

基因與運動與台灣民眾痛風得病風險的關聯性

陳延安¹ 謝瓊如² 陳培君¹ 周子傑^{1,*}

目標：痛風是尿酸累積所導致的關節炎，影響痛風發生的因素可分為環境及個體差異，環境包含生活習慣、運動、飲食等，個體差異包含共病症的有無以及基因差異，以上因素皆可能影響痛風得病風險。先前研究中基因的影響及基因和環境之間的關聯仍未完全解析。本研究目的為探討痛風、基因風險與運動之關聯。**方法：**本研究為橫斷性研究，運用台灣人體生物資料庫，納入11,865位基因資料與問卷資料兩者皆有資料之受試者。爾後進行運動問卷資料與受試者自述是否有經醫生診斷之痛風作為判定是否罹患痛風之狀況。依據上述研究流程，最後本研究納入1,727位受試者（其中痛風者為353人，非痛風者為1,374人）進行相關分析研究。另外以基因數據篩選遺傳變異位點後估計基因風險分數，並由問卷中的運動類型與頻率等資訊估計運動消耗熱量進行分組分析。**結果：**本研究結果顯示運動消耗熱量與痛風發生有關聯性。相較於運動量低的民眾，進行適當運動量的民眾可觀察到較低的痛風得病風險，但如果在過度運動的情況下，痛風得病風險則可能有提高的情形（ $p = 0.031$ ）。上述現象在低基因風險組仍發現相同趨勢（ $p = 0.034$ ）。**結論：**運動與基因風險可能與台灣民眾痛風的發生風險有關，未來將可進一步進行前瞻性長期追蹤與預防性研究。（台灣衛誌 2022；41(5)：538-547）

關鍵詞：痛風、基因風險分數、運動、台灣人體生物資料庫

前 言

痛風是一種因嘌呤代謝異常，尿酸累積所導致的關節炎，根據一篇2020回顧性研究結果顯示，痛風發生率在全球約1-4%左右，在男性中比女性常見，比例上約為3比1到10比1，其中又以美國少數民族、毛利人、漢族及部分亞洲民族之痛風發生率較高[1]。根據台灣中華民國風濕病醫學會2016出版指引統計，台灣痛風盛行率在2010年，盛行率約為6.24%，發生率則為2.74/每

千人年，且在過去幾年逐漸上升，盛行率自1993-1996年的男性4.74%提高至2005-2008年的8.21%[2]，是台灣不可忽視的公衛議題。

影響痛風發生的因素有許多，大致分為環境及個體差異，環境包含生活習慣、運動、飲食等，個體差異包含共病症的有無，如高尿酸血症、腎臟疾病、心血管疾病等，以及基因差異，以上因素皆可能影響痛風發生與否與嚴重程度。運動、飲食、共病症在先前的流行病學研究中已被多次討論[3]，但基因的影響及基因和環境之間的關聯仍未完全解析[1]。

研究指出幾乎不運動的高尿酸（ ≥ 7.0 mg/dL）受試者相較於幾乎不運動的正常尿酸（5–5.9 mg/dL）受試者，其全死因死亡率風險高出27%，而在經常運動的高尿酸受試者組別，其全死因死亡率與正常尿酸受試者組別相比，降低了11%[4]。Kakutani-

¹ 中國醫藥大學公共衛生學院公共衛生學系

² 淡江大學統計學系

* 通訊作者：周子傑

地址：台中市北屯區經貿路一段100號

E-mail: choutc@mail.cmu.edu.tw

投稿日期：2021年9月29日

接受日期：2022年9月28日

DOI:10.6288/TJPH.202210_41(5).110128



Hatayama等人於2017年探討高尿酸血症與痛風之危險因子研究中，指出適量的運動可以降低體內血清尿酸濃度，但於過量運動後的第4日血中尿酸濃度與第2日相比增加了18.2%，因此過量的運動可能導致體內尿酸濃度上升[5]。

近年來已有許多全基因組關聯性研究（genome-wide association studies, GWAS）試圖找出複雜性疾病相關的遺傳變異，但GWAS研究有其限制，像是目前GWAS結果只能解釋遺傳變異的一小部分，進而影響GWAS的預測能力[6]。也因此發展出基因風險評分（genetic risk score, GRS）試圖改善單獨GWAS的可能限制，GRS被認為可統合多個遺傳變異位點的風險總和，藉此預測疾病的發生風險[7]。目前所開發出的GRS種類繁多，不同GRS皆有其優缺點，但目前尚未證實何種GRS其預測力為最佳[8]。

過去已發表許多與痛風遺傳變異相關之GWAS及GRS研究，也發現痛風相關的遺傳變異位點[9-11]，但研究多探討歐美國人口之單核苷酸多態性（single nucleotide polymorphisms, SNPs），少數的亞洲研究，也多以日本為主[10]，台灣痛風研究多以流行病學為主，幾乎無研究同時探討基因與環境對於痛風的影響。若能進一步探討痛風、遺傳變異與運動之間的關聯，未來可在醫療上結合臨床資料以預測痛風風險，在預防痛風提供更有效的方法。

材料與方法

資料來源

本研究為橫斷式研究，參與者數據來自台灣人體生物資料庫（Taiwan Biobank），台灣人體生物資料庫為台灣自2012年開始的大型長期追蹤資料庫，此資料庫招募30-70歲的受試者，預計收集20萬名亞健康之社區民眾參與者以及10萬名至醫學中心治療相關疾病的參與者，提供個人健康行為（包括運動、體重控制、依賴性物質使用與睡眠狀況）、生活環境、飲食狀況、家族疾病史等問卷及生物檢體等。目前資料庫已經收集約

