·论 著·

LRP2基因rs2544390单核苷酸多态性与高尿酸血症的相关性研究

李 丽,张 妍,闫 蕊*
(北京市顺义区医院风湿免疫科,北京 101300)

[摘要] **目的** 探讨低密度脂蛋白受体相关蛋白2(low-density lipoprotein receptor-related protein 2,LRP2)基因rs2544390单核苷酸多态性与高尿酸血症的相关性。**方法** 选取2024年6—12月北京市顺义区医院受试者198例,采用iPLEX基因分型技术,对高尿酸血症患者134例和健康对照者64例的rs2544390基因位点进行分型,分析不同基因型与高尿酸血症易感性的关系。**结果** 高尿酸血症组的每周进食豆类食物的次数和运动的次数少于正常对照组($P<0.01$);高密度脂蛋白(high-density lipoprotein,HDL)水平低于正常对照组($P<0.001$),而血肌酐(serum creatinine,SCr)和天冬氨酸转氨酶(aspartate aminotransferase,AST)水平高于正常对照组($P<0.001$);高尿酸血症组TT占比(82.1%)显著高于对照组(65.6%);3种基因型(TT、TC、CC)在高尿酸血症组与正常对照组的分布存在显著差异($\chi^2=6.593$,$P=0.037$);采用显性遗传模型(TT *vs.* TC+CC)分析时,2组突变等位基因携带者占比的差异更为显著($\chi^2=6.583$,$P=0.010$);Logistic回归分析发生高尿酸血症的相关因素,单因素分析结果显示:体重指数(body mass index,BMI)、吸烟、进食内脏、SCr以及rs2544390基因型多态性与高尿酸血症的风险显著相关($P<0.05$);而运动次数、HDL与高尿酸血症的发病风险呈显著负相关($P<0.05$);多因素分析结果显示:BMI升高、进食内脏、高甘油三酯、SCr升高、rs2544390风险基因型与高尿酸血症的风险显著相关($P<0.05$);运动次数增加、高密度脂蛋白升高是高尿酸血症的独立保护因素($P<0.05$)。**结论** rs2544390基因多态性与高尿酸血症的发生密切相关,为高尿酸血症的独立危险因素,基因与环境因素的协同效应是疾病发生发展的关键环节。

[关键词] 高尿酸血症;基因多态性;LRP2 doi:10.3969/j.issn.1007-3205.2026.02.009
[中图分类号] R589.9 [文献标志码] A [文章编号] 1007-3205(2026)02-0179-06

Association between the rs2544390 single nucleotide polymorphism in the LRP2 gene and hyperuricemia

LI Li, ZHANG Yan, YAN Rui*
(*Department of Rheumatology and Immunology*, *Shunyi District Hospital in Beijing*, *Beijing* 101300, *China*)

[**Abstract**] **Objective** To investigate the correlation between the rs2544390 single nucleotide polymorphism (SNP) in the low-density lipoprotein receptor-related protein 2 (LRP2) gene and hyperuricemia. **Methods** A total of 198 subjects in Shunyi District Hospital in Beijing from May 2024 to December 2024 were enrolled in this study. The iPLEX genotyping technique was adopted to determine the genotypes of the rs2544390 locus in 134 hyperuricemia patients and 64 healthy controls, and the association between different genotypes and susceptibility to hyperuricemia was analyzed. **Results** Compared with the healthy control group, the hyperuricemia group had significantly lower weekly frequencies of soybean product consumption and physical exercise ($P<0.01$), a lower level of high-density lipoprotein (HDL) ($P<0.001$), as well as higher levels of serum creatinine (SCr) and aspartate aminotransferase (AST) ($P<0.001$). The proportion of the TT wild-type genotype in the hyperuricemia group (82.1%) was significantly higher than that in the control group (65.6%). There was a significant difference in the distribution of the three genotypes (TT, TC, CC) between the hyperuricemia group and the healthy control group ($\chi^2=6.593$, $P=0.037$). When analyzed using the dominant genetic model (TT *vs.* TC + CC), the difference in the proportion of mutant allele carriers between the two groups was even more significant ($\chi^2=6.583$, $P=0.010$).

