

ABCG2 基因 rs2231142 位点基因多态性与东亚人群痛风相关性研究的 Meta 分析

吴蕾 何耀 张迪

【摘要】 目的 采用 Meta 分析的方法对东亚人群 ABCG2 基因 rs2231142 位点多态性与痛风相关性研究进行分析。方法 截至 2014 年 12 月,计算机检索英文数据库(PubMed、EMbase)及中文数据库[中国知网(CNKI)、维普期刊资源整合服务平台(VIP)和万方数据知识服务平台(Wanfang)、中国生物医学文献服务系统(SinoMed)]中 rs2231142 位点基因多态性与痛风相关性研究。采用 Stata 12.0 软件进行 Meta 分析。结果 最终纳入 9 篇文献。Meta 分析显示,rs2231142 位点基因多态性在等位基因、杂合子和纯合子比较模型下均与痛风患病风险增加相关,合并 OR 值(95%CI)分别为 2.04(1.82~2.28)、1.97(1.57~2.48)和 3.71(3.07~4.47)。按性别和地区进行亚组分析后,异质性有一定减少。结论 rs2231142 位点基因多态性与东亚人群痛风相关,A 等位基因是东亚人群发生痛风的危险基因。

【关键词】 rs2231142 位点; 基因多态性; 痛风; 东亚人群; Meta 分析

Meta-analysis on relationship between single nucleotide polymorphism of rs2231142 in ABCG2 gene and gout in East Asian population Wu Lei^{1,2}, He Yao^{1,2,3}, Zhang Di^{1,2}. 1 Department of Epidemiology, Institute of Geriatrics, 2 Beijing Key Laboratory of Research on Aging and Related Diseases, 3 State Key Laboratory of Kidney Disease, General Hospital of Chinese People's Liberation Army, Beijing 100853, China

Corresponding author: He Yao, Email: yhe301@sina.com

This work was supported by grants from the National Natural Science Foundation of China (No. 81072355), Beijing Municipal Science and Technology Commission (No. D121100004912003) and Ministry of Science and Technology of China (No. 2013CB530800).

【Abstract】 Objective To systematically evaluate the association between single nucleotide polymorphism of rs2231142 genetic susceptibility and gout in East Asian population. **Methods** The literature retrieval was conducted by using English databases (Medline, EMbase), Chinese databases (CNKI, Vip, Wanfang, SinaMed) and others to collect the published papers on the association between single nucleotide polymorphism of rs2231142 genetic susceptibility and gout by the end of December 2014. Meta-analysis was performed with software Stata 12.0. **Results** Nine studies were included. There were significant associations between increased risk of gout and single nucleotide polymorphism of rs2231142, the combined OR was 2.04 (95% CI: 1.82-2.28) for A allele and C allele, 1.97 (95% CI: 1.57-2.48) for CA and CC, 3.71 (95% CI: 3.07-4.47) for AA and CC. Sex and region specific subgroup analysis showed less heterogeneity. **Conclusion** There is significant association between gout and single nucleotide polymorphism of rs2231142 in East Asian population, and A allele is a high risk gene for gout.

【Key words】 rs2231142; Single nucleotide polymorphism; Gout; East Asian population; Meta-analysis

20 世纪 80 年代以来,我国痛风患病率逐年上

升^[1]。除了饮食、生活习惯等因素外^[2],近年来的研究均认为遗传因素与痛风的发病密切相关。国外已在不同种族的人群中对痛风进行了一系列的全基因组关联分析(GWAS)^[3-4]及相关的 Meta 分析^[5-6],已证实 3-磷酸腺苷-结合转运蛋白 G-超家族成员-2 (ABCG2) 基因与痛风的发病存在显著相关性。ABCG2 基因定位于 4q22 区,其相关性最显著的单核苷酸多态性(SNP)位点为 rs2231142(A/C)。痛风发

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2015.11.022

基金项目:国家自然科学基金(81072355);北京市科委项目(D121100004912003);科技部“973”项目(2013CB530800)

作者单位:100853 北京,解放军总医院老年医学研究所流行病学教研室(吴蕾、何耀、张迪),衰老与相关疾病研究北京市重点实验室(吴蕾、何耀、张迪),肾脏疾病国家重点实验室(何耀)

