文章编号:1000-1638(2026)02-0189-09 DOI:10.13484/j.nmgdxxbzk.20260210

牧区居民尿酸结石患者外周血转录组学分析及分子机制研究*

沙仁高娃[1],张 军[2]

(1.内蒙古医科大学附属医院超声科,呼和浩特 010110;2.内蒙古医科大学附属医院泌尿外科,呼和浩特 010110)

摘要:牧区居民人群尿酸结石患病率显著高于城镇居民人群,10年复发率达80%~90%,但其潜在的易感基因、信号通路及遗传变异等分子机制尚未阐明。本研究旨在利用转录组学技术分析其遗传易感性。收集120例牧区居民与120例城镇居民尿酸结石患者及120例健康牧区居民对照的外周血样本进行RNA测序。结果显示:牧区居民患者人群血清尿酸更高,尿液pH更低,24 h尿尿酸排泄量增加。牧区居民患者特异性激活AGE-RAGE信号通路,促进氧化应激及炎症微环境,与高蛋白饮食传统关联;细胞外基质重构和离子转运通路异常进一步损害肾小管功能。*TRPV6*在牧区居民患者人群中显著高表达,导致高尿钙并形成难溶性尿酸钙结晶;*CLDN14*双组下调,削弱钙屏障功能。此外,牧区居民患者的遗传变异负荷更高,错义突变富集于功能区域,提示关键基因的调控可能受到影响。本研究从转录组层面揭示了牧区居民尿酸结石高发的分子特征,为其防治提供了潜在的分子靶点与理论依据。

关键词:尿酸结石;转录组学;牧区居民;单核苷酸多态性

中图分类号:Q756;R6 **文献标志码**:A

泌尿系结石是泌尿系统的常见疾病,全球发病率逐年上升,我国已成为结石高发地区之一[1-2]。流行病学数据显示,牧区居民人群的结石患病率显著高于城镇居民,10年复发率高达80%~90%,提示存在显著的群体易感性,但其潜在的易感基因、信号通路及遗传变异等分子机制尚未阐明[3]。

尿酸结石的形成是遗传、代谢与环境因素共同作用的结果,其中高尿酸血症、持续性酸性尿液及尿路上皮微环境异常是核心病理基础[4]。关键基因如调控尿酸重吸收的*SLC2A9*(GLUT9)、影响钙离子转运的*TRPV6*,以及参与肾小管钙离子屏障的*CLDN14*等,已被证明在结石发生中起重要作用[5-9]。然而,这些基因在牧区居民高尿酸结石易感性中的具体作用模式尚未阐明。近年来,转录组学技术为解析结石形成的分子网络提供了新视角,但针对牧区居民的研究极为有限。

本研究以内蒙古地区牧区居民和城镇居民尿酸结石患者为对象,通过外周血样本全基因组转录组测序,系统比较两组的基因表达差异(重点关注如*SLC2A9*、*TRPV6*、*CLDN14*等与尿酸代谢及尿路稳态相关的基因),结合功能富集分析和遗传多态性注释,以探讨其高发及易复发的分子机制,为开发有针对性的防治策略提供理论依据。

* **收稿日期**:2025-09-12;**修回日期**:2026-01-05

基金项目:内蒙古自然科学基金项目(2020MS08047,2020MS08141)

作者简介:沙仁高娃(1977—),女(蒙古族),内蒙古通辽人,副教授,副主任医师,博士。主要从事腹部浅表(器官疾病)的超声诊断及介入治疗研究。E-mail:421597438@qq.com

通信作者:张 军(1972—),男,内蒙古呼和浩特人,教授,主任医师,博士。主要从事泌尿系肿瘤的基础与临床研究。E-mail:hswhtl@126.com

1 材料与方法

1.1 研究对象

回顾性纳入2022年9月至2024年6月就诊于内蒙古医科大学附属医院的120例牧区居民结石患者(年龄48±11岁)及120例城镇居民患者(年龄47±10岁),另选取120例健康牧区居民体检者作为对照组(年龄45±9岁)。所有患者均排除骨髓增殖性疾病、化疗史及降尿酸药物使用。本研究经内蒙古医科大学附属医院伦理委员会审核批准(审批号:NO. WZ 2020009),所有参与者均签署知情同意书。

1.2 RNA测序与数据分析

采集患者及对照组外周血样本,使用TRIzol法提取总RNA。每10例样本等比例混合,构建混合文库(Illumina TruSeq Stranded mRNA Kit),NovaSeq 6000平台进行150 bp双端测序。原始数据经STAR比对至人类基因组GRCh38,feature Counts定量基因表达,DESeq2筛选差异基因,筛选标准为:$P_{adj}<0.05$且$|\log_2 F_C|\geqslant 1$,其中P_{adj}为校正后的P值(padj),F_C为差异倍数(Fold change)。

