第 48 卷第 12 期
2020 年 12 月

硅 酸 盐 学 报
JOURNAL OF THE CHINESE CERAMIC SOCIETY

Vol. 48，No. 12
December，2020

http://www.gxyb.cbpt.cnki.net

DOI：10.14062/j.issn.0454-5648.20200346

综 合 评 述

尿酸钠晶体的研究进展

田 甜，李泽芬，徐家跃

(上海应用技术大学材料科学与工程学院，晶体生长研究所，上海 201418)

摘 要：目前国内对于痛风的治疗研究仍集中在医药领域，主要通过药物治疗和针灸治疗缓解患者的疼痛，对尿酸钠结晶机理研究关注较少。从原理上进行分析，痛风是尿酸钠溶质在体液循环中达到过饱和时的结晶表现。从材料学的角度出发，阐述了尿酸钠晶体的结构、形貌、体外制备方法和抑制手段等方面的研究进展，并提出了未来可进一步开展研究的方向。

关键词：痛风；尿酸钠晶体；晶体生长；抑制机理
中图分类号：O782　　**文献标志码**：A　　**文章编号**：0454–5648(2020)12–1944–09
网络出版时间：2020–10–13

Research Progress of Monosodium Urate Monohydrate Crystals

TIAN Tian, *LI Zefen*, *XU Jiayue*
(Institute of Crystal Growth, School of Materials Science and Engineering, Shanghai Institute of Technology, Shanghai 201418, China)

Abstract: Gout is a term given to the disorder of uric acid metabolism, which results from the deposition of crystals of monosodium urate monohydrate in various connective tissues. Recent domestic researches on the treatment of gout still focus on the development and application of medicine, mainly through drug treatment and acupuncture to relieve the pain of patients. However, less attention is paid to the mechanism of monosodium urate monohydrate crystallization. In principle, gout is the crystallization of monosodium urate solute when it reaches supersaturation in the body fluid circulation. This review, from the perspective of materials, represented recent research work on the structure, morphology, in vitro preparation method and inhibition method of monosodium urate monohydrate crystals, and put forward the direction of further research in the future.

Keywords: gout; monosodium urate monohydrate crystals; crystal growth; inhibition mechanism

随着生活水平的提高，人们的饮食越来越丰富，蛋白质、糖、脂肪等摄入量明显增多，痛风被认为是“富贵病”之一，在世界各地的流行率不断攀升。据统计，全球痛风的总发病率为 0.06‰~2.68‰[1]，与年龄的增长呈现正相关，且呈现低龄化趋势。尤其在我国已成为仅次于糖尿病的第 2 大代谢类疾病，是不可忽视的健康警示。根据《2017 年中国痛风现状报告白皮书》显示，我国高尿酸血症患者人数已达 1.7 亿，其中痛风患者超过 8 000 万人，而且正以每年 9.7%的年增长率迅速增加，预计 2020 年痛风患者人数将达到 1 亿。该病具有多并发症、病程长、发作剧烈、多发于男性等特点，给患者带来极大痛楚，成为现代医学的研究热点之一[2–9]。

痛风通常被定义为体内尿酸代谢紊乱导致关节沉积尿酸盐的一种关节病，会引起突发性发作而产生剧烈疼痛，这是因尿酸盐结晶造成，即当人体血液中过饱和尿酸(饱和浓度约 404 μmol/L)循环时，尿酸离子与钠离子、水结合，形成含 1 个结晶水的尿酸单钠(monosodium urate monohydrate，MSUM)晶体析出，沉积于关节及其周围关节囊、滑囊、软骨中，引发对关节处的堵塞和侵蚀，进而造成关节水肿和炎症。此外，随着 MSUM 晶体的不断析出，经

收稿日期：2020–05–18。　修订日期：2020–06–24。
基金项目：国家自然科学基金(51972208)资助。
第一作者：田 甜(1985—)，男，博士，副教授。
通信作者：徐家跃(1965—)，男，博士，教授。

Received date: 2020–05–18.　**Revised date:** 2020–06–24.
First author: TIAN tian (1985–), male, Ph.D., associate Professor.
E-mail: tiant@sit.edu.cn
Correspondent author: XU jiayue (1965–), male, Ph.D., Professor.
E-mail: xujiayue@sit.edu.cn

过长时间的日积月累，会出现大小不一、不同形状的“痛风石”，小的如芝麻，大的如乒乓球，严重影响患者的行动、仪态等方面，严重时需要用外科手术切除[10–14]。

目前，国内外对痛风的研究主要是集中在医学领域[15–27]，并形成了相应的药物治疗和非药物治疗方法，比如秋水仙碱、非甾体抗炎药(NSAIDs)和糖皮质激素等药物用来治疗急性期痛风的药物治疗[28–31]，中医的针刺疗法[32–39]通过针刺相应的穴位缓解患者疼痛，降低尿血酸等。实际上，MSUM 晶体的结晶与溶液法制备晶体材料遵循同一原理(即溶质在溶剂中达到过饱和时析出结晶)，“痛风石”则是析出的晶体不断长大而形成。近年来，国际上越来越多从晶体学角度探讨痛风的成因[40–43]，为治疗痛风提供了新的思路。

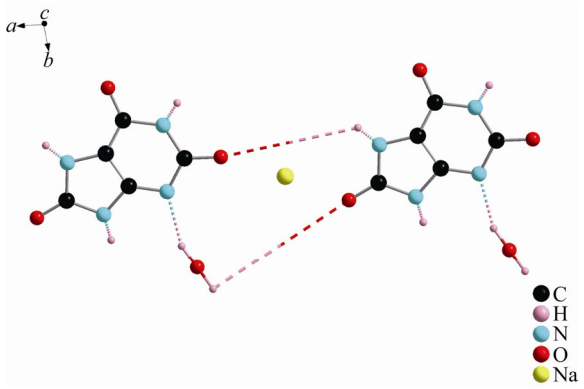
从晶体学角度出发，介绍了尿酸钠晶体的研究进展，特别是模拟生理环境下的尿酸钠结晶机理，对尿酸钠晶体制备和抑制方法的改进提出了一些看法。

