

中國醫藥大學

碩士論文

編號：IEH-1713

和平鄉居民痛風及初次疼痛發作與尿酸傳送子 1
(hURAT1)基因多型性及相關因子之探討

Association of gout, first pain attack, hURAT1 gene
polymorphism, and risk factors at Ho-ping township

所 別：環境醫學研究所

指導教授：吳芳鵞 教授

吳宏達 副教授

學 生：籃姿明 Tzu-ming Lan

學 號：9465013

中 華 民 國 九 十 六 年 六 月

誌謝

依稀記得兩年前剛進入吳老師辦公室，面對著熟悉的辦公室卻懷著一種對於新生活感到不安的心情，但在吳老師的引導下，我很快適應了研究所的學習環境，也愛上這個可愛的辦公室。因為大家的體貼，讓我這兩年不論是在學習上、待人處事上都有新的認知與進步，尤其是大家共處的點點滴滴，一直讓我心存感激與不捨。

首先，我最要感謝的是我的指導教授吳芳鶯與吳宏達老師，對我的影響相當深遠，讓我學到學習與做事時的積極態度。雖然一直督促自己要努力的學習與工作，但偶有犯錯時也很感謝老師的包容與教誨。另外也感謝國防醫學大學劉紹興博士與中山醫學大學翁瑞宏博士，在論文審查時所給予的珍貴建議，使我的論文更為完整與充實。

而研究所的同學敏慧、泰進、慶興，謝謝你們不論是在我心情好或情緒低落時都能陪在我身邊，也感謝乾華的陪伴與體諒給了我許多精神上的支持。此外我也要感謝畢業的學長姐懷芝、保宣，在我遇到瓶頸時能給予我許多的鼓勵；感謝冠婷、佑達等實驗室的學弟妹，有你們的加油打氣讓我在論文撰寫過程中倍感窩心。

最後，我要感謝我的父母與家人，謝謝你們的支持，讓我在求學上無後顧之憂，並且時時給我關懷，希望現階段我的努力沒讓你們失望。

目錄

目錄.....	a
圖表目錄.....	c
中文摘要.....	I
英文摘要.....	III
第一章 前言.....	1
第二章 文獻探討.....	3
第一節 痛風的定義.....	3
第二節 與痛風有關的遺傳因子與環境因子.....	4
第三節 急性痛風關節炎發作.....	5
第四節 痛風與共病症之相關性.....	6
第五節 hURAT1(SLC22A12).....	7
第三章 材料與方法.....	9
第一節 研究架構.....	9
第二節 研究對象.....	10
第三節 研究方法.....	11
第四節 痛風個案管理記錄.....	17
第五節 統計方法.....	18
第六節 使用試劑、儀器與材料.....	19

第四章	結果.....	21
第一節	痛風相關因子之探討.....	21
第二節	痛風患者初次疼痛發作年齡相關因子之探討.....	24
第五章	討論.....	27
第一節	研究對象之特性.....	27
第二節	hURAT1 基因與痛風之相關性.....	28
第三節	痛風疼痛發作之相關因子探討.....	29
第六章	結論.....	31
參考文獻	32



圖表目錄

表一、依種族分層探討與痛風相關之人口學資料.....	38
表二、依種族分層探討與生理生化值相關性.....	39
表三、依種族分層探討痛風相關之共病症.....	40
表四、依種族分層探討 hURAT1 單一核苷酸基因多型性與對偶基因之分布...41	
表五、利用邏輯斯迴歸探討 hURAT1 單一核苷酸基因多型性與痛風發生之 關聯性.....	42
表六、痛風病患疼痛發作狀態之人口學分布.....	44
表六-1、痛風病患疼痛發作狀態與生理生化檢測之相關性.....	45
表六-2、痛風病患疼痛發作狀態與共病症之關聯性.....	46
表六-3、痛風病患疼痛發作狀態之 hURAT1 基因型分布情況.....	47
表七、痛風病患初次疼痛發作年齡之存活分析.....	48
表八、利用 Cox's proportional hazard regression 來分析痛風患者初次疼痛 發作年齡事件史之相關因子.....	50
圖、分層探討痛風病患初次疼痛發作年齡之分布情形.....	51
附錄、.....	57

摘要

本研究利用病例對照研究法探討痛風與尿酸傳送子 1 (human urate transporter 1, hURAT1) 基因之 C258T 及 C426T 單一核苷酸基因多型性、環境因子，及痛風患者初次疼痛發作年齡與其相關因子之關係。研究對象為參與 95 年度『台中縣和平鄉長期痛風管理照護系統』的痛風患者 112 名，並以參加成人健康檢查的無痛風民眾作為對照組(71 名)，其中原住民族群佔 48%，非原住民佔 52%。將所蒐集的血液樣本進行相關的生化值檢測，及以聚合酶鏈鎖反應-限制片段長度基因多型性試驗(PCR-RFLP assay)進行尿酸傳送子 1 基因中 Exon1 的 C258T 以及 Exon2 內的 C426T 兩種單一核苷酸基因多型性(single nucleotide polymorphsim, SNP)分析。

結果顯示痛風患者中男性及單身的比例較高，並達統計上顯著意義。而調整性別、年齡後，原住民痛風患者的尿酸值平均為 9.1mg/dL，較非原住民 7.1mg/dL 高。另外，在調整年齡、性別與種族的效應後，痛風患者相較於對照組有顯著較高的尿酸(8.2 vs. 5.8 mg/dl)、肌酸酐濃度(1.1 vs. 0.9 mg/dl); 並且有較高的高血壓(35.7% vs. 2.8 %)及高血脂症(15.2% vs. 0.0 %)的比例。hURAT1 基因之 C258T 和 C426T 基因型與痛風發生具有顯著相關，藉由多變量邏輯斯迴歸分析顯示， 258 T 對偶基因攜帶者(CT/TT)對於痛風發生具有顯著保護作用 (OR=0.21, 95%CI:0.07-0.60)，而 SNP C426T 之 T 對偶基因同質型者(TT 型)比 426 C 對偶基因攜帶者(CC/CT)罹患痛風的勝算比為 3.70(95%CI:1.31-10.43)。

曾有過疼痛發作之痛風患者有顯著較高的平均尿酸(8.6 vs. 7.2 mg/dl)與三酸甘油酯(187.2 vs. 130.0 mg/dl)表現量。以事件史分析方法中的 log rank 檢定探討初次發作之年齡分布，發現性別、年齡、種族、飲酒習慣及高血壓等因素與發作年齡有顯著之相關性。進一步地，Cox 氏之正比例涉險模式(Cox's

proportional hazards model)顯示，經調整干擾效應後，原住民比非原住民具有較高的相對風險產生疼痛發作(HR=2.42，95% CI: 1.47-3.98)。

本研究發現 hURAT1 基因之 C258T 與 C426T 單一核苷酸基因多型性，可作為痛風的基因易感受性標誌。而男性、原住民其痛風疼痛發作年齡將會提早。

關鍵字：痛風、尿酸傳送子 1(hURAT1)、原住民、痛風疼痛發作、共病症



Abstract

A case-control study was conducted to investigate the association between gout and single-nucleotide polymorphisms of hURAT1 gene and environmental factors, the relationship of age onset of gouty patient and their related factors. The study comprised 183 subjects (112 cases and 71 controls) with 48% aborigines and 52% non-aborigines who lived at Ho-Pin area of Taichung County during January 2005 through November 2006. Blood samples from our participants were collected, and were used to analyze biochemical indicators. The hURAT1 genotypes in exon1 C258T and exon2 C426T were performed by the PCR-restriction fragment length polymorphism assay. To confirm the genotyping results, selected PCR-amplified DNA samples were examined by DNA sequencing.

Our results revealed that gouty patients had higher proportions in male and single. Adjusting for age and gender effects, the mean uric acid level of 9.1 mg/dL of aboriginal gouty patients was higher than 7.1 mg/dL in non-aboriginal subjects. In addition, after the adjustment for age, gender and race, gouty patients had higher serum uric acid (8.2 vs. 5.8 mg/dl), creatinine levels (1.1 vs. 0.9 mg/dl), and also had higher proportions of hypertension (35.7 vs 2.8 %) and hyperlipidemia (15.2 vs 0.0 %) than controls. The hURAT1 C258T and C426T genotypes were associated with gout occurrence significantly. Multiple logistic regression analysis also showed that the 258T carriers (CT/TT) were significantly associated with a decreased risk for gout (OR=0.21; 95% CI=0.07-0.60), and C426T TT genotype carriers was significantly associated with an increased risk of gout development (OR=3.70; 95% CI= 1.31 - 10.43).

Among our gouty patients who have pain attacked, the mean uric acid (8.6 vs 7.2

mg/dL) and triglyceride (187.2 vs 130.0 mg/dL) were higher than those who have never been attacked. The event-history analysis through log-rank test showed that gender, age, race, alcohol drinking, and hypertension were significant factors of age onset of our gouty subjects. Moreover, Cox's proportional hazards model showed that our aboriginal subjects had a higher risk for gout pain attack compared to non-aboriginal subjects (HR=2.42, 95%CI:1.47-3.98), after adjusting for confounding.

This study suggested that the C258T and C426T polymorphisms of hURAT1 could be used as markers of genetic susceptibility for gout. Male and aboriginal people would experience an early onset of gout pain attack.

Keywords: gout, human urate transporter 1 (hURAT1), aborigine, gouty pain attack, comorbidities



第一章、前言

痛風與高尿酸血症高盛行率的問題存在於世界各地¹⁻⁴。在德國，男性高尿酸血症之盛行率約 30%，女生約 3%²。高尿酸血症為痛風的一個危險因子，而且在高盛行率地區的高尿酸血症患者中，大約會有 10~20%的對象會發展成痛風²⁻⁴。1990 年代，英國男性的痛風盛行率為 1.64%，女性為 0.29%¹。在台灣，非原住民族群中，整體的痛風盛行率約為 0.3%，與世界各地盛行率相似。然而在原住民部落中，卻發現有痛風高盛行率的現象。張氏等人⁵的調查顯示，原住民族群中男性有 15.2%罹患痛風，女性 4.8%。台中縣和平鄉人口中原住民族群佔 1/3，其中泰雅族佔全鄉原住民族群約九成的比例。根據 Chou 與 Lai⁶於 1998 年時研究調查顯示，和平鄉原住民痛風盛行率為 11.7% (95% CI: 0.08-0.15)，其中男性高達 26.2%，女性為 1%。

人體每天所需排泄的尿酸，主要由腎臟來負責^{7,8}。在腎臟內，負責尿酸再吸收的近端小管，其頂上皮膜細胞上的尿酸鹽傳送子(Urate transporter 1, URAT1)為有機離子傳送子(organic anion transporter, OAT)家族中的一員，專司尿酸鹽離子交換的傳送以調節尿酸的再吸收^{9,10}。有研究顯示，尿酸傳送子基因(hURAT1，又名為 SLC22A12 基因，為 Solute carrier-22 家族基因之一)的缺陷會造成尿酸過度排泄，顯示出 hURAT1 具有調節血清尿酸濃度的能力⁸，2006 年 Graessler 等人¹¹於德國的研究中發現 hURAT1 基因多型性與較差的尿酸排泄率(fractional excretion of uric acid, FEUA)之間具有顯著的相關性，以 exon1 中 C258T SNP(single nucleotide polymorphism)的 T 對偶基因具有保護的作用，而 exon2 中 C426T，尿酸排泄率卻會隨 T 對偶基因攜帶數增加而變差。

近年來，若觀察不同世代的痛風初次發作年齡，顯示出有逐漸年輕化的情形^{12,13}。許多臨床及流行病學研究發現，急性的痛風發作不僅與不良的生活型態(飲食與飲酒狀態)、種族及共病症(comorbidities)的存在有關^{7,14-18}，並由多種

基因所共同調控¹⁹。由於痛風疾病大多為尿酸排泄不良引起，且有家族聚集的現象¹⁹⁻²¹。此外，隨時代的變遷，痛風與痛風家族史間的關係越來越強烈(15.4% , 26.4%)¹³，因此基因與環境所產生的交互作用是更值得去探討的議題。

本研究提出 hURAT1 基因之單一核苷酸基因多型性 C258T 、 C426T 可作為痛風遺傳預測標誌及與初次疼痛發作年齡間具有相關之假說，因此藉由以下三個研究目的來探討：

1. 痛風與 hURAT1 基因中 C258T & C426T 單一核苷酸基因多型性(single nucleotide polymorphism, SNP)及環境因子間的關係。
2. 痛風初次疼痛發作年齡與相關危險因子。



第二章、文獻探討

第一節、痛風的定義

痛風為一種尿酸(uric acid)濃度調節不平衡所引起的疾病，使血清中尿酸鹽濃度過飽和造成尿酸鹽結晶的產生，而該結晶易沉積於人體關節中引發關節腔的發炎反應，因此又被稱為痛風型關節炎⁷。為正確的鑑別痛風關節炎之病症，多主要參考1977年美國風濕病學會依據Wallace等人²²所發表之痛風診斷標準(附錄一)以為判別之依據^{6,13}。

尿酸的形成與嘌呤(purine)的代謝途徑有密切關係，由日常飲食的攝取或者體內自行合成後的游離嘌呤，未經補救途徑(salvage pathways)的回收重新合成，則會被代謝分解成尿酸⁷。健康大人體內平均維持約1200毫克尿酸量，並藉由每日尿液排泄約550毫克至體外²³。尿酸濃度過高，尿酸排泄不良(underexcretion)為之主因，致使尿酸累積於體內^{7,14}；其餘，由於尿酸生合成反應過程中的酵素缺失^{24,25}，亦或是攝入過量的高嘌呤食物²⁶，致使正常飲食狀態下24小時的尿中尿酸排泄檢驗量大於800毫克，視為尿酸的過度生產者(overproducer)²⁷。

痛風與高尿酸血症間有極強烈的相關；於Campion等人²⁸的研究中，發現初次參與研究時尿酸濃度高於9 mg/dL的研究對象，其六年後痛風發作的累積發生率有22%之多，此外，若尿酸濃度低於7 mg/dL者卻僅有0.1%發生率；可知當尿酸濃度增加，痛風的累積發生率亦隨之升高^{4, 28}。林氏⁴在金門所做的研究發現患有高尿酸血症的個案當中，僅約一成的高尿酸血症患者會演變成痛風(女性約3%，男性為11.5%)。

第二節、與痛風有關的遺傳因子與環境因子

痛風的發病存在著家族群聚的現象¹⁹⁻²¹，除了家族中相似的生活習慣背景外，遺傳也是相當重要的因素。尿酸的生合成能力與痛風的形成有關，在尿酸的生合成反應中，Hypoxanthine-guanine phosphoribosyltransferase (HPRT) 為一個性聯遺傳的嘌呤代謝酵素 (X q26-q27, 9 exons)，能將嘌呤轉化成核糖核酸，若基因產生變異，酵素的活性亦產生改變，遂導致尿酸的過度生合成²⁹。近年來，經由一些動物試驗及反轉錄 DNA 之研究發現，尿酸的排泄率與尿酸鹽傳送子基因 (URAT1 gene) 有顯著相關^{30, 31}；於日本的相關研究中，也發現在人類染色體 11q13.1 上，hURAT1 基因的變異或缺失會造成尿酸的過度排泄，導致低尿酸血症的產生³²⁻³⁴，在德國高加索人身上也發現在 hURAT1 基因之 SNPs -788T>A、C258T 以及 C426T，與尿酸排泄的良窳有關，並且存在著基因連鎖不平衡 (linkage disequilibrium) 的現象¹¹。是故，hURAT1 基因多型性與痛風之間的關聯性值得再進一步探討。

由許多文獻中顯示痛風與環境因子間的關係，除了性別、種族上的差異外，隨著年齡的增長，罹患痛風的風險也隨之增加^{9, 35}，但由於生活型態或遺傳因素的不同，使得個體在面臨產生痛風的易感受性與表現度也不同。痛風為尿酸濃度達過飽和所引起的疾病；在一般情況下，尿酸在體內的最大飽和濃度約為 6.7 mg/dL^{3, 36}，而當激烈運動過後，造成肌肉中嘌呤降解加速降低尿酸的排泄能力，造成尿酸的濃度升高，特別在男性，更可能增加痛風發作的風險³⁷⁻⁴⁰。

日常攝取的食物與痛風的關係方面，Lyu 等人¹⁴的研究顯示，蛋白質、脂質與碳水化合物的食用量多寡與痛風患病的危險無顯著相關，但卻可觀察食用較多的纖維素、鐵質、葉酸等有顯著降低罹患痛風的趨勢，而其中的纖維素能與尿酸結合，幫助尿酸由腸道排出體外。此外，過量的高嘌呤食物，易使體內合成過多的尿酸，增加痛風罹患的危險¹⁷，近來也有研究指出，常見的高嘌呤的食物，

如肉類、海鮮、豆類等等，每天若增加一份肉類或者每週增加一份海鮮的攝取，罹患痛風的勝算分別為 1.21 及 1.07 倍，至於高嘌呤植物的攝取量上並未發現與痛風的風險增加有關¹⁷。另外高蛋白食物攝取有助於尿酸的排泄⁴¹，並且也能降低痛風復發的風險⁴²。若植物性以及乳品蛋白質攝取比例增加，特別是低脂的乳品食物，罹患痛風的勝算也會隨之降低¹⁷。蛋白質的攝取不僅有益於降低痛風的風險，於 Liu 等人⁴³所進行的 meta-analysis 研究發現，增加蛋白質的攝取亦能顯著地降低血壓值。由於蛋白質的攝取分別與尿酸濃度及血壓高低有關，因此，蛋白質的攝取是值得再進一步地研究與探討。

飲酒的習慣，屬痛風疾病的高危險因子^{14, 44-46}，在含有高嘌呤的酒品中例如以植物胚芽釀造的啤酒與高粱酒等³⁵，隨使用量增加痛風患病的勝算也隨之升高^{14, 47}，但對於原住民族群中，酒精的攝取量與痛風之間關係並不顯著⁴⁸，這代表著可能有其他的因素如飲食與遺傳因素影響著原住民與痛風間的關係。

第三節、急性痛風關節炎發作

台灣痛風患者發病的年齡(age at onset)逐漸地年輕化; Chen 等人¹³的研究中發現，1983-1991 年間平均初次發作年齡為 48.3 歲，但在 1992-1999 年間初次發作年齡則降為 45.6 歲($p=0.0001$)。

痛風的初次發作年齡在性別間的表現是不同的。由於女性雌激素能幫助排除尿酸形成保護的作用，因此女性的痛風病患當中大多是在停經後才有痛風的發生^{35, 49}。在痛風不普遍存在的非洲黑色人種當中，痛風的初次發作年齡，男性相對早發於女性(50 歲 vs. 52 歲)⁵⁰，而英國男性患者也平均比女性早發約 10 年⁵¹。但目前在台灣痛風患者中，女性的比例卻有逐漸上升的趨勢(1983-1991 年:7.6%，1992-1999 年:8.4%， $p=0.0046$)¹³。

除了在性別上的差異外，高盛行率的族群中，像是 Wang 等人²⁰ 針對台灣泰雅族原住民族群的調查，男性初次痛風發作年齡平均為 39.6 歲，女性則為 40.8 歲。由於台灣地區的飲酒盛行率原住民(40.0%)較一般族群(18.8%)高出許多⁵²，根據研究顯示出，痛風病患與家族成員發生痛風(家族史)之間存在著強烈的關聯性^{12, 14, 21}，因此有許多研究從這樣的關係中，找出可能影響家族性痛風的候選基因位置^{20, 48}。另外有研究指出許多的南島族群(Austronesia)中皆有較高的高尿酸血症與痛風的盛行率^{5, 12}，其發病年齡也相對的較為年輕。

臨床上許多的痛風患者，通常在疼痛發作時才會有就醫之行為，而許多文獻著重於患者發病年齡之研究，並未對痛風疼痛發作之相關因子多作陳述。希望能進一步將患者患病狀態區分成急性疼痛狀態或是無症狀的痛風，針對已罹患痛風的患者，探討初次疼痛發作年齡之相關因子，並期能減少痛風患者疼痛發作的危險以提升痛風患者之生活品質。

第四節、痛風與共病症之相關性

血清中的尿酸濃度過高為痛風形成最主要的因素。體內尿酸含量過高，不僅造成體內腎素-血管緊縮素系統(rennin-angiotensin system)的過度活化，且會造成尿酸鹽結晶產生而引起一連串的發炎反應，而促使微循環系統改變及內皮質功能失調，因而造成其他慢性疾病的合併產生^{7, 53}。

臨床上，高血壓為痛風患者最常見的共病症之一。藉由動物實驗發現患有輕微高尿酸血症的老鼠身上，會伴隨高血壓產生；然而，在經由降低尿酸的治療後，卻能有效地預防血壓升高⁵⁴。許多流行病學研究發現，痛風與心血管疾病之危險因子間有強烈的關聯性；當尿酸濃度越高，心血管疾病的發生率也就越高⁵⁴⁻⁵⁶。由於過多的尿酸會刺激腎素-血管緊縮素系統的過度活化，造成血管收縮而

致血壓上升⁵⁷;另外，透過動物試驗可知尿酸過飽和而產生的尿酸鹽結晶易產生發炎反應⁵⁸，不僅引發痛風急性關節炎，也會營造出前粥狀化及前血栓的環境^{54, 59, 60}，引發急性冠狀動脈事件的發生。

