

• 论著 •

SLC22A12 基因多态性与吡嗪酰胺诱导高尿酸血症的易感性研究

彭江丽¹ 陈洁¹ 陈永刚¹ 王璐¹ 李娜¹ 罗季¹ 韩祎² 喻明丽¹ 朱江春²

【摘要】 目的：探讨 SLC22A12 基因多态性与吡嗪酰胺诱导肺结核患者高尿酸血症相关性。**方法：**收集 2019 年 1 月至 2021 年 3 月昆明市第三人民医院收治的行强化期含吡嗪酰胺抗结核方案的 514 例肺结核患者作为研究对象，将发生高尿酸血症的 294 例患者作为尿酸升高组，未发生高尿酸血症的 220 例患者作为尿酸正常组。采用 SNP Sequenom MassARRAY 分型方法检测研究对象 SLC22A12 基因 rs11602903、rs559946、rs475688 和 rs476037 位点的多态性，并采用 logistic 回归模型分析各相关位点与吡嗪酰胺诱导高尿酸血症的相关性。**结果：**吡嗪酰胺使用 4 周时，尿酸升高组的血尿酸 $[648.32 \pm 109.23] \mu\text{mol/L}$ 明显高于尿酸正常组 $[319.14 \pm 52.64] \mu\text{mol/L}$ ，差异有统计学意义($t = -15.425, P = 0.000$)。logistic 回归模型分析尿酸升高组和尿酸正常组各位点基因型和等位基因与发生高尿酸血症的相关性，结果显示：携带 rs475688 位点 TC $[50.3\% (148/294) \text{ vs. } 44.1\% (97/220)]$ 、TT 基因型 $[21.8\% (64/294) \text{ vs. } 6.4\% (14/220)]$ 及 T 等位基因 $[46.9\% (276/588) \text{ vs. } 28.4\% (125/440)]$ 的患者发生高尿酸血症的风险均明显增加 $[OR(95\%CI)$ 值分别为 2.028(1.381~2.978)、6.077(3.187~11.586)、2.229(1.714~2.900)]，而携带 rs11602903 位点 TA $[32.3\% (95/294) \text{ vs. } 50.0\% (110/220)]$ 、TT 基因型 $[4.1\% (12/294) \text{ vs. } 8.2\% (18/220)]$ 及 T 等位基因 $[20.2\% (119/588) \text{ vs. } 33.2\% (146/440)]$ 和携带 rs559946 位点 TC $[32.7\% (96/294) \text{ vs. } 45.5\% (100/220)]$ 及 T 等位基因 $[20.4\% (120/588) \text{ vs. } 26.4\% (116/440)]$ 的患者发生高尿酸血症的风险均明显降低 $[OR(95\%CI)$ 值分别为 0.425(0.293~0.616)、0.328(0.152~0.710)及 0.511(0.385~0.678)、0.578(0.401~0.833)及 0.716(0.535~0.959)]。**结论：**SLC22A12 基因的 rs11602903、rs559946 位点多态性可能降低吡嗪酰胺诱导高尿酸血症风险，rs475688 位点多态性可能增加吡嗪酰胺诱导高尿酸血症风险。

【关键词】 基因型；多态性；单核苷酸；药物毒性；疾病易感性；吡嗪酰胺

【中图分类号】 R994.1；R978.3；R8

SLC22A12 gene polymorphism study on susceptibility to hyperuricemia induced by pyrazinamide Peng Jiangli¹, Chen Jie¹, Chen Yonggang¹, Wang Lu¹, Li Na¹, Luo Ji¹, Han Yi², Yu Mingli¹, Zhu Jiangchun². ¹Clinical Pharmacy of the Third People's Hospital of Kunming in Yunnan Province, Kunming 650041, China; ²Department of Tuberculosis of the Third People's Hospital of Kunming in Yunnan Province, Kunming 650041, China
Corresponding authors: Yu Mingli, Email: 41660380@qq.com; Zhu Jiangchun, Email: 2742500031@qq.com

【Abstract】 Objective: To investigate the correlation between SLC22A12 gene polymorphism and hyperuricemia induced by pyrazinamide in patients with pulmonary tuberculosis. **Methods:** A total of 514 patients with pulmonary tuberculosis who had received an intensive regimen containing pyrazinamide in the Third People's Hospital of Kunming from January 2019 to March 2021 were collected. A total of 294 patients with hyperuricemia were selected as the elevated uric acid group and 220 patients without hyperuricemia were selected as the normal uric acid group. The SNP Sequenom MassARRAY genotyping was used to detect the polymorphisms of rs11602903, rs559946, rs475688 and rs476037 in SLC22A12 gene, and logistic regression model was used to analyze the correlation between the polymorphisms of related loci and hyperuricemia induced by pyrazinamide. **Results:** After 4-week treatment with pyrazinamide, the serum uric acid in the elevated uric acid group ($648.32 \pm 109.23 \mu\text{mol/L}$) was