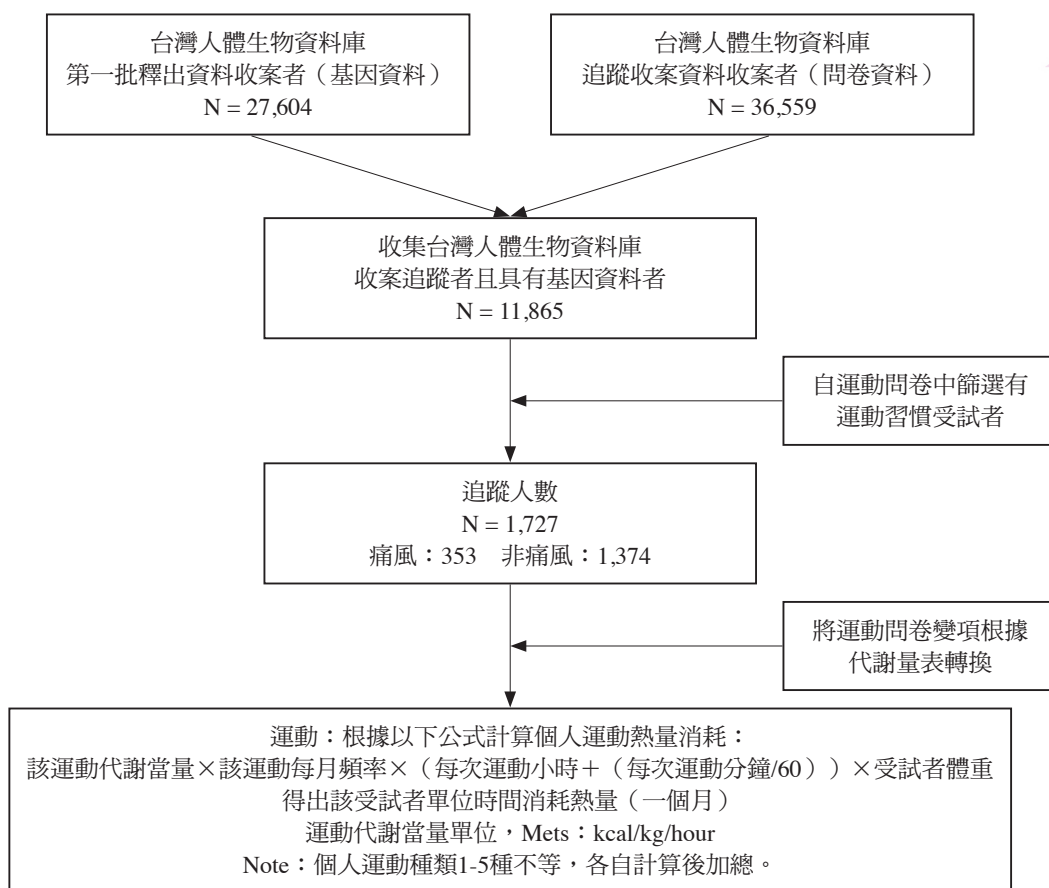
16萬名社區民眾參與者以及約7,600名疾病治療參與者。資料庫以分批方式釋出供學術單位進行分析，第一批釋出樣本數約近3萬名社區民眾參與者資料，而最新一批釋出社區民眾資料樣本數約為12萬名左右；另外追蹤收案的樣本數約近3萬6千名左右（資料來源參考台灣人體生物資料庫網站：<http://twbiobank.org.tw>）。

研究對象定義與選取

本研究以有基因數據及問卷資料之社區民眾參與者數據進行分析。第一批釋出有基因資料者人數為27,604人，本研究亦以此27,604人中之痛風患者共1416名進行痛風相關基因風險評分之分析。另外釋出之追蹤收案樣本且具有問卷資料者人數為36,559人，基因資料與問卷資料兩者皆有才納入本研究，因此納入研究的人數為11,865人。爾後進行資料清理，納入研究者有運動問卷資料者再進行後續分析。另外在問卷資料中以受試者自述是否有經醫生診斷之痛風作為判定是否罹患痛風之狀況（圖一）。依據上述研究流程，本研究納入1,727位受試者（其中痛風者為353人，非痛風者為1,374人）進行相關分析研究。本研究經人體研究倫理委員會審核通過並進行研究（IRB編號：CRREC-108-006）。

遺傳變異位點篩選與基因風險評分模型建立

在遺傳變異為點篩選與基因風險評分模型建立之分析是以台灣人體生物資料庫團隊提供之全基因體定型資料進行研究，此全基因體定型資料利用受試者提供之血液檢體，藉由基因晶片（TWB chip, TWB1.0/2.0）鑑定受試者帶有之特定SNPs（共65.3萬SNPs）。本研究是以第一批收案有基因資料者人數27,604人中之痛風患者共1,416名進行痛風相關基因風險評分之分析。第一次隨機抽樣以隨機取80%樣本數做為訓練集，20%做為驗證集。訓練集再以性別分層進行第二次隨機抽樣，每次隨機抽取80%的樣本數，進行100次的隨機抽樣[12]執行GWAS



圖一 研究流程圖

(Plink 1.90, beta)，並校正吸菸、飲酒、BMI變項，每次執行GWAS皆排除未符合品質控制之SNPs，排除條件包括以下三點：1.基因判讀率小於95%之SNPs；2.次要等位基因頻率 (minor allele frequency, MAF) 小於1%之SNPs；3.違反哈溫平衡之SNPs ($p < 0.0001$)。執行完GWAS後，將SNPs依多重比較之 p 值小於 7.66×10^{-9} 進行篩選[13]。爾後取100次GWAS執行之SNPs，計算各SNPs出現次數，取該集合中前25%之SNPs做為後續GRS模型之SNPs，檢定這些SNPs是否符合連鎖不平衡標準之SNPs (排除條件為 r^2 值大於0.8的SNPs) 後，再使用驗證集進行驗證[14,15]。本研究使用三種GRS，包含計算帶有風險等位基因之SNP個數總和之簡單相加基因風險評分 (SC-GRS)、考慮以邏

