

文章编号: 1001-6325(2023)09-1467-05

短篇综述

## ABCG2 和 SLC2A9 在高尿酸血症和痛风发病中作用的研究进展

杨丽娟<sup>1,2</sup>, 董秋梅<sup>1\*</sup>, 吴昊<sup>1</sup>

1. 内蒙古医科大学, 内蒙古 呼和浩特 010107; 2. 内蒙古自治区中医医院, 内蒙古 呼和浩特 010020

**摘要:** ABCG2 和 SLC2A9 编码尿酸转运蛋白 ABCG2 和 GLUT9。ABCG2 单核苷酸多态性(SNP)可以使 ABCG2 蛋白表达减少、转运功能下降,继而引发肠道尿酸排泄功能障碍,导致血尿酸升高。SLC2A9 对血尿酸的调节较为复杂,该基因功能缺失会引起肾小管尿酸重吸收减少、肠道尿酸排泄障碍和肝脏摄取尿酸障碍。ABCG2 通过引起高尿酸血症(HUA)和增加炎症反应促进痛风发作。SLC2A9 功能缺失反而可以减轻氧化和炎症反应。此外,ABCG2 与早发痛风有着密切关系,其 SNP 是早发痛风的危险因素。

**关键词:** ABCG2; SLC2A9; 高尿酸血症; 痛风

中图分类号: R589.7 文献标志码: A

DOI: 10.16352/j.issn.1001-6325.2023.09.1467

## Progress on the role of ABCG2 and SLC2A9 in the onset of hyperuricemia and gout

YANG Lijuan<sup>1,2</sup>, DONG Qiumei<sup>1\*</sup>, WU Hao<sup>1</sup>

1. Inner Mongolia Medical University, Hohhot 010107; 2. Inner Mongolia Autonomous Region Hospital of Traditional Chinese Medicine, Hohhot 010020, China

**Abstract:** ABCG2 and SLC2A9 encode the uric acid transporters ABCG2 and GLUT9. ABCG2 single nucleotide polymorphism (SNP) can reduce the expression and transport function of ABCG2 protein, and then cause intestinal uric acid excretion dysfunction, resulting in the increase of blood uric acid. The regulation of blood uric acid by SLC2A9 is complicated. Loss of function of SLC2A9 may lead to decreased renal tubule uric acid reabsorption, impaired intestinal uric acid excretion and impaired hepatic uric acid uptake. ABCG2 promotes gout attacks by causing hyperuricemia (HUA) and increasing inflammatory responses. On the contrary, loss of function of SLC2A9 can instead reduce oxidation and inflammatory responses. In addition, ABCG2 has a close relationship with early-onset gout and its SNP is a risk factor for early onset gout.

**Key words:** ABCG2; SLC2A9; hyperuricemia; gout

高尿酸血症(hyperuricemia, HUA)定义为血尿酸大于等于 420  $\mu\text{mol/L}$ ,是痛风(gout)发生最重要的危险因素。血尿酸超过尿酸盐饱和度可在关节局部形成尿酸单钠(monosodium urate, MSU)晶体并沉积,诱发局部炎症反应和组织破坏导致痛风发生。

随着经济发展和生活习惯、饮食结构的变化,中国痛风和 HUA 发病率明显上升。2015~2016 年中国成人 HUA 总体患病率为 11.1%,仅 3 年后就上升至 14.0%<sup>[1]</sup>。HUA 和痛风的发生由遗传和环境因素共同决定。与传统认为饮食是导致血尿酸升高的主

收稿日期: 2022-08-08 修回日期: 2023-02-27

基金项目: 内蒙古自治区科技计划(2020GG0194)

\* 通信作者(corresponding author): d.qium@163.com

要原因不同,遗传因素对血尿酸的影响更大<sup>[2]</sup>。在影响痛风患者血尿酸的因素中,*SLC2A9* rs12498742和饮食的人群归因分数分别为12%和48%。中国大型全基因组关联研究(genome-wide association study, GWAS)发现,*ABCG2*和*SLC2A9*的变异是影响痛风发作和HUA的主要遗传因素<sup>[3]</sup>。

