

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2022.01.029

白细胞介素 1 受体拮抗剂治疗痛风急性发作有效性及安全性的 Meta 分析*

赵尹瑜^{1,2}, 刘懿贤^{1,2}, 吴逢波^{1Δ}

(1. 四川大学华西医院临床药学部, 四川 成都 610041; 2. 四川大学华西药学院, 四川 成都 610041)

摘要:目的 评价白细胞介素 1(IL-1)受体拮抗剂治疗痛风急性发作的有效性与安全性。方法 通过计算机检索 Medline 和 Embase, 以及中国知网、万方、维普数据库中 IL-1 受体拮抗剂治疗痛风的随机对照试验(RCT), 检索时限均为自建库起至 2020 年 9 月。由 2 位评价员独立筛选文献、提取信息, 采用 Cochrane 系统评价员手册 5.1.0 推荐的偏倚风险评估工具评价纳入研究的偏倚风险, 采用 RevMan 5.4 软件进行 Meta 分析。结果 共纳入 10 项 RCT, 试验组药物包括阿那白滞素、利纳西普、卡那单抗。Meta 分析结果显示, 试验组(10, 25, 50, 90, 150 mg 卡那单抗)C 反应蛋白水平与对照组相比, 各亚组间差异均无统计学意义($P > 0.05$); 试验组(160 mg 利纳西普)痛风发作次数显著低于安慰剂组($P < 0.05$); 利纳西普联合吲哚美辛组的 Likert 五分量表和 11 点数字评分法评分与吲哚美辛单药治疗组比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$), 试验组和对照组所有不良反应发生率比较, 差异有统计学意义[$OR = 1.22, 95\%CI(1.02, 1.47), P = 0.03$]; 试验组和对照组头痛发生率比较, 差异无统计学意义[$OR = 1.31, 95\%CI(0.87, 1.98), P = 0.20$]; 试验组和对照组鼻咽炎发生率比较, 差异无统计学意义[$OR = 2.50, 95\%CI(0.96, 6.55), P = 0.06$]; 试验组和对照组上呼吸道感染发生率比较, 差异无统计学意义[$OR = 1.22, 95\%CI(0.70, 2.12), P = 0.48$]; 试验组和对照组注射部位反应发生率比较, 差异有统计学意义[$OR = 7.69, 95\%CI(3.23, 18.31), P < 0.0001$]; 试验组和对照组总感染发生率比较, 差异无统计学意义[$OR = 1.04, 95\%CI(0.61, 1.76), P = 0.90$]; 试验组腿部鳞状细胞癌和前列腺癌发生率分别为 0.62%(1/161)和 2.44%(1/41), 对照组上述不良事件发生率均为 0, 但认为其与治疗无关。结论 IL-1 受体拮抗剂治疗痛风急性发作疗效较好, 但受其不良反应及成本限制, 不推荐作为痛风的一线治疗药物。

关键词: 痛风; 急性发作; 白细胞介素 1 受体拮抗剂; 有效性; 安全性; Meta 分析

中图分类号: R969.4; R971⁺.1

文献标志码: A

文章编号: 1006-4931(2022)01-0110-07

Efficacy and Safety of Interleukin-1 Receptor Antagonist in the Treatment of Acute Gout Attack: A Meta-Analysis

ZHAO Yinyu^{1,2}, LIU Yixian^{1,2}, WU Fengbo¹

(1. Department of Clinical Pharmacy, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu, Sichuan, China 610041; 2. West China School of Pharmacy, Sichuan University, Chengdu, Sichuan, China 610041)

Abstract: Objective To evaluate the efficacy and safety of interleukin-1 (IL-1) receptor antagonist in the treatment of acute gout attack. **Methods** Databases including Medline, Embase, CNKI, WanFang, VIP were searched electronically to collect the randomized controlled trials (RCTs) of IL-1 receptor antagonists in the treatment of gout from inception to September 2020. Two reviewers independently screened literature, extracted data, and assessed the risk of bias of included studies by using the *Cochrane Handbook* (Version 5.1). The Meta-analysis was performed by using the RevMan 5.4 software. **Results** Ten RCTs were included. The drugs in the experimental group included anakinra, rilonacept and canakinumab. Meta-analysis results show that there was no significant difference in the level of C-reactive protein (CRP) in the experimental subgroups (10, 25, 50, 90, 150 mg of canakinumab) and the control group ($P > 0.05$), the times of gout attacks in the experimental groups (160 mg of rilonacept) were significantly fewer than that in the placebo group ($P < 0.05$). There was no significant difference in the scores of the Likert scale and 11-point digital scoring method between the rilonacept combined with the indometacin group and the indometacin monotherapy group ($P > 0.05$). The incidence of all adverse reactions in the experimental group was significantly different from that in the control group [$OR = 1.22, 95\%CI(1.02, 1.47), P = 0.03$]. There was no significant difference in the incidence of headache between the experimental group and the control group [$OR = 1.31, 95\%CI(0.87, 1.98), P = 0.20$]. There was no significant difference in the incidence of nasopharyngitis [$OR = 2.50, 95\%CI(0.96, 6.55), P = 0.06$] or the incidence of upper respiratory tract infection [$OR = 1.22, 95\%CI(0.70, 2.12), P = 0.48$] between the experimental group and the control group. The incidence of injection site reactions in the experimental group was significantly different from that in the control group [$OR = 7.69, 95\%CI(3.23, 18.31), P < 0.0001$]. There was no significant difference in the total incidence of infection between the experimental

