



[DOI]10.3969/j.issn.1001-9057.2026.04.010

http://www.lcnkz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2026.04.010

· 论著 ·

人尿酸盐转运子 1 单核苷酸多态性与高尿酸血症患者并发肾损害的关系分析

朱丽娟 封利欣 张振山 张伟峰 张露月 杨磊

【摘要】 **目的** 分析人尿酸盐转运子 1 (URAT1) 单核苷酸多态性 (SNP) 与高尿酸血症患者并发肾损害的关系。**方法** 随访 1 年, 根据是否发生肾损害将 132 例高尿酸血症患者分为发生组 (34 例) 与未发生组 (98 例)。收集并比较 2 组患者一般临床资料、实验室检查结果及 URAT1 C258T、URAT1 T1309C、URAT1 G2174A SNP。采用多因素 logistic 回归分析评估肾损害发生的影响因素; 采用 pearson 分析评估双变量的相关性。应用 G * Power 软件计算遗传关联研究功效。**结果** 发生组年龄、吸烟史、血尿酸水平、不依从治疗占比均高于未发生组 ($P < 0.05$)。发生组 URAT1 C258T CC 基因型、URAT1 C258T GG 基因型占比均高于未发生组, URAT1 T1309C TT 基因型占比低于未发生组 ($P < 0.0167$); URAT1 C258T C 等位基因频率、URAT1 C258T G 等位基因频率均高于未发生组; URAT1 T1309C T 等位基因频率低于未发生组 ($P < 0.05$)。多因素 logistic 回归分析结果显示, 年龄、吸烟史、血尿酸水平、不依从治疗、URAT1 C258T CC 基因型、URAT1 C258T GG 基因型均是高尿酸血症患者发生肾损害的危险因素, URAT1 T1309C TT 基因型是其保护因素 ($P < 0.05$)。URAT1 C258T CC 基因型、URAT1 C258T GG 基因型仍均是高尿酸血症患者发生肾损害的危险因素, URAT1 T1309C TT 基因型仍是其保护因素 ($P < 0.05$)。Pearson 分析结果显示, URAT1 C258T CC 基因型、URAT1 C258T GG 基因型与高尿酸血症患者发生肾损害均呈正相关, URAT1 T1309C TT 基因型与其呈负相关 ($P < 0.001$)。G * Power 软件计算得出, URAT1 C258T CC、URAT1 G2174A GG、URAT1 T1309C TT 基因型遗传关联研究功效均 $> 80\%$ 。**结论** 高尿酸血症患者并发肾损害的风险高, 年龄、吸烟史、血尿酸水平、不依从治疗、URAT1 C258T CC 基因型、URAT1 T1309C TT 基因型、URAT1 C258T GG 基因型均是其影响因素, 且 URAT1 C258T CC 基因型、G2174A GG 基因型与肾损害呈正相关, URAT1 T1309C TT 基因型与肾损害呈负相关。

【关键词】 人尿酸盐转运子 1; 单核苷酸多态性; 高尿酸血症; 肾损害**【中图分类号】** R589.7; R394.3**【文献标识码】** A

基金项目: 河南省医学科学攻关联合共建项目 (LHGJ20210774)

