

新疆维吾尔族人群高尿酸血症易感性与 $ABCG2$ 基因多态性的研究

王婷婷¹, 朱佳², 雍娴婷¹, 陈婷¹, 苏银霞³, 王志强¹, 姚华³

摘要:

[目的] 研究新疆维吾尔族人群 $ABCG2$ 基因多态性和高尿酸血症易感性的关系。

[方法] 采用病例-对照研究的方法, 收集维吾尔族高尿酸血症组1024例, 对照组1033例, 采用Sequenom Mass ARRAY®SNP技术检测新疆维吾尔族对象中 $ABCG2$ 基因多态性位点 $rs117104615$ 、 $rs1448784$ 、 $rs2231137$ 、 $rs2231142$ 、 $rs2622621$ 、 $rs2622626$ 基因型, 并进行基因模型分析, 筛选出疾病易感性的单核苷酸多态性(SNPs)。

[结果] 在高尿酸血症组和对照组间对 $ABCG2$ 基因6个位点的基因型和等位基因进行比较, 发现 $rs2231142$ 位点CA和AA基因型具有较高的高尿酸血症发病风险, 其OR及95%CI分别为1.586(1.305~1.929)、1.807(1.171~2.788); A等位基因具有较高的高尿酸血症发病风险, OR及95%CI分别为1.505(1.284~1.763)。 $rs2622626$ 位点G等位基因是高尿酸血症发病的保护因素, 具有较低的高尿酸血症发病风险(OR=0.861, 95%CI: 0.759~0.977)。经年龄、性别、吸烟等协变量调整后 $rs2231142$ 在显性模型中CC是高尿酸血症的保护因素($P<0.05$), OR(95%CI)为0.562(0.468~0.676); $rs2622626$ 的隐性模型中GT、TT基因型增加高尿酸血症的风险, OR(95%CI)为1.312(1.026~1.676)。

[结论] $ABCG2$ 的 $rs2622626$ 和 $rs2231142$ 位点单核苷酸多态可能与维吾尔族高尿酸血症发病的易感性有关联。

关键词: 维吾尔族; 高尿酸血症; 影响因素; 基因多态性; $ABCG2$

引用: 王婷婷, 朱佳, 雍娴婷, 等. 新疆维吾尔族人群高尿酸血症易感性与 $ABCG2$ 基因多态性的研究[J]. 环境与职业医学, 2018, 35(11): 1002-1006, 1011. DOI: 10.13213/j.cnki.jeom.2018.18324

Association between susceptibility of hyperuricemia and polymorphisms of $ABCG2$ gene in Uygur population in Xinjiang WANG Ting-ting¹, ZHU Jia², YONG Xian-ting¹, CHEN Ting¹, SU Yin-xia³, WANG Zhi-qiang¹, YAO Hua³ (1.College of Public Health, Xinjiang Medical University, Urumqi, Xinjiang 830011, China; 2.People's Hospital of Xinjiang Uygur Autonomous Region of the Cadre Health Care Center, Urumqi, Xinjiang 832002, China; 3.Metabolic Disease Lab, The First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi, Xinjiang 830011, China). Address correspondence to YAO Hua, E-mail: yaohua01@sina.com • The authors declare they have no actual or potential competing financial interests.

Abstract:

[Objective] To study the association between $ABCG2$ gene polymorphisms and hyperuricemia susceptibility in Xinjiang Uygur population.

[Methods] A case-control study was conducted in 1024 Uygur hyperuricemia patients and 1033 healthy controls. Sequenom Mass ARRAY®SNP technique was used to detect the polymorphisms of $ABCG2$ gene in the subjects, including $rs117104615$, $rs1448784$, $rs2231137$, $rs2231142$, $rs2622621$, and $rs2622626$. Single nucleotide polymorphisms (SNPs) associated with the susceptibility to the disease were identified by genetic model analysis.