輯斯迴歸係數計算所得之相對危險比 (odds ratio, OR) 作為權重值所得總合之基於邏輯斯迴歸的基因風險評分 (DL-GRS)、考慮以OR與次要等位基因頻率 (MAF) 兩者均納入權重值考量之基於邏輯斯迴歸的可釋方差基因風險評分 (EV_DL-GRS) 進行基因風險預測，並繪製接收者操作特徵曲線 (receiver operating characteristic curve, ROC) 以及曲線下面積 (area under the curve)，判定預測能力最佳之GRS[12]。

運動消耗熱量計算

本研究運動變項自TWB問卷中取得，因不同受試者運動習慣不同，難以比較，因此根據以下公式計算個人運動類型熱量消耗加總，並得出該受試者單位時間消耗熱量

（一個月），各人運動種類數量各有不同，約3~5種，各自加總[16]。

統計分析

一、描述性統計

描述與比較有運動習慣者在痛風組與非痛風對照組之年齡、性別、身體質量指數、吸菸狀況、飲酒狀況、GRS、共病症指數分佈等。其中共病症指數是以代謝症候群、高尿酸血症、腎結石、糖尿病、高血壓、高血脂症、心血管疾病7種疾病，參考以往文獻之計算方式[17,18]，進行受試者得病有無之簡單相加，所得數值為共病症指數。連續型變項符合常態分佈使用兩組獨立樣本t檢定（Student-t test），若不符合常態分佈則使用Mann-Whitney U檢定（Mann-Whitney U test），類別變項使用卡方檢定。

二、推論性統計

本研究以多元邏輯斯迴歸分析（multiple logistic regression analysis）進行分析，將運動消耗熱量則根據四分位距加上一組極端值共五組進行分組，並使用多元邏輯斯迴歸分析估計勝算比（odds ratio, OR）和95%信賴區間，以評估運動分級與痛風得病風險之間的關聯性。另外以分層

分析方式針對基因風險分數依據中位數進行分層，分為基因風險分數高及基因分數低兩組，評估在不同程度的基因風險分數下，運動消耗熱量和痛風的關聯是否具有差異。

結 果

GWAS與GRS篩選結果

重複執行GWAS之結果，共有52個SNPs通過 p 值 $< 7.33 \times 10^{-9}$ 水準，取前25%之SNPs，共有14個SNPs進入後續GRS分析（表一）。納入分析之SNPs經計算均符合連鎖不平衡之標準（ $r^2 < 0.8$ ）。於測試集計算三種GRS分數，繪製三者ROC曲線後，結果顯示三者差異不大（SC-GRS: 0.614; DL-GRS: 0.617; EV_DL-GRS: 0.618），且三者彼此具有高度相關，故選定SC-GRS作為後續分析變項，並將GRS分數依中位數切分為對痛風得病風險影響高與低兩組。

基本人口學變項分布情況

表二顯示有運動習慣之痛風患者和非痛風患者的基本特徵，本研究共有1,727個樣本，痛風患者353位，非痛風患者1,374位。

表一 以GWAS重複分析後與痛風發生相關之SNPs列表

SNPs	風險等位基因	染色體位置	基因	次要等位基因頻率
rs12505410	C	88109689	ABCG2	0.29
rs3109823	T	88143450	ABCG2	0.13
rs4148153	C	88135563	ABCG2	0.02
rs2725261	T	88115201	ABCG2	0.29
rs28569245	T	88115284	ABCG2	0.22
rs6532061	A	88244461	ABCG2	0.35
rs2728104	A	88051854	PKD2	0.07
rs4148155	G	88133515	ABCG2	0.09
rs4148149	G	88141133	ABCG2	0.19
rs2622620	G	88142699	ABCG2	0.29
rs35693731	T	88153508	ABCG2	0.27
rs2054576	G	88107623	ABCG2	0.09
rs2728113	G	88018584	PKD2	0.11
rs3109822	A	88154071	ABCG2	0.05

表二 本研究參與者之基本人口學特徵

變項	總和 (n = 1,727)	痛風		p
		有 (n = 353)	無 (n = 1,374)	
年齡 (歲) *	58.67 ± 9.42	58.43 ± 9.45	58.73 ± 9.37	0.423
性別 (%)				0.143
男性	1,554 (90.01)	325 (92.07)	1,229 (89.45)	
女性	173 (9.99)	28 (7.93)	145 (10.55)	
身體質量指數 (公斤/公尺 ²) *	24.89 ± 3.07	25.80 ± 3.29	24.66 ± 2.97	<0.001
飲酒狀況 (%)				0.048
目前已經戒酒	1,457 (84.41)	286 (81.02)	1,171 (85.29)	
目前仍持續喝酒	269 (15.59)	67 (18.98)	202 (14.71)	
吸菸狀況 (%)				0.084
無	834 (48.29)	156 (44.19)	678 (49.34)	
有	893 (51.71)	197 (55.81)	696 (50.66)	
共病症指數				<0.001
0	477 (27.62)	33 (9.35)	444 (32.31)	
1	537 (31.09)	93 (26.35)	444 (32.31)	
2	370 (21.42)	94 (26.63)	276 (20.09)	
3	197 (11.41)	68 (19.26)	129 (9.39)	
≥ 4	146 (8.45)	65 (18.41)	81 (5.9)	
教育程度				0.075
未受過正規教育	942 (54.58)	200 (56.82)	742 (54)	
自修, 識字、小學	155 (8.98)	23 (6.53)	132 (9.61)	
國高中	240 (13.9)	40 (11.36)	200 (14.56)	
大學 (專) 及以上	389 (22.54)	89 (25.28)	300 (21.83)	
基因風險分數* [†]	15.49 ± 6.72	17.07 ± 6.37	15.08 ± 6.74	<0.001

* 數據為平均值±標準差。

[†] 基因風險分數之中位數為16。

痛風患者之身體質量指數 ($p < 0.001$)、飲酒狀況 ($p = 0.048$)、共病症指數 ($p < 0.001$) 與基因風險分數 ($p < 0.001$) 皆高於非痛風患者，且達到統計上的顯著差異，年齡、性別、吸菸狀況與教育程度在兩組間並無統計上的顯著差異，以上變項皆於後續分析時，做為控制變項加入。