作者单位: 450007 郑州, 郑州大学附属郑州中心医院风湿免疫科

通信作者: 杨磊, E-mail: 2358083636@qq.com

- [17] Lekshmi VS, Asha K, Sanicas M, et al. PI3K/Akt/Nrf2 mediated cellular signaling and virus-host interactions; latest updates on the potential therapeutic management of SARS-CoV-2 infection [J]. Front Mol Biosci, 2023, 10(2): 1158133.
- [18] Chu X, Wang X, Feng K, et al. Fucoidan ameliorates lipid accumulation, oxidative stress, and NF- κ B-mediated inflammation by regulating the PI3K/AKT/Nrf2 signaling pathway in a free fatty acid-induced NAFLD spheroid model [J]. Lipids Health Dis, 2025, 24(1): 55.
- [19] Ojo OA, Amanze JC, Oni AI, et al. Antidiabetic activity of avocado seeds (Persea americana Mill.) in diabetic rats via activation of PI3K/AKT signaling pathway [J]. Sci Rep, 2022, 12(1): 2919.
- [20] Xiao H, Sun X, Lin Z, et al. Gentiopicroside targets PAQR3 to activate the PI3K/AKT signaling pathway and ameliorate disordered glucose and lipid metabolism [J]. Acta Pharm Sin B, 2022, 12(6): 2887-2904.
- [21] Liu Y, Wang S, Jin G, et al. Network pharmacology-based study on the mechanism of ShenKang injection in diabetic kidney disease through Keap1/Nrf2/Ho-1 signaling pathway [J]. Phytomedicine, 2023, 118(2): 154915.
- [22] Wang G, Deng J, Hua Z. Crocin protects against endoplasmic reticulum stress-related tubular injury in diabetic nephropathy via the activation of

the PI3K/AKT/Nrf2 pathway [J]. Iran J Basic Med Sci, 2024, 27(4): 439-446.

- [23] Darenskaya M, Kolesnikov S, Semenova N, et al. Diabetic nephropathy: significance of determining oxidative stress and opportunities for antioxidant therapies [J]. Int J Mol Sci, 2023, 24(15): 12378.
- [24] Hashemi M, Zandieh MA, Ziaolhagh S, et al. Nrf2 signaling in diabetic nephropathy, cardiomyopathy and neuropathy: therapeutic targeting, challenges and future prospective [J]. Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis, 2023, 1869(5): 166714.
- [25] Li R, Lin S, Tu J, et al. Establishment and evaluation of a novel practical tool for the diagnosis of pre-sarcopenia in young people with diabetes mellitus [J]. J Transl Med, 2023, 21(1): 393.
- [26] Li L, Xu Y, Lai Z, et al. Development and validation of a model and nomogram for breast cancer diagnosis based on quantitative analysis of serum disease-specific haptoglobin N-glycosylation [J]. J Transl Med, 2024, 22(1): 331.

(收稿日期: 2025-06-16)

(本文编辑: 李昊阳)

高尿酸血症是常见的慢性代谢性疾病,在我国其发病率是 13.3%,且呈年轻化趋势^[1]。有资料显示,有 15% 的高尿酸血症患者可发展为痛风性关节炎^[2];有 30.4% 的城市高尿酸血症患者可并发慢性肾脏病^[3]。而高尿酸血症并发肾损害可影响肾脏排泄功能、导致肾积水等。尽管目前有高尿酸血症并发肾损害影响因素的相关报道^[4],但其发生机制尚未明晰。尿酸盐转运子 1 (URAT1) 是肾脏尿酸代谢的主要调节分子,是肾调节外周血尿酸水平的吸收转运蛋白。有报道指出,URAT1 基因突变可导致功能缺陷、影响尿酸代谢,增加血尿酸水平^[5],URAT1 C258T、URAT1 T1309C、URAT1 G2174A 单核苷酸多态性 (SNP) 与高尿酸血症的遗传易感性和血尿酸水平有关。而血尿酸水平是此类疾病患者并发肾损害的影响因素,故推测上述位点 SNP 可影响高尿酸血症并发肾损害的风险。鉴于此,本研究选取 142 例高尿酸血症患者探讨上述问题。

对象与方法

1. 对象:纳入 2021 年 10 月~2022 年 10 月我院收治的高尿酸血症患者 142 例,其中男 92 例、女 50 例,年龄 28~79 岁,平均年龄 (62.45 ± 8.10) 岁;BMI 17.1~32.6 kg/m²,平均 BMI (24.12 ± 3.35) kg/m²;有吸烟史 60 例;有饮酒史 31 例。纳入标准:(1)均符合原发性高尿酸血症诊断^[6](男性和绝经后女性血尿酸 >420 μmol/L,绝经前女性血尿酸 >350 μmol/L);(2)首次诊断。排除标准:(1)初诊时已合并肾损伤;(2)原发性肾脏疾病;(3)其他类型高尿酸血症并发症或其它可能引起肾损害的疾病;(4)肿瘤、化疗、血液病及噻嗪类利尿剂等所致的继发性高尿酸血症。本研究经我院伦理委员会审核批准(院伦审准字 2021 年第 019 号),所有患者均知情同意。

