

NLRP3 基因多态性与汉族男性原发性痛风的关系

迪丽拜尔·阿吉木 王宇婷 叶 飞 苗 蕾

摘 要 **目的** 本研究探讨 NLRP3 基因多态性与汉族男性痛风患者之间的相关性。**方法** 采用病例对照研究,参照痛风的诊断标准从新疆医科大学附属医院各门诊和住院部收集 290 例汉族男性原发性痛风患者,同时从体检中心收集 302 例汉族男性健康对照者,并且对两组 NLRP3 基因位点进行基因分型,建立单因素 Logistic 回归模型,分析痛风发病相关危险因素。**结果** NLRP3 基因对照组 3 个 SNP 位点在该地区汉族人群满足 Hardy - Weinberg 平衡性检验 ($P > 0.05$),该地区人群中 rs7525979 位点痛风组基因型频率与对照组比较,差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。**结论** 痛风的发病与代谢综合征各组分密切相关,单因素 Logistic 回归模型进行分析显示,吸烟、高血糖、高尿酸能够增加痛风发病的风险 ($P < 0.05$)。单倍型分析发现 CTT 单倍型痛风组的频率高于对照组可能是痛风发生的危险因素 ($P < 0.05$)。

关键词 痛风 NLRP3 基因 单核苷酸多态性 关联性分析

中图分类号 R181.3

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2021.06.010

Relationship between NLRP3 Gene Polymorphism and Primary Gout in Males of Han Nationality. Dilibaier · Ajimu, Wang Yuting, Ye Fei, et al. School of Public Health, Xinjiang Medical University, Xinjiang 830011, China

Abstract Objective This study explored the relationship between NLRP3 gene polymorphism and male gout patients of Han nationality. **Methods** Using a case - control study, according to the diagnostic criteria for gout, 290 Han male patients with primary gout were collected from the outpatient and inpatient departments of the Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, and 302 Han male healthy controls were collected from the physical examination center. Group NLRP3 gene locus for genotyping, and establish a single factor Logistic regression model to analyze risk factors related to the onset of gout. **Results** The 3 SNP loci in the control group of NLRP3 gene satisfy the Hardy - Weinberg balance test (HWE) in the Han population in this area ($P > 0.05$); the gout frequency of gout group at the rs7525979 locus is significantly higher than that in the control group ($P < 0.05$). **Conclusion** The onset of gout is closely related to the components of the metabolic syndrome. Single factor Logistic regression model analysis shows that smoking, hyperglycemia, and hyperuric acid can increase the risk of gout ($P < 0.05$). Haplotype analysis found that the frequency of CTT haplotype gout group was higher than that of control group, which may be a risk factor for gout ($P < 0.05$).

Key words Gout; NLRP3 gene; Single nucleotide polymorphism; Association analysis

痛风是一种以嘌呤代谢障碍、血尿酸增高引起的代谢性疾病,痛风患者常伴发高血糖、高血压、高血脂、肥胖等多种疾病。近年来随着人民生活水平的提高,饮食习惯和饮食结构的改变,痛风的发生率呈逐年增长趋势,并且呈年轻化趋势,严重危害患者的身体健康^[1]。研究发现,饮酒和富含高嘌呤饮食是男性痛风发作的主要诱因之一。30 多年来,不论是欧美国家还是亚洲国家,痛风和高尿酸血症发生率均有明显增长^[2,3]。目前全球痛风发生率为 0.1% ~ 10.0%,而我国痛风发生率约为 2%^[4]。美国人群痛风的发生率约为 3.9%,法国为 0.9%,英国为 1.4% ~