*基金项目: 四川省卫生和计划生育委员会科研课题[18PJ533]。

第一作者: 赵尹瑜, 女, 在读大学本科, 研究方向为临床药学, (电子信箱)1024663735@qq.com。

Δ通信作者: 吴逢波, 男, 博士, 副主任药师, 研究方向为临床药学, (电话)028-85422965(电子信箱)fbwu2013@163.com。

group and the control group [$OR = 1.04, 95\%CI (0.61, 1.76), P = 0.90$]. The incidence of leg squamous cell carcinoma and prostate cancer in the experimental group were 0.62% (1/161) and 2.44 (1/41) respectively, while the incidence of the above adverse events in the control group was 0, but it was considered that it had nothing to do with treatment. **Conclusion** IL-1 receptor antagonist is effective in the treatment of acute gout attack, but it is not recommended as a first-line drug for gout due to its adverse reactions and cost.

Key words: gout; acute attack; interleukin-1 receptor antagonist; efficacy; safety; Meta-analysis

痛风是一种晶体相关性关节病,由单钠尿酸盐沉积而导致,与嘌呤代谢紊乱和(或)尿酸排泄减少所致的高尿酸血症有直接关系,主要表现为急性发作性关节炎、痛风石形成、痛风石性慢性关节炎、尿酸盐肾病和尿酸性尿路结石,严重者可出现关节残疾和肾功能不全^[1]。同时,痛风常伴有腹型肥胖、高脂血症、高血压、2型糖尿病、心血管病等临床表现^[2]。痛风患者滑膜组织和关节软骨释放的尿酸钠晶体被关节液的白细胞吞噬,白细胞被破坏而释放出蛋白酶和炎性因子进入滑液。白细胞介素(IL)是诱发急性痛风性关节炎发作的关键因子,会诱导IL-1产生^[3]。IL-1受体拮抗剂通过竞争性抑制IL-1与IL-1受体结合,阻滞其生物活性,最终抑制痛风炎性反应的级联反应,以此缓解患者的疼痛。目前,临床用于治疗痛风急性发作的IL-1受体拮抗剂主要有阿那白滞素、利纳西普、卡那单抗等,尚缺乏数据证明其在痛风急性发作中的有效性和安全性。为此,本研究中收集相关文献进行Meta分析,以期为临床合理使用IL-1受体拮抗剂提供参考。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 文献纳入与排除标准

1.1.1 纳入标准

研究类型:随机对照试验(RCT),语言类型为中文和英文。

研究对象:年龄 ≥ 18 岁,符合原发性痛风诊断标准^[4];非同日2次空腹血尿酸 $> 420 \mu\text{mol/L}$,即受影响关节穿刺液镜检发现单钠尿酸盐,或满足2020美国风湿病学会(ACR)制订的痛风指南诊断标准^[5]12条中6条以上;由其他疾病引起的潜在痛风。

干预措施:试验组患者采用阿那白滞素、利纳西普、卡那单抗、康奈单抗等IL-1受体拮抗剂,剂量与疗程不限;对照组患者给予安慰剂或其他治疗药物。

结局指标:1)有效性。①C反应蛋白(CRP);②血清淀粉样蛋白A(SAA);③血清尿酸盐;④典型痛风发作的持续时间;⑤痛风发作天数;⑥痛风发作次数;⑦痛风发作患者比例;⑧视觉模拟评分法(VAS)评分;⑨0~10分数字评分量表评分大于5分的天数;⑩Likert五分量表评分;⑪11点数字评分法(NRS-11),评分大于5分的天数。2)安全性。⑫药品不良反应(ADR)。