通信作者:何耀, Email: yhe301@sina.com

病具有明显的遗传特异性,不同地域人群遗传易感性不同。本研究拟对东亚人群 *ABCG2* 基因 rs2231142 位点多态性与痛风相关性研究进行 Meta 分析,为东亚地区人群痛风的发病机制研究提供线索。

资料与方法

1. 检索策略:计算机检索英文数据库(PubMed、EMbase)及中文数据库[中国知网(CNKI)、维普期刊资源整合服务平台(VIP)和万方数据知识服务平台(Wanfang)、中国生物医学文献服务系统(SinoMed)]。检索时间截至2014年12月。英文检索词:“gout” OR “hyperuricemia”、“rs2231142” OR “*Q41K*” OR “*ABCG2*”、“polymorphism” OR “polymorphisms”、“Chinese”、“Asian”等。中文检索词:“痛风或高尿酸血症”、“rs2231142 或 *Q41K* 或 *ABCG2*”、“多态性”、“中国人”、“亚洲”等。同时手工检索未发表文献。

2. 文献纳入和排除标准:纳入标准:①人群研究或病例对照研究;②研究对象为东亚人群;③痛风诊断符合诊断标准^[7-8];④重复报道数据选取样本量较大的研究;⑤文献用中文或英文撰写;⑥能够提供各个基因型在病例组和对照组中的频数分布。排除标准:①未设立对照组;②不能提供完整数据;③综述、评论、会议摘要或讲座。

3. 文献筛选和信息提取:阅读标题和摘要依据纳入排除标准进行初步筛选,排除不符合要求的文献后,对入选文献通读全文后进行再次筛选。对纳入文献使用自拟提取表提取资料,提取信息包括文献特征(研究时间、发表年份、研究对象的性别、年龄和研究地区等)以及病例组与对照组的例数等。整个过程使用 Excel 软件进行,由两位评价者独立完成,不一致处由第三位评价者一致讨论决定。

4. 文献质量评价:本研究参考以往发表的相关文献、Cochrane 手册及加强性报告遗传关联性研究(STREGA)报告规范,对已有的质量评价表进行修订,自拟文献质量评价表,对纳入研究进行质量评分^[9-11]。评价内容:样本量是否充足($>300=2$, $200\sim300=1$, $<200=0$)、痛风诊断标准清楚(国际通用诊断标准 $=2$,提及诊断但未具体描述 $=1$,未提及 $=0$)、对照组与病例组匹配情况(是 $=1$,否 $=0$)、对照组基因型分布符合 H-W 遗传平衡定律(是 $=1$,否 $=0$)、基因检测方法合理(是 $=1$,否 $=0$)、对照组来源(人群或社区 $=3$,医院健康对照 $=2$,健康志愿

者 $=1$,未描述 $=0$)共6个方面。满分为10分。

5. 统计学分析:数据分析采用 Stata 12.0 软件。应用 χ^2 检验对所纳入研究进行异质性检验,同时计算 I^2 统计量, $P\leq 0.1$ 为存在异质性。当 $P>0.1$ 时采用固定效应模型进行合并, $P\leq 0.1$ 时采用随机效应模型。假定 A 等位基因为危险基因,分别计算在等位基因遗传模型(A vs. C)、杂合子比较模型(CA vs. CC)和纯合子比较模型(AA vs. CC)3种基因分型下的合并比值比 OR 值及其 95% CI。并按性别、地区进行亚组分析。使用在线工具验证对照组基因频率分布是否符合 H-W 遗传平衡定律。并逐一剔除每一项研究进行敏感性分析。采用漏斗图观察发表偏倚,并用 Begg's 检验和 Egger's 检验评价漏斗图的对称性, $P>0.1$ 时可判断漏斗图对称,无明显发表偏倚。