1　尿酸钠晶体的制备

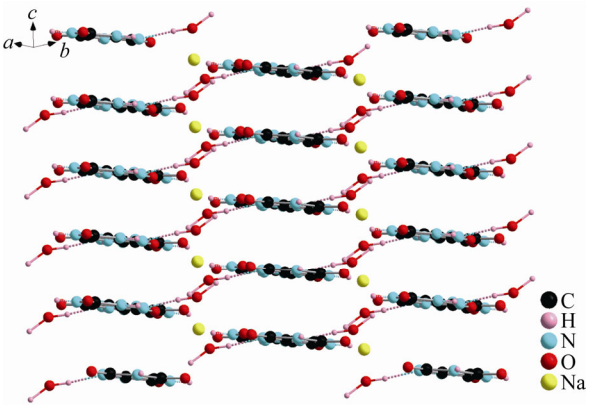
尿酸是嘌呤代谢的最终产物，其化学式是 $C_5H_4N_4O_3$，尿酸离子与钠离子、水结合，形成含 1 个结晶水的尿酸单钠晶体析出，一水合尿酸钠在 1 mol 的氢氧化钠溶液中的溶解度为 25 mg/mL，尿酸钠晶体在光学显微镜下是一种针状结晶，如图 1 所示，晶体结构的特点是尿酸盐分子的堆叠面被包含钠离子和水分子链的通道分隔开，由于堆叠薄片内部的强相互作用，晶体在堆叠方向明显拉长，尺寸为几十微米，从而使晶体具有针状外观[44]。Mandel 等用 Patterson 技术对 MSUM 结构进行了解析，发现尿酸盐阴离子在大约 3 个对称中心处由氢键连结在一起，形成几乎平行于(011)的平面，钠离子配位会引起嘌呤环从(011)平面倾斜 7.7°，这也可能是尿酸盐离子在 0.328 nm 处紧密堆积的部分原因[45]。

1.1　单凝胶扩散法

凝胶介质具有化学惰性，其黏性性质、温度和 pH 值与人体生理条件相似，是研究晶体沉积的理想介质。2009 年，Parekh 等尝试用单凝胶扩散生长技术在体外生长 MSUM 晶体，以直径 25 mm，长度 150 mm 的玻璃试管为生长装置，加入等量的比重为 1.05 偏硅酸钠和 0.2 mol 氢氧化钠溶液混合，再经乙酸酸化使得溶液 pH 值在 4.5~5.0 之间，最后等体积倒入不同的试管中使溶液变成凝胶，再将 0.07 mol 尿酸溶液轻倒在凝胶上面，从而生长出高质量的针状晶体，如图 2 所示。用 XRD、FTIR 和热重对样品进行了表征，验证了 MSUM 晶体的形成[40]。



(a) MSUM molecular



(b) MSUM crystal

图 1　MSUM 分子结构图及晶体结构模型

Fig. 1　Structure of an MSUM molecular and MSUM crystal



图 2　单凝胶扩散法生长的 MSUM 晶体[40]

Fig. 2　MSUM crystals grown by single diffusion gel growth technique[40]

2017 年，Ahmed 等同样利用单凝胶扩散技术在(25±2) ℃生长 MSUM 晶体，与 Parekh 的实验不同

的是他们采用的偏硅酸钠的比重为 1.06，最后调控的溶液 pH 值在 5.18~5.21 之间。在晶体生长的第 7、14、21、28 d 和 40 d 分别对晶体样品的生长状况进行观察检测，每次随机取 5 个样品，记录平均值，并利用 T 检验法对样品间的显著性差异进行评估(见表 1)。在第 14 d 观察到了针状、羽毛状、树状、蘑菇状以及哑铃状等多种形状的晶体，利用扫描电子显微镜进一步观察 40 d 后的晶体，发现晶体为品质优良的球形晶体，纤维呈柱状伸出，同时采集了该晶体的 EDS 光谱和红外光谱，并与标准品进行比对，证实了该球晶是 MSUM 晶体。还分析了球晶的形成机理，即在 MSUM 晶体中，尿酸盐分子通过堆叠而产生晶体的纵轴，尿酸盐晶体的核在达到临界尺寸后变得稳定，晶体沿纵轴生长更快，形成圆柱状的纤维状纤维，这些纤维分支形成空间填充图案，然后形成球晶[46]。该研究首次提供 MSUM 结晶不同阶段的形貌、质量等，遗憾的是没有记录各个阶段的生长数据，缺少对晶体生长动力学研究。

表 1 MSUM 晶体的生长模式[46]

Table 1 Growth patterns of MSUM crystals[46]

Growth period/d	Mass of harvested crystals/mg	Crystal morphology with order of crystal density
07	12.54±0.01*	Needles；incomplete spherulite.
14	33.30±0.05*	Needles, complete spherulite and their aggregates; crystal sheaves and their Aggregates; densely branched spherulites and their aggregates; mushroom shape spherulite; spherulite with arboresque growth; dumbbell shape arboresque spherulite, plumose and hexagonal prismatic crystal.
21	47.00±0.00*	Complete spherulite and their aggregates; dumbbell shape spherulites; mushroom shape spherulites.
28	59.50±0.25	Complete spherulite and their aggregates; in complete spherulites.
40	61.00±0.02*	Complete spherulite and their aggregates.

1.2 湿化学沉淀法

湿化学沉淀法是在溶液中通过化学反应合成沉淀。生成 MSUM 的反应如下：$NaOH+C_5H_4N_4O_3 \rightarrow NaHC_5H_2N_4O_3{\cdot}H_2O$

2016 年，Tank 等采用湿化学沉淀法合成了纳米级 MSUM 晶体，将 0.2 mol NaOH 溶液充分搅拌并加热至 70 ℃后添加足够量的尿酸，制成尿酸悬浮液，将该溶液在恒温下搅拌 4 h，最后在底部出现了晶体颗粒，过滤后将其回收。对制得的晶体进行 XRD、TEM、FTIR 等表征手段分析形貌，结果显示，制备的 MSUM 晶体为三斜晶系，平均晶粒尺寸为 40 nm，并发现纳米晶与体块晶体在 Fourier 红外光谱、热重等结果中存在一些差异，纳米晶在 260 ℃开始脱水，而块状晶在 170 ℃已经开始脱水。推测纳米粒子的脱水温度高可能是由于其拥有更高的表面能和更大的表面积，使得水分子键更牢固[41]。2019 年，Molloy 等采用 Tank 等同样方法制备了 MSUM 晶体，并通过粉末 X 射线衍射对晶体进行初始表征，如图 3 所示。MSUM 的晶格常数 a=1.088 8 nm，b=0.953 4 nm，c=0.356 7 nm，α=95.061°，β=99.471°，γ=97.171°，空间群 $P\bar{1}$，属于三斜晶系。

