

三磷酸腺苷结合盒转运蛋白 G2 rs2231142(C > A) 多态性在川东北汉族痛风人群的研究

文钟¹, 邱亚², 青玉凤¹, 张全波³, 彭元洪¹, 周京国⁴

1. 川北医学院附属医院风湿免疫科, 四川南充 637000; 2. 川北医学院附属医院风湿免疫研究所, 四川南充 637000; 3. 川北医学院附属医院老年科, 四川南充 637000; 4. 成都医学院附属医院风湿免疫科, 四川成都 610083

摘要: **目的** 探讨三磷酸腺苷结合盒转运蛋白 G2(ABCG2) 基因 rs2231142(C > A) 多态性与川东北汉族人群的痛风发病的相关性。**方法** 收集川北医学院附属医院风湿免疫科 2015 年 11 月至 2017 年 4 月就诊患者中诊断明确的原发性痛风性关节炎患者 169 例为研究对象, 同时收集 193 例同期健康体检者作为对照组, TaqMan[®] 探针法实时荧光定量 PCR 检测受试者的基因型。将痛风组样本按照有无痛风石分为有痛风石痛风组与无痛风石痛风组; 按照痛风发病早晚, 分为早发性痛风组(<40 岁) 和晚发性痛风组(≥40 岁) 进行亚组分析。**结果** (1) rs2231142(C > A) 位点在两组研究对象中存在 AA、CA、CC 基因型。3 种基因型及 A、C 等位基因在两组的分布频率差异有统计学意义($P < 0.01$)。与 CC 基因型比较, AA 与 CA 基因型发生痛风的 OR 值分别为 20.622 和 4.486。A 等位基因发生痛风的风险是 C 等位基因的 5.008 倍。(2) 119 例痛风患者中, 有痛风石患者 14 例。AA 基因型及 A 等位基因在有痛风石痛风组分布频率显著高于无痛风石痛风组($P < 0.01$)。携带 A 等位基因发生痛风石的风险是携带 C 等位基因的 4.500 倍。(3) 119 例痛风患者中, 早发性痛风组患者 52 例。AA 基因型在早发性痛风组分布频率显著高于晚发性痛风组, CA 基因型低于晚发性痛风组($P < 0.05$)。A 等位基因与 C 等位基因在两组的分布差异有统计学意义($P < 0.05$)。携带 A 等位基因在 40 岁之前发生痛风的相对风险是携带 C 等位基因的 1.698 倍。**结论** ABCG2 rs2231142(C > A) 的多态性可能与我国川东北地区汉族人群原发性痛风的发病相关。AA 基因型、A 等位基因更易诱发痛风, 发生痛风石并增加早发性痛风的发病风险。

关键词: 单核苷酸多态性; 痛风; 三磷酸腺苷结合盒转运蛋白 G2; 痛风性关节炎; 痛风石; 早发性

中图分类号: R589.7 **文献标识码:** A **文章编号:** 1674-8182(2021)05-0587-05

The rs2231142 (C > A) polymorphisms of adenosine triphosphate binding cassette transporter G2 in gout population in han population of Northeastern Sichuan

WEN Zhong*, QIU Ya, QING Yu-feng, ZHANG Quan-bo, PENG Yuan-hong, ZHOU Jing-guo

* Department of Rheumatology and Immunology, the Affiliated Hospital of North Sichuan Medical College, Nanchong, Sichuan 637000, China

Corresponding author: Qing Yu-feng, E-mail: qingyufengqq@163.com

Abstract: Objective To explore the association of adenosine triphosphate binding cassette transporter G2 (ABCG2) rs2231142 (C > A) polymorphism with gout susceptibility in han population of northeastern Sichuan. **Methods** (1) 169 cases of primary gouty arthritis patients and 193 cases of healthy physical examination in the Affiliated Hospital of North Sichuan Medical College from November 2015 to April 2017 were enrolled into the study. TaqMan[®] probe method real-time fluorescent quantitative PCR was used to detect the genotype of the subject. The gout group samples were divided into tophus gout group and no tophus gout group according to the presence or absence of tophi, and were divided into early-onset gout group (<40 years old) and late-onset gout group (≥40 years old) according to the onset of gout. **Results** (1) The rs2231142 (C > A) locus had AA, CA, and CC genotypes in the two groups. The difference in the distribution frequency of

