DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2021.07.006
文章编号：1005-8982（2021）07-0028-07

实验研究·论著

*KCNQ1*基因多态性与高尿酸血症的关联研究*

孙凯琳[1]，王毅鹏[2]
（1.昆明医科大学附属延安医院 内分泌科，云南 昆明 650051；
2.昆明市延安医院 体检中心，云南 昆明 650051）

摘要：目的 探讨*KCNQ1*基因多态性与高尿酸血症发病的关联。**方法** 采用病例-对照研究和SNaPshot测序技术，对120例高尿酸血症患者（高尿酸血症组）和180例健康对照者（对照组）*KCNQ1*基因rs179785、rs2283228及rs2237892位点多态性进行分型，并结合其临床资料、生化指标进行关联分析。**结果** 与对照组比较，高尿酸血症组体重指数（BMI）、收缩压、舒张压、丙氨酸氨基转移酶（ALT）、天门冬氨酸氨基转移酶（AST）、甘油三酯（TG）、尿素、肌酐（Cr）和尿酸（UA）水平较高（$P<0.05$），而高密度脂蛋白（HDL）水平较低（$P<0.05$）；两组的葡萄糖（Glu）、总胆固醇（TC）、低密度脂蛋白（LDL）水平比较，差异无统计学意义（$P>0.05$）。两组rs2283228、rs2237892位点基因型分布频率比较，差异均有统计学意义（$P<0.05$）；与对照组比较，高尿酸血症组rs2283228位点AC基因型比例较高（$P<0.017$），而rs2283228位点CC基因型和rs2237892位点TT基因型比例较低（$P<0.017$）；两组rs179785位点基因型分布及3个位点等位基因频率比较，差异无统计学意义（$P>0.05$）。无论是否调整混杂因素，rs2283228位点AC基因型均会增加高尿酸血症的发病风险，调整后［$\hat{OR}$=4.027（95% CI：1.411，11.492），$P<0.05$］；rs2237892位点CT、TT基因型和T等位基因均会降低其发病风险，调整后［$\hat{OR}$=0.263（95% CI:0.094，0.738），$P<0.05$］、［$\hat{OR}$=0.125（95% CI:0.024，0.647），$P<0.05$］、［$\hat{OR}$=0.309（95% CI：0.147，0.652），$P<0.05$］。而rs179785位点多态性与高尿酸血症的关联无统计学意义（$P>0.05$）。**结论** *KCNQ1*基因rs2283228位点AC基因型可能为高尿酸血症发病的危险因素，rs2237892位点CT、TT基因型和T等位基因可能为其发病的保护因素。

关键词： 高尿酸血症；*KCNQ1*基因；多态性；SNaPshot测序
中图分类号： R589.7　　**文献标识码：** A

Correlation analysis of *KCNQ1* gene polymorphisms and hyperuricemia*

Kai-lin Sun[1], Yi-peng Wang[2]
(1. Department of Endocrinology, Yan'an Affiliated Hospital of Kunming Medical University, Kunming, Yunnan 650051, China; 2. Physical Examination Center, Yan'an Hospital of Kunming City, Kunming, Yunnan 650051, China)

Abstract: Objective To explore the correlation of *KCNQ1* gene polymorphisms and hyperuricemia. **Methods** The case-control study and the SNaPshot sequencing were used to identify *KCNQ1* gene polymorphisms including rs179785, rs2283228, and rs2237892 in one hundred and twenty hyperuricemia patients as well as one hundred and eighty healthy individuals, and the correlation analysis was conducted combined with their clinical data and biochemical indicators. **Results** Compared with the control group, the levels of BMI, systolic blood pressure, diastolic blood pressure, ALT, AST, TG, urea, Cr, and UA were higher in the hyperuricemia group, while the level of

收稿日期：2020-10-15
* 基金项目：云南省卫生和计划生育委员会医学学科带头人培养计划（No：D-2017042）
[通信作者] 王毅鹏，E-mail：wypwyp2008@126.com