结果

1. 纳入文献概况:共检索到2014年12月以前发表的相关文献72篇,经剔除重复文献,获得文献43篇。经过阅读题目和摘要,初步选出24篇。通过阅读全文,未提供基因频率文献8篇,非中英文撰写文献3篇,会议摘要1篇,数据重复2篇,研究病种为高尿酸血症1篇。排除上述不符合纳入标准的文献,最终纳入9篇文献^[12-20](图1)。9篇文献发表时间为2009—2014年。2篇文献为日本人群研究^[19-20],其余均为病例对照研究。2篇文献的病种为痛风和高尿酸血症^[19-20],其余文献的病种均为痛风。2篇文献的研究对象为女性^[12,14],3篇为男性^[15,17,20],2篇文献的研究对象95%以上为男性^[13,16],亚组分析时将作为男性进行分析;除1篇文献未报道不同性别的基因分布例数外^[18],其余文献将提取不同性别的基因分布例数进行亚组分析。1篇文献的研究对象为中国台湾省汉族和中国台湾省原住居民^[18],2篇文献研究对象为日本人^[19-20],其余为中国人。亚组分析时将按照地区分为中国南方、中国北方和日本人。入选文献基本特征和涉及的多态性位点的基因型分布情况见表1,2。

2. 纳入文献质量:所纳入文献的样本量均 >200 例,均采用国际通用诊断标准,2篇文献采用性别和年龄匹配对照^[13,16],除2篇文献未提及对照组基因分布是否符合 H-W 遗传平衡定律外^[15,20],其他均符合。验证后发现,只有1篇文献的对照组基因分布不符合 H-W 遗传平衡定律(表2)^[20]。所有纳入文献的基因检测方法均为 PCR 技术。除2篇研究的对照来源

表1 纳入文献基本特征

第一作者(发表年份)	研究地区	男性所占比例(%)		年龄构成(岁)		对照组	设计类型
		病例	对照	病例	对照		
王琼(2014) ^[12]	中国青岛	0	0	61.8(11.6)	61.3(10.6)	非匹配	病例对照研究
杨会勇(2013) ^[13]	中国福建	97.4	96.9	64.0(14.0)	64.0(15.0)	年龄性别匹配	病例对照研究
张秀娟(2012) ^[14]	中国青岛	0	0	64.1(10.4)	63.0(9.5)	非匹配	病例对照研究
李发贵(2011) ^[15]	中国青岛	100.0	100.0	56.0(14.9)	42.3(13.5)	非匹配	病例对照研究
叶德邵(2012) ^[16]	中国上海	94.2	96.2	51.2(12.0)	51.3(14.0)	年龄性别匹配	病例对照研究
Zhou(2014) ^[17]	中国上海	100.0	100.0	57.6(14.0)	56.6(16.6)	非匹配	病例对照研究
Tu(2014) ^[18]	中国台湾	82.5	56.9	50.8	54.6	非匹配	病例对照研究
Yamagishi(2010) ^[19]	日本	82.2	38.6	>40	>40	非匹配	现况调查
Matsuo(2009) ^[20]	日本	100.0	100.0	未提供	未提供	非匹配	现况调查

注:括号外数据为均值,括号内数据为s

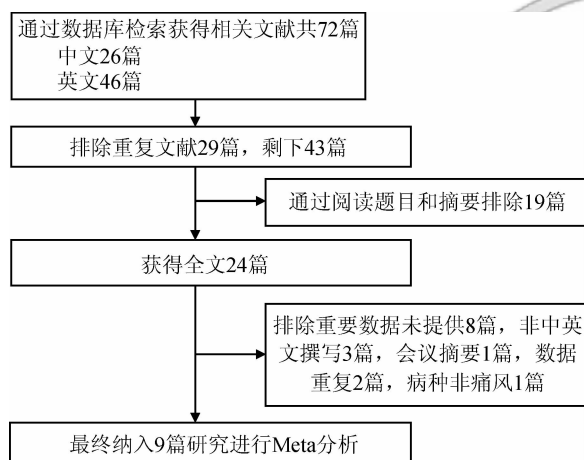


图1 文献检索纳入排除流程图

于社区外^[19-20], 1篇来源于健康志愿者^[13], 其余均来自于医院健康对照。

3. rs2231142位点SNP与痛风关联: Meta分析显示, 等位基因遗传模型(A vs. C)、杂合子比较模型(CA vs. CC)和纯合子比较模型(AA vs. CC)下, rs2231142位点基因多态性均使痛风的患病风险显著增高, OR值(95%CI)分别为2.04(1.82~2.28)、1.97(1.57~2.48)和3.71(3.07~4.47), 见表3, 图2。等位基因和杂合子比较模型存在异质性(P≤0.1)。

