

〔文章编号〕 1007-0893(2020)24-0006-02

DOI: 10.16458/j.cnki.1007-0893.2020.24.003

痛风性关节炎中医证型与 ABCG2 及 SCL2A9 基因多态性相关性研究

郑艳艳 王华杰 危超奇

(邵阳学院附属第一医院, 湖南 邵阳 422001)

〔摘要〕 **目的:** 探讨痛风性关节炎患者中医证型与 ABCG2 与 SCL2A9 基因多态性相关性。**方法:** 选取邵阳学院附属第一医院 2018 年 1 月至 2020 年 3 月期间收治的 80 例痛风性关节炎患者, 据患者辨证分为湿热蕴结证、瘀热阻滞证、痰浊阻滞证、肝肾阴虚证, 同时进行 ABCG2 基因 rs2231142 (421C/A) 与 SCL2A9 基因 rs3733591 (137T/C) 多态性检测。**结果:** 各证型与 ABCG2 基因 rs2231142 的等位基因有明显相关性, 各中医证型与 SCL2A9 基因 rs3733591 的等位基因无相关性。进一步分析发现, 各证型均与 ABCG2 基因 rs2231142 (421A/A) 有明显相关性。**结论:** 痛风性关节炎中医证型与 ABCG2 基因及 SCL2A9 基因多态性间无特异的对应性关系。

〔关键词〕 痛风性关节炎; 中医证型; ABCG2 基因; SCL2A9 基因

〔中图分类号〕 R 593.2 〔文献标识码〕 B

痛风性关节炎是人类自身炎症性关节炎中最常见的一种, 目前已成为危害人类健康的常见病、多发病。该病不但引起关节的疼痛和功能障碍, 还容易导致痛风性肾病、尿毒症, 与糖尿病、冠心病及高血压病的发生、发展亦密切相关^[1]。

痛风性关节炎在风湿病中是一类病因相对明确的疾病, 它系尿酸盐晶体在关节沉积诱发一系列的炎症反应^[1], 如关节的红肿热痛。从中医角度来看, 痛风性关节炎常见的证型主要为湿热蕴结、瘀热阻滞、痰浊阻滞、肝肾阴虚^[2-3]。目前研究发现, 痛风性关节炎存在多个易感基因, 并确定 SLC2A9、ABCG2 与血尿酸水平存在相关性^[4-5], 本研究旨在探讨中医证型是否与这两个基因的多态性相关。具体内容如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取本院 2018 年 1 月至 2020 年 3 月期间收治的 80 例痛风性关节炎患者, 所有患者均对本研究知情同意。其中男性 78 例, 女性 2 例, 年龄 19~81 岁, 平均年龄(62.65±15.10)岁, 平均体质量指数为(24.25±2.26) kg·m⁻²。

1.2 病例选择

1.2.1 纳入标准 (1) 符合《2016 中国痛风诊疗指南》中痛风关节炎诊断^[6]。(2) 年龄 15~90 岁的患者。(3) 患者愿意接受本课题的相关检测手段。(3) 中医诊断

参照《中医病证诊断疗效标准》^[2]中的痛风性关节炎证型依据, 分为湿热蕴结证、瘀热阻滞证、痰浊阻滞证、肝肾阴虚证。

1.2.2 排除标准 继发性痛风性关节炎患者、正在服用利尿药物等影响尿酸代谢药物的患者、肿瘤患者。

1.3 方法

1.3.1 中医辨证方法 对符合痛风性关节炎诊断标准的患者, 由 2 名副主任医师及以上职称者分别独立进行中医辨证, 若二者辨证结果一致则确定证型, 若结果不一致, 由预先指定的 1 名主任医师介入讨论, 3 位医师现场讨论后确定证型。

1.3.2 ABCG2 及 SCL2A9 基因多态性检测 入组患者于当天或第 2 天用枸橼酸钠抗凝试管抽取静脉血 3 mL, 提取 DNA, 配制荧光 Buffer 工作液, 使用 ABCG2 基因 rs2231142 (421C/A) 与 SCL2A9 基因 rs3733591 (137T/C) 基因分型试剂盒(天津吉诺泰普生物科技有限公司)扩增, 读取溶解曲线来判断结果。

1.4 统计学方法

采用 SPSS 19.0 软件进行数据处理, 计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 采用单因素方差分析, 计数资料用进行频数分析, 以百分比表示, 分类变量, 采用 χ^2 检验进行相关性分析, 证型及基因均属于无序变量, 故将各证型中的基因分布情况进行频数比较, 采用 χ^2 检验, 因样本量 < 40 , 所以使用 Fisher 确切概率法, $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

〔收稿日期〕 2020-10-13

〔基金项目〕 湖南省教育厅一般项目资助课题(16C1441)

〔作者简介〕 郑艳艳, 女, 副主任医师, 主要研究方向是中西医结合风湿免疫性疾病的防治。

2 结果

2.1 患者中各中医证型分布情况

80 例痛风性关节炎患者中湿热蕴结 20 例，瘀热阻滞 20 例，痰浊阻滞 20 例，肝肾亏虚 20 例，发病年龄比较：肝肾亏虚 (77.83 ± 1.64) 岁 > 痰浊阻滞 (71.73 ± 3.81) 岁 > 瘀热阻滞 (63.45 ± 1.90) 岁 > 湿热蕴结 (56.04 ± 2.05) 岁，差异具有统计学意义 ($F = 290.00, P < 0.01$)。