开放科学(资源服务)标识码(OSID)的开放科学计划以二维码为入口,提供丰富的线上扩展功能,包括作者对论文背景的语音介绍、该研究的附加说明、与读者的交互问答、拓展学术圈等。读者“扫一扫”此二维码即可获得上述增值服务。

doi:10.19982/j.issn.1000-6621.20220315

基金项目:云南省教育厅科学研究基金(2021J0381);昆明市科

技计划项目(2019-1-S-25318000001154)

作者单位: ¹ 云南省昆明市第三人民医院临床药学,昆明 650041; ² 云南省昆明市第三人民医院结核病科,昆明 650041

通信作者:喻明丽,Email: 41660380@qq.com;朱江春,Email: 2742500031@qq.com

注:陈洁与彭江丽对本研究具有同等贡献,为并列第一作者

significantly higher than that in the normal uric acid group (319.14 ± 52.64) $\mu\text{mol/L}$), and the difference was statistically significant ($t = -15.425, P = 0.000$). Logistic regression model was used to analyze the correlation between the genotypes and alleles of each locus and the occurrence of hyperuricemia in the elevated uric acid group and the normal uric acid group. The results showed that the rs475688 TC (50.3% (148/294) vs. 44.1% (97/220)), TT genotype (21.8% (64/294) vs. 6.4% (14/220)) and T allele (46.9% (276/588) vs. 28.4% (125/440)) of patients in the normal group had a significantly increased risk of hyperuricemia after taking pyrazinamide (*OR* (95%*CI*) were 2.028 (1.381–2.978), 6.077 (3.187–11.586), 2.229 (1.714–2.900)). The risk of hyperuricemia was significantly reduced in patients with TA (32.3% (95/294) vs. 50.0% (110/220)), TT genotype (4.1% (12/294) vs. 8.2% (18/220)) and T allele (20.2% (119/588) vs. 33.2% (146/440)) of rs11602903 and TC (32.7% (96/294) vs. 45.5% (100/220)), T allele (20.4% (120/588) vs. 26.4% (116/440)) of rs559946 (*OR* (95%*CI*) were 0.425 (0.293–0.616), 0.328 (0.152–0.710), 0.511 (0.385–0.678); 0.578 (0.401–0.833), 0.716 (0.535–0.959), respectively). **Conclusion:** The rs11602903 and rs559946 polymorphisms of *SLC22A12* gene may be related to the reduction of pyrazinamide-induced hyperuricemia. The rs475688 polymorphism may increase the risk of pyrazinamide-induced hyperuricemia.

【Key words】 Genotype; Polymorphism, single nucleotide; Drug toxicity; Disease susceptibility; Pyrazinamide

【Fund program】 Department of Education Scientific Research Fund Project in Yunnan Provincial (2021J0381); Science and Technology Plan Project in Kunming (2019-1-S-2531800001154)

目前,结核病仍是全球重大公共卫生问题之一,结核病防控形势依然十分严峻^[1-2]。吡嗪酰胺(pyrazinamide, PZA)是非常有效的一线抗结核药物,也是用于耐药结核病治疗的重要药物,并被推荐与二线抗结核药物全程联合使用^[3-4]。然而,高尿酸血症是吡嗪酰胺除肝毒性外最常见的药物不良反应,在其诱发关节炎或急性痛风后可导致抗结核治疗不连续或停药,影响治疗效果^[5-6]。有研究显示,吡嗪酰胺的活性代谢物吡嗪酸可刺激人尿酸盐转运蛋白(human urate transporter, hURAT)的活性,大幅增加肾小管近曲小管对尿酸盐的重吸收,破坏机体尿酸盐的动态平衡,进而诱导高尿酸血症^[7-8]。hURAT是体内血尿酸水平调节的关键蛋白,是由溶质载体家族 22 成员 12(solute carrier family 22 member 12, *SLC22A12*)基因编码^[9-10]。作为高尿酸血症的重要候选基因,*SLC22A12* 基因多态性所导致的 hURAT1 产物的改变和(或)活性的改变,可能是不同个体之间高尿酸血症易感性不同的主要原因。目前尚不明确 *SLC22A12* 基因单核苷酸多态性(single nucleotide polymorphism, SNP)是否与肺结核患者服用吡嗪酰胺导致高尿酸血症的发生风险密切相关。因此,笔者对二者相关性进行探讨,为临床治疗提供参考。