運動熱量消耗與痛風得病風險之關聯

表三顯示具有運動習慣消耗熱量與痛風得病風險之關聯，依四分位數分組，加入第五組極端值 (Q1, Q2, Q3, Q4, Q5 (Q3+1.5IQR)) 後分為五組。與熱量消耗最低組相比，熱量消耗第二、四、五組罹患痛風的勝算較高，在第五組痛風勝算比為最

低組的兩倍，於第五組具有統計上的顯著意義 (Q5: OR = 2.08 (95%CI 1.22-3.56), $p = 0.007$)，調整控制變項與基因風險分數後仍有統計上的顯著意義 (Q5: OR = 1.90 (95%CI 1.06-3.42), $p = 0.031$)。

基因風險分數分層分析

表四與表五為基因分層運動消耗熱量與痛風得病風險關聯性。依據基因風險分數之中位數將基因風險分為高低兩組，在低基因風險組中，相較於運動消耗熱量最低組，熱量消耗最高組痛風得病風險較高，為最低組別的2.32倍 (Q5: OR = 2.32 (95%CI 1.06-5.05), $p = 0.034$)，但在調整控制變項後OR為2.07 (95%CI 0.89-4.82)，並且統計

表三 運動與痛風得病風險之關聯性

運動消耗熱量(ref = Q1)	無痛風 n = 1,374	有痛風 n = 353	Model 0		Model 1		Model 2	
	n (%)	n (%)	OR [95% CI]	p	OR [95% CI]	p	OR [95% CI]	p
Q1 ($x < 3,553.5$)	347 (25.3)	85 (24.1)						
Q2 ($3,553.5 \leq x < 6,019.3$)	343 (25.0)	89 (25.2)	1.06 [0.76-1.48]	0.734	1.03 [0.73-1.47]	0.852	1.07 [0.75-1.53]	0.695
Q3 ($6,019.3 \leq x < 9,924.6$)	353 (25.7)	78 (22.1)	0.90 [0.64-1.27]	0.553	0.90 [0.63-1.30]	0.587	0.93 [0.65-1.34]	0.701
Q4 ($9,924.6 \leq x < 1,9481.3$)	282 (20.5)	76 (21.5)	1.10 [0.78-1.56]	0.589	1.05 [0.72-1.51]	0.808	1.08 [0.74-1.57]	0.689
Q5 ($x \geq 1,9481.3$)	49 (3.6)	25 (7.1)	2.08 [1.22-3.56]	0.007	1.77 [0.99-3.16]	0.054	1.90 [1.06-3.42]	0.031

Model 0尚未調整任何變項。

Model 1調整了性別、年齡、吸菸、飲酒、身體質量指數、教育程度、共病症指數等變項。

Model 2調整了Model 1變項以及基因風險分數。

Ref：參考組，OR：風險比。

表四 低基因風險組之運動與痛風得病風險關聯性

運動消耗熱量(ref = Q1)	無痛風 n = 727	有痛風 n = 150	Model 0		Model 1	
	n (%)	n (%)	OR [95% CI]	p	OR [95% CI]	p
Q1 ($x < 3,553.5$)	169 (23.3)	35 (23.3)				
Q2 ($3,553.5 \leq x < 6,019.3$)	187 (25.7)	35 (23.3)	0.90 [0.54-1.51]	0.698	0.88 [0.51-1.51]	0.646
Q3 ($6,019.3 \leq x < 9,924.6$)	194 (26.7)	34 (22.7)	0.85 [0.51-1.42]	0.525	0.82 [0.47-1.41]	0.466
Q4 ($9,924.6 \leq x < 1,9481.3$)	152 (20.9)	34 (22.7)	1.10 [0.64-1.82]	0.771	1.03 [0.59-1.80]	0.908
Q5 ($x \geq 1,9481.3$)	25 (3.4)	12 (8.0)	2.32 [1.06-5.05]	0.034	2.07 [0.89-4.82]	0.092

Model 0尚未調整任何變項。

Model 1調整了性別、年齡、吸菸、飲酒、身體質量指數、教育程度、共病症指數等變項。

Ref：參考組，OR：風險比。

表五 高基因風險組之運動與痛風得病風險關聯性

運動消耗熱量 (ref = Q1)	無痛風 n = 647	有痛風 n = 203	Model 0		Model 1	
	n (%)	n (%)	OR [95% CI]	p	OR [95% CI]	p
Q1 ($x < 3,553.5$)	178 (27.5)	50 (24.6)				
Q2 ($3,553.5 \leq x < 6,019.3$)	156 (24.1)	54 (26.6)	1.23 [0.79-1.92]	0.352	1.27 [0.78-2.06]	0.336
Q3 ($6,019.3 \leq x < 9,924.6$)	159 (24.6)	44 (21.7)	0.99 [0.62-1.56]	0.949	1.04 [0.63-1.71]	0.880
Q4 ($9,924.6 \leq x < 1,9481.3$)	130 (20.1)	42 (20.7)	1.15 [0.72-1.84]	0.558	1.18 [0.71-1.96]	0.524
Q5 ($x \geq 1,9481.3$)	24 (3.7)	13 (6.4)	1.93 [0.92-4.06]	0.083	1.68 [0.74-3.80]	0.214

Model 0 尚未調整任何變項。

Model 1 調整了性別、年齡、吸菸、飲酒、身體質量指數、教育程度、共病症指數等變項。

Ref：參考組，OR：風險比。

關聯減弱為邊際顯著意義 ($p = 0.092$)。在高基因風險組中，相較於運動消耗熱量最低組，各組痛風得病風險皆無達到統計上的顯著意義。

討 論

本研究結果顯示，在運動消耗熱量與痛風發生有關聯性，在研究對象達到適量運動

量時，對於痛風發生可呈現保護作用，但如果在過度運動的情況下，痛風得病風險則可能有大幅提高的情形。在基因風險分層分析中，上述現象在低基因風險組仍發現相同趨勢，顯示運動對低基因風險族群之痛風發生可能有較大之影響。

