

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2019.02.041

痛风的相关研究

王婷婷 徐衍华 郭玉倩 李智娟 成志锋[△]

(哈尔滨医科大学附属第四医院 内分泌科 黑龙江 哈尔滨 150000)

摘要: 痛风是一种由高尿酸血症引起的关节炎类型。研究其流行病学,使临床对高尿酸血症及痛风性关节炎的病理生理学有了新的见解。研究表明,遗传倾向的作用越来越明显。痛风的临床表现分为无症状高尿酸血症,急性痛风性关节炎,发作间期和慢性痛风性关节炎。痛风的诊断基于实验室和放射学特征,其中偏振光显微镜发现滑液中针状或杆状的单钠尿酸盐晶体是诊断的金标准。其成像方法主要有常规放射成像、超声检查、双能 CT。其中超声和双能 CT 应用的进步使该领域的诊断、分期、随访和临床研究有了显著的提高。深入了解痛风的发病机制,不断优化诊断方式,有助于提高痛风的临床诊疗水平。痛风的管理一直是医学史上对医学技能的挑战,当前需要不断深入了解痛风的发病机制,不断优化诊断方式,以寻求不同寻常的治疗方案。在秋水仙碱、泼尼松、别嘌醇、非布司他、雷西纳德等药物的临床应用取得不错效果的同时,存在的一些不良反应值得重视。随着精准医疗时代的到来,相信痛风的个体化诊疗有着更加乐观的未来。

关键词: 痛风;流行病学;饮食;诊断;展望

中图分类号: R589.7 **文献标识码:** A **文章编号:** 1673-6273(2019)02-389-04

Gout Related Research

WANG Ting-ting, XU Yan-hua, GUO Yu-qian, LI Zhi-juan, CHENG Zhi-feng[△]

(Department of Endocrinology, the Fourth Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin, Heilongjiang, 150000, China)

ABSTRACT: Gout is a type of arthritis caused by hyperuricemia. Studying its epidemiology has new insights into the pathophysiology of hyperuricemia and gouty arthritis. The role of genetic predisposition is more and more obvious. The clinical manifestations of gout are divided into asymptomatic hyperuricemia, acute gouty arthritis, seizures and chronic gouty arthritis. The diagnosis of gout is based on laboratory and radiological features, of which polarizing microscopy has found that needle-shaped or rod-shaped monosodium urate crystals in synovial fluid are the gold standard for diagnosis. Imaging methods are conventional radiological imaging, ultrasound, dual-energy CT. Advances in the use of ultrasound and dual-energy CT have led to significant improvements in the field of diagnosis, staging, follow-up and clinical studies. In-depth understanding of the pathogenesis of gout, continuous optimization of diagnostic methods, and thus improve the clinical diagnosis and treatment of gout. Management of gout has always been a medical challenge in medical history. Currently, there is a need to continuously understand the pathogenesis of gout and to constantly optimize diagnostic methods to seek for unusual treatment options. In the colchicine, prednisone, allopurinol, febuxostat, lesinurad and other drugs to achieve good clinical results at the same time, there are some adverse reactions worthy of attention. With the advent of the era of precision medicine, individualized treatment of gout has a more optimistic future.

Key words: Gout; Epidemiology; Diet; Diagnosis; Prospect

Chinese Library Classification(CLC): R589.7 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2019)02-389-04

前言

痛风在医学史上很早就出现在医学记载中,常被描述为帝王病,当代在治疗痛风方面取得了显著进展。由于分子生物学诊断方法和药物治疗的提高,我们对痛风进行了深入的了解。痛风是单钠尿酸盐晶体(MSU)沉积组织中产生的全身性疾病。血清尿酸(SUA)高于特定阈值是尿酸晶体形成的一个前提。尽管高尿酸血症是痛风的主要致病因素,但许多高尿酸血症患者

不会发生痛风及形成尿酸盐晶体。事实上只有 5%尿酸高于 9 mg·dl⁻¹ 的人会发生痛风。因此,有理由认为其他因素如遗传易感性在痛风发生率中占有一席之地^[1,2]。MSU 晶体可以沉积在所有组织中,主要在关节内和其周围形成痛风石。痛风主要靠滑液或滑膜活检发现尿酸盐结晶来诊断。通过膳食改变及应用降尿酸药物使血尿酸水平低于沉积阈值是治疗痛风的主要目标,这样可以溶解 MSU 晶体防止其对机体的进一步损害^[3,4]。

