

王柏枝治疗无症状高尿酸血症肾损伤的临床经验

潘明奇¹, 邹新蓉^{2,3,4}, 黄天琪¹, 郝思雨¹

¹湖北中医药大学中医临床学院, 湖北 武汉

²湖北省中医院肾病科, 湖北 武汉

³湖北中医药大学附属医院肾病科, 湖北 武汉

⁴湖北省中医药研究院肾病研究所, 湖北 武汉

收稿日期: 2023年2月16日; 录用日期: 2023年3月15日; 发布日期: 2023年3月29日

摘要

王柏枝教授作为全国名老中医肾病专家李丹初教授的学术继承人, 结合从医60余年临床经验, 认为无症状高尿酸血症肾损伤患者的病机为脾肾亏虚、湿浊瘀阻, 以益肾祛浊、化瘀利湿为治则, 运用肉桂、淫羊藿、盐杜仲、牛膝、菟丝子、黄芪、炒苍术、防己、葛根、粉萆薢、泽泻、地龙等药, 拟成“降酸方”, 收到良好的疗效。临床时还应注意兼挟佐使, 配合饮食控制、起居调节等, 方能加速病情治愈。

关键词

中医药, 无症状高尿酸血症, 名医经验, 王柏枝

Wang Bozhi's Clinical Experience in Treating Renal Injury in Asymptomatic Hyperuricemia

Mingqi Pan¹, Xinrong Zou^{2,3,4}, Tianqi Huang¹, Siyu Hao¹

¹Clinical College of Traditional Chinese Medicine, Hubei University of Traditional Chinese Medicine, Wuhan Hubei

²Department of Nephrology, Hubei Provincial Hospital of TCM, Wuhan Hubei

³Department of Nephrology, Affiliated Hospital, Hubei University of Chinese Medicine, Wuhan Hubei

⁴Institute of Chinese Medicine Nephrology, Hubei Province Academy of Traditional Chinese Medicine, Wuhan Hubei

Received: Feb. 16th, 2023; accepted: Mar. 15th, 2023; published: Mar. 29th, 2023

Abstract

Professor Wang Bozhi, as the academic successor of Professor Li Danchu, the national famous veteran Chinese nephrologist, combined with more than 60 years of clinical experience in medicine, believes that the pathogenesis of asymptomatic hyperuricemia kidney injury patients is deficiency of spleen and kidney, stagnation of dampness and turbidity, and the treatment is to benefit the kidney and eliminate turbidity, resolve stagnation and dampness, using Cinnamon, *Epimedium*, salt *Eucommia*, *Achyranthes bidentata*, *Cuscutae*, *Astragalus*, Fried *Atractylodes*, Fourstamen *Stephania* Root, *Pueraria Mirifica* Root, powdered *Dioscorea*, *Curcuma zedoaria*, Earthworm, etc., formulated into the “acid reduction formula” received good results. In the clinic should also pay attention to both hostage and adjuvant, with dietary control, living regulation, etc., in order to accelerate the healing of the disease.

Keywords

Chinese Medicine, Asymptomatic Hyperuricemia, Famous Doctors' Experience, Wang Bozhi

Copyright © 2023 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

高尿酸血症是一种由嘌呤代谢紊乱引起的,在我国被列为仅次于糖尿病的第二大代谢性疾病,且有年轻化趋势[1]。目前西医降尿酸的治疗方式主要包括黄嘌呤氧化酶抑制剂(别嘌醇、非布司他)和尿酸重吸收抑制剂(苯溴马隆、尿酸氧化酶) [2], 但是否对无症状高尿酸血症采取药物降酸治疗还存在争议,且药物降酸后存在一定副作用[3] [4]。中药降低血清尿酸疗效确切,无严重不良反应[5]。湖北省中医院的王柏枝教授是全国第五批、湖北省首批老中医药专家学术经验继承工作指导老师,擅长治疗肾病、男科等内科疑难杂症。笔者有幸随王老出诊两年余,现将其对无症状高尿酸血症肾损伤的临床经验分享如下,以飨同道。