HDL was lower ($P < 0.05$). There was no significant difference in Glu, CH and LDL levels between the two groups ($P > 0.05$). The frequencies of genotype distribution in rs2283228 and rs2237892 were significantly different between the two groups ($P < 0.05$). Compared with the control group, the frequency of AC genotype in rs2283228 was higher in the hyperuricemia group, while the frequencies of CC genotype in rs2283228 and TT genotype in rs2237892 were lower ($P < 0.017$). There was no significant difference in the frequencies of rs179785 genotypes and these three loci alleles between the two groups (P > 0.05). Whether the confounding factors were adjusted or not, the AC genotype in rs2283228 would increase the risk for hyperuricemia, the adjusted [$\hat{OR}$ = 4.027 (95% CI: 1.411, 11.492), P <0.05]; The CT, TT genotypes and the T allele in rs2237892 would reduce its risk, the adjusted [$\hat{OR}$ = 0.263 (95% CI: 0.094, 0.738), $P < 0.05$], [$\hat{OR}$ = 0.125 (95% CI: 0.024, 0.647), $P < 0.05$] and [$\hat{OR}$ = 0.309 (95% CI: 0.147, 0.652), P <0.05], respectively. There was no significant difference in the correlation of rs179785 polymorphisms and hyperuricemia ($P > 0.05$). **Conclusions** The AC genotype in rs2283228 of KCNQ1 may be a risk factor for hyperuricemia, while the CT, TT genotypes and the T allele in rs2237892 of KCNQ1 may be protective factors for hyperuricemia.

Keywords: hyperuricemia; *KCNQ1* gene; polymorphism; SNaPshot sequencing

高尿酸血症不仅是痛风、高血压和心血管疾病发生发展的独立危险因素[1]，而且与代谢综合征密切相关。由于人们生活方式及饮食结构的转变，高尿酸血症已成为一种常见的高发疾病，在我国发病率为13.3%[2]，同时我国人群高尿酸血症遗传也呈现出独有特点。*KCNQ1*为糖尿病重要的易感基因，亦有学者发现*KCNQ1*与我国汉族人群痛风相关[3]。*KCNQ1*与高尿酸血症间的关联研究甚少。为此，本研究采用SNaPshot测序技术对*KCNQ1*基因多态性位点进行分型检测，进一步探讨其与高尿酸血症的关联及影响机制。

1　资料与方法

1.1　研究对象

选取2019年3月—7月在昆明市延安医院体检发现的高尿酸血症患者120例（高尿酸血症组），诊断参照该院检验科标准：空腹血尿酸男性≥428 μmol/L、女性≥357 μmol/L。排除明确诊断的痛风、高血压、糖尿病、高脂血症、感染、严重肝肾功能不全、恶性肿瘤及其他系统疾病。选取180例同期健康体检者为对照组，排除标准同前。所有个体间无血缘关系，所有研究对象签署知情同意书。

1.2　主要仪器及试剂

全自动生化分析仪（日本东芝公司），PCR仪、紫外凝胶成像系统（美国Bio-Rad公司），电泳仪（北京六一仪器厂），3730XL基因测序仪（美国Applied Biosystems公司），血液基因组柱式小量提取试剂盒（北京康为世纪生物科技有限公司），引物及金牌Mix（昆明擎科生物科技有限公司），SNaPshot试剂盒（美国Applied Biosystems公司）。

1.3　基线资料收集

测量所有研究对象的身高、体重、血压，并计算体重指数（BMI）。空腹状态下采集其外周静脉血10 ml，置EDTA抗凝管和生化管各5 ml。取400 μl EDTA抗凝血以提取DNA；生化管4 000 r/min离心5 min后，取上清液，用全自动生化分析仪检测丙氨酸氨基转移酶（ALT）、天门冬氨酸氨基转移酶（AST）、葡萄糖（Glu）、甘油三酯（TG）、总胆固醇（TC）、高密度脂蛋白（HDL）、低密度脂蛋白（LDL）、尿素、肌酐（Cr）及尿酸（UA）水平。