DOI: 10.13429/j.cnki.cjcr.2021.05.003

基金项目: 国家科技部重点研发计划“精准医学研究”专项(2016YFC0903503); 国家自然科学基金(81974250); 四川省科技厅杰出青年基金(2016JQ0053); 四川省教育厅课题(18ZB0216); 川北医学院附属医院科研发展计划项目(2021JC048)

通信作者: 青玉凤, E-mail: qingyufengqq@163.com

three genotypes and A /C alleles between the two groups was statistically significant ($P < 0.01$). Compared with the CC genotype, the OR values of gout in the AA and CA genotypes were 20.622 and 4.486, respectively. The risk of gout for the A allele was 5.008 times that of the C allele. (2) Among 119 patients with gout, 14 patients had tophi. The distribution frequency of AA genotype and A allele in tophus gout group was significantly higher than that in no tophus gout group ($P < 0.01$). The risk of tophi with the A allele was 4.500 times that of the C allele. (3) Among the 119 patients with gout, 52 patients were in the early-onset gout group. The distribution frequency of AA genotype and A allele in the early-onset gout group was significantly higher than that in the late-onset gout group ($P < 0.05$). The relative risk of gout with the A allele before the age of 40 was 1.698 times that of the C allele. **Conclusions** The polymorphism of ABCG2 rs2231142 (C > A) may be related to the incidence of primary gout in the Han population in northeastern Sichuan. AA genotype and A allele are more likely to induce gout, develop tophi and increase the risk of early-onset gout.

Keywords: Single nucleotide polymorphism; Gout; Adenosine triphosphate binding cassette transporter G2; Gouty arthritis; Tophus; Early-onset

Fund program: "Precision Medicine Research", Key Research and Development Program of the Ministry of Science and Technology (2016YFC0903503); National Natural Science Foundation of China (81974250); Science and Technology Department Outstanding Youth Fund of Sichuan Province (2016JQ0053); Project of Education Department in Sichuan Province (18ZB0216); Research and Development Project of Affiliated Hospital of North Sichuan Medical College (2021JC048)

痛风是由于嘌呤代谢紊乱和(或)尿酸排泄减少,导致尿酸晶体沉积于关节、软组织、肾脏等地方而引起的一组临床综合征^[1]。文献报道证实,高尿酸血症和痛风的心脑血管疾病的发病率明显增加^[2-4]。痛风及高尿酸血症在中国以及欧美等发达国家发病率呈逐年上升趋势,已严重影响患者的生存质量,成为重大的公共健康问题^[5-7]。其中高尿酸血症是痛风发病的重要内环境基础,虽然嘌呤代谢紊乱和尿酸排泄减少均可以导致血尿酸的升高。但是尿酸转运蛋白导致的尿酸排泄减少是痛风发病最重要的诱因^[8]。因此,针对尿酸转运蛋白的研究可以成为对痛风发病机制研究的重要突破口,为寻找新的痛风治疗靶点带来希望。

三磷酸腺苷结合盒转运蛋白 G2 (ATP-binding cassette sub-family G member 2, ABCG2) 是一种重要的外排型尿酸转运蛋白,在保持尿酸水平恒定的作用中起着重要的桥梁作用。有研究认为,ABCG2 蛋白加工及折叠功能丧失,可能与 rs2231142 位点突变有关^[9]。并且欧洲人群有 10% 的痛风患者跟该位点突变相关^[10]。可见 ABCG2 的 rs2231142 位点突变与痛风及高尿酸血症发病密切相关。本课题通过对川东北地区痛风人群 ABCG2 rs2231142 多态性的研究,不仅丰富了该位点研究的地区多样性,还填补了本地区对该多态性研究的空白。