2. 概述

2.1. 尿酸的产生及病理机制

尿酸是人体内次黄嘌呤和黄嘌呤经黄嘌呤氧化酶催化分解而最终生成的最终废物代谢物[6]。尿酸的升高机制主要是尿酸盐排泄不足[7]。尿酸大部分由肾脏(65%~75%)和肠道(25%~35%)的尿酸转运蛋白排出,研究表明,除了尿酸生成增加,多种尿酸转运蛋白的表达及功能变化与尿酸的升高也有关[8],如尿酸重吸收转运蛋白其中的葡萄糖转运蛋白 9 的单核苷酸多态性可以解释约 3.5%的血尿酸水平变化[9] [10]。临床上将男性及绝经后女性血清尿酸 ≥ 7 mg/dL,绝经前女性血清尿酸 ≥ 6 mg/dL 定义为高尿酸血症[11] [12] [13]。高尿酸血症现已被认为是心血管和肾脏疾病的独立危险因素,其引起的肾损伤机制主要是氧化应激、内皮功能障碍、肾纤维化和炎症[14]。

2.2. 非布司他的利与弊

作为一种黄嘌呤氧化酶抑制剂,非布司他可以快速降低血清尿酸浓度,在 2012 年就已成为高尿酸血

症及痛风的一线用药[15][16]。但是,黄嘌呤氧化酶抑制剂在降低尿酸生成的同时,也升高了血液及尿液中黄嘌呤的浓度[17]。且有研究数据表明黄嘌呤累积似乎直接参与促进脂质积累和随后的肾小管细胞表型变化,激活炎症和纤维化(在体内和体外,黄嘌呤累积引起脂质积累和肾小管损伤,上皮表型快速修饰为间充质模式,形状改变,E-钙粘蛋白丢失,肾小管细胞 α -SMA表达增加)[18]。虽然人体适宜的血清黄嘌呤浓度尚未有文献说明,也未查找到无症状高尿酸血症患者服用非布司他增加肾损伤风险的病例文献,但不排除因服用非布司他产生较高浓度的血清黄嘌呤损伤人体肾脏的可能,且研究表明非布司他有增加肝脏损伤风险、增加心脑血管疾病患者全因死亡率等副作用[19][20][21]。因此非布司他药品说明书中不建议无症状高尿酸血症患者使用。

2.3. 高尿酸血症的病因

高尿酸血症没有明显症状时属于传统医学的“未病”、“伏邪”或“血浊”范畴,有症状时称为痛风,属“痹证”、“历节”等范畴[22]。王老认为,引起尿酸升高的常见病因有三类:一为先天禀赋不足:张景岳《类经》曰:“夫禀赋为胎元之本,精气之受于父母者是也。”先天禀赋对个人后天的生长发育与抗病能力有密切关系,禀受父母的精气不足,后天失养,肾阳对水液的蒸腾气化不利,脾胃不能将水谷化生精微,反为膏脂,湿浊阻滞;二为饮食劳倦:《素问·痹论》曰:“饮食自倍,肠胃乃伤。”暴饮暴食或过饱、嗜食肥甘厚味,常可损伤脾胃,“脾主四肢”过劳则脾气耗伤,过倦则气机呆滞。《黄帝内经》曰:“饮食入胃,游溢精气,上输于脾,脾气散精,上归于肺,通调水道,下输膀胱,水精四布,五经并行,合于四时,五脏阴阳揆度以为常也。”又曰:“清阳出上窍,浊阴出下窍。”故脾胃损伤,水谷运化失司,湿浊留于体内;三为风寒湿邪侵袭经络:由元朝李仲南《永类铃方》中:“体虚之人,受风寒湿毒之气,使血气筋脉凝滞,传于骨节四肢间,……骨如虎噬之痛,昼静夜剧。”可知风寒湿邪可致体虚之人筋脉凝滞,邪气流注于四肢骨节之间,久之化为痛风发作。王老常言尿酸盐沉积在经为痹,在脏为肾,尿酸升高还可致肾风、肾衰等病,本文主要探讨其对无症状高尿酸血症出现肾损伤的临床经验。