1.1.2 排除标准

综述;会议论文;动物实验;重复发表的文献;无法提取关键数据的研究。

1.2 文献检索策略

计算机检索Medline和Embase,以及中国知网、万方、维普数据库中关于IL-1受体拮抗剂治疗痛风的文献,检索时限均为自建库起至2020年9月。中文检索词为“痛风”“白介素-1抑制剂”“白介素-1受体拮抗剂”“IL-1受体拮抗剂”“阿那白滞素”“阿纳白滞素”“利纳西普”“康奈单抗”“卡那单抗”“随机对照试验”等,英文检索词为“gout”“Interleukin-1 inhibitor”“Interleukin-1 receptor antagonist”“anakinra”“rilonacept”“canakinumab”“randomized controlled trial”“RCT”等。

1.3 文献筛选与资料提取

由2名评价员独立筛选文献,提取纳入研究的相关信息,并进行交叉核对。如遇争议,通过讨论或由第3名评价员裁定。首先,阅读文献题目,排除明显无关的文献后,再阅读摘要和全文,最后确定是否纳入该文献。信息提取内容包括基本信息(第一作者、发表时间等)、方法学质量信息、病例特征(纳入人群、样本量、干预措施、疗程等)、结局指标、ADR等。

1.4 质量评价

采用Cochrane系统评价员手册5.1.0推荐的偏倚风险评估工具评价纳入文献的质量,评价内容包括随机方法、分配方案隐藏、受试者和研究人员的盲法、结果数据的完整性、选择性报告研究结果、其他偏倚的来源,每项均分为“低风险”“不清楚”“高风险”^[6]。

1.5 统计学处理

采用Cochrane协作网提供的RevMan 5.4软件进行Meta分析。连续性变量结果采用加权均数差(WMD)表示效应量,非连续性变量结果采用比值比(OR),均采用95%置信区间(95%CI)。P ≥ 0.1 , $P^2 < 50\%$ 提示各个研究为同质来源,采用固定效应模型; $P < 0.01$, $P^2 > 50\%$ 提示研究间存在异质性,采用随机效应模型。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 文献筛选流程及结果

共检索720篇文献,阅读全文后最终纳入10项研

究^[7-16],均为英文文献。文献筛选流程见图1。

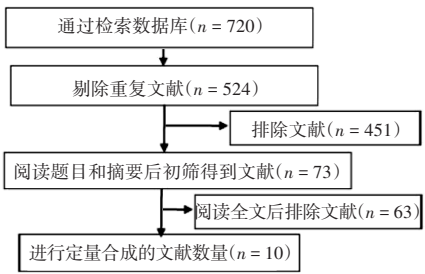


图1 文献筛选流程

Fig. 1 Flow chart of literature screening

2.2 纳入研究的基本特征

纳入研究包含10项RCT,5项为卡那单抗、4项为利纳西普、1项为阿那白滞素。纳入研究的基本特征见表1。

2.3 偏倚风险评价结果

5项研究^[7-8,12,14-15]采用正确的随机方法,1项研究^[13]采用错误的随机方法,其余均不清楚;1项研究^[15]使用正确分配隐藏,1项研究^[9]的分配方案隐藏方法不完善,其余均不清楚;6项研究^[9-10,12-14,16]中受试者和研究者使用正确盲法,1项研究^[15]盲法不正确,其余均不清楚;2项研究^[8,16]的结果数据完整性不清楚,其余均完整;8项研究^[7,9-15]没有选择性报告结局指标,其余均不清楚;4项研究^[7-9,15]存在其他偏倚来源,其余均不清楚。纳入研究的偏倚风险见图2。