2.5%,德国为 1.4%^[5]。

血清尿酸盐浓度的升高是痛风性关节炎最危险因素之一,导致尿酸单钠(MSU)晶体沉积,主要沉积在周围关节内和周围组织,损害关节。血清尿酸盐浓度的升高与环境因素及遗传因素相关^[6]。环境因素包括摄入啤酒、肉类和海鲜等富含嘌呤的食物,摄入会增加嘌呤核苷酸降解的果糖,自身的体重指数(BMI)过高以及有利尿药物服用史,最终导致尿酸产生过剩^[7]。多项研究显示,遗传因素在原发性痛风中具有重要作用,并且已经发现 20 余个遗传易感位点^[8-10]。NLRP3 是核苷酸结合寡聚化结构域样受体家族含热蛋白结构域亚成员,被证明参与慢性感染炎症性疾病的先天免疫反应^[11]。本研究将 290 例汉族男性痛风患者和 302 例健康对照者作为研究的对象,评估了痛风组和健康对照组

基金项目:国家自然科学基金资助项目(81460153)

作者单位:830011 乌鲁木齐,新疆医科大学公共卫生学院

通讯作者:苗蕾,副教授,电子信箱:mydx0418@sina.com

NLRP3 基因 3 种常见的单核苷酸多态性 (SNP: rs35829419、rs7525979 和 rs3738448) 的基因型和等位基因频率分布, 并分析此位点的多态性是否与痛风的发病相关。

对象与方法

1. 研究对象: 痛风组 ($n = 290$): 本研究中痛风组患者均来源于 2018 年 1 月 ~ 2020 年 12 月在新疆医科大学第四附属医院各门诊就诊病例和住院的汉族男性病例。已按照国际风湿病协会 (2015 年) 分类标准确诊为痛风, 并且所有的痛风病例均为汉族男性, 患者平均年龄为 48 ± 13 岁^[12]。健康对照组来源于 2018 ~ 2020 年新疆医科大学第四附属医院门诊和体检中心的健康体检者 302 例, 平均年龄为 45 ± 11 岁, 受试者均为汉族男性, 无全身性炎症病史并排除关节炎史, 无糖尿病、肾病、高血压、血脂异常和心脏病等病史, 并事先征得每位患者的书面知情同意书, 本研究得到新疆维吾尔自治区中医医院医学伦理学审查委员会的批准。

2. DNA 提取: 过夜禁食后, 在研究对象知情同意的情况下采集研究对象的空腹外周静脉血样 5ml, 将 2ml 血样收集在进行过抗凝处理的乙二胺四乙酸 (EDTA) 试管中, 使用 DNA 提取试剂盒从血液样本中提取 DNA, 并在 -80°C 下保存直至使用, 剩余的 3ml 离心后进行生化检测。

3. NLRP3 基因位点 SNP 分型 (rs35829419、rs7525979、rs3738448): 采用上海天昊生物科技有限公司的 SNPscanTM 分型试剂盒对 592 个样本 3 个 SNP 位点进行基因位点分型, 采用连接酶连接反应 (ligase chain reaction, LCR) 的高特异性对 SNP 位点

基因型和等位基因进行识别, 然后通过连接探针末端引入不同长度的非特异序列以及通过连接酶加接反应获得位点对应的不同长度连接产物, 利用标记荧光的通用引物对连接产物进行 PCR 扩增, 通过荧光毛细管电泳对扩增产物进行电泳分离, 最后经过对电泳图谱的分析获取各个 SNP 位点的基因型。

4. 生化指标实验室检查: 取空腹静脉血 3ml, 使用日立 7600 全自动生化分析仪测量尿酸 (SUA)、胆固醇 (TC)、甘油三酯 (TG)、血糖 (FBG)、高密度脂蛋白 (HDL)、低密度脂蛋白 (LDL)、肌酐 (Cr)、血清葡萄糖 (GLU) 等, 所有的检测均在新疆医科大学第四附属医院检验科进行。

5. 统计学方法: 用 Epidata 软件对问卷资进行录入, 使用 SPSS 20.00 统计学软件对数据进行统计分析。计量资料组间比较采用 t 检验。计数资料组间比较用 χ^2 检验, 采用单因素 Logistic 回归分析计算比值比 (OR) 和 95% 置信区间 (CI) 评估 NLRP3 基因多态性与痛风性关节炎风险因素之间的关联。用 SHEsis 在线软件对每个 SNP 进行 Hardy - Weinberg 平衡性检验 (HWE), 计算两组基因频率和等位基因频率及评估病例组和对照组的基因型和等位基因比例是否达到群体遗传平衡。