[收稿日期]2025-12-14
[基金项目]北京市顺义区医院科研发展专项(顺医2023Q02)
[作者简介]李丽(1982-),女,北京顺义人,北京市顺义区医院科副主任医师,医学硕士,从事风湿病诊治研究。
*通信作者。E-mail:yanrui200885@163.com

Logistic regression analysis was performed to identify the factors associated with hyperuricemia. Univariate analysis revealed that body mass index (BMI), smoking status, visceral organ consumption, SCr level and rs2544390 gene polymorphism were significantly correlated with the risk of hyperuricemia ($P<0.05$), while the frequency of physical exercise and HDL level were significantly and negatively correlated with the risk of hyperuricemia ($P<0.05$). Multivariate analysis showed that elevated BMI, visceral organ consumption, elevated triglyceride (TG) level, elevated SCr level and rs2544390 risk genotype were significantly associated with the risk of hyperuricemia ($P<0.05$); increased frequency of physical exercise and elevated HDL level served as independent protective factors against hyperuricemia ($P<0.05$). **Conclusion** The rs2544390 gene polymorphism is closely associated with the development of hyperuricemia and acts as an independent risk factor for the disease. The synergistic effect of genetic and environmental factors plays a pivotal role in the occurrence and progression of hyperuricemia.

[**Key words**] hyperuricemia; gene polymorphism; LRP2

高尿酸血症（hyperuricemia，HUA）是嘌呤代谢紊乱所引起的疾病，在我国患病率逐年上升。HUA发病的遗传因素逐渐成为研究热点，目前全基因组关联分析（genome-wide association study，GWAS）[1]发现了HUA相关的377个位点、410个遗传独立信号。低密度脂蛋白受体相关蛋白2（low-density lipoprotein receptor-related protein 2，LRP2）在肾组织高表达，日本的GWAS研究[2]发现其单核苷酸多态性rs2544390与血尿酸（blood uric acid，UA）相关，但后续部分研究未证实该关联[3]。我国有研究[4]显示HUA超重组［体重指数（body mass index，BMI）≥25］，rs2544390对尿酸浓度有显著影响，但该研究样本量有限且未评估与尿酸相关的环境因素。我们拟验证rs2544390与HUA的相关性，以及基因与环境因素对血尿酸是否存在交互作用。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取2024年6—12月于北京市顺义区医院风湿病门诊确诊为原发性HUA患者134例（H组），在相同时间段内来自我院体检中心正常健康体检人群64例作为正常对照组（N组）。纳入标准：①年龄＞18岁；②资料完整。排除标准：合并有①慢性肾脏疾病；②病毒性肝炎；③恶性肿瘤；④甲状腺功能亢进；⑤应用可能导致核酸代谢异常药物。原发性HUA的诊断标准[5]：在排除其他疾病的基础上，正常嘌呤饮食状态下，非同日两次空腹血尿酸水平＞420 μmol/L诊断为HUA。饮酒程度划分：以20 g酒精≈1 drink，1周内饮酒总量÷7为日平均饮酒量（drink/d）。白酒50 mL，计1 drink；啤酒600 mL，计1 drink；红酒200 mL，计1 drink。按照饮酒量的不同将饮酒程度划分为以下3个等级：不饮酒；适度饮酒（≤3 drink/d）；过量饮酒（＞3 drink/d）。按照每周饮酒次数不同分为不频繁饮酒≤3次/周，频繁饮酒＞3次/周。吸烟程度划分：按每天的吸烟量将吸烟程度划分下列的3个等级：不吸烟＝0支年；轻度吸烟＜400支年；重度吸烟≥400支年（支年为每日吸烟支数×年数，为吸烟指数的指标）。进食肉、蛋、海鲜、乳、豆制品及运动频率划分：≤3次/周为不频繁，＞3次/周为频繁。2组根据LRP2基因rs2544390单核苷酸多态性分组：基因型TT组、TC组、CC组。

