

预测临床缓解期溃疡性结肠炎复发的组织学特征

贺涛¹, 潘鹏¹, 王秋野¹, 朱玲玉², 李蕾¹, 孙善明²

1. 潍坊医学院, 山东 潍坊 261000; 2. 潍坊市人民医院, 山东 潍坊 261000

摘要: **目的** 探讨临床缓解期溃疡性结肠炎(UC)患者复发与组织学特征的关系。**方法** 选取2016年1月至2019年12月潍坊市人民医院收治的92例临床缓解期UC患者,在结肠镜下所见炎症最重黏膜处进行组织活检,显微镜下观察其组织学特征,记录结肠镜检查后1年的临床结局,按随访期间是否复发分为复发组和非复发组,对比两组组织学特征,并绘制各因素预测UC复发的受试者工作特征曲线(ROC曲线),计算AUC、灵敏度、特异度。**结果** 共有51例(55.4%)患者未达到黏膜愈合。随访期间共45例患者复发,47例未复发。未复发组的黏膜愈合率高于复发组(59.6% vs 28.9%, $P < 0.01$)。复发组隐窝结构改变、固有层浆细胞增多、固有层中性粒细胞增多比例高于未复发组($P < 0.05$)。Logistic回归分析显示,隐窝结构改变、固有层中性粒细胞增多、Mayo内镜评分(MES)均是预测UC复发的独立危险因素($P < 0.05$)。隐窝结构改变、隐窝结构改变+固有层中性粒细胞增多、隐窝结构改变+MES、固有层中性粒细胞增多+MES、隐窝结构改变+固有层中性粒细胞增多+MES的AUC值均 > 0.7 ,四项指标灵敏度分别为66.7%、66.7%、66.7%、55.1%,特异度分别为83.0%、83.0%、83.0%、78.7%。**结论** 临床缓解期UC患者中,内镜疾病活动和组织学活动之间相关性很低,隐窝结构改变及固有层中性粒细胞增多能有效预测临床复发。

关键词: 临床缓解; 溃疡性结肠炎; 组织学特征; Mayo内镜评分; 复发

中图分类号: R574.62 **文献标识码:** A **文章编号:** 1674-8182(2022)02-0162-05

Histological features predicting recurrence of ulcerative colitis in clinical remission

HE Tao*, PAN Peng, WANG Qiu-ye, ZHU Ling-Yu, LI Lei, SUN Shan-ming

* Weifang Medical University, Weifang, Shandong 261000, China

Corresponding author: SUN Shan-ming, E-mail: sunshanming@163.com

Abstract: Objective To investigate the relationship between recurrence and histological features in patients with ulcerative colitis (UC) in clinical remission. **Methods** Ninety-two patients with UC in clinical remission admitted to Weifang People's Hospital from January 2016 to December 2019 were collected, biopsied at the most inflamed mucosa was seen under colonoscopy, its histological characteristics were observed under a microscope. The clinical outcome of 1 year after colonoscopy was recorded. According to whether there was recurrence during follow-up, they were divided into recurrence group and non-recurrence group, and the histological characteristics of the two groups were compared, receiver operating characteristics (ROC curve) of each factor predicting UC recurrence was drawn to calculate AUC, sensitivity, and specificity. **Results** Overall, 55.4% of patients in clinical remission did not achieve mucosal healing. During the follow-up period, 45 patients recurred and 47 patients did not recur. The rate of mucosal healing in the non-recurrence group was higher than that in the recurrence group (59.6% vs 28.9%, $P < 0.01$). The rates of crypt structural changes, lamina propria plasmacytosis, lamina propria neutrophilia were significantly higher in the recurrence group than those in the non-recurrence group ($P < 0.05$). Logistic regression analysis showed that crypt structure changes, lamina propria neutrophils increased, and Mayo endoscopic subscore (MES) were independent risk factors for predicting UC recurrence ($P < 0.05$). The AUC values for crypt structural changes, crypt structural changes + intrinsic layer neutrophilia, crypt structural changes + MES, intrinsic layer neutrophilia + MES, and crypt structural changes +