1.3 功能与网络分析

利用cluster Profiler进行GO和KEGG通路富集分析。数据质控:FastQC剔除低质量读段($Q<30$),Trimmomatic修剪接头。Hisat2将clean reads比对至人类参考基因组(GRCh38),StringTie计算基因表达量(FPKM)。使用DESeq2筛选差异表达基因(Differentially expressed genes,DEGs),筛选阈值为$|\log_2 F_C|\geqslant 1$且$P_{adj}<0.05$。单核苷酸多态性(Single nucleotide polymorphism,SNP)分析使用GATK4检测,ANNOVAR注释功能区域(exon、intron、downstream等)。

1.4 关键基因验证

候选基因:基于文献筛选(*SLC2A9*,*TRPV6*,*CLDN14*);RT-qPCR验证:SYBR Green法(Takara,日本),引物由生工生物合成;内参基因:*ACTIN*,采用$2^{-\Delta\Delta Ct}$法计算相对表达量。

1.5 统计分析

连续变量以均值±标准差表示,组间比较用单因素ANOVA;所有分析均使用R 4.1.0及GraphPad Prism 9.0完成。

1.6 转录组SNP位点分析

为探究牧区居民与城镇居民尿酸结石患者之间的遗传变异差异,本研究基于RNA-seq数据进行SNP分析。使用GATK(Genome analysis toolkit v4.2)流程进行SNP检测,具体步骤如下:首先对STAR比对后的BAM文件进行排序、去重和碱基质量重校准;随后使用Haplotype Caller进行变异检测,生成每个样本的gVCF文件;最后通过Genotype GVCFs合并所有样本的gVCF文件,得到群体水平的VCF文件。使用ANNOVAR软件对SNP进行功能注释,包括外显子区、内含子区、上下游区域、错义突变、同义突变等。进一步筛选群体中最小等位基因频率(MAF)≥0.05的SNP进行后续分析。

1.7 牧区居民与城镇居民的区分标准

为确保研究对象群体背景的一致性,本研究采用以下标准区分牧区居民与城镇居民:

牧区居民:三代以内均生活在内蒙古典型牧区(如锡林郭勒盟、呼伦贝尔市等),以畜牧业为主要生计,饮食习惯以牛羊肉、奶制品为主,日常生活中使用蒙古语或蒙汉双语。

城镇居民:三代以内均生活在内蒙古自治区内的城市或县城(如呼和浩特市、包头市等),以非农业职业为主,饮食习惯以混合型为主,日常生活中以汉语为主要交流语言。所有入组患者均通过问卷调查和户籍核实确认其居住背景,确保群体分类的准确性。

2 结果与讨论

2.1 临床特征与生化指标

如表1所示,牧区居民尿酸结石患者呈现出典型的“三高一低”生化特征:即血清尿酸(SUA,

428.3 *vs* 345.0 μmol/L)、24 h尿尿酸排泄量(680 *vs* 650 mg/d)显著高于城镇居民患者($P<0.05$),而尿液pH值更低(5.3 *vs* 5.8)。这一特征构成了其结石高发及易复发的关键理化基础。

表1　人口统计学特征和生化指标

Table 1　Demographic and biochemical profiles

组别	年龄	性别		血清尿酸/(μmol/L)	尿液pH值	24 h尿尿酸/(mg/d)
		男	女			
牧区居民结石患者	48±11	67	53	428.3±65.4*	5.3±0.4*	680±120
城镇居民结石患者	47±10	65	55	345.0±53.5	5.8±0.3	650±110
对照组	45±9	64	56	291.5±41.6	6.1±0.2	420±90

注:*表示与城镇居民患者相比,$P<0.05$。

2.2　牧区居民与城镇居民尿酸结石患者结石成分分布比较

为明确牧区居民高复发率尿酸结石的物理化学本质,我们对患者结石样本进行了成分分析。如表2所示,结石成分分析结果显示,牧区居民与城镇居民患者在结石类型构成上存在显著差异。牧区居民患者中无水尿酸结石的比例显著高于城镇居民(11.25% *vs* 2.50%),而城镇居民患者中一水草酸钙结石的比例略高于牧区居民(19.58% *vs* 17.92%)。此外,牧区居民患者中混合型结石(如一水草酸钙+无水尿酸、碳酸磷灰石+无水尿酸等)的出现频率也较高,提示其结石成因更为复杂。

表2　牧区居民与城镇居民尿酸结石患者结石成分比较

Table 2　Comparison of uric acid stones composition between pastoral population and urban residents