1 痛风的流行病学

痛风的发病率占总人口的 1~4%。西方国家,男性发病率 3~6%,女性占 1~2%。在一些国家,流行率可能高达 10%。痛风年发生率为 2.68%,男性为女性 2~6 倍。由于非健康的饮食习惯、运动不足、肥胖人群增多及代谢综合征等,全球痛风发病率

作者简介:王婷婷,女,硕士研究生,主要研究方向:内分泌与代谢病, E-mail: dr1964963427@163.com

△通讯作者:成志锋,女,博士后,教授,主要研究方向:内分泌与代谢病, E-mail: 18903602198@163.com

(收稿日期:2018-02-06 接受日期:2018-02-28)

逐年上升^[9]。拇外翻(HV)和痛风是第一跖趾关节(MTP1)的常见病变,导致疼痛和变形。有研究结果证实痛风患者 HV 高发率,且尿酸盐沉积负荷与 HV 之间存在联系,早期降尿酸治疗痛风可能会限制 HV 的发生^[9]。

2 高尿酸血症的发病机制

尿酸盐是人体内存在的尿酸结晶形式。尿酸为 PH5.8 的弱酸。当血清尿酸水平升高到正常阈值以上时,尿酸盐晶体开始沉积在组织中,高尿酸血症的病理阈值定义为 $6.8 \text{ mg} \cdot \text{dl}^{-1}$ ^[11]。一些因素可能影响关节中尿酸的溶解度,包括滑液 PH、水富集、电解质水平和其他滑液组分如蛋白聚糖和胶原蛋白。人体内 SUA 水平通过饮食中嘌呤摄入或内源性尿酸生成及其肾脏 GIT 排泄之间的平衡来决定。尿酸生成增高引起的痛风占 10%,其中 90%因肾脏排泄不足引起^[9]。影响尿酸水平的因素包括年龄和性别,儿童的尿酸水平很低,青春期后尿酸开始上升至正常水平。男性的尿酸水平较女性高,然而,绝经后女性尿酸上升至男性水平,这就解释了为何痛风好发于中年以上男性和绝经后女性。痛风也少见于一些罕见的先天性嘌呤代谢障碍的儿童及青年人群。这些酶缺陷使血清尿酸水平升高,进而尿酸结晶沉积在骨和关节中^[9]。

2.1 尿酸的过量生产

嘌呤代谢酶缺陷导致尿酸过量生成。例如,莱施-奈恩综合征是由于体内嘌呤核苷酸代谢中的次黄嘌呤-鸟嘌呤磷酸核糖转移酶(HGPRT)活性缺乏,以致嘌呤核苷酸过度合成,激活了次黄嘌呤和鸟嘌呤转变为相应的核苷酸,患儿体液中嘌呤代谢的最终产物尿酸大量累积,损害脑和肾脏。它是一种特殊的伴 X 染色体隐性遗传病,根据突变类型具有不同程度病变。其临床症状涉及神经系统异常如肌张力障碍、舞蹈病、认知功能障碍,强迫行为,自残和关节表现(早期发作性痛风)及肾结石。如不治疗将导致痛风石形成和肾衰竭^[10]。

引起青春期痛风的另一种酶异常是磷酸核糖焦磷酸盐(PRPP)合成酶活性亢进,它是 X 连锁显性遗传疾病。该综合征有两种临床形式:严重的儿童早期发病型及相对较轻的青少年晚期或成人早期发病型。临床表现包括神经系统异常如感觉神经性耳聋、低血压和共济失调等严重形式,以及尿酸性肾结石和关节炎等轻度形式。然而这些酶障碍仅占尿酸盐过量生产的 10%^[11]。