所有均已签署书面知情同意书，本研究经北京市顺义区医院伦理委员会批准（伦理审批号：2023-YJJ-020）。

1.2 方法

1.2.1 资料收集 采用设计好的调查表格记录所有研究对象的临床资料，包括姓名、性别、年龄、民族、身高、体重、BMI、血压、既往病史（高血压、糖尿病、冠心病等）、近期服药史、饮食状况、吸烟史、饮酒史及运动状况。

生化项目：尿素氮（usea nitrogen，BUN）、UA、血肌酐（serum creatinine，SCr）、天冬氨酸转氨酶（aspartate aminotransferase，AST）、丙氨酸转氨酶（aspartate aminotransferase，ALT）、空腹葡萄糖（fasting blood glucose，FBG）、总胆固醇（total cholesterol，TCHO）、方法三酰甘油（triglyceride，TG）、高密度脂蛋白（high-density lipoprotein cholesterol，HDL）、低密度脂蛋白（low-density lipoprotein cholesterol，LDL）。

1.2.2 基因型测定 每位研究对象均留取全血2 mL，−80 ℃冰箱冰冻保存，之后统一进行DNA的提取及LRP2基因rs2544390多态性的测定。应用iPLEX基因分型检测，即基质辅助激光解析电离—飞行时间质谱对DNA样本进行SNP分型检测。

1.3 统计学 应用SPSS 24.0统计软件分析数据，

符合正态分布的计量资料以$\bar{x}\pm s$表示，组间比较采用t检验，非正态分布的计量资料采用M（QR）表示，组间比较采用非参数检验；计数资料比较采用χ^2检验。采用单因素及多因素Logistic回归分析发生HUA的相关因素，将单因素分析中$P<0.05$的变量纳入多因素变量模型。$P<0.05$为差异有统计学意义。

2 结　果

2.1 2组基线资料比较　H组134例，其中男性124例，女性10例，N组64例，其中男性61例，女性3例，2组年龄、性别及合并症比较差异均无统计学意义（$P<0.05$）。见表1。

表1　2组研究对象一般情况比较

Table 1　Comparison of general data between the two groups

组别	例数	性别(例数,%)		年龄	高血压	糖尿病	冠心病	颈动脉硬化
		男性	女性	[M(QR),岁]	(例数,%)	(例数,%)	(例数,%)	(例数,%)
H组	134	124(92.5)	10(7.5)	42.5(22.0)	39(29.1)	11(8.2)	5(3.7)	5(3.7)
N组	64	61(95.3)	3(4.7)	49.0(16.5)	15(23.4)	7(10.9)	6(9.3)	4(6.3)
χ^2/Z值		0.544		1.687	0.701	0.390	2.629	0.633
P值		0.461		0.092	0.402	0.532	0.105	0.426

2.2 HUA组和正常对照组生活习惯及生化指标方面的比较

2.2.1 2组在饮食生活习惯方面比较　研究对象在饮食构成和运动习惯等方面比较发现，HUA组每周进食豆类食物的次数和运动的次数少于正常对照组（$P<0.01$）。见表2。

表2　2组研究对象饮食生活习惯比较

Table 2　Comparison of dietary and living habits between the two groups

[M(QR),次数/周]

组别	例数	肉	蛋	海鲜	奶	豆	运动	饮酒
H组	134	6.50(4.00)	5.00(5.00)	0.00(1.00)	1.00(4.00)	2.00(3.00)	2.00(7.00)	1.00(3.00)
N组	64	4.50(4.75)	7.00(4.00)	0.00(1.00)	1.00(7.00)	3.00(2.00)	7.00(4.00)	0.00(2.00)
Z值		0.976	1.135	0.906	0.103	2.681	3.455	0.925
P值		0.329	0.256	0.365	0.918	0.007	0.001	0.355

2.2.2 2组BMI及生化指标的比较　HUA组的HDL低于正常对照组，而SCr和AST水平高于正常对照组（$P<0.001$）。见表3。

表3　2组研究对象BMI及生化指标比较

Table 3　Comparison of BMI and biochemical indicators between the two groups

[M(QR)]