按性别进行亚组分析, 3种遗传模型均显示, 东亚女性rs2231142位点基因多态性使痛风的患病风险增高, 且未观察到异质性; 男性结果类似, 但等位基因和杂合子比较模型间均存在异质性(P≤0.1)。按地区进行亚组分析, 3种遗传模型均显示, 中国北方、中国南方和日本人rs2231142位点基因多态性使痛风的患病风险显著增高。中国北方和南方人群各研究间未观察到异质性。

4. 发表偏倚: 对rs2231142位点基因多态性与东亚人群痛风关联性研究的Meta分析进行发表偏倚的统计学检验, 发现3种遗传模型的Begg's检验和

表2 痛风/高尿酸血症病例组和对照组rs2231142位点基因频数分布

第一作者(发表年份)	分组	性别	各基因型人数			总人数	H-W遗传平衡检验P值	质量评分
			CC	CA	AA			
王琼(2014) ^[12]	病例	女	64	86	35	185	0.932	8
	对照	女	157	126	28			
杨会勇(2013) ^[13]	病例	男	48	78	28	154	0.179	8
	对照	男	98	49	13			
张秀娟(2012) ^[14]	病例	女	35	55	20	110	0.992	8
	对照	女	120	96	20			
李发贵(2011) ^[15]	病例	男	64	91	45	200	0.394	7
	对照	男	103	112	20			
叶德邵(2012) ^[16]	病例	男	23	42	37	102	0.935	8
	对照	男	53	40	9			
Zhou(2014) ^[17]	病例	男	87	181	84	352	0.997	8
	对照	男	167	150	33			
Tu(2014) ^[18]	病例	总	189	334	264	787	0.462	8
	对照	总	581	698	272			
Yamagishi(2010) ^[19]	病例	男	11	18	8	37	0.987	9
		女	4	0	4			
		对照	男	695	652			
Matsuo(2009) ^[20]	病例	男	41	87	31	159	0.013	8
		女	1451	1003	227			
		对照	男	462	316			

Egger's 检验均P>0.1, 漏斗图对称, 无明显发表偏倚, 即入选研究具有较好的代表性(图3)。

5. 敏感性分析: 逐个去掉任何一项研究, 对3种遗传模型rs2231142位点基因多态性与东亚人群痛风关联性研究的Meta分析进行敏感性分析, 发现对合并OR值的影响不大(图4)。

讨论

本次Meta分析共纳入了隶属于东亚地区的2个国家6个不同地区的9篇研究。其中1篇研究对象

表3 rs2231142 基因多态性与痛风的关联

比较	相关性			异质性		
	OR值(95%CI)	Z值	P值	χ^2 值	I ² 值(%)	P值
A vs. C	2.04(1.82 ~ 2.28)	12.32	<0.001	13.25	39.6	0.010
CA vs. CC	1.97(1.57 ~ 2.48)	5.85	<0.001	21.74	63.2	0.070
AA vs. CC	3.71(3.07 ~ 4.47)	13.69	<0.001	9.20	13.0	0.330
性别						
男性						
A vs. C	2.11(1.83 ~ 2.43)	10.25	<0.001	12.46	51.9	0.050
CA vs. CC	2.09(1.56 ~ 2.79)	5.00	<0.001	20.53	70.8	0.002
AA vs. CC	3.95(3.08 ~ 5.06)	10.82	<0.001	8.86	32.3	0.180
女性						
A vs. C	1.83(1.49 ~ 2.24)	5.76	<0.001	0.28	0.0	0.870
CA vs. CC	1.68(1.04 ~ 2.72)	1.80	0.080	3.37	40.7	0.190
AA vs. CC	3.34(2.18 ~ 5.14)	5.52	<0.001	0.44	0.0	0.800
地区						
中国北部						
A vs. C	1.78(1.51 ~ 2.10)	6.77	<0.001	0.15	0.0	0.930
CA vs. CC	1.59(1.24 ~ 2.05)	3.65	<0.001	1.59	0.0	0.450
AA vs. CC	3.34(2.33 ~ 4.81)	6.52	<0.001	0.16	0.0	0.930
中国南部						
A vs. C	2.56(2.20 ~ 3.00)	11.88	<0.001	3.77	20.3	0.290
CA vs. CC	2.38(1.93 ~ 2.94)	8.04	<0.001	2.13	0.0	0.550
AA vs. CC	5.76(4.34 ~ 7.66)	12.10	<0.001	2.45	0.0	0.490
日本						
A vs. C	2.15(1.75 ~ 2.66)	7.14	<0.001	0.32	0.0	0.570
CA vs. CC	2.14(0.94 ~ 4.85)	1.82	0.070	4.29	76.7	0.040
AA vs. CC	3.98(2.59 ~ 6.13)	6.30	<0.001	0.00	0.0	0.960