2.2 患者中医证型与 ABCG2 基因、SLC2A9 基因相关性分析

各证型与 ABCG2 基因 rs2231142 的等位基因有明显相关性 (Fisher 检验值 14.227, $P = 0.025$)，与 SCL2A9 基因 rs3733591 等位基因无相关性 (Fisher 检验值 7.415, $P = 0.276$)。进一步分析，发现各证型与 ABCG2 基因 rs2231142 (421A/A) 有明显相关性 (Fisher 检验值 9.254, P 值为 0.024)，与 ABCG2 基因 rs2231142 (421C/C) (Fisher 检验值 5.315, $P = 0.151$) 及 rs2231142 (421A/C) (Fisher 检验值 4.959, $P = 0.193$) 无明显相关性，见表 1。

表 1 患者中医证型与 ABCG2 基因、SLC2A9 基因相关性分析 ($n = 20, n (%)$)

中医证型	ABCG2 基因			SLC2A9 基因		
	421C/C	421A/A	421C/A	137C/C	137T/T	137T/C
湿热蕴结	4(20.0)	8(40.0)	8(40.0)	3(15.0)	5(25.0)	12(60.0)
瘀热阻滞	12(60.0)	4(20.0)	4(20.0)	4(20.0)	4(20.0)	12(60.0)
痰浊阻滞	8(40.0)	4(20.0)	8(40.0)	4(20.0)	4(20.0)	12(60.0)
肝肾亏虚	5(25.0)	12(60.0)	3(15.0)	0(0.0)	9(45.0)	11(55.0)

注：421C 代表 ABCG2 基因 rs2231142 (421C/C)，421A 代表 ABCG2 基因 rs2231142 (421A/A)，421C/A 代表 ABCG2 基因 rs2231142 (421C/A)，137T 代表 SCL2A9 基因 rs3733591 (137T/T)，137C 代表 SCL2A9 基因 rs3733591 (137C/C)，137C/T 代表 SCL2A9 基因 rs3733591 (137T/C)

3 结论

痛风性关节炎是尿酸代谢紊乱所致，早在 2008 年，有研究指出 ABCG2 基因 rs2231142 位点的突变可导致痛风性关节炎发作^[4]，其后 Wright^[5]、Woodward^[7] 等均验证了该基因与痛风性关节炎发作的相关性。近几年，国内研究证实汉族男性 ABCG2 基因 rs2231142 位点是原发性痛风性关节炎的易感基因位点^[8]。SCL2A9 基因是近 10 年发现的尿酸转运子，研究表明可作为评估中国汉族男性人群原发性高尿酸血症危险性的一个遗传学标志^[9]。目前公认 SLC2A9 和 ABCG2 基因的碱基突变与机体血尿酸水平的升高以及痛风性关节炎的发生具有强关联^[5,10]。

从中医角度，目前痛风性关节炎的中医分型主要为湿热蕴结证、瘀热阻滞证、痰浊阻滞证、肝肾阴虚证^[2-3]，由

于辨证的主观性太强，所以越来越多的中医研究倾向于发现中医证型与客观指标的相关性，期以客观指标帮助或替代主观判断。目前关于痛风性关节炎中医证型与基因相关的研究主要集中在湿热证与炎症因子的相关基因上，但从本研究也可看出，年轻患者发病以湿热蕴结多见，而年龄大的患者更容易出现肝肾亏虚，各种证型在年龄上是存在差异性的。同时，在证型分布上，肝肾亏虚证并不少见 (28.75%)。故本研究的目的主要是观察不同证型是否与不同的基因位点相关。据统计结果可以看到，湿热蕴结证与痰浊阻滞证同时与 ABCG2 基因 rs2231142 的等位基因有明显相关性，且为同一基因型，故反过来认为该基因与中医证型之间无特异性。但本研究样本量少，且各证型和基因型在年龄均上存在差异，是否影响结果，有待进一步探讨。

〔参考文献〕

- (1) Campion EW, Glynn RJ, DeLabry LO. Asymptomatic hyperuricemia. Risks and consequences in the Normative Aging Study (J). The American journal of medicine, 1987, 82(3): 421-426.
- (2) 国家中医药管理局. 中医病证诊断疗效标准 (M). 北京: 中国医药科技出版社, 2017.
- (3) 吴健雄, 刘庆思. 运用经方辨证分型治疗痛风 71 例 (J). 浙江中医杂志, 2007, 42(5): 272-273.
- (4) Dehghan A, Köttgen A, Yang Q, et al. Association of three genetic loci with uric acid concentration and risk of gout: a genome-wide association study (J). Lancet, 2008, 372(9654): 1953-1961.
- (5) Wright AF, Rudan I, Hastie ND, et al. A 'complexity' of urate transporters (J). KidneyInt, 2010, 78(5): 446-52.
- (6) 中华医学会风湿病学分会. 2016 中国痛风诊疗指南 (J). 中华内科杂志, 2016, 55(11): 892-899.
- (7) Woodward O, Köttgen 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.
- (8) 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关系 (J). 基础医学与临床, 2016, 36(4): 503-507.
- (9) 周丹秋, 顾小叶, 李佩蕾, 等. 中国男性痛风患者 SLC2A9 基因单核苷酸多态性与尿酸水平的关系 (J). 中华风湿病学杂志, 2011, 15(9): 596-599.
- (10) Takada T, Ichida K, Matsuo H, et al. ABCG2 dysfunction increases serum uric acid by decreased intestinal urate excretion (J). Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids, 2014, 33(4-6): 275-281.