於本研究中，極端運動量組別相對於運動量最少組痛風得病風險具有兩倍以上的風險，顯示過度運動可能導致痛風風險升高。一項2004年針對桑拿浴與啤酒對於血漿嘌呤濃度影響之研究指出，桑拿浴透過使身體脫水的方式，使血中尿酸濃度升高，同時減少尿液排泄，影響尿酸排泄量[19]。在2010年一篇針對羽毛球運動員尿酸研究中發現，劇烈運動後可能會導致尿酸排泄量減少，血中尿酸濃度升高[20]。本研究另將基因風險分數按中位數進行分層，發現部分基因分層呈現特定運動量對痛風得病風險為保護作用。雖然統計結果無顯著差異，但本研究仍發現極端運動量對痛風得病風險可能有提高的情況。因本研究為橫斷式研究，無法明確了解運動與痛風發生之因果關係，但上述研究提供了過量運動導致痛風得病風險增高之結果，與本研究的觀察吻合，且基因可能對於保持特定運動量的族群有正向影響，因此未來值得進一步研究觀察。

痛風是一種因遺傳、環境、生活習慣等因素互相作用導致的多因素疾病。過去痛風研究大多單獨探討以上風險因子與痛風的關聯性，一項以小鼠血清尿酸含量評估研究指出，葡萄柚汁的攝取會降低發炎反應相關基因的表現以及增強ABCG2蛋白在腸道中的表現[21]。另一項探討基因、飲食與血清尿酸含量之關聯性橫斷式研究，則提出在不同等位基因的狀況下，含糖飲料的攝取對血清尿酸含量的影響會有所不同[22]。本研究所探討的基因變異主要來自ABCG2與PKD2兩個基因，以往研究認為ABCG2可能與體內尿酸鹽的排除異常以及體內發炎因子（如IL-8等）的增加導致發炎反應的機制有關；而PKD2則被認為可能與引起遺傳性腎臟疾病的蛋白質Polycystin-2變異有關，這兩個基因的基因多樣性也觀察到普遍存在於許多不

同地區與種族的民眾，台灣亦有此兩個基因相關基因多樣性與高尿酸症與痛風疾病發生的研究發表[23,24]。而基因環境交互作用機轉在痛風與相關疾病上尚未被充分探討，本研究結果可作為未來往後類似研究的參考。

過去研究多發現運動對於降低如高血壓、肥胖或心血管等疾病具有正面的影響，但也發現運動的反應存在很大的差異性。以往研究提出基因與運動可透過不同方式影響疾病，如運動可直接影響健康狀況而對疾病產生立即性的影響，而不會改變或影響基因的表達，如運動誘發的哮喘即是；另外是透過運動影響危險因子調控基因的表現，進而影響疾病的發生[25]。針對運動與基因在不同生理指標影響上的廣泛性文獻回顧發現，基因對於心臟代謝的影響在運動較少的人群上較為明顯，而隨著運動程度增加而影響隨之變小[26]。可看出不論是運動強度的高低或是基因風險的高低，會彼此互相影響，確切機轉仍需後續研究證實。本研究在基因分層分析結果上發現，於低基因風險時運動對於痛風之影響較大，而在高基因風險並無此現象。

本研究另外針對性別與年齡進行分層分析，性別分層在男性中，於運動之痛風得病風險都先前結果相似，女性則未發現此現象，推測可能與樣本數較少有關（數據未顯示）。年齡分層在運動對於痛風得病風險部分無觀察到統計意義。本研究所使用三種GRS模型，各有其適用時機，目前尚未有定論何者為最適配模型。簡單相加基因風險評分（SC-GRS）將各SNPs之風險值簡單相加，適用於無法穩定估計各個SNPs單獨的疾病效應，而此方法為假設所有SNPs對疾病效應皆相同，實際情況可能有基因間之差異而未能以此方法展現[27]。基於邏輯斯迴歸的基因風險評分（DL-GRS），則是使用現有數據推算OR值，不仰賴外部資料進行評估，也因此其在外部資料的適用性上通常較差[28]。最後基於邏輯斯迴歸的可釋方差基因風險評分（EV_DL-GRS），則是透過OR值與次要等位基因頻率計算SNPs權重，因數據同樣來自現有數據，同樣與DL-

GRS在外部資料適用性上表現較差[29,30]。另外，本研究以EV_DL-GRS進行基因風險分組，探討運動與痛風得病風險的關聯性。我們發現無論在低基因風險組與高基因風險組，運動與痛風得病風險的關聯性變異不大。本研究選擇以SC-GRS進行分析，未來研究可嘗試以其他GRS評分方式進行比較，藉以提升基因之解釋能力。

本研究具有一些優點與局限性，相較於過往研究僅單獨討論基因、運動之痛風得病風險，本研究同時加入基因與環境因素之影響，共同探討其對痛風得病風險之影響，並且數據源自台灣人體生物資料庫，結果可適用於台灣或是與台灣相近的亞洲人口。而本研究部分數據來自問卷資料，雖經由訪問員嚴謹的操作，但無其他可進一步驗證的數據。此外本研究在操作共病症指數時，因部分共病症數據過少，因此採用將共病症的影響視為相同進行相加的方式，雖然在本研究共病症的影響較小，但此方式可能低估部分共病症對於痛風的影響，例如本研究中痛風得病個案的代謝症候群比例為44.6%左右，另外痛風與代謝症候群的風險比約為2.9且有統計上顯著意義（ $p < 0.01$ ），顯示痛風與代謝症候群有存有密切關係。雖然在本研究的設計上無法判定運動與痛風以及代謝症候群的因果關係，且本研究的目的為探討運動與痛風得病風險的關聯性，因此將代謝症候群納入共病症中進行控制，但是未來仍可探討這些相關共病症對痛風得病風險的個別影響。另本研究為橫斷式研究，因此無法判定運動與痛風之時序性，以及在因果關係上，無法得知先後順序，如受試者可能因痛風發作進而改變運動強度，或因過度運動等而造成痛風發作。分層分析（表四、表五）的Q5這一組因樣本較小，檢定力可能較不足。雖然人體生物資料庫收案方式與規模很大，但問卷資料於填寫時，部分數據有缺漏或填答不完整，為確保運動問卷數據品質，在樣本數上會與原先收案人數較不符合。未來研究可與健保資料庫串聯，建立追蹤型研究，並可收集人體生物資料庫所缺乏的用藥數據以及更細分的痛風疾病病程。