2.4 Meta分析结果

2.4.1 有效性

CRP:有6篇文献报道,但部分文献缺失治疗后数据,最终纳入2项研究^[7,9]。试验药物均为卡那单抗,对照药物均为曲安奈德,按照卡那单抗使用剂量10,25,

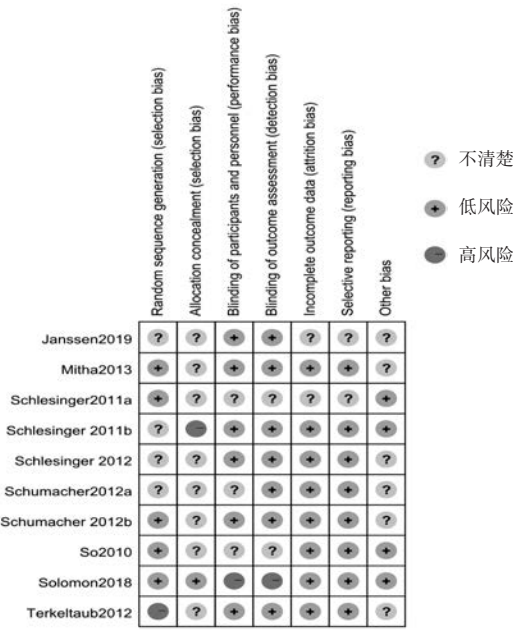


图2 纳入研究偏倚风险

Fig. 2 Bias risk of included studies

50,90,150 mg进行分组,共得到5组研究。经异质性检验, $P > 0.1$, $I^2 < 50\%$,故采用固定效应模型分析。Meta分析结果显示,与对照组相比,10 mg组 $[MD = 2.44, 95\%CI(-9.75, 14.63), P = 0.69]$,25 mg组 $[MD = 4.78, 95\%CI(-7.79, 17.34), P = 0.46]$,50 mg组 $[MD = 1.59, 95\%CI(-14.62, 17.79), P = 0.85]$,90 mg组 $[MD = 8.55, 95\%CI(-3.76, 20.85), P = 0.17]$,150 mg组 $[MD = 2.60, 95\%CI(-10.25, 15.46), P = 0.69]$,各亚组CRP水平相当,差异均无统计学意义。详见图3。

痛风发作次数:有3项研究^[11-12,14]报道。SCHUMACHER等^[11]的研究表明,在16周的治疗期内,痛风发

表1 纳入研究的基本特征

Tab. 1 Basic characteristics of included studies

纳入研究	纳入患者(例,男/女)		治疗方案		疗程	结局指标
	试验组	对照组	试验组	对照组		
So2010 ^[7]	131/12	55/2	皮下注射卡那单抗10,25,50,90,150 mg,仅1次	肌肉注射曲安奈德40 mg,仅1次	8周	①②⑥⑧⑩
Schlesinger2011a ^[8]	304/20	101/7	单剂量卡那单抗25,50,100,200,300 mg或4种卡那单抗剂量间隔4周1次(第1天和第4周50 mg,第8周和第12周25 mg)	口服秋水仙碱0.5 mg,每日1次	16周	①⑥⑩
Schlesinger2011b ^[9]	131/12	55/2	皮下注射卡那单抗10,25,50,90,150 mg	肌肉注射曲安奈德40 mg	8周	①②⑩
Schlesinger2012 ^[10]	201/26	213/16	皮下注射卡那单抗150 mg	肌肉注射曲安奈德40 mg	12周	①②③⑧⑩
Schumacher2012a ^[11]	147/14	76/3	皮下注射利纳西普80 mg或160 mg利纳西普,每周1次	皮下注射安慰剂,每周1次	16周	③④⑥⑦⑩
Schumacher2012b ^[12]	40/1	40/2	皮下注射利纳西普160 mg,每周1次	皮下注射安慰剂,每周1次	16周	③⑤⑥⑦⑨⑩
Terkeltaub2012 ^[13]	138/9	71/4	皮下注射利纳西普320 mg+唑来膦酸50 mg,皮下注射利纳西普320 mg+安慰剂,每日3次,持续9d	皮下注射安慰剂+口服唑来膦酸50 mg,每日3次,持续3d;之后口服唑来膦酸25 mg,每天3次,持续9d	9d	①③④⑥⑩⑪⑫
Mitha2013 ^[14]	154/12	77/5	利纳西普80 mg或利纳西普160 mg,每周1次	安慰剂,每周1次	16周	⑥⑦⑨⑩
Solomon2018 ^[15]	4995/1721	2478/865	皮下注射卡那单抗50,150,300 mg,每3个月1次	皮下注射安慰剂,每3个月1次	66个月	①③
Janssen2019 ^[16]	41/2	42/3	皮下注射阿那白滞素100 mg,每日1次	口服秋水仙碱0.5 mg或口服萘普生500 mg,每日1次或口服泼尼松35 mg,每日1次	5d	①③⑩