[Results] When comparing the genotypes and alleles of six loci of $ABCG2$ gene between the hyperuricemia group and the control group, the risk of hyperuricemia was higher in the subjects carrying CA (OR=1.586, 95%CI: 1.305-1.929) and AA (OR=1.807, 95%CI: 1.171-2.788) genotypes of $rs2231142$ locus; the risk was also higher in those carrying A allele (OR=1.505, 95%CI: 1.284-1.763). The G

·作者声明本文无实际或潜在的利益冲突。

[基金项目] 国家自然科学基金项目(编号: 81660140); 新疆维吾尔自治区自然科学基金项目(编号: 2017D001C183); 新疆医科大学大学生创新计划(编号: CX2017149)

[作者简介] 王婷婷(1980—), 女, 博士, 副教授; 研究方向: 环境与代谢性疾病; E-mail: wangtingting2013@sina.com

[通信作者] 姚华, E-mail: yaohua01@sina.com

[作者单位] 1.新疆医科大学公共卫生学院, 新疆 乌鲁木齐 830011; 2.新疆维吾尔自治区人民医院干部保健中心, 新疆 乌鲁木齐 832002; 3.新疆医科大学第一附属医院代谢性疾病实验室, 新疆 乌鲁木齐 830011

allele at *rs2622626* locus was a protective factor for hyperuricemia, and was associated with a lower risk of hyperuricemia ($OR=0.861$, $95\%CI: 0.759-0.977$). In the dominant model of *rs2231142* adjusted for selected covariates (age, sex, smoking, etc.), CC was a protective factor in the Uygur population ($OR=0.562$, $95\%CI: 0.468-0.676$, $P<0.05$). In the recessive model of *rs2622626*, GT and TT genotypes increased the risk of hyperuricemia ($OR=1.312$, $95\%CI: 1.026-1.676$).

[Conclusion] SNPs at *rs2622626* and *rs2231142* loci of *ABCG2* gene may be associated with susceptibility to hyperuricemia in Uygurs.

Keywords: Uygur; hyperuricemia; influencing factor; polymorphism; *ABCG2*

Citation: WANG Ting-ting, ZHU Jia, YONG Xian-ting, et al. Association between susceptibility of hyperuricemia and polymorphisms of *ABCG2* gene in Uygur population in Xinjiang[J]. Journal of Environmental and Occupational Medicine, 2018, 35(11): 1002-1006, 1011. DOI: 10.13213/j.cnki.jeom.2018.18324

在全球范围内,不同种族和地区高尿酸血症患病率存在着差异^[1-2]。亚太地区近20年高尿酸血症的患病率有明显上升趋势^[3-4]。尿酸在肾小管的重吸收和分泌由不同的转运蛋白来完成。ABC转运蛋白2(ATP-binding cassette superfamily G member 2, *ABCG2*)是ABC转运体家族的成员,是一种表达于人的正常细胞和肿瘤组织的三磷酸腺苷结合转运蛋白,被发现表达于肾近曲小管刷状缘膜上,它参与形成血-脑、胎-血屏障,还具有抑制消化道吸收某些外源性物质等生理功能^[5]。对*ABCG2*基因的研究表明它与尿酸的排泌密切相关,其对女性血中尿酸水平的影响小于男性^[6]。*ABCG2*的基因序列有80多个不相同的单核苷酸多态性(single nucleotide polymorphism, SNP)位点^[7]。目前关于新疆维吾尔族人群*ABCG2*基因的大样本研究报道较少,其是否与尿酸相关?高尿酸血症的易感性与*ABCG2*基因多态性位点之间的关系值得进一步探讨。本次研究运用病例对照的方法对新疆维吾尔族研究对象中*ABCG2*基因多态性位点*rs117104615*、*rs1448784*、*rs2231137*、*rs2231142*、*rs2622621*、*rs2622626*基因型和等位基因之间的关系进行研究,筛选出影响疾病易感性的SNP位点。

1 对象与方法

1.1 对象

选择2014年1月—10月在喀什地区第一人民医院和新疆医科大学第一附属医院入院的维吾尔族高尿酸血症患者1024例,其中男性631例,女性393例,平均年龄(46.79 ± 12.11)岁。选择同期在该医院体检的无高尿酸血症、无糖尿病、无血缘关系,年龄构成无差别的维吾尔族居民1033例(男性641例,女性392例)作为对照组,平均年龄(46.72 ± 12.26)岁,与病例组相比,年龄和性别差异无统计学意义。

病例组纳入标准:按照1977年美国风湿协会的

诊断标准^[8],即以血中尿酸浓度,男性 $\geq 416.4 \mu\text{mol/L}$,女性 $\geq 356.9 \mu\text{mol/L}$ 者为高尿酸血症病例。排除导致核酸代谢亢进的血液疾病,肾脏疾病,放疗或化疗后的癌变以及由药物导致尿酸升高者。新疆医科大学第一附属医院伦理委员会批准了研究方案,所有的研究对象均签署知情同意书。