結論

本研究發現運動消耗熱量與痛風發生間具有關聯性，在研究對象達到適量運動量時，痛風得病風險較運動量少的組別為低，但如果在過度運動的情況下，痛風得病風險則可能有提高的情形，顯示在運動程度亦可能與痛風得病風險有關聯。民眾在運動習慣的養成與持續上需要注意適量運動的重要性，也應注意過度運動所造成可能的痛風得病風險增加的可能性。但因本研究設計之限制，未來在運動量與痛風得病風險間之確切的因果關係仍須以前瞻性世代研究釐清，或是在情況允許下連結其他資料庫（如健保資料庫）進行更進一步的相關資料分析。本研究在基因風險分層分析中，低基因風險組上仍發現過度運動對痛風風險的相同趨勢，顯示運動對基因風險低之影響其痛風發生有較大之影響，由於目前運動與基因交互作用研究較少，未來應可有更多研究與本研究結果互相應證。

致 謝

本研究感謝科技部研究計畫（MOST107-2314-B-039-047）與中國醫藥大學校內補助計畫（CMU108-S-16; CMU107-Z-04）經費支持。

參考文獻

1. Singh JA, Gaffo A. Gout epidemiology and comorbidities. *Semin Arthritis Rheum* 2020;**50**:S11-6. doi:10.1016/j.semarthrit.2020.04.008.
2. Chuang SY, Lee SC, Hsieh YT, Pan WH. Trends in hyperuricemia and gout prevalence: Nutrition and Health Survey in Taiwan from 1993-1996 to 2005-2008. *Asia Pac J Clin Nutr* 2011;**20**:301-8. doi:10.6133/apjcn.2011.20.2.20.
3. Dalbeth N, Merriman TR, Stamp LK. Gout. *Lancet* 2016;**388**:2039-52. doi:10.1016/S0140-6736(16)00346-9.
4. Chen JH, Wen CP, Wu SB, et al. Attenuating the mortality risk of high serum uric acid: the role of physical activity underused. *Ann Rheum Dis* 2015;**74**:2034-42. doi:10.1136/annrheumdis-2014-205312.
5. Kakutani-Hatayama M, Kadoya M, Okazaki H, et al. Nonpharmacological management

