

论著·临床研究

无症状高尿酸血症患者强化治疗血尿酸目标值的探索性研究*

章丽萍¹, 蒋丽琴², 唐小飞^{3△}, 陈丽娟⁴, 陈家华¹, 李土明¹

(丰都县人民医院: 1. 老年医学科; 2. 内分泌科; 3. 医务部; 4. 心血管内科, 重庆 408200)

[摘要] **目的** 探讨强化治疗方案治疗无症状高尿酸血症(HUA)的安全性及对颈动脉内膜中层厚度(CIMT)的影响。**方法** 根据不同血尿酸(SUA)控制目标将2020年9月至2021年3月该院就诊和体检的204例HUA患者随机分为标准治疗组和强化治疗组,每组102例。对2组患者管理和随访12个月。统计分析2组患者年龄、性别、体重指数、血压、尿pH值、三酰甘油、低密度脂蛋白胆固醇、SUA、肾小球滤过率估计值、CIMT、药物不良反应发生率等。**结果** 2组患者性别、年龄、体重指数、吸烟、饮酒、SUA、尿pH值、三酰甘油、总胆固醇、低密度脂蛋白胆固醇、肾小球滤过率估计值、收缩压、舒张压、治疗前CIMT比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。强化治疗组患者治疗后CIMT明显降低,差异有统计学意义($P < 0.05$);标准治疗组患者治疗后CIMT与治疗前比较,差异无统计学意义($P > 0.05$);2组患者不良反应发生率比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。**结论** 强化治疗方案与标准治疗方案的安全性相似,但在改善HUA患者CIMT方面,强化治疗方案优于标准治疗方案。

[关键词] 无症状高尿酸血症; 目标值; 颈动脉内膜中层厚度; 动脉粥样硬化; 安全性

DOI: 10.3969/j.issn.1009-5519.2023.14.010 **中图法分类号:** R696+.6

文章编号: 1009-5519(2023)14-2391-05 **文献标识码:** A

Exploratory study on target value of blood uric acid in asymptomatic hyperuricemia patients with intensive treatment*

ZHANG Liping¹, JIANG Liqin², TANG Xiaofei^{3△}, CHEN Lijuan⁴, CHEN Jiahua¹, LI Tuming¹
(1. Department of Geriatrics, Fengdu People's Hospital, Chongqing 408200, China; 2. Department of Endocrine, Fengdu People's Hospital, Chongqing 408200, China; 3. Medical Department, Fengdu People's Hospital, Chongqing 408200, China; 4. Department of Internal Medicine-Cardiovascular, Fengdu People's Hospital, Chongqing 408200, China)

[Abstract] **Objective** To explore the safety of intensive treatment for asymptomatic hyperuricemia (HUA) and its effect on carotid intima-media thickness(CIMT). **Methods** According to different control targets of serum uric acid(SUA), 204 patients with HUA who met the criteria of nanofiltration were randomly divided into the standard treatment group and the intensive treatment group, and the patients were managed and followed up for 12 months. Statistical analysis was conducted on the patient's age, sex, body mass index, blood pressure, urine PH value, total cholesterol(TC), low-density lipoprotein cholesterol(LDL-C), blood uric acid, estimated glomerular filtration rate(eGFR), CIMT, and adverse drug reaction rate. **Results** There were no significant differences between the two groups in gender, age, body mass index, smoking, drinking, SUA, urine PH, TG, TC, LDL, eGFR, systolic blood pressure, diastolic blood pressure and CIMT value before treatment($P > 0.05$); The CIMT after treatment was significantly lower than that before treatment in the intensive treatment group($P < 0.05$), The CIMT after treatment was not significantly lower than that before treatment in the standard treatment group($P > 0.05$); The incidence of adverse drug reactions in the standard treatment group and the intensive treatment group respectively, with no statistical difference ($P > 0.05$). **Conclusion** The safety of intensive treatment scheme is similar to that of standard treatment scheme. However, in terms of improving CIMT of patients with HUA, the intensive treatment scheme is superior to the

* 基金项目:重庆市科卫联合医学科研项目(2020FYYX184)。

作者简介:章丽萍(1979—),硕士研究生,副主任医师,主要从事内分泌及老年医学工作。△ 通信作者, E-mail: 654080945@qq.com。

standard treatment scheme.