intrinsic layer neutrophilia + MES were >0.7 . The sensitivity of the four indicators was 66.7%, 66.7%, 66.7%, and 55.1%, respectively, and the specificity was 83.0%, 83.0%, 83.0%, and 78.7%, respectively. **Conclusions** The correlation between endoscopic disease activity and histological activity was low in patients with UC in clinical remission, and saphenous fossa structural changes and lamina propria neutrophilia were effective predictors of clinical relapse.

Keywords: Clinical remission; Ulcerative colitis; Histological features; Mayo endoscopic subscore; Recurrence

Fund program: Science and Technology Development Project of Weifang City(2018YX002)

溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)是一种慢性非特异性肠道炎症性疾病,临床表现为腹泻、黏液脓血便、腹痛,易反复发作^[1],内镜及病理检查有助于诊断及鉴别诊断、评估疗效。在UC疗效评价中,组织学正在成为一个关键的指标;然而,尽管最近的研究显示组织学特征可以预测临床结局,但在临床实践中,组织学数据并不经常用于确定是否需要进行治疗干预^[2-4]。此外,虽然临床试验越来越多地使用组织学来评估治疗效果,但合适的组织学特征尚未确定。为探讨这一问题,本文对此展开研究,以期对临床决策提供指导。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集2016年1月至2019年12月于潍坊市人民医院消化内科确诊的92例临床缓解期UC患者作为研究对象。纳入标准:(1)UC诊断标准符合《炎症性肠病诊断与治疗的共识意见》(2018年·北京)^[5];(2)疾病活动指数(DAI) ≤ 2 分且无单个分项评分 >1 分;(3)年龄16~85岁;(4)接受结肠镜检查且临床资料完整。排除标准:(1)合并糖尿病、冠状动脉粥样硬化性心脏病、风湿性疾病、急慢性感染性疾病、恶性肿瘤和肾功能异常;(2)妊娠和哺乳期妇女;(3)本次入院前半年内接受过糖皮质激素等免疫抑制剂治疗者。本研究通过医院医学伦理委员会审核批准。

1.2 研究方法

1.2.1 临床活动评估 使用DAI^[6]评估临床疾病活动性,包括大便频率、直肠出血次数和医生对病情总体评估。总分范围为0~9分,临床缓解定义为DAI ≤ 1 分。

1.2.2 内镜评估 根据蒙特利尔分类将UC分为3类^[7]:(1)直肠炎(E1,仅限于直肠);(2)左侧结肠炎(E2,直肠至脾曲);(3)广泛结肠炎(E3,脾曲近端疾病)。

1.2.3 内镜黏膜评估 所有患者由具有5年以上临床经验的UC专科医生进行结肠镜检查,最后由另一位临床医生使用Mayo内镜评分(Mayo endoscopic

subscore, MES)来评估UC活动状况。

1.2.4 组织学评估 组织切片由两位UC病理医生独立评估,病理医生在意见出现分歧时由第三位病理医生进一步评估^[8]。

1.3 观察指标 主要结果:(1)内镜黏膜情况采用MES评价;(2)组织学指标包括隐窝结构改变、固有层中性粒细胞增多、嗜酸性粒细胞增多、固有层浆细胞增多、糜烂及溃疡和基底浆细胞增多;(3)内镜和组织学特征之间的相关性。次要结果:根据临床资料和组织学特征预测1年内临床复发风险,将复发定义为DAI ≥ 2 分、住院、行结肠切除术,明确预测复发的因素。