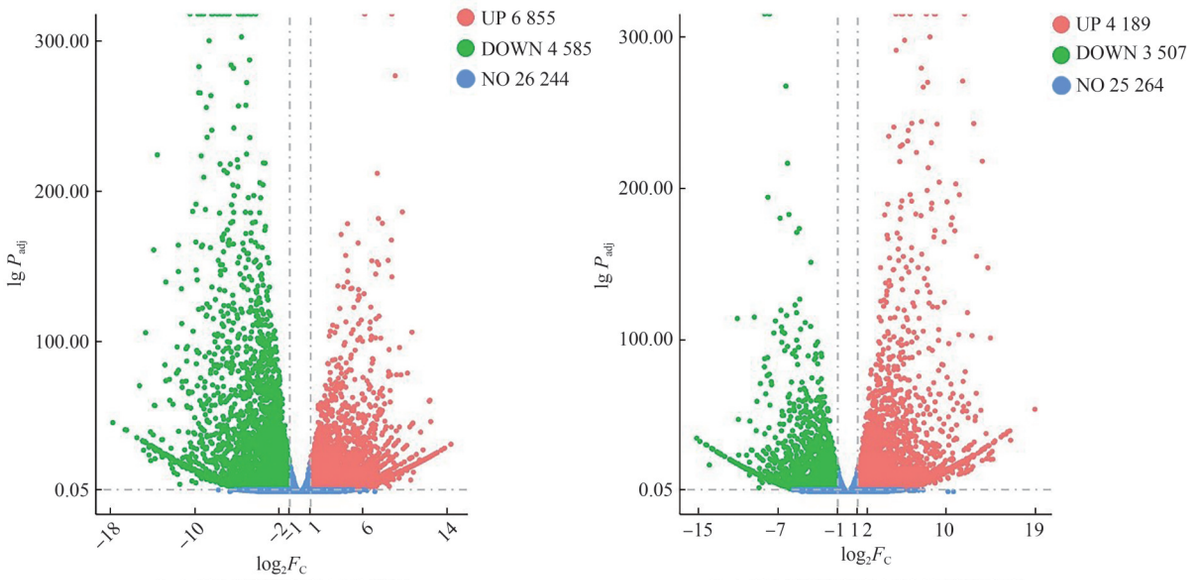
尿酸结石成分	牧区居民		城镇居民	
	数量	占比/%	数量	占比/%
一水草酸钙	43	17.92	47	19.58
二水草酸钙	25	10.42	32	13.33
碳酸磷灰石	7	2.92	9	3.75
尿酸铵	14	5.83	4	1.67
无水尿酸	27	11.25	6	2.50
一水草酸钙+尿酸铵	4	1.67	1	0.42
一水草酸钙+无水尿酸	7	2.92	1	0.42
碳酸磷灰石+无水尿酸	3	1.25	0	0.00
一水草酸钙+碳酸磷灰石	2	0.83	2	0.83
一水草酸钙+二水草酸钙+碳酸磷灰石	0	0.00	2	0.83
一水草酸钙+二水草酸钙	0	0.00	2	0.83
二水草酸钙+碳酸磷灰石	1	0.42	1	0.42
合计	133	55.42	107	44.58

这一结果与牧区居民患者普遍存在的高尿酸血症、低尿液pH及高尿钙等生化特征相吻合。高尿酸环境下易形成纯尿酸结石,而高尿钙与酸性尿共同作用则促进难溶性尿酸钙混合结晶的形成。

2.3　差异表达基因分析

如图1(a)所示,在牧区居民尿酸结石患者与健康对照组的比较中,共鉴定到11 440个DEGs,其中上调基因6 855个,下调基因4 585个。值得注意的是,牧区居民患者人群与城镇居民患者人群间的对