[Key words] Asymptomatic hyperuricemia; Target value; Carotid intima-media thickness; Atherosclerosis; Security

高尿酸血症(HUA)是一种嘌呤代谢紊乱引起的代谢异常综合征,除可引起痛风外,与肾脏、内分泌、心脑血管等多系统疾病的发生、发展均有关。HUA的生物学定义是指无论性别、年龄血尿酸(SUA) $>420\ \mu\text{mol/L}$;流行病学定义是指 $\text{SUA}>$ 正常参考值上限者(男性为 $420\ \mu\text{mol/L}$,女性为 $360\ \mu\text{mol/L}$)^[1]。本研究采用生物学定义,即在正常嘌呤饮食下无论男性还是女性非同日2次空腹 $\text{SUA}>420\ \mu\text{mol/L}$ 者^[2]。近年来,国内不同的专业学会颁布了HUA指南与共识,制定的无症状HUA患者SUA控制目标存在区别,同时,存在SUA达标率低、转归不良等,提示更严格的SUA控制目标可能临床获益更大。本研究采用队列研究的方法,探讨了无症状HUA患者不同SUA控制目标指导下采用强化治疗方法的安全性及对颈动脉内膜中层厚度(CIMT)的影响,旨在为无症状HUA患者的SUA治疗目标及治疗的安全性提供依据。

1 资料与方法

1.1 资料

1.1.1 一般资料 选取2020年9月至2021年3月本院就诊和体检的无症状HUA患者254例作为研究对象,最终纳入204例,其中男197例,女7例;年龄29~73岁,平均 (44.62 ± 5.66) 岁。采用随机数字表法根据SUA治疗目标不同分为标准治疗组和强化治疗组,每组102例。本研究通过医院伦理审查委员会审批。

1.1.2 纳入标准 (1)采用生物学定义,即在正常嘌呤饮食下无论男性还是女性非同日2次空腹 $\text{SUA}>420\ \mu\text{mol/L}$;(2)愿接受长期随访,签署本研究知情同意书。

1.1.3 排除标准 (1)继发性HUA,包括肿瘤、严重肾功能不全[肾小球滤过率估计值($\text{eGFR}<30\ \text{mL}/\text{min}\cdot 1.73\ \text{m}^2$)]、药物影响等;(2)合并肿瘤、慢性肝病、恶性高血压等;(3)合并非SUA肾结石;(4)妊娠及哺乳期妇女;(5)拒绝签署本研究知情同意书或估计依从性差者。

1.1.4 仪器与试剂 颈动脉超声检查采用双向多普勒血流探测仪(日立公司,型号ARIETTA 70),血生化检测采用全自动生化分析仪(贝克曼公司,型号AU 480),降SUA药物为苯溴马隆片(宜昌东阳光长江药业股份有限公司,批号:622067171,规格:50 mg \times 10片)和非布司他片(江苏万邦生化医药集团有限责任

公司,批号:0062204001,规格:40 mg \times 28片)。

1.2 方法

1.2.1 干预管理方法 严格按制定的目标值分层管理。2组均给予积极的生活方式干预(健康饮食、戒烟、戒酒、运动)和心血管危险因素的控制。根据《中国高血压防治指南》(2018年修订版)一般高血压患者降压目标为小于140/80 mm Hg(1 mm Hg=0.133 kPa),能耐受者和部分高危及以上患者可进一步降至小于130/80 mm Hg,首选血管紧张素II抑制剂类和(或)钙通道阻滞剂;根据2003年《中国成人超重和肥胖症预防与控制指南》对超重或肥胖患者进行减重,体重指数维持在 $18.5\sim 23.9\ \text{kg}/\text{cm}^2$,男性腰围小于90 cm,女性腰围小于85 cm;根据《中国成人血脂异常防治指南》(2016年修订版)对血脂异常患者按动脉粥样硬化性心血管疾病危险分层制定控制目标。对空腹三酰甘油(TG) $>5.7\ \text{mmol/L}$ 患者首先选用非洛贝特,合并高胆固醇血症时选用阿托伐他汀钙片。