图 4 为该晶体 SEM 照片。由图 4 可见，晶体呈针状形态，较大晶体直径达 1 μm，长度 20 μm。TEM 分析表明，尿酸根阴离子和钠离子沿着(001)堆积，这也解释了为什么 XRD 谱上(001)峰的强度比其余的都强。而在(011)平面中尿酸根阴离子通过氢键弱连接，在 c 轴上通过 Na^+强连接，因此研究者提出通过破坏氢键来抑制尿酸钠结晶，比破坏 H–Na^+键形成更加有效[42]。Tank 等和 Molloy 等在与人体体液 pH 相近的环境下，用相同的方法制备出 MSUM，发现干燥温度的变化也会导致由纳米晶向微晶转变，这也带来表征结果上的差异，也就意味着体外制备晶体受环境的影响较大。

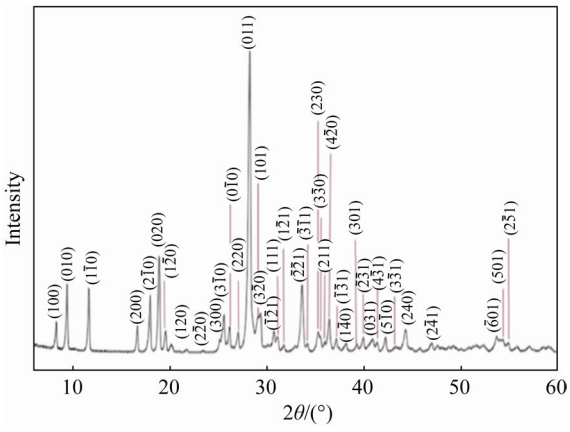
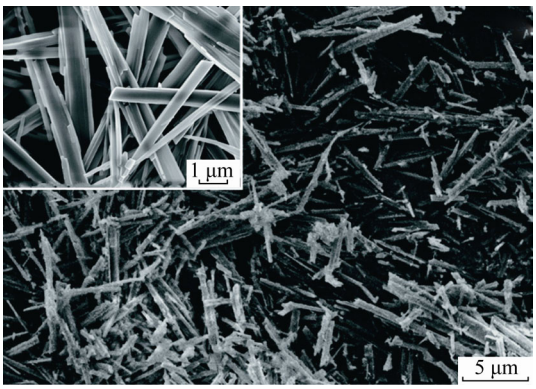


图 3 MSUM 晶体的 X 射线衍射谱[42]

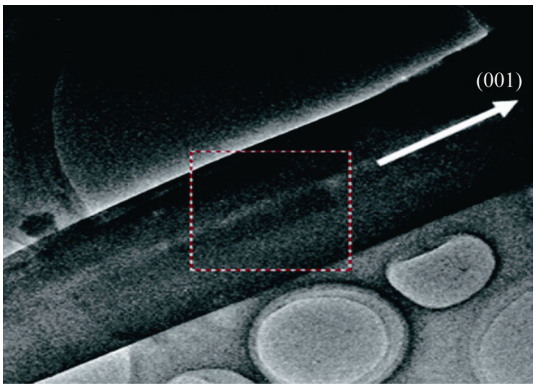
Fig. 3 Powder XRD pattern of MSUM crystal[42]

人体的体液环境十分复杂，除了 pH 和温度以外，体液中的各种离子组分对 MSUM 结晶的影响也应该被考虑在内。2016 年，Chih 等在模拟体液的环境下制备了 MSUM，发现在 37 ℃、不同的 Na^+浓度

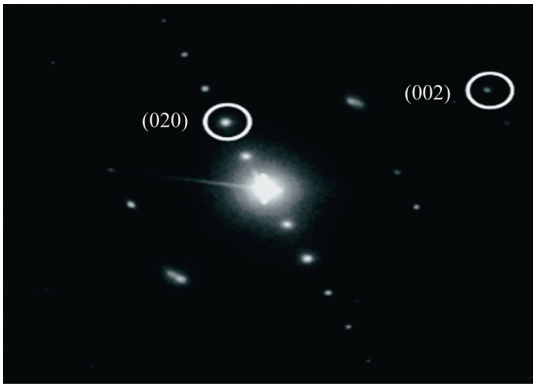
下可制备出不同形态的 MSUM 结晶，如图 5 所示。这些不同的形态之间是相互关联的，首先形成“沙滩球”结构，在足够的时间下最终转变为针状晶体，因此认为痛风发病机制可能与 MSUM 由“沙滩球”转变为针状有关。实验进一步探讨了关节滑液成分对于 MSUM 晶体生长的影响，结果表明单个滑液成分透明质酸对 MSUM 的生长没有影响，但是透明质酸和滑液中的阳离子(Na^+, K^+, Ca^{2+})间的相互作用会导致结晶产率的下降，随着阳离子类型的增多，



(a) SEM image



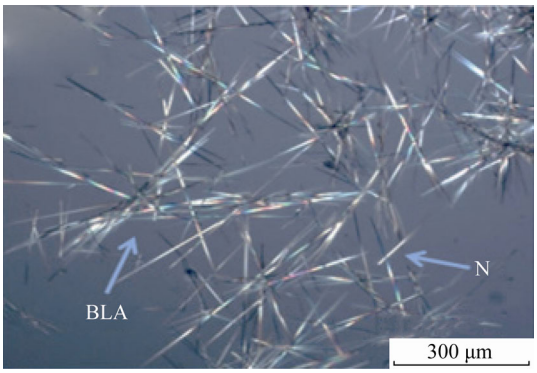
(b) TEM image



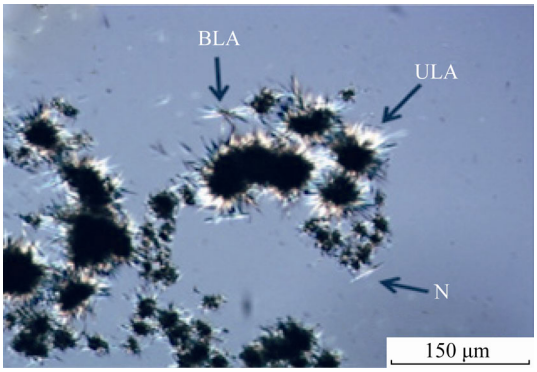
(c) SAED image

图 4　MSUM 晶体的 SEM 和 TEM 照片及 SAED 图像[42]