## 1 *ABCG2*和*SLC2A9*概述

基因*ABCG2*位于4号染色体,负责编码*ABCG2*蛋白。*ABCG2*蛋白属于ATP结合盒(ATP-binding cassette, ABC)超家族,具有跨膜转运包括尿酸在内的多种底物的能力,由一个核苷酸结合域和一个跨膜区形成同源二聚体<sup>[4]</sup>,主要在肾小管上皮细胞、肝细胞和小肠上皮细胞以及胎盘合体滋养细胞和乳腺腺泡上皮细胞等屏障部位表达。*SLC2A9*编码的*GLUT9*蛋白属于*GLUT*超家族,是一种电压依赖性尿酸转运体。*GLUT9*由12个跨膜结构域组成,具有胞质内的NH<sub>2</sub>和COOH末端及细胞外的N-糖基化位点结构。根据N端不同分为*GLUT9a*和*GLUT9b*两个亚型,前者主要分布在肝脏、肾脏、肠道、白细胞和软骨细胞,后者则主要在肝脏和肾脏表达。在肾脏,*GLUT9a*在近端小管细胞基底外侧表达,*GLUT9b*在集合管的顶端表达<sup>[5]</sup>。

## 2 *ABCG2*和*SLC2A9*在高尿酸血症和痛风发病中的作用

### 2.1 *ABCG2*在高尿酸血症和痛风发病中的作用

Q141K(rs2231142)是*ABCG2*除野生型外最常见的遗传变异,也是研究最广泛的*ABCG2* SNP。Q141K的TT和TG基因型增加中国人HUA发病风险(男性OR值1.92,女性OR值1.87),该SNP与饮酒相互作用更是将女性患病风险增加了209%<sup>[6]</sup>。功能研究提示,Q141K变异使*ABCG2*出现严重的折叠和运输缺陷,约40%的Q141K-*ABCG2*保存在内质网不能达到质膜,降解程度也较野生型增加,导致*ABCG2*在质膜的表达降低,转运功能下降<sup>[7]</sup>。尽管*ABCG2*在尿酸的主要排泄器官肾脏、肠道都有表达,Q141K引起肠道尿酸排泄功能障碍可能是导致血尿酸升高的主要机制。给健康志愿者口服肌苷(肌苷会快速代谢成尿酸),然后连续监测血尿酸、尿酸和尿酸排泄分数。结果发现,

携带Q141K变异的参试者血尿酸水平显著升高,但尿酸排泄分数与野生型对比没有差异,说明尿酸升高是由肾外尿酸排泄减少导致的。该研究还建立了Q141K *ABCG2*同源变异体小鼠模型,在没有抑制尿酸酶和正常饮食的情况下,雄性小鼠有显著的HUA和代谢变化。小鼠肾脏尿酸排泄和*ABCG2*数量都只有微小变化,相比之下,肠道中*ABCG2*数量和功能存在严重缺陷<sup>[8]</sup>,说明肠道可能是*ABCG2*在HUA发病中作用的靶器官。

并不是所有HUA患者都会发展为痛风。痛风发作与HUA、MSU晶体沉积到关节及周围和人体对MSU的炎性反应三者相关。迄今为止规模最大的痛风和HUA比较GWAS研究发现,包括*ABCG2*(rs2231142、rs13120400和rs7672194)和*SLC2A9*(rs16890979和rs16891234)在内的13个独立SNP达到全基因组显著,涉及尿酸转运蛋白和代谢相关基因,但未发现炎性基因,说明HUA在痛风发病机制中的核心作用。在这些SNP中,*ABCG2* rs2231142的效应值最大(*OR* = 1.66),对血尿酸的影响也最大,因此,*ABCG2*很可能通过持续影响血尿酸促HUA向痛风发展。敲除MUS刺激的内皮细胞的*ABCG2*基因,可导致IL-8和IL-1 $\beta$ 释放增加,进一步促进中性粒细胞聚集,影响炎性反应<sup>[9]</sup>,提示*ABCG2*变异也可能通过参与炎性途径影响痛风发病。文献[10]提出假说,*ABCG2* Q141K和引起囊性纤维化的基因变异*CFTRF*  $\Delta$ F508类似,两者都编码ABC转运体,能引起蛋白质核苷酸结合域不稳定,且可以通过小分子来纠正,并且都有聚集体积累的特征。推测*ABCG2* Q141K变异可能促进一种类似*CFTRF*  $\Delta$ F508观察到的高炎性状态,特征为自噬缺陷、聚集体形成和NLPR3炎性小体的激活。提示可以进一步研究*ABCG2*野生型和Q141K变异对细胞自噬的影响的区别。

### 2.2 *SLC2A9*在高尿酸血症和痛风发病中的作用

*SLC2A9*作用于多个器官调控血尿酸。首先是尿酸最大的排泄器官肾脏,*SLC2A9*基因功能丧失突变可导致肾小管尿酸重吸收减少、尿酸排泄分数增高为特点的2型家族性低尿酸血症<sup>[11]</sup>。*SLC2A9*还可能影响肠道尿酸排泄。*GLUT9*在小鼠空肠、回肠大量表达,肠道细胞特异性*GLUT9*缺陷小鼠血尿酸升高,出现早发的HUA、代谢综合征<sup>[12]</sup>。与野生型