研究除围绕痛风组与对照组进行研究外,还将痛风组样本按照不同标准分为:(1)按有无痛风石分为有痛风石痛风组与无痛风石痛风组;(2)以 40 岁为

界,按照痛风发病早晚,分为早发性痛风组(<40岁)和晚发性痛风组(≥ 40 岁)进行亚组分析。探讨痛风患者的发病低龄化及痛风石的形成是否存在 ABCG2 rs2231142 多态性的影响。

1 对象与方法

1.1 研究对象 收集川北医学院附属医院风湿免疫科 2015 年 11 月至 2017 年 4 月门诊及住院患者中诊断明确的原发性痛风性关节炎患者 169 例,均为居住于四川省川东北地区的汉族人群,男女比为 167:2,年龄 17~85(47 ± 15)岁,均符合 1977 年美国风湿病学会痛风诊断标准,均排除继发性痛风(包括血液系统疾病、肾脏疾病、药物等)。同时收集 193 例川北医学院附属医院体检中心健康体检者作为对照组,男女比例为 189:4,年龄 19~88(48 ± 11)岁。入选志愿者实验室指标均无异常,均无痛风、高尿酸血症等既往病史,无痛风家族史。该研究得到川北医学院附属医院伦理委员会支持,且所有参与者均知情同意。

1.2 方法

1.2.1 外周血基因组 DNA 的提取 使用天根血液基因组 DNA 提取试剂盒提取所有样本 200 μl 乙二胺四乙酸(EDTA)抗凝的外周静脉血基因组 DNA,用紫外分光光度计定量,琼脂糖凝胶电泳质检。质检合格的 DNA 样本浓度调整为 50 ng/ μl , -80 $^{\circ}\text{C}$ 冰箱保存备用。

1.2.2 TaqMan[®] 探针法检测基因型 采用 ABI 公司设计并生产的引物及探针 (Applied Biosystems,

Foster City, California, USA) 对所有样本进行 rs2231142(C > A) 位点的基因型检测。采用 10 μl 总反应体系, 探针 0.2 μl, 2 × TaqMan® Universal Mix II 3.3 μl, ddH₂O 4.5 μl, DNA 2 μl。反应条件为 95 °C 10 min, 95 °C 15 s, 60 °C 1 min, 共 40 个循环。扩增结束后, 结合散点图和扩增曲线进行基因型分析。所有反应皆在 Q12K Flex 型 RT-qPCR 仪上进行。所有操作及结果判定方法严格按照 TaqMan® Universal Mix II 试剂盒说明书。

1.2.3 基因多态性的结果判定 A 等位基因(蓝色荧光)由 FAM 标记, C 等位基因(绿色荧光)由 VIC 标记。纯合子 AA 基因型的扩增曲线为蓝色单峰且散点图位于 Y 轴旁; 纯合子 CC 基因型的扩增曲线为绿色单峰且散点图中位于 X 轴旁; 杂合子 CA 基因型为蓝色与绿色双峰扩增曲线且散点图位于 X 轴与 Y 轴对角线。同时结合测序的阳性对照判定分型结果。

1.3 统计学方法 采用 SPSS 22.0 软件对数据进行统计分析。哈迪-温伯格(Hardy-Weinberg)平衡定律检验样本群体代表性, $P_{HWE} > 0.05$ 表示样本具有群体代表性。计量资料符合正态分布, 用 $\bar{x} \pm s$ 表示; 计数资料以例数(%)表示, 组间比较采用 χ^2 检验, 计算比值比(odds ratio, OR)及 95% CI。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 痛风组与对照组的基因型及等位基因分布频率 rs2231142(C > A) 位点在痛风组和对照组的基因型分布均处于 Hardy-Weinberg 平衡($P > 0.05$), 群体具有代表性。rs2231142(C > A) 位点在两组研究对象中存在 AA、CA、CC 3 种基因型。3 种基因型在两组分布频率差异有统计学意义($P < 0.01$), 痛风组 CA 基因型最多, 对照组 CC 基因型最多; 两组等位基因 A 和 C 频率差异有统计学意义($P < 0.01$)。见表 1。与 CC 基因型比较, AA 与 CA 基因型发生痛风的风险是 C 等位基因的 5.008 倍。见表 2。