痛風患者常伴隨著腎臟疾病的發生。過酸的尿液環境造成尿酸溶解度降低，使尿酸濃度易達過飽和狀態而促進結石的產生，因此，在痛風患者身上，約有10%至25%的腎結石發生率⁶¹。過飽和所產生的尿酸結晶，會造成腎小管細胞傷害並伴隨腎發炎反應，進而促使腎臟逐漸纖維化，遂造成痛風型腎病以及慢性腎臟病的發生^{58, 62, 63}。研究發現到接近四成的痛風患者會發展成慢性腎臟疾病，且八成以上會有痛風腎的情形發生⁶⁴。

較高的血脂濃度與高血脂症，普遍存在於痛風與高尿酸血症的病患身上^{6, 13, 65}。高血脂症與痛風關係的研究中，可觀察到肥胖與酒精使用量皆與這兩種疾病的產生有關。但高血脂症與高尿酸血症或痛風之間的關係尚未被釐清¹⁶。

有些研究認為痛風為高血壓的獨立影響因子，有些則認為痛風為高血壓的結果變項(dependent variable)，這之間的因果關係仍然備受爭議^{66, 67}。由於尿酸的濃度可用來預測未來血壓及體重改變的趨勢，因此以藥物來進行有效的控制與管理尿酸的濃度高低，亦可能提升高血壓以及慢性腎臟疾病的治療效果，並有效減少代謝症候群的發生^{53, 55, 68}。

第五節、hURAT1 (SLC22A12)

由於人類缺乏具功能性的尿酸酶(uricase)作用，因此尿酸鹽成為嘌呤(purine)的最終產物⁶⁹。而尿酸鹽在人體體內的衡定，多數經由腎臟排泄其餘在藉由腸道排出⁷。因此，位於腎臟近端小管頂上膜細胞中負責尿酸鹽傳送、尿酸再吸收的

「尿酸鹽傳送子(urate transporter)」扮演了極重要的角色。

腎臟中，尿酸可透過近端小管的再吸收作用回到血液中再次利用^{7, 8}，為了幫助尿酸的清除與再吸收，目前已知的有機離子傳送子家族 (OATs，包括 OAT1-4、URAT1 與 Oat5) 中，位於近端小管頂上膜細胞的 hURAT1 和近端小管基底膜細胞的 OAT1，為負責尿酸鹽傳送以進行離子交換及維持電子的平衡^{7, 70}。

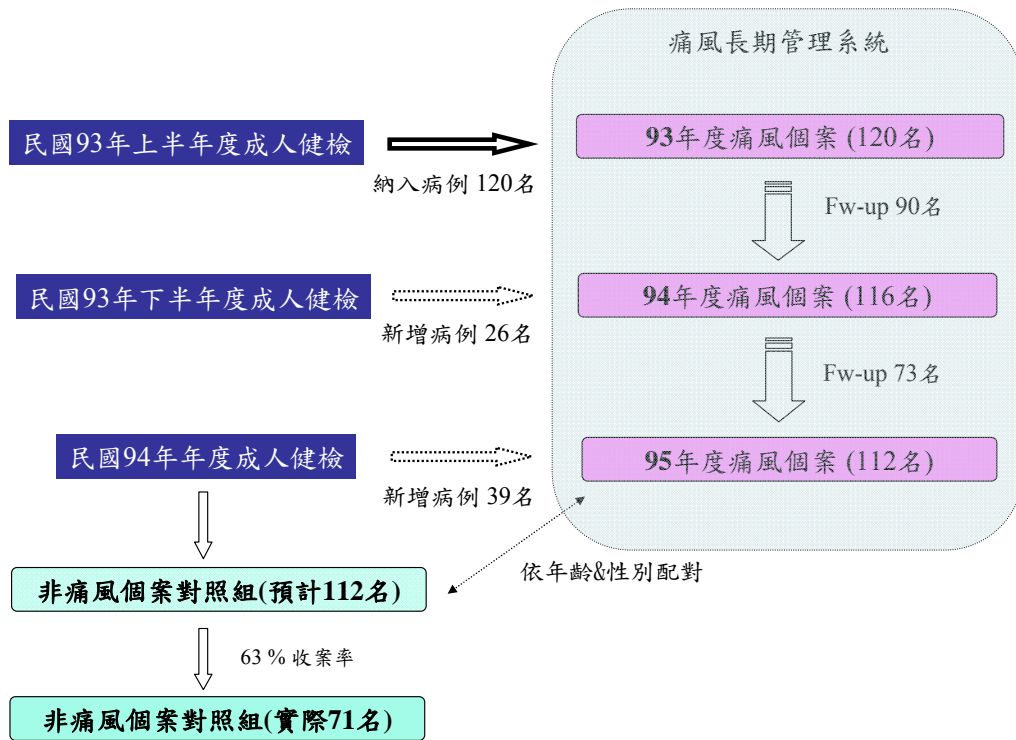
目前已發現 hURAT1 基因多型性與低尿酸血症(hypouricemia)有關^{32, 33, 71}，然而此基因與高尿酸血症之間的關係尚待被釐清。Graessler 等人¹¹ 研究發現，hURAT1 基因之 C258T、C426T 單一核苷酸基因多型性與尿酸排泄能力有關，其中 258 T 對偶基因具有保護的效應外，尿酸排泄率較差的勝算比也會隨著 426 T 對偶基因攜帶數增加而上升。但由於 C258T、C426T 並未造成胺基酸的改變，因此需未來研究進一步探討與這兩個 SNPs 連鎖不平衡並造成 hURAT1 功能性改變之單一核苷酸基因多型性。

一般而言，尿酸代謝失調大多是由於排泄不良 (排泄率過低) 造成濃度過高⁸，進而引發痛風疾病的產生，然而在日本的 326 名研究對象中，也發現到 hURAT1 基因內 intron 4 中 rs893006 基因多型性(SNP)，可能可作為預測高尿酸血症或痛風的遺傳指標⁷²。

第三章、材料與方法

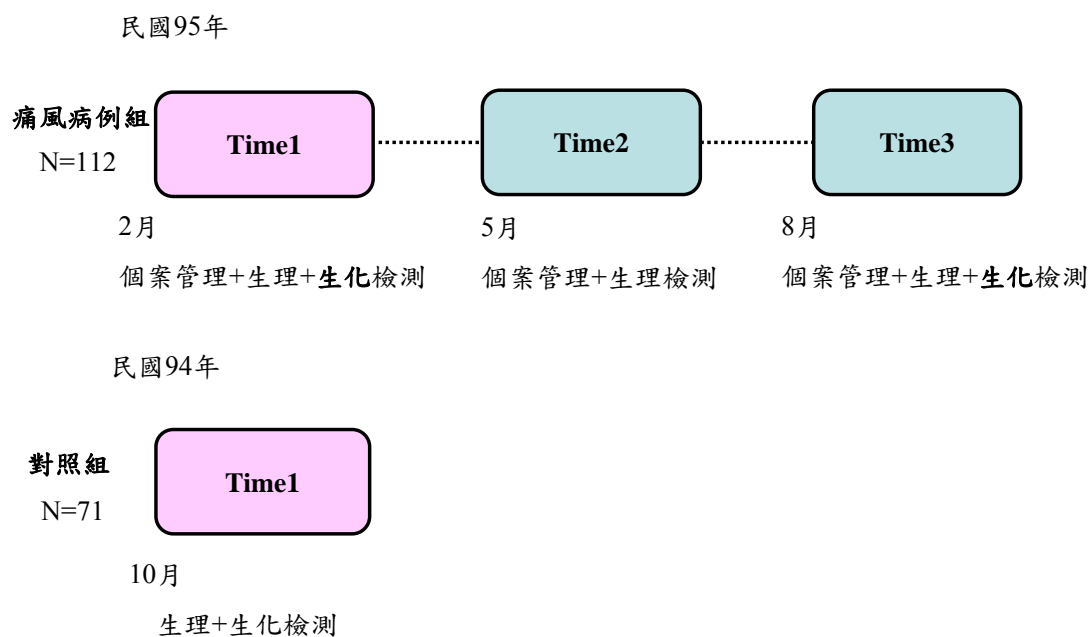
第一節、研究架構

本研究藉由「台中縣和平鄉痛風長期管理照護系統」，於民國 93 年至 95 年間持續追蹤的痛風個案，以及民國 94 年度衛生所的成人健檢裏，找出社區中痛風對象，並再以性別、年齡配對選出非痛風個案，進行個人疾病史、社會人口學資料調查，以及生理與生化值的檢測，來探討痛風疾病相關的遺傳、環境因子，與痛風發作及初次疼痛發作相關因素討論。(如下圖所示)



Fw-up: Follow up

對於納入長期管理系統中的痛風個案，實施 95 年度的痛風衛教追蹤與關懷，並利用基準點(Time1)時所收取之資料進行**病例對照研究**，探討痛風發病以及痛風患者疼痛發作的相關因子。



第二節、研究對象

本研究之研究對象，選自民國 95 年度和平鄉痛風管理系統中的痛風個案管理對象，以及 94 年度成人健檢民眾中，經配對後無痛風史之個案。

台中縣和平鄉長期痛風管理系統的建立，是針對至衛生所進行成人健檢的當地居民，於接受生化檢驗或有痛風病史者，經醫師確診選定患有痛風之對象，由當地的公衛護士實地進行管理，以實地家戶訪查的方式定期實施痛風衛教宣導與個案關懷，並紀錄痛風個案基本生活型態的相關資料。對照組則是選定至衛生所進行成人健檢之民眾，未曾有過痛風發作及遺傳病史，且為居住於和平鄉的當地居民；依據性別、年齡與病例組對象進行配對，由於受到收案時間的限制，對

照組的收案率只有 63%。病例組(即痛風患者)，共納入 112 名，對照組有 71 名。其中，原住民族群佔 47.8%，非原住民族群佔 52.2%。

第三節、研究方法

一、問卷調查

本研究為中國醫藥大學環境醫學研究所與台中縣和平鄉衛生所共同合作進行。訪員經過教導訪視的技巧與痛風相關知識後，使訪員在問卷訪視過程能標準化進行，進而深入和平鄉各部落為痛風個案及其家人進行衛教宣導。

本研究利用結構式問卷進行之，區分成病例版與對照版(附錄二、三)，個案管理的痛風患者使用病例版(個案管理之追蹤問卷)，而對照組使用對照版。經過受試者同意後，簽署受試者同意書(附錄四)，藉由當地公衛護士以面訪方式進行問卷訪查。受試者接受身高、體重測量以計算其身體質量指數(body mass index, $BMI = \text{體重(kg)} / \text{身高}^2(\text{m}^2)$)，並請受測者採坐姿以量測血壓。病例版與對照版相同的問卷內容包括個人基本資料(年齡、性別、種族、學歷..等)及疾病史(高血壓、糖尿病、高血脂症..等);另外，病例版增加了病例組痛風家族史、痛風發作頻率以及生活與飲食習慣(三個月內飲酒、飲食及運動狀況)的調查。病例組的問卷訪視頻率為一年三次，對照組以一次訪視為主。

二、生理及血液、生化檢查

研究對象簽署受試者同意書之後(附錄四)，同意接受身高、體重以及血壓測量的生理檢查，以及由專業護士抽取受試者空腹靜脈血液樣本(約 10 ml)，包括一般空白採血管之 5ml 一管，以及含有 EDTA 抗凝血劑之 5ml 一管，分別進行生化值檢測與基因型鑑定分析。

一般血液生化檢驗包括空腹尿酸、肌酸酐、三酸甘油脂..等，藉由分離試管

採集血液樣本，並存放於 4°C 的冰桶內，送至和平鄉衛生所檢驗室進行離心的工作，將血清分離出來，並在 24 小時內以自動分析儀(autoanalyser)將採集的血清檢體進行分析檢驗；而以 EDTA 採血管採集全血(whole blood)，以進行 DNA 的萃取及基因型的檢測。所有收集到的血液樣本，運送全程均以 4°C 狀態保存。

三、 DNA 萃取

將所收集到的全血液樣本，在室溫之下以 1500rpm 離心 15 分鐘，將含有白血球細胞、血小板以及脂質的白血球衣(buffy coat)分離出來，分裝至 15 cc 離心管後加入 4 cc 的 RBC lysis buffer，並置於冰上 15 分鐘，中間每隔 5 分鐘以 vortex generator 振搖一次，以破壞、溶解紅血球細胞，接著再以 1200rpm 離心 15 分鐘，將上液去除後留下底部的白血球細胞，再加入 800µl Geno Maker 試劑來溶裂白血球細胞，並放置室溫下 3~5 分鐘。之後加入 500µl 的氯仿(chloroform)，混合均勻後以 4°C 12000rpm 離心 10 分鐘。小心吸取上清液至新的離心管中，再加入 isopropanol 600~800µl，上下搖晃而產生白色細絲。接著以 12000rpm 離心 5 分鐘後，將上清液盡量去除留下底部沉澱物，再加入 RNase cocktail 40µl 將半濕狀態的沉澱物溶解後，靜置 37°C 5 分鐘，接著加入 600µl ethanol precipitate buffer(約 97% ethanol)，混合均勻後，再以 12000rpm 離心 5 分鐘，再將上清液去除乾淨，留下沉澱物並且晾乾 2 小時，再加入 TE buffer 100µl，隔夜消化。完成後，以 -20°C 冰箱保存 DNA 檢體。以進行之後的 PCR 與 DNA 濃度(OD 值)的檢測。

四、 hURAT1 基因型鑑定

本研究以 hURAT1 基因之兩種單一核苷酸基因多型性(SNP)進行分析，其一為 hURAT1 基因中的第 258 個核苷酸由 C 變異成 T 的單一核苷酸多型性(C258T)，位於第一個外子區域(表現序列，exon 1)上;而其次為第 426 個核苷酸也是由 C 轉變成 T 的單一核苷酸的多型性(C426T)，位於第二外子(exon 2)的區域內。本研究基因型的鑑定，參考 Graessler 等人¹¹ 研究中的引子(primer)序列以聚合酶鏈鎖反應(polymerase chain reaction，PCR)將帶有遺傳訊息的雙股螺旋 DNA 大量複製，再藉由限制酶片段長度多型性(restriction fragment length polymorphism，RFLP)方法來進行基因型的鑑定。而為了再進一步確認基因型分析結果，將隨機抽選 DNA 擴增後的檢體，送至明欣生物科技公司(Mission Biotech Co., Ltd)進行基因體定序的工作(附錄五)。

A. Exon 1 C258T (rs3825016)

(1) primer 序列

forward: 5'-CCT CAC GCG GCC TCA GGG CCC AGT T -3'

reverse : 5'-GGG TCC CTC CCA GGA CTG GAC CTT T -3'

(2) PCR 反應液的配置

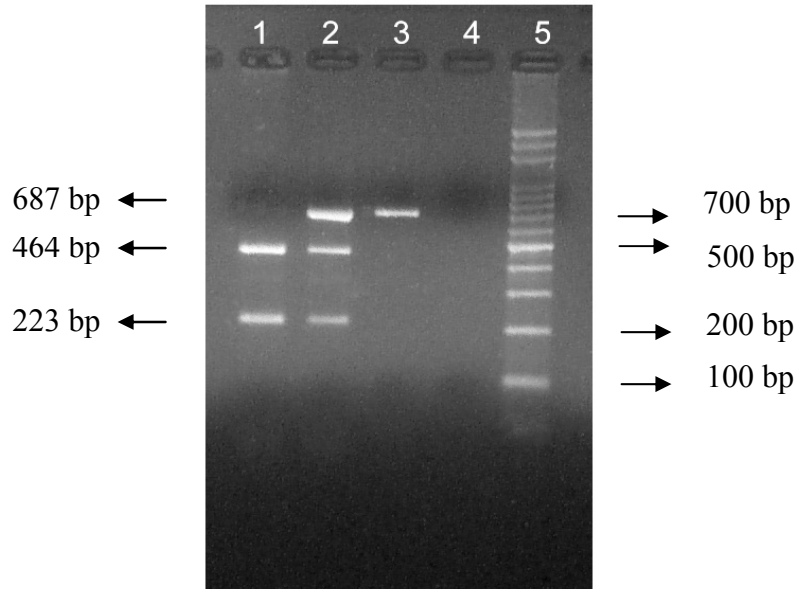
a. DNA template (50 ng/μL)	1.5	μL
b. 10X ProTaq Buffer	2.5	μL
c. 去氧核苷三磷酸 (2.5 mM)	2.5	μL
d. primer (10μM)	各 0.5	μL
e. ProTaq polymerase (2 unit/μl) (Pro Tech)	0.5	μL
f. 最終體積以滅菌蒸餾水(ddH ₂ O)配置成 25μL		

(3) PCR 反應步驟

將 PCR 反應液配置好之後，採以熱啟動(hot start)的方式，待聚合酶反應槽溫度到達 90°C 後，將配置好的 25 μ L PCR 反應液放入，並以 94°C 加熱 5 分鐘使 DNA 雙股螺旋先進行預變性 (pre-denature step)，接著以高溫 94°C 維持 30 秒使 DNA 雙股模板分離(denaturing)，再以 70°C 維持 1 分鐘使引子與單股模板作配對黏合(annealing)後，並再將溫度調整至 72°C 進行延長反應(extension)40 秒。由 94°C 40 秒的條件至 72°C 40 秒的延長反應(extension)為一週期反應，共重複進行 35 次週期反應。最後以 72°C 再進行延長反應 6 分鐘後，以 4°C 冷藏保存。產生的 724 base pairs(bp) PCR 產物片段，藉以 2% 溴化乙錠(EtBr)染色的瓊脂膠(agarose gel)維持 100V 2A 進行電泳分析、判斷。

(4) RFLP (BsrS I)

將 PCR 方法所擴增的 724 bp 序列產物，取出 5 μ L 後，配合 NE buffer-D 0.6 μ L 與 BSA 0.1 μ L，並加入 0.3 μ L(共 3 units)的 **BsrS I** 限制酵素，以滅菌後的蒸餾水配置最終體積為 10 μ L 的 RFLP 反應液。再將配置好的 RFLP 反應液放入 65°C 水浴槽中 3 小時，使其完全反應。最後以 2%瓊脂膠進行電泳分析，並於紫外燈下照相觀察，其產生的片段如下圖所示。



lane1: CC type (20bp, **223bp**, **464bp**, 17bp)
 lane2: CT type (20bp, **223bp**, **464bp**, **687bp**, 17bp)
 lane3: TT type (20bp, **687bp**, 17bp)
 lane4: negative control (NTC)
 lane5: 100 bp ladder marker

hURAT1 exon1 中 SNP C258T，經由限制酵素(BsrS 1)切割後產生 20bp, **223bp**, **464bp**, 17bp 片段者為 CC 基因型，而產生 20bp, **223bp**, **464bp**, **687bp**, 17bp 片段者為 CT 基因型，若產生 20bp, **687bp**, 17bp 者則判定為 TT 型。

B. Exon 2 C426T (rs11231825)

(1) primer 序列

forward: 5'-CCA ACC TCC TGA GCT CAG CCT CC -3'

reverse : 5'-CCA GTC GGC CAG GGT CCT AGG AGA GC -3'

(2) PCR 反應液的配置

a. DNA template (50 ng/ μ L) 2.0 μ L

- | | | |
|---|-------|----|
| b. 10X ProTaq Buffer | 2.5 | μL |
| c. 去氧核苷三磷酸 (2.5 mM) | 2.5 | μL |
| d. primer (10μM) | 各 0.5 | μL |
| e. ProTaq polymerase (2 unit/μl) (Pro Tech) | 0.5 | μL |
| f. 最終體積以滅菌蒸餾水(ddH ₂ O)配置成 25μL | | |

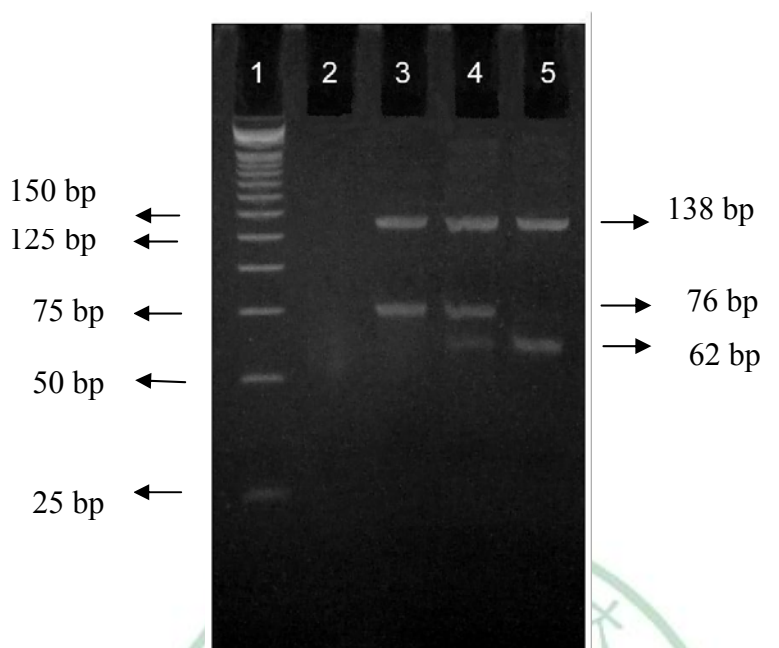
(3) PCR 反應步驟

將 PCR 反應液配置好之後，採以熱啟動的方式，待聚合酶反應槽溫度到達 90°C 後，將配置好的 25μL PCR 反應液放入，並以 94°C 加熱 5 分鐘，使 DNA 雙股螺旋因熱變性而分離開來，接著以高溫 94°C 維持 30 秒使 DNA 雙股模板分離，再以 69°C 維持 40 秒使引子與單股模板作配對黏合後，並再將溫度調整至 72°C 進行延長反應 30 秒。由 94°C 30 秒的條件至 72°C 30 秒的延長反應，稱為 cycle I，共重複進行 5 次的 cycle I。接著再依據 cycle I 的週期模式，改變配對黏合的溫度成 66°C，成為 cycle II，並且重複進行 25 次 cycle II。最後以 72°C 進行延長反應 6 分鐘後，以 4°C 冷藏保存。產生的 **214 bp** PCR 產物片段，藉以 2% 溴化乙錠染色的瓊脂膠維持 100V 2A 進行電泳分析、判斷。