结 果

1. 临床生化指标的分析: 痛风组血糖、尿酸、胆固醇、高密度脂蛋白、肌酐水平均明显高于健康对照组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。两组年龄、BMI、收缩压、舒张压、甘油三酯比较, 差异均无统计学意义 ($P > 0.05$), 详见表 1。

表 1 两组一般资料与生化指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

指标	对照组 ($n = 302$)	痛风组 ($n = 290$)	t	P
年龄 (岁)	44.54 ± 11.48	48.01 ± 12.55	0.143	> 0.05
BMI (kg/m^2)	25.13 ± 3.54	26.77 ± 3.75	0.567	> 0.05
腰臀比	0.91 ± 0.05	0.94 ± 0.06	0.003	< 0.05
收缩压 (mmHg^{Δ})	124.08 ± 13.37	125.42 ± 13.84	0.397	> 0.05
舒张压 (mmHg)	75.85 ± 9.70	80.83 ± 11.76	5.632	> 0.05
FBG (mmol/L)	5.23 ± 0.91	5.88 ± 1.97	5.242	< 0.05
SUA ($\mu\text{mol}/\text{L}$)	344.19 ± 59.62	513.95 ± 133.32	20.159	< 0.05
TG (mmol/L)	1.77 ± 1.06	1.94 ± 1.35	1.756	> 0.05
TC (mmol/L)	4.68 ± 0.93	4.52 ± 1.10	1.834	< 0.05
HDL (mmol/L)	1.34 ± 0.23	1.77 ± 8.31	0.914	< 0.05
LDL (mmol/L)	2.67 ± 0.81	2.65 ± 0.77	0.309	> 0.05
Cr ($\mu\text{mol}/\text{L}$)	85.32 ± 11.84	97.16 ± 55.23	3.645	< 0.05

$\Delta 1\text{mmHg} = 0.133\text{kPa}$

2. 痛风发病相关的危险因素分析:将吸烟、饮酒、高血压、高血糖、肥胖、TG、TC 和尿酸 8 个因素作为自变量引入回归分析发现吸烟、血糖和尿酸与痛风发病相关($P < 0.05$),详见表 2。

表 2 痛风发病相关危险因素的 Logistic 回归分析结果

项目	β	SE	Wald χ^2	P	OR	95% CI
吸烟	0.585	0.279	4.369	0.036	1.795	1.037 ~ 3.107
饮酒	0.420	0.270	2.413	0.121	1.523	0.895 ~ 2.590
高血压	0.163	0.519	0.098	0.753	1.177	0.425 ~ 3.258
高血糖	1.064	0.307	11.570	0.001	2.840	1.558 ~ 5.200
肥胖	0.041	0.316	0.0169	0.896	0.959	0.515 ~ 1.785
TG	0.186	0.298	0.390	0.532	1.205	0.670 ~ 2.165
TC	0.110	0.525	0.044	0.758	1.117	0.398 ~ 3.130
SUA	0.021	0.001	138.946	0.001	1.018	1.018 ~ 1.025

3. 基因 SNP 的 Hardy - Weinberg 平衡性检验:对两组研究对象 rs35829419、rs7525979 和 rs3738448 这 3 个位点进行 Hardy - Weinberg 平衡性检验,分析结果显示,本研究对照组群体达到遗传平衡,具有群体代表性($P > 0.05$),详见表 3。

表 3 NLRP3 基因的 Hardy - Weinberg 平衡性检验

位点	基因型	实际频数	理论频数	χ^2	P
rs35829419	CC	301	303.0	0.014	>0.05
	CA	1	1.0		
rs7525979	CC	200	200.3	0.020	>0.05
	CT	92	91.2		
	TT	10	10.3		
	GG	199	199.6		
rs3738448	GT	93	91.9	0.046	>0.05
	TT	10	10.6		