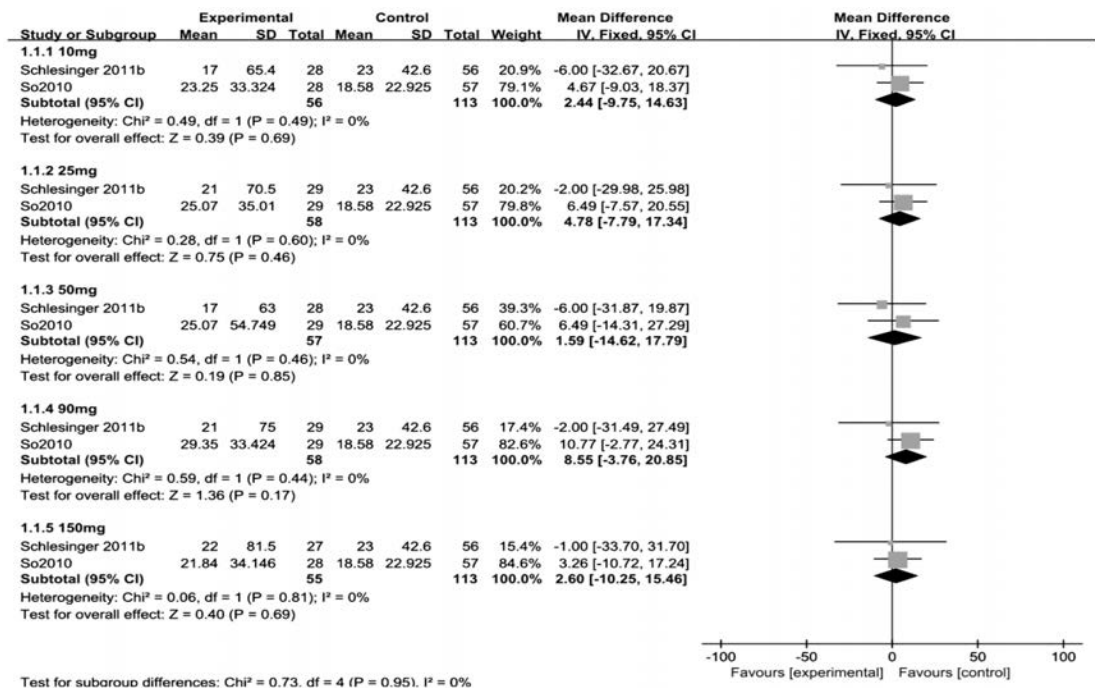


图3 两组患者治疗后CRP水平Meta分析森林图

Fig. 3 Forest plot of Meta-analysis: The CRP levels after treatment in the two groups

作累计次数分别为安慰剂组 84 次、利纳西普 80 mg 组 23 次, 利纳西普 160 mg 组 17 次, 安慰剂组每例患者痛风发作的平均次数为 1.06 次 [95%CI(0.71, 1.42)], 利纳西普 160 mg 组患者痛风发作次数的平均值为 0.21 次 [95%CI(0.09, 0.33)], 组间比较差异显著 ($P < 0.05$)。SCHUMACHER 等^[12]的另 1 项研究显示, 160 mg 利纳西普组患者痛风发作次数平均为 0.15 次 (代表 6 次总发作), 安慰剂组为 0.79 次 (代表 33 次总发作), 组间比较差异显著 ($P < 0.05$), 且在延长治疗期 4 周内及治疗后 6 周的随访期内一直保持。MITHA 等^[14]的研究表明, 治疗结束时, 痛风累积发作次数为安慰剂 101 次, 80 mg 利纳西普组 29 次, 160 mg 利纳西普组 28 次, 与安慰剂组 [$MD = 1.23, 95\%CI(0.89, 1.58)$] 相比, 利纳西普 160 mg 组患者的痛风发作次数显著减少 [$MD = 0.34, 95\%CI(0.15, 0.52)$], 降低率为 72.6% [95%CI(58.4, 82.0)]。可见, IL-1 受体拮抗剂利纳西普可降低痛风发作次数。

Likert 量表和 NRS-11 评估: 有 1 项研究^[13]报道。TERKELTAUB 等^[13]采用 Likert 量表评估, 利纳西普联合吲哚美辛组的疼痛平均减轻值为 1.55 分, 吲哚美辛单药治疗组的平均疼痛减轻值为 1.40 分, 组间比较差异不显著 [$MD = -0.14, 95\%CI(-0.44, 0.15), P = 0.333$], 则无需对利纳西普单药治疗组 (0.69 分) 和吲哚美辛单药治疗组 (1.40 分) 的疼痛减轻程度进行比较; 采用 NRS-11 量表进行评估, 利纳西普联合吲哚美辛组疼痛减轻 3.87 分, 吲哚美辛单药治疗组减轻 4.33 分, 利

纳西普单药治疗组减轻 1.81 分, 与治疗前比较, 疼痛均显著减轻 ($P < 0.0001$)。虽然利纳西普联合吲哚美辛的 NRS-11 变化与单用吲哚美辛相似 ($P = 0.2533$); 但与单用利纳西普相比, 单用吲哚美辛的疗效更好 ($P < 0.0001$)。可见, IL-1 受体拮抗剂利纳西普减轻疼痛效果不显著。