1.2.2 起始药物治疗时机 标准治疗组HUA目标值遵循最新《中国高尿酸血症与痛风诊疗指南》^[2]无合并疾病[包括高血压、脂代谢异常、糖尿病、肥胖、脑卒中、冠心病、心功能不全、SUA性肾结石病、肾功能损害(慢性肾脏疾病2期及以上)]者 $\text{SUA}<420\ \mu\text{mol/L}$,有合并疾病者 $\text{SUA}<360\ \mu\text{mol/L}$;强化治疗组HUA目标值为无合并疾病者 $\text{SUA}<360\ \mu\text{mol/L}$,有合并疾病者 $\text{SUA}<300\ \mu\text{mol/L}$ 。2组目标值均不低於 $180\ \mu\text{mol/L}$ 。降SUA药物采用一线药物苯溴马隆片,起始25 mg/d,4周后复查HUA仍未达标可增加25 mg/d,最大剂量为100 mg/d。若晨尿pH值小于6.0则口服碳酸氢钠片,每次0.3 g,每天3次,控制晨尿pH值6.2~6.9。在起始降SUA药物时采用缓慢滴定方法,逐渐加量至分层管理患者的目标值,同时,初期加用秋水仙碱0.5 mg,每天1次,口服4周预防降SUA过程中尿酸盐沉积在关节腔导致的关节疼痛,以提高治疗依从性。若是在生活方式干预与药物治疗3个月仍未达标或出现新发肾结石,将降SUA药物改为非布司他,起始剂量为20 mg/d,4周后HUA仍未达标可增加至20 mg/d,最大剂量为80 mg/d。

1.2.3 资料收集 包括基本资料、实验室及超声检查指标。基本资料包括患者性别、年龄、教育程度、体重指数、吸烟及饮酒史、高血压病程、坐位血压等;实验室指标包括尿pH值、空腹血糖(FPG)、总胆固醇、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、高密度脂蛋白胆固

醇、TG、血肌酐、SUA、肌酐清除率、肝功能等。超声检查指标主要为 CIMT(为血管的管腔内膜交界面至外膜上层之间的垂直距离,分别于颈总动脉分叉处及近心端 1.5 cm 处测 IMT,重复 3 次,CIMT 取内膜中层最厚处两侧平均值)、颈动脉斑块数量,以及泌尿系超声筛查有无泌尿系结石等。

1.2.4 观察指标 观察 2 组患者干预前及干预 12 个月后 CIMT 变化,出现肝、肾功能损害,肾结石等情况,以及药物不良反应发生情况等。

1.2.5 随访 治疗 1~6 个月时每个月随访 1 次血压、尿常规、SUA、血肌酐、FPG、体重指数(给予降 SUA 治疗者每 2 个月随访 1 次肝功能、血脂,每 6 个月随访 1 次泌尿系超声检查);治疗 7~12 个月时每 3 个月随访 1 次血压、尿常规、SUA、血肌酐、肝功能、血

脂、FPG、体重指数。每次随访时均对患者进行饮食、运动、服药、作息等健康教育。入组时和随访结束时均进行 CIMT 检查。

1.3 统计学处理 应用 Excel2019 软件整理数据,应用 SPSS19.0 统计软件进行数据分析,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用 t 检验;计数资料以率或构成比表示,采用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2 组患者一般资料、实验室检查指标比较 2 组患者的性别、年龄、体重指数、吸烟、饮酒,以及治疗前 SUA、尿 pH 值、TG、总胆固醇、LDL、eGFR、收缩压、舒张压比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。见表 1。