1.4　DNA提取及扩增

使用血液基因组柱式小量提取试剂盒提取外周血基因组DNA，-20℃保存。根据GenBank网站查找的*KCNQ1*基因序列设计并合成引物。*KCNQ1*基因rs179785位点引物序列，正向：5′-GACCTATCCAGAAACAACGGCT-3′，反向：5′-GCTGAGAAAAGACCCGCTTCA-3′；rs2283228位点引物序列，正向：5′-CAGGGACTAGCACCCAAGAAG-3′，反向：5′-GGTTGGGAACTGCCTCATTCT-3′；rs2237892位点引物序列，正向：5′-GGTCCTCAGAAAGTGCCAAG-3′，反向：5′-GGTAGGGAACAACTGGAGACAG-3′。扩增体系：DNA模板1 μl、正反向引物（10 μmol/L）各2 μl、金牌Mix 45 μl；扩增条件：98℃预变性2 min，98℃变性10 s，60℃退火15 s，72℃延伸15 s，共35个循环，72℃终末延伸5 min。PCR产物经1.2%琼脂糖凝胶、100 V电压下电泳30 min后，用紫外凝胶成

像系统观察并拍照，将条带清晰的PCR产物送至昆明擎科生物科技有限公司进行SNaPshot分型检测。

1.5 SNaPshot分型

磁吸法纯化PCR产物，进行单链延伸。rs179785位点延伸引物为5'-TTTTTTTTTTTTTTTTTTTTTCCATTAGCTCCTCCACGCC-3'；rs2283228位点引物序列为5'-TTTTTTTTTTTTTTTTTTTTTGTTTACCCATCACGTTTAACCAG-3'；rs2237892位点延伸引物为5'-TTTTTTTTTTTTTTTTTTTTTTTTTTTTTTGTCACAGGACTTTGCCACC-3'。反应体系：纯化后DNA模板1 μl，单链引物2 μl，ABI Snapshot multiplex Mix 2 μl；反应条件：96℃变性10 s，50℃退火5 s，60℃延伸30 s，共25个循环。取1 μl延伸产物与10 μl已加入120 LIZ的甲酰胺（HIDI）混板，95℃变性5 min，置入-20℃冷冻2～3 min后上机，用Genemapper 4.0软件分析结果。

1.6 统计学方法

数据分析采用SPSS 21.0统计软件。计量资料以均数±标准差（$\bar{x}\pm s$）表示，比较采用t检验；计数资料以构成比（%）表示，比较采用χ^2检验，进一步两两比较采用χ^2分割法，检验水准为$P<0.017$。采用Logistic回归模型分析各位点多态性与高尿酸血症的关联，结果用风险比（$\hat{OR}$）和95% CI表示。$P<0.05$为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组基线资料比较

两组性别均按男女比3∶1匹配，两组年龄比较，差异无统计学意义（$P>0.05$），具有可比性。两组的BMI、收缩压、舒张压、ALT、AST、TG、HDL、尿素、Cr和UA水平比较，差异有统计学意义（$P<0.05$），高尿酸血症组的BMI、收缩压、舒张压、ALT、AST、TG、尿素、Cr和UA水平均高于对照组，HDL水平低于对照组（$P<0.05$）。两组的Glu、TC、LDL比较，差异无统计学意义（$P>0.05$）。见表1。