2. 方法:收集所有患者的一般临床资料与实验室检查结果,包括性别、年龄、BMI、吸烟史、饮酒史、收缩压、舒张压、空腹血糖 (FPG)、总胆固醇 (TC)、甘油三酯 (TG)、低密度脂蛋白胆固醇 (LDL-C)、高密度脂蛋白胆固醇 (HDL-C)、血尿酸及治疗依从情况 (完全遵守医嘱治疗记为依从治疗,否则记为不依从治疗)。URAT1 C258T、URAT1 T1309C、URAT1 G2174A SNP 检测:患者于确诊后开始治疗前空腹抽取肘静脉血 5 ml,3 500 r/min 离心 10 min。取血细胞采用酚-氯仿法提取 DNA,采用紫外线分光光度计 (美国 Thermo 公司,Evolution One Plus 型)测定 DNA 水平。设计并合成每个位点基因的引物。采用 PCR 扩增试剂盒 (上海懿贝瑞生物医药科技有限公司)与 PCR 仪 (美国 ABI

公司,Veriti 型)对目的片段扩增,反应体系共 25 μl。扩增反应后取 8 μl PCR 产物、8 μl DNA 标记物、2 μl 凝胶染色缓冲液混匀,凝胶成像分析仪 (上海嘉鹏科技有限公司,ZF-368 型)拍照分析。利用全自动基因测试仪 (深圳华大智造科技股份有限公司,MGISEQ-2000 型)测定扩增产物的核苷酸序列,以 Chromas 软件对基因型进行鉴定。治疗、随访与肾损害判断:参照《中国高尿酸血症与痛风诊疗指南 (2019)》^[6]对患者实施规范治疗。定期 (前 3 个月每月 1 次,此后每 3 个月 1 次)复诊,方式包括电话沟通、门诊复查等,直至并发肾损害 [尿白蛋白/肌酐 (UACR) >30 mg/g^[7]] 或 12 个月后终止随访。142 例患者随访期间有 5 例失访,3 例转院,2 例出现心脑血管意外退出研究。根据是否发生肾损害将剩余 132 例患者分为发生组 (34 例) 与未发生组 (98 例)。

3. 统计学处理:应用 SPSS 24.0 软件进行统计分析。应用 SHEsis 软件对 URAT1 各位点的基因多态性进行 Hardy-Weinberg 平衡检验。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 *t* 检验;计数资料以例和百分比表示,组间比较采用 χ^2 检验;采用多因素 logistic 回归分析评估高尿酸血症患者发生肾损害的影响因素;采用 pearson 相关分析评估各基因型与高尿酸血症患者发生肾损害的相关性。应用 G * Power 软件计算遗传关联研究功效。非 SNP 检测以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义;SNP 检测应用 Bonferroni 多重检验校正,以 $P < 0.0167$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 患者遗传平衡检验:SHEsis 软件分析结果显示,患者 URAT1 C258T、URAT1 T1309C、URAT1 G2174A 的基因多态性分布频率符合 Hardy-Weinberg 平衡 ($\chi^2 = 3.749, 0.129, 0.382, P = 0.063, 0.855, 0.763$)。

2. 两组患者一般临床资料及实验室检查结果比较:132 例患者中有 34 例并发肾损害,发生率为 25.76% (34/132)。发生组年龄、吸烟史、血尿酸水平、不依从治疗占比均高于未发生组 ($P < 0.05$)。其余资料两组间比较差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 1。

3. 两组患者 URAT1 C258T、URAT1 T1309C、URAT1 C258T SNP 比较:发生组 URAT1 C258T CC 基因型、URAT1 C258T GG 基因型占比均高于未发生组,URAT1 T1309C TT 基因型占比低于未发生组 ($P < 0.0167$);URAT1 C258T C 等位基因频率、URAT1 C258T G 等位基因频率均高于未发生组;URAT1 T1309C CT 等位基因频率低于未发生组 ($P < 0.05$)。见表 2。