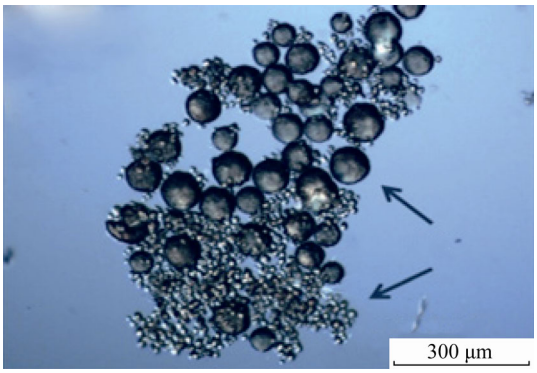
Fig. 4　SEM, TEM and SAED images of MSUM crystals[42]



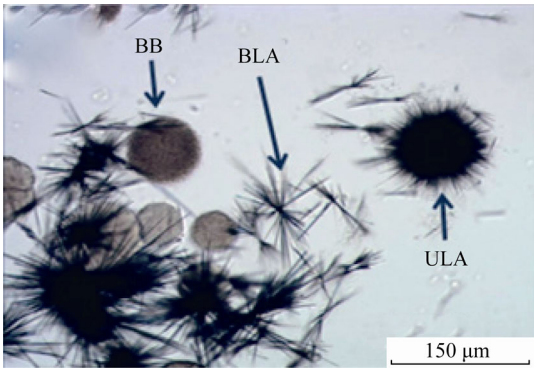
(a) In 100 mmol/L Na^+ ions for 2 d



(b) In 600 mmol/L Na^+ ions for 2 d



(c) In 1 500 mmol/L Na^+ ions for 2 d



(d) In 1 500 mmol/L Na^+ ions after two months

N—Needle; BLA—Bow-like aggregate; ULA—Urchin-like aggregate; BB—Beachball.

图 5　不同生长条件下 MSUM 晶体的 POM 图像[47]

Fig. 5　POM images of MSUM crystals grown under different growth conditions[47]

MSUM 晶体数量出现明显的减少，与仅有透明质酸和 Na^+的人体模拟体液 SBF(Simulated Body Fluid)相比，在透明质酸和 Na^+, K^+, Ca^{2+}离子共存下的 SBF 的 MSUM 晶体产率低至少 6 倍。实验还发现 pH 值的变化会对 MSUM 形态的转变造成影响，他们对痛风形成做出了假设：局部 pH 值下降促成尿酸二水合物(UAD)的形成，pH 值恢复后 UAD 的溶解使局部尿酸盐浓度升高，促进了 MSUM 的结晶，即 UAD 转变为 MSUM，并且 UAD 的溶解还可以增加过饱和度，促进“沙滩球”结构的生成。在体内白细胞的作用下，MSUM 会诱发局部炎症，再次降低局部的 pH 值，从而造成一种恶性循环[47]。这项研究对于人体痛风石的形成机制做了较为合理的假设和实验验证，为进一步研究 MSUM 晶体生长机制提供了新的方向。值得讨论的是，实验的温度设定在 37 ℃，而人体中较为常见的沉积 MSUM 晶体的关节处，体液的温度要比 37 ℃低，模拟人体环境生长应该选用哪一个温度条件还需要进一步实验研究。

除了探讨滑液成分对 MSUM 结晶的影响，对于 MSUM 的病理结晶过程也值得我们研究。2020 年，Li 等在模拟关节液环境下研究了 MSUM 的病理结晶过程，如图 6 所示，由图 6 可见，其病理学结晶过程包括 3 个步骤：尿酸钠单分子团聚形成非晶态的类纤维状亚基，这些亚基再聚结形成非晶态的团聚体，最后通过非晶态团聚体相变形成丝状 MSUM 晶体，从而使团聚物破碎。这些丝状的 MSUM 晶体实际上是由许多针状亚基组成， FTIR 和 Raman 表征发现，针状亚基的结构与非晶态团聚物中的纳米级类纤维亚基结构非常相似，只是非晶形式含有更多的水[48]。

