

原发性高尿酸血症及痛风的基因学的研究

张志明*, 齐张旸, 王亮萍, 赵钟文, 吴宽裕, 陈煜宇, 吴方真, 宋榕斌, 陈如珍
福建中医药大学附属第二人民医院, 福建 福州

收稿日期: 2021年12月8日; 录用日期: 2022年2月23日; 发布日期: 2022年3月2日

摘要

高尿酸血症是临床常见代谢异常疾病, 相关研究指出, 原发性高尿酸血症及痛风属于基因病范畴, 如尿酸合成中的磷酸核糖焦磷酸合成酶(PRPS), 次黄嘌呤鸟嘌呤磷酸核糖转移酶(HGPRT)等以及尿酸排泄中的ABCG2等基因, 通过分析该病基因学为临床高效治疗提供参考。

关键词

高尿酸血症, 痛风, 原发性, 基因学, 综述

Study on the Genetics of Primary Hyperuricemia and Gout

Zhiming Zhang*, Zhangyang Qi, Liangping Wang, Zhongwen Zhao, Kuanyu Wu, Yuyu Chen, Fangzhen Wu, Rongbin Song, Ruzhen Chen

The Second People's Hospital of the University of Traditional Chinese Medicine in Fujian Department of Rheumatism, Fuzhou Fujian

Received: Dec. 8th, 2021; accepted: Feb. 23rd, 2022; published: Mar. 2nd, 2022

Abstract

Hyperuricemia is a common clinical metabolic disorder. Relevant studies indicate that primary hyperuricemia and gout belong to the category of genetic diseases, such as phosphoribose pyrophosphate synthase (PRPS) in uric acid synthesis, hypoxanthine guanine phosphoribosetransferase (HGPRT) and ABCG2 genes in uric acid excretion. The analysis of the gene of the disease provides a reference for efficient clinical treatment.

*通讯作者。

文章引用: 张志明, 齐张旸, 王亮萍, 赵钟文, 吴宽裕, 陈煜宇, 吴方真, 宋榕斌, 陈如珍. 原发性高尿酸血症及痛风的基因学的研究[J]. 医学诊断, 2022, 12(1): 13-16. DOI: 10.12677/md.2022.121003

Keywords

Hyperuricemia, Gout, Primary, Genetics, Review

Copyright © 2022 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

痛风即环境、遗传双重因素作用下形成的多基因遗传性疾病，因尿酸排泄减少和嘌呤代谢紊乱造成血尿酸升高，其中关节及其周围组织沉积大量尿酸盐结晶，引发急性炎症反应，后期出现关节障碍或畸形，当尿酸盐沉积于肾脏则会出现痛风性肾病。相关研究指出[1] [2]，遗传占据原发性高尿酸血症及痛风近 60%，由一系列易感基因参与其中，分别为尿酸代谢/排泄以及炎症或调节炎症两大基因，对此，本文则从多方面展开总结分析，现综述如下：

2. 与尿酸合成有关基因

2.1. PRPS

Kelley WN [3] [4] [5]等研究者认为，磷酸核糖焦磷酸合成酶(PRPS)是原发性高尿酸血症及痛风重要易感基因。其中 5-磷酸核糖与 ATP 被 PRPS 催化后生成 5-磷酸核糖-1-焦磷酸(RPPP)，ADP 与 CDP 浓度会调节该物质活性。一旦 PRPS 出现突变则不会受 GDP 或 ADP 反馈抑制，此时细胞内 RPPP 浓度则会不同程度升高，嘌呤核苷酸浓度也会因此增加，造成嘌呤核苷酸分解产物尿酸增加。一般哺乳动物中 PRPS 基因编码中的 PRPS1、PRPS2、PRPS3 三个高度同源蛋白，其中 PRPS1、PRPS2 会在所有组织中具有表达特征，PRPS3 单单在睾丸中具备表达特性。

2.2. HGPRT

刘景芳[6]等研究者认为，次黄嘌呤鸟嘌呤磷酸核糖转移酶(HGPRT)是与尿酸合成的易感基因。嘌呤会对合成途径中的关键酶进行补救，在人类各个组织胞质中有着相对广泛的存在。HGPRT 功能即将次黄嘌呤和鸟嘌呤分别转化为雌黄苷酸与鸟苷酸，二者对磷酸核糖焦磷酸(PRPP)合成 1-氨基-5-磷酸核糖形成抑制，有效控制雌黄苷酸自发合成速度。该反馈抑制作用会因 HGPRT 基因缺陷降低其自身活性而有所减弱，甚至直接消失。嘌呤会因次黄苷酸与鸟苷酸的生成量减少而加快速度，提升终末产物尿酸浓度，引发高尿酸血症。