为中国台湾人,2篇为日本人,其余均为中国大陆人群。7篇为公开发表的研究论文,2篇为硕博士论文。rs2231142 位点在等位基因遗传模型、显性遗传模型和隐性遗传模型下的多态性均与东亚人群痛风的患病风险增加显著相关。与正常基因携带者相比,A 等位基因、CA 杂合型和 AA 纯和型分别增加了痛风2.04、1.97和3.71倍的患病风险,但存在一定的异质性。针对不同性别和地区进行亚组分析后,异质性有一定的减少,提示性别和地区可能是造成基因多态性与疾病关联性之间的异质性来源。

目前已有的 Meta 分析针对于世界范围^[5-6],纳入研究数量较少(均≤10篇)。不同地区、不同性别人群痛风患病率有很大差异,我国北方男性的患病率为0.17%、女性仅为0.01%^[21],而东部男性的患病率为1.94%、女性为0.42%^[22]。本研究对不同地区和性别进行了亚组分析,发现3种遗传模型下 rs2231142 位点基因多态性均与痛风的患病风险增加显著相关。2008年 Dehghan 等^[3] 在一项 15 847 例不同种族外国人群中进行的 GWAS 研究中,发现痛风患者 rs2231142 位点 AA 基因频率显著高于正常人群,其后在国外的多个研究中得到