1.4 统计学方法 采用SPSS 26.0软件进行统计分析。计量资料满足正态分布者以 $\bar{x}\pm s$ 表示,两组间比较采用独立样本 t 检验。计数资料以例数(%)表示,采用 χ^2 检验或Fisher精确概率法进行组间比较。采用Kendall相关系数表示MES和各组织学特征之间的相关程度。采用Logistic回归分析影响复发的危险因素。绘制受试者工作特征曲线(ROC)计算曲线下面积(AUC),评价不同组织学特征和内镜下黏膜情况预测临床复发的灵敏度、特异度。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 临床资料 本研究共纳入92例临床缓解期的UC患者,患者年龄为16~83(50.1 ± 15.0)岁;男47例(51.1%),女45例(48.9%);疾病病程1~30年,中位病程3.0年;疾病病变范围,E1 20例(21.7%),E2 40例(43.5%),E3 32例(34.8%);内镜下黏膜愈合(MES ≤ 1)41例(44.6%),黏膜未愈合(MES >1)51例(55.4%);88.8%患者服用过5-氨基水杨酸,42.4%患者应用过激素,16.2%患者应用免疫抑制剂,5.1%患者应用生物制剂。

2.2 随访患者复发的基线信息及组织学特征 随访期间共45例患者复发,复发率为48.9%。复发组和未复发组在年龄、性别构成、病变范围、病程方面差异无统计学意义($P>0.05$)。未复发组的MES ≤ 1 占比

(59.6%) 高于复发组 (28.9%), 差异有统计学意义 ($P < 0.01$)。见表 1。与未复发组相比, 复发组的隐窝结构改变、固有层浆细胞增多、固有层中性粒细胞增多比例均明显增高 ($P < 0.05$)。见表 2。

2.3 内镜评分与各组织学特征相关性分析 采用 Kendall's tau-b 相关分析评价 MES 和各组织学特征之间的关系。MES 和隐窝结构改变、糜烂/溃疡呈正相关关系 ($r = 0.219, 0.222, P < 0.05$)。MES 和固有层淋巴细胞增多呈负相关关系 ($r = -0.269, P < 0.05$)。见表 3。

2.4 UC 复发危险因素分析 将单因素分析有统计学意义的指标进行多因素 Logistic 回归分析, 结果显示, 隐窝结构改变、固有层中性粒细胞增多、MES 均是预测 UC 复发的独立危险因素 ($P < 0.05$)。见表 4。

2.5 组织学特征及 MES 对 UC 复发的预测价值分析 组织学特征及 MES 预测临床缓解期 UC 患者复发的 ROC 曲线见图 1。隐窝结构改变、固有层中性粒细胞增多、MES、隐窝结构改变+固有层中性粒细胞增多、隐窝结构改变+MES、固有层中性粒细胞增多+MES、隐窝结构改变+固有层中性粒细胞增多+MES 预测复发的 AUC 均 > 0.5 , 且 $P < 0.05$ 。其中, 隐窝结构改变、隐窝结构改变+固有层中性粒细胞增多、隐窝结构改变+MES、固有层中性粒细胞增多+MES、隐窝结构改变+固有层中性粒细胞增多+MES 的 AUC 均 > 0.7 。见表 5。

3 讨论

随着各类生物制剂应用的日益普及, UC 的治疗目标已经从临床缓解发展到内镜缓解, 持续的内镜下炎症活动与不良预后相关^[9]。内镜下黏膜愈合 (MES ≤ 1) 比黏膜未愈合 (MES > 1) 的患者复发率高。本文研究发现在大多数临床缓解期的 UC 患者中, 有内镜和组织学疾病活动的证据, 而且内镜和组织学特征之间的相关性很低。有 48.9% 临床缓解期的患者 1 年内复发, 其中隐窝结构改变是最具预测价值的因素。