4. 基因频率及等位基因频率分布情况比较:痛风组与对照组 NLRP3 基因 rs35829419、rs7525979 和 rs3738448 位点 SNP 位点基因型及等位基因频率分

布比较,rs35829419、rs3738448 位点基因型及等位基因频率分布比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$),不能说明这 2 个位点对痛风的发生产生作用。rs7525979 基因型及等位基因频率分布比较,差异有统计学意义($P < 0.05$),详见表 4。

5. NLRP3 基因 SNP 位点连锁不平衡检验与单倍型分析:NLRP3 的 3 个 SNP 位点之间连锁不平衡检验结果显示,rs7525979 - rs3738448 处于 LD ($D' > 0.8$ 和 $r^2 > 0.3$ 被认为是显著 LD)。对这 3 个 SNP 位点进行单倍型分析结果显示,常见的单倍型为 CCG、CCT 和 CTT 占有研究个体中观察到的单倍型的 99.5%。与 HC 受试者比较,GA 病例中单倍型 CTT 的频率显著降低($P < 0.05$),而 CCT 单倍型的频率显著增加($P < 0.05$)。携带 CTT 单倍型的个体发生 GA 的风险显著增加($OR = 52.961, P < 0.05$),而 CTT 单倍型是发生痛风的保护因素($OR = 0.227, P < 0.05$),详见表 5。

表 4 痛风组与对照组 NLRP3 基因型及等位基因频率分布的比较[$n(\%)$]

SNP	基因分型	痛风组	对照组	OR(95% CI)	χ^2	P
rs35829419	CC	289(99.7)	301(99.7)	0.960	0.001	0.977
	CA	1(0.3)	1(0.2)	0.059 ~ 15.423		
	C	579(99.8)	603(99.8)	0.960	0.001	0.977
	A	1(0.2)	1(0.2)	0.059 ~ 15.388		
rs7525979	CC	275(94.8)	200(66.2)	0.222	98.200	0.000
	CT	2(0.7)	92(30.5)			
	TT	13(4.5)	10(3.3)		53.383	0.000
	C	552(95.2)	492(81.4)			
rs3738448	T	28(4.8)	112(18.5)	0.144 ~ 0.343	0.570	0.750
	GG	187(64.5)	199(65.9)			
	GT	90(31.0)	93(30.8)	1.086		
	TT	13(4.5)	10(3.3)			
	G	464(80.0)	491(81.3)	0.316	0.573	
	T	116(20.0)	113(18.7)			0.814 ~ 1.449

表 5 NLRP3 基因单倍型的分布及遗传风险的关系[$n(\%)$]

单倍型	对照组	痛风组	χ^2	P	OR(95% CI)
CCG	490(80.0)	464(80.0)	0.301	0.583	0.922(0.690 ~ 1.232)
CCT	2(0.3)	87.01(15.0)	91.445	<0.05	52.961(12.987 ~ 215.985)
CTT	110(18.2)	28(4.8)	51.632	<0.05	0.227(0.148 ~ 0.350)

频率低于 0.03 的单倍型已被忽略,不进行分析

讨 论

国内外的流行病学研究资料均表明,痛风的患病率呈逐年升高趋势,并且与脂代谢紊乱、肥胖、糖尿病及心血管系统疾病等密切相关^[13]。高嘌呤饮食如摄入过多海产品、动物内脏等或饮酒均能增加痛风的发生率^[14]。本研究结果显示,对照组尿酸、胆固醇、高密度脂蛋白、肌酐水平与痛风组比较,差异有统计学意义,吸烟、血糖和高尿酸与痛风发病相关。通过 NCBI 数据库查找发现,人类的 NLRP3 基因位于 1q44 染色体上,由 11 个外显子组成,SNP 位点共有 1000 多个。NLRP3 炎性小体在痛风发作中通过 IL-1 β 介导的炎症发生和扩增起关键的作用。作为痛风炎症发作时激活 IL-1 β 的开关,MSU 晶体通过活化 NLRP3 炎性小体,激活效应蛋白胱冬肽酶-1(caspase-1),进而将无活性的白细胞介素-1前体(pro-IL-1 β)剪切加工为成熟的 IL-1 β ,从而引起炎症反应^[15]。