表 1 两组基线指标的比较

组别	n	男/女/例	年龄/（岁，$\bar{x}\pm s$）	BMI/（kg/m²，$\bar{x}\pm s$）	收缩压/（mmHg，$\bar{x}\pm s$）	舒张压/（mmHg，$\bar{x}\pm s$）	ALT/（u/L，$\bar{x}\pm s$）	AST/（u/L，$\bar{x}\pm s$）	Glu/（mmol/L，$\bar{x}\pm s$）
高尿酸血症组	120	90/30	41.95 ± 14.57	23.99 ± 3.21†	119.67 ± 15.58†	75.23 ± 9.85†	25.63 ± 15.65†	22.50 ± 13.65†	4.84 ± 0.47
对照组	180	135/45	43.08 ± 12.58	22.01 ± 2.66	114.76 ± 11.67	72.76 ± 7.98	20.13 ± 8.10	19.58 ± 4.67	4.77 ± 0.43
χ^2/ t值		0.000	0.717	−5.602	−2.945	−2.299	−3.545	−2.258	−1.225
P值		1.000	0.474	0.000	0.004	0.022	0.001	0.026	0.221

组别	TG/（mmol/L，$\bar{x}\pm s$）	TC/（mmol/L，$\bar{x}\pm s$）	HDL/（mmol/L，$\bar{x}\pm s$）	LDL/（mmol/L，$\bar{x}\pm s$）	尿素/（mmol/L，$\bar{x}\pm s$）	Cr/（μmol/L，$\bar{x}\pm s$）	UA/（μmol/L，$\bar{x}\pm s$）
高尿酸血症组	1.21 ± 0.30†	4.25 ± 0.52	1.27 ± 0.28†	2.55 ± 0.39	5.45 ± 1.27†	73.14 ± 15.94†	461.29 ± 61.46†
对照组	1.07 ± 0.31	4.24 ± 0.50	1.35 ± 0.27	2.49 ± 0.42	4.87 ± 1.08	67.95 ± 13.84	322.32 ± 61.67
t值	−3.975	−0.218	2.597	−1.333	−4.262	−2.994	−17.770
P值	0.000	0.828	0.010	0.184	0.000	0.003	0.000

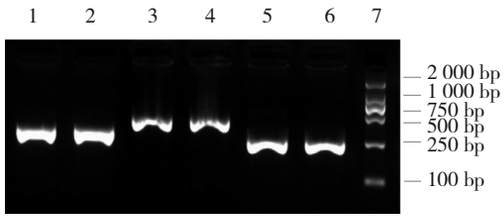
注：†与对照组比较，$P<0.05$。

2.2 电泳及SNaPshot分型结果

*KCNQ1*基因3个多态性位点扩增条带见图1。经SNaPshot测序发现，rs179785位点含AA、AG、GG 3种基因型；rs2283228位点含AA、AC、CC 3种基因型；rs2237892位点含CC、CT、TT 3种基因型。见图2。

2.3 两组基因型和等位基因频率分布

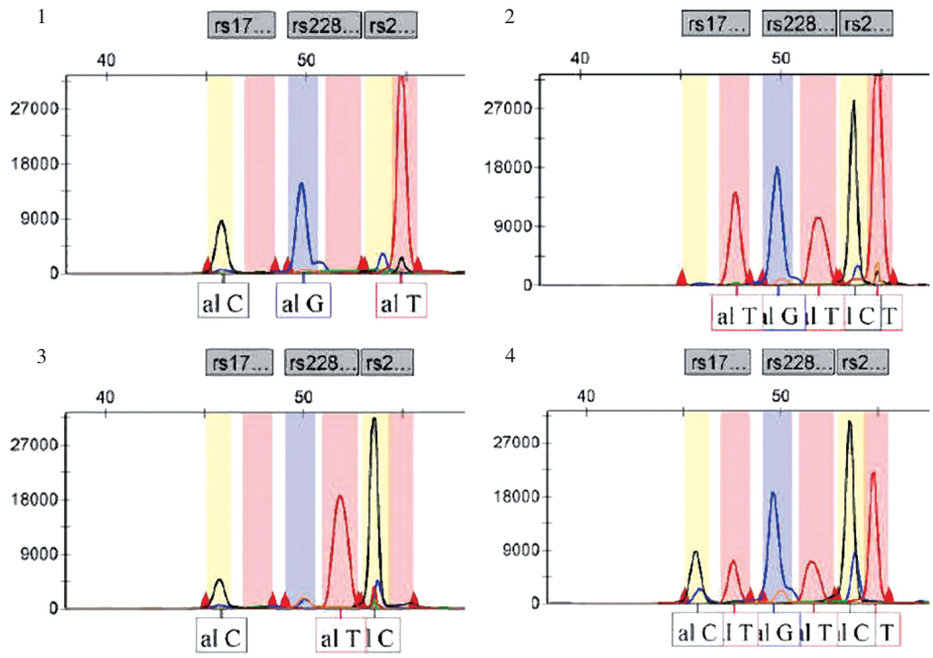
两组*KCNQ1*基因型分布符合Hardy-Weinberg平衡（rs179785位点：$\chi^2=0.048$，$P=0.827$；rs2283228位点：$\chi^2=0.053$，$P=0.817$；rs2237892位点：$\chi^2=0.364$，$P=0.546$），表明样本代表性较好。两组rs2283228、rs2237892位点基因型分布频率比较，差异有统计学



