5): 42-45.
- [17] CAULFIELD MJ, MUNROE PB, O'NEILL D, et al. Slc2a9 is a high-capacity urate transporter in humans [J]. *PLoS medicine*, 2008, 5(10): e197. DOI: 10.1371/journal.pmed.0050197.
- [18] 刘颖琬, 孙维峰. 尿酸转运相关蛋白 SLC2A9/GLUT9 的研究进展 [J]. *广东医学*, 2013, 34(14): 2261-2263.
- [19] KIMURA T, TAKAHASHI M, YAN K, et al. Expression of slc2a9 isoforms in the kidney and their localization in polarized epithelial cells [J]. *PLoS One*, 2014, 9(1): e84996. DOI: 10.1371/journal.pone.0084996.
- [20] KIM YS, KIM Y, PARK G, et al. Genetic analysis of abcg2 and slc2a9 gene polymorphisms in gouty arthritis in a korean population [J]. *The Korean Journal of Internal Medicine*, 2015, 30(6): 913-920.
- [21] 李瑞, 秦丽岩, 谢昆, 等. SLC2A9 基因 R265H 位点单核苷酸多态性与痛风易感性的 Meta 分析 [J]. *新疆医科大学学报*, 2016, 39(3): 301-307.
- [22] 胡传义, 郑景存, 章璟, 等. SLC2A9 基因 rs938552 位点 SNP 多态性与肾结石的相关性研究 [J]. *临床泌尿外科杂志*, 2017, 32(4): 294-297.
- [23] ZHANG D, YANG M, ZHOU D, et al. The polymorphism rs671 at aldh2 associated with serum uric acid levels in chinese han males: A genome-wide association study [J]. *Gene*, 2018, 651: 62-69.
- [24] LEE J, LEE Y, PARK B, et al. Genome-wide association analysis identifies multiple loci associated with kidney disease-related traits in korean populations [J]. *Plos One*, 2018, 13(3): e0194044. DOI: 10.1371/journal.pone.0194044.
- [25] HURBA O, MANCIKOVA A, KRYLOV V, et al. Complex analysis of urate transporters slc2a9, slc22a12 and functional characterization of non-synonymous allelic variants of glut9 in the czech population: No evidence of effect on hyperuricemia and gout [J]. *Plos One*, 2014, 9(9): e107902. DOI: 10.1371/journal.pone.0107902.
- [26] CHO SK, KIM S, CHUNG JY, et al. Discovery of urat1 snps and association between serum uric acid levels and urat1 [J]. *BMJ Open*, 2015, 5(11): e009360. DOI: 10.1136/bmjopen-2015-009360.
- [27] SAKIYAMA M, MATSUO H, SHIMIZU S, et al. The effects of urat1/slc22a12 nonfunctional variants, r90h and w258x, on serum uric acid levels and gout/hyperuricemia progression [J]. *Sci Rep*, 2016, 6: 20148.
- [28] 张亚弟, 张翻弟, 赵丽, 等. SLC22A12 基因 rs1529909 和 rs7929627 位点多态性与高尿酸血症的相关性 [J]. *卫生研究*, 2017, 46(4): 589-594.
- [29] KUO TM, HUANG CM, TU HP, et al. Urat1 inhibition by alpk1 is associated with uric acid homeostasis [J]. *Rheumatology*, 2017, 56(4): 654-659.
- [30] DEEKS ED. Lesinurad: A review in hyperuricaemia of gout [J]. *Drugs Aging*, 2017, 34(5): 401-410.
- [31] SAKIYAMA M, MATSUO H, SHIMIZU S, et al. A common variant of organic anion transporter 4 (oat4/slc22a11) gene is associated with renal underexcretion type gout [J]. *Drug Metabolism and Pharmacokinetics*, 2014, 29(2): 208-210.
- [32] YONG T, CHEN S, XIE Y, et al. Hypouricemic effects of armillaria mellea on hyperuricemic mice regulated through oat1 and cnt2 [J]. *Am J Chin Med*, 2018, 46(3): 585-599.
- [33] WANG K, HU L, CHEN JK. Rip3-deficiency attenuates potassium oxonate-induced hyperuricemia and kidney injury [J]. *Biomed Pharmacother*, 2018, 101: 617-626.
- [34] 王静, 苗志敏, 李长贵, 等. 高尿酸血症大鼠肾小管上皮细胞 OAT3 表达的变化 [J]. *青岛大学医学院学报*, 2008, 44(4): 298-300.
- [35] LEAL-PINTO E, TAO W, RAPPAPORT J, et al. Molecular cloning and functional reconstitution of a urate transporter/channel [J]. *The Journal of Biological Chemistry*, 1997, 272(1): 617-625.
- [36] LEAL-PINTO E, COHEN BE, LIPKOWITZ MS, et al. Functional analysis and molecular model of the human urate transporter/channel, huat [J]. *American Journal of Physiology Renal Physiology*, 2002, 283(1): F150-F163.
- [37] VAN AUBEL RA, SMEETS PH, PETERS JG, et al. The mrp4/abcc4 gene encodes a novel apical organic anion transporter in human kidney proximal tubules: putative efflux pump for urinary camp and cgmp [J]. *Journal of the American Society of Nephrology*, 2002, 13(3): 595-603.
- [38] VAN AUBEL RAMH, SMEETS PHE, VAN DEN HEUVEL JJMW, et al. Human organic anion transporter mrp4 (abcc4) is an efflux pump for the purine end metabolite urate with multiple allosteric substrate binding sites [J]. *Am J Physiol-Renal*, 2005, 288(2): F327-F333.
- [39] EL-SHEIKH AA, VAN DEN HEUVEL JJ, KOENDERINK JB, et al. Effect of hypouricaemic and hyperuricaemic drugs on the renal urate efflux transporter, multidrug resistance protein 4 [J]. *British Journal of Pharmacology*, 2008, 155(7): 1066-1075.
- [40] DANKERS AC, MUTSAERS HA, DIJKMAN HB, et al. Hyperuricemia influences tryptophan metabolism via inhibition of multidrug resistance protein 4 (mrp4) and breast cancer resistance protein (bcrp) [J]. *Biochimica et Biophysica Acta*, 2013, 1832(10): 1715-1722.
- [41] TANNER C, BOOCCOCK J, STAHL EA, et al. Population-specific resequencing associates the atp-binding cassette subfamily c member 4 gene with gout in new zealand maori and pacific men [J]. *Arthritis & Rheumatology*, 2017, 69(7): 1461-1469.
- [42] 王金丹, 余玲玲, 黄德益, 等. ABCG2 基因 rs2231142 位点多态性与浙南地区人群原发性痛风的 Meta 分析 [J]. *基础医学与临床*, 2016, 36(4): 503-507.
- [43] 夏燕, 黄丽, 冯佳, 等. ABCG2 基因 rs2231142 多态性与亚洲人群高尿酸血症和痛风相关性的 Meta 分析 [J]. *湖北民族学院学报 (医学版)*, 2017, 34(4): 6-10.
- [44] CHEN CJ, TSENG CC, YEN JH, et al. Abcg2 contributes to the development of gout and hyperuricemia in a genome-wide association study [J]. *Scientific Reports*, 2018, 8(1): 3137.
- [45] WALLACE MC, ROBERTS RL, NANAVATI P, et al. Association between abcg2 rs2231142 and poor response to allopurinol: Replication and meta-analysis [J]. *Rheumatology*, 2018, 57(4): 656-660.

(收稿日期: 2018-05-29, 修回日期: 2018-07-12)