(4) RFLP (Nla III)

將 PCR 方法所擴增的 exon2 214 bp 序列產物，取出 5μL 後，加入 NE buffer-4 0.6μL 與 BSA 0.1μL，並加入 0.3μL(共 3 units)的 Nla III 限制酵素，以滅菌後的蒸餾水配置最終體積為 10μL 的 RFLP 反應液。再將配置好的 RFLP 反應液放入 37°C 水浴槽中 3 小時，使其完全反應。最後利用 8% polyacrylamide gels 進行電泳分析(90V, 500mA, 63min)，並以溴化乙錠

外染染色後，置於紫外燈下照相觀察，其產生的片段如下圖所示。



- lane1: 25 bp ladder marker
- lane2: negative control (NTC)
- lane3: CC type (138bp, **76bp**)
- lane4: CT type (138bp, **76bp**, **62bp**, 14bp)
- lane5: TT type (138bp, **62bp**, 14bp)

hURAT1 exon2 中 SNP C426T，經由限制酵素(Nla III)切割後產生 138 bp 與 76 bp 片段者為 CC 基因型，而產生 138bp，**76bp**，**62bp**，14bp 片段者為 CT 型，若產生 138bp，**62bp**，14bp 者則判定為 TT 型。

第四節、痛風個案管理紀錄

在本次研究中，衛生所公衛護士利用每次的痛風衛教與關懷前，對於痛風個案管理成員於最近三個月內的飲食以及生活型態進行追蹤與紀錄，以及紀錄痛風疼痛發作的情形。一年進行三次痛風衛教，平均衛教間隔時間約為三個月，並且將資料透過「痛風個案管理卡」紀錄每次訪查的資料與個案指導管理的情形。

基本人口學相關資料的紀錄包括個案的性別、年齡、種族、教育程度與職業，亦紀錄共病症及痛風發作頻率與初次急性痛風發作之相關資料。

飲食紀錄部分，調查個案三個月內常吃食物種類及攝取頻率。並了解痛風個案的飲酒狀況及其工作勞動之情形。和平鄉痛風長期管理系統的各年度收案情形如附錄六所示。

第五節、統計方法

在所有資料取得之後，以 Microsoft Office Excel 2003 進行資料的鍵入與彙整，再藉由統計軟體 SAS/PC 9.0 版進行資料的分析。

為了比較性別、年齡、種族等基本人口學資料在痛風組與對照組的分布情況，則以 Student's t test 以及卡方檢定(χ^2 test)進行分析。而在基因型方面，則利用適合度檢定(goodness of fit test)來檢定基因型的分布是否符合哈溫平衡(Hardy-Weinberg Equilibrium)。然而，也利用了邏輯斯迴歸(logistic regression)探討與痛風疾病的相關因子。在本研究中，藉由 log-rank test 以及 Willcoxon test 針對痛風患者(病例組)比較分層後初次疼痛發作年齡的分布情形，再以正比例涉險模型(Cox's proportional hazards model)進行與痛風初次疼痛發作年齡相關因子之探討。

第六節、使用試劑、儀器與材料

一、使用試劑

(1) DNA extraction

1. 1X RBC lysis buffer
2. GenoMaker reagent
3. Choloform
4. Isopropanol
5. RNase cocktail
6. Ethanol precipitate buffer
7. 99% Ethanol
8. TE buffer

(2) PCR-RFLP

1. Agarose(Bio-M Bioscience ; Promega, USA)
2. Ethidium Bromide (Amresco)
3. 2.5mM 去氧核苷三磷酸(dNTP) (Yeastern Biotech,Taiwan)
4. 10 μ M 核酸引子(Primer) (Mission Biotech,Taiwan)
5. 聚合酶(Taq) (Protech)
6. 10X 聚合酶緩衝液 (Protech)
7. BsrS I restriction enzyme (Promega, USA)
8. Nla III restriction enzyme (BioLab, New England)
9. BSA(bovine serum albumin) (Promega, USA ; BioLab, New England)
10. 100bp Ladder (Protech)
11. 25bp Ladder (Promega, USA)
12. 1X & 5X TBE buffer (Amresco)
13. 40% Polyacrylamide (BIO-RAD)

14. 10% Ammonium Persulfate (APS) (AMRESCO)
15. TEMED (AMRESCO)
16. 6X Loading Dye (Protech ; Promega, USA)

二、使用儀器

1. 4°C 冰箱
2. -20°C & -85°C 冰櫃
3. 恆溫水浴槽(FIRSTEK)
4. 聚合酶反應槽(EPPENDORF)
5. 水平電泳槽(GENEPURE)
6. 直立式電泳槽(BIO-RAD)
7. 柯達DCS260 紫外燈照相系統
8. 柯達影像分析軟體
9. 離心機
10. 烘箱(YIH DER)
11. 紫外燈分光光度儀 (BECKMAN , DU-500)

三、試驗材料

1. 石英比色管
2. Pipett
3. Tip (10ul、250ul、1000ul)
4. 塑膠滴管 (3ml)
5. 微量離心管 (1.5ml)
6. 離心管 (15cc、50cc)
7. 8-strip (200ul)
8. 燒杯 (100ml、1000ml)
9. 量筒 (50ml、100ml)
10. 石臘膜

第四章、結果

第一節、痛風相關因子之探討

(一)、基本人口學變項之描述(表一)

依種族來分層探討痛風與基本人口學資料之關係。痛風患者平均年齡為 56.2 歲，非痛風對象為 57.5 歲，兩者之間差異不具統計意義($p=0.584$)。就本次的研究對象上，男性在痛風族群中佔了較多比例(58.0%)，而於原住民(55.2%)以及非原住民族群(62.8%)中也有著相同的現象。教育程度及職業在痛風組與非痛風組之間分布並未有太大的差異，至於婚姻狀態部分，未婚、矜寡或者是單身者，在痛風的族群中明顯比對照組有著較高的比例 (30.3% vs. 14.8%， $p=0.024$)。

(二)、痛風相關生理生化值(表二)

經由種族、性別及年齡的調整後，痛風患者比對照組有較高的尿酸濃度 (8.2 vs. 5.8 mg/dL， $p<0.001$)，及肌酸酐(creatinine)的表現量(1.1 vs. 0.9 mg/dL， $p<0.001$)。另外尿素氮(BUN)濃度及三酸甘油脂(TG)、身體質量指數(Body Mass Index, BMI)，痛風患者雖皆有較高的平均表現量，但統計上差異不顯著。

本研究之痛風病患中，有麩胺醯移轉酶(γ -GT)濃度較高的現象，但經由種族、性別以及年齡的調整後，麩胺醯移轉酶與痛風之間則無顯著的相關。血壓方面，痛風患者之舒張壓皆高於對照組，於調整性別、年齡後，非原住民的舒張壓與痛風關係更為強烈($p=0.010$)，但收縮壓與痛風的關聯性卻不顯著。

(三)、痛風相關之共病症(comorbid diseases)(表三)

在臨床上，痛風的產生時常伴隨著其他共病症的存在。因此，若依種族來分層探討痛風與相關共病症之情形，整體上，痛風和高血壓之間的關係相當顯著，在痛風患者中的比例相較對照組高出許多 (35.7% vs. 2.8%， $p<0.001$)，然而在非原住民族的族群中此現象更為顯著(51.2% vs. 2.0%， $p<0.001$)。而其他的共病症如糖尿病、中風、肺結核、肝病、腎臟疾病和高血脂症，在原住民族群裡與痛風疾病之關聯性不大，但在非原住民族群中，痛風和肝病($p=0.028$)以及高血脂症($p<0.001$)之間卻有著顯著的相關。因此，痛風與共病症之關聯性可能會隨著種族的差異而有所不同。

(四)、hURAT1 單一核苷酸基因多型性與痛風之相關性(表四)

本次研究針對 hURAT1 基因之第 258 以及第 426 的核苷酸，皆由野生型胞嘧啶(cytosine)轉變成變異型胸腺嘧啶(thymine)的單一核苷酸基因多型性(single nucleotide polymorphism, SNP)。整體而言，兩個 SNPs 的分布型態於痛風與非痛風族群之間有著顯著性的不同，C258T 基因多型性在痛風族群裡，帶有同質型 C 對偶基因者 (258 CC type) 約佔八成，而在對照組中以帶有一條以上變異型(T allele)對偶基因 (CT/TT, 258T carrier) 者居多(60.0%)；在 C426T 的基因型分布上，痛風患者中卻反而是以帶有同質型變異對偶基因者(426 TT type)為多數。在對偶基因分布頻率上，原住民族群的痛風患者以帶有 258C allele 以及 426T allele 佔有較大的比例。至於兩者 SNPs 合併探討的結果上，258 CC type + 426 TT type 於原住民痛風患者與非痛風者中，其頻率分布達統計上顯著差異(72.6% vs.40.0%)。

至於非原住民族群中，基因型的頻率分布雖與原住民族群相似，但 SNPs 與痛風之關聯性卻不顯著。不過，以整體來探討，hURAT1 基因之 C258T 與 C426T

皆與痛風有顯著性的相關。

(五)、利用邏輯斯迴歸探討 hURAT1 單一核苷酸基因多型性與痛風發生之關聯性(表五)

欲了解 hURAT1 基因之單一核苷酸基因多型性與痛風之間的相關性，利用多變量邏輯斯迴歸進行分析。模式一中，男性罹患痛風的勝算比女性要高 (OR=5.19, 95% CI: 1.86-14.53)，而原住民族群則為非原住民的 6.32 倍(95% CI: 2.29-17.42); 高血壓病患與非高血壓者罹患痛風的勝算比為 41.17(95% CI: 4.18-405.53)，然而，hURAT1 基因中 SNPs (C258T 與 C426T) 與痛風疾病之間則不見其相關性。

若將 SNPs 分開探討，在模式二中於調整其餘干擾因子後，於第 258 個核苷酸中，至少帶有一個 T 對偶基因者(CT/TT, 258T carrier)比上帶有同質型 C 對偶基因者(258 CC type)罹患痛風的勝算比為 **0.21**(95% CI: 0.07-0.60)，因而也可觀察出 258 T 對偶基因存在著潛在的保護作用。此外，第 426 個核苷酸於模式三中，在同樣調整了干擾因子之後，帶有同質型 T 對偶基因(426 TT type)的研究對象顯著地比帶有一個以上的 C 對偶基因者(CC/CT, 426C carrier)，有更高的勝算會罹患痛風 (OR=**3.70**, 95% CI: 1.31-10.43)。

由於 258T 及 426C 對偶基因兩者分別對於痛風發生有著顯著的保護作用，因此再將這兩個基因型組合合併探討，在調整干擾因子後，帶有 258T 與 426C 序列者，具有顯著的保護作用(模式四，OR= **0.21**, 95% CI:0.07-0.63)。進一步地探討此兩種 SNPs 與痛風發生的交互作用，在模式五中，以 258T 合併帶有 426C 的研究對象為基準組，然而 258T 攜帶者同時為 426 TT 基因型者(OR=1.32, 95% CI:0.03-60.42)以及 258 CC 基因者同時為 426C 攜帶者(OR=4.60, 95% CI: 0.54-39.59)兩種基因序列組合與痛風之間相關性並不顯著，但在 258 CC 基因型

者同時為 426 TT 攜帶者的組合中，罹患痛風的勝算則是顯著地高於基準組的對象(OR=4.92，95% CI: 1.61-15.05)。

第二節、痛風患者初次疼痛發作年齡相關因子之探討

由於許多被診斷為痛風之患者，未曾有過疼痛發作之情形。因此為了解疼痛發作狀態史及初次疼痛發作年齡之相關因子，於本節中進行分析與探討。

(一)、痛風病患發作狀態之人口學分布(表六)

痛風病患疼痛發作狀態與人口學之關聯性分析中，可觀察到男性痛風病患在曾經疼痛發作組佔 66.7%，在未曾發作組中僅佔 37.5%($p=0.005$)；然而，發作狀態於種族間也有所差異，曾經有過疼痛發作的族群中，原住民佔多數的比例(68.0%)。職業方面，在未曾發作的族群中以家管或自由業者佔 60%，但研究對象之年齡、婚姻狀態、教育程度及飲酒的習慣，於本研究中無法觀察出其與痛風發作狀態之顯著關聯性。

(二)、痛風病患發作狀態與生理生化檢測結果之相關性(表六-1)

為比較曾經發作族群與未曾發作過的痛風患者生化值的檢測結果，經調整干擾因子後，曾經發作族群之尿酸的濃度顯著地高於未曾發作組(8.6 ± 0.2 vs. 7.2 ± 0.4 , $p=0.002$)。而三酸甘油脂濃度的檢測結果，曾經發作過的患者平均為 187.2mg/dL ，未曾發作者為 130.0mg/dL ，兩者之間達到統計上顯著差異($p=0.019$)。然而，其餘的生理生化檢測，如肌酸酐、尿素氮、 γ -穀氨胺移轉酶(γ -GT)、收縮壓、舒張壓以及 BMI，曾經發作族群平均皆高於未曾發作族群，但在統計上差異不顯著。

(三)、痛風病患發作狀態與共病症之關聯性(表六-2)

為了探討痛風發作狀態與共病症之間是否具有相關性，在表六-2 當中，藉由卡方檢定方法，可觀察到在不同的共病症與痛風發作史(狀態)之間的關聯性，皆未達統計上的顯著意義。

(四)、痛風病患發作狀態與 hURAT1 基因型分布之關聯性(表六-3)

在表六-3 中，hURAT1 基因多型性與痛風發作狀態之間的關聯性，並未達統計上的顯著相關。

(五)、痛風患者痛風初次疼痛發作年齡之存活分析(表七)

痛風患者的初次疼痛發作年齡紀錄上，曾經發作的痛風患者以初次發作年齡為代表，然而未曾發作的痛風患者則以 censor 紀錄並以患者收樣時之年齡來表示。而痛風患者初次疼痛發作年齡與相關因子的探討，男性族群顯著早發於女性 (51.5 ± 2.1 歲 vs. 59.5 ± 2.4 歲; log-rank test $p=0.016$, Wilcoxon test $p=0.018$)，而原住民族群則比非原住民族群平均提早 12 年發作 (50.0 ± 1.9 歲 vs. 62.0 ± 2.5 歲; log-rank test $p=0.016$, Wilcoxon test $p=0.018$)，因此種族的差異也與初次疼痛發作年齡有著顯著的相關性。

關於 hURAT1 基因多型性與初次疼痛發作年齡之間，第 258 個單一核苷酸基因多型性上帶有變異型 T 對偶基因者(CT/TT, 258 T carrier)，或第 426 個中帶有未變異 C 對偶基因的族群(CC/CT, 426 C carrier)皆有較晚發作以及保護的趨勢，但統計上不顯著。而痛風的初次疼痛發作年齡亦與飲酒習慣有關(log-rank test $p=0.001$, Wilcoxon test $p<0.001$)，有飲酒習慣的族群平均初次發作年齡為 50.7 ± 2.3 歲，而未曾有過飲酒習慣的族群則有相對較晚產生痛風疼痛發作的情形 (58.1 ± 2.2 歲)。

至於，共病症部分，藉由存活分析(表七(續))，中風、肝病、腎臟病以及高血脂症等與初次疼痛發作年齡，未達到統計上顯著相關。然而痛風初次疼痛發作年齡顯著地與高血壓及糖尿病有關，且在患有高血壓或糖尿病的個案上，皆有較晚產生痛風疼痛發作的現象。

(六)、利用 Cox's Proportional Hazard Regression 來分析痛風患者'初次痛風疼痛發作年齡事件史(survival)' 之相關因子(表八)

利用 Cox 氏的正比例涉險模式(proportional hazard model)進行單變量的探討後，再將顯著的預測因子納入多變量的模型中(Model 1~3)評估，於 Model 1 中，在調整其他因子後相同年齡情況下，原住民相較於非原住民族群有較高的風險產生痛風疼痛發作(HR=1.70 ,p=0.037)。在單變量分析時皆與痛風疼痛發作發生率有關的飲酒習慣與高血壓，於多變量模型中則無顯著相關。

Model 2 與 Model3 中，排除與高血壓或糖尿病變項後，仍可見到性別及種族對於初次疼痛發作年齡之關聯性。

第五章、討論

第一節、研究對象之特性

本研究之研究對象中原住民佔 47.8%(其中 90.7%為泰雅族)，非原住民為 52.2%，不同於其他以往只限定某一種族或性別來探討之研究^{5, 6, 17, 48}。而本研究所收取之痛風個案與許多其他研究相仿，皆以男性佔多數^{4, 6, 13, 15, 56}。在調整性別與年齡的狀況之下，可清楚觀察到原住民的痛風患者尿酸平均濃度達 9.1 mg/dL，較非原住民痛風患者 7.1 mg/dL 之值高出許多。尿酸濃度有所差異的現象，Chang 等人⁷³認為可能受區域性的環境因子如飲酒習慣以及潛在的遺傳因素影響所致。

肌酸酐為肌肉中肌酸代謝後的產物，藉腎臟排泄至體外，因此人體血清中的肌酸酐濃度可作為初步腎功能評估的依據⁷⁴。本研究中，痛風患者肌酸酐的表現量顯著高於非痛風者，又由於肌酸酐的升高會增加腎衰竭(renal failure)產生的風險⁷⁵，因此要觀察痛風與腎衰竭之間的關聯性，則需要進一步持續追蹤與觀察。

本研究發現，於非原住民族群舒張壓之高低、高血壓疾病與痛風之間有顯著相關，但在原住民族群中並未觀察到如此相關，Chou 與 Lai 於 1998 年同一鄉鎮所作的研究，藉由邏輯斯逐步迴歸分析後，也發現到原住民痛風與高血壓的關係並不顯著⁶，這其中可能代表著族群不同(原住民與非原住民)其痛風與血壓之間的機制有所差異，此現象也存在於加拿大的 Bella Coola 地區，該地區的非原住民族群，有著較原住民族群要高的高血壓盛行率⁷⁶。另外，高血壓的一個重要危險因子--高血脂症，本研究結果發現，亦與高血壓相似，在整體及非原住民族群中皆與痛風疾病有著顯著的相關。

第二節、hURAT1 基因與痛風之相關性

目前已陸續由許多動物實驗及反轉錄 RNA(cRNA)的證明，顯示出 hURAT1 與尿酸的傳送及離子的交換有著明顯及具特異性的關係^{30,31}。在許多研究中也顯示出 hURAT1 基因的變異，造成尿酸再吸收不良或傳送不活化，而引發低尿酸血症的發生^{33,34,71}。2006 年 Graessler 等人¹¹ 研究中發現，在德國高加索族群中，hURAT1 基因之 -788T>A、C258T、C426T 單一核苷酸多型性顯著與尿酸的排泄能力有關。一般來說，尿酸代謝失調多是由於排泄不良（排泄率過低）造成濃度過高，進而引發痛風疾病的產生，而有趣地，本研究亦發現 SNP C258T 與痛風之間具有著顯著的相關性，並且與德國所作的研究有著相同的趨勢，亦即帶有 258T 對偶基因者具有保護的效應(OR=0.21)。

於日本的低尿酸血症病人中，C258T 基因多型性 CC、CT、TT 頻率分別為 72.5%、27.5%、0.0%，由於其研究對象為尿酸過度排泄的低尿酸血症患者，並未針對尿酸較高的對象，因而無法觀察出 C258T 與尿酸濃度的關聯性³⁴。這樣的基因型頻率分布與本研究結果相似(65.2%、29.7%、5.1%)，然而本研究對象為尿酸正常或偏高者，因此可知 C258T 與痛風較有相關。

而 hURAT1 基因之 SNP C426T 與德國高加索人之尿酸排泄率關係中，經由干擾因子的調整下三種基因型態 CC、CT、TT 的平均排泄率依序為 7.3%、6.7% 以及 6.3%，顯示出尿酸排泄的情形會隨著 T 對偶基因攜帶數增加而跟著降低¹¹。本研究也發現到 hURAT1 C426T 的基因型分布，TT 基因型在痛風的患者中占 70.5%，並且在調整干擾因子後有 3.70 倍的勝算會產生痛風，雖然本研究對象在 hURAT1 基因 C426T 分布頻率(4.4%、33.1%、62.4%)雖與德國高加索人有些差異，卻仍可見到相同的趨勢與效應。

第三節、痛風疼痛發作之相關因子探討

目前尚未有研究針對痛風患者的疼痛發作狀態進行探討。在本研究中，對於生化檢驗結果與發作狀態之間，經控制干擾因子(性別、年齡與種族)後，曾經發作組中除尿酸濃度顯著較高外，亦伴隨三酸甘油脂有較高的表現量，這樣相似的結果，也存在於其他病例對照研究之痛風患者身上^{6,77}。

本研究發現，原住民與非原住民的平均初次發作年齡 (50.0 ± 1.9 vs. 60.0 ± 2.5 歲)有顯著差異，原住民族群明顯早發於非原住民族群。2002 年時，顏氏²¹於南投縣信義鄉中所作的研究，也發現以布農族為主的原住民族群，初次發作年齡比非原住民提早 19.1 年發生。本次研究發現，女性的初次發作年齡相對較男性晚發生，這也與美國 Harrold⁷⁹ 及 De Souza 等人⁴⁹ 的研究結果相似。