比显示出独特的分子病理特征,如图1(b)所示,共发现7 696个DEGs(上调4 189个,下调3 507个),表明两个区域的患者存在显著的分子病理异质性。



(a)牧区居民患者与对照组 (b)牧区居民患者与城镇居民患者

F_C表示差异倍数(Fold change),P_{adj}表示校正后的P值(padj)。

图1 牧区居民尿酸结石患者差异表达基因

Fig. 1 Differentially expressed genes with uric acid stone in the pastoral areas

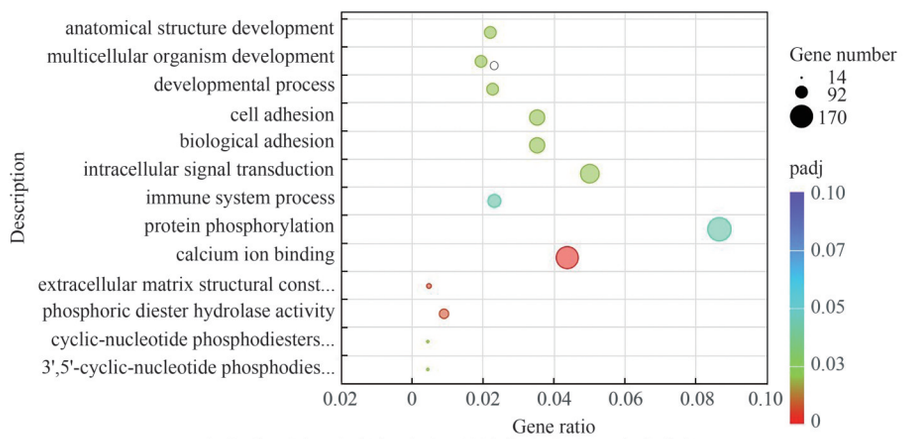
2.4 通路富集分析

对牧区居民患者人群与健康对照组差异表达基因进行GO功能富集分析,结果如图2(a)所示。差异表达基因显著富集于:钙离子结合(GO:0005509)、蛋白质磷酸化(GO:0006468)及免疫应答(GO:0002376)通路。钙信号紊乱可能直接促进尿酸结晶沉积,而免疫激活反映慢性炎症微环境对结石形成的推动作用。对牧区居民患者人群与城镇居民患者人群差异表达基因进行GO功能富集分析,结果如图2(b)所示。DEGs主要富集在细胞外基质(Extracellular matrix,ECM)组织(GO:0030198)、细胞骨架调控(GO:0007010)及离子跨膜转运(GO:0034220)。ECM重构与细胞骨架动态变化提示牧区居民患者人群肾小管上皮细胞微结构异常更显著,可能影响尿酸排泄功能。

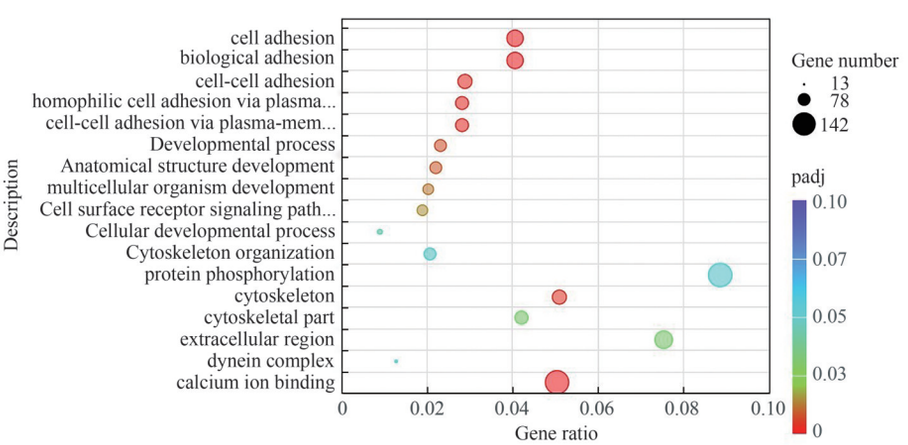
对牧区居民患者人群与健康对照组差异表达基因进行KEGG功能富集分析,结果如图3(a)所示。牧区居民患者人群与健康对照组差异表达基因富集在多个关键通路,包括MAPK信号通路(hsa04010)、PI3K-Akt信号通路(hsa04151)及人乳头瘤病毒感染通路(hsa05165)。PI3K-Akt通路的高激活可能通过促进细胞增殖与凋亡抵抗,加速结石微环境形成。对牧区居民与城镇居民患者差异表达基因进行KEGG功能富集分析,结果如图3(b)所示。显著富集通路为细胞因子-细胞因子受体相互作用、糖尿病并发症中的AGE-RAGE信号及胞葬作用。AGE-RAGE通路的异常激活提示牧区居民患者晚期糖基化终产物(Advanced glycation end products,AGEs)积累更显著,可能与其高蛋白/高嘌呤饮食传统相关,导致氧化应激损伤加剧,从而推动结石微环境的形成。此外,胞葬作用障碍与ECM重构等通路的富集,进一步提示其肾小管上皮屏障功能受损及结晶清除机制缺陷。

通路富集分析凸显了牧区居民患者人群独特的病理生理网络。AGE-RAGE信号通路的异常富集,表明该通路在牧区居民患者人群与城镇居民患者人群中显著激活。牧区居民传统饮食富含牛羊肉及乳制品(高蛋白/高脂肪),经高温烹煮易产生大量AGEs。AGEs与肾小管上皮细胞RAGE受体结合,触发NF-κB介导的级联反应,导致氧化应激损伤加剧,活性氧骤升直接损伤肾小管上皮细胞,

促进炎症介质释放。慢性炎症微环境形成，GO 分析中“免疫应答”显著富集与此呼应，炎症细胞浸润及细胞因子释放（如 IL-6，TNF-α）可改变尿路上皮特性，增强结晶黏附。胞葬作用障碍，该通路富集提示巨噬细胞对凋亡细胞的清除能力受损，凋亡细胞碎片成为结石形成的核心“锚定点”[10-12]。GO 分析显示牧区居民患者人群显著富集于“细胞外基质组织”与“细胞骨架调控”。这反映了持续炎症刺激及氧化损伤导致肾小管基底膜 ECM 成分（如胶原、纤连蛋白）异常沉积与交联。上皮细胞间连接（如紧密连接、黏附连接）稳定性被破坏（与 *CLDN14* 下调协同），细胞极性丧失及转运功能紊乱。细胞骨架重排可能影响肾小管上皮细胞顶膜尿酸盐转运体（如 URAT1，GLUT9）的定位与活性，进一步干扰尿酸排泄稳态[13-14]。