对象和方法

一、研究对象

从 2019 年 1 月至 2021 年 3 月昆明市第三人民

医院结核科住院治疗的 12 000 例肺结核患者中筛选出约 6500 例强化期含吡嗪酰胺抗结核方案的患者作为初步研究对象,参照排除标准中(1)~(5)条,筛选可入组的 4800 例研究对象并开始按要求服用吡嗪酰胺;服用吡嗪酰胺期间定期监测血清尿酸等生化指标,观察血清尿酸变化情况(每 2~3 天复查 1 次),期间符合排除标准中(6)~(8)任一条剔除;吡嗪酰胺服用 4~5 周时,根据诱导高尿酸血症情况及高尿酸血症判定标准,将研究对象分为尿酸升高组和尿酸正常组,判定入组时,分别采集两组研究对象外周静脉血 5 ml,存于-80 °C 冰箱备用后续全血 DNA 提取;最终纳入尿酸升高组 294 例,其中,男性 155 例(52.72%)、女性 139 例(47.28%),平均年龄为(46.80±9.98)岁;纳入尿酸正常组 220 例,其中,男性 118 例(53.64%)、女性 102 例(46.36%),平均年龄为(45.91±10.76)岁;两组患者在性别分布和年龄的差异均无统计学意义($\chi^2 = 0.042, P = 0.837$; $t = 0.065, P = 0.573$)。本研究通过昆明市第三人民医院伦理委员会审批(批号:2019031992),患者均经知情同意并签署知情同意书。

纳入标准:(1)研究对象来自中国云南地区的汉族人群,个体间无血缘关系,年龄范围为 18~75 岁,且尿酸升高组和尿酸正常组在某个年龄段及性别的比例均尽可能按照 1:1 进行匹配,一般控制在 1:4 以内;(2)肺结核诊断参照《WS 288—2017 肺结核诊断》;(3)强化期抗结核治疗方案包含有吡嗪酰胺(口服,0.5 g/次,3 次/d),住院治疗观察周期为吡嗪

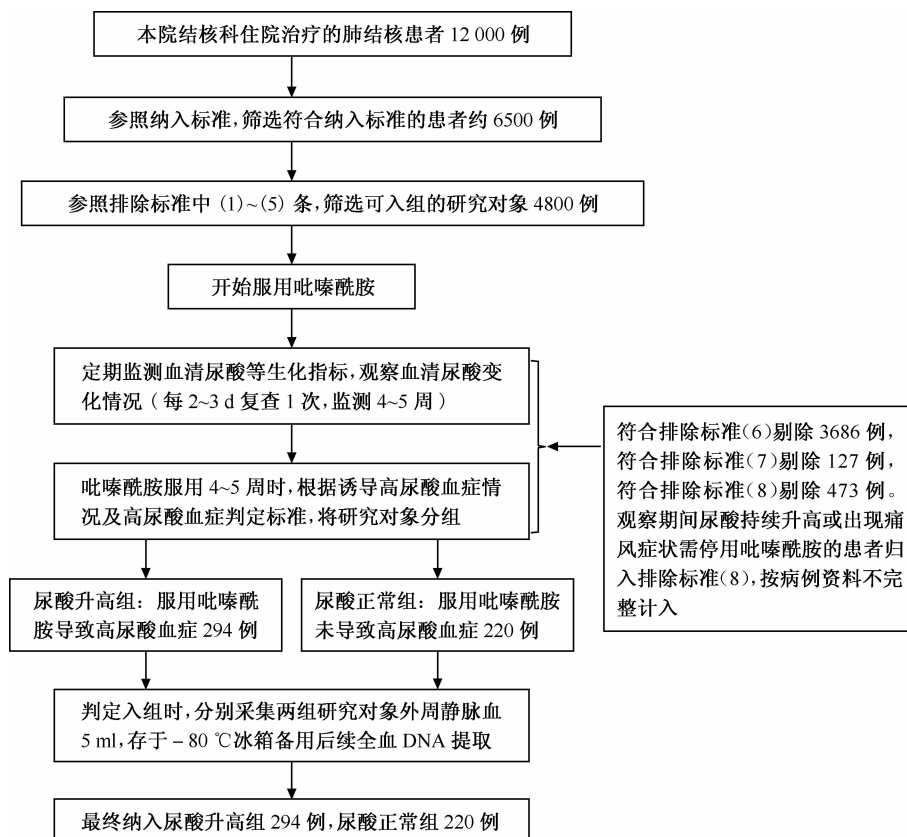


图 1 研究对象筛选流程

酰胺治疗 4~5 周; (4) 服用吡嗪酰胺前血清尿酸及肾功能均正常。

排除标准: (1) 服用吡嗪酰胺前已合并原发性高尿酸血症及痛风者; (2) 家族史具有高尿酸血症及痛风者; (3) 服用吡嗪酰胺前已存在不明原因尿酸增高者; (4) 服用吡嗪酰胺前肾功能异常者; (5) 同时合并血液系统疾病、肿瘤、肾脏疾病、肝脏疾病、银屑病等可能导致继发性高尿酸血症者; (6) 服用吡嗪酰胺期间同时使用乙胺丁醇、阿司匹林、噻嗪类利尿药、免疫抑制剂(环孢素、他克莫司)等常见的导致血尿酸升高药物者; (7) 服用吡嗪酰胺过程中未限制动物内脏、海鲜、啤酒等高嘌呤饮食摄入者; (8) 病历资料不完整者。研究对象筛选流程见图 1。