组别	例数	BMI [M(QR)]	FBG [M(QR),mmol/L]	TCHO ($\bar{x}\pm s$,mmol/L)	TG [M(QR),mmol/L]	HDL [M(QR),mmol/L]
H组	134	26.9(4.70)	5.64(0.92)	4.80±0.85	1.81(1.19)	1.20(0.23)
N组	64	26.1(5.10)	5.60(1.29)	4.93±0.87	1.54(1.31)	1.40(0.36)
Z/t值		1.752	0.243	1.007	1.802	4.320
P值		0.080	0.808	0.315	0.072	<0.001
组别	例数	LDL [M(QR),mmol/L]	BUN [M(QR),umol/L]	SCr [M(QR),umol/L]	AST [M(QR),U/L]	ALT [M(QR),U/L]
H组	134	2.87(1.14)	4.83(1.53)	79.00(18.52)	26.45(23.87)	22.80(9.28)
N组	64	3.02(0.95)	5.13(1.53)	67.95(15.80)	20.15(10.20)	21.50(6.32)
Z/t值		0.456	1.435	4.353	3.304	1.933
P值		0.648	0.146	<0.001	<0.001	0.053

2.3 LRP2基因rs2544390多态性与HUA的相关性　H组TT型占比（82.1%）显著高于N组（65.6%）；而N组（TC+CC）基因携带者占比（34.4%）明显高于H组（17.9%），rs2544390基因的3种基因型（TT、TC、CC）在H组与N组的分布比较差异有统计学意义（$\chi^2=6.593$，$P=0.037$）；且按照是否携带C等位基因（TT *vs.* TC+CC）分析时，两组C等位基因携带者占比的

差异有统计学意义（χ^2=6.583，P=0.01），提示LRP2基因多态性与HUA发病风险存在关联，TT基因型可能是HUA的易感基因型。见表4。

表4　2组研究对象基因型分布频率

Table 4　Genotype distribution frequencies between the two groups

（例数，%）

组别	例数	基因型			是否携带C等位基因	
		TT	TC	CC	TT	TC+CC
H组	134	110(82.1)	22(16.4)	2(1.5)	110(82.1)	24(17.9)
N组	64	42(65.6)	20(31.3)	2(3.1)	42(65.7)	22(34.4)
χ^2值		6.593			6.583	
P值		0.037			0.010	

2.4　二元Logistic回归分析HUA的相关因素　进一步将BMI、饮食生活习惯、HDL、SCr及rs2544390基因型纳入多因素Logistic回归模型，分析结果显示：高BMI、进食内脏、高TG、SCr升高、rs2544390风险基因型与HUA的发生相关，而增加每周运动次数与HDL是HUA的保护因素。多因素分析结果显示：BMI升高、进食内脏、高TG、SCr升高、rs2544390风险基因型与HUA的风险显著相关（P<0.05）；运动次数增加、HDL升高是HUA的独立保护因素（P<0.05）。见表5。

表5　二元Logistic回归分析HUA的相关因素

Table 5　Binary Logistic regression analysis of factors associated with hyperuricemia

变量	回归系数	标准误	$Wald$ χ^2值	P值	OR值	95%CI
BMI	0.098	0.046	4.544	0.033	1.103	1.008～1.208
是否饮酒	0.309	0.475	0.423	0.515	1.362	0.537～3.451
是否吸烟	0.467	0.423	1.219	0.269	1.595	0.696～3.654
进食内脏	1.605	0.439	13.340	<0.001	4.977	2.104～11.775
运动次数	−0.259	0.072	13.121	<0.001	0.772	0.671～0.888
HDL	−1.424	0.651	4.784	0.029	0.241	0.067～0.862
SCr	0.041	0.013	10.028	0.002	1.042	1.016～1.069
rs2544390基因型	1.431	0.493	8.438	0.004	4.183	1.593～10.984