表 1 2 组患者一般资料、实验室检查指标比较

项目	标准治疗组($n=102$)	强化治疗组($n=102$)	χ^2/t	P
性别[$n(\%)$]			0.01	>0.05
男	98(96.08)	99(97.06)		
女	4(3.92)	3(2.94)		
体重指数($\bar{x} \pm s, \text{kg/m}^2$)	23.91 \pm 0.35	24.01 \pm 0.58	1.49	>0.05
年龄($\bar{x} \pm s, \text{岁}$)	44.29 \pm 6.16	45.06 \pm 5.82	0.92	>0.05
吸烟[$n(\%)$]	56(54.90)	59(57.84)	0.18	>0.05
饮酒[$n(\%)$]	46(45.10)	50(49.02)	0.31	>0.05
SUA($\bar{x} \pm s, \mu\text{mol/L}$)	438.63 \pm 11.16	440.92 \pm 10.80	1.49	>0.05
尿 pH 值($\bar{x} \pm s$)	5.78 \pm 0.31	5.88 \pm 0.44	1.88	>0.05
TG($\bar{x} \pm s, \text{mmol/L}$)	1.95 \pm 0.23	1.96 \pm 0.36	0.24	>0.05
总胆固醇($\bar{x} \pm s, \text{mmol/L}$)	4.88 \pm 0.51	4.92 \pm 0.26	0.71	>0.05
LDL($\bar{x} \pm s, \text{mmol/L}$)	2.65 \pm 0.81	2.79 \pm 0.62	1.39	>0.05
eGFR($\bar{x} \pm s, \text{mL/min}$)	87.74 \pm 1.06	88.01 \pm 1.13	1.76	>0.05
收缩压($\bar{x} \pm s, \text{mm Hg}$)	138.00 \pm 12.24	141.00 \pm 11.23	1.82	>0.05
舒张压($\bar{x} \pm s, \text{mm Hg}$)	89.00 \pm 9.84	90.00 \pm 10.02	0.72	>0.05

2.2 2 组患者治疗前后 CIMT 值变化比较 2 组患者治疗后 CIMT 值均有所减少,但标准治疗组患者治疗前后 CIMT 值比较,差异无统计学意义($P > 0.05$);强化治疗组患者治疗后 CIMT 值较治疗前明显降低,且与标准治疗组比较,强化治疗组患者治疗后 CIMT 值减少更明显,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。见表 2。

2.3 2 组患者降 SUA 药物使用情况比较 2 组患者选择苯溴马隆、非布司他方案比例比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$);强化治疗组患者苯溴马隆、非布司他维持量均较标准治疗组高,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。见表 3。

表 2 2 组患者治疗前后 CIMT 值变化比较($\bar{x} \pm s, \text{mm}$)

时间	标准治疗组 ($n=102$)	强化治疗组 ($n=102$)	t	P
治疗前	1.30 \pm 0.11	1.29 \pm 0.09	0.71	>0.05
治疗后	1.28 \pm 0.08	1.16 \pm 0.05	2.80	<0.05
t	1.49	12.75	—	—
P	>0.05	<0.05	—	—

注:—表示无此项。

2.4 2 组患者不良反应发生情况比较 标准治疗组患者中发生胃肠道反应 1 例,皮肤过敏 1 例,无肝、肾功能损害者,不良反应发生率为 1.96%。强化治疗组患者中发生肾功能轻微损害 1 例,胃肠道反应 2 例,

无肝、功能损害,皮肤过敏者,不良反应发生率为 2.94%。2 组患者不良反应发生率比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。

表 3 2 组患者降 SUA 药物使用情况比较

项目	标准治疗组 (n=102)	强化治疗组 (n=102)	χ^2/t	P
苯溴马隆[n(%)]	88(86.27)	89(87.25)	0.04	>0.05
非布司他[n(%)]	14(13.72)	13(2.94)	0.04	>0.05
苯溴马隆维持($\bar{x} \pm s, \text{mg/d}$)	50.32 \pm 6.03	60.40 \pm 5.22	12.74	<0.05
非布司他维持($\bar{x} \pm s, \text{mg/d}$)	40.83 \pm 3.14	49.36 \pm 4.18	16.48	<0.05

3 讨 论

随着社会、经济的发展及人们生活方式及饮食结构的改变,我国 HUA 患病率逐年升高,已成为仅次于糖尿病的第二大代谢性疾病^[3-4]。慢性病患者中合并 HUA 发生率达 20%~70%^[5]。HUA 患者中仅 5%~15% 的患者发展为痛风,85%~95% 的 HUA 患者无痛风发作,该部分 HUA 患者被称为无症状 HUA。HUA 是高血压、慢性肾脏疾病、心血管疾病、代谢综合征等的独立危险因素,是过早死亡的独立预测因子^[6]。SUA 水平升高在促进动脉粥样硬化发生、发展的过程中扮演着重要角色^[7-9]。因此,合理控制 SUA 水平、长期保持 SUA 水平在一定范围内与控制血压、血糖、血脂、同型半胱氨酸水平同样重要。