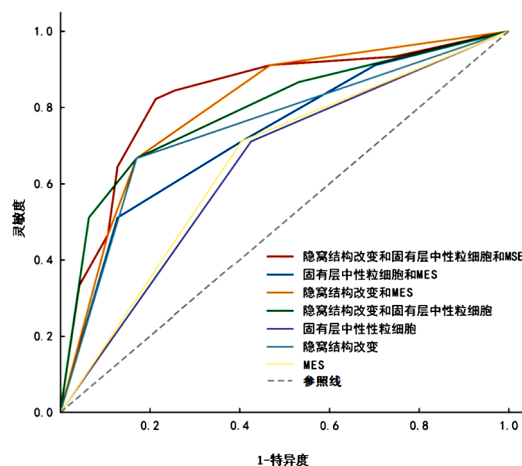


图 1 组织学特征及 MES 预测复发的受试者工作特征曲线
Fig. 1 Histological characteristics and MES predicted recurrence of subject working characteristic curve

表 1 两组一般资料对比

Tab. 1 Comparison of general data between the two groups

组别	例数	男/女(例)	年龄 (岁, $\bar{x} \pm s$)	蒙特利尔分型 (E1/E2/E3, 例)	CRP (mg/L, $\bar{x} \pm s$)	疾病病程 (年, $\bar{x} \pm s$)	MES ($\leq 1 / > 1$, 例)
未复发组	47	21/26	48.7 \pm 16.3	12/21/14	13.4 \pm 2.2	5.3 \pm 3.0	28/19
复发组	45	26/19	51.7 \pm 13.2	8/19/18	18.5 \pm 2.0	5.4 \pm 4.3	13/32
χ^2 / t 值		1.578	0.959	1.357	0.919	0.131	8.762
P 值		0.209	0.340	0.507	0.360	0.896	0.003

表 2 复发组与未复发组组织学特征对比 [例(%)]

Tab. 2 Comparison of histological features between recurrent group and non-recurrent group [case (%)]

组织学特征	例数	隐窝结构改变	固有层浆细胞增多	基底浆细胞增多	固有层淋巴细胞增多	固有层中性粒细胞增多	固有层嗜酸性粒细胞增多	隐窝脓肿	糜烂/溃疡
未复发组	47	8(17.0)	37(78.7)	43(91.5)	41(87.2)	20(42.6)	37(78.7)	37(78.7)	26(55.3)
复发组	45	30(66.7)	43(95.6)	40(88.9)	40(88.9)	32(71.1)	31(68.9)	37(82.2)	30(66.7)
χ^2 值		23.371	5.743	0.176	0.060	7.629	1.153	0.179	1.243
P 值		< 0.001	0.017	0.675	0.807	0.006	0.283	0.672	0.265

表 3 MES 评分与组织学特征的 Logistic 回归分析

Tab. 3 Logistic regression analysis between MES and histological characteristics

MES 评分	隐窝结构改变	固有层浆细胞增多	基底浆细胞增多	固有层淋巴细胞增多	固有层中性粒细胞增多	固有层嗜酸性粒细胞增多	隐窝脓肿	糜烂/溃疡
r 值	0.219	0.107	-0.001	-0.269	0.008	-0.184	0.054	0.222
P 值	0.036	0.309	0.994	0.011	0.942	0.079	0.610	0.033

表4 组织学特征及MES与UC复发的Logistic回归分析

Tab. 4 Logistic regression analysis between histological features and MES and UC recurrence

危险因素	B	SE	Wald	P值	OR值	OR值的95%CI	
						下限	上限
隐窝结构改变	2.184	0.588	13.784	<0.001	8.883	2.804	28.139
固有层浆细胞增多	1.876	1.005	3.486	0.062	6.529	0.911	46.796
固有层中性粒细胞增多	1.499	0.602	6.195	0.013	4.479	1.375	14.585
固有层嗜酸性粒细胞增多	0.403	0.626	0.414	0.520	1.496	0.438	5.107
糜烂/溃疡	-0.749	0.608	1.516	0.218	0.473	0.144	1.558
MES	1.433	0.573	6.249	0.012	4.189	1.363	12.881

表5 组织学特征及MES预测UC复发的价值分析

Tab. 5 Value analysis of histological characteristics and MES in predicting UC recurrence