1.2 研究方法

1.2.1 血液标本的采集和DNA测定 采集外周静脉血5 mL(清晨空腹),置于无菌的采集管中,混匀分装后保存至 -80°C 冰箱。参照核酸自动提取仪的使用方法对血样DNA进行提取(北京百泰克生物技术有限公司核酸自动提取仪),DNA样本经琼脂糖凝胶电泳仪进行检测和质量控制。

1.2.2 基因多态性检测基本流程及原理 采用Primer 3软件设计*ABCG2*基因扩增引物,结合多重PCR技术、MassARRAY iPLEX单碱基延伸技术、基质辅助激光解吸电离飞行时间质谱(matrix-assisted laser desorption/ionization-time of flight mass spectrometry, MALDI-TOF-MS)技术进行Sequenom Mass ARRAY®SNP检测和分型检测。

1.2.3 基因多态性位点的选择方法 选择SNP位点需满足如下条件之一:(1)国内外目标疾病研究中报道过的和该病相关的SNPs,即热点SNPs。(2)运用Haploview 4.2软件进行筛选,选择①最小等位基因频率(minor allele frequency, MAF) >0.10 ,②在考虑到连锁不平衡($r^2 \geq 0.80$)的情况下,选择其中一个能代表其他剩余突变位点的SNP,即tagSNPs。(3)使用HapMap_CHB数据库,从最常用的3种芯片(Affy SNP6.0, Affy CHB1+2和Illumina OmniZhongHua)中筛选出的位点。

本研究中从*ABCG2*基因筛选了6个SNP位点:*rs2231142*(满足1、3)、*rs2231137*(满足2、3)、*rs1448784*(满足2)、*rs117104615*(满足2)、*rs2622621*(满足2、3)、

rs2622626(满足1、3)。

1.3 统计学分析

SNPs与疾病的关联采用SHesis软件进行分析,用卡方检验分析单核苷酸多态性与高尿酸的关联。用OR值及95%可信区间(95%CI)衡量病例组、对照组基因组分布以及等位基因频率的关联强度。采用非条件单因素logistic回归分析控制协变量后拟合回归模型。建立基因模型,再引入协变量计算调整后的OR值以估计危险基因型与高尿酸血症的关联强度。检验水准 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 6个SNP位点的Hardy-Weinberg检验及基因型和等位基因分布情况

对照组的基因型频数分布经拟和优度 χ^2 检验后显示,5个SNP位点基因型的频数分布均符合Hardy-Weinberg平衡定律($P>0.05$),说明所选用的样本可作为遗传标记来分析ABCG2基因的SNP位点与高尿酸血症的关系,具有群体代表性。rs117104615位点不符合Hardy-Weinberg平衡定律($P<0.05$),在后续的研究中剔除(表1)。

表1 病例组和对照组Hardy-Weinberg检验和基因型和等位基因分布情况

SNP	基因型/等位基因	对照组[<i>n</i> (%)]	高尿酸血症组[<i>n</i> (%)]	Hardy-Weinberg		OR(95%CI)	<i>P</i>
				χ^2	<i>P</i>		
rs117104615(<i>n</i> =1990)	GG	725(71.6)	792(81.0)	4.33	0.040	—	—
	GT	273(27.0)	174(17.8)			—	—
	TT	14(1.4)	12(1.2)			—	—
	G	1723(85.1)	1758(89.9)			—	—
	T	301(14.9)	198(10.1)			—	—
rs1448784(<i>n</i> =2002)	TT	761(75.5)	782(78.7)	0.758	0.383	1.000	0.189
	TC	226(22.4)	200(20.1)			0.861(0.695, 1.068)	
	CC	21(2.1)	12(1.2)			0.556(0.272, 1.138)	
	T	1748(86.7)	1764(88.7)			1.000	
	C	268(13.3)	224(11.3)			0.828(0.685, 1.001)	
rs2231137(<i>n</i> =1984)	GG	645(64.7)	672(68.1)	0.867	0.351	1.000	0.205
	AG	308(30.9)	283(28.7)			0.882(0.726, 1.071)	
	AA	44(4.4)	32(3.2)			0.698(0.437, 1.115)	
	G	1598(80.1)	1627(82.4)			1.000	
	A	396(19.9)	347(17.6)			0.861(0.734, 1.010)	
rs2231142(<i>n</i> =2019)	CC	725(71.6)	613(60.9)	0.468	0.058	1.000	0.000
	CA	252(24.9)	338(33.6)			1.586(1.305, 1.929)	
	AA	36(3.5)	55(5.5)			1.807(1.171, 2.788)	
	C	1702(84.0)	1564(77.7)			1.000	
	A	324(16.0)	448(22.3)			1.505(1.284, 1.763)	
rs2622621(<i>n</i> =1966)	CC	276(28.2)	243(24.6)	0.468	0.494	1.000	0.128
	CG	477(48.8)	496(50.2)			1.181(0.954, 1.462)	
	GG	225(23.0)	249(25.2)			1.257(0.979, 1.613)	
	G	1029(52.6)	982(49.7)			1.000	
	C	927(47.4)	994(50.3)			1.124(0.991, 1.273)	
rs2622626(<i>n</i> =2045)	GT	490(47.7)	484(47.5)	0.077	0.782	1.000	0.283
	TT	366(35.7)	401(39.4)			1.109(0.918, 1.340)	
	GG	170(16.6)	134(13.1)			0.798(0.616, 1.034)	
	T	1222(59.6)	1286(63.1)			1.000	
	G	830(40.4)	752(36.9)			0.861(0.759, 0.977)	