2.2 饮食

摄入富含嘌呤的食物,如海鲜,是增加尿酸前体的关键因素。富含嘌呤的蔬菜,如黄豆、扁豆、蘑菇、豌豆和奶制品不会对高尿酸和痛风带来任何风险,可以在痛风患者中使用。此外,富含维生素食物、低脂乳制品、植物油能降低高尿酸血症和痛风的风险。已发现维生素 C 促进尿酸排泄,可用于痛风的辅助治疗^[12]。酒精是痛风的一个众所周知的危险因素。痛风和高尿酸血症的风险取决于不同类型的酒精饮料,啤酒、白酒、葡萄酒中啤酒致病风险最高,而葡萄酒相对而言风险最低^[13]。

2.3 内源性尿酸盐生成

细胞周期加速使内源性尿酸的生成增加,如恶性肿瘤、血液病及炎症性疾病。另外,化疗及组织损伤会引起嘌呤增高。超重和肥胖使尿酸增加,高尿酸血症的风险增加。瘦素已被证实增加血清尿酸盐水平,因此,减肥及运动有助于降低血尿酸水

平和痛风的风险^[14-16]。

2.4 尿酸的排泄减少

人体内三分之二的尿酸通过肾脏排泄,其余的通过胃肠道排泄。转运蛋白 ABCG2 的分泌功能降低导致通过胃肠排泄的尿酸减少,肾脏排泄代偿性增加。尿酸盐结晶需通过特殊的膜转运蛋白才能穿过细胞膜,这些转运蛋白是尿酸转运体或通道,主要有 URAT-1 和有机阴离子转运体(OAT1 和 OAT3)^[8-10]。

一些疾病与尿酸盐肾排泄减少有关。尿调节素是一种在肾小管髓袢升支表达的基因。它负责调解水透性,尿调节素基因突变导致尿酸盐的分泌排泄减低,增加血尿酸水平^[20]。URAT1(人尿酸盐阴离子交换器)通过主动转运方式将近端小管滤过液中的尿酸盐运输到小管中。促尿酸排泄药物降低 URAT1 活性,抑制尿酸盐在肾小管的主动重吸收,增加尿酸盐的排泄,降低血中尿酸盐的浓度,从而减少尿酸沉积,如丙磺舒、苯溴马隆和亚磺酰吡嗪酮降低 URAT1 活性。另一方面,药物如吡嗪酰胺、烟酰胺和乳酸盐通过作用于 URAT1 增加尿酸盐重吸收^[21]。影响 URAT1 活性的物质根据其剂量的不同可加强或抑制 URAT1 的活性。例如,小剂量阿司匹林会抑制肾小管排泄尿酸;大剂量时抑制 URAT1 进而促进尿酸排泄,即 URAT1 的顺式抑制^[22]。

2.5 尿酸的调控基因

SLC22A12 基因编码存在于肾小管顶端膜上的 URAT1 转运蛋白;SLC2A9 是另一个参与尿酸盐排泄的调控基因,它编码肾小管膜上的转运蛋白。两种基因的多态性均导致尿酸盐排泄的部分降低,进而增高血尿酸水平。编码 ABCG2(ATP 结合盒蛋白亚家族 G 成员 2)蛋白的基因上存在与血尿酸水平和痛风发病相关的单核苷酸多态性(SNP)位点^[23]。SLC17A1、SLC17A3 基因也编码肾脏的膜转运蛋白,是血尿酸水平的决定因素。参与血尿酸水平调解的基因还包括 SLC22A11、GCKR(葡萄糖激酶调控蛋白)、LRRC16A 和含有 PDZK1 基因的 PDZ 结构域附近^[23,24]。