小鼠相比,肝脏特异性 *SLC2A9* 敲除 (LG9KO) 小鼠肌昔饮食会引起尿酸水平增加,说明 GLUT9 可以将血液中的尿酸摄取到肝细胞<sup>[13]</sup>。此外, GLUT9a 和 GLUT9b 共定位在胎盘合体滋养层绒毛顶端膜,全特异性 *SLC2A9* 敲除 (LG9KO) 小鼠胎儿血尿酸水平明显高于母亲,说明 GLUT9 在胎盘尿酸运输系统也起到了关键作用<sup>[14]</sup>。

在炎症方面,用 *SLC2A9* 小干扰 RNA (siRNA) 转染尿酸刺激的内皮细胞,抑制 *SLC2A9* 表达后发现,细胞内活性氧 (ROS) 含量减少,内皮型一氧化氮合酶 (endothelial nitric oxide synthase, eNOS) 磷酸化增强,磷酸化的 JAK2 和 STAT3 的数量减少。已知 JAK2/STAT3 能够诱导炎症和氧化应激。说明抑制 *SLC2A9* 表达能够抑制 JAK2/STAT3 信号通路,减少内皮细胞促炎因子分泌,上调内皮细胞 eNOS,减轻氧化应激和炎症反应<sup>[15]</sup>。

由于 *SLC2A9* 数百个碱基关联极强,很难识别出像 *ABCG2* Q141K 一样突出的因果变异 (causal variant), 这为研究 *SLC2A9* SNP 在 HUA 和痛风发病中的作用带来困难。最近应用跨祖先荟萃精细映射分析 (fine mapping) 发现 *SLC2A9* 的尿酸因果变异 rs3775948 和痛风因果变异 rs4697701<sup>[16]</sup>。 *SLC2A9* rs3775948 与墨西哥人血尿酸水平负相关<sup>[17]</sup>, 是中国台湾 50 岁及以上女性痛风的保护因素<sup>[18]</sup>。 *SLC2A9* rs3775948 联合 *ABCG2* rs2231142、*NRXN2* (编码尿酸转运蛋白 URAT1) rs504915 和 *SLC22A9* (编码尿酸转运蛋白 OAT7) rs11231463, 结合临床指标共同构建的痛风预测模型对中国人群具有较好的准确性 (AUC 值为 0.899, PRC 值为 0.957)<sup>[19]</sup>。 rs4697701 的研究报道则相对较少。 *SLC2A9* SNP 对血尿酸水平的影响具有多向性。不同于 *SLC2A9* rs3775948 的保护作用,影响中国人血尿酸的常见 SNP *SLC2A9* rs11722228 的杂合变异和纯合子变异分别会增加 22.5% 和 39.2% 的 HUA 患病风险<sup>[20]</sup>。表观遗传学或许有助于解释这种多向性。血尿酸表观全基因组关联分析 (epigenome-wide association study, EWAS) 发现,对血尿酸影响最大的 10 个 CpG 中,有 5 个与 *SLC2A9* 表达相关。中介分析证实 2 个 *SLC2A9* CpG 一定程度上介导了 *SLC2A9* SNP 的影响,说明 *SLC2A9* 变异部分通过表观遗传机制影响血尿酸水平<sup>[21]</sup>。

### 3 *ABCG2* 单核苷酸多态性对早发痛风的影响

早发痛风患者日渐增多,中国痛风患者发病年龄提前 4.1 岁<sup>[22]</sup>。早发痛风患者多有痛风家族史,表明痛风的发病年龄可能受遗传因素的影响。匈牙利人群中 *ABCG2* 功能多态患者出现痛风的时间比野生型痛风患者早 8 年,平均年龄为 37.6 岁,且痛风发作更频繁 ( $\geq 2$  次/年)<sup>[23]</sup>。 *ABCG2* Q141K 增加早发痛风风险。选取包括 *SLC2A9* rs734553 在内的 10 个与血尿酸相关的 SNP 进行研究,结果发现只有 *ABCG2* Q141K 与新西兰的欧洲和波利尼亚血统人群早发痛风相关<sup>[24]</sup>。在捷克 18 岁之前发病的儿童 HUA 和痛风队列<sup>[25]</sup> 中, Q141K 变异在儿童起病的痛风 (42.9%) 和 HUA 组 (35.3%) 中,频率明显高于成人起病痛风 (21.2%) 和健康对照组 (8.5%)。除 SNP 外, *ABCG2* 的罕见突变对早发痛风也有重要影响,对捷克一个家族性儿童 HUA 和早发痛风的家系进行 *ABCG2* 测序分析,发现两个罕见 *ABCG2* 突变, c.393G>T (p. M131I) 和 c.706C>T (p. R236X), 功能研究提示前者有功能缺陷,后者功能完全丧失<sup>[26]</sup>。提示在有家族史的儿童患者中,应考虑 *ABCG2* 遗传因素。