（a）牧区居民患者与对照组差异表达基因GO富集分析



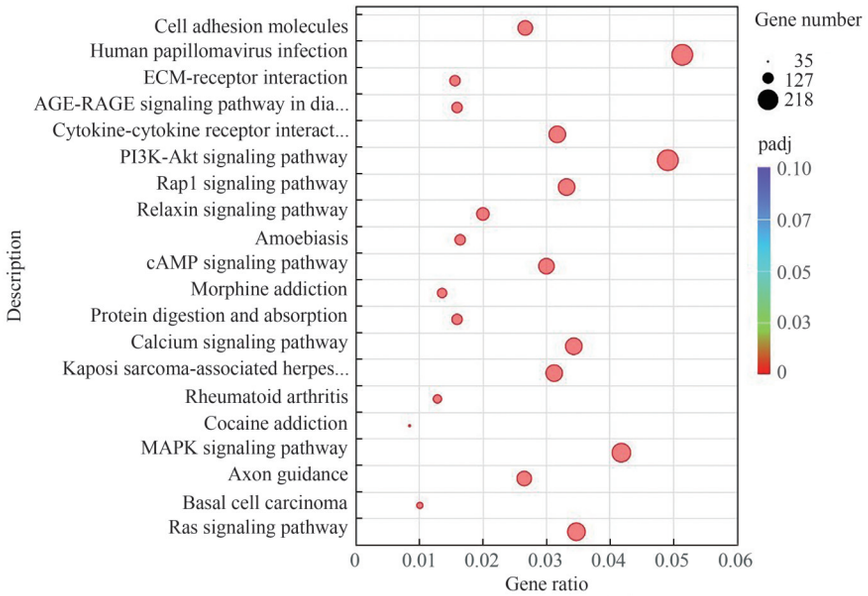
（b）牧区居民患者与城镇居民患者差异表达基因GO富集分析

图 2　GO 通路富集气泡图

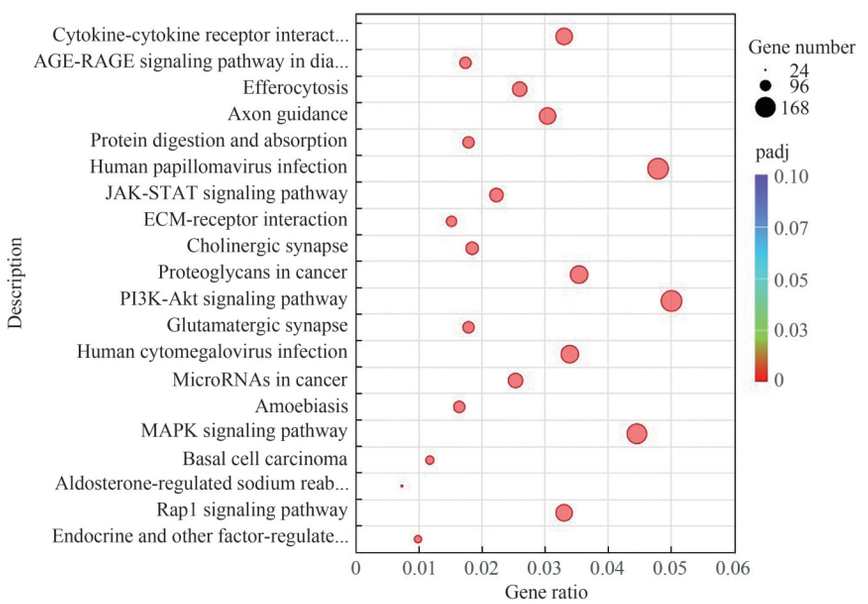
Fig. 2　GO enrichment analysis of differentially expressed genes

2.5　关键基因功能解析

有报道称 *SLC2A9*、*TRPV6* 和 *CLDN14* 等基因与泌尿系结石的形成存在相关性。如图 4（a）所示，与对照组相比 *SLC2A9* 在城镇居民组患者人群中表达显著下调（$\log_2F_C=-9.52$），而牧区居民患者人群与对照组没有显著差异。与对照组相比 *TRPV6* 基因在牧区居民患者人群中高表达（$\log_2F_C=3.65$），而在城镇居民患者人群中表达量没有显著变化。而 *CLDN14* 基因在牧区居民和城镇居民患者人群中均显著下调（$\log_2F_C=-8.67$）。如图 4（b）所示，RT-qPCR 实验进一步验证了上述 *SLC2A9*、*TRPV6* 和 *CLDN14* 基因在所有受试组（牧区居民患者组、城镇居民患者组和对照组）中的表达变化模式，与转录组测序结果高度一致。