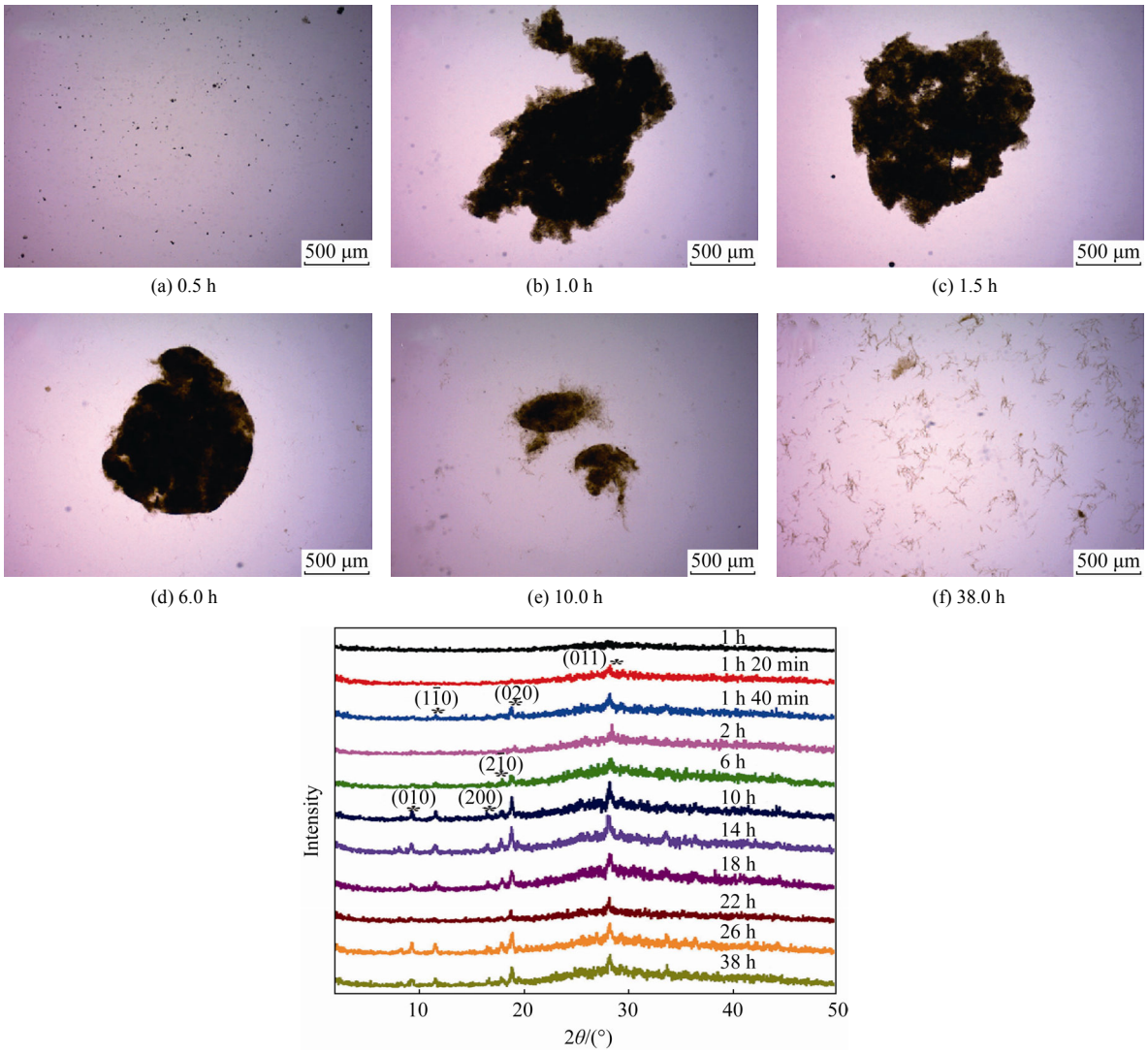


图 6 过饱和溶液中不同时间下的 MSUM 结晶光学图像和 PXRD 曲线[48]

Fig. 6 Optical images and PXRD patterns of MSUM crystals in a supersaturated solution over time[48]

目前的 MSUM 晶体制备研究大多都在体外进行，表 2 对于现有的两种晶体生长方法进行了比较。而对于人工制备的 MSUM 晶体与实际人体体液中析出的晶体是否一致或接近程度在现有的研究中都缺乏比较和讨论。人体的体液是非常复杂的，不仅包括 pH、温度、流动性等方面，而且其中含有多种离子，比如 Na, K, Ca, Mg, Cl 等，这些因素都会影响人体中的组织成分、各种代谢产物等。生物医用材料的诸多研究都是在模拟体液环境下开展的，最典型的当属羟基磷灰石在 SBF 模拟体液中开展的一系列研究，这些研究结果证明了随着模拟体液与实际人体体液越接近，则制备出的羟基磷灰石的成分、形貌和结构与实际人体骨骼才会越趋近一致。同样，有理由相信在越接近人体体液的环境下获得的 MSUM 晶体，在成分、形貌和结构上与实际人体中析出的 MSUM 晶体越接近[48, 53]。因此，在尽可能接近人体体液的环境下研究 MSUM 结晶及其晶体生长机制对于后续研究应用于人体内 MSUM 晶体生长抑制和分解至关重要。

表 2　MSUM 晶体的生长方法比较

Table 2　Comparison of growth methods for MSUM crystals

Growth method	Growth principle	Characteristics of the method
Single diffusion gel technique	Using the gel as a medium, crystal growth is carried out by diffusion and reaction of the reactants in the gel.	Crystal growth device is simple, and the crystals grown have fewer thermal defects and high crystal integrity. Microporous structure of the gel inhibits crystal nucleation and controls the nucleation rate, making it suitable for growing crystals with low solubility, or crystals that are temperature sensitive. Sensitive crystals.
Wet chemical method	Crystal growth occurs in solution by chemical precipitation reactions.	Growth method is simple and the growth conditions are easy to adjust, but the nucleus and crystal growth rate is difficult to control.

2　晶体生长的抑制方法

目前治疗痛风的核心理念都是通过降低体内尿血酸水平，使尿酸钠的析出得到抑制。除了手术以外，临床的治疗手段还无法有效地在体内破坏和分解尿酸钠晶体，但近年来的研究成果提供了潜在的途径。

在药物治疗方面，Parekh 等发现了几种草本提取物，并进行对照实验，在生长 MSUM 晶体时分别加入不同的草本提取物，其中有 2 个对照组的晶体在 15 d 后完全溶解和出现显著变化[40]，证明其对 MSUM 晶体生长的有效抑制，也为新药剂的开发提供了可能。

现有的体外研究主要分为 2 个方向：一是通过破坏晶体结构，使得 MSUM 晶体分解后更容易排出体外；二是通过抑制 MSUM 晶体的成核来达到抑制晶体生长和沉积。

2019 年，Molloy 等在体外成功制备 MSUM 晶体，在对晶体结构进行详细解析后，认为破坏氢键是消除 MSUM 结晶更为有效的方法。实验结果发现，MSUM 晶体在 pH=6~8 时溶解度最低，只能显著溶解在 pH=13 以上的溶液中，但是这样的酸碱环境在人体内无法达到，不能应用到实际治疗中。因此，他们采取超声处理对 MSUM 的晶体结构进行破坏，将样品放置在 pH 7.4 的缓冲溶液中超声 15 分钟之后，溶液中出现了凝胶状的沉淀物，将超声处理时间延长到 45~105 min，取出样品对其进行 XRD、SEM、SAED 和 EDX 分析。结果显示超声处理能够破坏氢键，使得大部分的 MSUM 晶体变成非晶相，但还有部分晶体被包埋在非晶相中。随着超声时间的增加，MSUM 晶体的衍射强度峰值进一步降低，针状晶体的直径也在减小，纯非晶成分进行 EDX 显微分析发现其含有大量的 C、N、O 和 Na 元素，证明了这些非晶成分实际上是聚合的 MSUM 分子。被这些聚合物分子包裹的 MSUM 晶体难以被超声进一步分解，但同时这些聚合物分子可以提高 MSUM 晶体的溶解度[42]。所以找到最合适的超声条件可能会存在最大效率分解晶体的情况，这项研究为物理疗法提供了未来的发展方向，即将 MSUM 晶体变成聚合物后再进行溶解，排出体外。

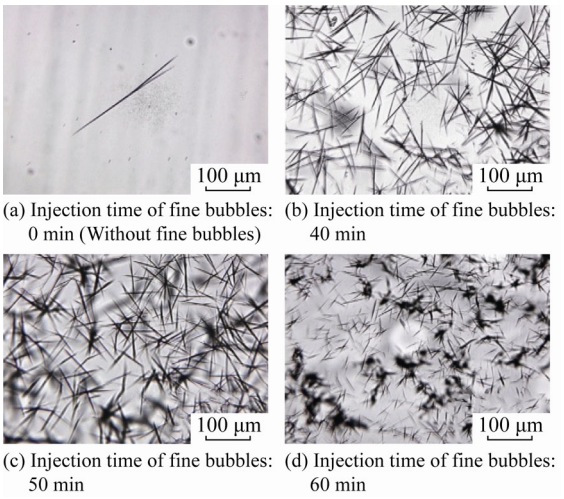
Ozono 等在研究痛风模型中尿酸钠结晶的形状和生长行为时发现，搅拌可以增强针状 MSUM 的聚集，使得沉积的速率变快。对 MSUM 的过饱和溶液进行 DLS 和紫外吸收检测发现，尿酸盐浓度对于 MSUM 晶体的生长速率几乎没有影响，但却影响晶