1、2：rs179785（303 bp）；3、4：rs2283228（378 bp）；5、6：rs2237892（226 bp）；7：DNA Marker。

图1　*KCNQ1*基因电泳图

意义（P<0.05）。对于rs2283228位点，高尿酸血症组AC基因型比例高于对照组，CC基因型比例低于对照组（P<0.017）。对于rs2237892位点，高尿酸血症组TT基因型比例低于对照组（P<0.017）。两组rs179785位点基因型分布及以上3个位点等位基因频率比较，差异无统计学意义（P>0.05）。见表2～4。



1～4：4个研究对象的*KCNQ1*基因分型图谱，从左至右依次为rs179785、rs2283228、rs2237892位点峰图。其中rs179785和rs2283228延伸的是互补链，结果为其互补碱基。

图2　*KCNQ1*基因SNaPshot分型图谱

表2　*KCNQ1* rs2283228位点基因型分布及等位基因频率的比较　例（%）

组别	n	AA	AC	CC	A	C
高尿酸血症组	120	43（35.8）	68（56.7）†	9（7.5）†	154（64.2）	86（35.8）
对照组	180	72（40.0）	75（41.7）	33（18.3）	219（60.8）	141（39.2）
χ^2值			9.760		0.680	
P值			0.008		0.409	

注：†与对照组比较，P<0.017。

表3　*KCNQ1* rs2237892基因型分布及等位基因频率的比较　例（%）

组别	n	CC	CT	TT	C	T
高尿酸血症组	120	55（45.8）	59（49.2）	6（5.0）†	169（70.4）	71（29.6）
对照组	180	74（41.1）	80（44.4）	26（14.5）	228（63.3）	132（36.7）
χ^2值			6.471		3.227	
P值			0.034		0.072	

注：†与对照组比较，P<0.017。

表 4 *KCNQ1* rs179785 位点基因型分布及等位基因频率的比较 例(%)

组别	*n*	GG	GA	AA	G	A
高尿酸血症组	120	32(26.7)	55(45.8)	33(27.5)	119(49.6)	121(50.4)
对照组	180	48(26.7)	93(51.7)	39(21.6)	189(52.5)	171(47.5)
χ^2值			1.517		0.490	
*P*值			0.468		0.484	

2.4 *KCNQ1*基因多态性与高尿酸血症的关联分析

以是否发生高尿酸血症为因变量，本研究 *KCNQ1* 基因 3 个位点各基因型及等位基因为协变量纳入 Logistic 回归模型，发现无论是否调整性别、年龄、BMI 等混杂因素，rs2283228 位点 AC 基因型均会增加高尿酸血症的发病风险，调整后[$\hat{OR}$=4.027(95% CI：1.411，11.492)](见表 5)；rs2237892 位点 CT、TT 基因型及 T 等位基因均会降低高尿酸血症的发病风险，调整后[$\hat{OR}$=0.263 (95% CI：0.094，0.738)]、[$\hat{OR}$=0.125(95% CI：0.024，0.647)]和[$\hat{OR}$=0.309(95% CI：0.147，0.652)](见表 6)。以上关联差异均有统计学意义(P<0.05)。rs179785 位点多态性与高尿酸血症的关联无统计学意义(P>0.05)(见表 7)。