(a) 牧区居民患者与对照组差异表达基因KEGG富集分析



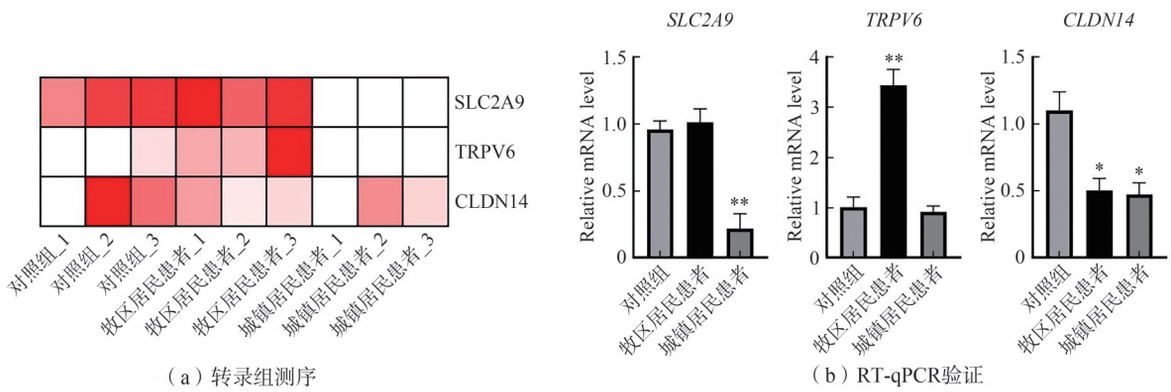
(b) 牧区居民患者与城镇居民患者差异表达基因KEGG富集分析

图3 KEGG通路富集气泡图

Fig. 3 KEGG pathway enrichment analysis of differentially expressed genes

转录组数据揭示这一表型的核心分子驱动因素。*SLC2A9*(GLUT9)编码肾小管上皮顶膜的主要尿酸重吸收转运体,结合既往研究,城镇居民患者人群中可能富集抑制*SLC2A9*表达($\log_2F_C$=−9.52)的调控性遗传变异(如增强子区域的SNP)[15-16]。值得注意的是,本研究发现城镇居民(以汉族为主)尿酸结石患者中*SLC2A9*基因表达显著下调,与多数既往研究报道的*SLC2A9*在高尿酸血症或痛风患者中表达上调或功能增强的结果不一致。这种差异可能是因为疾病阶段与样本类型差异所致。多数研究基于痛风或高尿酸血症患者,而本研究聚焦于已形成尿酸结石的患者群体,其尿酸代谢紊乱可能已进入不同病理阶段,伴随反馈性调控机制激活导致与其他研究的结果不一致。*TRPV6*在牧区居民患者人群特异性高表达($\log_2F_C$=3.65),该基因编码肠道钙吸收关键通道。其上调可能加剧肠道钙吸收,导致尿钙排泄增加。在持续性酸性尿环境下(牧区居民患者人群尿液pH更低),尿酸与钙离子

易形成溶解度极低的尿酸钙混合结晶，显著提升成石风险与结石硬度，这可能是其高复发率的结构基础[8-9]。*CLDN14*的双组下调（$\log_2F_C=-8.67$）表明作为肾小管紧密连接屏障的关键组分，其表达缺失削弱了钙离子的重吸收屏障功能，进一步加剧尿钙排泄。牧区居民患者人群中更显著的尿液理化环境异常（高尿酸、高钙、低pH）与*CLDN14*下调形成“恶性循环”，极大促进了结晶核形成与生长[17-18]。