体成核，尿酸盐浓度越高，沉积的 MSUM 晶体数量越多[54]，这也从材料学角度证明了控制人体尿血酸浓度对于治疗痛风的重要性。

近期Matsumoto等提出了通过注入N_2细小气泡技术控制 MSUM 晶体的成核和生长。他们在模拟关节滑液环境下生长 MSUM 晶体，在滑液中注入含有N_2的细小气泡，具有表面电位的细小气泡可以在液相中长时间停留，使周围的局部区域作为新的结晶场。实验发现，Na^+在气泡表面区域的累积引起的局部过饱和，导致成核的诱导期减少，由于有效核数的增加和消耗量的减少，N_2细小气泡注入时间的增加和体积密度的变化将抑制晶体生长。从图 7a~图 7e 可以发现，随着细气泡注入时间的增加，MSUM 晶体尺寸明显变小，并且气液界面的存在抑制了晶粒的团聚。如图 7f 所示，随着细气泡体积密度的增加，微小的气液界面附近产生了许多具有较高过饱和度的局部区域，有助于晶核优先发展，有效核数的增加和生长过饱和消耗的减少使得 MSUM 的晶体生长速率降低。因此说明了细气泡注入时间和密度的变化对控制 MSUM 的成核和晶体生长是有效的[55]。

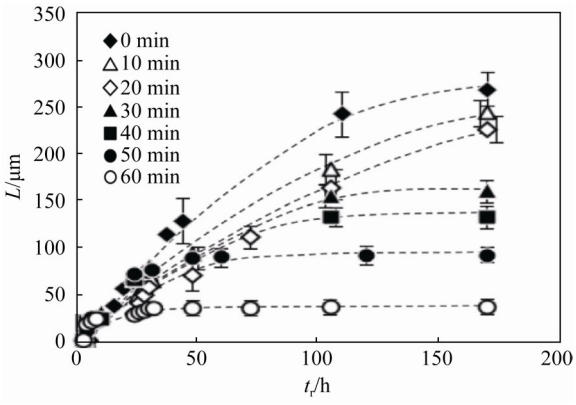
3 结论

尿酸钠结晶的沉积是引起痛风的主要原因，如何有效抑制 MSUM 晶体的生长和沉积是治疗痛风的关键。从晶体学角度对其开展研究的相关成果为治疗痛风开辟了新的思路，比如在模拟体液中生长尿酸钠晶体，使生长的晶体成分和组成更接近人体内的痛风石，再在模拟体液中研究使晶体分解和抑制生长的方法；利用超声震动物理方法，使晶体分解成更小的碎块，有助于更快排除体外等。但是这些研究对于模拟人体环境都还有精进的空间，比如关节滑液成分、模拟温度选取、模拟体液的流动等方面，并且现有体外制备出的 MUSM 晶体都尚未与人体中实际析出的晶体进行比对，究竟相似度能达到何种水平也需要进一步探究。目前研究的MSUM结晶质量都不高，如果能够生长出完整的 MSUM 晶体，并对其物理、化学性能开展系统研究，将有助于深入了解痛风机理。因此，希望能够在模拟生理环境下开展晶体生长研究，观察其生长状态和过程，研究晶体生长动力学，形成晶体生长的规律，进而找出有效抑制的方法，同时积极尝试更多类似超声波法等物理抑制方法，为治疗痛风提供新的解决方案。

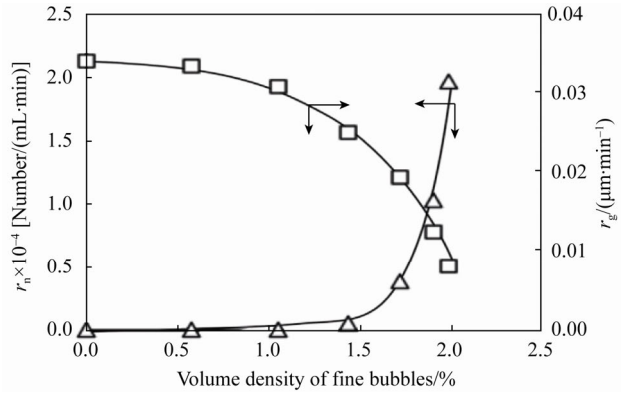


(a) Injection time of fine bubbles: 0 min (Without fine bubbles)
(b) Injection time of fine bubbles: 40 min
(c) Injection time of fine bubbles: 50 min
(d) Injection time of fine bubbles: 60 min

(a) MSUM crystals obtained from simulated synovial fluid at various injection times of N_2 fine bubbles



(e) Temporal changes in average size of MSUM crystals obtained from simulated synovial fluid at various injection times of N_2 fine bubbles



(f) Relationship between volume density of N_2 fine bubbles and nucleation rate or growth rate of MSUM crystals

图 7 在模拟滑液中 N_2 细小气泡的注入时间、体积密度与 MSUM 晶体形态关系曲线[55]

Fig. 7 Relationship between injection time, volume density and morphology of MSUM crystals from simulated synovial fluid[55]

参考文献:

[1] WIJNANDS J M A, VIECHTBAUER W, THEVISSEN K, et al.

Determinants of the prevalence of gout in the general population: a systematic review and meta-regression[J]. Eur J Epidemiolo, 2015, 30(1): 19–33.

[2] CRONSTEIN B N, SUNKUREDDI P. Mechanistic aspects of inflammation and clinical management of inflammation in acute gouty arthritis[J]. J Clin Rheumatol, 2013, 19(1): 19–29.

[3] 舒建龙, 李凤珍, 覃裕旺. 痛风病理及临床中西医治疗的研究进展[J]. 中国实验方剂学杂志, 2020, 26(2): 218–227.
SHU Jianlong, LI Fengzhen, QIN Yuwang. Chin J Exp Tradit Med Formulae (in Chinese), 2020, 26(2): 218–227.

[4] TIN A, MARTEN J, HALPERIN KUHNS V L, et al. Target genes, variants, tissues and transcriptional pathways influencing human serum urate levels[J]. Nat Genetics, 2019, 51(10): 1459–1474.

[5] 丁原全, 马乾章, 刘鹏. 痛风的中医药治疗现状及展望[J]. 中国疗养医学, 2020, 29(3): 234–236.
DING Yuanquan, MA Qianzhang, LIU Peng. Chin J Convalescent Med (in Chinese), 2020, 29(3): 234–236.