预测变量	AUC	SE	灵敏度	特异度	P值	AUC的95%CI	
						下限	上限
隐窝结构改变	0.748	0.053	0.667	0.830	<0.001	0.645	0.851
固有层中性粒细胞	0.643	0.058	0.711	0.574	0.018	0.529	0.756
MES	0.653	0.058	0.711	0.596	0.011	0.541	0.766
隐窝结构改变+固有层中性粒细胞	0.793	0.048	0.667	0.830	<0.001	0.699	0.887
隐窝结构改变+MES	0.804	0.047	0.667	0.830	<0.001	0.713	0.895
固有层中性粒细胞+MES	0.728	0.053	0.511	0.872	<0.001	0.624	0.831
隐窝结构改变+固有层中性粒细胞+MES	0.831	0.045	0.822	0.787	<0.001	0.743	0.919

先前的研究表明内镜缓解和组织学缓解并不同步,在临床和内镜缓解的患者中,高达40.0%的患者仍有组织学活动^[10]。本研究发现,92例临床缓解期UC患者,只有44.6%的患者MES \leq 1,而55.4%的患者MES>1。临床缓解期患者即使内镜下黏膜正常,但仍可能存在组织学活动,随访1年复发的患者存在组织学活动的比例更高。本研究还发现,隐窝结构改变、固有层中性粒细胞增多、固有层浆细胞增多都与临床复发密切相关。这些组织学特征被证明是临床复发的重要危险因素。本研究显示,即使内镜下黏膜愈合仍可能存在组织学活动,因此不能单纯通过内镜表现来判断疾病分期。

最近的一项研究显示,与黏膜愈合但持续组织学活动的患者相比,组织学愈合的患者复发的相对风险降低了49.0%^[11]。此外,有研究表明只有组织学活动的存在才能独立预测UC的早期复发^[12-14]。虽然组织学活动减少预示着临床复发、住院率和糖皮质激素治疗的减少^[14-16],但最具预测价值的组织学特征尚未确定。有研究表明,UC组织学特征中,黏膜上皮中性粒细胞的增加是与全身静脉激素治疗的独立相关因素^[14]。本研究发现固有层中性粒细胞增多与不良临床结局相关,因此提示,固有层中性粒细胞的彻底消除可能是UC未来的治疗目标。

本研究结果提示,在获得更好的长期疗效方面,隐窝结构改变的逆转可能是内镜黏膜愈合之外的最佳评价指标。此外,本研究还强调了各种组织学特征在UC病程中的相关性和对临床结局的预测价值。

当然,本研究也具有一定的局限性。首先研究样本量较少,其次,临床、内镜和组织学评估依赖于临床医生,具有一定的主观性,期待多中心、大样本、长期随访的前瞻性研究进一步验证。

综上所述,在临床缓解期的UC患者,隐窝结构改变、固有层中性粒细胞增多对UC复发具有较高预测价值,可以在临床实践和临床试验中作为观察指标,同时不能忽视肠镜检查的重要性,内镜联合组织学检查更有助于监测病情变化,指导临床决策。但仍需要更大规模的前瞻性研究来进一步验证缓解期UC复发的组织学特征。

参考文献

- [1] Gajendran M, Loganathan P, Jimenez G, et al. A comprehensive review and update on ulcerative colitis [J]. Dis Mon, 2019, 65(12):100851.
- [2] Pai RK, Jairath V, Castele NV, et al. The emerging role of histologic disease activity assessment in ulcerative colitis [J]. Gastrointest Endosc, 2018, 88(6):887-898.
- [3] Battat R, Duijvestein M, Guizzetti L, et al. Histologic healing rates of medical therapies for ulcerative colitis: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials [J]. Am J Gastroenterol, 2019, 114(5):733-745.
- [4] Bryant RV, Burger DC, Delo J, et al. Beyond endoscopic mucosal healing in UC: histological remission better predicts corticosteroid use and hospitalisation over 6 years of follow-up [J]. Gut, 2016, 65(3):408-414.
- [5] 吴开春, 梁洁, 冉志华, 等. 炎症性肠病诊断与治疗的共识意见(2018年·北京)[J]. 中国实用内科杂志, 2018, 38(9):796-813.