Choi 與 Curhan⁷⁸ 的研究發現，酒類[啤酒、烈酒以及水果酒(葡萄酒)]的攝取與尿酸濃度有顯著的正相關，有飲酒習慣者也會有較高的勝算罹患痛風⁶，但在 Lyu 等人的病例對照研究中¹⁴ 以及本研究之結果發現，飲酒的習慣與痛風或痛風急性疼痛發作皆無顯著的相關，由於體內尿酸的平衡機制受到外因性的環境因素以及內因性的遺傳因子差異所影響^{7,79}，遂造成飲酒習慣與痛風疼痛發作狀態之間的關係不顯著。

除了解與痛風疼痛發作狀態有關的因子外，本研究亦進一步探討初次疼痛發作年齡的相關因子。飲酒狀態與種族對於初次疼痛發作年齡所產生之交互作用發現，飲酒習慣對於非原住民的效應較為明顯(51.5 vs. 68.0 歲)這可能是酒精性飲料含有過多嘌呤所致²³。至於原住民族群僅有 1.4 歲的差距(分別為 48.9 與 50.3 歲)，Lai 等人⁶ 認為台灣原住民族群在產生飲酒習慣前就已有尿酸升高的情形，且其他研究指出與台灣原住民屬相同語系的菲律賓族群⁸⁰，其高尿酸血症以居住美國者較高於居住菲律賓地區者，這除了飲食中攝取較高的嘌呤外也有尿酸排泄

不良的情形存在^{22, 81, 82}，因此可推斷原住民痛風的產生受到相同遺傳因子及生活中的飲食習慣所影響。



第六章、結論

本研究為台灣首次進行 hURAT1 基因與痛風之相關性研究，發現 hURAT1 基因之 C258T 與 C426T 單一核苷酸基因多型性，可作為痛風患病的遺傳指標 (markers)。

男性、原住民和有飲酒的習慣者分別相較於女性、非原住民及未飲酒者皆使痛風患者初次疼痛發作年齡提早 10 年左右。而 hURAT1 基因上帶有 258 T 對偶基因(258T carrier)及 426C 對偶基因(426 C carrier)者，皆有初次痛風疼痛發作年齡較晚的趨勢。然而，痛風疼痛發作年齡也會因每個年齡層不同，其痛風發作的風險而有所差異。

原住民是痛風及痛風疼痛發作的高危險族群，因受遺傳及環境因素共同影響所致，因此醫療照護及高尿酸血症預防之衛教宣導，可能才是有效改善原住民高痛風盛行率的根本之道。

參考文獻

1. Harris CM, Lloyd DC, Lewis J. The prevalence and prophylaxis of gout in England. *J Clin Epidemiol* 1995;48(9):1153-8.
2. Gresser U, Gathof B, Zollner N. Uric acid levels in southern Germany in 1989. A comparison with studies from 1962, 1971, and 1984. *Klin Wochenschr* 1990;68(24):1222-8.
3. Lin KC, Lin HY, Chou P. Community based epidemiological study on hyperuricemia and gout in Kin-Hu, Kinmen. *J Rheumatol* 2000;27(4):1045-50.
4. Lin KC, Lin HY, Chou P. The interaction between uric acid level and other risk factors on the development of gout among asymptomatic hyperuricemic men in a prospective study. *J Rheumatol* 2000;27:1501-5.
5. Chang SJ, Ko YC, Wang TN, Chang FT, Cinkotai FF, Chen CJ. High prevalence of gout and related risk factors in Taiwan's aborigines. *J Rheumatol* 1997;24(7):1364-9.
6. Chou CT, Lai JS. The epidemiology of hyperuricaemia and gout in Taiwan aborigines. *Br J Rheumatol* 1998;37(3):258-62.
7. Choi HK, Mount DB, Reginato AM. Pathogenesis of gout. *Ann Intern Med* 2005;143:499-516.
8. Anzai N, Miyazaki H, Noshiro R, et al. The multivalent PDZ domain-containing protein PDZK1 regulates transport activity of renal urate-anion exchanger URAT1 via its C terminus. *J Biol Chem* 2004;279:45942-50.
9. Terkeltaub R. Gout in 2006-The perfect storm. *Bull NYU Hosp Jt Dis* 2006;64(Numbers 1 & 2):82-6.
10. Lee SJ, Terkeltaub RA, Kavanaugh A. Recent developments in diet and gout. *Curr Opin Rheumatol* 2006;18:193-8.
11. Graessler J, Graessler A, Unger S, et al. Association of the human urate transporter 1 with reduced renal uric acid excretion and hyperuricemia in a German Caucasian population. *ARTHRITIS & RHEUMATISM* 2006;54(1):292-300.
12. Klemp P, Stansfield SA, Castle B, Robertson MC. Gout is on the increase in New Zealand. *Ann Rheum Dis* 1997;56:22-6.
13. Chen SY, Chen CL, Shen ML, Kamatani N. Trends in the manifestations of gout in Taiwan. *Rheumatology* 2003;42(12):1529-33.
14. Lyu LC, Hsu CY, Yeh CY et al. A case-control study of the association of diet and obesity with gout in Taiwan. *Am J Clin Nutr* 2003;78:690-701.
15. Mikuls TR, Farrar JT, Biker WB et al. Gout epidemiology: results from the UK general practice research database, 1990-1999. *Ann Rheum Dis* 2005;64:267-72.
16. Emmerson B. Hyperlipidemia in hyperuricemia and gout. *Ann Rheum Dis* 1998;

57:509-610.

17. Choi HK, Atkinson K, Karlson EW et al. Purine-rich foods, dairy and protein intake, and the risk of gout in men. *N Eng J Med* 2004 350:1093-103.
18. Janssens HJ van de Lisdonk EH, Bor H et al. Gout, just a nasty event or a cardiovascular signal? A study from primary care. *Fam Pract* 2003;20:413-16.
19. Bleyer AJ, Hart TC. Genetic factors associated with gout and hyperuricemia. *Adv Chronic Kidney Dis* 2006;13:124-30.
20. Wang WH, Chang SJ, Wang TN, et al. Complex segregation and linkage analysis of familial gout in Taiwanese aborigines. *Arthritis Rheum* 2004;50(1):242-6.
21. 顏學儀. 信義鄉居民痛風相關因素之家族資料研究. 中國醫藥大學 環境醫學研究所 碩士論文 2004.
22. Wallace SL, Robinson H, Masi AT, Decker JL, McCarty DJ, Yu TF. Preliminary criteria for the classification of the acute arthritis of primary gout. *Arthritis Rheum* 1977;20(3):895-900.
23. 內田紹爾. 痛風可以克服. 林鬱文化事業有限公司 2001.
24. Becker MA, Meyer LJ, Seegmiller JE. Gout with purine overproduction due to increased phosphoribosylpyrophosphate synthetase activity. *Am J Med* 1973;55(2):232-42.
25. De Antonio I, Torres-Jimenez R, Verdu-Perez A, Prior de Castro C, Garcia-Puig J. Treatment of Lesch-Nyhan syndrome. *Rev Neurol* 2002;35(9):877-83.
26. Schlesinger N. Dietary factors and hyperuricaemia. *Curr Pharm Des* 2005;11(32):4133-8.
27. Wortman RL. Gout and other disorders of purine metabolism. In: Fauci AS, ed. *Harrison's Principles of internal medicine*. 14th ed New York: McGraw-Hill 1998:2158-65.
28. Campion EW, Glynn RJ, Delabry LO. Asymptomatic hyperuricemia. Risks and consequences in the Normative Aging Study. *Am J Med* 1987;82:421-6.
29. Dawson PA, Gordon RB, Keough DT, Emmerson BT. Normal HPRT coding region in a male with gout due to HPRT deficiency. *Mol Genet Metab* 2005;85(1):78-80.
30. Hosoyamada M, Ichida K, Enomoto A, Hosoya T, Endou H. Function and localization of urate transporter 1 in mouse kidney. *J Amer Soc Nephrol* 2004;15:261-8.
31. Enomoto A, Kimura H, Chairoungdua A, et al. Molecular identification of a renal urate anion exchanger that regulates blood urate levels. *Nature* 2002;417(6887):447-52.
32. Ichida K, Hosoyamada M, Hisatome I, Enomoto A, et al. Clinical and molecular analysis of patients with renal hypouricemia in Japan-influence of URAT1 gene on urinary urate excretion. *J Am Soc Nephrol* 2004;15:164-73.

33. Wakida N, Tuyen DG, Adachi M, Miyoshi T, Nonoguchi H, Oka T, Ueda O, Tazawa M, Kurihara S, Yoneta Y, Shimada H, Oda T, Kikuchi Y, Matsuo H, Hosoyamada M, Endou H, Otagiri M, Tomita K, and Kitamura K. Mutations in hURAT1 gene in pre-secretory reabsorption defect type of familial renal hypouricemia. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90(4):2169-74.
34. Iwai N, Mino Y, Hosoyamada M, Tago N, Kokubo Y, Endou H. A high prevalence of renal hypouricemia caused by inactive SLC22A12 in Japanese. *Kidney Int* 2004;66(3):935-44.
35. Saag KG, Choi H. Epidemiology, risk factors, and lifestyle modifications for gout. *Arthritis Res Ther* 2006;8(Suppl 1):S2.
36. Mikkelsen W DH, Valkenburg H. The distribution of serum uric acid values in a population unselected as to gout or hyperuricemia, Tecumseh, Michigan 1959-1960. *Am J Med* 1965;39:242-51.
37. Sutton JR, Toews CJ, Ward GR, et al. Purine metabolism during strenuous muscular exercise in man. *Metabolism* 1980;29:254-60.
38. Ka T, Yamamoto T, Moriwaki Y, et al. Effect of exercise and beer on the plasma concentration and urinary excretion of purine bases. *J Rheumatol* 2003;30:1036-42.
39. Lowenstein JM. The purine nucleotide cycle revisited. *Int J Sports Med* 1990;11(Suppl 2):S39-S46.
40. Westing YH, Ekblom B, Sjodin B. The metabolic relation between hypoxanthine and uric acid in man following maximal short-distance running. *Acta Physiol Scand* 1989;137:341-5.
41. Matzkies F, Berg G, Madl H. The uricosuric action of protein in man. *Adv Exp Med Biol* 1980;122A:227-31.
42. Dessein PH, Shipton EA, Stanwix AE, Joffe BI, Ramokgadi J. Beneficial effects of weight loss associated with moderate calorie/carbohydrate restriction, and increased proportional intake of protein and unsaturated fat on serum urate and lipoprotein levels in gout: a pilot study. *Ann Rheum Dis* 2000;59(7):539-43.
43. Liu L, Ikeda K, Sullivan DH, Ling W, Yamori Y. Epidemiological evidence of the association between dietary protein intake and blood pressure: a meta-analysis of published data. *Hypertens Res* 2002;25(5):689-95.
44. Faller J, Fox IH. Ethanol-induced hyperuricemia: evidence for increased urate production by activation of adenine nucleotide turnover. *N Engl J Med* 1982;307(26):1598-602.
45. Prior IA, Welby TJ, Ostbye T, Salmond CE, Stokes YM. Migration and gout: the Tokelau Island migrant study. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1987;295(6596):457-61.
46. Gibson T, Waterworth R, Hatfield P, Robinson G, Bremner K. Hyperuricaemia, gout and kidney function in New Zealand Maori men. *Br J Rheumatol*

1984;23(4):276-82.

47. Choi HK, Atkinson K, Karlson EW, Willett W, Curhan G. Alcohol intake and risk of incident gout in men: a prospective study. *Lancet* 2004;363:1277-81.

48. Cheng LS, Chiang SL, Tu HP, Chang SJ, Wang TN, Ko AM, Chakraborty R, and Ko YC. Genomewide scan for gout in Taiwanese aborigines reveals linkage to chromosome 4q25. *Am J Hum Genet* 2004;75:498-503.

49. De Souza AW, Fernandes V, Ferrari A. Female gout: clinical and laboratory features. *J Rheumatol* 2005;32(11):2186-8.

50. Mody GM, Naidoo PD. Gout in South African blacks. *Ann Rheum Dis* 1984;43(3):394-7.

51. Grahame R, Scott JT. Clinical survey of 354 patients with gout. *Ann Rheum Dis* 1970;29(5):461-8.

52. 吳聰能. 國人吸菸、喝酒、嚼檳榔及上下班使用交通工具之盛行率狀況分析. 行政院衛生署檢疫總所 1995;台北:20-45.

53. Barberi S, Mene P. Role of uric acid in hypertension and in the progression of chronic renal disease. *G Ital Nefrol* 2006;23(1):4-11.

54. Mazzali M, Hughes J, Kim YG, et al. Elevated uric acid increases blood pressure in the rat by a novel crystal-independent mechanism. *Hypertension* 2001;38(5):1101-6.

55. Sundstrom J, Sullivan L, D'Agostino RB, Levy D, Kannel WB, Vasan RS. Relations of serum uric acid to longitudinal blood pressure tracking and hypertension incidence. *Hypertension* 2005;45:28-33.

56. Roubenoff R, Klag MJ, Mead LA, Liang KY, Seidler AJ, Hochberg MC. Incidence and risk factors for gout in white men. *JAMA* 1991;266(21):3004-7.

57. Saito I, Saruta T, Kondo K, Nakamura R, Oguro T, Yamagami K, Ozawa Y, Kato E. Serum uric acid and the renin-angiotensin system in hypertension. *J Am Geriatr Soc* 1978;6:241-7.

58. Khan SR. Crystal-induced inflammation of the kidneys: results from human studies, animal models, and tissue-culture studies. *Clin Exp Nephrol* 2004;8(2):75-88.

59. Rao GN, Corson MA, Berk BC. Uric acid stimulates vascular smooth muscle cell proliferation by increasing platelet-derived growth factor A-chain expression. *J Biol Chem* 1991;266(13):8604-8.

60. Netea MG, Kullberg BJ, Blok WL, Netea RT, van der Meer JW. The role of hyperuricemia in the increased cytokine production after lipopolysaccharide challenge in neutropenic mice. *Blood* 1997;89(2):577-82.

61. Yu TF. Nephrolithiasis in patients with gout. *Postgrad Med* 1978;63:164-70.

62. Talbott JH, Terplan KL. The kidney in gout. *Medicine* 1960;39:405-67.

63. Gonick HC, Gleason IO, Sommers SC. The renal lesion in gout. *Ann Int*

Med 1965;62:667-74.

64. Beck LH. Requiem for gouty nephropathy. *Kidney Int* 1986;30:280-7.
65. Rathmann W, Funkhouser E, Dyer AR, Roseman JM. Relations of hyperuricemia with the various components of the insulin resistance syndrome in young black and white adults: the CARDIA study. *Coronary Artery Risk Development in Young Adults. Ann Epidemiol* 1998;8(4):250-61.
66. Scelby JV, Friedman GD, Quesenberry CP Jr. Precursors of essential hypertension: pulmonary function, heart rate, uric acid, serum cholesterol, and other serum chemistries. *Am J Epidemiol* 1990;131(6):1017-27.
67. Culleton BF, Larson MG, Kannel WB, Levy D. Serum uric acid and risk for cardiovascular disease and death: The Framingham Heart Study *Ann Intern Med* 1999; 131(1):7-13.
68. Masuo K, Kawaguchi H, Mikami H, Ogihara T, Tuck ML. Serum uric acid and plasma norepinephrine concentrations predict subsequent weight gain and blood pressure elevation. *Hypertension* 2003;42:474-80.
69. Wu XW, Muzny DM, Lee CC, Caskey CT. Two independent mutational events in the loss of urate oxidase during hominoid evolution. *J Mol Evol* 1992;34(1):78-84.
70. Anzai N, Kanai Y, Endou H. organic anion transporter family: current knowledge. *J Pharmacol Sci* 2006;100:411-26.
71. Cheong HI, Kang JH, Lee JH, et al. Mutational analysis of idiopathic renal hypouricemia in Korea *Pediatr Nephrol* 2005;20:886-90.
72. Shima Y, Teruya K, Ohta H. Association between intronic SNP in urate-anion exchanger gene, SLC22A12, and serum uric acid levels in Japanese. *Science Direct* 2006;79(23):2234-7.
73. KO YC, Wang TN, Tsai LY, Chang FT, Chang SJ High Prevalence of hyperuricemia in adolescent taiwan aborigines *J Rheumatol* 2002;29:837-42.
74. Karras DJ, Heilpem KL, Riley LJ, Hughes L, Gaughan JP. Urine dipstick as a screening test for serum creatinine elevation in emergency department patients with severe hypertension. *Acad Emerg Med* 2002;9(1):27-34.
75. Tremblay R. Approach to managing elevated creatinine. *Can Fam Physician* 2004;50:735-40.
76. Monsalve MV, Thommasen HV, Pachev G, Frohlich J. Differences in cardiovascular risks in the aboriginal and non-aboriginal people living in Bella Coola, British Columbia. *Med Sci Monit* 2005;11(1):CR21-8.
77. Takahashi S, Yamamoto T, Moriwaki Y, Tsutsumi Z, Higashino K. Impaired lipoprotein metabolism in patients with primary gout--influence of alcohol intake and body weight. *Br J Rheumatol* 1994;33(8):731-4.
78. Choi HK, Curhdn G. Beer, liquor, and wine consumption and serum uric acid

level: the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Arthritis Rheum* 2004;51:1023-9.

79. Chen SY, Chen CL, Shen ML, Kamatani N. Clinical features of familial gout and the effects of probable genetic association of gout with its related disorders.

Metabolism 2001;50:1203-7.

80. Melton T, Peterson R, Redd AJ, Saha N, Sofro AS, Martinson J, Stoneking M.

Polynesian genetic affinities with Southeast Asian population as identified by mtDNA analysis. *Am J Hum Genet* 1995;57:403-14.

81. Healey LA. Epidemiology of hyperuricemia. *Arthritis Rheum* 1975;18(6

Suppl):709-12.

82. Healey LA, Bayani-Sioson PS. A defect in the renal excretion of uric acid in Filipinos. *Arthritis Rheum* 1971;14:721-61.



表一、依種族分層探討與痛風相關之人口學資料^A

	原住民 N=85		非原住民 n=93		總合 n=183		p-value		
	痛風組 n=67	對照組 n=18	痛風組 n=43	對照組 n=50	痛風組 n=112	對照組 n=71			
年齡							0.664	0.713	0.584
(year) mean±SD	52.9±14.8	51.1±16.2	61.3±14.3	60.3±12.6	56.2±15.0	57.5±14.1			
年齡							0.960	0.635	0.320
(year) <40	14 (20.9)	3 (16.7)	3 (7.0)	5 (10.2)	17 (15.2)	9 (12.9)			
40~49	20 (29.9)	7 (38.9)	7 (16.3)	6 (12.2)	27 (24.1)	14 (20.0)			
50~59	11 (16.4)	3 (16.7)	7 (16.3)	7 (14.3)	19 (17.0)	10 (14.3)			
60~69	8 (11.9)	2 (11.1)	12 (27.9)	20 (40.8)	21 (18.8)	23 (32.9)			
>=70	14 (20.9)	3 (16.7)	14 (32.6)	11 (22.5)	28 (25.0)	14 (20.0)			
性別							0.039	0.070	0.014
男	37 (55.2)	5 (27.8)	27 (62.8)	22 (44.0)	65 (58.0)	28 (39.4)			
女	30 (44.8)	13 (72.2)	16 (37.2)	28 (56.0)	47 (42.0)	43 (60.6)			
婚姻狀態							0.467	0.119	0.024
已婚	44 (66.7)	10 (76.9)	31 (73.8)	40 (87.0)	76 (69.7)	52 (85.3)			
未婚, 矜寡, 單身	22 (33.3)	3 (23.1)	11 (26.2)	6 (13.0)	33 (30.3)	9 (14.8)			
教育程度							0.400	0.585	0.097
小學以下	25 (37.9)	8 (47.1)	25 (58.1)	31 (64.6)	50 (45.5)	39 (59.1)			
中學	35 (53.0)	9 (52.9)	14 (32.6)	15 (31.3)	49 (44.6)	25 (37.9)			
大專以上	6 (9.1)	0 (0.0)	4 (9.3)	2 (4.2)	11 (10.0)	2 (3.0)			
職業							0.122	0.973	0.624
農林漁牧	17 (26.2)	2 (11.8)	14 (33.3)	15 (31.9)	31 (28.7)	18 (26.9)			
軍公教	9 (13.9)	1 (5.9)	3 (7.1)	3 (6.4)	12 (11.1)	4 (6.0)			
工商	6 (9.2)	0 (0)	2 (4.8)	4 (8.5)	8 (7.4)	4 (6.0)			
家管, 自由業	29 (43.1)	10 (58.8)	14 (33.3)	15 (31.9)	42 (38.9)	27 (40.3)			
無業	5 (7.7)	4 (23.5)	9 (21.4)	10 (21.3)	15 (13.9)	14 (20.9)			

^A 連續變項使用 Student's T 檢定; 類別變項使用卡方檢定

註: 「種族」狀態未知的對象共五名(痛風組 2 名, 對照組 3 名)