2.4. 无症状高尿酸血症肾损伤的病机

无症状高尿酸血症肾损伤病机为脾肾亏虚,湿浊瘀阻。先天禀赋不足或饮食劳倦,损伤脾肾,阳气亏损;寒湿内盛,痰浊阻滞,且其寒之邪多由外受,其湿之盛皆因于内,属于本虚标实,虚实夹杂。先天禀赋、饮食劳倦与脾肾关系密切,脾主升清降浊,肾主蒸腾气化,膏粱厚味,损伤脾胃,脾失健运,升清降浊失司,肾失温煦,气化不足均致寒湿内盛。气血运行不畅,久病入肾,肾气不足,阳微可致肾风甚或肾衰。多项随机对照研究表明:无症状高尿酸血症患者长期规律服用非布司他可使血尿酸大致保持在正常范围,然饮食劳倦之习不改或风寒湿邪未去或两者兼有之[23][24],此为病邪未去,久则依然可致肾脏损伤。对于此类患者出现肾损伤的治疗,王老以扶正为主,祛邪为辅,兼以化瘀利湿,用药期间根据治疗效果逐次减量非布司他。现介绍病案一例如下。

3. 验案分析

患者曹某某,男,24岁。2022年4月03日初诊。自诉1年前体检查尿酸高,尿酸在413~570 μ mol/L范围内波动,无关节疼痛等特殊症状,口服非布司他片40mg qd治疗,因1周前出现尿频、尿中有泡沫,现求诊于王老,刻下尿频、尿中有泡沫,大便调,睡眠可,舌红苔薄黄,脉弦。查尿检示:尿蛋白(+)、尿隐血(+);肾功能(-)。西医诊断:蛋白尿、血尿、高尿酸血症;中医诊断:肾风病(脾肾亏虚、湿浊瘀阻);治宜健脾补肾、凉血活血。处方:黄芪30g,太子参15g,炒白术12g,山药15g,生地12g,枣

皮 15 g, 莲须 20 g, 生牡蛎 30 g, 莲子 10 g, 当归 10 g, 川芎 10 g, 丹皮 10 g, 茜草 30 g, 丹参 30 g, 炒栀子 10 g, 车前子 15 g, 白茅根 30 g, 连翘 15 g, 金银花 20 g, 白花蛇舌草 30 g, 板蓝根 30 g。13 付中药颗粒, 1 日 1 付, 分两次温开水冲服。

按语: 患者为青年男性, 饮食劳倦或外邪入侵致脾失健运, 升降失司, 久之邪气入肾, 则脾肾亏虚、湿浊瘀阻, 出现尿频、尿中有泡沫等症。王老以黄芪与太子参为君药, 健脾益气, 滋阴补肾, 补益脾肺之气而不峻, “脾为后天之本”, 脾气健运则祛邪有力且对填补肾精事半功倍; 白术、山药健脾和胃、淡渗利湿, 生地养阴生津、山茱萸补益肝肾、益精固脱同为味厚之属, 莲须、牡蛎、莲子益肾固精, 共为臣药以滋阴养肾且制黄芪之燥; 佐以配伍当归、川芎补血活血、祛风行气, 丹皮、茜草凉血止血, 配合丹参、栀子凉血活血、去瘀通经, 再加车前子、白茅根利水通淋、凉血止血, 配合连翘、金银花、白花蛇舌草、板蓝根清热解毒、利湿利尿使内邪得去。诸药合用, 功在健脾补肾、凉血活血。

2022 年 4 月 18 日二诊: 复查血透肾功能: 尿酸 443 $\mu\text{mol/L}$; 尿液分析(-)。现形体适中, 无明显症状, 大便偏稀, 小便调, 夜眠可, 舌红苔黄腻, 脉弦细。处方: 肉桂 5 g, 淫羊藿 15 g, 盐杜仲 15 g, 川牛膝 20 g, 菟丝子 15 g, 莲须 20 g, 牡蛎 30 g, 黄芪 30 g, 炒苍术 10 g, 防己 20 g, 葛根 15 g, 粉萆薢 30 g, 石菖蒲 10 g, 丹参 30 g, 当归 15 g, 川芎 15 g, 海藻 15 g, 泽兰 20 g, 泽泻 30 g, 盐车前子 15 g, 地龙 15 g, 醋莪术 15 g, 瞿麦 30 g。13 付中药颗粒, 1 日 1 付, 分两次温开水冲服。嘱其非布司他片减至 20 mg qd。