[6] WU M, TIAN Y, WANG Q, et al. Gout: a disease involved with complicated immunoinflammatory responses: a narrative review[J]. Clin Rheumatol, 2020.

[7] ROUSSEAU L-S, PARÉ G, LACHHAB A, et al. S100A9 potentiates the activation of neutrophils by the etiological agent of gout, monosodium urate crystals[J]. J Leukocyte Biol, 2017, 102(3): 805–813.

[8] PASCUAL E, ANDRÉS M, VELA P. Gout treatment: should we aim for rapid crystal dissolution?[J]. Ann Rheum Dis, 2013, 72(5): 635–637.

[9] LANDIS R C, YAGNIK D R, FLOREY O, et al. Safe disposal of inflammatory monosodium urate monohydrate crystals by differentiated macrophages[J]. Arthritis Rheum, 2002, 46(11): 3026–3033.

[10] 李志军. 痛风及高尿酸血症的诊断与治疗[J]. 中华全科医学, 2020, 18(1): 5–6.
LI Zhijun. Chin Gen Med (in Chinese), 2020, 18(1): 5–6.

[11] 王昱, 张卓莉. 痛风难治的原因和治疗现状[J]. 中国医学前沿杂志(电子版), 2014, 6(10): 11–15.
WANG Yu, ZHANG Zhuoli. Chin J Med Front: Electr Ed, 2014, 6(10): 11–15.

[12] 曹波, 唐庆昆, 李海歌, 等. 痛风尿酸盐结晶在膝关节分布特征的观察与分析: 一项基于双源 CT 双能量成像的初步研究[J]. 临床放射学杂志, 2019, 38(12): 2396–2401.
CAO Bo, TANG Qingkun, LI Haige, et al. J Clin Radiol (in Chinese), 2019, 38(12): 2396–2401.

[13] RASHID N, LEVY G D, WU Y L, et al. Patient and clinical characteristics associated with gout flares in an integrated healthcare system[J]. Rheumatol Int, 2015, 35(11): 1799–1807.

[14] BURSILL D, TAYLOR W J, TERKELTAUB R, et al. Gout, hyperuricemia and crystal-associated disease network (G-CAN) consensus statement regarding labels and definitions for disease elements in gout[J]. Ann Rheum Dis, 2019, 78(11): 1592–1600.

[15] 谢敏, 范晓利, 赵一璟, 等. TRAF-6、IRAK-1 和 NALP3 炎症因子失调在痛风性关节炎患者体内的作用研究[J]. 海南医学院学报, 2020, 26(12): 925–931+937.
XIE Min, FAN Xiaoli, ZHAO Yijing, et al. J Hainan Med Univ (in Chinese), 2020, 26(12): 925–931+937.

[16] 蒋学斯, 曹明卓, 王晶, 等. 痛风性关节炎 CT 影像学表现与中医证型关系的研究[J]. 中国 CT 和 MRI 杂志, 2020, 18(7): 171–173.
JIANG Xuesi, CAO Mingzhuo, WANG Jing, et al. Chin J CT MRI (in Chinese), 2020, 18(7): 171–173.

[17] YANG G, LEE H E, MOON S, et al. Direct binding to NLRP3 pyrin domain as a novel strategy to prevent NLRP3-driven inflammation and gouty arthritis[J]. Arthritis Rheumatol, 2020, 72(7): 1192–1202.

[18] LIU Y, CHENG R, OU C, et al. Acetate: An alcohol metabolite as a growth promoter of pathological crystallization of gout[J]. Cryst Growth Des, 2020, 20(5): 2842–2846.

[19] TATSIY O, MAYER T Z, DE CARVALHO OLIVEIRA V, et al. Cytokine production and NET formation by monosodium urate-activated human neutrophils involves early and late events, and requires upstream TAK1 and Syk[J]. Front Immunol, 2019, 10: 2996.

[20] CHHANA A, POOL B, WEI Y, et al. Human cartilage homogenates influence the crystallization of monosodium urate and inflammatory response to monosodium urate crystals: a potential link between osteoarthritis and gout[J]. Arthritis Rheumatol, 2019, 71(12): 2090–2099.

[21] NAM J S, JAGGA S, SHARMA A R, et al. Anti-inflammatory effects of traditional mixed extract of medicinal herbs (MEMH) on monosodium urate crystal-induced gouty arthritis [J]. Chin J Nat Med, 2017, 15(8): 561–575.

[22] LEE C P, CHIANG S L, KO A M S, et al. ALPK1 phosphorylates myosin IIA modulating TNF-α trafficking in gout flares [J]. Sci Rep, 2016, 6(1): 25740.

[23] HOLZINGER D, NIPPE N, VOGL T, et al. Myeloid-related proteins 8 and 14 contribute to monosodium urate monohydrate crystal-induced inflammation in gout[J]. Arthritis Rheumatol, 2014, 66(5): 1327–1339.

[24] KANEKO K, IWAMOTO H, YASUDA M, et al. Proteomic analysis to examine the role of matrix proteins in a gouty tophus from a patient with recurrent gout [J]. Nucleos Nucleot Nucl, 2014, 33(4–6): 199–207.

[25] JANSSEN C A, OUDE VOSHAAR M A H, TEN KLOOSTER P M, et al. Prognostic factors associated with early gout flare recurrence in patients initiating urate-lowering therapy during an acute gout flare[J]. Clin Rheumatol, 2019, 38(8): 2233–2239.

[26] DISVELD I J M, FRANSEN J, RONGEN G A, et al. Crystal-proven gout and characteristic gout severity factors are associated with cardiovascular disease[J]. J Rheumatol, 2018, 45(6): 858–863.

[27] CHI X, ZHANG H, ZHANG S, et al. Chinese herbal medicine for gout: a review of the clinical evidence and pharmacological mechanisms[J]. Chin Med, 2020, 15(9): 1823–1832.

[28] TAKANO Y, HASE-AOKI K, HIDEKI H, et al. Selectivity of febuxostat, a novel non-purine inhibitor of xanthine oxidase/xanthine dehydrogenase[J]. Life Sci, 2005, 76(16): 1835–1847.

[29] 夏惠红. 浅析抗痛风药物[J]. 中国实用医药, 2015, 10(20): 279–280.
XIA Huihong. China Pract Med (in Chinese), 2015, 10(20): 279–280.

[30] 李丹, 张剑勇. 痛风现代流行病学及降尿酸药物研究进展[J]. 风湿病与关节炎, 2016, 5(4): 73–76.
LI Dan, ZHANG Jianyong. Rheum Arthritis (in Chinese), 2016, 5(4): 73–76.