2.4.2 安全性

所有不良反应: 有 9 项研究^[7-14, 16]报道, 试验组共 1393 例, 对照组共 774 例。经异质性检验, $P > 0.1, I^2 < 50\%$, 故采用固定效应模型分析。Meta 分析结果显示, 试验组和对照组所有不良反应发生率比较, 差异有统计学意义 [$OR = 1.22, 95\%CI(1.02, 1.47), P = 0.03$]。详见图 4。

上呼吸道感染: 有 4 项研究^[8, 11-12, 14]报道, 试验组共 692 例, 对照组共 311 例。经异质性检验, $P > 0.1, I^2 < 50\%$, 故采用固定效应模型分析。Meta 分析结果显示, 试验组和对照组上呼吸道感染发生率比较, 差异无统计学意义 [$OR = 1.22, 95\%CI(0.70, 2.12), P = 0.48$]。详见图 4。

鼻咽炎: 有 3 项研究^[7-9]报道, 试验组共 610 例, 对照组共 222 例。经异质性检验, $P > 0.1, I^2 < 50\%$, 故采用固定效应模型分析。Meta 分析结果显示, 试验组和对照组鼻咽炎发生率比较, 差异无统计学意义 [$OR = 2.50, 95\%CI(0.96, 6.55), P = 0.06$]。详见图 4。

头痛: 有 8 项研究^[7-11, 13-14, 16]报道试验组共 1352 例, 对照组共 732 例。经异质性检验, $P > 0.1, I^2 < 50\%$,