按语: 此方为降酸方加生牡蛎、莲须, 现患者尿蛋白、尿潜血消失, 尿频、尿中有泡沫的症状也消失, 无特殊不适, 但通过大便偏稀、舌红苔黄腻、脉弦细及尿酸超过正常值可以看出患者仍有脾肾亏虚, 湿浊瘀阻。王老运用肉桂、淫羊藿为君药, 肉桂辛、甘、大热, 《药性赋》曰: “气厚则发热, 肉桂下行而补肾。”《本草求真》云: “直透肝肾血分, 大补命门相火。”用其温者, 温而不在补, 而是致力于振奋脾肾阳气。淫羊藿辛、甘、温, 《本草纲目》云: “性温不寒, 能益精气, 乃……命门药也。真阳不足者宜之。”《本草经疏》亦云“辛以润肾, 甘温益阳气”, “润则阴精充也”, 功专命门不足, 助阳柔润、缓和, 意在精足而气充; 臣以杜仲、牛膝、菟丝子补肾益精, 莲须、牡蛎益肾填精, 配合君药阴阳共济, 黄芪、苍术、防己、葛根升阳利水、祛风除湿, 协助君药益气健脾, 升清降浊; 粉萆薢、石菖蒲祛浊除湿, 丹参、当归、川芎活血化瘀、行气止痛, 海藻、泽兰、泽泻散结利水, 车前子、地龙、莪术、瞿麦通淋利湿, 同为使药, 水血并治搜剔伏邪, 促进尿酸排泄。诸药合用, 共奏“益肾祛浊, 化瘀利湿”之功。若患者曾有痛风可加土茯苓、夏枯草等搜剔散结药, 兼有高脂血症加决明子、生山楂等清肝化浊药, 兼有高血糖加玄参、生地等滋阴凉血药。

2022 年 5 月 1 日三诊: 复查肾功能: 尿酸 416 $\mu\text{mol/L}$; 尿干化学分析(-)。睡眠欠佳, 二便调, 舌红苔薄黄稍腻, 脉弦细。处方: 守 18/4 号方去莲须、牡蛎, 加炒酸枣仁 20 g, 13 付中药颗粒, 1 日 1 付, 分两次温开水冲服。

按语: 患者两次尿检阴性, 肾脏固摄之功已可, 故去莲须、牡蛎, 加炒酸枣仁宁心安神, 益水生津。

2022 年 5 月 15 日四诊: 复查肾功能: 尿酸 429 $\mu\text{mol/L}$; 尿干化学分析(-)。无明显症状, 睡眠可, 二便调, 舌淡红苔薄黄稍腻, 脉弦细。处方: 守 1/5 号方去酸枣仁, 13 付中药颗粒, 1 日 1 付, 分两次温开水冲服。

按语: 患者夜寐可, 故去炒酸枣仁。

2022 年 5 月 30 日五诊: 复查生化: 甘油三酯: 3.82 mmol/L, 尿酸 407 $\mu\text{mol/L}$; 尿干化学分析(-)。无明显症状, 睡眠可, 二便调, 舌淡红苔薄白稍腻, 脉弦。处方: 守 15/5 号方加乌药 10 g, 13 付中药颗粒, 1 日 1 付, 分两次温开水冲服。嘱其非布司他片减至 20 mg qod。

按语：患者脉象气血已足，舌象上看仍有脾虚内湿，故加乌药，乌药归脾、肾、膀胱、肺经，可助阳化气更利水，具有舒畅气机的功效。

2022年6月12日六诊：复查肾功能：尿酸 349 $\mu\text{mol/L}$ ；尿干化学分析(-)。无明显症状，睡眠可，二便调，舌淡红苔薄白稍腻，脉弦。处方：守 15/5 号方，13 付中药颗粒，1 日 1 付，分两次温开水冲服。三月后电话回访，患者病愈未复发。

4. 小结

正如《针灸甲乙经》卷一：“是故圣人不治已病治未病，论五脏相传所胜也。”所论，无症状高尿酸血症除基本的脾病外，还可传变兼连肾病、肝病等，因此王老在患者一诊尿蛋白、尿潜血消失之后，在降酸方中用肉桂、淫羊藿、黄芪、防己、苍术等脾肾共治，杜仲、牛膝、菟丝子等肝肾共补，海藻、泽兰、泽泻等不仅可降尿酸还可降血脂，并在诊治期间嘱咐患者“饮食有节，起居有常，不妄作劳”以防病情变化甚至病愈再发，这体现了王老“上工治未病”，“既病防传变”的精神。