二、研究方法

1. 生化指标测定: 为维持吡嗪酰胺连续使用确保抗结核疗效, 本研究结合临床实际情况, 在吡嗪酰胺使用前及使用后每 2~3 d 复查 1 次, 监测周期为 4~5 周^[11-12]。采用红色分离胶生化管采集各监测时间点研究对象外周静脉血 4 ml, 应用全自动生化分析仪测定研究对象血清尿酸、尿素氮和肌酐。检验员经过统一培训, 使用统一标准试剂、质控标本。

本研究根据吡嗪酰胺服用第 4~5 周诱导高尿酸血症的情况, 以非同日 2 次血尿酸水平男性 $> 416 \mu\text{mol/L}$ 、女性 $> 357 \mu\text{mol/L}$ 判定为高尿酸血症。

2. 全血 DNA 提取: 所有患者分组后, 采用紫色 EDTA 抗凝管采集外周静脉血 5 ml, 存于 -80°C 冰箱备用后续全血 DNA 提取。采用基因组 DNA 提取试剂盒(购自北京百泰克生物技术有限公司)提取全血 DNA, 使用 NanoDrop 2000 仪器进行吸光度(A)值检测, 选取所测 A 值为 1.6~2.2 的样本进行 1.25% 琼脂糖凝胶电泳检测。当质检评估符合 Massarray SNP 分型 DNA 质量要求后, 转移至 96 孔板, -20°C 储存备用。

3. *SLC22A12* 基因各位点分型检测: 采用 MassARRAY Analyzer 4.0 质谱仪(美国 Agena Bioscience 公司)进行 SNP Sequenom MassARRAY 分型检测。首先通过 PCR 扩增包含 SNP 位点的 DNA 序列, 再通过 UEP 单碱基延伸引物扩增上述 PCR 产物, 该延伸引物只扩增与待检测 SNP 位点互补的碱基即终止, 最终延伸产物通过飞行时间质谱系统(time of flight, TOF)进行分析, 根据不同

碱基的分子量差异对 SNP 进行分型。本研究 *SLC22A12* 基因 rs11602903、rs559946、rs475688、rs476037 位点是以国际人类基因组计划数据库 Hapmap 最小等位基因频率 (MAF) > 0.05 , $r^2 > 0.8$, 并优选错义、同义、启动子、非 UTR 区等功能 SNP 为原则, 从 NCBI 的 SNP 数据库挑选出来, 并同时查阅大量文献进行最终选择。多重 SNP 位点引物设计采用 Assay Designer 4.0 软件进行设计评估, 并根据不同的位点信息酌情调整设计参数, 满足最优化标准。采用 PAGE 引物纯化方法, 合成每个 SNP 位点对应的 3 条引物, 分别为 2 条 PCR 引物和 1 条 UEP 单碱基延伸引物, 引物序列见表 1。以上基因分型检测委托博森生物(北京)科技有限公司完成。基因型频率为基因型个体数/个体总数, 而等位基因频率是个体总数的 2 倍, 1 个等位基因的频率为该等位基因纯合子的频率 + 1/2 杂合子的频率, 即: 等位基因频率 = (2 倍该基因型纯合子个体数 + 杂合子的频率个体数) / 2 倍个体总数。

三、统计学处理

采用 SPSS 21.0 软件对数据进行统计分析。以 Hardy Weinberg 遗传平衡检验计算预期患者例数后进行 χ^2 检验, 当 $P > 0.05$ 则提示研究对象有群体代表性, 可以进行基因型和等位基因频率分析; 正态分布的计量资料以“ $\bar{x} \pm s$ ”描述, 组间差异的比较

采用两独立样本 t 检验; 计数资料以“频数和频率 (%)”描述, 组间差异的比较采用 χ^2 检验。采用 logistic 回归模型分析各位点携带的基因型及等位基因与吡嗪酰胺导致高尿酸血症发生风险的相关性, 以比值比 (OR) 及 95% 置信区间 (95% CI) 描述。均以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

一、两组临床资料比较

吡嗪酰胺使用前, 两组患者尿酸、血尿素氮、血肌酐均正常, 且差异均无统计学意义 (P 值均 > 0.05)。吡嗪酰胺使用 4 周时, 两组患者血肌酐、血尿素氮均未发生明显改变, 差异均无统计学意义 (P 值均 > 0.05), 但尿酸升高组血尿酸明显高于正常组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。具体见表 2。

二、*SLC22A12* 基因 SNP 分型检测结果

SLC22A12 基因 rs11602903、rs559946、rs475688 和 rs476037 位点 SNP Sequenom MassARRAY 分型检测结果显示, rs11602903 位点基因分型为: AA 纯合野生、TA 杂合突变型和 TT 纯合突变型; rs559946 和 rs475688 位点基因分型均为: CC 纯合野生型、TC 杂合突变型和 TT 纯合突变型; rs476037 位点基因分型为: GG 纯合野生型、AG 杂合突变型、AA 纯合突变型。