（a）转录组测序　　（b）RT-qPCR验证

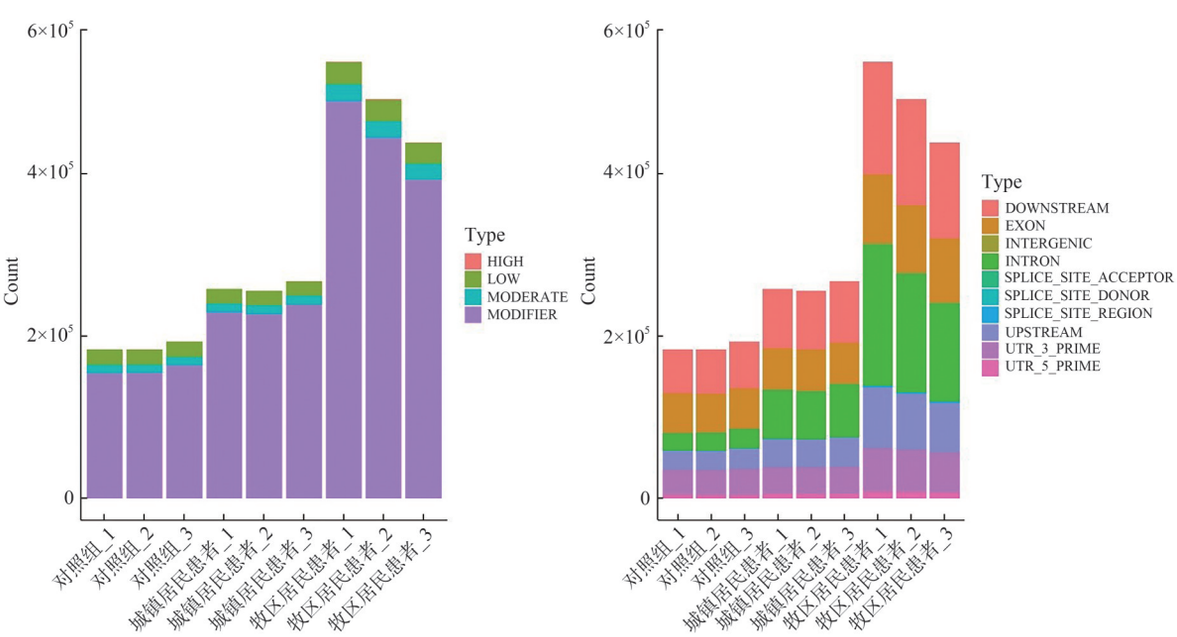
*表示$P<0.05$，**表示$P<0.01$。

图4　泌尿系结石相关基因表达差异分析

Fig. 4　Differential expression analysis of key genes associated with urinary stones

2.6　SNP位点分析

对3组（牧区居民患者组、城镇居民患者组、对照组）转录组数据的SNP位点进行分析。如图5（a）所示，牧区居民患者组的SNP位点总数显著高于城镇居民患者组和对照组。进一步分析SNP位点的功能区域分布发现，牧区居民患者组的SNP显著富集于modifier及moderate效应区域。此外，如图5（b）所示，在downstream sequence、exon sequence和intron sequence区域，牧区居民患者组的SNP密度同样显著高于城镇居民患者组和对照组。



（a）SNP功能区域分布　　（b）SNP突变类型分布

图5　3组样本（牧区居民患者组、城镇居民患者组、对照组）SNP位点特征比较

Fig. 5　Comparative analysis of SNP characteristics across groups (pastoral patients, urban patients, and healthy pastoral controls)

牧区居民患者人群SNP负荷显著增高:SNP总数、功能区域(尤其是exon sequence,intron sequence,downstream sequence)密度及错义突变发生率均显著高于城镇居民患者及对照组。错义突变可能导致关键转运蛋白功能丧失或获得:如*SLC2A9*、*TRPV6*、钙敏感受体等基因的错义变异可能改变其转运活性或调控特性,影响PI3K-Akt、MAPK等富集通路中激酶、衔接蛋白的功能,放大炎症或代谢紊乱信号。牧区居民患者中较高的突变负荷也可能暗示DNA修复相关基因(如XRCC家族)存在功能性SNP,导致基因组稳定性降低,加速获得性体细胞突变积累,促进结石相关克隆演化[19]。富集于downstream sequence及intron sequence区域的SNP可能通过影响转录因子结合、mRNA剪接或稳定性,精细调控*SLC2A9*、*TRPV6*等易感基因的表达水平,最终表现为牧区居民群体中这些基因的显著差异表达。

3 结论

本研究通过外周血转录组分析,揭示了牧区居民尿酸结石高发及易复发的关键分子特征。牧区居民患者特有的"高尿酸、高尿钙、低尿液pH"生化环境,与AGE-RAGE信号通路特异性激活、*TRPV6*基因高表达及*CLDN14*基因低表达等转录组特征密切相关,且该人群表现出更高的遗传变异(SNP)负荷。这些发现表明,牧区居民尿酸结石的高发病率是遗传易感性与传统饮食环境共同作用的结果。本研究从分子层面为牧区居民尿酸结石的精准防治提供了新的靶点与理论依据,例如针对AGE-RAGE通路的干预或对关键基因功能的调控。未来研究可在此基础上进一步开展多组学验证及临床转化探索。

参考文献:

[1] ROMERO V,AKPINAR H,ASSIMOS D G. Kidney stones:A global picture of prevalence,incidence,and associated risk factors[J]. Reviews in Urology,2010,12(2/3):e86-e96.

[2] ZENG G H,MAI Z L,XIA S J,et al. Prevalence of kidney stones in China:An ultrasonography based cross-sectional study[J]. BJU International,2017,120(1):109-116.

[3] NOUVENNE A,MESCHI T,GUERRA A,et al. Dietary treatment of nephrolithiasis[J]. Clinical Cases in Mineral and Bone Metabolism,2008,5(2):135-141.

[4] EDVARDSSON V O,GOLDFARB D S,LIESKE J C,et al. Hereditary causes of kidney stones and chronic kidney disease[J]. Pediatric Nephrology,2013,28(10):1923-1942.