3　讨　论

本研究探讨了在北京市汉族人群中LRP2基因rs2544390多态性与原发性HUA的关系。通过对比HUA与正常对照2组人群的生化指标、合并症情况、生活习惯及rs2544390基因多态性差异等，发现遗传因素与环境因素均在HUA的发生中起到了重要作用。

众所周知高嘌呤饮食可显著升高UA，根据食物中的嘌呤含量，可将其分为高嘌呤食物（每100 g含嘌呤>150 mg）、中嘌呤食物（每100 g含嘌呤30～150 mg）和低嘌呤食物（每100 g含嘌呤<30 mg）[6]。既往认为内脏属于高嘌呤食物，且与UA升高有关。虽然豆制品属于中高嘌呤素食，但近些年的研究[7-8]发现HUA与乳制品或大豆食品呈负相关。本结果亦提示HUA组豆制品的摄入频次较少，考虑到豆制品种类不同，其嘌呤含量也不同，荣胜忠等[9]发现豆制品中嘌呤含量从豆粉167.5 mg/100 g到豆浆67.2 mg/100 g不等，推测可能与正常组进食的豆制品为相对低嘌呤的种类有关。最近的一项回顾性队列研究证明吸烟是HUA发生的独立危险因素[10]，本研究结果一致。关于运动，与不运动相比，低强度和中强度运动都会改善HUA，并且中强度运动在改善HUA方面比低强度运动更有效[11]。所以改变生活方式仍然是控制UA十分重要的环节。本研究也得出相似的结论，正常人群的每周运动次数明显高于HUA组。本研究结果看，戒烟、适当运动、进食低嘌呤的豆制品均可在控制UA上起到重要作用。

在生化指标方面，本研究中HUA组HDL较低、SCr和AST较高；SCr是最常用的检测肾脏的指标，SCr升高提示肾功能受损，会导致肾脏尿酸排泄能力下降，进而增加HUA的发病风险，这与尿酸主要由肾脏排泄的机制相符。而体重、高血脂、肝功能异常亦与HUA相关，来自我国的研

究[12]显示BMI、腰围、体圆度指数、心脏代谢指数、腹型肥胖指数、中国腹型肥胖指数、脂质蓄积乘积和腹部体积指数均与HUA存在显著关联。而肥胖可以导致脂代谢异常、代谢综合征，研究[13]证实BMI与HUA呈正相关，肝酶（ALT、AST、γ-谷氨酰转移酶）水平升高与HUA风险增加相关。本研究结果与之一致，低HDL、高SCr、高AST及高BMI均是HUA的重要影响因素。这进一步印证了HUA并非单一因素所致，而是遗传背景、代谢紊乱与脏器功能异常共同作用的结果。肥胖引发的脂代谢失衡、肝功能指标异常及肾功能轻度损伤，会与遗传易感因素相互叠加，显著提升患病风险。这为临床制定个体化防控策略提供了理论支撑，提示通过减重、调节血脂、保护肝肾功能等干预手段，有望降低HUA的发病风险，对疾病的早期预防和管理具有重要指导意义。