2.2 有痛风石与无痛风石痛风组基因型及等位基因的分布频率 119 例痛风患者中, 有痛风石患者 14 例。3 种基因型在有痛风石与无痛风石痛风组的分布差异有统计学意义($P < 0.05$), 有痛风石患者 AA 基因型最多, 无痛风石患者 CA 基因型最多; 有痛风石与无痛风石痛风组的等位基因频率差异有统计学意义($P < 0.01$)。见表 3。携带 A 等位基因发生痛风石的风险是携带 C 等位基因的 4.500 倍。见表 4。

2.3 早发性痛风组(<40 岁)与晚发性痛风组(≥ 40 岁)的基因型及等位基因的分布频率 119 例痛风患者中, 早发性痛风组患者 52 例。3 种基因型在早发性痛风组与晚发性痛风组的分布差异有统计学意义($P < 0.05$), 早发痛风组 AA 基因型最多, 晚发痛风组 CA 基因型最多; 早发性与晚发性痛风组等位基因 A 和 C 等位基因频率差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 5。携带 A 等位基因在 40 岁之前发生痛风的风险是携带 C 等位基因的 1.698 倍。见表 6。

表 1 痛风组和对照组 rs2231142(C > A) 位点基因型及等位基因分布 [例(%)]

组别	例数	基因频率			等位基因频率	
		AA	CA	CC	A	C
痛风组	169	61(36.1) ^a	76(45.0) ^b	32(18.9)	198(58.6)	140(41.4)
对照组	193	11(5.7)	63(32.6)	119(61.7)	85(22.0)	301(78.0)
χ^2 值		84.846			101.160	
P 值		<0.001			<0.001	

注: 与 CC 基因型比较, ^a $P < 0.01$, ^b $P < 0.05$ 。

表 2 痛风组与对照组 rs2231142(C > A) 位点基因型及等位基因痛风发病风险分析

项目	基因型			等位基因	
	AA	CA	CC	A	C
OR	20.622	4.486	1	5.008	1
95% CI	9.728 ~ 43.716	2.684 ~ 7.498	1	3.623 ~ 6.923	1
P 值	<0.001	<0.001		<0.001	

表 3 有与无痛风石痛风患者 rs2231142(C > A) 位点基因型及等位基因分布 [例(%)]

组别	例数	基因频率			等位基因频率	
		AA	CA	CC	A	C
有痛风石	14	10(71.4) ^a	4(28.6) ^b	0	24(85.7)	4(14.3)
无痛风石	105	35(33.3)	50(47.6)	20(19.0)	120(57.1)	90(42.9)
χ^2 值		8.395			8.440	
P 值		0.015			0.004	

注: 与 CC 基因型比较, ^a $P < 0.01$, ^b $P < 0.05$ 。

表 4 有无痛风石痛风患者 rs2231142(C > A) 位点基因型及等位基因痛风石发病风险分析

项目	基因型			等位基因	
	AA	CA	CC	A	C
OR	6.417	2.059	1	4.500	1
95% CI	0.773 ~ 53.281	0.227 ~ 18.699	1	1.508 ~ 13.427	1
P 值	0.113	0.856		<0.01	

表 5 早发性与晚发性痛风患者 rs2231142(C > A) 位点基因型及等位基因分布 [例(%)]