[5] VITART V,RUDAN I,HAYWARD C,et al. *SLC2A9* is a newly identified urate transporter influencing serum urate concentration,urate excretion and gout[J]. Nature Genetics,2008,40(4):437-442.

[6] LEE J J,ALZAMIL J,REHMAN S,et al. Activation of the calcium sensing receptor increases claudin-14 expression via a PLC -p38-Sp1 pathway[J]. FASEB Journal,2021,35(11):e21982.

[7] DE CLERCQ K,VRIENS J. Establishing life is a calcium-dependent TRiP:Transient receptor potential channels in reproduction[J]. Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Cell Research,2018,1865(11):1815-1829.

[8] PENG J B,CHEN X Z,BERGER U V,et al. A rat kidney-specific calcium transporter in the distal nephron[J]. The Journal of Biological Chemistry,2000,275(36):28186-28194.

[9] LIEBEN L,BENN B S,AJIBADE D,et al. *Trpv6* mediates intestinal calcium absorption during calcium restriction and contributes to bone homeostasis[J]. Bone,2010,47(2):301-308.

[10] VLASSARA H,CAI W J,CRANDALL J,et al. Inflammatory mediators are induced by dietary glycotoxins,a major risk factor for diabetic angiopathy[J]. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America,2002,99(24):15596-15601.

[11] CHEN S X,CHEN J X,LI S M,et al. High-fat diet-induced renal proximal tubular inflammatory injury:Emerging risk factor of chronic kidney disease[J]. Frontiers in Physiology,2021,12:786599.

[12] POON I K H,LUCAS C D,ROSSI A G,et al. Apoptotic cell clearance:Basic biology and therapeutic potential[J].

Immunology,2014,14(3):166-180.
[13] MINER J H. The glomerular basement membrane[J]. Experimental Cell Research,2012,318(9):973-978.
[14] ZEISBERG M,NEILSON E G. Biomarkers for epithelial-mesenchymal transitions[J]. The Journal of Clinical Investigation,2009,119(6):1429-1437.
[15] ENOMOTO A,KIMURA H,CHAIROUNGDUA A,et al. Molecular identification of a renal urate anion exchanger that regulates blood urate levels[J]. Nature,2002,417(6887):447-452.
[16] PAVELCOVA K,BOHATA J,PAVLIKOVA M,et al. Evaluation of the influence of genetic variants of *SLC2A9* (GLUT9) and *SLC22A12* (URAT1) on the development of hyperuricemia and gout[J]. Journal of Clinical Medicine,2020,9(8):2510.
[17] GÜNZEL D,YU A S L. Claudins and the modulation of tight junction permeability[J]. Physiological Reviews,2013,93(2):525-569.
[18] THORLEIFSSON G,HOLM H,EDVARDSSON V,et al. Sequence variants in the *CLDN14* gene associate with kidney stones and bone mineral density[J]. Nature Genetics,2009,41(8):926-930.
[19] ADZHUBEI I A,SCHMIDT S,PESHKIN L,et al. A method and server for predicting damaging missense mutations[J]. Nature Methods,2010,7(4):248-249.

（责任编委　哈　达）

Transcriptomic Profiling Reveals Molecular Mechanisms Underlying Uric Acid Nephrolithiasis Susceptibility in the Pastoral Population

SHAREN Gaowa[1],ZHANG Jun[2]
（1. *Department of Ultrasound*, *the Affiliated Hospital of Inner Mongolia Medical University*, *Hohhot* 010110, *China*;
2. *Department of Urology*, *the Affliated Hospital of Inner Mongolia Medical University*, *Hohhot* 010110, *China*）

Abstract: This study employed transcriptome sequencing to investigate the molecular basis of the significantly higher prevalence and recurrence of uric acid nephrolithiasis in the pastoral population compared with urban residents. RNA sequencing was performed on peripheral blood from 120 pastoral patients, 120 urban patients, and 120 healthy pastoral controls. Pastoral patients exhibited higher serum uric acid, lower urine pH, and increased 24-hour urinary uric acid excretion. Transcriptomic analysis revealed distinct molecular features in pastoral residents: specific activation of the AGE-RAGE signaling pathway, linked to their traditional high-protein diet, promoted oxidative stress and a chronic inflammatory microenvironment. Key gene dysregulation included significant upregulation of *TRPV6*, contributing to hypercalciuria and formation of insoluble calcium urate crystals, and downregulation of *CLDN14*, impairing the calcium barrier. Pastoral patients also demonstrated a higher SNP burden, with enrichment of missense mutations in functional regions potentially impacting critical gene regulation. This study systematically identifies unique transcriptomic signatures driving uric acid stone susceptibility in pastoral residents, providing molecular targets for precision prevention and therapy.

Key words: uric acid stones; transcriptomics; pastoral population; single nucleotide polymorphism (SNP)