表二、依種族分層探討與生理生化值相關性^A

	原住民 N=85			非原住民 n=93			總合 n=183		
	痛風組 (n=67)	對照組 (n=18)	p-value ^B	痛風組 (n=43)	對照組 (n=50)	p-value ^B	痛風組 (n=112)	對照組 (n=71)	p-value ^C
尿酸			<0.001			<0.001			<0.001
(mg/dL)	9.1±0.3 (n=64)	5.7±0.5 (n=18)		7.1±0.2 (n=40)	5.4±0.2 (n=49)		8.2±0.2 (n=104)	5.8±0.2 (n=67)	
肌酸酐			0.223			<0.001			<0.001
(mg/dL)	1.1±0.04 (n=51)	1.0±0.07 (n=18)		1.1±0.05 (n=32)	0.9±0.04 (n=49)		1.1±0.03 (n=83)	0.9±0.03 (n=67)	
尿素氮			0.723			0.328			0.665
(mg/dL)	18.3±1.2 (n=45)	17.4±2.0 (n=18)		17.9±2.2 (n=30)	14.9±2.1 (n=49)		17.8±1.3 (n=75)	16.9±1.5 (n=67)	
麸醯胺移轉酶			0.125			0.556			0.159
(mg/dL)	76.7±11.3 (n=37)	44.8±16.8 (n=18)		34.3±7.8 (n=30)	28.4±6.6 (n=49)		57.3±6.8 (n=67)	42.9±7.3 (n=67)	
三酸甘油酯			0.476			0.345			0.283
(mg/dL)	155.8±14.7 (n=41)	136.4±23.0 (n=18)		156.2±20.6 (n=35)	130.5±18.7 (n=49)		159.7±12.9 (n=76)	138.3±14.9 (n=67)	
收縮壓			0.493			0.355			0.774
(mm-Hg)	129.6±2.0 (n=66)	132.6±4.0 (n=18)		134.4±2.6 (n=42)	131.2±2.5 (n=49)		131.6±1.6 (n=108)	130.8±2.1 (n=67)	
舒張壓			0.651			0.017			0.028
(mm-Hg)	79.3±1.2 (n=66)	78.1±2.4 (n=18)		81.7±1.6 (n=42)	76.6±1.5 (n=49)		80.2±1.0 (n=108)	76.5±1.3 (n=67)	
BMI			0.948			0.591			0.610
(kg/m ²)	26.1±0.4 (n=67)	26.0±0.9 (n=16)		25.0±0.6 (n=42)	24.5±0.6 (n=48)		25.5±0.3 (n=109)	25.2±0.5 (n=64)	

^A values were performed by 'Least Square MEAN±SE';

^B 控制'性別&年齡'條件下的 p-value

^C 控制'性別&年齡、種族'的條件下的 p-value';

註:「種族」狀態未知的對象共五名(痛風組 2 名,對照組 3 名)

表三、依種族分層探討痛風相關之共病症^A

	原住民 n=85		p-value	非原住民 n=93		p-value	總合 n=183		p-value
	痛風組 (n=67)	對照組 (n=18)		痛風組 (n=43)	對照組 (n=50)		痛風組 (n=112)	對照組 (n=71)	
高血壓			0.068			<0.001			<0.001
No	50 (74.6)	17 (94.4)		21 (48.8)	49 (98.0)		72 (64.3)	69 (97.2)	
Yes	17 (25.4)	1 (5.6)		22 (51.2)	1 (2.0)		40 (35.7)	2 (2.8)	
糖尿病			0.947			0.091			0.474
No	63 (94.0)	17 (94.4)		32 (74.4)	44 (88.0)		97 (86.6)	64 (90.1)	
Yes	4 (6.0)	1 (5.6)		11 (25.6)	6 (12.0)		15 (13.4)	7 (9.9)	
中風			0.458			0.278			0.164
No	65 (97.0)	18 (100.0)		42 (97.7)	50 (100.0)		109 (97.3)	71 (100.0)	
Yes	2 (3.0)	0 (0.0)		1 (2.3)	0 (0.0)		3 (2.7)	0 (0.0)	
肺結核			0.458			0.123			0.107
No	65 (97.0)	18 (100.0)		41 (95.4)	50 (100.0)		108 (96.4)	71 (100.0)	
Yes	2 (3.0)	0 (0.0)		2 (4.7)	0 (0.0)		4 (3.6)	0 (0.0)	
肝病			0.779			0.028			0.055
No	62 (92.5)	17 (94.4)		39 (90.7)	50 (100.0)		103 (92.0)	70 (98.6)	
Yes	5 (7.5)	1 (5.6)		4 (9.3)	0 (0.0)		9 (8.0)	1 (1.4)	
腎病			--			0.123			0.258
No	67 (100.0)	18 (100.0)		41 (95.4)	50 (100.0)		110 (98.2)	71 (100.0)	
Yes	0 (0.0)	0 (0.0)		2 (4.7)	0 (0.0)		2 (1.8)	0 (0.0)	
高血脂症			0.124			<0.001			<0.001
No	59 (88.1)	18 (100.0)		34 (79.1)	50 (100.0)		95 (84.8)	71 (100.0)	
Yes	8 (11.9)	0 (0.0)		9 (20.9)	0 (0.0)		17 (15.2)	0 (0.0)	

^A 卡方檢定的 p-value

註:「種族」狀態未知的對象共五名(痛風組 2 名,對照組 3 名)

表四、依種族分層探討 hURAT1 單一核苷酸基因多型性與對偶基因之分布^A

	原住民 n=85			非原住民 n=93			總合 n=183		
	痛風組 (n=67)	對照組 (n=18)	p-value	痛風組 (n=43)	對照組 (n=50)	p-value	痛風組 (n=112)	對照組 (n=71)	p-value
C258T			0.004			0.157			0.002
CC	42 (80.8)	6 (40.0)		29 (69.1)	22 (50.0)		73 (76.0)	30 (48.4)	
CT	9 (17.3)	9 (60.0)		10 (23.8)	19 (43.2)		19 (19.8)	28 (45.2)	
TT	1 (1.9)	0 (0.0)		3 (7.1)	3 (6.8)		4 (4.2)	4 (6.5)	
C426T			0.082			0.264			0.029
CC	1 (2.0)	0 (0.0)		3 (7.1)	2 (4.6)		4 (4.2)	3 (4.8)	
CT	12 (23.5)	8 (53.3)		12 (28.6)	20 (45.5)		24 (25.3)	28 (45.2)	
TT	38 (74.5)	7 (46.7)		27 (64.3)	22 (50.0)		67 (70.5)	31 (50.0)	
C258T			0.002			0.072			<0.001
CC	42 (80.8)	6 (40.0)		29 (69.1)	22 (50.0)		73 (76.0)	30 (48.4)	
CT/TT	10 (19.2)	9 (60.0)		13 (31.0)	22 (50.0)		23 (24.0)	32 (51.6)	
C426T			0.042			0.181			0.009
CC/CT	13 (25.5)	8 (53.3)		15 (35.7)	22 (50.0)		28 (29.5)	31 (50.0)	
TT	38 (74.5)	7 (46.7)		27 (64.3)	22 (50.0)		67 (70.5)	31 (50.0)	
C258T			0.009			0.150			0.001
C allele	93 (89.4)	21 (70.0)		68 (81.0)	63 (71.6)		165(85.9)	88(71.0)	
T allele	11 (10.6)	9 (30.0)		16 (19.0)	25 (28.4)		27 (14.1)	36(29.0)	
C426T			0.095			0.373			0.025
C allele	14 (13.7)	8 (26.7)		18 (21.4)	24 (27.3)		32 (16.8)	34 (27.4)	
T allele	88 (86.3)	22 (73.3)		66 (78.6)	64 (72.7)		158 (83.2)	90 (72.6)	
C258T*			0.020			0.080			0.002
C426T									
258 CC +426TT	37 (72.6)	6 (40.0)		27 (64.3)	20 (45.5)		66 (69.5)	28 (45.2)	
其他組合	14 (27.5)	9 (60.0)		15 (35.7)	24 (54.5)		29 (30.5)	34 (54.8)	

^A 利用 chi square test 進行檢定

註: 「種族」狀態未知的對象共五名(痛風組 2 名,對照組 3 名)

表五、利用邏輯斯迴歸探討 hURAT1 單一核苷酸基因多型性與痛風發生之關聯性

		Model 1	Model 2	Model 3	Model 4	Model 5
		OR (95% CI)	OR (95% CI)	OR (95% CI)	OR (95% CI)	OR (95% CI)
性別	男/女	5.19 (1.86-14.53)	5.21 (1.90-14.29)	5.73 (2.05-16.03)	5.23 (1.90-14.38)	5.17 (1.84-14.52)
婚姻狀態	未婚, 矜寡, 單身/已婚	1.89 (0.64-5.56)	1.89 (0.64-5.55)	1.87 (0.64-5.46)	1.89 (0.64-5.59)	1.88 (0.64-5.56)
種族	原住民 / 非原住民	6.32 (2.29-17.42)	6.46 (2.36-17.71)	6.34 (2.34-17.18)	6.45 (2.35-17.74)	6.32 (2.29-17.42)
高血壓	有/無	41.17 (4.18-405.53)	41.26 (4.19-405.90)	37.02 (3.92-349.64)	42.27 (4.28-417.33)	41.42 (4.19-409.80)
肝病	有/無	>999.9 (<0.001->999.9)	>999.9 (<0.001->999.9)	>999.9 (<0.001->999.9)	>999.9 (<0.001->999.9)	>999.9 (<0.001->999.9)
高血脂症	有/無	>999.9 (<0.001->999.9)	>999.9 (<0.001->999.9)	>999.9 (<0.001->999.9)	>999.9 (<0.001->999.9)	>999.9 (<0.001->999.9)
C258T	258 T 攜帶者/ 258 CC	0.23 (0.04-1.48)	0.21 (0.07-0.60)			
C426T	426 TT / 426 C 攜帶者	1.12 (0.18-7.05)		3.70 (1.31-10.43)		
兩者 SNP 合併	258 T 攜帶者+426 C 攜帶者/其他組合				0.21 (0.07-0.63)	
C258T*C426T	258 T 攜帶者+ 426 C 攜帶者(n=51)					1
	258 T 攜帶者+ 426 TT(n=4)					1.32 (0.03-60.42)
	258 CC + 426 TT(n=94)					4.92 (1.61-15.05)
	258 CC + 426 C 攜帶者(n=8)					4.60 (0.54-39.59)

表五、利用邏輯斯迴歸探討 hURAT1 單一核苷酸基因多型性與痛風之關聯性(續)

		Model 2-1	Model 3-1	Model 4-1	Model 5-1
		OR (95% CI)	OR (95% CI)	OR (95% CI)	OR (95% CI)
性別	男/女	5.38 (2.14-13.53)	5.82 (2.29-14.76)	5.41 (2.16-13.58)	5.32 (2.08-13.64)
種族	原住民 / 非原住民	6.33 (2.53-15.85)	5.83 (2.38-14.29)	6.04 (2.44-14.99)	6.29 (2.49-15.89)
高血壓	有/無	86.93 (9.67-781.50)	77.03 (8.87-669.13)	86.66 (9.70-774.52)	85.11 (9.45-766.53)
C258T	258 T 攜帶者/ 258 CC	0.19 (0.08-0.49)			
C426T	426 TT / 426 C 攜帶者		3.85 (1.53-9.68)		
兩者 SNP 合併	258 T 攜帶者+426 C carrier /其他組合			0.21 (0.08-0.56)	
C258T* C426T	258 T 攜帶者 + 426 C 攜帶者(n=51)				1
	258 T 攜帶者+ 426 TT(n=4)				0.76 (0.04-13.27)
	258 CC + 426 TT(n=94)				5.09 (1.90-13.68)
	258 CC + 426 C 攜帶者(n=8)				4.70 (0.58-38.32)

表六、痛風病患疼痛發作狀態之人口學分布^A

		痛風發作狀態		p-value
		未曾發作 (n=32)	曾經發作 (n=78)	
年齡				0.198
(year)	mean±SD	59.1±14.3	55.0±15.4	
種族				0.041
	非原住民	16 (53.3)	25 (32.1)	
	原住民	14 (46.7)	53 (68.0)	
性別				0.005
	男	12 (37.5)	52 (66.7)	
	女	20 (62.5)	26 (33.3)	
婚姻狀態				0.979
	已婚	20 (69.0)	54 (69.2)	
	未婚, 矜寡, 單身	9 (31.0)	24 (30.8)	
教育程度				0.120
	小學以下	16 (51.6)	33 (42.9)	
	中學	10 (32.3)	39 (50.7)	
	大專以上	5 (16.1)	5 (6.5)	
職業				0.043
	農林漁牧	4 (13.3)	26 (34.2)	
	軍公教	2 (6.7)	10 (13.2)	
	工商	3 (10.0)	5 (6.6)	
	家管, 自由業	18 (60.0)	23 (30.3)	
	無業	3 (10.0)	12 (15.8)	
飲酒習慣				0.725
	無	18 (56.3)	41 (52.6)	
	有, 曾經	14 (43.8)	37 (47.4)	

^A 連續變項使用 Student's T 檢定; 類別變項使用卡方檢定

註 1: 112 名痛風患者中, 其中 2 名患者的發作狀態未知

註 2: 「曾經發作」為痛風患者曾有過急性痛風疼痛者; 「未曾發作」為痛風患者未曾發生過急性痛風疼痛者

表六-1、痛風病患疼痛發作狀態與生理生化檢測之相關性[#]

	痛風發作狀態		p-value ^A
	未曾發作 (n=32)	曾經發作 (n=78)	
尿酸 (mg/dL)	7.2±0.4 (n=28)	8.6±0.2 (n=75)	0.002
肌酸酐 (mg/dL)	1.0±0.06 (n=23)	1.1±0.04 (n=59)	0.274
尿素氮 (mg/dL)	16.6±1.8 (n=23)	18.1±1.4 (n=51)	0.523
麸醯胺移轉酶 (mg/dL)	40.1±14.9 (n=19)	68.6±47.9 (n=47)	0.128
三酸甘油脂 (mg/dL)	130.0±18.6 (n=27)	187.2±14.4 (n=48)	0.019
收縮壓 (mm-Hg)	128.8±3.2 (n=29)	133.3±2.2 (n=77)	0.259
舒張壓 (mm-Hg)	79.3±1.9 (n=29)	80.8±1.3 (n=77)	0.510
BMI (kg/m ²)	25.0±0.6 (n=30)	25.9±0.4 (n=77)	0.262

[#] values were performed by 'Least Square MEAN±SE';

^A 控制'性別、年齡&種族'條件下的 p-value;

註: 112 名痛風患者中，其中 2 名患者的發作狀態未知

表六-2、痛風病患發作狀態與共病症之關聯性

		痛風發作狀態		p-value ^A
		未曾發作 (n=32)	曾經發作 (n=78)	
高血壓				0.194
	無	18 (56.3)	54 (69.2)	
	有	14 (43.8)	24 (30.8)	
糖尿病				0.225
	無	26 (81.3)	70 (89.7)	
	有	6 (18.8)	8 (10.3)	
中風				0.511
	無	31 (96.9)	77 (98.7)	
	有	1 (3.1)	1 (1.3)	
肺結核				0.261
	無	32 (100.0)	75 (96.2)	
	有	0 (0.0)	3 (3.9)	
肝病				0.636
	無	30 (93.8)	71 (91.0)	
	有	2 (6.3)	7 (9.0)	
高血脂症				0.824
	無	28 (87.5)	67 (85.9)	
	有	4 (12.5)	11 (14.1)	
腎臟病				0.361
	無	32 (100.0)	76 (97.4)	
	有	0 (0.0)	2 (2.6)	

^A 為卡方檢定的 p-value

註: 112 名痛風患者中，其中 2 名患者的發作狀態未知

表六-3、痛風病患疼痛發作狀態之 hURAT1 基因型分布情況

	痛風發作狀態		p-value ^A
	未曾發作 (n=32)	曾經發作 (n=78)	
C258T			0.661
CC	21 (75.0)	51 (77.3)	
CT	5 (17.9)	13 (19.7)	
TT	2 (7.1)	2 (3.0)	
C426T			0.537
CC	2 (7.1)	2 (3.1)	
CT	8 (28.6)	15 (23.1)	
TT	18 (64.3)	48 (73.9)	
C258T			0.812
CC	21 (75.0)	51 (77.3)	
CT/TT	7 (25.0)	15 (22.7)	
C426T			0.352
CC/CT	10 (35.7)	17 (26.2)	
TT	18 (64.3)	48 (73.8)	
C258T			0.562
C allele	47 (83.9)	115 (88.5)	
T allele	9 (16.1)	17 (11.5)	
C426T			0.253
C allele	12 (21.4)	19 (14.6)	
T allele	44 (78.6)	111 (85.4)	
C258T*			0.439
C426T			
258 CC +426 TT	18 (64.3)	47 (72.3)	
其他組合	10 (35.7)	18 (27.7)	

^A 為卡方檢定的 p-value

註: 112 名痛風患者中，其中 2 名患者的發作狀態未知

表七、痛風病患初次疼痛發作年齡之存活分析

類別變項	樣本數	初次發作年齡平均 值(標準差)	Q1	Q2	Q3	Log-rank and Wilcoxon test (p-value)	
性別						0.016	0.018
男	64	51.5 (2.1)	38.0	48.0	65.0		
女	46	59.5 (2.4)	45.0	61.0	76.0		
種族						<0.001	<0.001
非原住民	41	62.0 (2.5)	54.0	62.0	76.0		
原住民	67	50.0 (1.9)	38.0	45.0	65.0		
C258T						0.310	0.311
CC	72	55.0 (2.0)	40.0	57.0	67.0		
CT/TT	22	58.5 (3.6)	48.0	67.0	76.0		
C426T						0.148	0.415
CC/CT	27	58.0 (3.5)	45.0	65.0	76.0		
TT	66	55.0 (2.0)	43.0	57.0	67.0		
飲酒習慣						0.041	0.026
無(2)	59	58.1 (2.2)	45.0	60.0	76.0		
有(1)	51	50.7 (2.3)	38.0	48.0	67.0		
婚姻狀態						0.348	0.215
無配偶	74	53.3 (2.0)	39.0	54.0	65.0		
有配偶	33	56.9 (3.0)	45.0	61.0	74.0		
教育程度						<0.001	<0.001
小學以下	49	64.2 (1.9)	57.0	67.0	76.0		
中學	49	44.0 (1.7)	36.0	43.0	55.0		
大專以上	10	42.1 (2.7)	35.0	48.0	--		
職業						<0.001	<0.001
農林漁牧	30	50.5 (2.8)	38.0	50.0	62.0		
軍公教	12	38.5 (1.9)	34.0	38.0	43.0		
工商	8	51.1 (4.8)	41.5	54.0	61.0		
家管 自由業	41	59.0 (2.6)	45.0	59.0	76.0		
無業	15	64.2 (3.1)	56.0	67.0	74.0		
飲酒狀態與種族						0.001	<0.001
無飲酒+非原住民	25	68.0 (2.3)	60.0	69.0	78.0		
飲酒+非原住民	16	51.5 (4.2)	42.0	50.0	56.0		
無飲酒+原住民	33	50.3 (2.8)	38.0	48.0	63.0		
飲酒+原住民	34	48.9 (2.5)	37.0	45.0	65.0		

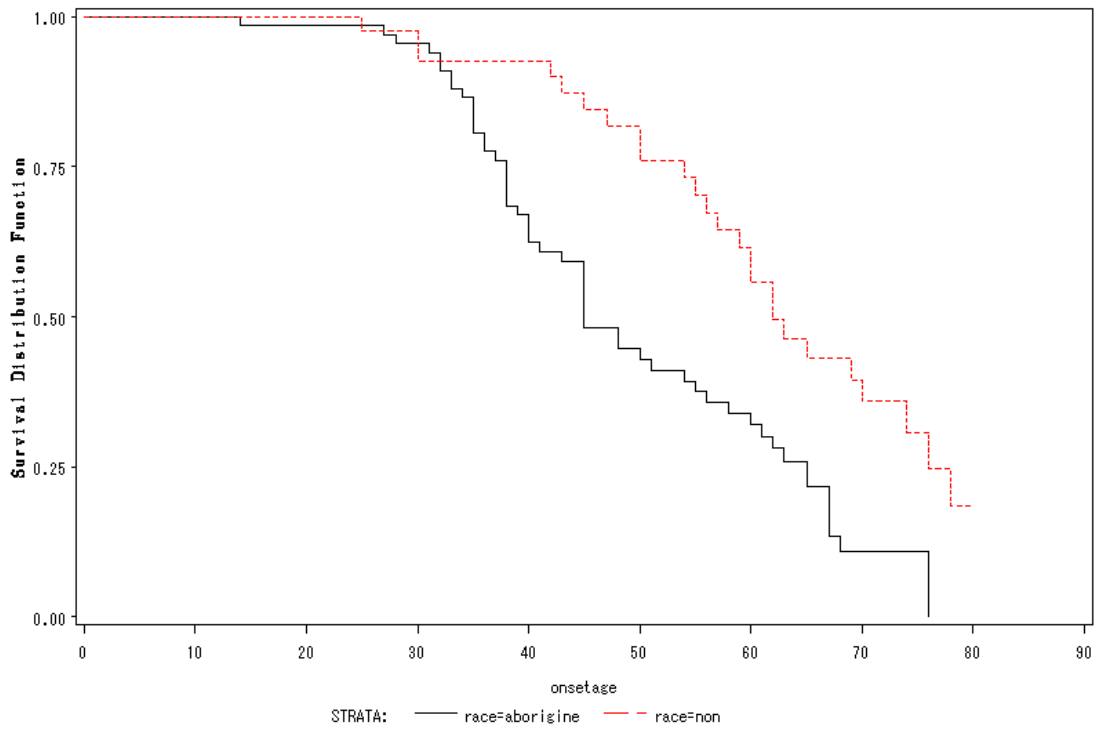
表七、痛風患者痛風初次發作年齡之存活分析(續)