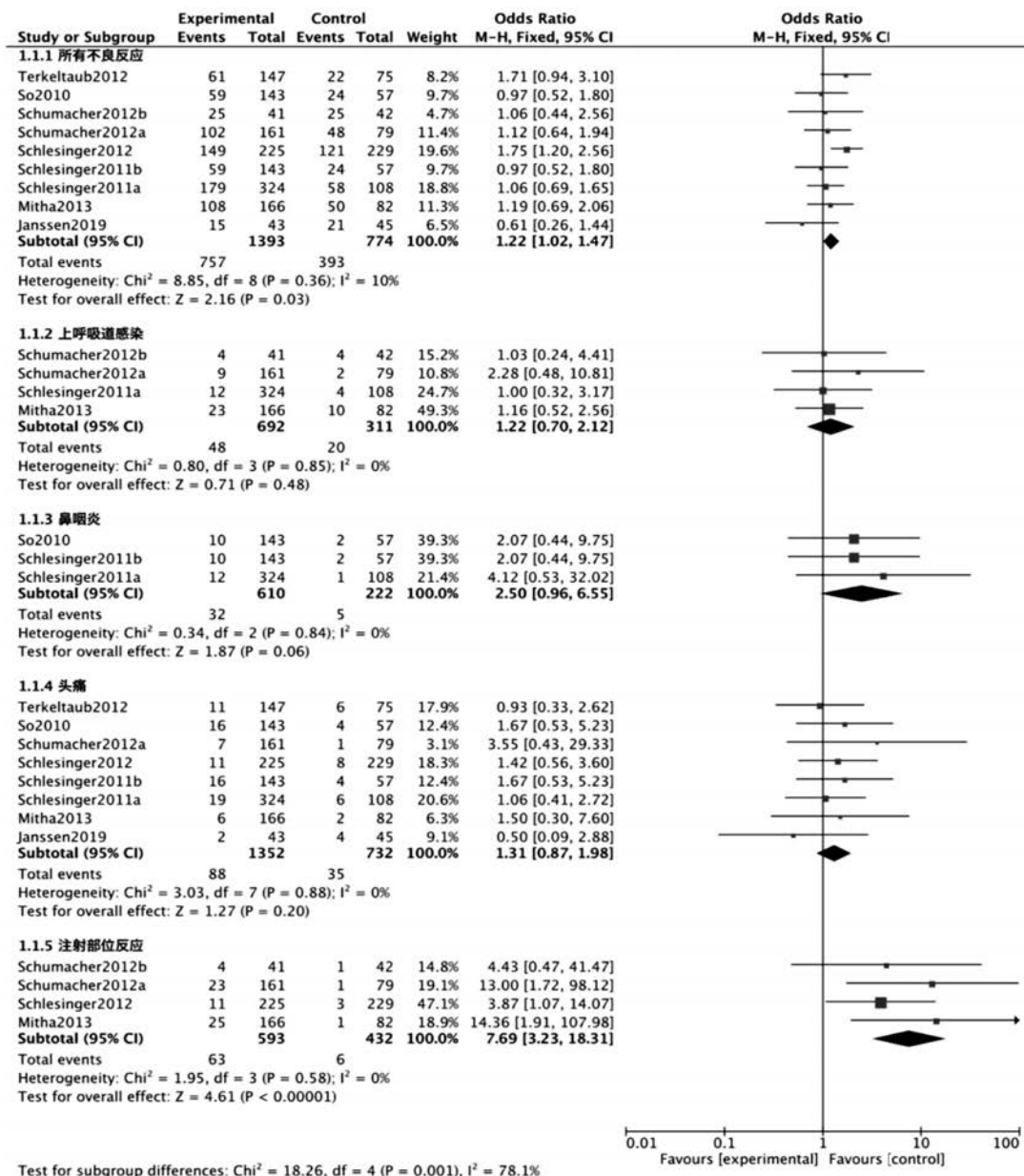


图4 两组患者治疗后不良反应(除总感染)Meta分析森林图

Fig. 4 Forest plot of Meta-analysis: The incidence of ADR after treatment in the two groups (except total infections)

故采用固定效应模型分析。Meta分析结果显示,试验组和对照组头痛发生率比较,差异无统计学意义[OR = 1.31, 95%CI(0.87, 1.98), $P = 0.20$]。详见图4。

注射部位反应:有4项研究^[10-12,14]报道,试验组共593例,对照组共432例。经异质性检验, $P > 0.1$, $I^2 < 50\%$,故采用固定效应模型分析。Meta分析结果显示,试验组和对照组注射部位反应发生率比较,差异有统计学意义[OR = 7.69, 95%CI(3.23, 18.31), $P < 0.00001$]。详见图4。

总感染:有4项研究^[10-12,14]报道,试验组共593例,对照组共432例。经异质性检验 $P < 0.1$, $I^2 > 50\%$,故采用随机效应模型分析。Meta分析结果显示,试验组和对照组总感染发生率比较,差异无统计学意义[OR = 1.04,

95%CI(0.61, 1.76), $P = 0.90$]。详见图5。

肿瘤:有2项研究^[11-12]报道,认为其与治疗无关。SCHUMACHER等^[11]研究结果表明,试验组和对照组腿部鳞状细胞癌发生率分别为0.62%(1/161)和0;SCHUMACHER等^[12]另1项研究显示,试验组和对照组前列腺癌发生率分别为2.44%(1/41)和0。但研究者均认为上述不良事件与治疗无关。

3 讨论

目前,秋水仙碱、非甾体抗炎药(NSAID)和糖皮质激素是治疗痛风性关节炎急性发作的一线药物,用于降低血尿酸水平和消炎镇痛。IL-1受体拮抗剂治疗痛风急性发作疗效较好,但价格昂贵,受经济因素限制,目前主要适用于疼痛反复发作、常规用药治疗无效或

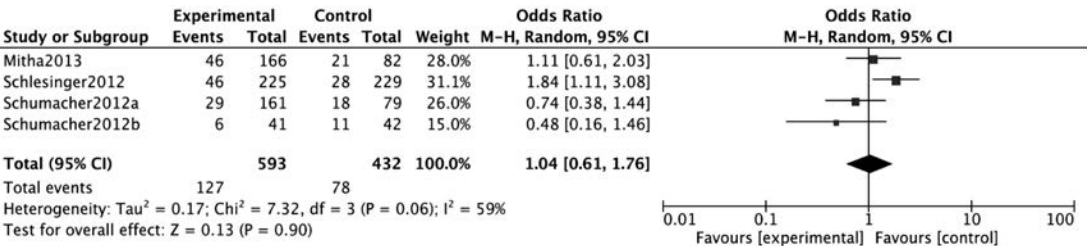


图 5 两组患者治疗后总感染发生率 Meta 分析森林图

Fig. 5 Forest plot of Meta - analysis: The incidence of total infections after treatment in the two groups

有用药禁忌证的患者^[17]。

本研究中共纳入 10 项 IL - 1 受体拮抗剂治疗痛风的 RCT, 试验药物包括卡那单抗(5 项)、利纳西普(4 项)、阿那白滞素(1 项)。Meta 分析结果显示, 皮下注射各剂量卡那单抗 CRP 水平与 40 mg 曲安奈德相比差异不显著^[7,9], 试验组(利纳西普)痛风发作次数比对照组(安慰剂)显著减少^[12]; 利纳西普止痛效果可能比吲哚美辛差^[13]; IL - 1 受体拮抗剂治疗组的不良反应发生率显著高于对照组, 其不良反应涉及全身器官组织, 包括各部位疼痛、肾功能改变、肌肉骨骼和结缔组织疾病、呼吸道感染、注射部位反应等。可能因为 IL - 1 受体拮抗剂为皮下注射药物, 其注射部位可能出现反应。此外, 炎性级联反应的阻断可能与感染总风险的增加有关。目前尚不清楚恶性肿瘤的发生风险, 纳入研究出现的 2 例肿瘤不良反应(腿部鳞状细胞癌、前列腺癌)均被认为与治疗无关, 但不能排除潜在的风险, 仍需深入研究。注射性蛋白质的严重过敏反应较常见, 使用该药物时必须谨慎^[18]。