### 4 问题和展望

*ABCG2* 和 *SLC2A9* 在 HUA 和痛风的发病中有着重要作用,但目前仍有一些问题有待解决。首先, *SLC2A9* SNP 作用靶器官需要进一步深入研究,以阐明其对血尿酸和痛风影响机制。其次, *ABCG2* 和 *SLC2A9* 在 HUA 发展为痛风过程中的作用有待深入研究。痛风的发生既需要 HUA,又需要 MSU 沉积和异常的炎症机制。因此,可以加强基因多态性对 MSU 晶体沉积和痛风炎症影响的研究。此外,针对早发痛风的基因研究相对较少,目前仅发现 *ABCG2* 与之相关,有必要增加相关研究,发现更多的关联基因。最后, *ABCG2* 和 *SLC2A9* 有助于预测疾病的发生、发展和严重程度,有助于对患者进行遗传背景下的精准治疗。根据基因-环境相互作用的研究结果,向患者提供有针对性的生活方式建议。但是,在将 *ABCG2* 和 *SLC2A9* 应用到临床 HUA 和痛风评估前,仍需要进行前瞻性研究,评价其对患者预后的改善作用。

## 参考文献:

- [1] Zhang M, Zhu X, Wu J, *et al.* Prevalence of hyperuricemia among chinese adults: findings from two nationally representative cross-sectional surveys in 2015-16 and 2018-19[J]. *Front Immunol*, 2022, 12; 791983. doi:10.3389/fimmu.2021.791983.
- [2] Topless RKG, Major TJ, Florez JC, *et al.* The comparative effect of exposure to various risk factors on the risk of hyperuricaemia; Diet has a weak causal effect [J]. *Arthritis Res Ther*, 2021, 23; 1-12.
- [3] Chang YS, Lin CY, Liu TY, *et al.* Polygenic risk score trend and new variants on chromosome 1 are associated with male gout in genome-wide association study[J]. *Arthritis Res Ther*, 2022, 24; 1-11.
- [4] Homolya L. Medically important alterations in transport function and trafficking of ABCG2 [J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22; 2786. doi:10.3390/ijms22062786.
- [5] Kimura T, Takahashi M, Yan K, *et al.* Expression of SLC2A9 isoforms in the kidney and their localization in polarized epithelial cells [J]. *PLoS One*, 2014, 9; e84996. doi: 10.1371/journal.pone.0084996.
- [6] Chen IC, Chen YJ, Chen YM, *et al.* Interaction of alcohol consumption and ABCG2 rs2231142 variant contributes to hyperuricemia in a taiwanese population[J]. *J Pers Med*, 2021, 11; 1158. doi: 10.3390/jpm11111158.
- [7] Bartos Z, Homolya L. Identification of specific trafficking defects of naturally occurring variants of the human ABCG2 transporter[J]. *Front Cell Dev Biol*, 2021, 9; 615729. doi: 10.3389/fcell.2021.615729.
- [8] Hoque KM, Dixon EE, Lewis RM, *et al.* The ABCG2 Q141K hyperuricemia and gout associated variant illuminates the physiology of human urate excretion [J]. *Nat Commun*, 2020, 11; 2767. doi: 10.1038/s41467-020-16525-w.
- [9] Chen CJ, Tseng CC, Yen JH, *et al.* ABCG2 contributes to the development of gout and hyperuricemia in a genome-wide association study [J]. *Sci Rep*, 2018, 8; 3137. doi: 10.1038/s41598-018-21425-7.
- [10] Wrigley R, Phipps-Green AJ, Topless RK, *et al.* Pleiotropic effect of the ABCG2 gene in gout: involvement in serum urate levels and progression from hyperuricemia to gout[J]. *Arthritis Res Ther*, 2020, 22; 1-10.
- [11] Hosoyamada M. Hypothetical mechanism of exercise-induced acute kidney injury associated with renal hypouricemia[J]. *Biomedicines*, 2021, 9; 1847. doi: 10.3390/biomedicines9121847.
- [12] DeBosch BJ, Kluth O, Fujiwara H, *et al.* Early-onset metabolic syndrome in mice lacking the intestinal uric acid transporter SLC2A9 [J]. *Nat Commun*, 2014, 5; 4642. doi: 10.1038/ncomms5642.
- [13] Luscher BP, Schoeberlein A, Surbek DV, *et al.* Hyperuricemia during pregnancy leads to a preeclampsia-like phenotype in mice[J]. *Cells*, 2022, 11; 3703. doi: 10.3390/cells11223703.
- [14] Lüscher BP, Albrecht C, Stieger B, *et al.* Glucose transporter 9 (GLUT9) plays an important role in the placental uric acid transport system [J]. *Cells*, 2022, 11; 633. doi: 10.3390/cells11040633.
- [15] Nie Q, Liu M, Zhang Z, *et al.* The effects of hyperuricemia on endothelial cells are mediated via GLUT9 and the JAK2/STAT3 pathway [J]. *Mol Biol Rep*, 2021, 48; 8023-8032.
- [16] Takei R, Cadzow M, Markie D, *et al.* Trans-ancestral dissection of urate-and gout-associated major loci SLC2A9 and ABCG2 reveals primate-specific regulatory effects[J]. *J Hum Genet*, 2021, 66; 161-169.
- [17] Rivera-Paredes B, Macías-Kauffer L, Fernandez-Lopez JC, *et al.* Influence of genetic and non-genetic risk factors for serum uric acid levels and hyperuricemia in mexicans[J]. *Nutrients*, 2019, 11; 1336. doi: 10.3390/nu11061336.
- [18] Lin CY, Chang YS, Liu TY, *et al.* Genetic contributions to female gout and hyperuricemia using genome-wide association study and polygenic risk score analyses[J]. *Rheumatology (Oxford)*, 2023, 62; 638-646.
- [19] Sun M, Sun W, Zhao X, *et al.* A machine learning-assisted model for renal urate underexcretion with genetic and clinical variables among Chinese men with gout [J]. *Arthritis Res Ther*, 2022, 24; 1-9.
- [20] 李婷婷, 李爽境, 田甜, 等. 生活方式指数与基因交互作用对凉山地区居民高尿酸血症影响[J]. *中华疾病控制杂志*, 2021, 25; 37-42.
- [21] Tin A, Schlosser P, Matias-Garcia PR, *et al.* Epige-