[注] 因为部分样本的位点没有分型成功,故样本量有缺失。

由表1亦可见rs2231142位点显示CC基因型频率最高,CA型次之,AA型最低;CA和AA基因型频率具有较高的高尿酸血症发病风险,OR及其95%CI分别为1.586(1.305~1.929)、1.807(1.171~2.788)。A等位基因也具有较高的高尿酸血症发病风险($OR=1.505$,

95%CI: 1.284~1.763)。

rs2622626位点显示出G等位基因具有较低的高尿酸血症发病风险($OR=0.861$, 95%CI: 0.759~0.977)。其他位点显示其基因型频率和相应的等位基因频率在高尿酸血症组与对照组间差异无统计学意义($P>$

0.05)。结果提示 *rs2231142*、*rs2622626* 与高尿酸血症的发生可能有关联。

2.2 *ABCG2* 基因多态性在对照组和病例组的基因模型分析

表 2 可见, 将调整的因素作为 logistic 分析结果中

的协变量, 进行基因模型分析, 结果显示协变量调整后 *rs2231142* 在显性模型中 CC 是高尿酸血症的保护因素 ($P<0.05$), *OR* (95%*CI*) 为 0.562 (0.468~0.676); *rs2622626* 的隐性模型中 GT、TT 基因型增加高尿酸血症的风险, *OR* (95%*CI*) 为 1.312 (1.026~1.676)。

表 2 *ABCG2* 基因多态性在对照组和病例组的基因模型分析

SNP		加性模型		显性模型		隐性模型	
		<i>OR</i> (95% <i>CI</i>)	<i>P</i>	<i>OR</i> (95% <i>CI</i>)	<i>P</i>	<i>OR</i> (95% <i>CI</i>)	<i>P</i>
<i>rs1448784</i> (T/C)	TT	1.000		1.261 (0.927~1.716)	0.139	2.460 (0.780~7.758)	0.125
	CC	0.391 (0.124~1.235)	0.109				
	TC	0.833 (0.607~1.142)	0.256	赋值 CC, TC=0; TT=1		赋值 CC=0; TC, TT=1	
<i>rs2231137</i> (G/A)	GG	1.000		1.095 (0.833~1.439)	0.514	2.042 (0.999~4.174)	0.05
	AA	0.488 (0.238~1.003)	0.051				
	AG	0.989 (0.745~1.315)	0.941	赋值 AA, AG=0; GG=1		赋值 AA=0, AG, GG=1	
<i>rs2231142</i> (C/A)	AA	1.000		0.562 (0.468~0.676)	0.007	0.814 (0.420~1.578)	0.542
	CC	0.728 (0.373~1.420)	0.352				
	CA	1.074 (0.537~2.149)	0.84	赋值 AA, CA=0; CC=1		赋值 AA=0; CC, CA=1	
<i>rs2622621</i> (C/G)	CC	1.000		0.829 (0.621~1.107)	0.204	0.975 (0.720~1.321)	0.872
	GG	1.167 (0.812~1.677)	0.403				
	GC	1.225 (0.901~1.668)	0.196	赋值 GG, CG=0, CC=1		赋值: GG=0; CG, CC=1	
<i>rs2622626</i> (T/G)	TT	1.000		1.170 (0.978~1.400)	0.086	1.312 (1.026~1.676)	0.034
	GG	0.641 (0.430~0.954)	0.028				
	GT	0.976 (0.736~1.296)	0.868	赋值 GG, GT=0; TT=1		赋值 GG=0; GT, TT=1	