组别	例数	基因频率			等位基因频率	
		AA	CA	CC	A	C
早发性痛风	52	27(51.9) ^a	17(32.7) ^b	8(15.4)	71(66.4)	36(33.6)
晚发性痛风	67	18(26.9)	36(53.7)	13(19.4)	72(53.7)	62(46.3)
χ^2 值		8.039			3.929	
P 值		0.018			0.047	

注: 与 CC 基因型比较, ^a $P < 0.01$, ^b $P < 0.05$ 。

表6 早发性与晚发性痛风患者 rs2231142(C>A)位点基因型及等位基因与早发痛风的风险分析

项目	基因型			等位基因	
	AA	CA	CC	A	C
OR	2.438	0.767	1	1.698	1
95% CI	0.841~7.061	0.268~2.199	1	1.004~2.872	1
P值	0.118	0.786		<0.05	

3 讨论

ABCG2 作为一种重要的外排型尿酸转运蛋白,对维持尿酸水平恒定、降低痛风发病中有着举足轻重的作用,因此 ABCG2 能否正确的进行基因编码,将直接影响 ABCG2 蛋白的功能。rs2231142 位点突变是 ABCG2 最常见的一种与痛风发病密切相关的错意突变,该位点位于 4 号染色体上的第 5 外显子(位置:88131171),是 C 等位基因突变为 A 等位基因(C>A)引起的单核苷酸多态性。该多态性可导致其编码的多肽由 141 位的谷氨酰胺变为赖氨酸,增加痛风的发病风险。Kasza 等^[9] 研究显示,ABCG2 的 rs2231142 突变型(AA 型、CA 型)与野生型(CC 型)比较 ABCG2 蛋白表达显著降低,每一个突变等位基因将降低约 50% 的 ABCG2 蛋白表达量。另外余家会等^[11] 研究认为 ABCG2 蛋白加工及折叠功能丧失,可能与 rs2231142 位点突变有关。上述研究结果表明该位点突变是痛风重要的致病标志。

本研究结果显示,rs2231142(C>A)多态性在川东北汉族人群中,3 种基因型在痛风组与对照组相比分布频率差异有统计学意义。其中 AA 基因型、CA 基因型在痛风组分布频率显著高于对照组。提示 rs2231142(C>A)多态性可能与我国川东北地区汉族人群的痛风发病相关。携带 AA、CA 基因型的个体患痛风风险更大。另外 AA、CA 基因型发生痛风的风险较 CC 基因型发生痛风的风险 OR 值为 20.622 和 4.486,虽然 AA 基因型、CA 基因型都增加痛风发病风险,但两者 OR 值的差异却是显而易见的。这充分说明 A 等位基因在痛风致病中的作用。为进一步证实这个结论,对痛风及对照组的 A/C 等位基因进行研究,发现 A 等位基因在痛风组分布频率显著高于对照组,并且携带 A 等位基因发生痛风的风险是携带 C 等位基因的 5.008 倍。通过以上的研究,A 等位基因可增加痛风的发病的结论得到充分的证实,并与文献报道的一致^[12-13]。

痛风患者最典型皮肤改变就是痛风石的形成,不仅影响患者的美观,还特别容易发生破溃,继发病原体感染,降低患者的社会参与度(包括就业、日常活

动等),增加患者的致残及致死率,对患者身心均产生不良影响^[14]。因此在进行亚组分析时,将有/无痛风石作为标准进行分组研究,结果显示有 11.8% (14/119) 痛风患者有痛风石的形成。rs2231142(C>A)多态性在川东北汉族人群 3 种基因型在痛风石痛风组与无痛风石痛风组相比分布频率差异有统计学意义。其中 AA 基因型在痛风石痛风组分布频率显著高于无痛风石痛风组,可见作为纯合子的 AA 基因型会增加痛风石的发生风险。且研究发现 A 等位基因在痛风石痛风组分布频率显著高于无痛风石痛风组(P=0.004),携带 A 等位基因发生痛风石的风险是携带 C 等位基因的 4.500 倍。充分说明 A 等位基因可以明显增加痛风石的发生风险。因此笔者推测,rs2231142 突变体增加痛风石发生风险的原因,可能与该多态性导致 ABCG2 转运功能减弱或完全丧失,血液中长期处于高尿酸环境,尿酸盐晶体不断析出并在关节处沉积,最终导致痛风石的形成。