- Wu KC, Liang J, Ran ZH, et al. Chinese consensus on diagnosis and treatment of inflammatory bowel disease (Beijing, 2018) [J]. *Chin J Pract Intern Med*, 2018, 38(9): 796-813.
- [6] 中华医学会消化病学分会炎症性肠病学组. 中国消化内镜技术诊断与治疗炎症性肠病的专家指导意见 [J]. *中华炎症肠病杂志*, 2020, 4(4): 283-291.
- Inflammatory Bowel Disease Group, Digestive Branch, Chinese Medical Association. Experts guideline on digestive endoscopy techniques in the diagnosis and management of inflammatory bowel disease in China [J]. *Chin J Inflamm Bowel Dis*, 2020, 4(4): 283-291.
- [7] Satsangi J, Silverberg MS, Vermeire S, et al. The Montreal classification of inflammatory bowel disease: controversies, consensus, and implications [J]. *Gut*, 2006, 55(6): 749-753.
- [8] 中华医学会消化病学分会炎症性肠病学组病理分组, 叶子茵, 肖书渊, 等. 中国炎症性肠病病理诊断专家指导意见 [J]. *中华炎症肠病杂志*, 2021, 5(1): 5-20.
- Pathology Group, Inflammatory Bowel Disease Group, Chinese Society of Gastroenterology, Chinese Medical Association, Ye ZY, Xiao SY, et al. Experts guideline on pathological assessment of inflammatory bowel disease in China [J]. *Chin J Inflamm Bowel Dis*, 2021, 5(1): 5-20.
- [9] Ungaro R, Colombel JF, Lissos T, et al. A treat-to-target update in ulcerative colitis: a systematic review [J]. *Am J Gastroenterol*, 2019, 114(6): 874-883.
- [10] Colombel JF, Keir ME, Scherl A, et al. Discrepancies between patient-reported outcomes, and endoscopic and histological appearance in UC [J]. *Gut*, 2017, 66(12): 2063-2068.
- [11] Park S, Abdi T, Gentry M, et al. Histological disease activity as a predictor of clinical relapse among patients with ulcerative colitis: systematic review and meta-analysis [J]. *Am J Gastroenterol*, 2016, 111(12): 1692-1701.
- [12] Ponte A, Pinho R, Fernandes S, et al. Impact of histological and endoscopic remissions on clinical recurrence and recurrence-free time in ulcerative colitis [J]. *Inflamm Bowel Dis*, 2017, 23(12): 2238-2244.
- [13] Cheung VTF, Gupta T, Olsson-Brown A, et al. Immune checkpoint inhibitor-related colitis assessment and prognosis: can IBD scoring point the way? [J]. *Br J Cancer*, 2020, 123(2): 207-215.
- [14] Gupta A, Yu A, Peyrin-Biroulet L, et al. Treat to target: the role of histologic healing in inflammatory bowel diseases: a systematic review and meta-analysis [J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2021, 19(9): 1800-1813.e4.
- [15] Cushing KC, Tan W, Alpers DH, et al. Complete histologic normalisation is associated with reduced risk of relapse among patients with ulcerative colitis in complete endoscopic remission [J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2020, 51(3): 347-355.
- [16] Magro F, Doherty G, Peyrin-Biroulet L, et al. ECCO position paper: harmonization of the approach to ulcerative colitis histopathology [J]. *J Crohns Colitis*, 2020, 14(11): 1503-1511.