本研究存在以下局限性: 1) 所有文献均为国外文献, 缺少中国临床试验数据, 可能增加选择性偏倚风险; 2) 纳入的试验多数分配隐藏不清楚、样本量少, 且约有 1 / 2 的试验随机分配方法不清楚, 一定程度上影响了结果的稳定性; 3) 纳入文献的结局指标不统一, 且无试验前后数据的比较, 使多数指标无法开展 Meta 分析, 一定程度上影响了结果的准确性; 4) 缺乏 IL - 1 受体拮抗剂与常用一线治疗药物的临床试验数据, 影响对急性痛风发作用药的进一步评价与推荐。

综上所述, IL - 1 受体拮抗剂临床效果较好, 但受其不良反应及成本限制, 目前证据不推荐作为痛风的一线治疗药物。受纳入研究数量和质量的限制, 仍需开展针对不同人种和国家 / 地区的多中心、大样本、高质量 RCT, 且需收集治疗前后相关指标的数据。此外, 后续研究可加强 IL - 1 受体拮抗剂药物经济学的讨论, 增加更多成本 - 效益数据, 并开展与痛风急性发作常用一线治疗药物疗效比较的临床试验, 为临床决策提供更多依据。

参考文献

[1] PUNZI L, SCANU A, GALOZZI P, et al. One year in review

2020: gout[J]. Clin Exp Rheumatol, 2019, 37(1): 1 - 11.
[2] KOPKE A, GREEFF OBW. Hyperuricaemia and gout: review[J]. S Afr Fam Pract, 2015, 57(1): 6 - 12.
[3] SO A, DUMUSC A, NASI S. The role of IL - 1 in gout: from bench to bedside[J]. Rheumatology (Oxford), 2018, 57(Suppl_1): i12 - i19.
[4] 中华医学会风湿病学分会. 2016 中国痛风诊疗指南[J]. 中华内科杂志, 2016, 55(11): 892 - 899.
[5] FITZGERALD JD, DALBETH N, MIKULS T, et al. 2020 American College of Rheumatology Guideline for the Management of Gout[J]. Arthritis Care Res (Hoboken), 2020, 72(6): 744 - 760.
[6] 谷鸿秋, 王 杨, 李 卫. Cochrane 偏倚风险评估工具在随机对照研究 Meta 分析中的应用[J]. 中国循环杂志, 2014, 29(2): 147 - 148.
[7] SO A, DE MEULEMEESTER M, PIKHLAK A, et al. Canakinumab for the treatment of acute flares in difficult - to - treat gouty arthritis: Results of a multicenter, phase II, dose - ranging study[J]. Arthritis Rheum, 2010, 62(10): 3064 - 3076.
[8] SCHLESINGER N, MYSLER E, LIN HY, et al. Canakinumab reduces the risk of acute gouty arthritis flares during initiation of allopurinol therapy: Results of a double - blind, randomised study[J]. Journal of Allergy and Clinical Immunology, 2011, 127(2): AB227.
[9] SCHLESINGER N, DE MEULEMEESTER M, PIKHLAK A, et al. Canakinumab relieves symptoms of acute flares and improves health - related quality of life in patients with difficult - to - treat Gouty Arthritis by suppressing inflammation: results of a randomized, dose - ranging study [J]. Arthritis Res Ther, 2011, 13(2): R53.
[10] SCHLESINGER N, ALTEN RE, BARDIN T, et al. Canakinumab for acute gouty arthritis in patients with limited treatment options: Results from two randomised, multicentre, active - controlled, double - blind trials and their initial extensions [J]. Annals of the Rheumatic Diseases, 2012, 71(11): 1839 - 1848.
[11] SCHUMACHER HR, EVANS RR, SAAG KG, et al. Rilonacept (interleukin - 1 trap) for prevention of gout flares during initiation of uric acid - lowering therapy: Results from a phase III randomized, double - blind, placebo - controlled, confirmatory efficacy study[J]. Arthritis Care and Research, 2012, 64(10): 1462 - 1470.
[12] SCHUMACHER JR HR, SUNDY JS, TERKELTAUB R, et al.