痛风的低龄化被认为是痛风合并代谢综合征不可忽视的风险因素之一,研究认为不利的生活方式对痛风的低龄化影响十分的明显^[15]。但 Matsuo 等^[16-17] 的研究又对痛风的低龄化有了新的解释,认为 ABCG2 的 rs2231142 基因多态性可以明显增加痛风低龄化的风险。因此按照 Zhang 等^[18] 课题研究中的分组方案,以 <40 岁为早发性痛风组,≥40 岁为晚发性痛风组,进行亚组研究。研究结果显示,川东北汉族人群 3 种基因型在早发性痛风组与晚发性痛风组,分布频率差异有统计学意义。其中 AA 基因型在早发性痛风组分布频率显著高于晚发性痛风组。在 A/C 等位基因的研究中进一步发现 A 等位基因在早发性痛风组分布频率显著高于晚发性痛风组,携带 A 等位基因在 40 岁之前发生痛风的相对风险是携带 C 等位基因的 1.698 倍。提示 AA 基因型、A 等位基因可以明显增加早发性痛风的发病风险。因此存在 rs2231142 突变体的痛风个体,除了针对不良生活方式的干预,更重要的是要制定出完备、周详的痛风诊治策略,进行规范化的慢病管理。争取在痛风的发病早期就控制住痛风病情的进展,避免代谢综合征等其他并发症的发生。对于无遗传高危风险的 CA 基因型个体,如果出现痛风发病的低龄化。说明该个体存在严重的损害身体健康的不良生活方式或习惯,治疗策略应该向生活方式的干预及患者宣教倾斜。

综上所述,ABCG2 的 rs2231142(C>A)多态性对川东北汉族人群的痛风发病密切相关。其中 AA、CA 基因型和 A 等位基因会增加痛风的发病风险。

亚组分析提示携带 AA 基因型的个体更易发生痛风石,增加早发性痛风 (< 40 岁) 发病风险。因此 rs2231142 可以作为川东北汉族人群痛风筛查的重要候选基因,不论是对高危人群的预防,痛风病因的寻找,还是诊治方案的制定,慢病管理的实施都具有重要的参考价值。

参考文献

[1] Richette P, Bardin T. Gout [J]. *Lancet*, 2010, 375 (9711) : 318 - 328.

[2] 李雅超,杨彦立,安蕾,等. 不同性别尿酸水平与冠心病及冠状动脉狭窄程度的关系[J]. *中国医药导报*, 2020, 17(11) : 128 - 131.

[3] Cheetham T, Nichols G, Harrold L, et al. The association between serum uric acid levels and acute myocardial infarction in incident gout patients[J]. *Value Heal*, 2016, 19(3) : A227 - A228.

[4] Abeles AM. Hyperuricemia, gout, and cardiovascular disease: an update[J]. *Curr Rheumatol Rep*, 2015, 17(3) : 13.

[5] Sharma R, Kumar R. Role of increased serum uric acid in stroke [J]. *Jemds*, 2015, 4(34) : 5883 - 5891.

[6] 王靖宇,常宝成. 高尿酸血症/痛风流行病学特点及危险因素[J]. *国际内分泌代谢杂志*, 2016, 36(2) : 78 - 81, 88.

[7] Zhu YY, Pandya BJ, Choi HK. Prevalence of gout and hyperuricemia in the US general population; the National Health and Nutrition Examination Survey 2007-2008 [J]. *Arthritis Rheum*, 2011, 63(10) : 3136 - 3141.

[8] Maiuolo J, Oppedisano F, Gratteri S, et al. Regulation of uric acid metabolism and excretion [J]. *Int J Cardiol*, 2016, 213 : 8 - 14.