表 5 rs2283228 位点多态性与高尿酸血症发病的关联

基因型/等位基因	粗$\hat{OR}$	95% CI		*P*值	调整$\hat{OR}$	95% CI		*P*值
		下限	上限			下限	上限	
AA	1.000	–	–	–	1.000	–	–	–
AC	3.087†	1.264	7.536	0.013	4.027†	1.411	11.492	0.009
CC	1.267	0.331	4.854	0.730	2.167	0.499	9.413	0.302
A	1.000	–	–	–	1.000	–	–	–
C	1.487	0.790	2.799	0.218	1.932	0.950	3.927	0.069

注：†与 AA 基因型比较，P<0.05。

表 6 rs2237892 位点多态性与高尿酸血症发病的关联

基因型/等位基因	粗$\hat{OR}$	95% CI		*P*值	调整$\hat{OR}$	95% CI		*P*值
		下限	上限			下限	上限	
CC	1.000	–	–	–	1.000	–	–	–
CT	0.415①	0.173	0.997	0.049	0.263①	0.094	0.738	0.011
TT	0.274	0.061	1.223	0.090	0.125①	0.024	0.647	0.013
C	1.000	–	–	–	1.000	–	–	–
T	0.488②	0.254	0.940	0.032	0.309②	0.147	0.652	0.002

注：①与 CC 基因型比较，P<0.05；②与 C 等位基因比较，P<0.05。

表 7 rs179785 位点多态性与高尿酸血症发病的关联

基因型/等位基因	粗$\hat{OR}$	95% CI		*P*值	调整$\hat{OR}$	95% CI		*P*值
		下限	上限			下限	上限	
GG	1.000	–	–		1.000	–	–	–
GA	0.865	0.487	1.538	0.621	0.909	0.457	1.809	0.786
AA	1.318	0.679	2.557	0.415	1.818	0.828	3.991	0.136
G	1.000	–	–	–	1.000	–	–	–
A	1.216	0.866	1.708	0.259	1.468	0.985	2.186	0.059

3　讨论

高尿酸血症是由遗传、环境因素共同作用引起的尿酸生成、重吸收增多或排泄减少，最终导致尿酸水平升高的现象，具有潜在的心脏代谢病发生风险。KUWABARA 等[4]研究表明，无症状高尿酸血症患者发展为肥胖、高血压、血脂异常和慢性肾病的风险分别为正常人的 3.2 倍、2.7 倍、1.6 倍和 2.0 倍。本研究发现，高尿酸血症组 BMI、收缩压、舒张压、ALT、AST、TG、尿素和 Cr 水平均高于对照组，而 HDL 水平低于对照组，提示高尿酸血症患者具有一定程度的肥胖、高血压、血脂异常及肝肾功能受损倾向。