表 1 两组患者一般临床资料与实验室检查结果比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	性别 (男/女)	年龄 (岁)	BMI (kg/m ²)	吸烟史 [例, (%)]	饮酒史 [例, (%)]	收缩压 (mmHg)	舒张压 (mmHg)
发生组	34	24/10	68.15 ± 8.85	24.45 ± 3.49	20(58.82)	8(23.53)	135.75 ± 17.25	88.12 ± 12.70
未发生组	98	65/33	60.25 ± 7.36	23.97 ± 3.31	36(36.73)	20(20.41)	133.29 ± 17.12	86.29 ± 11.33
χ^2/t 值		0.209	5.111	0.718	5.042	0.147	0.721	0.786
<i>P</i> 值		0.648	<0.001	0.474	0.025	0.701	0.472	0.433

组别	例数	FPG (mmol/L)	TC (mmol/L)	TG (mmol/L)	LDL-C (mmol/L)	HDL-C (mmol/L)	尿酸 (μ mol/L)	不依从治疗 [例, (%)]
发生组	34	5.12 ± 0.76	4.63 ± 0.70	1.54 ± 0.38	2.56 ± 0.42	0.90 ± 0.17	476.74 ± 41.35	9(26.47)
未发生组	98	5.01 ± 0.72	4.41 ± 0.68	1.50 ± 0.31	2.41 ± 0.40	0.93 ± 0.15	452.63 ± 37.36	4(4.08)
χ^2/t 值		0.757	1.613	0.611	1.860	0.970	3.154	14.251
<i>P</i> 值		0.451	0.109	0.543	0.065	0.334	0.002	<0.001

表 2 两组患者 URAT1 C258T、URAT1 T1309C、URAT1 G2174A SNP 比较[例, (%)]

组别	例数	URAT1 C258T 基因型			URAT1 C258T 等位基因 [频数, (%)] ^c		URAT1 T1309C 基因型		
		CC	TT	CT	C	T	TT	CC	TC
发生组	34	31(91.18) ^a	3(8.82)	0(0)	62(91.18)	6(8.82)	2(5.88) ^a	8(23.53)	24(70.59)
未发生组	98	51(52.04)	8(8.16)	39(39.80)	141(71.94)	55(28.06)	32(32.65)	22(22.45)	44(44.90)
χ^2 值			14.802			10.516		8.110	
<i>P</i> 值			<0.001			0.001		0.004	

组别	例数	URAT1 T1309C 等位基因 [频数, (%)] ^c			URAT1 C258T 基因型			URAT1 C258T 等位基因 [频数, (%)] ^c	
		T	C	GG	AA	GA	G	A	
发生组	34	28(41.18) ^b	40(58.82)	29(85.29) ^a	4(11.76)	1(2.94)	59(86.76) ^b	9(13.24)	
未发生组	98	108(55.10)	88(44.90)	38(38.78)	9(9.18)	51(52.04)	127(64.80)	69(35.20)	
χ^2 值			3.920			20.035		11.705	
<i>P</i> 值			0.048			<0.001		0.001	

注:与未发生组比较,^a*P* < 0.016 7, ^b*P* < 0.05; ^c:等位基因总频数为各组患者例数的 2 倍

4. 肾损害发生的影响因素分析:多因素 *logistic* 回归分析结果显示,年龄、吸烟史、尿酸水平、不依从治疗、URAT1 C258T CC 基因型、URAT1 C258T GG 基因型均是肾损害发生的危险因素,URAT1 T1309C TT 基因型是其保护因素(*P* < 0.05)。见表 3。校正混杂因素后,结果显示 URAT1 C258T CC 基因型(*OR* = 2.321, 95% *CI* 1.164 ~ 4.627)、URAT1 C258T GG 基因型(*OR* = 2.248, 95% *CI* 1.205 ~ 4.192)仍均是高尿酸血症患者发生肾损害的危险因素,URAT1 T1309C TT 基因型(*OR* = 0.565, 95% *CI* 0.343 ~ 0.929)仍是其保护因素(*P* < 0.05)。