3 实验室诊断

痛风患者比正常人群更易发生血脂、血糖及肾功能异常,痛风血脂改变与致动脉粥样硬化血脂改变相似。

高尿酸血症的痛风诊断是非风湿病学专家常见的误区。高尿酸血症通常无症状,在 $7 \sim 7.9 \text{ mg} \cdot \text{dl}^{-1}$ 的 SUA 水平患者中,每年只有 0.09%的患者会发生痛风。SUA 水平在 $8 \sim 8.9 \text{ mg} \cdot \text{dl}^{-1}$,其中 0.4%可能会导致痛风。血尿酸水平 $9 \text{ mg} \cdot \text{dl}^{-1}$,有 0.5%的患者可能会患痛风^[25]。高尿酸血症是痛风的特征表现,但应指出急性痛风期,SUA 可能会下降到正常水平。因此,即使血尿酸水平正常,仍可能诊断为痛风^[26]。痛风诊断的金标准是滑液或滑膜活检发现尿酸盐结晶,使用补偿器可有更高的诊断率。常规光学显微镜可用于鉴定晶体,将 MSU 于其他晶体(如焦磷酸钙晶体)区分开来。MSU 晶体可在痛风的每个阶段中发现,如急性期、间歇期及慢性痛风性关节炎期^[27]。

尽管待检样本 4°C 冷藏下,24 小时内可进行检查,但样本应尽快检查,6 小时内为佳,这是为了避免细胞的溶解和晶体消失。使用简单的光学显微镜,UA 晶体为针状,有不同尺寸,600 放大倍数能够看清,更大的放大倍率可以识别更多细节。这便可以与通常形状为菱形伪距 CPPD(焦磷酸钙)晶体区分

开。使用偏振滤光片有助于更好地检测晶体和双折性。MSU 晶体在黑暗背景下呈现出强烈闪亮的负面耐磨晶体。当平行于红板补偿器的轴线时,它们显示为黄色。而 CPPD 晶体显示正双折射,并在相同情况下呈现蓝色^[20]。

滑液进一步分析应用包括白细胞计数、生化、培养及敏感性鉴定。急性痛风期,滑液白细胞计数可超过 50000 个细胞· μL^{-1} ,生化显示与化脓性关节炎相违背的正常葡萄糖水平,细菌消耗葡萄糖导致低水平。应注意排除痛风病例中的化脓性关节炎,二者可能存在于同一关节。因此,细菌培养及鉴定、革兰氏染色对于确诊至关重要。

24 小时尿尿酸用于评估高尿酸血症的病因,超过 800 mg/24 小时的尿酸表明尿酸的产量增加,患者需要应用预防尿酸产物的药物,如黄嘌呤氧化酶抑制剂,而不是尿酸促排剂^[29]。

4 成像诊断

4.1 常规放射

痛风性关节炎的影像学检查不断进展,对临床实践诊断及随访有重要意义。技术领域的发展正在影响痛风的分期,甚至命名。常规放射学(CR)应用最广泛,价格低廉、快速、可接受,辐射危害很小^[30]。其在痛风早期阶段不是很有帮助,小的侵蚀和痛风石很难检测到^[31]。慢性痛风的主要影像学特点:1)关节或关节周围软组织致密结节的痛风石^[32]。2)MSU 在软骨部位沉积。3)晚期出现的关节狭窄。4)骨侵蚀。

4.2 超声

在美国随着超声仪器的进步,越来越多的风湿病医师将超声应用到痛风的诊断和治疗中。Nestrova 和 Foder^[15]列出了在晶体诱发的关节炎中超声的适应症,包括关节积液和滑膜炎的检测,区分活动和非活动滑膜,研究软骨、骨侵蚀和骨赘的骨骼轮廓,评估晶体沉积,监测痛风进展,并有助于其他关节炎的鉴别诊断。

4.3 双能 CT

双能 CT(DECT)可以根据不同的 X 射线光谱对沉淀物进行分化。它应用了组织衰减程度取决于其密度,原子数以及光子束能量的概念^[33]。像常规 CT 一样,它可以检测到损伤,优于其他成像技术识别尿酸盐沉积的能力^[34]。DECT 可以提供一种快速、无创的方法可视化 MSU 晶体、软组织变化和高分辨率的早期侵蚀^[35]。DECT 在检测关节、肌腱、韧带和软组织中的 MSU 晶体具有高度准确性,可用于识别高特异性的亚临床痛风。

5 管理、预防与治疗

痛风貌似为最易掌握及控制的风湿病。在特定靶点下终身降尿酸可以溶解尿酸结晶并抑制疾病的表现。然而痛风反复发作往往是由于对降尿酸药物的耐受性差^[36]。ULD^[37]强调应对患者和医师加强教育。随着流行病学证实一些生活方式对痛风的影响,EULAR 和 ACR 推荐肥胖患者减肥;避免啤酒(包括非酒精)和糖浆;限制肉类和海产食品摄入量;增加脱脂奶制品的摄入量;加强锻炼。