[9] Kasza I, Váradny G, Andrikovics H, et al. Expression levels of the ABCG2 multidrug transporter in human erythrocytes correspond to pharmacologically relevant genetic variations [J]. *PLoS One*, 2012, 7

(11) : e48423.

[10] Stiburkova B, Miyata H, Závada J, et al. Novel dysfunctional variant in ABCG2 as a cause of severe tophaceous gout: biochemical, molecular genetics and functional analysis [J]. *Rheumatology (Oxford)*, 2016, 55(1) : 191 - 194.

[11] 余家会,何霞,张蓓,等. 新疆地区维吾尔族和汉族人群 ABCG2 基因 rs2231142 位点多态性与高尿酸血症的相关性[J]. *临床检验杂志*, 2015, 33(2) : 142 - 146.

[12] Kim YS, Kim Y, Park G, et al. Genetic analysis of ABCG2 and SLC2A9 gene polymorphisms in gouty arthritis in a Korean population [J]. *Korean J Intern Med*, 2015, 30(6) : 913 - 920.

[13] Dong Z, Guo SC, Yang YJ, et al. Association between ABCG2 Q141K polymorphism and gout risk affected by ethnicity and gender: a systematic review and meta-analysis [J]. *Int J Rheum Dis*, 2015, 18(4) : 382 - 391.

[14] Aati O, Taylor WJ, Horne A, et al. Toward development of a Tophus Impact Questionnaire: a qualitative study exploring the experience of people with tophaceous gout [J]. *J Clin Rheumatol*, 2014, 20(5) : 251 - 255.

[15] Yamanaka H. Gout and hyperuricemia in young people [J]. *Curr Opin Rheumatol*, 2011, 23(2) : 156 - 160.

[16] Matsuo H, Ichida K, Takada T, et al. Common dysfunctional variants in ABCG2 are a major cause of early-onset gout [J]. *Sci Rep*, 2013, 3 : 2014.

[17] Matsuo H, Tomiyama H, Satake W, et al. ABCG2 variant has opposing effects on onset ages of Parkinson's disease and gout [J]. *Ann Clin Transl Neurol*, 2015, 2(3) : 302 - 306.

[18] Zhang BQ, Fang WG, Zeng XJ, et al. Clinical characteristics of early- and late-onset gout: a cross-sectional observational study from a Chinese gout clinic [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2016, 95(47) : e5425.

收稿日期: 2021-01-20 修回日期: 2021-02-21 编辑: 李方

(上接第 581 页)

[39] 中华医学会血液学分会血栓与止血学组, 中国血友病协作组. 凝血因子 VIII/IX 抑制物诊断与治疗中国指南 (2018 年版) [J]. *中华血液学杂志*, 2018, 39(10) : 793 - 799.

[40] Carlsson M, Berntorp E, Björkman S, et al. Improved cost-effectiveness by pharmacokinetic dosing of factor VIII in prophylactic treatment of haemophilia A [J]. *Haemophilia*, 1997, 3(2) : 96 - 101.

[41] Iannazzo S, Cortesi PA, Crea R, et al. Cost-effectiveness analysis of pharmacokinetic-driven prophylaxis vs. standard prophylaxis in patients with severe haemophilia A [J]. *Blood Coagulation Fibrinolysis*, 2017, 28(6) : 425 - 430.

sis, 2017, 28(6) : 425 - 430.

[42] Brekkan A, Degerman J, Jönsson S. Model-based evaluation of low-dose factor VIII prophylaxis in haemophilia A [J]. *Haemophilia*, 2019, 25(3) : 408 - 415.

[43] Li PJ, Chen ZP, Cheng XL, et al. PK-tailored tertiary prophylaxis in patients with severe hemophilia A at Beijing Children's Hospital [J]. *Pediatr Investig*, 2019, 3(1) : 45 - 49.

收稿日期: 2021-04-14 编辑: 李方