[注] *P* 为经年龄、性别、吸烟、饮酒、BMI、血糖、三酰甘油、总胆固醇调整后的 *P* 值, 基因分型赋值见表中。

3 讨论

ABCG2 基因定位于人染色体的 4q22-q23, 包含 16 个外显子和 15 个内含子, 编码的蛋白含有 655 个氨基酸。*ABCG2* 蛋白由 6 个横跨膜螺旋结构域和一个单独的 ATP 结合域所组成。本研究中分析了 *ABCG2* 基因 6 个 SNP 位点在高尿酸血症组和对照组中的分布情况, 结果显示 *rs2231142*、*rs2622626* 与高尿酸血症的发生可能有关联。本研究显示协变量调整前后 *rs2231142* 位点都有统计学意义, 基因模型分析显示协变量调整后 *rs2231142* 在显性模型中 CC 是维吾尔族人群高尿酸血症的保护因素 ($P<0.05$), *OR* (95%*CI*) 为 0.562 (0.468~0.676)。本研究与张蓓^[9]发现的新疆汉族高尿酸血症组与正常对照组 *ABCG2* 基因 *rs2231142* 位点 T 等位基因较 G 等位基因具有较高的高尿酸血症发病危险 (*OR* 值为 1.686), 新疆哈萨克族高尿酸血症组与对照组该基因的该位点基因型与等位基因频率分布无差异 ($P>0.05$) 的结果是基本一致的。这些结果也与 ZHANG 等^[10]研究结果一致, 该研究包括了 4 类美国人群, 其中有 22 734 例欧裔美国人、9 720 例非裔美国人、3 849 例墨西哥裔美国人和 3 350 例美国印第安

人, 发现在欧裔美国人、非裔美国人、墨西哥裔美国人中 *rs2231142* 多态性 A 等位基因与痛风相关 (均 $P<0.05$), 同时, 该结果与吴蕾等^[11]运用 meta 分析数据发现 *ABCG2* 基因 *rs2231142* 位点 A 等位基因增加痛风发病风险的结果一致, *ABCG2* 基因 *rs2231142* 位点多态性与血清尿酸水平的关系较为密切, 血清尿酸水平伴随着 A 等位基因数量的增加而增长。WOODWARD 等^[12]进行了一项 14 783 人的人群调查, 结果发现高血尿酸水平和痛风患者与 *rs2231142* 位点 C 到 A 突变 (后称: C>A) 的 SNP 发生存在着高度相关性 (调整后 *OR*=1.68), 且资料提示白种人痛风患者发病原因中该位点出现的 C>A 的 SNP 至少占 10%。

rs2231142 位点处在 *ABCG2* 基因第五外显子区域, 由于错义突变导致其编码的 141 位谷氨酰胺变为赖氨酸 (这种突变简称为 Q141K), 这会导致蛋白转运功能的降低^[10]。目前的研究表明, *ABCG2* 的 *rs2231142* (Q141K) 突变体的降解是通过泛素蛋白酶体途径介导的^[13]。在体外试验中, 当蛋白酶体抑制剂 MG132 抑制了蛋白酶体介导的降解时, *rs2231142* (Q141K) 突变体的蛋白水平可以恢复。*rs2231142* 突

变在很大程度上影响蛋白之间的相互作用,虽然其不干扰核苷酸结合区域和细胞内环的相互作用,但这种蛋白间的相互作用是ABCG2二聚化不可缺少的条件^[14]。这也导致了ABCG2蛋白转运功能降低,降低了尿酸的转运速率^[15],从而使肾脏对尿酸的排泄减少,引起体内尿酸浓度的增高。