5. 各基因型与高尿酸血症患者发生肾损害的相关性分析:*Pearson* 分析结果显示,URAT1 C258T CC 基因型(*r* = 0.653)、URAT1 C258T GG 基因型(*r* = 0.689)与肾损害均呈正相关,URAT1 T1309C TT 基因型(*r* = -0.597)与肾损害呈负相关(*P* < 0.001)。

6. 遗传关联研究功效计算:本研究有效样本量 132 例,包括肾损害发生 34 例、肾损害未发生 98 例,URAT1 C258T CC、URAT1 G2174A GG 基因型是高尿酸血症患者发生肾损害的危险因素,URAT1 T1309C

表 3 影响肾损害发生的多因素 *logistic* 回归分析结果

因素	β 值	<i>S. E.</i>	<i>Walds</i> 值	<i>P</i> 值	<i>OR</i> 值	95% <i>CI</i>
年龄	0.712	0.301	5.595	0.005	2.038	1.130 ~ 3.676
吸烟史	0.738	0.332	4.941	0.013	2.092	1.091 ~ 4.010
尿酸水平	0.815	0.316	6.652	0.002	2.259	1.216 ~ 4.197
不依从治疗	0.706	0.300	5.538	0.006	2.026	1.125 ~ 3.647
URAT1 C258T CC 基因型	0.834	0.358	5.427	0.008	2.303	1.141 ~ 4.644
URAT1 C258T TT 基因型	0.241	0.233	1.070	0.148	1.273	0.806 ~ 2.009
URAT1 T1309C TT 基因型	-0.563	0.276	4.161	0.019	0.569	0.332 ~ 0.978
URAT1 T1309C CC 基因型	0.257	0.249	1.065	0.150	1.293	0.794 ~ 2.107
URAT1 G2174A GG 基因型	0.812	0.341	5.670	0.005	2.252	1.154 ~ 4.395
URAT1 G2174A AA 基因型	0.306	0.298	1.054	0.152	1.357	0.757 ~ 2.435

TT 基因型是其保护因素。上述结果代入 G * Power 软件,显著性水平设双侧 $\alpha = 0.05$,单核苷酸基因多态性效应模式选择加性,计算得出 URAT1 C258T CC、URAT1 G2174A GG、URAT1 T1309C TT 基因型的遗传关联研究功效依次为 85%、87%、84%。

讨 论

本研究中肾损害发生率为 25.76%，低于吴永耀等^[8]报道的 45.52% (61/134)，可能与病情程度、随访时间等不同所致。此外，武丽菲等^[9]的研究指出，在 106 例高尿酸血症患者中有 46 例 (43.40%) 肾脏尿酸盐结晶、31 例 (29.25%) 肾结石，仅有 29 例 (27.36%) 肾脏超声检查表现正常，也说明高尿酸血症患者肾损害的风险高。

URAT1 作为由溶质转运蛋白家族 22 成员 12 (SLC22A12) 基因编码的有机阴离子转运体家族成员，其可参与肾近曲小管重吸收尿酸盐，是维持血尿酸的关键离子通道^[10]。URAT1 基因突变可增加肾近曲小管对尿酸盐的重吸收，导致血尿酸水平升高，进而引起高尿酸血症。根据既往报道^[11]，URAT1 C258T CC 基因型升高、URAT1 T1309C TT 基因型下降、URAT1 C258T GG 基因型升高均与高尿酸血症的遗传易感性有关；此外，URAT1 基因突变的高尿酸血症患者的血尿酸水平远高于 URAT1 基因无突变的患者^[12]，而血尿酸水平升高则是多种并发症的常见影响因素，据此可以推测 URAT1 基因突变也可能与高尿酸血症患者肾损害的发生风险有关。本研究证实，URAT1 C258T CC 基因型占比升高、URAT1 T1309C TT 基因型占比下降、URAT1 C258T GG 基因型占比升高可能与高尿酸血症肾损害有关，在后续的 *pearson* 法相关性分析和 *logistic* 回归分析结果中均证实了上述推论，且与上述报道及分析也可相互印证。