痛风急性发作药物包括秋水仙碱,非甾体抗炎药(NSAIDs)和类固醇,可以在严重的一起服用,早期获益大。痛风急性发作 12 小时内服用秋水仙碱,1.8 mg(1.2 mg,然后 0.6 mg)已被证实与传统较高剂量效果一致^[38]。秋水仙碱的

治疗毒性窗口狭窄,当不适当使用时常出现其毒性的第一个特征—胃肠不耐受症(腹泻、恶心、呕吐),应立即减少剂量或停用,否则可能进一步出现中性粒细胞减少和多器官功能衰竭。在法国,每日最大剂量已减少至 2 mg,监管机构禁止大环内酯类抗生素和秋水仙素的共处方。已有报道,伴随使用秋水仙素和他汀类药物,尤其在肾衰竭患者中,存在横纹肌溶解的肌肉毒性作用^[39]。以 30 mg· dL^{-1} 的剂量持续口服 7 天泼尼松已被证明是有效的^[40]。ACR(美国风湿病学会)和 EULAR(欧洲风湿病防治联合会)推荐其作为治疗痛风急性发作的一线药物^[41]。别嘌醇具有较长的半衰期,降尿酸为剂量依赖性,可以每日服用一次,最新研究表明,只有少数患者接受 300 mg· dL^{-1} 剂量的别嘌醇达到了理想的血尿酸水平($<6 \text{ mg} \cdot \text{dL}^{-1}$)^[42]。非布司他是一种黄嘌呤氧化酶抑制剂,在 80 mg 和 120 mg· dL^{-1} 的剂量下,分别为美国和欧洲批准的最大剂量,具有比 300 mg· dL^{-1} 别嘌醇更好的降尿酸效果。最近的小型研究表明,非布司他在肌酐清除率低于 30 mL· min^{-1} 的患者中仍保持其功效及安全性^[43]。雷西纳德是选择性 URAT1 抑制剂,最近在美国和欧洲的批准剂量为 200 mg· dL^{-1} ,当黄嘌呤氧化酶抑制剂不能将尿酸将至理想水平而作为的附加治疗方法^[44]。

6 小结与展望

痛风的患病率逐年上升,给患者带来极大的痛苦和财产损失。本文对痛风流行病学、发病机制、诊断及治疗等方面做了详细阐述,目的在于使读者进一步了解痛风并对其进行适当的治疗管理。痛风的诊治一直是医学史上医学技能的挑战,当前需要不断深入了解痛风的发病机制,不断优化诊断方式,以寻求不同寻常的治疗方案。随着精准医疗时代的到来,我们相信痛风的个体化诊疗有着更加乐观的未来。

参考文献(References)

- [1] Dalbeth N, Merriman TR, Stamp LK. Gout [J]. The Lancet, 2016, 388 (10055): 2039-2052
- [2] Jasvinder A. Singh, Nipam Shah, N. Lawrence Edwards. A cross-sectional internet-based patient survey of the management strategies for gout [J]. BMC Complement Altern Med, 2016, doi: 10.1186/s12906-016-1067-3
- [3] Pascual E, Sivera F. Time required for disappearance of urate crystals from synovial fluid after successful hypouricaemic treatment relates to the duration of gout [J]. Ann Rheum Dis, 2007, 66(8): 1056-1058
- [4] Singh JA. Challenges faced by patients in gout treatment: a qualitative study [J]. J Clin Rheumatol: Practical Rep Rheum Musculoskelet Dis, 2014, 20(3): 172-174
- [5] Kuo CF, Grainger MJ, Zhang W, et al. Global epidemiology of gout: prevalence, incidence and risk factors [J]. Nat Rev Rheumatol, 2015, 11(11): 649-662
- [6] Blandin C, Forien M, Gardette A, et al. Tophus size is associated with hallux valgus deformity in gout [J]. Eur J Clin Invest, 2017, doi: 10.1111
- [7] McCarty DJ, Hollander JL. Identification of urate crystals in gouty synovial fluid [J]. Ann Intern Med, 1961, 54: 452-460
- [8] Mandal AK, Mount DB. The molecular physiology of uric acid homeostasis [J]. Annu Rev Physiol, 2015, 77: 323-345
- [9] Kamei K, Konta T, Hirayama A, et al. A slight increase within the normal range of serum uric acid and the decline in renal function: associ-