表 1 *SLC22A12* 基因多重 SNP 位点引物设计

位点	正向 PCR 引物序列	反向 PCR 引物序列	UEP 单碱基延伸引物序列
rs11602903	ACGTTGGATGATTGGGCACACCGAACCTG	ACGTTGGATGACTCACCTGCTGTGGTTGG	gcgaTTTGCTGTTACCTGTCTCTGAG
rs559946	ACGTTGGATGAAAACCTTAGGCC TCCCCAAG	ACGTTGGATGAAAGTTTAACCC GCGTTGAG	ttCCCGCGTTGAGGCAGGC
rs475688	ACGTTGGATGGAGAGTGGAAGG TAAAGGTC	ACGTTGGATGAGCACGTCTACC AAGGAAAG	tgagcACCAGGAGGGGTGCCTTG
rs476037	ACGTTGGATGTTAAGTGAGGTC GGTCAGGG	ACGTTGGATGTTACCCAGAAGC CCTGTAAG	cagtCCTCAGCCACCTGCCC

表 2 两组患者服用吡嗪酰胺前后血清尿酸、血尿素氮和血肌酐水平比较

组别	例数	尿酸 ($\mu\text{mol/L}$, $\bar{x} \pm s$)		血尿素氮 (mmol/L, $\bar{x} \pm s$)		血肌酐 ($\mu\text{mol/L}$, $\bar{x} \pm s$)	
		服用前	服用 4 周	服用前	服用 4 周	服用前	服用 4 周
尿酸升高组	294 例	310.77 $\pm$ 48.21	648.32 $\pm$ 109.23	3.85 $\pm$ 0.72	4.16 $\pm$ 0.91	60.94 $\pm$ 15.21	62.52 $\pm$ 14.11
尿酸正常组	220 例	312.35 $\pm$ 47.62	319.14 $\pm$ 52.64	3.89 $\pm$ 0.67	3.92 $\pm$ 0.83	58.42 $\pm$ 16.15	59.67 $\pm$ 15.43
t 值		0.443	-15.425	0.622	-1.228	-1.640	-1.038
P 值		0.658	0.000	0.534	0.265	0.102	0.304

表 3 两组患者 SLC22A12 基因各位点 Hardy-Weinberg 遗传平衡检验情况

位点/ 基因型	尿酸升高组 (294 例)		尿酸正常组 (220 例)		位点/ 基因型	尿酸升高组 (294 例)		尿酸正常组 (220 例)	
	实际例数	期望例数	实际例数	期望例数		实际例数	期望例数	实际例数	期望例数
rs11602903					rs475688				
AA	187	187	92	98	CC	82	83	109	113
TA	95	95	110	98	TC	148	146	97	89
TT	12	12	18	24	TT	64	65	14	18
χ^2 值	0.000		1.739		χ^2 值	0.027		0.916	
P 值	1.000		0.419		P 值	0.986		0.632	
rs559946					rs476037				
CC	186	186	112	119	GG	125	133	144	139
TC	96	96	100	85	AG	146	129	62	72
TT	12	12	8	15	AA	23	31	14	9
χ^2 值	0.000		3.557		χ^2 值	2.482		1.922	
P 值	1.000		0.169		P 值	0.289		0.383	

三、Hardy-Weinberg 遗传平衡检验

尿酸升高组与尿酸正常组的 SLC22A12 基因的 4 个位点 (rs11602903、rs559946、rs475688 和 rs476037) 基因型分布均符合 Hardy-Weinberg 遗传平衡定律 (P 值均 >0.05), 具体见表 3。

四、两组基因型频率及等位基因频率比较 (表 4, 5)

尿酸升高组 rs11602903 位点的 AA 基因型频

率和 A 等位基因频率均高于尿酸正常组, 而 TA 和 TT 基因型频率均低于尿酸正常组, 两组间分布差异均有统计学意义。经校正性别和年龄因素后, logistic 回归分析显示, 携带 TA 和 TT 基因型及 T 等位基因均是降低肺结核患者服用吡嗪酰胺导致高尿酸血症风险的因素 (OR 值分别为 0.425、0.328、0.511)。

尿酸升高组 rs559946 位点的 CC 和 TT 基因型

表 4 两组患者基因型及等位基因分布比较 [频次 (频率, %)]