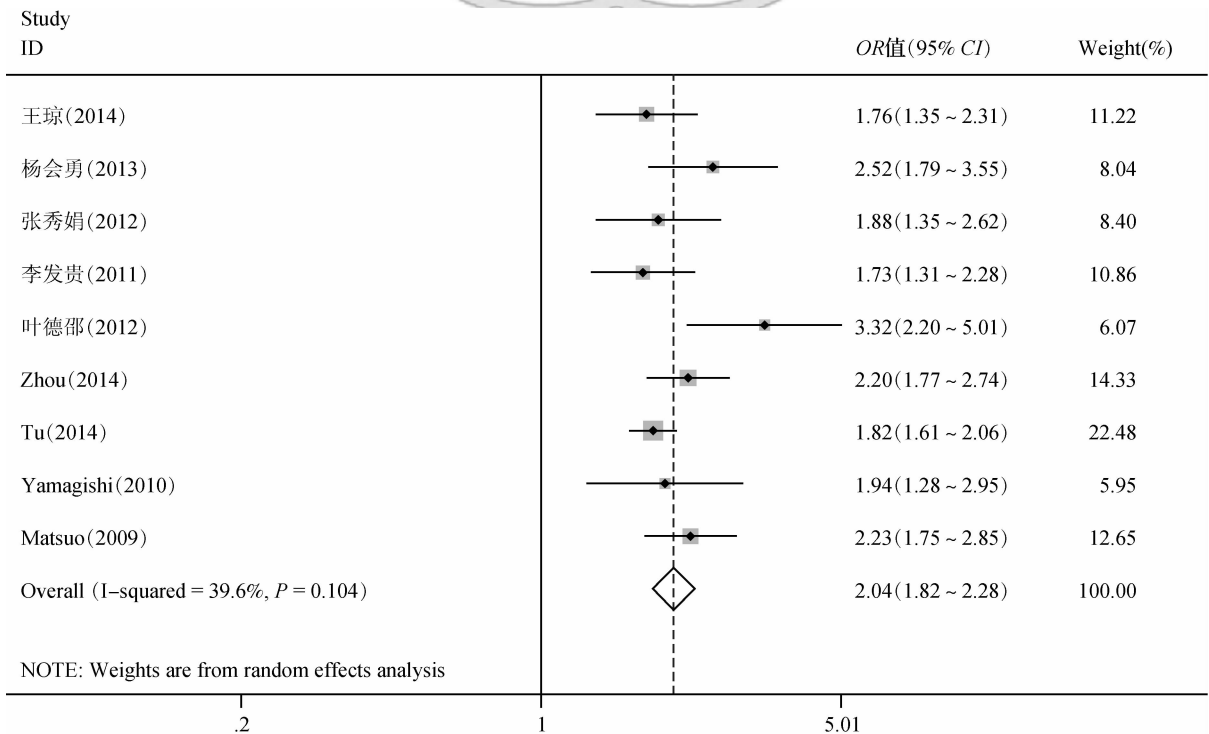


图2 rs2231142 位点基因多态性与痛风关联 Meta 分析(等位基因遗传模型)

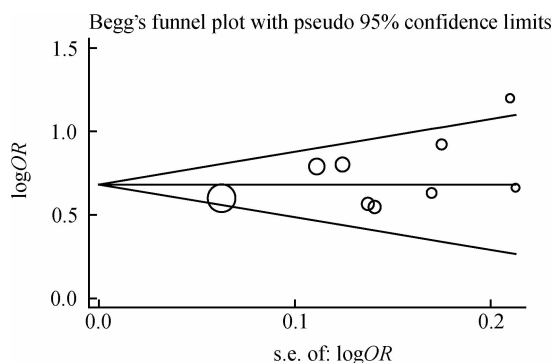


图3 rs2231142位点基因多态性与痛风关联Begg检验发表偏倚的漏斗图(等位基因遗传模型)

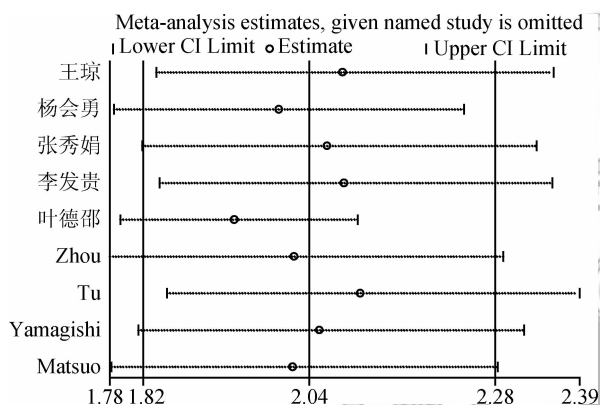


图4 rs2231142位点基因多态性与痛风关联敏感性分析(等位基因遗传模型)

了验证,结论均与本研究相符。

本研究显示,与女性和北方地区人群相比,男性和南方地区人群rs2231142位点基因多态性与痛风的关系更为密切。Qiu等^[5]纳入7篇文献,对世界范围内共2 185例痛风患者进行的Meta分析显示,女性AA基因频率与痛风的易感性强于男性。而Kolz等^[23]2009年发表的1篇针对高加索人群的Meta分析发现,男性A等位基因多态性与血尿酸水平的关系强于女性,提示由于不同地区、不同性别人群饮食、生活习惯等不同,可能对rs2231142位点基因多态性与痛风的关系造成重要影响。大量流行病学研究已经证实,传统的痛风危险因素主要包括男性、老年、肥胖、饮食因素(过量的富含嘌呤食物、果糖、过量饮酒等)、高血压、2型糖尿病等^[24]。有学者提出,遗传因素在疾病发生、发展过程中的作用效果可能与环境因素之间具有交互作用^[25]。但鉴于目前痛风的基因多态性研究普遍缺乏饮食情况等环境因素资料,关于痛风发病遗传机制的性别和地区差异,尚需今后继续开展其他大规模的,包含详细环境因素和遗传因素资料的研究加以验证。