[31] PASCART T, LANCRENON S, LANZ S, et al. GOSPEL 2-Colchicine for the treatment of gout flares in France – a GOSPEL survey subgroup analysis. Doses used in common practices regardless of renal impairment and age[J]. Jt Bone Spine, 2016, 83(6): 687–693.

[32] 孙忠人, 徐思禹, 尹洪娜, 等. 近 10 年针刺治疗痛风性关节炎研究进展[J]. 中国中医药信息杂志, 2020, 27(1): 133–136.
SUN Zhongren, XU Siyu, YIN Hongna, et al. China J Chin Med Inf (in Chinese), 2020, 27(1): 133–136.

[33] 郭艳波. 中医针灸治疗痛风性关节炎的临床治疗效果观察[J]. 中医临床研究, 2018, 10(35): 76–78.
GUO Yanbo. Clin J Chin Med (in Chinese), 2018, 10(35): 76–78.

[34] 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 Wei. Guide China Med (in Chinese), 2020, 18(15): 204–205.

[35] 苏昭元, 蔡达茂, 黄罡, 等. 委中刺络拔罐法结合非布司他对急性痛风性关节炎患者膝关节功能及血清 CRP、SUA 水平影响[J]. 中外医学研究, 2020, 18(12): 21–23.
SU Zhaoyuan, CAI Damao, HUANG Gang, et al. Chin Foreign Med Res (in Chinese), 2020, 18(12): 21–23.

[36] 何建平. 针灸治疗痛风性关节炎患者的临床效果及对血清炎性因子水平的影响[J]. 检验医学与临床, 2020, 17(1): 128–131.
HE Jianping. Lab Med Clinic (in Chinese), 2020, 17(1): 128–131.

[37] 沙高峰. 针灸治疗急性痛风性关节炎的临床效果[J]. 临床合理用药杂志, 2019, 12(27): 104–105.
SHA Gaofeng. Chin J Clinic Ration Drug Use (in Chinese), 2019, 12(27): 104–105.

[38] 王红. 中医针灸治疗痛风性关节炎的临床效果观察[J]. 贵州医药, 2019, 43(8): 1311–1312.
WANG Hong. Guizhou Med J (in Chinese), 2019, 43(8): 1311–1312.

[39] 胡翌, 许延林, 钟淑芬, 等. 刺络放血联合温针灸治疗痛风性膝关节炎的效果及对患者膝关节疼痛的影响[J]. 中医临床研究, 2019, 11(21): 87–88+90.
HU Yi, XU Yanlin, ZHONG Shufen, et al. Clinic J Chin Med (in Chinese), 2019, 11(21): 87–88+90.

[40] PAREKH B B, VASANT S R, TANK K P, et al. In vitro growth and inhibition studies of monosodium urate monohydrate crystals by different herbal extracts[J]. Am J Infect Dis, 2009, 5(3): 225–230.

[41] TANK N S, RATHOD K. R, PAREKH B. B, et al. Synthesis and characterization of monosodium urate (MSUM) nano particles[C]// Shekhawat Manoj Singh ed. International Conference on Condensed Matter and Applied Physics (ICC 2015): Proceeding of International Conference on Condensed Matter and Applied Physics. Bikaner, India: American Institute of Physics, 2016: 020224(1–4).

[42] MOLLOY R G E, SUN W, CHEN J, et al. Structure and cleavage of monosodium urate monohydrate crystals[J]. Chem Commun, 2019, 55(15): 2178–2181.

[43] ODA M, HIRASAWA I, KOHORI F. Analysis of morphological changes in monosodium urate monohydrate crystals for gout treatment[J]. Chem Eng Technol, 2020, 43(6): 1087–1092.

[44] PASCUAL E, ADDADI L, ANDRÉS M, et al. Mechanisms of crystal formation in gout-a structural approach[J]. Nat Rev Rheumatol, 2015, 11(12): 725–730.

[45] MANDEL N S, MANDEL G S. Monosodium urate monohydrate, the gout culprit[J]. J Am Chem Soc, 1976, 98(8): 2319–2323.

[46] AHMED S, HASAN M M, MAHMOOD Z A. Growth patterns of monosodium urate monohydrate(gouty and urinary) crystals in gel: An in vitro study[J]. Pak J Pharm Sci, 2017, 30(6): 2101–2108.

[47] CHIH M H, LEE H L, LEE T. The culprit of gout: triggering factors and formation of monosodium urate monohydrate[J]. Cryst Eng Comm, 2016, 18(2): 290–297.

[48] LI M, LI S, TANG W, et al. Understanding the crystallization pathway of monosodium urate monohydrate in a biomimetic matrix[J]. Cryst Growth Des, 2020, 20(2): 804–812.

[49] OYANE A, KIM H M, FURUYA T, et al. Preparation and assessment of revised simulated body fluids[J]. J Biomed Mater Res Part A, 2003, 65(2): 188–195.

[50] GAMBLE J L. Chemical anatomy, physiology, and pathology of extracellular fluid. fifth edition[J]. Soil Sci, 1952, 74(5): 403.

[51] KIM H M, KISHIMOTO K, MIYAJI F, et al. Composition and structure of apatite formed on organic polymer in simulated body fluid with a high content of carbonate ion[J]. J Mater Sci Mater Med, 2000, 11(7): 421–426.

[52] 蔡银, 李平, 朱沛志. 在模拟体液中沉淀法制备碳酸根羟基磷灰石[J]. 硅酸盐学报, 2016, 44(1): 50–55.
CAI Yin, LI Ping, ZHU Peizhi. J Chin Ceram Soc, 2016, 44(1): 50–55.

[53] 刘敬肖, 史非, 周靖, 等. 模拟体液中仿生羟基磷灰石超细粉的制备及表征[J]. 硅酸盐学报, 2006, 34(3): 334–339.
LIU Jingxiao, SHI Fei, ZHOU Jing, et al. J Chin Ceram Soc, 2006, 34(3): 334–339.

[54] OZONO C, HIRASAWA I, KOHORI F. Shape change and growth behavior of monosodium urate monohydrate in a gout model[J]. Chem Eng Technol, 2017, 40(7): 1231–1234.

[55] MATSUMOTO M, WADA Y, OTSU R, et al. Controlling nucleation and crystal growth during reactive crystallization of monosodium urate monohydrate from simulated synovial fluid by N_2 fine bubble injection[J]. J Cryst Growth, 2020, 539: 125622–125627.