

# 膳食因素与高尿酸血症

DIETARY FACTORS AND HYPERURICEMIA

达能营养中心第十五届学术年会

THE 15<sup>TH</sup> SYMPOSIUM OF DANONE INSTITUTE CHINA

红灯食物	黄灯食物	绿灯食物
肥瘦猪肉：25	带骨排骨；瘦猪、牛、羊肉； 鸡、鸭、鹅肉：50 熟（无糖）叉烧肉、午餐肉；熟酱肉、熟酱鸭：35 兔肉：100	猪血：200
鲭鱼、凤尾鱼、沙丁鱼、鱼卵、小虾；加腊鱼、白鲳鱼、鲢鱼、比目鱼、吴郭鱼、皮刀鱼、四破鱼、白带鱼、乌鱼、鲨鱼、海鳗、沙丁鱼、小管、草虾、牡蛎、蛤蜊、蚌蛤、干贝、小鱼干、扁鱼干、乌鱼皮、白带鱼皮、吻仔鱼。	带鱼；鲳鱼、鲤鱼、草鱼、甲鱼、比目鱼；红鲂、大黄鱼、鳙鱼、黑鲢鱼、鲫鱼； 鲍鱼、乌贼、螃蟹、对虾、青虾、虾仁、鲜贝；80 蟹肉、水浸鱿鱼：100 蚬仔：200；	水浸海参、海蜇皮：350
鸡肝、鸭肝、牛肝、猪肝、猪脑：75；鸡肠、鸡脾；猪小肠：125；等肝、肾、胰、心、脑、肉馅、肉汁、肉汤。	鸡心：50 熟大肉肠：35 熟香肠、熟火腿肠：20 猪肚、猪心、猪肾、猪肺、鸭肠、鸡肫：75 猪舌：25 肉松：20	鸡蛋、鸭蛋、松花蛋（1个大带壳）；鹌鹑蛋（6个带壳）：60 鸡蛋粉：15 鸡蛋清：150
		大豆、大豆粉：25 腐竹：20 豆腐丝、豆腐干：50 脱脂奶粉、奶酪：25 奶粉：20 牛奶、羊奶：160 无糖酸奶：130

组别	类别	每份重量		蛋白质	脂肪	糖类	主要营养素
		克	两				
油脂组	7. 硬果类	15	0.3	4.0	7.0	2.0	脂肪
	8. 油脂类	10	1 匙	-	10.0	-	
其他							

红灯食物	黄灯食物	绿灯食物
酵母粉、各种酒类（尤其是啤酒）、可乐等含糖软饮料、果糖、蔗糖、葡萄糖及其制品	酱油、盐、蜂蜜	花生米；杏仁、核桃仁；葵花子（带壳）：25 西瓜子（带壳）：40 芝麻酱：15 苏打水、汽水、矿泉水、茶、果汁、咖啡、麦乳精、巧克力、可可、果冻等。

## 参考文献

[1] Choi HK, Ford ES. Prevalence of the metabolic syndrome in individuals with hyperuricemia. *Am J Med*, 2007, 120: 442-447.

[2] Kang WM, Zhang JS, Wang MS, et al. Prevalence of metabolic syndrome and its associations with other metabolic disorder and cardiovascular changes in health examination population in Beijing. *Chin Med Sci J*, 2009, 24: 227-230.

[3] Sui X, Church TS, Meriwether RA, et al. Uric acid and the development of metabolic syndrome in women and men. *Metabolism*, 2008, 57: 845-852.

[4] Bhole V, Choi JW, Kim SW, et al. Serum uric acid levels and the risk of type 2 diabetes: a prospective study. *Am J Med*, 2010, 123: 957-961.

[5] Viazzi F, Leoncini G, Vercelli M, et al. Serum uric acid levels predict new-onset type 2 diabetes in hospitalized patients with primary hypertension: the MAGIC study. *Diabetes Care*, 2011, 34: 126-128.