遗传因素是高尿酸血症发病的主要因素，但目前通过全基因组关联分析（genome-wide association study, GWAS）确定的高尿酸血症及痛风易感基因仅能解释 5% ~ 6% 的血清尿酸盐浓度变异[5]，提示更多位点有待发现。作为 GWAS 新发现的痛风易感基因，*KCNQ1* 位于人类染色体 11p15.5，长约 400 kb，由 17 个外显子构成。其编码的 KvLQT1 主要在心肌内表达，内耳、胃肠道、胰腺、肝肾和脂肪组织也有少量表达，对心脏动作电位的复极和上皮组织水-盐代谢均发挥关键作用[6]。*KCNQ1* 基因突变将导致心脏缓慢激活 K^+ 通道的功能丧失，引起长 Q-T 间期综合征。大量研究表明，*KCNQ1* 基因内含子 15 处的 rs2283228、rs2237892 位点可影响不同地域人群对糖尿病的易感性：UNOKI 等[7]发现 rs2283228 与日本、丹麦人群糖尿病的发病相关；YASUDA 等[8]则发现 rs2237892 是日本人糖尿病的最强关联位点；SAIF-ALI 等[9]也发现 rs2283228（A）和 rs2237892（C）是马来西亚人群糖尿病的风险等位基因；而 WANG 等[10]通过 Meta 分析发现 rs2237892 每携带一个 C 等位基因，东亚人糖尿病的发病率将增加 31.8%；CHEN 等[11]还发现 rs2283228 位点 CC 基因型和 rs2237892 位点 TT 基因型与我国东部地区人群 TG 水平升高相关；然而 LIU 等[12]并未发现 rs2237892 与我国北方女性代谢综合征存在关联。上述研究提示 rs2283228、rs2237892 位点多态性对糖脂代谢的影响具有种群特异性。

本研究发现，rs2283228、rs2237892 位点多态性同样影响高尿酸血症的易感性。其中高尿酸血症组 rs2283228 位点 AC 基因型比例高于对照组（56.7% VS 41.7%），而 CC 基因型比例低于对照组（7.5% VS 18.3%）。Logistic 回归调整混杂因素后发现，该位点携带 AC 基因型的人群发生高尿酸血症的风险为 AA 基因型的 4.027 倍，其关联具有统计学意义。上述结果提示 rs2283228 位点 AC 基因型可能为高尿酸血症发病的危险因素。本研究还发现高尿酸血症组 rs2237892 位点 TT 基因型比例低于对照组（5.0% VS 14.4%）。Logistic 回归调整混杂因素后发现，该位点携带 CT、TT 基因型发生高尿酸血症的风险分别为 CC 基因型的 0.263 倍和 0.125 倍，而携带 T 等位基因发生高尿酸血症的风险为 C 等位基因的 0.309 倍，其关联均有统计学意义。上述结果提示，rs2237892 位点 CT、TT 基因型和 T 等位基因可能为高尿酸血症发病的保护因素。既往研究表明，*KCNQ1* 在维持细胞体积稳态中起到关键作用，其在胞内外电化学梯度的驱动下，可促进 K^+ 外流从而激活 K^+ 通道[13]。胞内 K^+ 丢失的同时亦伴有 Cl^- 和水分的丢失，引起近端小管上皮细胞体积减少甚至凋亡[14]，最终导致尿酸排泄障碍。因此，本研究推测 rs2283228、rs2237892 位点影响高尿酸血症发病的机制可能与 K^+ 通道激活诱导的细胞凋亡有关。

rs179785 是近年来鉴定的痛风相关新位点，但本研究尚未发现该位点多态性与高尿酸血症的关联有统计学意义，提示其可能与高尿酸血症的发病无关。LI 等[3]、王静[15]在我国山东省人群中仅发现 rs179785 等位基因频率在痛风和高尿酸血症患者间存在显著差异，亦未发现该位点与高尿酸血症相关，故推测 rs179785 位点可能通过高尿酸血症以外的机制影响痛风的发生。

本研究所探讨的 3 个 *KCNQ1* 基因位点，既往未见其与高尿酸血症关联的报道，因此具有一定创新性。本研究采用的 SNaPshot 测序技术可一次性对多个位点进行基因分型，具有经济、准确、高效的优点。本研究提示 *KCNQ1* 基因 rs2283228 位点 AC 基因型可能为高尿酸血症发病的危险因素，而 rs2237892 位点 CT、TT 基因型和 T 等位基因可能为高尿酸血症发病的保护因素。将来需进一步扩大样本量和进行不同地域的研究，以期为高尿酸血症及痛风的早期筛查和药物研发提供新靶点及其理论依据。

参 考 文 献 :

[1] 万强, 高艳霞, 吴燕升, 等. 高尿酸血症与心血管疾病关系的研究进展[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2018, 16(1): 54-56.