- nome-wide association study of serum urate reveals insights into urate co-regulation and the SLC2A9 locus [J]. *Nat Commun*, 2021, 12: 7173. doi: 10.1038/s41467-021-27198-4.
- [22] Gao Q, Cheng X, Merriman TR, *et al.* Trends in the manifestations of 9754 gout patients in a Chinese clinical center: a 10-year observational study [J]. *Joint Bone Spine*, 2021, 88: 105078. doi: 10.1016/j.jbspin.2020.09.010.
- [23] Pálinkás M, Szabó E, Kulin A, *et al.* Genetic polymorphisms and decreased protein expression of ABCG2 urate transporters are associated with susceptibility to gout, disease severity and renal-overload hyperuricemia [J]. *Clin Exp Med*, 2022. doi: 10.1007/s10238-022-00848-7.
- [24] Zaidi F, Narang RK, Phipps-Green A, *et al.* Systematic genetic analysis of early-onset gout: ABCG2 is the only associated locus[J]. *Rheumatology (Oxford)*, 2020, 59: 2544-2549.
- [25] Stiburkova B, Pavelcova K, Pavlikova M, *et al.* The impact of dysfunctional variants of ABCG2 on hyperuricemia and gout in pediatric-onset patients [J]. *Arthritis Res Ther*, 2019, 21: 1-10.
- [26] Toyoda Y, Pavelcová K, Bohatá J, *et al.* Identification of two dysfunctional variants in the ABCG2 urate transporter associated with pediatric-onset of familial hyperuricemia and early-onset gout[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22: 1935. doi: 10.3390/ijms22041935.

---

### 《基础医学与临床》已被 EBSCO 国际数据库收录



2023-02-17, 美国 EBSCO 信息服务部发来邮件, 确认《基础医学与临床》的数据库收录申请已通过, 成为 EBSCO(美国史蒂芬斯数据库)收录期刊。

以下为 EBSCO 数据库确认收录本刊的邮件内容(部分):

Subject: RE: Application of Including Our Journal in EBSCO Databases

Dear Dr. Zeng,

Many thanks for contacting EBSCO! I handle indexing and inclusion of publications at EBSCO Information Services. Indeed, your journal has been selected for inclusion.

Attached please find a proposal with more details about our project.

Best regards,

Angela Lam

Publisher Relations Manager

EBSCO Information Services

asylam@ebSCO.com

www.ebscohost.com