位点	尿酸升高组 (294 例)	尿酸正常组 (220 例)	χ^2 值	P 值	位点	尿酸升高组 (294 例)	尿酸正常组 (220 例)	χ^2 值	P 值
rs11602903					rs475688				
基因型			24.499	0.000	基因型			36.589	0.000
AA	187 (63.6)	92 (41.8)			CC	82 (27.9)	109 (49.5)		
TA	95 (32.3)	110 (50.0)			TC	148 (50.3)	97 (44.1)		
TT	12 (4.1)	18 (8.2)			TT	64 (21.8)	14 (6.4)		
等位基因			22.038	0.000	等位基因			36.320	0.000
A	469 (79.8)	294 (66.8)			C	312 (53.1)	315 (71.6)		
T	119 (20.2)	146 (33.2)			T	276 (46.9)	125 (28.4)		
rs559946					rs476037				
基因型			8.786	0.012	基因型			1.295	0.523
CC	186 (63.3)	112 (50.9)			GG	125 (42.5)	104 (47.3)		
TC	96 (32.7)	100 (45.5)			AG	146 (49.7)	102 (46.4)		
TT	12 (4.0)	8 (3.6)			AA	23 (7.8)	14 (6.3)		
等位基因			5.047	0.025	等位基因			1.130	0.288
C	468 (79.6)	324 (73.6)			G	396 (67.3)	310 (70.4)		
T	120 (20.4)	116 (26.4)			A	192 (32.7)	130 (29.6)		

表 5 肺结核患者 *SLC22A12* 基因多态性对吡嗪酰胺诱导高尿酸血症影响的多因素 logistic 回归分析

基因	β 值	s_{β} 值	Wald χ^2 值	<i>P</i> 值	OR(95%CI)值
rs11602903					
AA	—	—	—	—	1.000
TA	0.174	0.065	5.527	0.018	0.425(0.293~0.616)
TT	-4.263	2.142	6.752	0.005	0.328(0.152~0.710)
A	—	—	—	—	1.000
T	-4.998	2.313	6.042	0.027	0.511(0.385~0.678)
rs559946					
CC	—	—	—	—	1.000
TC	-0.561	0.314	3.425	0.003	0.578(0.401~0.833)
TT	-0.051	0.314	0.125	0.829	0.903(0.358~2.277)
C	—	—	—	—	1.000
T	-0.574	0.311	3.972	0.025	0.716(0.535~0.959)
rs475688					
CC	—	—	—	—	1.000
TC	-5.276	2.407	5.150	0.033	2.028(1.381~2.978)
TT	-0.537	0.312	3.956	0.042	6.077(3.187~11.586)
C	—	—	—	—	1.000
T	0.667	0.307	4.698	0.029	2.229(1.714~2.900)
rs476037					
GG	—	—	—	—	1.000
AG	0.407	0.423	0.912	0.345	1.191(0.829~1.712)
AA	0.439	0.472	0.725	0.389	1.367(0.670~2.790)
G	—	—	—	—	1.000
A	-0.124	0.221	1.613	0.288	1.156(0.885~1.511)

和 C 等位基因频率均高于尿酸正常组,而 TC 基因型频率低于尿酸正常组,两组间分布差异均有统计学意义。logistic 回归分析结果显示:携带 TC 基因型及 T 等位基因均是降低肺结核患者服用吡嗪酰胺导致高尿酸血症风险的因素(OR 值分别为 0.578 和 0.716)。

尿酸升高组 rs475688 位点的各基因型频率及等位基因频率分布与正常组相比,差异均有统计学意义。logistic 回归分析结果显示,TC、TT 基因型及携带 T 等位基因肺结核患者服用吡嗪酰胺导致高尿酸血症的风险分别是参照组的 2.028 倍、6.077 倍及 2.229 倍。

尿酸升高组 rs476037 位点各基因型及等位基因频率分布与正常组相比,差异均无统计学意义。

讨 论

吡嗪酰胺导致的高尿酸血症国内报告临床发生率高达 70%以上^[11],一般在吡嗪酰胺使用 1~2 周逐渐出现,第 4~5 周达到高峰,大多数患者的血清尿酸水平都在正常高限的 2 倍左右,少数患者血清尿酸可能会进行性升高。以往普遍认为,高尿酸血症是一个短暂的过程,且停药后即可恢复,也不会对疾病的预后及患者自身产生影响,临床也不需要更改方案,认为吡嗪酰胺的监测意义不大。然而,在临床实际工作中,虽然停用吡嗪酰胺后,患者血清尿酸水平开始下降,但大多数患者的血清尿酸水平在短时间内并不能恢复到正常水平,一般需在停药后的 1~2 个月后才能恢复正常,也有病例报告发现少数