王老认为本虚是尿酸排泄不足、血尿酸升高的基础，现今黄嘌呤氧化酶抑制剂已广泛用于高尿酸血症患者，其在无症状高尿酸血症患者中也存在滥用现象，其良好的降尿酸效果虽然可避免尿酸升高对身体的损害，但加重了身体对黄嘌呤的代谢负担，谓之本虚未补，邪气未除，长期如此导致脏器损伤。患者长期服用非布司他影响其对血尿酸的检测且有副作用，但临床上可见突然停药非布司他患者血尿酸短时猛烈升高甚至超过既往峰值，故王老分次逐量减服之以减低血尿酸剧烈升高的峰值，减轻对患者身体产生的冲击，预防可能的并发症。是否对无症状高尿酸血症患者治疗取决于降酸治疗是否对患者更有收益，中医药可从根本上对无症状高尿酸血症患者补虚祛邪，对无症状高尿酸血症的治疗具有独特优势。

基金项目

武汉市科技局应用基础前沿专项(2020020601012242); 国家中医药管理局第五批优秀中医临床人才培养项目(国中医药人教函[2022] 1 号); 王柏枝名老中医工作室(国中医药人教函[2022] 75 号)。

参考文献

- [1] 中华中医药学会风湿病分会. 痛风和高尿酸血症病证结合诊疗指南[J]. 中医杂志, 2021, 62(14): 1276-1288.
- [2] Li, Q., Li, X., Wang, J., et al. (2019) Diagnosis and Treatment for Hyperuricemia and Gout: A Systematic Review of Clinical Practice Guidelines and Consensus Statements. *BMJ Open*, 9, e26677. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2018-026677>
- [3] Sapankaw, T., Thadanipon, K., Ruenroengbun, N., et al. (2022) Efficacy and Safety of Urate-Lowering Agents in Asymptomatic Hyperuricemia: Systematic Review and Network Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *BMC Nephrology*, 23, Article No. 223. <https://doi.org/10.1186/s12882-022-02850-3>
- [4] Zhang, L., An, K., Mou, X., et al. (2022) Effect of Urate-Lowering Therapy on the Progression of Kidney Function in Patients with Asymptomatic Hyperuricemia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Frontiers in Pharmacology*, 12, Article ID: 795082. <https://doi.org/10.3389/fphar.2021.795082>
- [5] Yang, L., Wang, B., Ma, L., et al. (2022) Traditional Chinese Herbs and Natural Products in Hyperuricemia-Induced Chronic Kidney Disease. *Frontiers in Pharmacology*, 13, Article ID: 971032. <https://doi.org/10.3389/fphar.2022.971032>
- [6] Maiuolo, J., Oppedisano, F., Gratteri, S., et al. (2016) Regulation of Uric Acid Metabolism and Excretion. *International Journal of Cardiology*, 213, 8-14. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2015.08.109>
- [7] Narang, R.K. and Dalbeth, N. (2020) Pathophysiology of Gout. *Seminars in Nephrology*, 40, 550-563. <https://doi.org/10.1016/j.semnephrol.2020.12.001>
- [8] Xu, L., Shi, Y., Zhuang, S., et al. (2017) Recent Advances on Uric Acid Transporters. *Oncotarget*, 8, 100852-100862. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.20135>
- [9] Le, M.T., Shafiu, M., Mu, W., et al. (2008) SLC2A9—A Fructose Transporter Identified as a Novel Uric Acid Transporter. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 23, 2746-2749. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfn349>