研究显示,NALP3 炎性体与阿尔茨海默病、肾脏疾病、痛风等非感染性炎症疾病有关^[16]。一项针对中国人群开展的研究报告显示,NLRP3 的 rs10754558 和 rs10925019 位点促进溃疡性结肠炎的发展^[17]。研究发现,rs7525979 位点位于核苷酸寡聚结构域,其多态性与美国罗克维尔市人群帕金森病有关^[18]。本课题组前期的研究结果发现,rs10754558 位点与痛风发病有一定的关联^[19]。因此,笔者假设 NALP3 炎性小体中的功能性 SNP 可能参与原发性痛风的发生。

本研究以 290 例汉族男性痛风患者和 302 例健康体检者为研究对象,选取 3 个 SNP 位点进行分析,发现 3 个 SNP 位点中 rs7525979CC 基因型和 C 等位基因在痛风组的分布频率高于对照组,两组分布比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。痛风组 rs7525979-C 等位基因的频率为 95%,对照组为 81.45%,差异有统计学意义($P = 0.000$),提示 C 等位基因可能是痛风发病的危险等位基因。痛风组 rs7525979-T 等位基因的频率显著低于对照组,T 等位基因可能是痛风发病的保护基因。痛风组携带 rs7525979-CC 基因型的频率高于对照组($P = 0.000$),携带 CC 基因型

的个体发生痛风的风险显著高于携带 TT 基因型的个体。rs35829419 与 rs3738448 基因型和等位基因频率在痛风和对照组分布频率比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$),不能说明这两个位点与痛风有关联。

进一步对 rs35829419、rs3738448、rs7525979 这 3 个位点单倍型分析发现 3 个位点可形成 ATT、CCG、CTT、CTG、CTT、ACG 和 ACT 7 种单倍型,CCT 单倍型痛风组的频率高于对照组($P < 0.05$),而 CTT 单倍型痛风组的频率显著低于健康组($P < 0.05$),携带 CTT 单倍型的个体发生痛风的风险较其他单倍型增加(OR = 52.961),而携带 CCT 单倍型的个体发生痛风的风险降低(OR = 0.227),CCT 单倍型对痛风发生有保护作用。

综上所述,NLRP3 基因 rs7525979 位点的基因多态性与痛风发病有关联,但是 NLRP3 基因 rs35829419、rs3738448 与痛风之间未发现关联。NLRP3 炎性受体基因多态性位点与痛风是否有关联需要开展进一步的临床和遗传学研究,为将来在人群中进行早期发现、早期预防、开展临床基因治疗工作和基因芯片等方面的工作提供重要依据。

参考文献

- 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
- Abou-Elela A. Epidemiology, pathophysiology, and management of uric acid urolithiasis: a narrative review[J]. J Adv Res, 2017, 8(5): 513-527
- Paul BJ, James R. Gout; an Asia-Pacific update[J]. Int J Rheumat Dis, 2017, 20: 407-416
- Pan Z, Huang M, Fang M, et al. Socioeconomic differences in hyperuricemia and gout: a systematic review and Meta-analysis[J]. Endocrine, 2020, 69(2): 286-293
- 罗浩,覃俏俊,韦广萍,等. 痛风的发病机制及诊治研究进展[J]. 内科, 2019, 14(1): 47-50
- Dalbeth N, Merriman TR, Stamp LK. Gout[J]. Lancet, 2016, 388(10055): 2039-2052
- Dalbeth N, Choi HK, Joosten LAB, et al. Gout[J]. Nat Rev Dis Primers, 2019, 5(1): 69
- Dalbeth N, Stamp LK, Merriman TR. The genetics of gout: towards personalised medicine[J]. BMC Medicine, 2017, 15(1): 108