UA水平受肾脏和肠道中表达的尿酸转运蛋白调控。全基因组关联研究揭示了HUA与ABCG2/BCRP、URAT1/SLC22A12、GLUT9/SLC2A9、NPT1/SLC17A1等尿酸转运基因的关联[14-17]，这些基因均在肾脏近端小管细胞中表达。已知尿酸分泌蛋白三磷酸腺苷结合盒转运体成员2（ATP-Binding Cassette Superfamily G Member 2，ABCG2）的常见变异会显著增加HUA易感性，是早发性痛风的主要诱因[18-19]。ABCG2在人类肠道中表达，除参与肾脏尿酸排泄外，还与肠道尿酸排泄相关[20-21]。此外，研究[22]还显示HUA与尿酸转运基因URAT1、NPT1、OAT4/SLC22A11、OAT10/SLC22A13以及支架蛋白基因PDZK1、LRRC16A存在关联，这些支架蛋白能与多种转运蛋白结合形成转运体复合物。这些与HUA相关的转运基因主要存在于尿酸排泄器官之一的肾脏中。LRP2基因在肾脏中也呈现强表达特征。LRP2基因rs2544390多态性与UA的关联最初由Kamatani等[2]在日本人群的GWAS中发现；这一发现也在近期UA全基因组Meta分析[23]中得到验证。自LRP2基因与UA的关联被报道以来，针对日本人群已开展多项关联研究[24-25]，LRP2 rs2544390多态性的T等位基因与较高的血清尿酸水平有关。此外LRP2 rs2544390多态性的T等位基因与日本男性员工发生代谢综合征的较高风险显著相关。我们的研究亦发现rs2544390多态性的T等位基因与HUA相关，且为独立危险因素。目前LRP2基因多态性影响UA的机制仍是一个悬而未决的问题。LRP2基因编码的LDL受体相关蛋白2，在肾近端小管上皮细胞高表达，其作为内吞受体[26]，可参与肾脏对尿酸的重吸收或排泄调控；SCr升高提示肾功能轻度受损，会导致尿酸排泄效率下降，有研究[27]发现LRP2基因缺陷小鼠的肾小球滤过率较低，故推测LRP2基因型通过影响肾脏尿酸转运功能，调节SCr对HUA的作用强度。另有最新研究[28]LRP2敲除对小鼠肾功能的影响具有饮食依赖性和性别特异性，在高脂肪、高精制糖的西方饮食诱导下，LRP2敲除小鼠的肾功能会受到显著损害，且雄性LRP2敲除小鼠肾功能受损程度显著高于对照组小鼠。本研究不仅验证了LRP2基因多态性是HUA发生的高危因素，更通过纳入肾功能指标、肝功能指标（转氨酶）、BMI及血脂指标（HDL）等环境因素，进一步揭示了HUA的发生发展是基因与环境因素共同作用的结果。下一步研究可聚焦于LRP2基因多态性与肾功能异常的交互作用机制，扩大样本量，分层分析不同性别、饮食模式下LRP2基因多态性与肾功能指标的关联性，为HUA精准防控提供理论依据。

综上所述，LRP2基因多态性在HUA的发病中具有重要作用，基因与环境因素的协同效应是疾病发生发展的关键环节，深入研究其机制有望为HUA的精准防治开辟新路径。

[参考文献]

[1] Major TJ, Takei R, Matsuo H, et al. A genome-wide association analysis reveals new pathogenic pathways in gout [J].Nat Genet,2024,56(11):2392-2406.

[2] Kamatani Y, Matsuda K, Okada Y, et al. Genome-wide association study of hematological and biochemical traits in a Japanese population[J].Nat Genet,2010,42(3):210-215.

[3] Yang B,Mo Z,Wu C,et al.A genome-wide association study identifies common variants influencing serum uric acid concentrations in a Chinese population [J]. BMC Med Genomics,2014,7:10.

[4] Dong Zheng,Zhao DB,Yang CD,et al.Common variants in LRP2 and COMT genes affect the susceptibility of gout in a Chinese population[J].PLoS One,2015,10(7):e0131302.

[5] 中华医学会内分泌学分会.中国高尿酸血症与痛风诊疗指南(2019)[J].中华内分泌代谢杂志,2020,36(1):1-13.

[6] 莫星忧,欧仕益,毋福海,等.膳食对高尿酸血症的影响及控制研究进展[J].农产品加工,2024,(22):100-104.

[7] Zhang WZ,Peng Q,Cai XS,et al.A study on the correlation between hyperuricemia and lifestyle and dietary habits [J]. Medicine (Baltimore),2025,104(5):e41399.

[8] Chi X, Cen Y, Yang B, et al. Effects of dietary factors on hyperuricaemia and gout: A systematic review and meta-analysis of observational studies[J].Int J Food Sci Nutr,2024,

75(8):753-773.

[9] 荣胜忠,张艳男,王栋,等.常见干豆类及豆制品中嘌呤含量研究[J].中国食物与营养,2014,20(6):61-63.