- of gout and hyperuricemia: hints for better lifestyle. *Am J Lifestyle Med* 2017;**11**:321-9. doi:10.1177/1559827615601973.
6. Tam V, Patel N, Turcotte M, Bossé Y, Paré G, Meyre D. Benefits and limitations of genome-wide association studies. *Nat Rev Genet* 2019;**20**:467-84. doi:10.1038/s41576-019-0127-1.
 7. Igo RP Jr, Kinzy TG, Cooke Bailey JN. Genetic risk scores. *Curr Protoc Hum Genet* 2019;**104**:e95. doi:10.1002/cphg.95.
 8. Zhang C, Hu R, Zhang G, et al. A weighted genetic risk score based on four APOE-independent Alzheimer's disease risk loci may supplement APOE E4 for better disease prediction. *J Mol Neurosci* 2019;**69**:433-43. doi:10.1007/s12031-019-01372-2.
 9. Li C, Li Z, Liu S, et al. Genome-wide association analysis identifies three new risk loci for gout arthritis in Han Chinese. *Nat Commun* 2015;**6**:7041. doi:10.1038/ncomms8041.
 10. Nakatochi M, Kanai M, Nakayama A, et al. Genome-wide meta-analysis identifies multiple novel loci associated with serum uric acid levels in Japanese individuals. *Commun Biol* 2019;**2**:115. doi:10.1038/s42003-019-0339-0.
 11. Major TJ, Dalbeth N, Stahl EA, Merriman TR. An update on the genetics of hyperuricaemia and gout. *Nat Rev Rheumatol* 2018;**14**:341-53. doi:10.1038/s41584-018-0004-x.
 12. Cheng CF, Lin YJ, Lin MC, et al. Genetic risk score constructed from common genetic variants is associated with cardiovascular disease risk in type 2 diabetes mellitus. *J Gene Med* 2021;**23**:e3305. doi:10.1002/jgm.3305.
 13. Gao X, Becker LC, Becker DM, Starmer JD, Province MA. Avoiding the high Bonferroni penalty in genome-wide association studies. *Genet Epidemiol* 2010;**34**:100-5. doi:10.1002/gepi.20430.
 14. Manor O, Segal E. Predicting disease risk using bootstrap ranking and classification algorithms. *PLoS Comput Biol* 2013;**9**:e1003200. doi:10.1371/journal.pcbi.1003200.
 15. Hsieh AR, Huang YC, Yang YF, et al. Lack of association of genetic variants for diabetic retinopathy in Taiwanese patients with diabetic nephropathy. *BMJ Open Diabetes Res Care* 2020;**8**:e000727. doi:10.1136/bmjdr-2019-000727.
 16. WHO. Physical activity. Available at: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/physical-activity>. Accessed September 16, 2021.
 17. Potts J, Nagaraja V, Al Suwaidi J, et al. The influence of Elixhauser comorbidity index on percutaneous coronary intervention outcomes. *Catheter Cardiovasc Interv* 2019;**94**:195-203. doi:10.1002/ccd.28072.
 18. Elixhauser A, Steiner C, Harris DR, Coffey RM. Comorbidity measures for use with administrative data. *Med Care* 1998;**36**:8-27. doi:10.1097/00005650-199801000-00004.
 19. Yamamoto T, Moriaki Y, Ka T, et al. Effect of sauna bathing and beer ingestion on plasma concentrations of purine bases. *Metabolism* 2004;**53**:772-6. doi:10.1016/j.metabol.2003.11.028.
 20. Huang LL, Huang CT, Chen ML, Mao IF. Effects of profuse sweating induced by exercise on urinary uric acid excretion in a hot environment. *Chin J Physiol* 2010;**53**:254-61. doi:10.4077/cjp.2010.amk060.
 21. Mehmood A, Zhao L, Ishaq M, et al. Uricostatic and uricosuric effect of grapefruit juice in potassium oxonate-induced hyperuricemic mice. *J Food Biochem* 2020;**44**:e13213. doi:10.1111/jfbc.13213.
 22. Jerončić I, Mulić R, Klismanić Z, Rudan D, Boban M, Zgaga L. Interactions between genetic variants in glucose transporter type 9 (SLC2A9) and dietary habits in serum uric acid regulation. *Croat Med J* 2010;**51**:40-7. doi:10.3325/cmj.2010.51.40.
 23. Chen CJ, Tseng CC, Yen JH, et al. ABCG2 contributes to the development of gout and hyperuricemia in a genome-wide association study. *Sci Rep* 2018;**8**:3137. doi:10.1038/s41598-018-21425-7.
 24. Lee MG, Hsu TC, Chen SC, et al. Integrative genome-wide association studies of eQTL and GWAS data for gout disease susceptibility. *Sci Rep* 2019;**9**:4981. doi:10.1038/s41598-019-41434-4.
 25. Bray MS. Genomics, genes, and environmental interaction: the role of exercise. *J Appl Physiol* 2000;**88**:788-92. doi:10.1152/jappl.2000.88.2.788.
 26. Sarzynski MA, Loos RJ, Lucia A, et al. Advances in exercise, fitness, and performance genomics in 2015. *Med Sci Sports Exerc* 2016;**48**:1906-16. doi:10.1249/MSS.0000000000000982.
 27. Janipalli CS, Kumar MVK, Vinay DG, et al. Analysis of 32 common susceptibility genetic variants and their combined effect in predicting risk of type 2 diabetes and related traits in Indians. *Diabet Med* 2012;**29**:121-7. doi:10.1111/j.1464-5491.2011.03438.x.
 28. Wu J, Pfeiffer RM, Gail MH. Strategies for developing prediction models from genome-wide association studies. *Genet Epidemiol* 2013;**37**:768-77. doi:10.1002/gepi.21762.
 29. Xin J, Chu H, Ben S, et al. Evaluating the effect of multiple genetic risk score models on colorectal cancer risk prediction. *Gene* 2018;**673**:174-80. doi:10.1016/j.gene.2018.06.035.
 30. 王鈺、戴俊程、孫義民等：遺傳風險評分的原理與方法。中華流行病學雜誌 2015；**36**：1062-4。doi:10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2015.10.005。
Wang C, Dai JC, Sun YM, et al. Genetic risk score: principle, methods and application. *Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi* 2015;**36**:1062-4. doi:10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2015.10.005. [In Chinese: English abstract]

Relationship of genes and exercise with risk of gout in a Taiwanese population

YEN-AN CHEN¹, AI-RU HSIEH², PEI-CHUN CHEN¹, TZU-CHIEH CHOU^{1,*}

Objectives: Gout is a type of arthritis caused by abnormal purine metabolism and uric acid accumulation. Various environmental factors (e.g., living habits, exercise, diet, and individual differences) and individual factors (the presence or absence of comorbidities and genetic differences) are associated with the occurrence and severity of gout. Epidemiological studies have extensively examined the influence of exercise, diet, and comorbidities; however, the influence of genes on gout and the relationship between genes and the environment require further verification. Therefore, this study aimed to evaluate the association of gout with genetic variation and exercise in a Taiwanese population. **Methods:** We collected genetic and questionnaire data from Taiwan Biobank, conducted a data analysis after screening for genetic mutation sites, and obtained genetic risk scores. **Results:** Moderate exercise (not too high or low) was associated with decreased gout incidence. A genetic risk stratification analysis yielded similar results only among individuals with low and not high genetic risk. **Conclusions:** Our findings suggest that exercise has a greater effect on gout in individuals with low genetic risk than in those with high genetic risk. (*Taiwan J Public Health*. 2022;**41**(5):538-547)

Key Words: gout, genetic risk score, exercise, Taiwan Biobank

¹ Department of Public Health, College of Public Health, China Medical University, No. 100, Sec. 1, Jingmao Rd., Beitun Dist., Taichung, Taiwan, R.O.C.

² Department of Statistics, Tamkang University, New Taipei City, Taiwan, R.O.C.

* Correspondence author E-mail: choutc@mail.cmu.edu.tw

Received: Sep 29, 2021 Accepted: Sep 28, 2022

DOI:10.6288/TJPH.202210_41(5).110128

評論：基因與運動與台灣民眾痛風得病風險的關聯性

近幾年痛風發生率逐年上升，全世界之發生率介於1-4%，且男性發生率高於女性。而台灣痛風發生率也有逐漸增加趨勢，痛風與代謝症候群已成為公共衛生重要之議題。影響痛風發生的危險因子相當多，包括：環境因子及個體差異，環境因子包含：生活習慣、運動、飲食等，個體差異則包含：基因差異及共病症的有無。