ABCG2的rs2622626位点位于内含子区域,本研究发现rs2622626的隐性模型具有统计意义($P < 0.05$),较GG基因型,GT、TT基因型增加高尿酸血症的风险OR(95%CI)为1.312(1.026~1.676)。这和贺娜报道的西藏汉族人群ABCG2基因上rs2622626位点的基因型CT、TT在显性模型下能增加汉族痛风的患病风险是基本一致的,但模型的类型不同,考虑到该研究的rs2622626位点的分型和本研究不同,西藏汉族人群具有发生碱基颠换的SNP位点,加之人群的遗传特性不同,可能发生了模型的不一致,还需要进一步的研究^[16]。研究报道ABCG2基因单核苷酸多态性影响蛋白的表达^[17],KOBAYASHI等^[18]发现ABCG2蛋白水平的差异是由转录后调节而非ABCG2 mRNA水平变化所致,但也一些研究证明mRNA水平受到单核苷酸多态性的影响^[19],ABCG2主要负责的是尿酸的肾脏外排泄,rs2622626位点的突变可能是影响RNA的剪切,以及转录后的调节,从而影响基因的表达,最终对尿酸转运的功能和尿酸从肾脏的排泄有降低的作用。

ABCG2基因多态性和尿酸的关系在GWAS方法中已经得到证实^[12],这些研究都证明了ABCG2是一个重要的尿酸排泄相关基因,基因的突变或缺失都会引起尿酸水平增高,进而发生高尿酸血症或者痛风。种族差异对研究结果也会产生影响,并且对新疆维吾尔族人群关于该基因的研究缺少大样本的研究,且不清楚其具体机制,因此开展了本研究。通过本研究,不仅在遗传资源库中增加了新疆维吾尔族信息,还为高尿酸血症与不同民族相关位点的多态性关系提供了遗传学依据。本文只对单个位点进行了分析,并未考虑SNP-SNP及基因-环境的交互作用。高尿酸血症的发生是环境、基因及交互作用共同影响的,作为一种复杂疾病,其潜在的遗传机制可能存在交互作用。总而言之,有关ABCG2单核苷酸多态性的研究尚属初级阶段,其SNPs对ABCG2基因和疾病的影响仍知之甚少,所以高尿酸血症与基因多态性位点的关系和机制有待进一步的研究。

参考文献

- [1] 中华医学会内分泌学分会. 高尿酸血症和痛风治疗的中国专家共识[J]. 中华内分泌代谢杂志, 2013, 29(11): 913-920.
- [2] 刘姝, 徐开平, 秦慧, 等. 成都地区高尿酸血症的患病情况及相关因素分析[J]. 西部医学, 2012, 24(3): 474-476.
- [3] 关宝生. 痛风和高尿酸血症的人群流行病学研究及hOAT1基因变异的分子生物学研究[D]. 佳木斯: 佳木斯大学, 2011.
- [4] LI WD, JIAO H, WANG K, et al. A genome wide association study of plasma uric acid levels in obese cases and never-overweight controls[J]. Obesity, 2013, 21(9): E490-E494.
- [5] URANO W, TANIGUCHI A, ANZAI N, et al. Sodium-dependent phosphate cotransporter type 1 sequence polymorphisms in male patients with gout[J]. Ann Rheum Dis, 2010, 69(6): 1232-1234.
- [6] MATSUO H, TAKADA T, ICHIDA K, et al. Common defects of ABCG2, a high-capacity urate exporter, cause gout: a function-based genetic analysis in a Japanese population[J]. Sci Transl Med, 2009, 1(5): 5ra11.
- [7] JUTABHA P, ANZAI N, KITAMURA K, et al. Human sodium phosphate transporter 4(hNPT4/SLC17A3) as a common renal secretory pathway for drugs and urate[J]. J Biol Chem, 2010, 285(45): 35123-35132.
- [8] WALLACE SL, ROBINSON H, MASI AT, et al. preliminary criteria for the classification of the acute arthritis of primary gout[J]. Arthritis Rheum, 1977, 20(3): 895-900.
- [9] 张蓓. 尿酸转运及白介素基因与不同民族高尿酸血症及肾功能的差异研究[D]. 乌鲁木齐: 新疆医科大学, 2015.
- [10] ZHANG L, SPENCER KL, VORUGANTI VS, et al. Association of functional polymorphism rs2231142(Q141K) in the ABCG2 gene with serum uric acid and gout in 4 US populations: the PAGE study[J]. Am J Epidemiol, 2013, 177(9): 923-932.
- [11] 吴蕾, 何耀, 张迪. ABCG2基因rs2231142位点基因多态性与东亚人群痛风相关性研究的Meta分析[J]. 中华流行病学杂志, 2015, 36(11): 1291-1296.
- [12] WOODWARD OM, 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.
- [13] NAKAGAWA H, TOTODA Y, WAKABAYASHI-NAKAO (下转第1011页)