本研究所纳入文献质量较高,通过亚组分析消

除了部分异质性。经检验,发表偏倚不存在统计学意义上的显著性,敏感性分析结果亦较为稳定,提示本研究结果较为可靠。

本研究存在局限性。第一,痛风的发病可能存在基因-基因的交互作用。其他研究还进行了rs11568820,rs2228570和rs11736177等位点基因多态性与痛风患病的关联分析^[26-27],由于其他位点的相关研究数量有限,本研究只针对rs2231142位点进行了Meta分析。第二,本研究只对国内外的几个主要数据库进行了检索,语言限为中英文,未纳入其他语言撰写的相关研究,使纳入研究的全面性受到了一定影响。第三,除中国外,东亚其他国家的相关研究数量较少,目前仅检索到2篇日本人群的相关研究,不能揭示东亚其他国家(朝鲜、韩国等)rs2231142位点基因多态性与痛风的关系,结果外推受到一定限制。本研究的相关结果尚需在东亚其他国家开展严格设计的病例对照或前瞻性研究结果加以验证。

参 考 文 献

- [1] Zeng QY, Chen R, Darmawan J, et al. Rheumatic diseases in China[J]. *Arthritis Res Ther*, 2008, 10(1): R17.
- [2] Saag KG, Choi H. Epidemiology, risk factors, and lifestyle modifications for gout[J]. *Arthritis Res Ther*, 2006, 8 Suppl 1: S2.
- [3] Dehghan A, Köttgen A, Yang Q, et al. Association of three genetic loci with uric acid concentration and risk of gout: a genome-wide association study[J]. *Lancet*, 2008, 372(9654): 1953-1961.
- [4] Köttgen 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.
- [5] Qiu Y, Liu H, Qing YF, et al. The *ABCG2* gene Q141K polymorphism contributes to an increased risk of gout: a Meta-analysis of 2 185 cases[J]. *Mod Rheumatol*, 2014, 24(5): 829-834.
- [6] Lyu XF, Zhang Y, Zeng FF, et al. The association between the polymorphism rs2231142 in the *ABCG2* gene and gout risk: a Meta-analysis[J]. *Clin Rheumatol*, 2014, 33(12): 1801-1805.
- [7] Wallace SL, Robinson H, Masi AT, et al. Preliminary criteria for the classification of the acute arthritis of primary gout[J]. *Arthritis Rheum*, 1977, 20(3): 895-900.
- [8] Doherty M. New insights into the epidemiology of gout[J]. *Rheumatology*, 2009, 48 Suppl 2: ii2-8.
- [9] Little J, Higgins JPT, Ioannidis JPA, et al. Strengthening the reporting of genetic association studies (STREGA): an extension of the STROBE statement[J]. *Eur J Epidemiol*, 2009, 24(1): 37-55.
- [10] Li K, Tie HT, Hu N, et al. Association of two polymorphisms