過去研究指出在適量運動可降低體內血清尿酸濃度，過量運動則可能導致體內血清尿酸濃度增加。然而，同時探討基因及環境因子與痛風間的關聯性之研究仍相當有限。全基因組關聯性研究（genome-wide association studies, GWAS）為找尋複雜性疾病相關的遺傳變異之常用方法，然而，多數GWAS結果只能解釋一小部分的遺傳變異。近幾年發展出基因風險評分（genetic risk score, GRS）試圖統合多個遺傳變異位點的風險總和，藉此預測疾病的發生風險。過去已發表許多與痛風相關之GWAS及GRS研究，也發現痛風相關的遺傳變異位點，但多以歐美族群為主，少有亞洲族群之研究。至於在台灣同時探討基因與環境對於痛風的影響的研究，更是稀少。因此，該研究嘗試以台灣人體生物資料庫之資料，探討痛風、遺傳變異與運動之間的關聯，期望未來可結合臨床資料以預測痛風風險，提供痛風更有效的預防方法。

該研究運用台灣人體生物資料庫2008年至2017年收集之30-70歲志願參與且有運動習慣者1,727位，其中痛風患者353位，以基因數據篩選遺傳變異位點後估計基因風險

分數，並以問卷中的運動類型與頻率等資訊估計運動消耗熱量進行分組分析，以探討痛風、基因風險與運動之關聯。另外以基因風險分數中位數分層，分為基因風險分數高及基因分數低兩組，進行分層分析，以評估在不同程度的基因風險分數下，運動消耗熱量和痛風的關聯是否具有差異。結果顯示，依運動習慣消耗熱量之四分位數分組，加入第五組極端值，與熱量消耗最低組相比，熱量消耗第二、四、五組罹患痛風的勝算較高，且第五組痛風勝算比為最低組的兩倍，並具有統計上的顯著意義。基因風險分層分析結果，進一步發現在低基因風險組，與運動消耗熱量最低組相比，熱量消耗最高組其痛風得病風險為最低組別的2.32倍（ $p = 0.034$ ），但在調整控制變項後，其統計結果則減弱為邊際顯著性。至於在高基因風險組，相較於運動消耗熱量最低組，各組痛風得病風險皆未能達到統計上的顯著意義。

該研究結果顯示，在研究對象達到適量運動量（第三組）時，對於痛風風險呈現保護作用，然而，如果在過度運動（第五組）的情況下，痛風得病風險則可能有大幅提高的情形。依基因風險分層分析，在低基因風險組仍可觀察到相同趨勢，顯示運動對低基因風險族群之痛風得病風險可能有較大之影響。

該研究運用台灣人體生物資料庫的資料，同時考量基因與環境因素，探討其對痛風得病風險之影響，研究結果可適用於台灣族群或華人族群。然而，該研究運動變項來自於台灣人體生物資料庫的問卷資料，可能會有資訊誤差的情形，進而影響研究結果的估計值。其次，該研究為橫斷性研究設計，因此，無法判定運動與痛風之時序性，進而無法確認其因果關係。此外，鑒於代謝症候群與痛風及運動間具有密切關係，儘管該研究將代謝症候群納入共病症中進行模型控

林明薇

國立陽明交通大學公共衛生研究所

地址：台北市北投區立農街二段155號

E-mail: mingweilin@nycu.edu.tw

DOI:10.6288/TJPH.202210_41(5).11012801

制，是否足以克服代謝症候群的影響，值得後續更細緻的研究加以釐清。最後，該研究雖在過度運動組（第五組）觀察到，其痛風得病風險有大幅提高的情形，然而，無論是在整體分析或分層分析，這一組的樣本數明顯較小，恐有統計檢力不足之情形，因此，在研究結果之推論及闡釋尤須格外審慎小心。

無論是在整體分析或分層分析，該研究均發現過度運動與痛風得病風險之關聯，然而，受限於該研究之限制，未來研究建議可以長期追蹤研究設計，並串聯其他資料庫，收集用藥數據及痛風疾病病程相關資訊，以確認運動及基因交互作用對痛風發生之影響。

作者回覆：基因與運動與台灣民眾痛風得病風險的關聯性

感謝專家對於本研究的評論與指教。針對專家的評論有以下幾項的回應。過去的研究已經證實有很多的危險因素均可能直接或間接影響痛風得病的風險。本研究想要探討環境因素與基因因素在痛風上扮演的角色，特別是基因因素的可能影響。由於基因有相對恆久性以及與生俱來的特性，使得基因成為許多疾病的可預測風險因子。若能透過自身帶有的基因了解對於痛風得病風險的影響，將可以提前注意自身的健康狀況，避開或減少相應環境因素以降低痛風得病風險。而近來相關的研究亦注重基因因素與環境因素可能的交互作用，意即在不同基因因素影響下，環境因素對於痛風風險的影響是否隨之改變，這也將是我們爾後想要探討的重點。

其次，本研究使用台灣人體生物資料庫（Taiwan Biobank）之基因及問卷資料，樣本人群來自一般民眾。受限於施測方式以及本研究的研究設計，確實可能出現如評論所言之資訊誤差及無法推論時序性等問題。但

本研究著重探討運動因素與痛風得病風險在不同基因因素下的可能關聯性，在進行相關統計分析後仍可提供有關基因以及環境因素與痛風得病風險的關聯性趨勢。而目前台灣人體生物資料庫正收集長期追蹤資料，隔一段時間再次追蹤受試者各項數值變化，屆時將可改善推論時序性等情形。同時本研究所使用樣本為第一批收案資料，樣本數較少，台灣人體生物資料庫後續追蹤批次資料釋出後可增加樣本數量，將可解決本研究樣本數不足之情形。

最後，誠如專家評論所言，本研究僅使用台灣人體生物資料庫單一問卷結果，在疾病的定義、運動強度的資料僅透過問卷得知，研究結果仍需要後續更多研究的證實。未來研究將可嘗試與台灣健保資料庫與其他相關資料庫進行串聯，透過台灣健保資料庫的數據，將可設定更嚴謹的疾病定義及加入更多的環境因素加以分析，以提供更具有證據力之結果，供將來相關研究參考。