# 亚甲基四氢叶酸脱氢酶 (MTHFR) 基因 C677T 位点基因多态性与高尿酸血症的关系

郑睿智 孙红敏 黄芬

(安徽医科大学公共卫生学院流行病与卫生统计学系, 安徽省合肥市梅山路 81 号安徽医科大学 121 信箱, 230032)

**摘要:** **目的** 研究亚甲基四氢叶酸脱氢酶 (MTHFR) 基因 C677T 位点基因型与高尿酸血症的关系。**方法** 通过在线检索文献资料, 搜索 MTHFR 基因 C677T 基因多态性与高尿酸血症相关的病例对照研究报道文献。使用 meta 分析方法, 对提取数据进行综合分析。**结果** 共 9 篇文献被纳入分析。异质性检验结果显示无统计学意义, 使用固定效应模型。T, C 等位基因型频率比较结果为  $OR = 1.94$ ,  $95\% CI = 1.64 - 2.29$ 。合并 CT 与 TT 基因型与 CC 型进行比较, 结果为  $OR = 2.61$ ,  $95\% CI = 2.15 - 3.17$ 。将纳入文献按照研究对象的种族进行分组, 对于亚洲人群, T, C 等位基因型频率比较结果为  $OR = 1.849$ ,  $95\% CI = 1.591 - 2.149$ 。**结论** 结果均提示 MTHFR 基因 C677T 位点 T 型等位基因型是高尿酸血症的危险因素。

**关键词:** 亚甲基四氢叶酸脱氢酶 (MTHFR); C677T; 高尿酸血症; meta 分析

尿酸是嘌呤代谢的最终产物, 大部分经肝尿酸盐氧化酶分解形成尿酸囊由尿中自由排出。尿酸的水平受多因素影响, 如嘌呤代谢、尿酸合成酶活性、肾脏滤过及主动转运功能、药物、饮食及全身性疾病等诸多方面。如果嘌呤代谢增强、尿酸生成过多、肾脏排泄能力下降, 就造成尿酸蓄积, 出现高尿酸血症。临床上将正常男性空腹血尿酸高于  $450\text{mmol/L}$ , 女性高于  $417\text{mmol/L}$  称为高尿酸血症 HUA (High Uric acid)。高尿酸血症是一种嘌呤代谢障碍性疾病, 许多研究发现, 无论是代谢综合征, 还是代谢综合征各组成要素 (如肥胖高血压高血糖和高血脂), 它们的发生均与高尿酸血症有一定的相关性<sup>[1,2]</sup>。

随着全基因组关联分析技术的发展, 很多研究发现遗传因素在原发性高尿酸血症的发生中起着重要作用。已经发现了的 9 个与血尿酸浓度显著相关的候选基因是: SLC2A9、ABCG2、SLC17A1、SLC22A11、SLC22A12、

SLC16A9、GCKR、LRRC16A、PDZK1, 其中 SLC2A9 和 ABCG2 与痛风发病有关。亚甲基四氢叶酸脱氢酶 (MTHFR) 是一种重要的一碳单位代谢酶, 其基因位于 1p36.3 区, 全长 17kb, Mrna212kb, 从 102-432bp 包含 11 个外显子。目前发现的 MTHFR 基因突变为 29 种, 最常见的是 C677T 和 A1298C, 突变后可使酶活性降低。许多研究发现

MTHFR 基因 C677T 位点与高尿酸血症水平也存在关联<sup>[3-12]</sup>。但是其关联的机制, 还未能阐明。本研究通过进行 meta 分析, 将 MTHFR 基因 C677T 位点与高尿酸血症关联的相关研究进行合并分析, 现将结果报道如下。

## 1 材料和方法

### 1.1 资料收集

由两名研究员检索近 20 年期间发表的 MTHFR 基因 C677T 位点多态性与高尿酸血症相关的期刊论文和学位论文。主要进行数据库检索, 包括: Pubmed, Embase, CNKI 等。使用中英文检索词, 检索词包括: 高尿酸血症 (hyperuricemia), 高尿酸, 亚甲基四氢叶酸脱氢酶 (MTHFR), C677, 基因多态性等。对相关论著及综述类文章的引用文献也进行了搜索, 以确保无文献遗漏。

### 1.2 纳入排除标准

通过阅读文章的摘要及题目进行筛选。纳入的文章须满足以下标准: (1) 高尿酸血症定义明确: 男性空腹血尿酸高于  $450\text{mmol/L}$ , 女性高于  $417\text{mmol/L}$ ; (2) 研究为病例对照研究, 病例及对照都进行基因筛查, 并且对照组基因频率符合哈迪温伯格平衡; (3) 收录分析文献样本人群明确, 文