患者在停药 2 年以后血清尿酸水平仍维持在 0.1 g/L, 在体内可形成多个痛风石^[11-13], 对心、肾、血管等组织器官具有直接致病作用^[13]。这些均提示高尿酸血症仍然会引起患者严重不良结局, 其临床危害不容忽视。而且临床为了确保抗结核治疗效果, 一般不会随意停用吡嗪酰胺, 当血清尿酸超过正常参考值高限后若进行性升高, 会及时给予碳酸氢钠、别嘌醇等降尿酸对症治疗, 并对患者尿酸变化情况严密监测, 以保证患者用药安全。因此, 随着吡嗪酰胺在耐药结核病的广泛及长疗程使用, 高尿酸血症对抗结核方案的制定及执行的影响愈发明显, 尤其是对于合并糖尿病、肾病、高龄等进行抗结核治疗的特殊人群, 更应该引起关注。

hURAT 是近年研究发现位于肾小管上皮细胞最重要的尿酸重吸收转运体, 与其他转运体相比, hURAT 对尿酸盐具有较强的底物特异性。hURAT 位于染色体 11q13 上, 含有 9 个内含子和 10 个外显子, cDNA 全长 2642 bp, 是一个完整的跨膜蛋白^[14-15]。本研究所选 *SLC22A12* 基因 rs11602903 和 rs559946 为功能区域 SNP 位点, 侧重功能调控; rs475688 和 rs476037 为标签 SNP 位点, 是基于 CHB 数据库进行的强关联代表 SNP 位点。目前, *SLC22A12* 基因以上位点多态性与高尿酸血症、痛风的相关性报道较多^[16-20], 但与肺结核患者服用吡嗪酰胺导致高尿酸血症的相关性还未见相关报道。

本研究结果发现, 尿酸升高组 *SLC22A12* 基因 rs11602903、rs559946 和 rs475688 位点各基因型频率及等位基因频率分布均与尿酸正常组差异有统计学意义。经校正性别、年龄因素后的 logistic 回归分析发现, 携带 rs11602903 位点的 TA、TT 基因型及 T 等位基因与携带 rs559946 位点的 TC 基因型及 T 等位基因均可能是肺结核患者服用吡嗪酰胺导致高尿酸血症的保护因素, 而携带 rs475688 位点的 TC、TT 基因型及 T 等位基因均可能会明显增加肺结核患者服用吡嗪酰胺后导致高尿酸血症的发生风险。Cho 等^[16]研究发现, 与尿酸正常组相比, 尿酸升高组 rs11602903 位点的 AA 型纯合子或 AT 型杂合子受试者患高尿酸血症的风险降低, 但发生高尿酸血症的易感基因型与本文结果不一致, 可能与该研究样本量有限, 以及不同地域、不同种族人群基因多态性分布差异有关。Li 等^[17]对 rs559946 多态性与中国汉族男性人群原发性高尿酸血症相关性

的研究发现, rs559946 多态性与高尿酸血症易感性明显相关, 而携带 T 等位基因能降低患高尿酸血症的风险, 这与本文发现一致, 提示携带 rs559946 位点 T 等位基因可能降低肺结核患者服用吡嗪酰胺诱导高尿酸血症的风险。张小珍^[18]发现 rs559946 T→C 位点的基因型频率和等位基因频率在痛风组和对照组间的差异无统计学意义, 提示 rs559946 T→C 位点与痛风易感无关, 这与本文研究结果不一致, 可能原因有待进一步探索。国外一项关于 *SLC22A12* 基因与痛风易感性之间的 Meta 分析结果显示, rs475688 多态性与痛风易感性存在明显相关^[19]; Tu 等^[20]在一项病例对照研究中发现, *SLC22A12* 基因 rs475688 与无症状性高尿酸血症和痛风发生有关, 携带 C 等位基因可能增加无症状性高尿酸血症和痛风的发生风险, 这也与本文不一致, 认为研究的样本量、基因分型方法, 以及不同地域和种族等可能与之有关。本研究还发现 rs476037 位点的各基因型频率及等位基因频率分布在两组间差异均无统计学意义, 提示 rs476037 位点多态性与肺结核患者服用吡嗪酰胺诱导高尿酸血症的发生风险可能无关, 而 rs476037 位点与高尿酸血症的相关性既往并未见相关报道。

精准化治疗是结核病化疗的发展方向, 本研究首次通过病例对照研究从基因多态性的角度解释吡嗪酰胺诱导高尿酸血症存在个体差异的原因, 该结果的发现可为临床根据不同基因型提前预测吡嗪酰胺诱导高尿酸血症的发病风险、提前制定有效的防治策略、最大限度地减少或避免高尿酸血症的发生提供科学依据

综上所述, *SLC22A12* 基因 rs11602903、rs559946、rs475688 位点多态性可能与肺结核患者服用吡嗪酰胺导致高尿酸血症的发生风险相关。但本研究样本量有限, 所选研究对象仅局限在本院住院治疗的肺结核患者, 且仅涉及 *SLC22A12* 基因 4 个多态性位点, 必要时可纳入更多功能性位点, 并在不同地区和不同民族间开展大样本人群研究。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

作者贡献 彭江丽和陈洁: 实施研究、数据整理及统计分析、撰写及修改文章; 陈永刚、王璐、李娜、罗季和韩伟: 收集临床资料、整理部分数据、查阅文献; 喻明丽和朱江春: 筛选研究对象、收集及送检血液标本、整理部分数据、查阅文献、文章修改