(下转第 49 页)

参考文献

- 1 Katalinic L, Premuzic V, Basic – Jukic N, *et al.* Hypoproteinemia as a factor in assessing malnutrition and predicting survival on hemodialysis[J]. J Artif Organs, 2019, 22(3): 230 – 236
- 2 Gencer F, Yildiran H, Erten Y. Association of malnutrition inflammation score with anthropometric parameters, depression, and quality of life in hemodialysis patients[J]. J Am Coll Nutr, 2019, 38(5): 457 – 462
- 3 Gunalay S, Ozturk YK, Akar H, *et al.* The relationship between malnutrition and quality of life in haemodialysis and peritoneal dialysis patients[J]. Rev Assoc Med Bras (1992), 2018, 64(9): 845 – 852
- 4 李阿芳, 窦艳娜, 王佩佩, 等. 基线老年营养风险指数对维持性腹膜透析患者预后的评估价值[J]. 中华肾脏病杂志, 2019, 11: 841 – 847
- 5 Adedia D, Boakye AA, Mensah D, *et al.* Comparative assessment of anthropometric and bioimpedance methods for determining adiposity [J]. Heliyon, 2020, 6(12): 1 – 9
- 6 Lins Vieira NF, da Silva Nascimento J, *et al.* Association between bone mineral density and nutritional status, body composition and bone metabolism in older adults[J]. J Nutr Health Aging, 2021, 25(1): 71 – 76
- 7 Koury JC, Ribeiro MA, Massarani FA, *et al.* Fat – free mass in adolescent athletes: accuracy of bioimpedance equations and identification of new predictive equations[J]. Nutrition, 2019, 60: 59 – 65
- 8 Dasgupta R, Anoop S, Samuel P, *et al.* Bioimpedance analysis with a novel predictive equation – a reliable technique to estimate fat free mass in birth weight based cohorts of Asian Indian males[J]. Diabetes Metab Syndr, 2019, 13(1): 738 – 742
- 9 Langer RD, Matias CN, Borges JH, *et al.* Accuracy of bioelectrical impedance analysis in estimated longitudinal fat – free mass changes in male army cadets[J]. Mil Med, 2018, 183(7 – 8): e324 – e331
- 10 Tauber RN, Camie CL, Zhang S, *et al.* Comparison of multi – frequency bioelectrical impedance and dual – energy x – ray absorptiometry to assess body composition in college – aged adults[J]. Int J Exerc Sci, 2020, 13(4): 1595 – 1604
- 11 Molino A, Don BR, Kaysen GA. Comparison of bioimpedance and dual – energy X – ray absorptiometry for measurement of fat mass in hemodialysis patients[J]. Nephron Clin Pract, 2012, 122(3 – 4):

127 – 133

- 12 Bazanelli AP, Kamimura MA, da Silva CB, *et al.* Resting energy expenditure in peritoneal dialysis patients[J]. Perit Dial Int, 2006, 26(6): 697 – 704
- 13 Sinha J, Al – Sallami HS, Duffull SB. An extension of Janmahasatian’s fat – free mass model for universal application across populations of different ethnicities [J]. Clin Pharmacokinet, 2020, 59(9): 1161 – 1170
- 14 Smith – Ryan AE, Blue MNM, Hirsch KR, *et al.* Application of a dual energy X – ray absorptiometry derived 4 – compartment body composition model: non – discriminatory against leanness and sex[J]. Clin Nutr ESPEN, 2020, 40: 401 – 405
- 15 Mascherini G, Castizo – Olier J, Iruñia A, *et al.* Differences between the sexes in athletes’ body composition and lower limb bioimpedance values[J]. Muscles Ligaments Tendons J, 2017, 7(4): 573 – 581
- 16 Jeon KC, Kim SY, Jiang FL, *et al.* Prediction equations of the multi-frequency standing and supine bioimpedance for appendicular skeletal muscle mass in korean older people[J]. Int J Environ Res Public Health, 2020, 17(16): 5487 – 5502
- 17 Beaudart C, Bruyere O, Geerinck A, *et al.* Equation models developed with bioelectric impedance analysis tools to assess muscle mass: a systematic review[J]. Clin Nutr ESPEN, 2020, 35: 47 – 62
- 18 Sluyter JD, Schaaf D, Scragg RK, *et al.* Prediction of fatness by standing 8 – electrode bioimpedance: a multiethnic adolescent population[J]. Obesity (Silver Spring), 2010, 18(1): 183 – 189
- 19 Campa F, Silva AM, Matias CN, *et al.* Body water content and morphological characteristics modify bioimpedance vector patterns in volleyball, soccer, and rugby players[J]. Int J Environ Res Public Health, 2020, 17(18): 6604 – 6616
- 20 Kyle UG, Genton L, Karsegard L, *et al.* Single prediction equation for bioelectrical impedance analysis in adults aged 20 – 94 years[J]. Nutrition, 2001, 17(3): 248 – 253
- 21 Dos Santos L, Cyrino ES, Antunes M, *et al.* Changes in phase angle and body composition induced by resistance training in older women [J]. Eur J Clin Nutr, 2016, 70(12): 1408 – 1413