SUA 促进动脉粥样硬化的机制:(1)HUA 可刺激血管平滑肌细胞增殖和迁移,诱导局部血栓素及内皮缩血管肽 1 的生成,抑制内皮细胞释放一氧化氮^[10],从而造成血管内皮损伤、功能障碍,加重动脉硬化;(2)SUA 水平升高可导致 LDL-C 大量堆积,促进 LDL-C 氧化和脂质过氧化,从而导致氧自由基生成增加,加重动脉粥样硬化形成;(3)HUA 会导致白细胞及血小板黏附在血管内皮中,并有效激活血管内皮炎症反应,引起动脉痉挛和炎症状态出现^[11];(4)在动脉模型中发现,HUA 可使黏附分子表达上调、巨噬细胞浸润加剧、细胞核增殖抗原表达提升等,由此对动脉硬化的产生与加剧发挥着促进作用^[12]。

CIMT 是公认的反映亚临床动脉粥样硬化的指标^[13],被认为是反应全身动脉硬化的“窗口”。巩伟伟等^[14]研究表明,与非 HUA 组比较,HUA 组患者颈动脉斑块检出率明显升高,CIMT 明显增厚,提示 HUA 可导致动脉硬化的发生。本研究结果显示,强化治疗组患者 1 年后 CIMT 较标准治疗组有所改善,提示强化治疗可减少 CIMT,推断强化降 SUA 治疗可能延缓动脉粥样硬化的进展,进而推断可延缓心脑血管、外周动脉疾病的进展,有望改善患者预后。

我国最新指南推荐别嘌醇和苯溴马隆为无症状

HUA 患者降 SUA 治疗的一线用药(1B 类证据)^[2]。因别嘌醇存在严重超敏反应的可能,汉族人群携带 HLA-B*5801 的频率为 10%~20%^[2],一旦发生致死率高达 30%,故本院目前条件不能进行 HLA-B*5801 基因检测的情况下仅选择苯溴马隆为一线降 SUA 用药。非布司他在苯溴马隆效果不佳的情况下作为二线选择。

慢性疾病的管理任重道远,与患者治疗的依从性明显相关,同时,药物治疗的依从性又与药物的安全性、可及性、方便性、经济性、有效性直接相关。在既往临床诊疗过程中 HUA 患者在降 SUA 治疗过程中因尿酸盐结晶沉积在关节腔导致关节疼痛从而导致患者拒绝规律降 SUA 治疗。本研究遵循我国最新临床指南^[2]将苯溴马隆作为无症状 HUA 患者一线降 SUA 药物,并采用缓慢滴定方法,逐渐加量至分层管理患者的目标值,同时,采用预防性秋水仙碱 0.5 mg,每他次,口服 4 周的方案避免了降 SUA 过程中尿酸盐沉积在关节腔导致的关节疼痛,安全性及依从性均较好。本研究结果显示,强化治疗组患者苯溴马隆、非布司他维持量均较标准治疗组高,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。强化治疗组患者平均维持量及最大维持量均在药物说明书允许安全范围内。2 组患者不良反应发生率比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。

本研究观察到在无症状 HUA 患者中强化治疗组目标值设定为无合并疾病者 $\text{SUA} < 360 \mu\text{mol/L}$,有合并疾病者 $\text{SUA} < 300 \mu\text{mol/L}$ (均不低于 $180 \mu\text{mol/L}$),通过治疗 1 年观察 CIMT 较标准治疗组有所改善,提示降 SUA 的目标值较标准治疗组目标值再降低 $60 \mu\text{mol/L}$ 是安全、有效的。

本研究局限性:(1)观察对象中部分患者合并高血压、高脂血症的病程未进行统计分析,且未能排除随访期间饮食、运动等干扰因素的影响,故结论可能有偏倚;(2)以 CIMT 作为评估动脉硬化指标,但其价值及其对心血管风险评估的影响目前尚存在争议^[15];(3)目前,国外部分研究表明,降 SUA 治疗对心血管结局的积极影响尚不确定。部分队列研究的结果表明,SUA 水平和病死率存在 J 形或 U 形关系^[16-17]。但在一项以无症状 HUA 的日本人群作为观察对象的研究发现,CIMT 进展延迟与 SUA 降低幅度相关,而与 SUA 水平无关^[18]。故本研究结论尚有待于多中心研究进一步证实。

参考文献

[1] 中国医师协会肾脏内科医师分会. 中国肾脏疾病高尿酸血症诊治的实践指南(2017 版)[J]. 中华医学杂志,2017,97(25):1927-1936.