- ations in a community-based population[J]. *Nephrol, Dialysis, Transplant: official publication of the European Dialysis and Transplant Association European Renal Association*, 2014, 29(12): 2286-2292
- [10] 黄俊,陈宇,张楚,等.Lesch-nyhan 综合征 1 例报道 - 来自 HGPRT 基因突变的中国家庭[J]. *中国生物化学杂志*, 2017, 6(37): 435-440
- [11] 郑敏,麻骏武.高尿酸血症和痛风的遗传学研究进展[J]. *遗传*, 2016, 38(4): 300-313
- [12] Kanbara A, Seyama I. Effect of urine pH on uric acid excretion by manipulating food materials [J]. *Nucleosides, Nucleotides Nucleic Acids*, 2011, 30(12): 1066-1071
- [13] Towiwat P, Li ZG. The association of vitamin C, alcohol, coffee, tea, milk and yogurt with uric acid and gout[J]. *Int J Rheum Dis*, 2015, 18(5): 495-501
- [14] Edward Roddy, Hyon Choi. Epidemiology of Gout [J]. *Rheum Dis Clin North Am*, 2014, 40(2): 155-175
- [15] Gaafar Ragab, Mohsen Elshahaly, Thomas Bardin. Gout: An old disease in new perspective A review[J]. *J Adv Res*, 2017, 8(5): 495-511
- [16] Erick Prado de Oliveira, Roberto Carlos Burini. High plasma uric acid concentration: causes and consequences[J]. *Diabetol Metab Syndr*, 2012, 4: 12
- [17] MacFarlane LA, Kim SC. Gout: a review of non-modifiable and modifiable risk factors [J]. *Rheum Dis Clin North Am*, 2014, 40(4): 581-604
- [18] Ichida K, Matsuo H, Takada T, et al. Decreased extra-renal urate excretion is a common cause of hyperuricemia [J]. *Nature Commun*, 2012, 3: 764
- [19] Zhu C, Nigam KB, Date RC, et al. Evolutionary Analysis and Classification of OATs, OCTs, OCTNs, and Other SLC22 Transporters: Structure-Function Implications and Analysis of Sequence Motifs[J]. *PLoS One*, 2015, 10(11): e0140569
- [20] Han J, Liu Y, Rao F, et al. Common genetic variants of the human uromodulin gene regulate transcription and predict plasma uric acid levels[J]. *Kidney Int*, 2013, 83(4): 733-740
- [21] Cho SK, Kim S, Chung JY, et al. Discovery of URAT1 SNPs and association between serum uric acid levels and URAT1 [J]. *BMJ Open*, 2015, 5(11): e009360
- [22] Tan PK, Ostertag TM, Miner JN. Mechanism of high affinity inhibition of the human urate transporter URAT1[J]. *Sci Rep*, 2016, 6: 34995
- [23] Phipps-Green AJ, Merriman ME, Topless R, et al. Twenty-eight loci that influence serum urate levels: analysis of association with gout[J]. *Ann Rheum Dis*, 2016, 75(1): 124-130
- [24] Zhao-Wei Zhou, Ling-Ling Cui, Lin Han, et al. Polymorphisms in GCKR, SLC17A1 and SLC22A12 were associated with phenotype gout in Han Chinese males: a case-control study[J]. *BMC Med Genet*, 2015, 16: 66
- [25] Dincer HE, Dincer AP, Levinson DJ. Asymptomatic hyperuricemia: to treat or not to treat[J]. *Cleveland Clin J Med*, 2002, 69(8): 594
- [26] Badulescu M, Macovei L, Rezus E. Acute gout attack with normal serum uric acid levels[J]. *Rev Med Chir Soc Med Nat Iasi*, 2014, 118(4): 942-945
- [27] Underwood M. Diagnosis and management of gout [J]. *BMJ (Clin Res Ed)*, 2006, 332(7553): 1315-1319
- [28] Phelps P, Steele AD, McCarty DJ Jr. Compensated polarized light microscopy. Identification of crystals in synovial fluids from gout and pseudogout[J]. *JAMA*, 1968, 203(7): 508-512