(收稿日期: 2021 – 01 – 07)

(修回日期: 2021 – 01 – 21)

(上接第 44 页)

- 9 Nalcayama A, Nakaoka H, Yamamoto K, *et al.* GWAS of clinically defined gout and subtypes identifies multiple susceptibility loci that include urate transporter genes[J]. Ann Rheum Dis, 2017, 76(5): 869 – 877
- 10 Dong Z, Zhou J, Jiang S, *et al.* Effects of multiple genetic loci on the pathogenesis from serum urate to gout[J]. Sci Rep, 2017, 7: 43614
- 11 Zhen Y, Zhang H. NLRP3 Inflammasome and inflammatory bowel disease[J]. Front Immunol, 2019, 1: 276
- 12 Seki S, Oki Y, Tsunoda S, *et al.* Impact of alcohol intake on the relationships of uric acid with blood pressure and cardiac hypertrophy in essential hypertension[J]. J Cardiol, 2016, 68(5): 447 – 454
- 13 温雯, 李月红. 肾脏疾病高尿酸血症诊治的实践指南解读[J]. 临床内科杂志, 2018, 35(1): 71 – 72
- 14 Horv TV, Bohat J, Pavl KM, *et al.* Interaction of the p. Q14K variant of the ABCG2 gene with clinical data and cy – tokine levels in primary hyperuricemia and gout[J]. J Clin Med, 2019, 8(11): 1965
- 15 Mangan MSJ, Olhava EJ, Roush WR, *et al.* Targeting the NLRP3 in-

flamma some in in flamma tory diseases[J]. Nat Rev Drug Discov, 2018, 17(8): 588 – 606

- 16 Zhang HX, Wang ZT, Lu XX, *et al.* NLRP3 gene is associated with ulcerative colitis (UC), but not Crohn’s disease (CD), in Chinese Han population [J]. Inflammation Res, 2014, 63(12): 979 – 985
- 17 Zhang QB, Qing YF, Yin CC, *et al.* Mice with miR – 146a deficiency develop severe gouty arthritis via dysregulation of TRAF 6, IRAK 1 and NALP3 inflammasome[J]. Arthr Res The, 2018, 20(1): 45
- 18 Von HKM, Salas LA, Martinez EM, *et al.* NLRP3 expression in mesencephalic neurons and characterization of a rare NLRP3 polymorphism associated with decreased risk of Parkinson’s disease[J]. Npj Parkinsons Dis, 2018, 4(1): 24
- 19 刘璐, 苗瑞, 姚华, 等. NLRP3 基因 rs10754558、rs3806268 位点单核苷酸多态性与新疆地区汉族男性原发性痛风的相关性研究 [J]. 检验医学与临床, 2019, 3(6): 725 – 731

(收稿日期: 2020 – 11 – 26)

(修回日期: 2021 – 01 – 18)