- [2] 中华医学会内分泌学分会. 中国高尿酸血症与痛风诊疗指南(2019)[J]. 中华内分泌代谢杂志, 2020, 36(1): 1-13.
- [3] 高尿酸血症相关疾病诊疗多学科共识专家组. 中国高尿酸血症相关疾病诊疗多学科专家共识[J]. 中华内科杂志, 2017, 56(3): 235-248.
- [4] LIU R, HAN C, WU D, et al. Prevalence of hyperuricemia and gout in mainland China from 2000 to 2014: A systematic review and meta-analysis[J]. Biomed Res Int, 2015, 2015: 762820.
- [5] 罗卉, 方卫纲, 左晓霞, 等. 我国痛风患者临床特点及诊疗现状分析[J]. 中华内科杂志, 2018, 57(1): 27-31.
- [6] KONTA T, ICHIKAWA K, KAWASAKI R, et al. Association between serum uric acid levels and mortality: A nationwide community-based cohort study[J]. Sci Rep, 2020, 10(1): 6066.
- [7] 陈永俊, 郝应禄, 李燕萍. 高尿酸血症与早发冠心病的相关性研究进展[J]. 医学综述, 2019, 25(2): 322-325.
- [8] MA M, WANG L, HUANG W, et al. Meta-analysis of the correlation between serum uric acid level and carotid intima-media thickness[J]. PLoS One, 2021, 16(2): e0246416.
- [9] PENG L H, HE Y, XU W D, et al. Carotid intima-media thickness in patients with hyperuricemia: A systematic review and meta-analysis[J]. Aging Clin Exp Res, 2021, 33(11): 2967-2977.
- [10] PASARIN M, ABRALDES J G, LIGUORI E, et al. Intrahepatic vascular changes in non-alcoholic fatty liver disease: Potential role of insulin-resistance and endothelial dysfunction[J]. World J Gastroenterol, 2017, 23(37): 6777-6787.
- [11] 傅飞还, 张泽坚, 陈琦东, 等. 2 型糖尿病合并无症状高尿酸血症与动脉粥样硬化的关系研究[J]. 中外医学研究, 2018, 16(28): 25-27.
- [12] 邹耀武, 房冬冬, 路杰, 等. 高尿酸血症对尿酸氧化酶基因敲除小鼠动脉粥样硬化的促进作用及其相关分子表达机制的研究[J]. 临床和实验医学杂志, 2020, 19(15): 1569-1574.
- [13] PORTILLA-FERNANDEZ E, HWANG S J, WILSON R, et al. Meta-analysis of epigenome-wide association studies of carotid intima-media thickness[J]. Eur J Epidemiol, 2021, 36(11): 1143-1155.
- [14] 巩伟伟, 周蓓, 李晗, 等. 高尿酸血症对非酒精性脂肪性肝病患者动脉粥样硬化及血管内皮功能的影响[J]. 检验医学与临床, 2021, 18(2): 152-155.
- [15] VISSEREN F J, MACH F, SMULDERS Y M, et al. 2021 ESC guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice[J]. Eur Heart J, 2021, 42(34): 3227-3337.
- [16] HU L, HU G, XU B P, et al. U-Shaped association of serum uric acid with all-cause and cause-specific mortality in US adults: A cohort study[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2020, 105(1): dgz068.
- [17] TIAN X, WANG A, ZUO Y, et al. Changes in serum uric acid and the risk of cardiovascular disease and all-cause mortality in the general population[J]. Nutr Metab Cardiovasc Dis, 2021, 31(5): 1401-1409.
- [18] TANAKA A, TOYODA S, KATO T, et al. Association between serum urate level and carotid atherosclerosis: An insight from a post hoc analysis of the prize randomised clinical trial[J]. RMD Open, 2022, 8(1): e002226.

(收稿日期: 2022-10-20 修回日期: 2023-03-16)