收稿日期: 2021-08-03 编辑: 王娜娜

(上接第 156 页)

- [25] 王蓉, 冯秀永, 林佳. 中药内服外敷联合针灸对急性痛风性关节炎疼痛及活动度的影响 [J]. *中医临床研究*, 2019, 11(19): 36-38.
- Wang R, Feng XY, Lin J. Efficacy of oral and external application of TCM medicine plus acupuncture on pain and activity of acute gouty arthritis [J]. *Clin J Chin Med*, 2019, 11(19): 36-38.
- [26] 陈英, 曹晶晶. 电针合艾条温和灸综合治疗急性痛风性关节炎临床观察 [J]. *辽宁中医杂志*, 2009, 36(2): 262-263.
- Chen Y, Cao JJ. Clinical observation of acute gout arthritis treated by electroacupuncture and mild moxa strip [J]. *Liaoning J Tradit Chin Med*, 2009, 36(2): 262-263.
- [27] 何匡吾, 张奕. 痛风性关节炎三种治法疗效观察 [J]. *中国针灸*, 2000, 20(1): 29-30.
- He KW, Zhang Y. Observation of therapeutic effect of three methods of gouty arthritis [J]. *Chin Acupuncture Moxibustion*, 2000, 20(1): 29-30.
- [28] 喻淑珍. 围刺法配合神灯照射及外敷药物治疗痛风性关节炎 [J]. *针灸临床杂志*, 2006, 22(9): 36-37.
- Yu SZ. Treatment of gouty arthritis with surrounding needling method combined with magic lamp irradiation and external application of drugs [J]. *J Clin Acupunct Moxibustion*, 2006, 22(9): 36-37.
- [29] 姜海欧, 赵彩凤, 刘振功, 等. 优化黄连解毒汤配合放血疗法治疗急性痛风性关节炎疗效研究 [J]. *中国实用医药*, 2018, 13(19): 13-15.
- Jiang HO, Zhao CF, Liu ZG, et al. Curative effect study of optimization of Huanglian Jiedu Decoction combined with blood-
- letting therapy in the treatment of acute gouty arthritis [J]. *China Pract Med*, 2018, 13(19): 13-15.
- [30] 朱巍. 中药内服联合刺血疗法治疗急性痛风性关节炎的临床观察 [J]. *中国医药指南*, 2020, 18(15): 204-205.
- Zhu W. Clinical observation on treatment of acute gouty arthritis with oral administration of Chinese medicine and bloodletting therapy [J]. *Guide China Med*, 2020, 18(15): 204-205.
- [31] 朱锐平, 唐海宁, 陈忆, 等. 自拟清热祛湿止痛方治疗痛风性关节炎复发的临床观察 [J]. *现代中医临床*, 2018, 25(2): 14-17.
- Zhu RP, Tang HN, Chen Y, et al. Clinical observation of self-made Qingre Qushi Zhitong Formula on the treatment of recurrent gouty arthritis [J]. *Mod Chin Clin Med*, 2018, 25(2): 14-17.
- [32] 冯博懿, 韩亚光, 龙文. 运用伏邪理论探讨痛风性关节炎 [J]. *中医学报*, 2020, 35(9): 1878-1881.
- Feng BY, Han YG, Long W. Using fuxie theory to discuss gouty arthritis [J]. *Acta Chin Med*, 2020, 35(9): 1878-1881.
- [33] 张晓宇, 王兴强, 肖勇洪, 等. 基于数据挖掘针刺治疗痛风性关节炎的规律探析 [J]. *辽宁中医杂志*, 2020, 47(7): 140-143.
- Zhang XY, Wang XQ, Xiao YH, et al. Analysis of regularities of acupuncture treatment of gouty arthritis based on data mining [J]. *Liaoning J Tradit Chin Med*, 2020, 47(7): 140-143.
- [34] Shiozawa A, Szabo SM, Bolzani A, et al. Serum uric acid and the risk of incident and recurrent gout: a systematic review [J]. *J Rheumatol*, 2017, 44(3): 388-396.

收稿日期: 2021-06-29 修回日期: 2021-08-09 编辑: 王娜娜