2.3. GSTs

杨晨[7] [8]等研究者认为，谷胱甘肽转移酶(GSTs)是与尿酸合成的易感基因。GSTs 是人体内具有解毒功能的蛋白超基因，该酶活性因 GSTs 发生基因突变时而不断增高，此时迫切需要磷酸戊糖提供还原酶利用的 NADPH，正因如此造成 5-磷酸核糖生成不断增加的同时会在此过程中生成大量 5-磷酸核糖焦磷酸，5-嘌呤核苷酸因磷酸核糖-1-焦磷酸加速生成，造成大量嘌呤代谢产物尿酸。

3. 与尿酸排泄有关基因

原发性高尿酸血症中，尿酸排泄异常占据 90%左右。一般尿酸排泄通过肾脏随尿和肠道随粪便两大

途径排出。其中前者是最为重要的排除途径，该途径能排出近 70%左右尿酸。当肾脏出现疾病时则会减少尿酸排泄，造成血尿酸升高，引发痛风。

3.1. ABCG2

王英楠[9] [10]等研究者认为,ABCG2 基因在尿酸排泄中发挥重要作用。所谓 ABCG 基因即经 GWAS 明确的一种痛风易感基因类型，往往在近端肾小管上皮细胞、肝脏、小肠上皮细胞、膀胱等组织质膜具有显著表达。该基因可转录出 ATP 结合转运蛋白。ABCG2 在近端肾小管表达体现在负责肾小管尿酸分泌层面。国外相关研究指出，血尿酸与 ABCG 基因有着紧密联系。通过男性痛风患者血 DAN 测序以及对 ABCG2 基因中遗传多态性 Q141K、V12M、Q126X 进行鉴定得知，有 70%左右的痛风患者存在不同程度的 ABCG2 功能障碍，说明痛风发生几率与 ABCG2、141K、126X 等基因有着紧密联系，所以在评估痛风风险时可参考 ABCG2 功能障碍程度。

3.2. URAT1

王泽[11] [12]等研究者指出，尿酸盐转运蛋白(URAT1)是肾脏一种较为特殊的尿酸盐转运蛋白。该物质会受血尿酸水平调节影响。人的肾脏能有效反映 URAT1 的 mRNA 特异化表达。经免疫组化分析得知，在肾皮质近端小管的上皮细胞管腔侧区域存在 URAT1，该表达并未出现在远曲小管。其中 URAT1 在和多种类型单价有机阴离子、个别无机阴离子进行交换达到少量分泌和重吸收尿酸目的。借助转染技术在非洲爪蟾卵母细胞中植入 URAT1cDNA 发现，尿酸盐转运蛋白表达相对稳定，最重要具有尿酸盐转运功能。同时在脂质双层中插入经重组后的 URAT1 蛋白将其放置于均质尿酸盐溶液当中，发现指挥脂质双层内外存在显著的电势改变现象，反之，若 URAT1 蛋白基因有所缺少时则不会存在电势改变。通过上述分析得知，URAT1 具备高选择性转运尿酸的离子通道活性。URAT1 经小管腔中尿酸和胞内阴离子相互交换后，对肾小球滤液中的尿酸进行二次吸收。

4. 与炎症有关痛风基因

冯文文[13] [14] [15]等研究者认为,原发性高尿酸血症及痛风等炎症基因和 NLRP3 有关。其中 NLRP3 炎症复合物由 ASC/PYCARD、NLRP3、capase-1 组成。是一种多蛋白复合体，上述三种单独存在时则不会引发炎症反应，集聚成炎症复合体后且被激活后可放大自身炎症效应，引发急性痛风性关节炎。近年来，痛风基础研究的核心问题即 MSU 如何激活 NLRP3，国内外研究多集中在组织蛋白酶和活性氧两种途径，经动物实验研究证实得知，小鼠及内皮细胞 NLRP3 炎症会因高尿酸而被激活，导致炎细胞因子 IL-1 β 及 IL-18 分泌增多，引发细胞炎症反应。然而高尿酸无法造成 NLRP1 炎症小体被激活，同时，也有研究指出，大鼠心肌细胞会因高浓度可溶性尿酸而受到损伤，引发炎症。