参 考 文 献

- [1] Chakaya J, Khan M, Ntouni F, et al. Global Tuberculosis Report 2020-Reflections on the Global TB burden, treatment and prevention efforts. *Int J Infect Dis*, 2021, 113 Suppl 1 (Suppl 1):S7-S12. doi:10.1016/j.ijid.2021.02.107.
- [2] 徐彩红, 赵雁林. 从《2020 年全球结核病报告》看我国结核病防治工作. *中华传染病杂志*, 2021, 39(7):392-397. doi:10.3760/cma.j.cn311365-20210406-00117.
- [3] 刘一典. 复治肺结核病诊断和治疗专家共识. *中国防痨杂志*, 2021, 43(12):1226-1238. doi:10.3969/j.issn.1000-6621.2021.12.002.
- [4] 中华医学会结核病学分会. 中国耐多药和利福平耐药结核病治疗专家共识(2019 年版). *中华结核和呼吸杂志*, 2019, 42(10):733-749. doi:10.3760/cma.j.issn.1001-0939.2019.10.006.
- [5] 陈明. 结核患者血清尿酸与吡嗪酰胺血药浓度关系研究. *中国药物应用与监测*, 2018, 15(5):274-276. doi:10.3969/j.issn.1672-8157.2018.05.004.
- [6] 蒲强红, 李佳萌, 李凡敏, 等. 结核病化疗药物吡嗪酰胺致高尿酸血症的危险因素研究. *中华全科医学*, 2021, 19(12):2058-2060, 2152. doi:10.16766/j.cnki.issn.1674-4152.002236.
- [7] Ichida K, Hosoyamada M, Kimura H, et al. Urate transport via human PAH transporter hOAT1 and its gene structure. *Kidney Int*, 2003, 63(1):143-155. doi:10.1046/j.1523-1755.2003.00710.x.
- [8] Enomoto A, Kimura H, Chairoungdua A, et al. Molecular identification of a renal urate anion exchanger that regulates blood urate levels. *Nature*, 2002, 417(6887):447-452. doi:10.1038/nature742.
- [9] Hediger MA, Johnson RJ, Miyazaki H, et al. Molecular physiology of urate transport. *Physiology (Bethesda)*, 2005, 20:125-133. doi:10.1152/physiol.00039.2004.
- [10] Enomoto A, Kimura H, Chairoungdua A, et al. Molecular identification of a renal urate anion exchanger that regulates blood urate levels. *Nature*, 2002, 417(6887):447-452. doi:10.1038/nature742.
- [11] 彭惠, 申恩瑞, 马世武. 吡嗪酰胺诱导的高尿酸血症. *传染病信息*, 2018, 31(4):376-380. doi:10.3969/j.issn.1007-8134.2018.04.019.
- [12] Ha YJ, Chung SW, Lee JH, et al. Clinical features and risk factors for gout attacks during anti-tuberculosis treatment: A case-control study in South Korea. *Int J Rheum Dis*, 2019, 22(10):1905-1911. doi:10.1111/1756-185X.13697.
- [13] 袁进, 梁虹艺, 石磊. 吡嗪酰胺抗结核化疗致高尿酸血症流行病学调查. *药物流行病学杂志*, 2012, 21(2):78-80. doi:10.19960/j.cnki.issn1005-0698.2012.02.009.
- [14] So A, Thorens B. Uric acid transport and disease. *J Clin Invest*, 2010, 120(6):1791-1799. doi:10.1172/JCI42344.
- [15] Tin A, Woodward OM, Kao WH, et al. Genome-wide association study for serum urate concentrations and gout among African Americans identifies genomic risk loci and a novel URAT1 loss-of-function allele. *Hum Mol Genet*, 2011, 20(20):4056-4068. doi:10.1093/hmg/ddr307.
- [16] Cho SK, Kim S, Chung JY, et al. Discovery of URAT1 SNPs and association between serum uric acid levels and URAT1. *BMJ Open*, 2015, 5(11):e009360. doi:10.1136/bmjopen-2015-009360.
- [17] Li C, Yu Q, Han L, et al. The hURAT1 rs559946 polymorphism and the incidence of gout in Han Chinese men. *Scand J Rheumatol*, 2014, 43(1):35-42. doi:10.3109/03009742.2013.808375.
- [18] 张小珍. *SLC2A9、SLC22A12、SLC17A1 和 GCKR 基因多态性分子诊断技术的建立与应用*. 兰州:兰州大学, 2018.
- [19] Zou Y, Du J, Zhu Y, et al. Associations between the SLC22A12 gene and gout susceptibility: a meta-analysis. *Clin Exp Rheumatol*, 2018, 36(3):442-447.
- [20] Tu HP, Chung CM, Min-Shan Ko A, et al. Additive composite ABCG2, SLC2A9 and SLC22A12 scores of high-risk alleles with alcohol use modulate gout risk. *J Hum Genet*, 2016, 61(9):803-810. doi:10.1038/jhg.2016.57.

(收稿日期:2022-08-15)

(本文编辑:孟莉)