- [13] FOLYOVICH A, BICZO D, FULOP A, et al. Effect of short-term changes of air pollution on the development of acute ischemic stroke[J]. J Neurol Sci, 2013, 333(S1): e196.
- [14] SHAH AS, LEE KK, MCALLISTER DA, et al. Short term exposure to air pollution and stroke: systematic review and meta-analysis[J]. BMJ, 2015, 350: h1259.
- [15] NEWBY DE, MANNUCCI PM, TELL GS, et al. Expert position paper on air pollution and cardiovascular disease[J]. Eur Heart J, 2015, 36(2): 83-93.
- [16] BROOK RD, RAJAGOPALAN S, POPE CA III, et al. Particulate matter air pollution and cardiovascular disease: an update to the scientific statement from the American Heart Association[J]. Circulation, 2010, 121(21): 2331-2378.
- [17] EMMERECHTS J, HOYLAERTS MF. The effect of air pollution on haemostasis[J]. Hamostaseologie, 2012, 32: 5-13.
- [18] JACOBS L, EMMERECHTS J, HOYLAERTS MF, et al. Traffic air pollution and oxidized LDL[J]. PLoS One, 2011, 6(1): e16200.
- [19] SUN Q, WANG A, JIN X, et al. Long-term air pollution exposure and acceleration of atherosclerosis and vascular inflammation in an animal model[J]. JAMA, 2005, 294(23): 3003-3010.
- [20] CHUNG JW, BANG OY, AHN K, et al. Air pollution is associated with ischemic stroke via cardiogenic embolism[J]. Stroke, 2017, 48(1): 17-23.
- [21] HUANG F, LUO Y, GUO Y, et al. Particulate matter and hospital admissions for stroke in Beijing, China: Modification effects by ambient temperature[J]. J Am Heart Assoc, 2016, 5(7): e003437.
- [22] LISABETH LD, ESCOBAR JD, DVONCH JT, et al. Ambient air pollution and risk for ischemic stroke and transient ischemic attack[J]. Ann Neurol, 2008, 64(1): 53-59.
- [23] MATSUO R, MICHIKAWA T, UEDA K, et al. Short-term exposure to fine particulate matter and risk of ischemic stroke[J]. Stroke, 2016, 47(12): 3032-3034.
- (收稿日期: 2018-04-15; 录用日期: 2018-08-31)
(英文编辑: 汪源; 编辑: 汪源; 校对: 丁瑾瑜)

(上接第 1006 页)

- K, et al. Ubiquitin-mediated proteasomal degradation of ABC transporters: a new aspect of genetic polymorphisms and clinical impacts[J]. J Pharm Sci, 2011, 100(9): 3602-3619.
- [14] WOODWARD OM, TUKAYE DN, CUI J, et al. Gout-causing Q141K mutation in *ABCG2* leads to instability of the nucleotide-binding domain and can be corrected with small molecules[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2013, 110(13): 5223-5228.
- [15] JIRI M, ZHANG L, LAN B, et al. Genetic variation in the *ABCG2* gene is associated with gout risk in the Chinese Han population[J]. Clin Rheumatol, 2016, 35(1): 159-163.
- [16] 贺娜. 西藏高原汉、藏人群基因多态性与痛风遗传易感性关联研究[D]. 咸阳: 西藏民族大学, 2016.
- [17] WOODWARD OM, KÖTTGEN A, KÖTTGEN M. *ABCG2* transporters and disease[J]. FEBS J, 2011, 278(18): 3215-3225.
- [18] KOBAYASHI D, IEIRI I, HIROTA T, et al. Functional assessment of *ABCG2*(BCRP) gene polymorphisms to protein expression in human placenta[J]. Drug Metab Dispos, 2005, 33(1): 94-101.
- [19] MATSUO H, TAKADA T, ICHIDA K, et al. *ABCG2*/BCRP dysfunction as a major cause of gout[J]. Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids, 2011, 30(12): 1117-1128.
- (收稿日期: 2018-05-04; 录用日期: 2018-09-12)
(英文编辑: 汪源; 编辑: 丁瑾瑜; 校对: 陈姣)