总之，原发性高尿酸血症及痛风是一种多基因遗传类疾病，其中原发性痛风遗传易感性由一系列参与痛风发病易感基因组成，由于基因表型相对复杂且受不同遗传、环境因素等相关作用影响，造成高尿酸血症与痛风病因、发病机制研究存在难度。本文总结能清晰了解高尿酸血症以及痛风基因学研究，以促进临床医师对该病发病机理的理解，为实现精准医疗提供参考依据。除此之外，通过研究高尿酸血症与痛风遗传方式及其致病易感基因筛选等虽取得相应成果，然而在实际研究中仍然存在较多需解决的问题。但始终相信，随着分子流行病学、分子生物学、遗传学、病理学、分子遗传学等理论与技术等快速进步，对高尿酸血症和痛风易感基因研究必然会取得丰硕成果，为临床研究提供参考。

基金项目

福建省教育厅 2020 年度福建省中青年教师教育科研项目(JAT200226)。

参考文献

- [1] 白雪, 关宝生, 邱洪斌, 等. 原发性痛风和高尿酸血症相关基因研究现状[J]. 海南医学院学报, 2019, 25(16): 1275-1280.
- [2] Chavarriaga, J., Ocampo, M., *et al.* (2018) Kelley-Seegmiller Syndrome: Urolithiasis, Renal Uric Acid Deposits, and Gout: What Is the Role of the Urologist. *Urologia Internationalis*, **102**, 233-237. <https://doi.org/10.1159/000494360>
- [3] Kelley, W.N., Rosenbloom, F.M., Henderson, J.F. and Seegmiller, J.E. (1967) A Specific Enzyme Defect in Gout Associated with Overproduction of Uric Acid. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, **57**, 1735-1739. <https://doi.org/10.1073/pnas.57.6.1735>
- [4] 刘鑫琦, 马利丹, 高千惠, 等. 痛风频发危险因素分析——579例原发性痛风患者的病例-对照研究[J]. 中华内分泌代谢杂志, 2020, 36(2): 95-99.
- [5] 杨怡, 李彦欣. PRPS1 基因及其突变与相关临床综合征的研究进展[J]. 国际输血及血液学杂志, 2020, 43(1): 82-88.
- [6] 刘景芳, 邵春海, 张家瑛, 等. 高尿酸血症患者血尿酸与血清 HGPRT、VitC 水平的相关性[J]. 中国临床医学, 2018, 25(1): 22-26.
- [7] 杨晨, 耿月攀, 田然. 哺乳动物谷胱甘肽转移酶研究进展[J]. 南京师大学报: 自然科学版, 2021, 44(1): 91-98.
- [8] Ji, A.C., Shaukat, A., Takei, R., Bixley, M., Cadzow, M., Topless, R.K., Major, T.J., Phipps, G.A., Merriman, M.E., Hindmarsh, J.H., Stamp, L.K., Dalbeth, N., Li, C.G. and Merriman, T.R. (2021) Aotearoa New Zealand Māori and Pacific Population-Specific Gout Risk Variants: CLNK Is a Separate Risk Gene at the SLC2A9 Locus. *The Journal of Rheumatology*, **48**, 1736-1744. <https://doi.org/10.3899/jrheum.201684>
- [9] 王英楠, 成志锋. ABCG2 基因多态性与痛风[J]. 国际内分泌代谢杂志, 2020, 40(5): 351-354.
- [10] 玛依娜卡哈尔, 余家会, 李瑞, 等. 高尿酸血症患者血清 ABCG2 基因 rs2231142 位点单核苷酸多态性观察[J]. 山东医药, 2019, 59(6): 30-34.
- [11] 王泽, 慈小燕, 崔涛, 等. 不同药性成分对 OAT4、URAT1 抑制作用及对急性高尿酸血症小鼠血尿酸水平的影响[J]. 中草药, 2019, 50(5): 1157-1163.
- [12] 付阳. SLC2A9(GLUT9)和 SLC22A12(URAT1)基因变异对高尿酸血症和痛风发展[J]. 广东饲料, 2020(9): 50.
- [13] 冯文文, 崔岱, 杨涛. 《中国高尿酸血症与痛风诊疗指南(2019)》要点解读[J]. 临床内科杂志, 2020, 37(7): 4.
- [14] 张玄娥, 曲伸. 高尿酸血症的现代进化与多重性作用——从炎症角度审视高尿酸血症[J]. 中华内分泌代谢杂志, 2019, 35(8): 718-722.
- [15] 陈慧, 华文进. 高尿酸血症患者血清胱抑素 C、 β_2 微球蛋白和炎症因子水平变化及意义[J]. 山东医药, 2019, 59(14): 57-59.