類別變項	樣本數	初次發作年齡 平均值(標準差)	Q1	Q2	Q3	Log-rank and Wilcoxon test (p-value)	
高血壓						0.007	<0.001
無	72	50.9 (2.1)	37.0	45.0	67.0		
有	38	61.3 (2.0)	54.0	62.0	74.0		
糖尿病						0.060	0.032
無	96	53.4 (1.8)	38.0	54.0	67.0		
有	14	59.1 (1.7)	59.0	62.0	-		
中風						0.428	0.623
無	108	54.8 (1.6)	40.0	56.0	68.0		
有	2	45.0 (-)	45.0	-	-		
肝病						0.829	0.723
無	101	54.8 (1.7)	40.0	56.0	68.0		
有	9	55.1 (4.9)	42.0	63.0	69.0		
腎病						0.821	0.732
無	108	54.9 (1.7)	40.0	56.0	69.0		
有	2	57.5 (7.5)	50.0	57.5	65.0		
高血脂症						0.483	0.834
無	95	55.1 (1.8)	40.0	57.0	69.0		
有	15	52.4 (3.3)	42.0	54.0	59.0		

表八、利用 Cox's proportional hazard regression 來分析痛風患者初次疼痛發作年齡事件史之相關因子

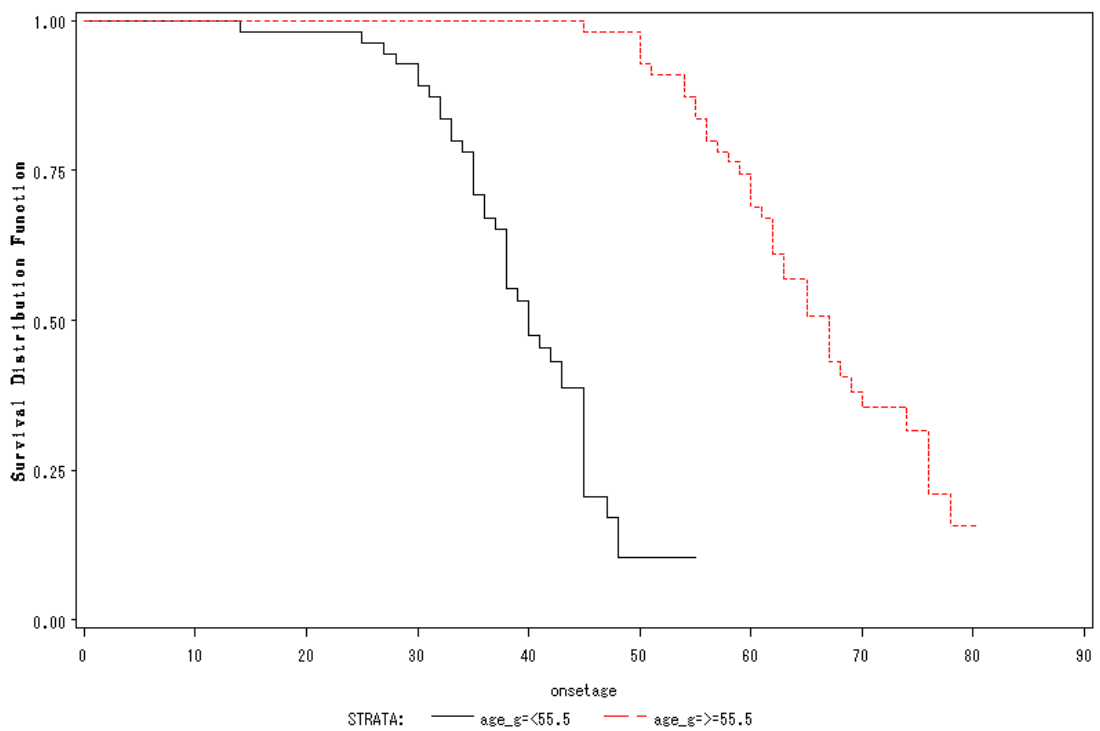
		單變量		Model 1		Model 2		Model 3	
變項		HR (95% CI)	p-value	HR (95% CI)	p-value	HR (95% CI)	p-value	HR (95% CI)	p-value
性別	男/女	1.76 (1.10-2.82)	0.019	1.70 (1.03-2.80)	0.037	1.70 (1.04-2.96)	0.033	1.90 (1.18-3.05)	0.008
種族	原住民 /非原住民	2.26 (1.38-3.70)	0.001	2.21 (1.31-3.73)	0.003	2.21 (1.33-3.67)	0.002	2.42 (1.47-3.98)	<0.001
飲酒狀態	有/無	0.63 (0.40-0.99)	0.046	1.25 (0.78-1.99)	0.351	1.25 (0.78-1.99)	0.350		
高血壓	有/無	0.52 (0.32-0.85)	0.009	0.64 (0.73-2.36)	0.089	0.64 (0.39-1.06)	0.082		
糖尿病	有/無	0.51 (0.24-1.06)	0.070	1.00 (0.45-2.24)	0.999				
C258T	CT/TT /CC	0.75 (0.42-1.33)	0.323						
C426T	TT / CC/CT	1.51 (0.86-2.05)	0.152						