本研究还发现，年龄、吸烟史、血尿酸水平和不依从治疗也是高尿酸血症肾损害的影响因素，与既往报道^[13]一致。也有研究显示，血压、FPG 也是高尿酸血症早期肾损害的影响因素^[14]，本研究结果与该报道不符，可能是因为本研究排除了其他可能引起肾损害的疾病，包括高血压和糖尿病。此外本研究中遗传关联研究功效均 >80%，证实把握度良好。

综上，高尿酸血症患者有肾损害发生风险，年龄、吸烟史、血尿酸水平、不依从治疗、URAT1 C258T CC

基因型、URAT1 T1309C TT 基因型、URAT1 C258T GG 基因型均是并发肾损害的影响因素，且 URAT1 C258T CC 基因型、URAT1 C258T GG 基因型与肾损害呈正相关，URAT1 T1309C TT 基因型与肾损害呈负相关。本研究仍有不足，URAT1 上述位点基因型改变参与肾损害发生的具体机制和其作为肾损害防治作用靶点的临床可行性均仍需进一步探讨，作为后期研究的新方向。

参 考 文 献

- [1] 中国医师协会中西医结合医师分会内分泌与代谢病学专业委员会, 倪青, 王颜刚. 高尿酸血症和痛风病证结合诊疗指南 (2021-01-20) [J]. 世界中医药, 2021, 16 (2): 183-189.
- [2] 中华医学信息导报编辑部. 规范痛风/高尿酸血症的基层诊疗 提升慢性病管理水平 [J]. 中华医学信息导报, 2020, 35 (13): 5.
- [3] 邹贵勉, 黄江燕, 车文体, 等. 广西城市社区居民高尿酸血症流行病学调查及其与慢性肾脏病的关系 [J]. 中华内分泌代谢杂志, 2011, 27 (7): 561-565.
- [4] Gherghina ME, Peride I, Tiglis M, et al. Uric acid and oxidative stress-relationship with cardiovascular, metabolic, and renal impairment [J]. Int J Mol Sci, 2022, 23 (6): 3188.
- [5] Shi X, Zhao T, da Silva-Júnior EF, et al. Novel urate transporter 1 (URAT1) inhibitors: a review of recent patent literature (2020-present) [J]. Expert Opin Ther Pat, 2022, 32 (12): 1175-1184.
- [6] 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.
- [7] 郭志军, 高山林, 丁新国. 肾脏内科疾病诊断标准 [M]. 北京: 科学技术文献出版社, 2009: 72-80.
- [8] 吴永耀, 费剑英, 高依依, 等. 高尿酸血症肾病患者 Cys-C, AIP, 肾功能检测及其肾损害状况分析 [J]. 现代实用医学, 2019, 31 (8): 1002-1004.
- [9] 武丽菲, 蒋丽娜, 张莉, 等. 高尿酸血症患者肾脏超声检查表现与肾间质纤维化指标的相关性 [J]. 临床与病理杂志, 2023, 43 (2): 273-279.
- [10] Liang B, Wang J, Bai N, et al. Effect of food on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of a single oral dose of SHR4640, a selective urate transporter 1 inhibitor, in healthy Chinese male volunteers [J]. Clin Pharmacol Drug Dev, 2023, 12 (4): 392-396.
- [11] García-Nieto VM, Claverie-Martín F, Moraleda-Mesa T, et al. Gout associated with reduced renal excretion of uric acid. Renal tubular disorder that nephrologists do not treat [J]. Nefrologia (Engl Ed), 2022, 42 (3): 273-279.
- [12] Hu L, Yang K, Mai X, et al. Depleted HDAC3 attenuates hyperuricemia-induced renal interstitial fibrosis via miR-19b-3p/SF3B3 axis [J]. Cell Cycle, 2022, 21 (5): 450-461.
- [13] Wang K, Wu S, Li P, et al. Sacha inchi oil press-cake protein hydrolysates exhibit anti-hyperuricemic activity via attenuating renal damage and regulating gut microbiota [J]. Foods, 2022, 11 (16): 2534.

(收稿日期: 2025-01-31)

(本文编辑: 李昊阳)