[10] Li P, Li X, Li G, et al. The association between smoking and the occurrence of hyperuricemia: A retrospective cohort study [J]. Tob Induc Dis, 2025, 23(3):73.

[11] Hou Y, Ma R, Gao S, et al. The effect of low and moderate exercise on hyperuricemia: Protocol for a randomized controlled study[J]. Front Endocrinol (Lausanne), 2021, 12: 716802.

[12] Liu Y, Zhao W, Liu X, et al. Identifying reliable obesity indices for hyperuricemia among middle-aged and elderly populations: A longitudinal study[J]. Lipids Health Dis, 2024, 23(1):305.

[13] Deng F, Wang Q, Wen X, et al. Association between body mass index and serum uric acid: Mediation analysis involving liver enzymes indicators[J]. BMC Public Health, 2024, 24(1): 3007.

[14] Matsuo H, Yamamoto K, Nakaoka H, et al. Genome-wide association study of clinically defined gout identifies multiple risk loci and its association with clinical subtypes [J]. Ann Rheum Dis, 2016.75(4):652-659.

[15] Nakayama 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.

[16] Chang SJ, Tsai MH, Ko YC, et al. The cyclic GMP-dependent protein kinase II gene associates with gout disease: Identified by genome-wide analysis and case-control study [J]. Ann Rheum Dis, 2009, 68(7):1213-1219.

[17] Li CG, Li ZQ, Liu SG, et al. Genome-wide association analysis identifies three new risk loci for gout arthritis in Han Chinese [J]. Nat Commun, 2015, 6:7041.

[18] Eckenstaler R, Benndorf RA. The role of ABCG2 in the pathogenesis of primary hyperuricemia and gout-an update[J]. Int J Mol Sci, 2021, 22(13):6678.

[19] Notsu T, Kurata Y, Ninomiya H, et al. Inhibition of the uric acid efflux transporter ABCG2 enhances stimulating effect of soluble uric acid on IL-1β production in murine macrophage-like J774.1 cells[J]. Hypertens Res, 2023, 46(10):2368-2377.

[20] Yin H, Liu N, Chen J. The role of the intestine in the development of hyperuricemia[J]. Front Immunol, 2022, 13: 845684.

[21] Morimoto C, Tamura Y, Asakawa S, et al. ABCG2 expression and uric acid metabolism of the intestine in hyperuricemia model rat[J]. Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids, 2020, 39(5):744-759.

[22] Choi HK, Zhu Y, Mount DB. Genetics of gout[J]. Curr Opin Rheumatol, 2010, 22(2):144-151.

[23] Nakatochi M, Kanai M, Nakayama A, et al. Genome-wide meta-analysis identifies multiple novel loci associated with serum uric acid levels in Japanese individuals [J]. Commun Biol, 2019, 2:115.

[24] Suma S, Naito M, Okada R, et al. Associations between body mass index and serum uric acid levels in a japanese population were significantly modified by LRP2 rs2544390[J]. Nagoya J Med Sci, 2014, 76(3/4):333-339.

[25] Hamajima N, Naito M, Okada R, et al. Significant interaction between LRP2 rs2544390 in intron 1 and alcohol drinking for serum uric acid levels among a Japanese population[J]. Gene, 2012, 503(1):131-136.

[26] Rbaibi Y, Long KR, Shipman KE, et al. Megalin, cubilin, and Dab2 drive endocytic flux in kidney proximal tubule cells[J]. Mol Biol Cell, 2023, 34(7):ar74.

[27] Charlton JR, Tan W, Daouk G, et al. Beyond the tubule: Pathological variants of LRP2, encoding the megalin receptor, result in glomerular loss and early progressive chronic kidney disease[J]. Am J Physiol Renal Physiol, 2020, 319(6): f988-f999.

[28] Elynna BY, Katherine ES, Wafaa NA, et al. Megalin knockout reduces SGLT2 expression and sensitizes to western diet-induced kidney injury [J]. Function (Oxf), 2024, 5(4): zqae026.

(本文编辑:王聪)