種族 與痛風發作年齡



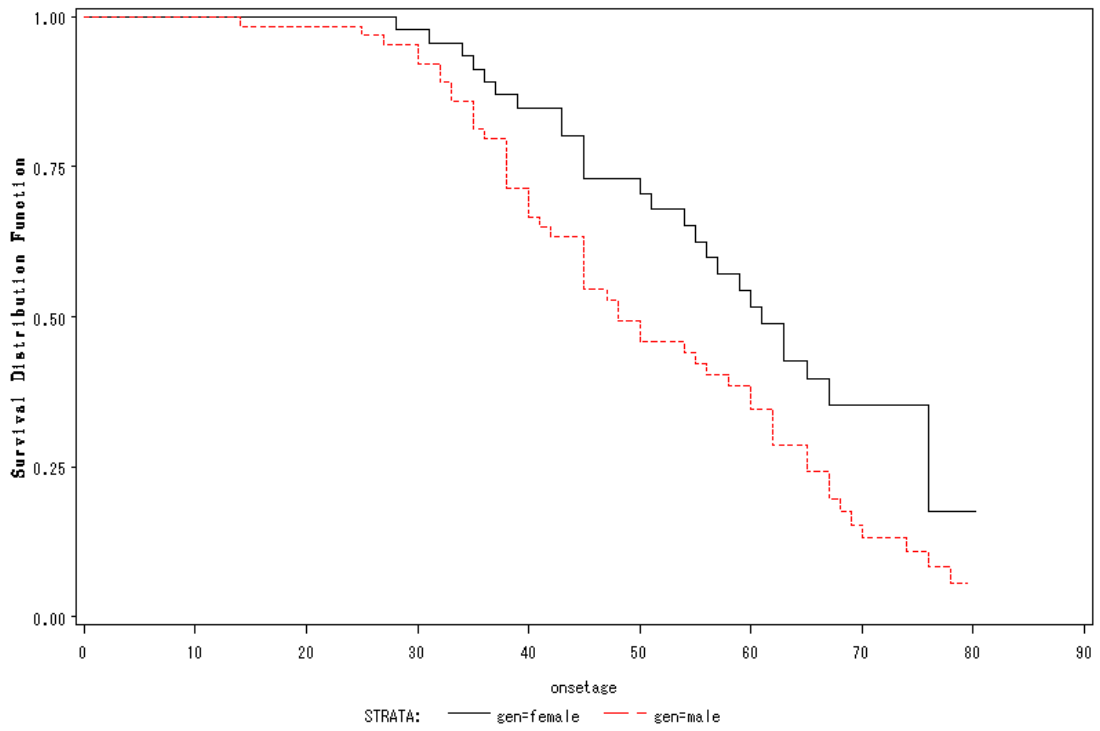
圖一、種族與痛風初次疼痛發作年齡之相關性

不同年齡層與痛風發作年齡



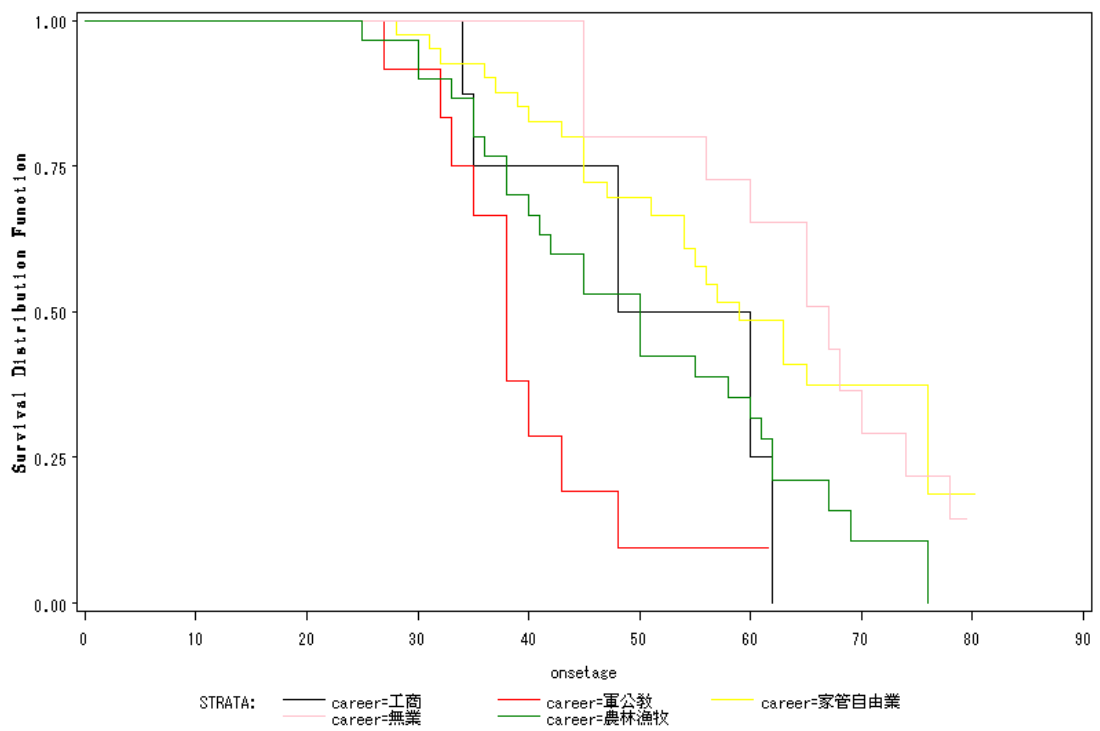
圖二、年齡與痛風初次疼痛發作年齡之相關性

性別與痛風發作年齡



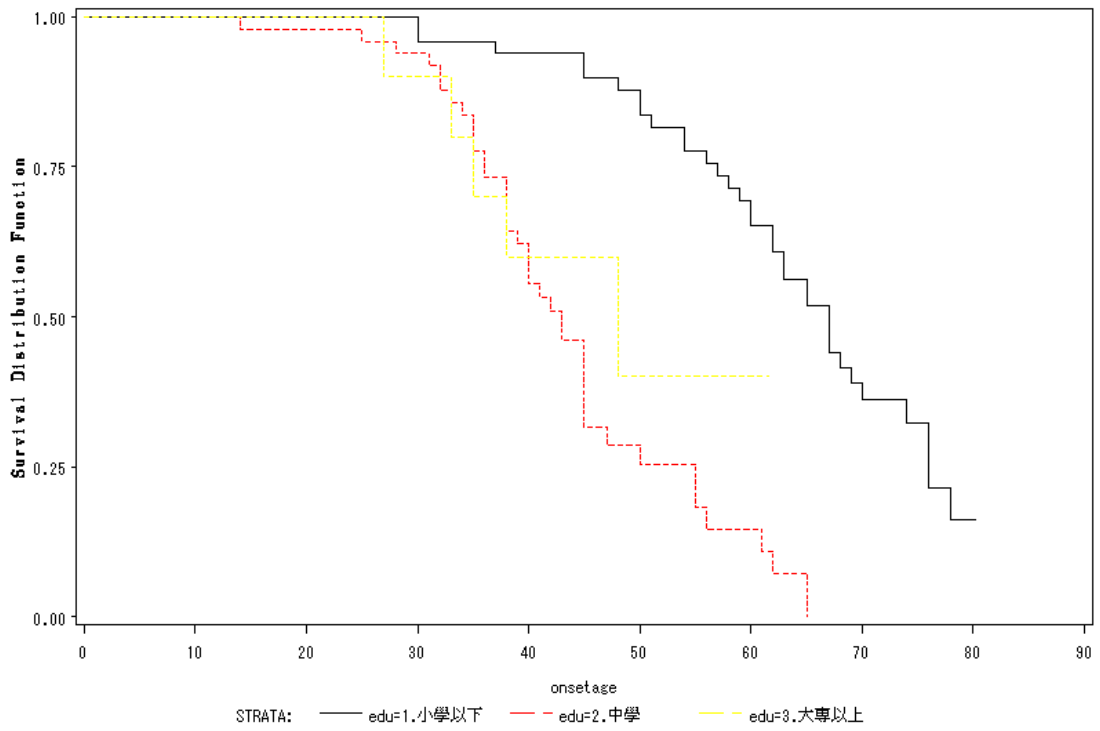
圖三、性別與痛風初次疼痛發作年齡之相關性

職業與痛風發作年齡



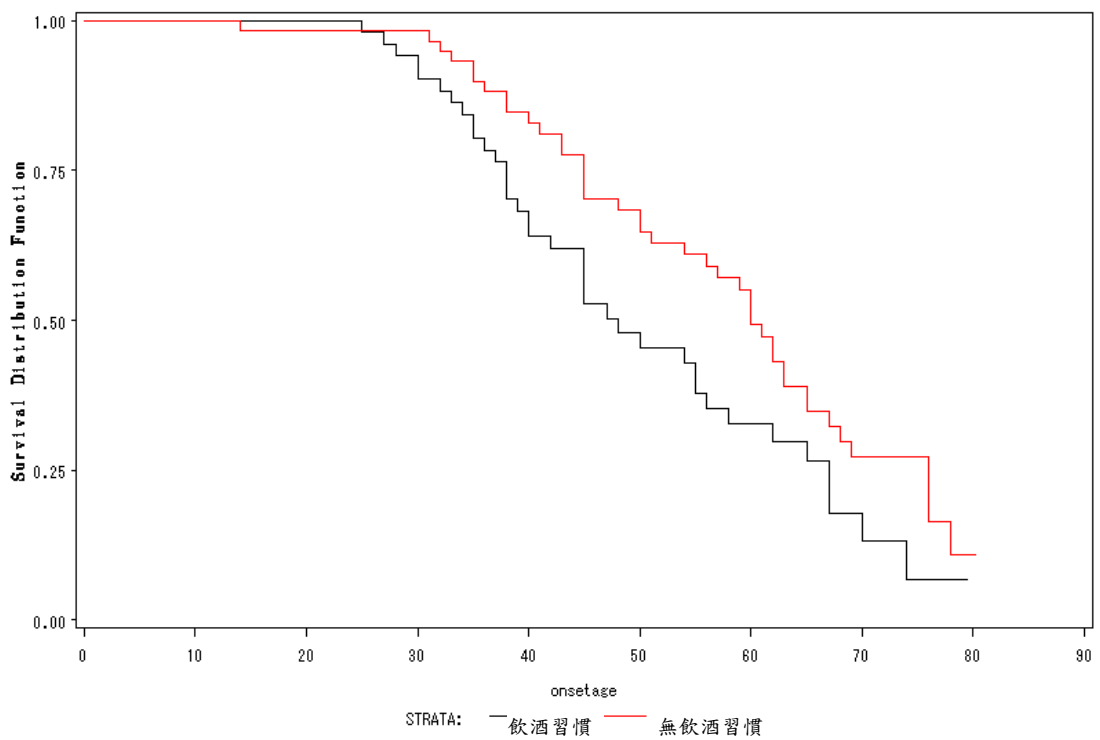
圖四、職業別與痛風初次疼痛發作年齡之相關性

教育程度與痛風發作年齡



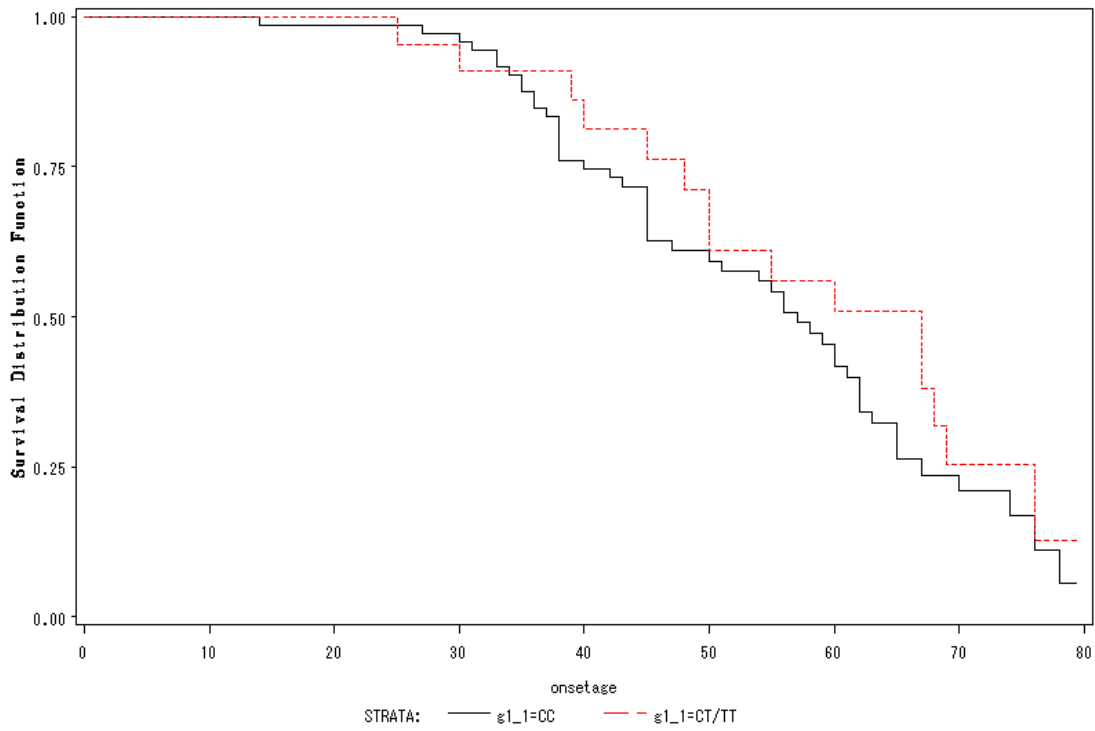
圖五、教育程度與痛風初次疼痛發作年齡之相關性

飲酒狀態與痛風發作年齡



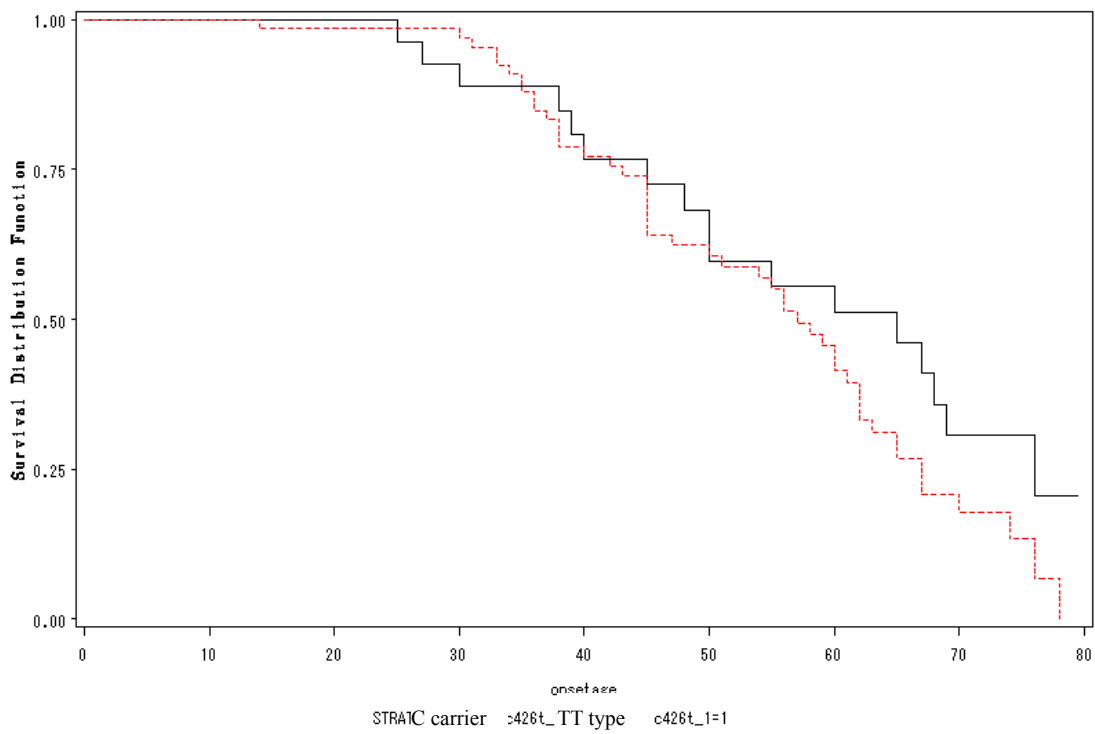
圖六、飲酒狀態與痛風初次疼痛發作年齡之相關性

C258T SNP 與痛風發作年齡



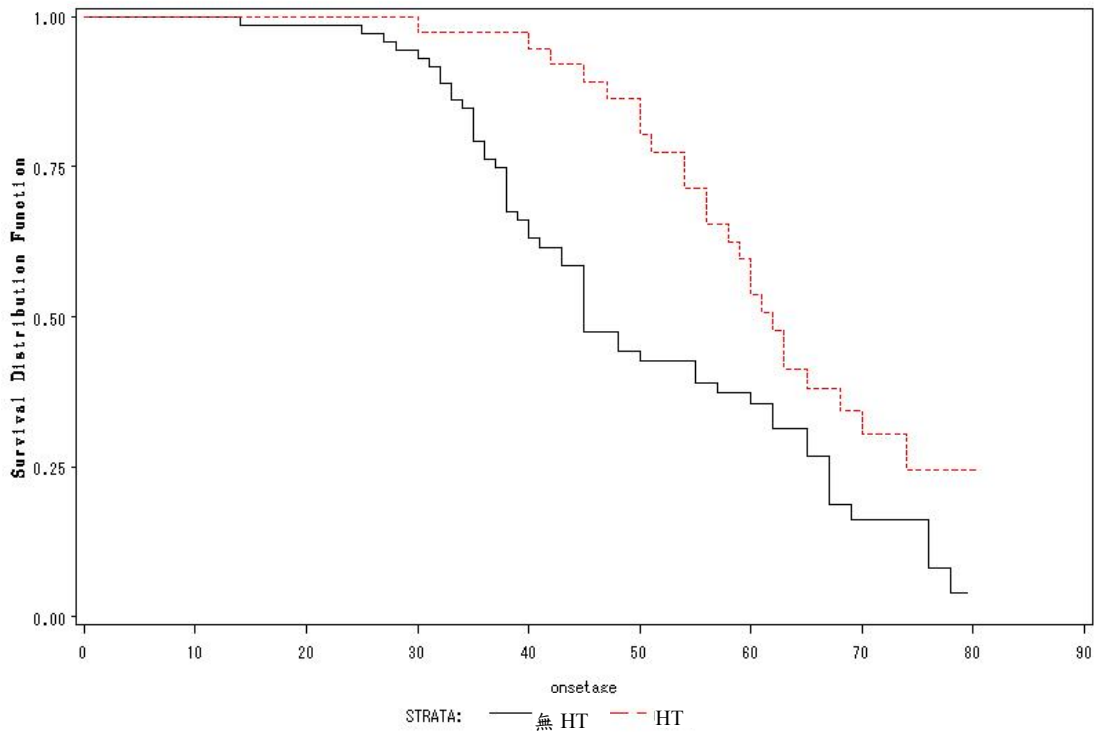
圖七、C258T 與痛風初次疼痛發作年齡之相關性

C426T SNP 與痛風發作年齡



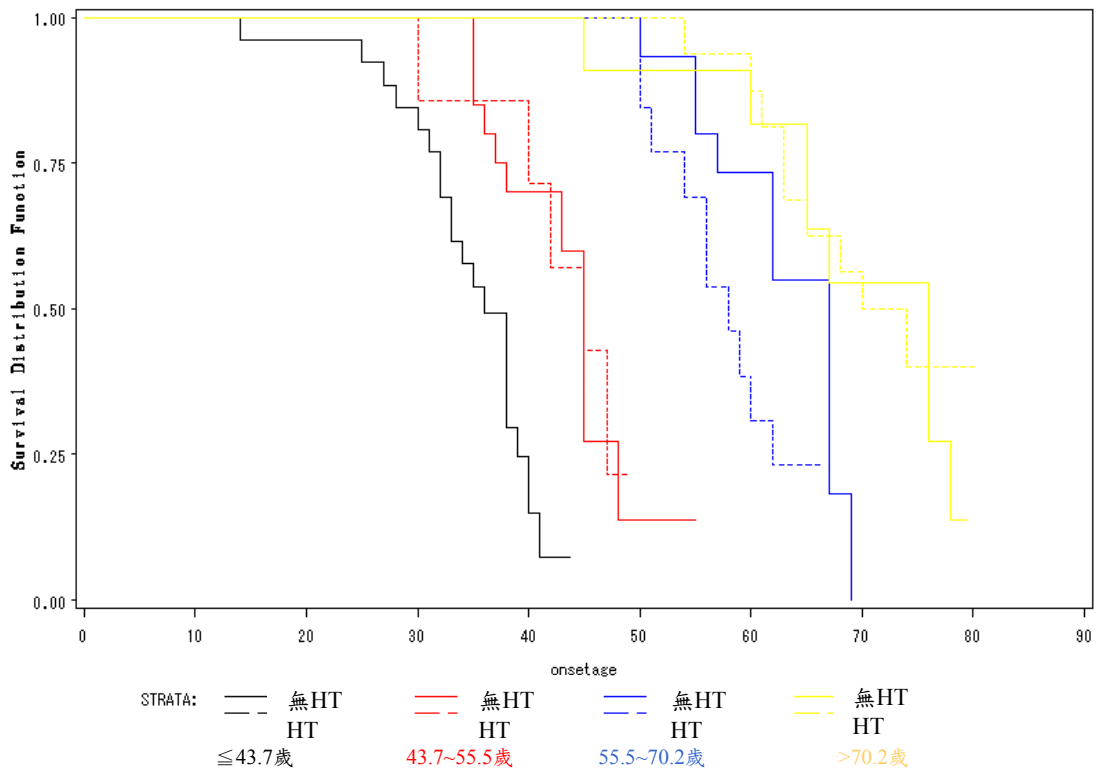
圖八、C426T 與痛風初次疼痛發作年齡之相關性

罹患高血壓與痛風發作年齡



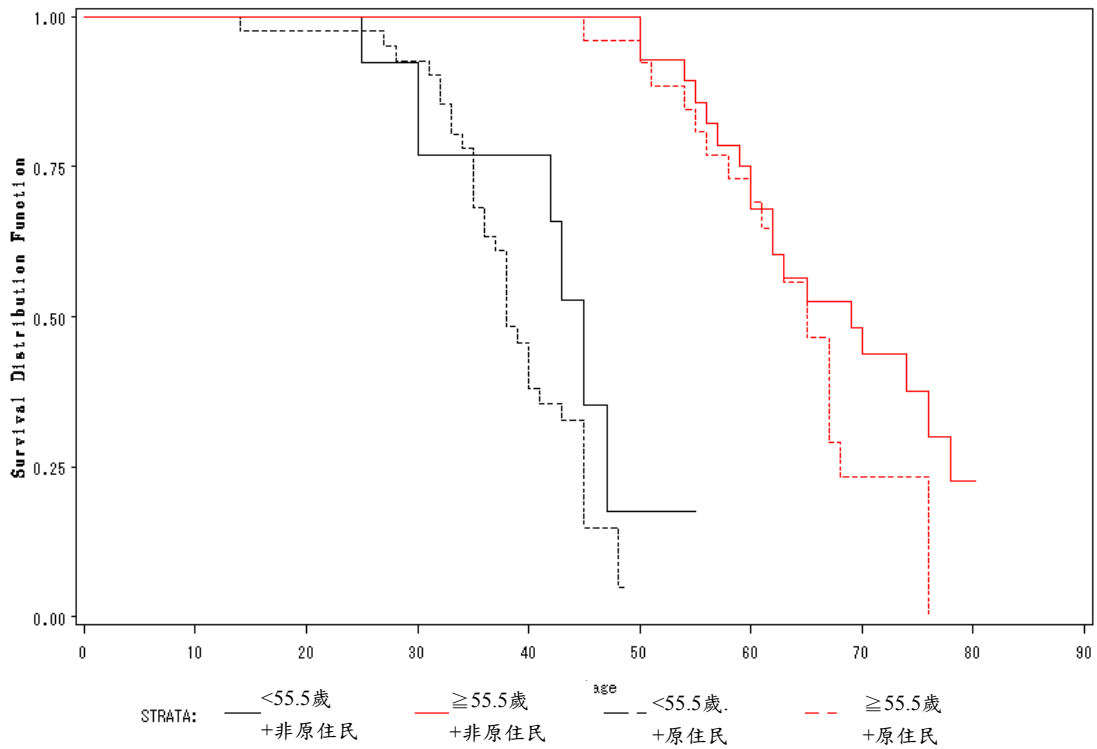
圖九、高血壓與痛風初次疼痛發作年齡之相關性

罹患高血壓與痛風發作年齡



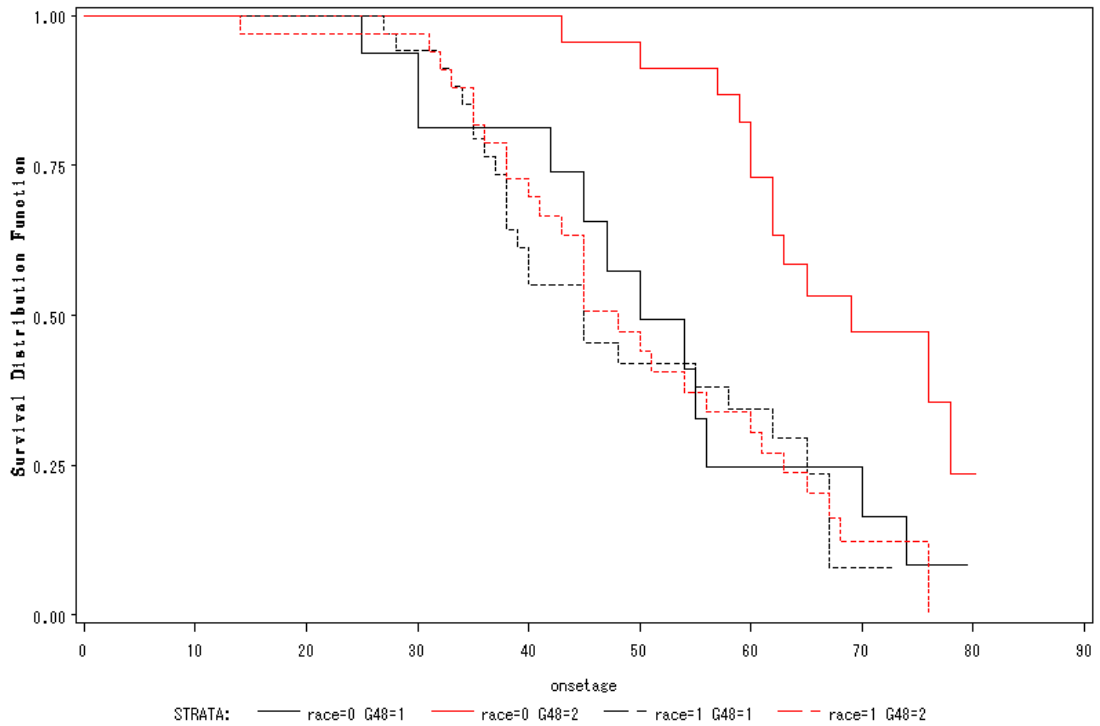
圖十、依年齡分層探討高血壓與痛風初次疼痛發作年齡之相關性

不同年齡種族 與痛風發作年齡



圖十一、依種族分層年齡與痛風初次疼痛發作年齡之相關性

種族及飲酒狀態的交互作用與痛風發作年齡



圖十二、依種族分層飲酒狀態與痛風初次疼痛發作年齡之相關性

附錄一、

1977 年美國風濕病學會依據 Wallace 等人²²所發表的痛風診斷標準:

a. 在關節液出現具有針狀的尿酸鈉鹽結晶

或 b. 以化學方法或偏光顯微鏡證實含有尿酸鈉鹽結晶的痛風石

或 c. 下列十二項臨床實驗室或者 X 光表現中，出現六項以上者:

1. 一次以上的急性關節炎發作
2. 一天內達最大發炎反應
3. 單關節炎之發作
4. 可見的關節發紅
5. 第一蹠趾關節疼痛或腫脹
6. 單側拇指關節發作
7. 單側跗骨發作
8. 痛風石
9. 高尿酸血症
10. 關節內有非對稱性的腫脹
11. 不伴有骨糜爛的骨皮質下囊泡
12. 關節液的微生物培養成陰性反應

(譯自 Wallace SL- et al: Preliminary criteria for the classification of the acute arthritis of primary gout. Arthritis Rheum 1977;20:895-900)

姓名：_____村_____號 和平 鄉痛風個案健康管理卡		民國 _____ 年 第 _____ 年 No.____			
1.身分證號: _____ 2.出生年月日:民國____年____月____日____歲		年月日	年月日	年月日	年月日
3.性別: <input type="checkbox"/> 1. 男 <input type="checkbox"/> 2. 女 4.(女性)更年期了嗎? <input type="checkbox"/> 1.是 (停經時____歲) <input type="checkbox"/> 2.不是		有衛教 請在□處打 BP: /	有衛教 請打~ BP: /	有衛教 請打~ BP: /	有衛教 請打~ BP: /
5.族群: <input type="checkbox"/> 1.閩南 <input type="checkbox"/> 2.客家 <input type="checkbox"/> 3.外省 <input type="checkbox"/> 4.原住民 <input type="checkbox"/> 5.其他____					
6.原住民: <input type="checkbox"/> 1.布農 <input type="checkbox"/> 2.阿美 <input type="checkbox"/> 3.泰雅 <input type="checkbox"/> 4.排灣 <input type="checkbox"/> 5.其他____					
7.婚姻: <input type="checkbox"/> 1.已婚 <input type="checkbox"/> 2.分居或離婚 <input type="checkbox"/> 3.鰥寡 <input type="checkbox"/> 4.未婚					
8.教育: <input type="checkbox"/> 1.不識字 <input type="checkbox"/> 2.小學 <input type="checkbox"/> 3.初中 <input type="checkbox"/> 4.高中 <input type="checkbox"/> 5.專科 <input type="checkbox"/> 6. 大學以上					
9.職業: <input type="checkbox"/> 1.農林漁牧 <input type="checkbox"/> 2.軍公教 <input type="checkbox"/> 3.工 <input type="checkbox"/> 4.商 <input type="checkbox"/> 5.家管 <input type="checkbox"/> 6.自由業 <input type="checkbox"/> 7.已退 <input type="checkbox"/> 8..無、失業					
10.體重:_____公斤 身高(____)公分 理想體重:_____ ~ _____公斤 BMI_____		10.w:_____	10.w:_____	10.w:_____	10.w:_____
併發症有					
11.高血壓 始日____年____月. <input type="checkbox"/> 收案日____年____月		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
12.糖尿病 始日____年____月. <input type="checkbox"/> 收案日____年____月		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
13.中風 始日____年____月. <input type="checkbox"/> 收案日____年____月		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
14.肺結核 始日____年____月. <input type="checkbox"/> 收案日____年____月		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
15.肝病 始日____年____月. <input type="checkbox"/> 收案日____年____月		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
16.腎臟病 始日____年____月. <input type="checkbox"/> 收案日____年____月		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
17.高血酯症 始日____年____月. <input type="checkbox"/> 收案日____年____月		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
18._____ 始日____年____月. <input type="checkbox"/> 收案日____年____月		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
19.第一次痛風發作是幾歲痛的? (____)歲					
20.第一次最痛哪裡? <input type="checkbox"/> 1 腳大姆趾 <input type="checkbox"/> 2 2~5 趾間 <input type="checkbox"/> 3 跗間 <input type="checkbox"/> 4.踝跟腱 <input type="checkbox"/> 5.膝 <input type="checkbox"/> 6.手 <input type="checkbox"/> 7.腕 <input type="checkbox"/> 8.肘 <input type="checkbox"/> 9.多關節					
21.最近常痛哪裡? <input type="checkbox"/> 1. <input type="checkbox"/> 2. <input type="checkbox"/> 3. <input type="checkbox"/> 4. <input type="checkbox"/> 5. <input type="checkbox"/> 6. <input type="checkbox"/> 7. <input type="checkbox"/> 8. <input type="checkbox"/> 9.		21._____	21._____	21._____	21._____
22.每個月痛幾次? _____次 23. 三個月來痛幾次? _____次		22.____23.____	22.____23.____	22.____23.____	22.____23.____
24.有無痛風石? <input type="checkbox"/> 1.無(跳問 26 題) <input type="checkbox"/> 2 輕微 <input type="checkbox"/> 3 普通 <input type="checkbox"/> 4 嚴重 <input type="checkbox"/> 5 很嚴重					
25.痛風石在? <input type="checkbox"/> 1 腳大姆趾 <input type="checkbox"/> 2 2~5 趾間 <input type="checkbox"/> 3 跗間 <input type="checkbox"/> 4.踝跟腱 <input type="checkbox"/> 5.膝 <input type="checkbox"/> 6.手 <input type="checkbox"/> 7.腕 <input type="checkbox"/> 8.肘 <input type="checkbox"/> 9.多關節 25		24._____	24._____	24._____	24._____
26.何時開始治療痛風? _____年____月		25._____	25._____	25._____	25._____
27.三個月內有服用降尿酸藥嗎? <input type="checkbox"/> 1.無 (跳問 29) <input type="checkbox"/> 2 有 <input type="checkbox"/> 3 不知道 (跳問 29)		27._____	27._____	27._____	27._____
28.服用的藥物是 1.probenecid 2.Benzabromarone 3.Allopurinol 4.Indomethacin 5.Colchicine 6.Other NSAID		28._____	28._____	28._____	28._____
29.三個月內有服用利尿劑嗎? <input type="checkbox"/> 1.無 <input type="checkbox"/> 2 有 <input type="checkbox"/> 3 不知道		29._____	29._____	29._____	29._____
30.最近治療地點(3 個月內)大多到哪裡? <input type="checkbox"/> 1.衛生所 <input type="checkbox"/> 2.衛生室 <input type="checkbox"/> 3.巡診中心 <input type="checkbox"/> 4.鄉內診所 <input type="checkbox"/> 5 鄉外診所					
<input type="checkbox"/> 6.大醫院 <input type="checkbox"/> 7.中醫 <input type="checkbox"/> 8.接骨師 <input type="checkbox"/> 9.藥局 <input type="checkbox"/> 10.商店 <input type="checkbox"/> 11.無_____		30._____	30._____	30._____	30._____
31.服藥習慣,有無按時服用? <input type="checkbox"/> 1.無(不按時服用的原因_____) <input type="checkbox"/> 2.有		31._____	31._____	31._____	31._____
32.服藥後有無不良反應? <input type="checkbox"/> 1.無 (跳問 34) <input type="checkbox"/> 2.有		32._____	32._____	32._____	32._____
33.如有不良反應是如何?(可複選) <input type="checkbox"/> 1.胃痛 <input type="checkbox"/> 2.胃腸出血 <input type="checkbox"/> 3.頭暈無力 <input type="checkbox"/> 4.氣喘 <input type="checkbox"/> 5.皮膚過敏 <input type="checkbox"/> 6.身體腫		33._____	33._____	33._____	33._____
您的家族之中,有罹患痛風的有幾位? 34.父母 (/2 位)、 35.子女 (/ 位) 36.祖父母 (/4 位)、 37.兄弟姊妹 (/ 位)(罹患痛風數/親屬總數)					