章中说明研究人群为原发高尿酸血症患者；(4) 文献报道数据完整，根据报道结果能推算出分析所需的数据。排除标准：综述文献以及动物实验；研究设计不符合要求的文献；数据不完整而无法利用的文献。

### 1.3 统计方法

先对各研究结果进行一致性检验，当各研究间存在异质性时，采用随机效应模型合并数据；若不存在异质性，则采用固定效应模型。计算合并效应

值及其 95% 可信区间。使用 Egger's 检验及漏斗图对纳入文献进行发表偏倚的检验。使用 Stata 11.0 进行统计分析。

## 2 结果

### 2.1 文献检索结果

经过筛选最终纳入分析的文献共 9 篇<sup>[3-11]</sup>，累计患者 905 人，健康对照 1022 人。纳入文献的相关信息见表 1。

表 1 纳入文献的基本特征描述

纳入文献	国家	种族	性别	病例/对照人数
Golbahar et al., 2006	伊朗	高加索人	男/女	231/187
Hong et al., 2004	韩国	东亚	男	87/240
Shi et al., 2006	中国	汉族	男/女	90/91
Zuo et al., 2000	日本	东亚	男	58/213
Yao et al., 2007	中国	汉族	男	92/81
徐菲莉等, 2006	中国	汉族	男	91/81
王芳等, 2007	中国	汉族	男/女	118/35
张巧慧等, 2008	中国	汉族	男/女	91/52
麦垚等, 2008	中国	汉族	男	47/42

### 2.2 meta 分析结果

首先进行 T, C 等位基因型频率比较，对入选的 9 篇文献进行异质性检验，计算结果无统计学意义 ( $\chi^2 = 12.05, P = 0.149; I^2 = 33.6\%$ )。合并数据时采用固定效应模型。结果为 OR = 1.94, 95% CI = 1.64 - 2.29, 结果见图 1。其次，合并 CT 与 TT 基因型与 CC 型进行比较，异质性检验结果无统计学意义 ( $\chi^2$

= 8.36,  $P = 0.399; I^2 = 4.3\%$ )。合并数据时采用固定效应模型。结果为 OR = 2.61, 95% CI = 2.15 - 3.17, 结果见图 2。将纳入文献按照种族进行分组，对于亚洲人群，T 比 C 的合并结果为 OR = 1.849, 95% CI = 1.591 - 2.149。以上结果均提示 T 型等位基因型是高尿酸血症的危险因素。Egger's 检验结果提示不存在发表偏倚 ( $P = 0.39$ )，漏斗图见图 3。