- [10] Dehghan, A., Köttgen, A., Yang, Q., *et al.* (2008) Association of Three Genetic Loci with Uric Acid Concentration and Risk of Gout: A Genome-Wide Association Study. *The Lancet*, **372**, 1953-1961. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(08\)61343-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(08)61343-4)
- [11] Wang, H., Zhang, H., Sun, L., *et al.* (2018) Roles of Hyperuricemia in Metabolic Syndrome and Cardiac-Kidney-Vascular System Diseases. *The American Journal of Translational Research*, **10**, 2749-2763.
- [12] Komori, H., Yamada, K. and Tamai, I. (2018) Hyperuricemia Enhances Intracellular Urate Accumulation via Down-Regulation of Cell-Surface BCRP/ABCG2 Expression in Vascular Endothelial Cells. *Biochimica et Biophysica Acta—Biomembranes*, **1860**, 973-980. <https://doi.org/10.1016/j.bbamem.2018.01.006>
- [13] Mallat, S.G., Al, K.S., Tanios, B.Y., *et al.* (2016) Hyperuricemia, Hypertension, and Chronic Kidney Disease: An Emerging Association. *Current Hypertension Reports*, **18**, 74. <https://doi.org/10.1007/s11906-016-0684-z>
- [14] Su, H., Yang, C., Liang, D., *et al.* (2020) Research Advances in the Mechanisms of Hyperuricemia-Induced Renal Injury. *BioMed Research International*, **2020**, Article ID: 5817348. <https://doi.org/10.1155/2020/5817348>
- [15] Khanna, D., Fitzgerald, J.D., Khanna, P.P., *et al.* (2012) 2012 American College of Rheumatology Guidelines for Management of Gout. Part 1: Systematic Nonpharmacologic and Pharmacologic Therapeutic Approaches to Hyperuricemia. *Arthritis Care & Research (Hoboken)*, **64**, 1431-1446. <https://doi.org/10.1002/acr.21772>
- [16] Khanna, D., Khanna, P.P., Fitzgerald, J.D., *et al.* (2012) 2012 American College of Rheumatology Guidelines for Management of Gout. Part 2: Therapy and Antiinflammatory Prophylaxis of Acute Gouty Arthritis. *Arthritis Care & Research (Hoboken)*, **64**, 1447-1461. <https://doi.org/10.1002/acr.21773>
- [17] Becker, M.A., Kisicki, J., Khosravan, R., *et al.* (2004) Febuxostat (TMX-67), a Novel, Non-Purine, Selective Inhibitor of Xanthine Oxidase, Is Safe and Decreases Serum Urate in Healthy Volunteers. *Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids*, **23**, 1111-1116. <https://doi.org/10.1081/NCN-200027372>
- [18] Zennaro, C., Tonon, F., Zarattini, P., *et al.* (2017) The Renal Phenotype of Allopurinol-Treated HPRT-Deficient Mouse. *PLOS ONE*, **12**, e173512. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0173512>
- [19] Chen, C., Lü, J. and Yao, Q. (2016) Hyperuricemia-Related Diseases and Xanthine Oxidoreductase (XOR) Inhibitors: An Overview. *Medical Science Monitor*, **22**, 2501-2512. <https://doi.org/10.12659/MSM.899852>
- [20] White, W.B., Saag, K.G., Becker, M.A., *et al.* (2018) Cardiovascular Safety of Febuxostat or Allopurinol in Patients with Gout. *The New England Journal of Medicine*, **378**, 1200-1210. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1710895>
- [21] Jordan, A. and Gresser, U. (2018) Side Effects and Interactions of the Xanthine Oxidase Inhibitor Febuxostat. *Pharmaceuticals (Basel)*, **11**, 51. <https://doi.org/10.3390/ph11020051>
- [22] 倪青. 高尿酸血症和痛风病证结合诊疗指南(2021-01-20) [J]. 世界中医药, 2021, 16(2): 183-189.
- [23] Kimura, K., Hosoya, T., Uchida, S., *et al.* (2018) Febuxostat Therapy for Patients with Stage 3 CKD and Asymptomatic Hyperuricemia: A Randomized Trial. *American Journal of Kidney Diseases*, **72**, 798-810. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2018.06.028>
- [24] Kim, A., Kim, Y., Kim, G., *et al.* (2020) Comparison of Persistence Rates between Allopurinol and Febuxostat as First-Line Urate-Lowering Therapy in Patients with Gout: An 8-Year Retrospective Cohort Study. *Clinical Rheumatology*, **39**, 3769-3776. <https://doi.org/10.1007/s10067-020-05161-w>