38. 常吃動物內臟嗎? □1. 不吃 □2. 很少(4次以下/月) □3. 偶而(1-2次/週) □4. 經常(3-5次/週) □5. 天天	38. _____	38. _____	38. _____	38. _____
39. 常吃海鮮類嗎? □1. _____ □2. _____ □3. _____ □4. _____ □5. _____	39. _____	39. _____	39. _____	39. _____
40. 常吃豆類嗎? □1. _____ □2. _____ □3. _____ □4. _____ □5. _____	40. _____	40. _____	40. _____	40. _____
41. 常吃香菇嗎? □1. _____ □2. _____ □3. _____ □4. _____ □5. _____	41. _____	41. _____	41. _____	41. _____
42. 常喝肉汁濃湯嗎? □1. _____ □2. _____ □3. _____ □4. _____ □5. _____	42. _____	42. _____	42. _____	42. _____
43. 家庭主廚對於 38~42 等食物了解程度? □1. 完全不清楚 □2. 不清楚 □3. 尚可 □4. 清楚 □5. 非常清楚	43. _____	43. _____	43. _____	43. _____
44. 家庭主廚對於 38~42 等食物配合程度? □1. 完全不配合 □2. 不配合 □3. 尚可 □4. 配合 □5. 完全配合	44. _____	44. _____	44. _____	44. _____
45. 常喝茶嗎? □1. 不喝 □2. 很少(4次以下/月) □3. 偶而(1-2次/週) □4. 經常(3-5次/週) □5. 天天	45. _____	45. _____	45. _____	45. _____
46. 常喝咖啡嗎? □1. _____ □2. _____ □3. _____ □4. _____ □5. _____	46. _____	46. _____	46. _____	46. _____
47. 每天喝水量 □1. <500cc □2. 500~1000cc □3. 1000~1500cc □4. 1500~2000cc □5. >2000cc	47. _____	47. _____	47. _____	47. _____
48. 您有喝酒習慣(每週至少一次, 每次喝 150cc 以上, 且持續半年以上)? □1. 有 □2. 沒有 (跳問 43 題)	有飲酒習慣	有飲酒習慣	有飲酒習慣	有飲酒習慣
49. 喝了幾年? _____ 年 50. 半年來平均每週喝幾次? _____ 次	49. _____ 50. _____	49. _____ 50. _____	49. _____ 50. _____	49. _____ 50. _____
51. 平均每次喝 _____ 杯/ 瓶/ 罐。 *酒量單位: (1)小酒杯(50 cc) (2)汽水杯(150 cc) (3)瓶(600 cc) (4)罐(350 cc)	51. _____	51. _____	51. _____	51. _____
52. 最常喝哪一種酒? □1. 啤酒 □2. 葡萄酒玫瑰紅 □3. 紹興花雕紅露烏梅 □4. 米酒 □5. 大麴 □6. 高粱茅台 □7. 五加皮竹葉青 □8. 白蘭地威士忌 □9. 蘭姆 □10. 維士比、保力達 □11. 混酒 □12. 其他 _____	52. _____	52. _____	52. _____	52. _____
53. 戒過酒嗎? □1. 沒有 (跳問 43 題) □2. 有	53. _____	53. _____	53. _____	53. _____
54. 若戒酒, 目前情況如何? (1)□完全不喝酒 (2)□有喝, 但不再過量 (3)□有少喝一些, 但有時會過量 (4)□戒了一段時間又喝一樣多 (5)□其他 _____	54. _____	54. _____	54. _____	54. _____
55. 一年來平均每週工作勞動情形? 1. □0~1 天 2. □2~3 天 3. □4~5 天 4. □6~7 天	55. _____	55. _____	55. _____	55. _____
56. 一年來每週運動次數? (每次 30 分鐘以上有流汗) 1. □0~1 次 2. □2~3 次 3. □4~5 次 4. □6~7 次	56. _____	56. _____	56. _____	56. _____
痛風衛教之個別指導				
57. 限制飲食中嘌呤【高嘌呤食物: 動物內臟(肝、腸、脾、腦、腰子)、魚類、草蝦、牡蠣、干貝、乳類、豆漿及豆制品、啤酒、肉汁、雞精、酵母粉、豆苗、蘆筍、香菇】的攝取。	□	□	□	□
58. 維持正常體重(理想體重: _____ ~ _____ 公斤)。	□	□	□	□
59. 適當的運動(3 次或以上/週, 每次至少 30 分鐘有流汗)。	□	□	□	□
60. 多喝水(2000-3000cc/天)。	□	□	□	□
61. 酒類每日限飲量(女性每天不超過一杯, 男性每天不超過兩杯)。	□	□	□	□
第一次 (年 月 日)	第二次 (年 月 日)	第三次 (年 月 日)	第四次 (年 月 日)	
1. Uric acid _____ mg/dl	1. Uric acid _____ mg/dl	1. Uric acid _____ mg/dl	1. Uric acid _____ mg/dl	
2. Creatinine _____ mg/dl	2. Creatinine _____ mg/dl	2. Creatinine _____ mg/dl	2. Creatinine _____ mg/dl	
3. BUN _____ mg/dl	3. BUN _____ mg/dl	3. BUN _____ mg/dl	3. BUN _____ mg/dl	
4. γ-GT _____ mg/dl	4. γ-GT _____ mg/dl	4. γ-GT _____ mg/dl	4. γ-GT _____ mg/dl	
1. Cholesterol _____ mg/dl	1. Cholesterol _____ mg/dl	1. Cholesterol _____ mg/dl	1. Cholesterol _____ mg/dl	
2. TG _____ mg/dl	2. TG _____ mg/dl	2. TG _____ mg/dl	2. TG _____ mg/dl	
3. HDL _____ mg/dl	3. HDL _____ mg/dl	3. HDL _____ mg/dl	3. HDL _____ mg/dl	
4. LDL _____ mg/dl	4. LDL _____ mg/dl	4. LDL _____ mg/dl	4. LDL _____ mg/dl	
5. BS/ac _____ mg/dl	5. BS/ac _____ mg/dl	5. BS/ac _____ mg/dl	5. BS/ac _____ mg/dl	

附
錄
三
、

姓名：_____村_____號 和平鄉 健康管理卡 民國 _____ 年 No.____	
1.身分證號: _____ 2.出生年月日：民國_____年_____月_____日 _____歲 3.性別: <input type="checkbox"/> 1. 男 <input type="checkbox"/> 2. 女 4.(女性)更年期了嗎? <input type="checkbox"/> 1.是 (停經時_____歲) <input type="checkbox"/> 2.不是 5.族群: <input type="checkbox"/> 1.閩南 <input type="checkbox"/> 2.客家 <input type="checkbox"/> 3.外省 <input type="checkbox"/> 4.原住民 <input type="checkbox"/> 5.其他_____ 6.原住民: <input type="checkbox"/> 1.布農 <input type="checkbox"/> 2.阿美 <input type="checkbox"/> 3.泰雅 <input type="checkbox"/> 4.排灣 <input type="checkbox"/> 5.其他_____ 7.婚姻: <input type="checkbox"/> 1.已婚 <input type="checkbox"/> 2.分居或離婚 <input type="checkbox"/> 3.鰥寡 <input type="checkbox"/> 4.未婚 8.教育: <input type="checkbox"/> 1.不識字 <input type="checkbox"/> 2.小學 <input type="checkbox"/> 3.初中 <input type="checkbox"/> 4.高中 <input type="checkbox"/> 5.專科 <input type="checkbox"/> 6. 大學以上 9.職業: <input type="checkbox"/> 1.農林漁牧 <input type="checkbox"/> 2.軍公教 <input type="checkbox"/> 3.工 <input type="checkbox"/> 4.商 <input type="checkbox"/> 5.家管 <input type="checkbox"/> 6.自由業 <input type="checkbox"/> 7.已退 <input type="checkbox"/> 8..無、失業	年 月 日 BP: /
10.體重: _____公斤 身高(_____)公分 理想體重: _____~ _____公斤 BMI _____	
併發症有 11.高血壓 始日_____年_____月. <input type="checkbox"/> 收案日_____年_____月 12.糖尿病 始日_____年_____月. <input type="checkbox"/> 收案日_____年_____月 13.中風 始日_____年_____月. <input type="checkbox"/> 收案日_____年_____月 14.肺結核 始日_____年_____月. <input type="checkbox"/> 收案日_____年_____月 15.肝 病 始日_____年_____月. <input type="checkbox"/> 收案日_____年_____月 16.腎臟病 始日_____年_____月. <input type="checkbox"/> 收案日_____年_____月 17.高血酯症 始日_____年_____月. <input type="checkbox"/> 收案日_____年_____月 18. _____ 始日_____年_____月. <input type="checkbox"/> 收案日_____年_____月	
必需 檢 驗 1. Uric acid _____mg/dl 2. Creatinine _____mg/dl 3. BUN _____mg/dl 4. γ -GT _____mg/dl	非 必 要 檢 驗 1. Cholesterol _____mg/dl 2. TG _____mg/dl 3. HDL _____mg/dl 4. LDL _____mg/dl 5. BS/ac _____mg/dl

附錄四、

參加者同意書

(依醫療法施行細則第 52 條規定)

(一) 研究計畫之目的：

本研究之目的在建立一個痛風個案之世代，藉由衛生所公衛護士、社區健康營造志工，將全鄉中已罹患或疑似為痛風個案找出，並經由衛生所醫師確診後，將痛風病例登記及列冊。

(二) 試驗的方法：

本計劃非人體臨床實驗，而是收集人體之血液並檢測其生化值與基因型。

(三) 可能產生之副作用及危險性：

與一般的抽血檢驗相同，聘請具有執照之專業醫護相關人員進行收集檢體及抽血，應無明顯副作用及危險，只有少數人之抽血部位會因皮下滲血而瘀青，三至七天會自然逐漸消失，適度熱敷有助於瘀青的消散；極少數抽血困難者將放棄，以避免引起其心理反應。基本上抽血之對象為 20 歲以上成人，如有必要則須經監護人要求或同意才列為抽血對象。

(四) 預期試驗效果：

本研究結果可以告知您有無罹患代謝症候群，及代謝症候群的發生與環境、基因間之關連。

(五) 其他可能之治療方式及說明：

不涉及任何醫療行為，此計劃經人體試驗委員會通過。

(六) 個人權益及隱私的保障

凡經我們採血個案，我們都將請醫師告知個人之檢驗報告(包括尿酸、肝功能...)是否正常與異常。而基因型檢測，無法馬上得知結果，可能須等待整體研究完成才能了解。本研究結果將發表於學術刊物，但採血個案的身分及隱私絕不會曝光。

參加者的聲明：

以上的資訊我已了解且同意參與此項研究計畫。

參加者(簽名)：_____ 日期：_____ 電話：_____

通訊住址：_____ (寄檢驗報告用)

見證人(簽名)：_____ 日期：_____

*如有疑問時，可以與我們聯絡：

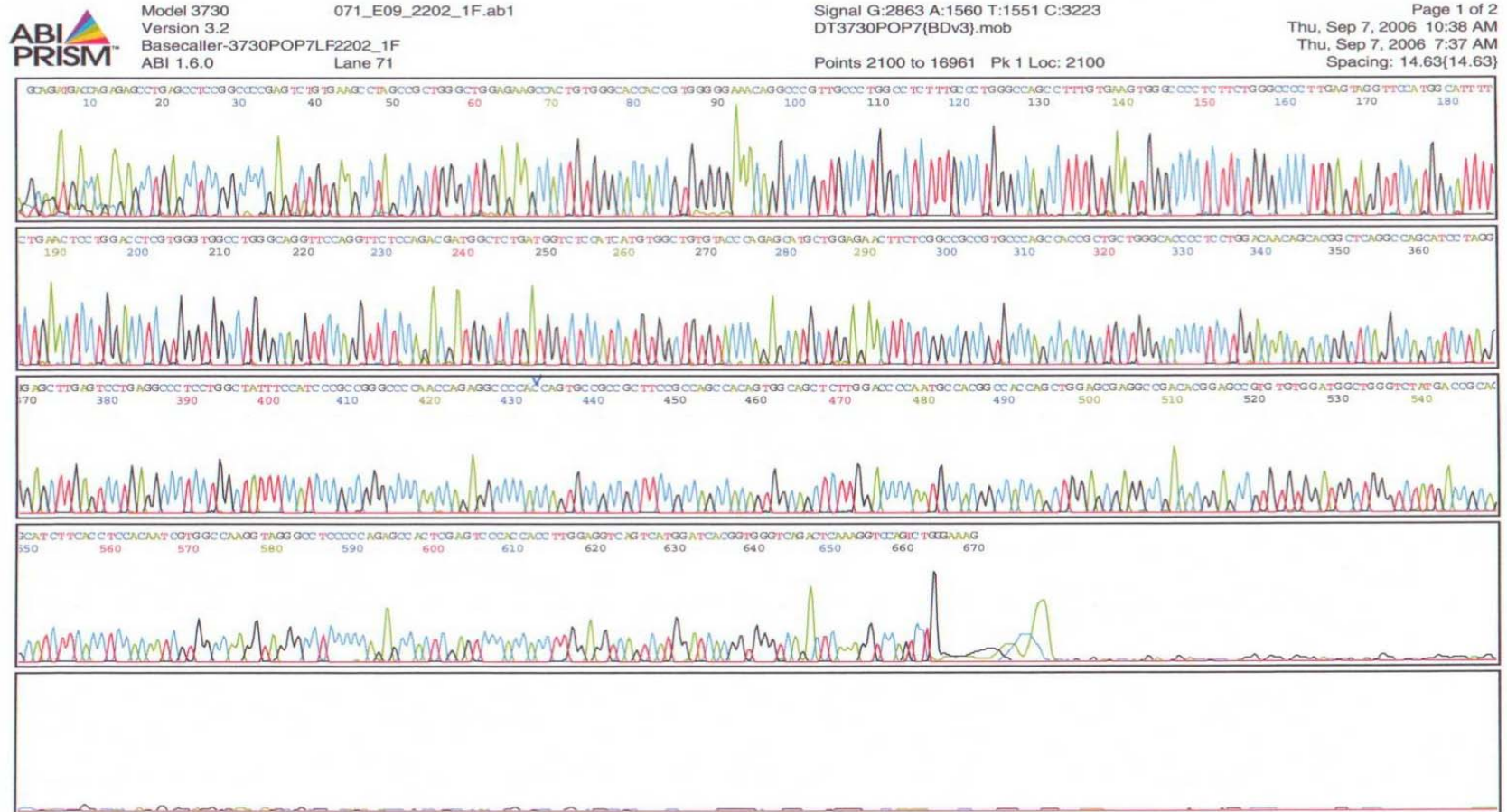
和平鄉衛生所詹美鳳護理長

地址：台中縣和平鄉南勢村東關路三段 90 號

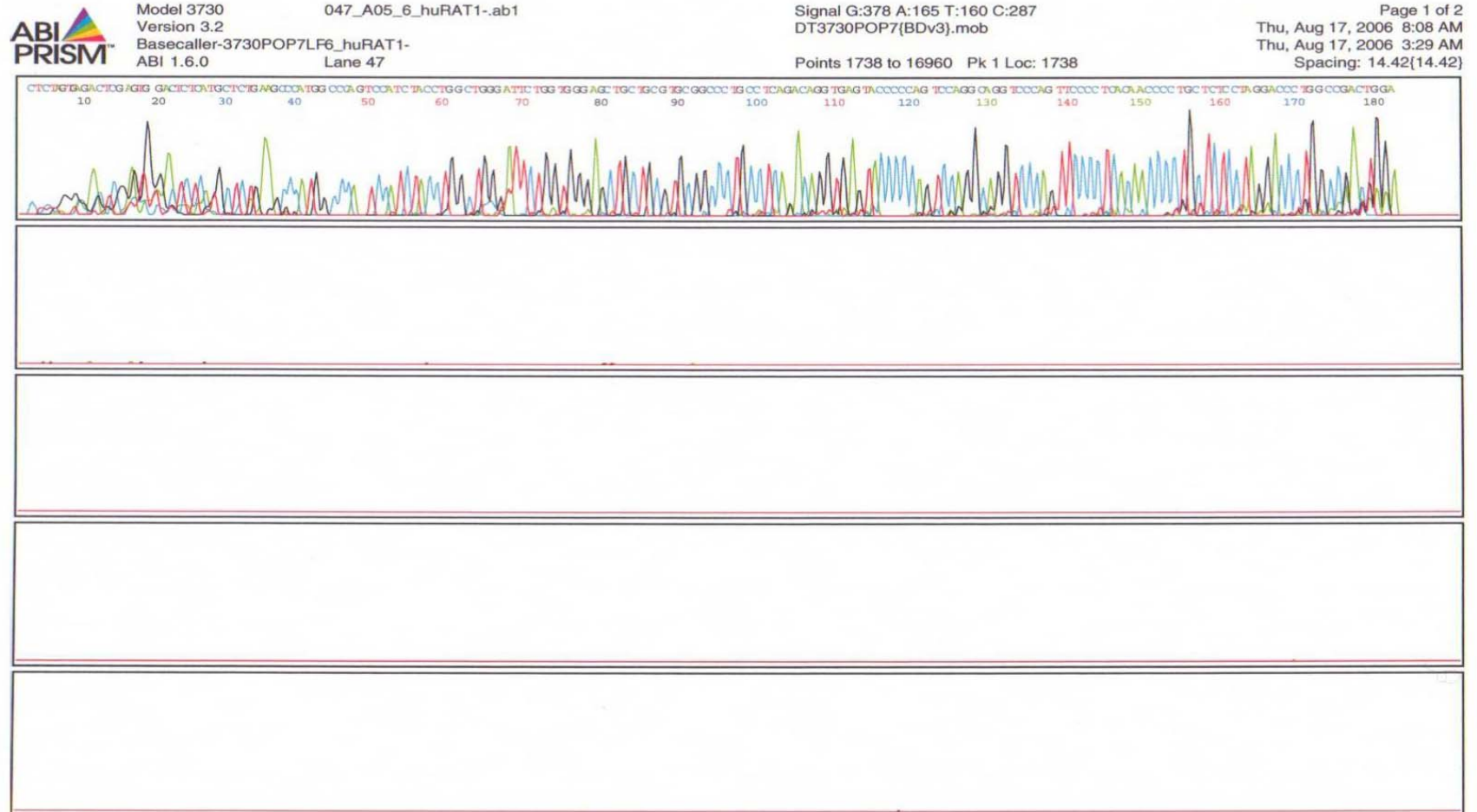
電話：04-25942781

電子郵件：meicha7@email.nbte.gov.tw

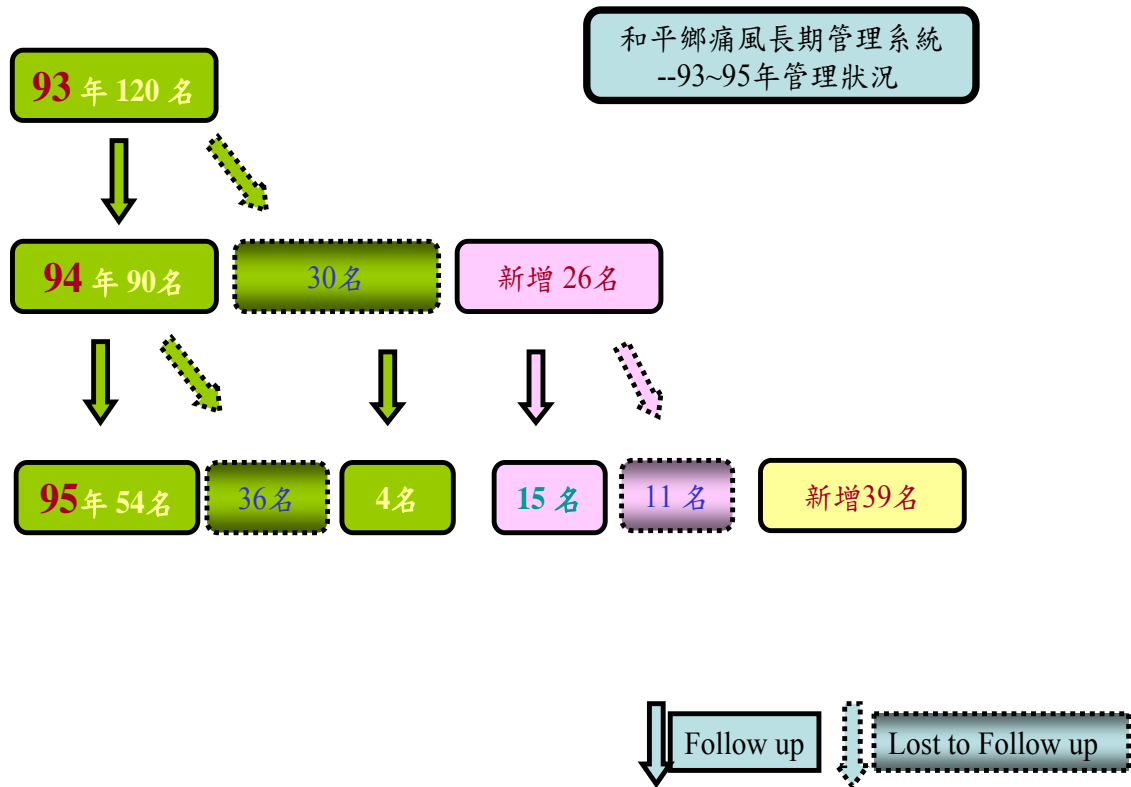
附錄五、(EXON1--C258T)



附錄五、(EXON2--C426T)



附錄六、93年至95年和平鄉痛風長期管理系統--收案狀況



附錄、DNA 缺失對於結果所產生的影響

Dependent variable(Yi)	Independent variable(Xi)	DNA missing	Xi * miss
痛風有無	種族		
β	1.29	-1.75	2.11
P value	0.0004	0.1131	<u>0.1053</u>
痛風有無	年齡		
β	-0.38	0.63	-1.10
P value	0.2592	0.3695	<u>0.2449</u>
痛風有無	性別		
β	-0.40	-11.79	11.01
P value	0.0440	0.9236	<u>0.9287</u>
尿酸濃度	痛風有無		
β	2.95	0.72	0.48
P value	<0.0001	0.2887	<u>0.5711</u>
肌酸酐濃度	痛風有無		
β	0.25	0.16	-0.20
P value	<0.0001	0.1281	<u>0.1472</u>
痛風發作年齡	種族		
β	0.72	-13.86	14.10
P value	0.0062	0.9856	<u>0.9854</u>

附錄、hURAT1 基因中 C258T 單一核苷酸基因多型性(SNP)哈溫平衡定律之檢定

	C258T 基因型			總合
	CC	CT	TT	
觀察值	30	28	4	62
期望比例	0.504	0.412	0.084	1.0
期望值	31.248	25.544	5.208	62
X^2	0.050	0.236	0.280	<u>0.366</u>

$$F(C)=p=(30*2 + 28)/62*2=88/124=0.710$$

$$F(T)=q=(4*2+28)/62*2=36/124=0.290$$

$$p^2=0.504 \quad q^2=0.084 \quad 2pq=0.412$$

$$E(CC)=62*0.504=31.248$$

$$E(CT)=62*0.412=25.544$$

$$E(TT)=62*0.084=5.208$$

$$X^2=(30-31.248)^2/31.248 + (28-25.544)^2/25.544 + (4-5.208)^2/5.208$$

$$=0.050+0.236+0.280 = 0.366 < \chi^2_{1,0.05} = 3.84$$

=> don't reject H0 , so 符合哈溫平衡

附錄、hURAT1 基因中 C426T 單一核苷酸基因多型性(SNP)哈溫平衡定律之檢定

	C426T 基因型			總合
	CC	CT	TT	
觀察值	3	28	31	62
期望比例	0.075	0.398	0.527	1.0
期望值	4.65	24.676	32.674	62
X^2	0.585	0.669	1.621	<u>2.875</u>

$$F(C)=p=(3*2 + 28)/62*2=34/124=0.274$$

$$F(T)=q=(31*2+28)/62*2=90/124=0.726$$

$$p^2=0.075 \quad q^2=0.527 \quad 2pq=0.398$$

$$E(CC)=62*0.075=4.65$$

$$E(CT)=62*0.398=24.676$$

$$E(TT)=62*0.527=32.674$$

$$X^2=(3-4.65)^2/4.65 + (28-24.676)^2/24.676 + (31-32.674)^2/32.674$$

$$=0.585+0.669+1.621 =2.875 < \chi^2_{1, 0.05} =3.84$$

=> don't reject H0 , so 符合哈溫平衡