- [29] Kramer HM, Curhan G. The association between gout and nephrolithiasis: the National Health and Nutrition Examination Survey III, 1988-1994[J]. *Am J Kidney Dis*, 2002, 40(1): 37-42
- [30] Durcan L, Grainger R, Keen HI, et al. Imaging as a potential outcome measure in gout studies: A systematic literature review [J]. *Semin Arthritis Rheum*, 2016, 45(5): 570-579
- [31] Namas R, Meysami A, Siegal D, et al. Gout and ultrasound: the disease of kings and the queen of imaging [J]. *Gout Hyperuricaemia*, 2014, 1(3): 94-100
- [32] Omoumi P, Zufferey P, Malghem J, et al. Imaging in gout and other crystal-related arthropathies [J]. *Rheum Dis Clin North Am*, 2016, 42(4): 621-644
- [33] Omoumi P, Becce F, Racine D, et al. Dual-Energy CT: basic principles, technical approaches, and applications in musculoskeletal imaging (Part 1)[J]. *Semin Musculoskelet Radiol*, 2015, 19(5): 431-437
- [34] Durcan L, Grainger R, Keen HI, et al. Imaging as a potential outcome measure in gout studies: A systematic literature review [J]. *Semin Arthritis Rheum*, 2016, 45(5): 570-579
- [35] Bongartz T, Glazebrook KN, Kavros SJ, et al. Dual-energy CT for the diagnosis of gout: an accuracy and diagnostic yield study [J]. *Ann Rheum Dis*, 2015, 74(6): 1072-1077
- [36] Richette P, Doherty M, Pascual E, et al. 2016 updated EULAR evidence-based recommendations for the management of gout [J]. *Ann Rheum Dis*, 2017, 76(1): 29-42
- [37] De Vera MA, Marcotte G, Rai S, et al. Medication adherence in gout: a systematic review[J]. *Arthritis Care Res (Hoboken)*, 2014, 66(10): 1551-1559
- [38] Terkeltaub RA, Furst DE, Bennett K, et al. High versus low dosing of oral colchicine for early acute gout flare: Twenty-four-hour outcome of the first multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, dose-comparison colchicine study[J]. *Arthritis Rheum*, 2010, 62(4): 1060-1068
- [39] Boonmuang P, Nathisuwan S, Chaiyakunapruk N, et al. Characterization of statin-associated myopathy case reports in Thailand using the health product vigilance center database [J]. *Drug Saf*, 2013, 36(9): 779-787
- [40] Rainer TH, Cheng CH, Janssens HJ, et al. Oral prednisolone in the treatment of acute gout: a pragmatic, multicenter, double-blind, randomized trial[J]. *Ann Intern Med*, 2016, 164(7): 464-471
- [41] Richette P, Doherty M, Pascual E, et al. 2016 updated EULAR evidence-based recommendations for the management of gout [J]. *Ann Rheum Dis*, 2017, 76(1): 29-42
- [42] Becker MA, Fitz-Patrick D, Choi HK, et al. An open-label, 6-month study of allopurinol safety in gout: The LASSO study [J]. *Semin Arthritis Rheum*, 2015, 45(2): 174-183
- [43] Juge PA, Truchetet ME, Pillebout E, et al. Efficacy and safety of febuxostat in 73 gouty patients with stage 4/5 chronic kidney disease: A retrospective study of 10 centers[J]. *Joint Bone Spine*, 2017, 84(5): 595-598
- [44] Bardin T, Keenan RT, Khanna PP, et al. Lesinurad in combination with allopurinol: a randomised, double-blind, placebo-controlled study in patients with gout with inadequate response to standard of care (the multinational CLEAR 2 study)[J]. *Ann Rheum Dis*, 2017, 76(5): 811-820