[2] LIU R, HAN C, WU D, et al. Prevalence of hyperuricemia and gout in mainland china from 2000 to 2014: a systematic review and meta-analysis[J]. Biomed Res Int, 2015, 2015: 1-12.

[3] LI C G, LI Z Q, LIU S G, et al. Genome-wide association analysis identifies three new risk loci for gout arthritis in Han Chinese[J]. Nat Commun, 2015, 6: 7041-7047.

[4] KUWABARA M, NIWA K, HISATOME I, et al. Asymptomatic hyperuricemia without comorbidities predicts cardiometabolic diseases: five-year japanese cohort study[J]. Hypertension, 2017, 69(6): 1036-1044.

[5] KOTTGEN A, ALBRECHT E, TEUMER A, et al. Genome-wide association analyses identify 18 new loci associated with serum urate concentrations[J]. Nat Genet, 2013, 45(2): 145-154.

[6] LI Q, TANG T T, JIANG F, et al. Polymorphisms of the *KCNQ1* gene are associated with the therapeutic responses of sulfonylureas in Chinese patients with type 2 diabetes[J]. Acta Pharmacol Sin, 2017, 38(1): 80-89.

[7] UNOKI H, TAKAHASHI A, KAWAGUCHI T, et al. SNPs in *KCNQ1* are associated with susceptibility to type 2 diabetes in East Asian and European populations[J]. Nat Genet, 2008, 40(9): 1098-1102.

[8] YASUDA K, MIYAKE K, HORIKAWA Y, et al. Variants in *KCNQ1* are associated with susceptibility to type 2 diabetes mellitus[J]. Nat Genet, 2008, 40(9): 1092-1097.

[9] SAIF-ALI R, MUNIANDY S, AL-HAMODI Z, et al. *KCNQ1* variants associate with type 2 diabetes in malaysian malay subjects[J]. Ann Acad Med Singapore, 2011, 40(11): 488-492.

[10] WANG H , MIAO K, ZHAO J Z, et al. Common variants in *KCNQ1* confer increased risk of type 2 diabetes and contribute to the diabetic epidemic in East Asians: a replication and meta-analysis[J]. Ann Hum Genet, 2013, 77(5): 380-391.

[11] CHEN Z, YIN Q Z, MA G S, et al. *KCNQ1* gene polymorphisms are associated with lipid parameters in a Chinese Han population[J]. Cardiovasc Diabetol, 2010, 9: 35-39.

[12] LIU Y F, WANG C X, CHEN Y F, et al. A variant in *KCNQ1* gene predicts metabolic syndrome among northern urban Han Chinese women[J]. BMC Med Genet, 2018, 19(1): 153-160.

[13] ZHENG W, VERLANDER J W, LYNCH I J, et al. Cellular distribution of the potassium channel *KCNQ1* in normal mouse kidney[J]. Am J Physiol Renal Physiol, 2007, 292(1): 456-466.

[14] DURANTON C, RUBERA I, L'HOSTE S, et al. KCNQ1 K^+ channels are involved in lipopolysaccharide-induced apoptosis of distal kidney cells[J]. Cell Physiol Biochem, 2010, 25(4/5): 367-378.

[15] 王静. 原发性痛风易感基因*KCNQ1*基因的单核苷酸多态性对基因表达及单核细胞功能影响的研究[D]. 青岛: 青岛大学, 2017: 26-35.

（张蕾 编辑）

本文引用格式：孙凯琳, 王毅鹏. *KCNQ1*基因多态性与高尿酸血症的关联研究[J]. 中国现代医学杂志, 2021, 31(7): 28-34.

Cite this article as: SUN K L, WANG Y P. Correlation analysis of *KCNQ1* gene polymorphisms and hyperuricemia[J]. China Journal of Modern Medicine, 2021, 31(7): 28-34.