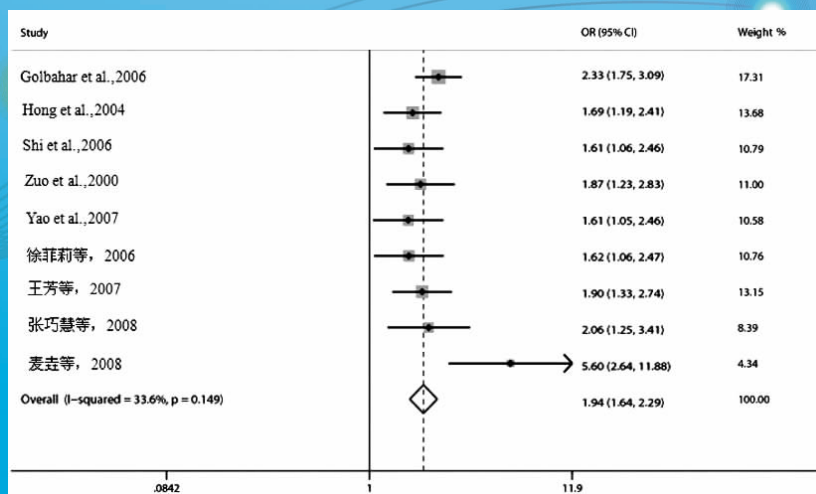


图 1 MTHFR C677T 位点基因多态性和高尿酸血症：T, C 等位基因型频率比较

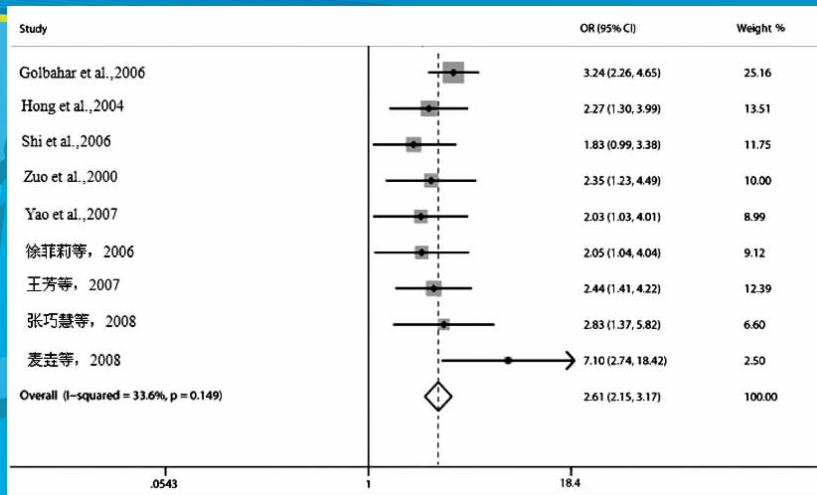


图2 MTHFR C677T 位点基因多态性和高尿酸血症：  
CT 型合并 TT 型与 CC 型基因频率比较

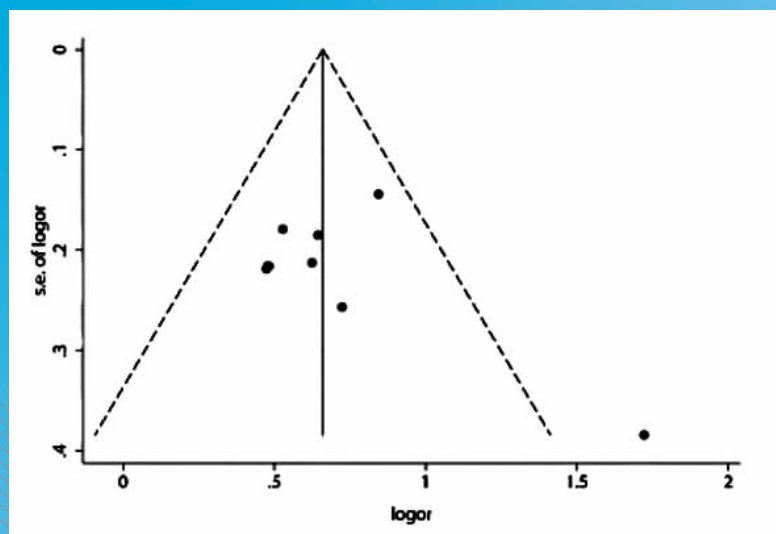


图3 T, C 等位基因型频率比较的 meta 分析漏斗图

### 3 讨论

meta 分析是对具有相同研究目的多个独立研究结果进行系统分析、定量综合的一种研究方法。本研究发现 MTHFR 基因 C677T 位点等位基因突变与高尿酸血症相关, T 等位基因频率在高尿酸血症人群中高于健康对照组, 并使患高尿酸血症的危险性是 C 等位基因患病危险性的 1.94 倍, 进一步分析, C 突变为 T 的基因型 (即 CT 和 TT 型) 是 CC 型患病危险性的 2.61 倍。结果提示 MTHFR 基因型 (C/T 型和 T/T 型) 是高尿酸血症的一个危险因素。对此基因位点与高尿酸血症的研究大多集中在亚洲, 关于欧洲人群的此类研究较少, 一项在意大利进行

的 MTHFR 基因与高尿酸血症相关性研究, 得出与此研究同样的结论<sup>[13]</sup>。

MTHFR 基因 C677T 位点一直以来被认为是心血管疾病的易感基因。该基因突变与高尿酸血症相关的可能机制是 C677T 突变导致血浆同型半胱氨酸和亚甲基四氢叶酸水平上升, DNA 甲基化水平降低和嘌呤嘧啶核苷酸库的不平衡, 由 S-腺苷-同型半胱氨酸产生的腺苷, 优先渗入尿酸的前体池, 将同型半胱氨酸和尿酸的合成相关联<sup>[14]</sup>。另外, 在突变人群中, 酶活性降低, 与其他因素共同导致的肾血管动脉硬化或全身血管病变可能降低肾脏对尿酸的清除, 而导致高尿酸血症。也有研究发现, 动