- rs2910164 in miRNA-146a and rs3746444 in miRNA-499 with rheumatoid arthritis: a Meta-analysis[J]. *Hum Immunol*, 2014, 75(7):602-608.
- [11] Higgins JP, Green S. *Cochrane handbook for systematic reviews on interventions*, version 5.1.0. The Cochrane Collaboration, 2011 [EB/OL]. [2015-03-01]. <http://cochrane-handbook.org/>.
- [12] Wang Q, Wang C, Wang XB, et al. Association between gout and polymorphisms of rs2231142 in *ABCG2* in female Han Chinese [J]. *Prog Mod Biomed*, 2014, 14(13):2437-3440. (in Chinese)
王琼, 王灿, 王希波, 等. *ABCG2* 基因 rs2231142 位点多态性与汉族女性痛风的相关性[J]. *现代生物医学进展*, 2014, 14(13):2437-3440.
- [13] Yang HY, Xu CC, Wang QY, et al. Association of single nucleotide polymorphisms of *ABCG2* gene with gout susceptibility in Minnan residents [J]. *Rheum Arthritis*, 2013, 2(1):24-28. (in Chinese)
杨会勇, 许超尘, 王清瑶, 等. *ABCG2* 基因单核苷酸多态性与闽南地区人群原发性痛风相关性研究[J]. *风湿病与关节炎*, 2013, 2(1):24-28.
- [14] Zhang XJ, Li CG. Associations between gout and polymorphisms of rs13124007, rs6850166, rs2331142 in Chinese Han females [D]. Qingdao: Qingdao University, 2012. (in Chinese)
张秀娟, 李长贵. rs13124007、rs6850166、rs2331142 多态性与汉族女性痛风相关性研究[D]. 青岛: 青岛大学, 2012.
- [15] Li FG, Chu Y, Meng DM, et al. Association of *ABCG2* gene C421A polymorphism and susceptibility of primary gout in Han Chinese males [J]. *Chin J Med Genet*, 2011, 28(6):683-685. (in Chinese)
李发贵, 楚轶, 孟冬梅, 等. *ABCG2* 基因第5外显子 C421A 多态与中国汉族男性原发性痛风的相关性研究[J]. *中华医学遗传学杂志*, 2011, 28(6):683-685.
- [16] Ye DS, Zhao DB. Studies of the risk factors and the SNPs of the urate transporters associated with the patients suffering from gouty arthritis in Chinese Han Population [D]. Shanghai: The Second Military Medical University, 2012. (in Chinese)
叶德邵, 赵东宝. 中国汉族痛风病人危险因素及尿酸盐转运体多态性研究[D]. 上海: 第二军医大学, 2012.
- [17] Zhou DQ, Liu YQ, Zhang XJ, et al. Functional Polymorphisms of the *ABCG2* Gene Are Associated with Gout Disease in the Chinese Han Male Population [J]. *Int J Mol Sci*, 2014, 15(5):9149-9159.
- [18] Tu HP, Ko AMS, Chiang SL, et al. Joint effects of alcohol consumption and *ABCG2* Q141K on chronic tophaceous gout risk [J]. *J Rheumatol*, 2014, 41(4):749-758.
- [19] Yamagishi K, Tanigawa T, Kitamura A, et al. The rs2231142 variant of the *ABCG2* gene is associated with uric acid levels and gout among Japanese people [J]. *Rheumatology*, 2010, 49(8):1461-1465.
- [20] Matsuo H, Takada T, Ichida K, et al. Common defects of *ABCG2*, a high-capacity urate exporter, cause gout: a function-based genetic analysis in a Japanese population [J]. *Sci Transl Med*, 2009, 1(5):5-11.
- [21] Li R, Sun J, Ren LM, et al. Epidemiology of eight common rheumatic diseases in China: a large-scale cross-sectional survey in Beijing [J]. *Rheumatology*, 2012, 51(4):721-729.
- [22] Egger M, Smith GD, Schneider M, et al. Bias in Meta-analysis detected by a simple, graphical test [J]. *BMJ*, 1997, 315(7109):629-634.
- [23] Kolz M, Johnson T, Sanna S, et al. Meta-analysis of 28, 141 individuals identifies common variants within five new loci that influence uric acid concentrations [J]. *PLoS Genet*, 2009, 5(6):e1000504.
- [24] Roddy E, Mallen CD, Doherty M. Gout [J]. *BMJ*, 2013, 347:f5648.
- [25] Qi QB, Chu AY, Kang JH, et al. Sugar-sweetened beverages and genetic risk of obesity [J]. *N Engl J Med*, 2012, 367(15):1387-1396.
- [26] Sakiyama M, Matsuo H, Chiba T, et al. Common variants of *cGKI/PRKG2* are not associated with gout susceptibility [J]. *J Rheumatol*, 2014, 41(7):1395-1397.
- [27] Liu SG, Li YY, Sun RX, et al. Polymorphisms in the vitamin D receptor and risk of gout in Chinese Han male population [J]. *Rheumatol Int*, 2015, 35(6):963-971.

(收稿日期:2015-03-03)

(本文编辑:万玉立)