

中国中老年非住院患者尿酸水平与膝骨关节炎的相关性

孙申杰^{1,2}, 孙青莉³, 孙泽文^{1,2}, 魏子然^{1,2}, 张浩运^{1,2}, 王天瑞^{2*}, 于腾波^{2,4#}

¹青岛大学附属医院运动医学科, 山东 青岛

²青岛大学临床医学院, 山东 青岛

³青海红十字医院新生儿科, 青海 西宁

⁴青岛市立医院骨科, 山东 青岛

收稿日期: 2023年2月27日; 录用日期: 2023年3月24日; 发布日期: 2023年3月31日

摘要

目的: 血尿酸水平与膝骨关节炎之间的关联性尚存在争议, 我们的研究目的是在确定血尿酸水平与膝骨关节炎之间的相关性。方法: 基于中国健康与退休纵向研究(China Health and Retirement Longitudinal Study, CHARLS)进行的全国中老年基线数据调查, 共纳入5176名中老年男性非住院患者(年龄 ≥ 45 岁)。采用logistic回归模型、受试者工作特征(ROC)曲线对血尿酸水平与膝骨关节炎患病率进行相关性研究。结果: 血尿酸与KOA发病具有显著相关性($P = 0.001$, $OR = 1.386$, $95\% CI 1.319 \sim 1.455$)。结论: 在中国中老年男性非住院患者人群中, 血尿酸水平与膝骨关节炎具有相关性, 血尿酸水平能预测膝骨关节炎发病率。

关键词

血尿酸, 膝骨关节炎

Relationship between Uric Acid Level and Knee Osteoarthritis in Middle-Aged and Elderly Chinese Patients

Shenjie Sun^{1,2}, Qingli Sun³, Zewen Sun^{1,2}, Ziran Wei^{1,2}, Haoyun Zhang^{1,2},
Tianrui Wang^{2*}, Tengbo Yu^{2,4#}

¹Department of Sports Medicine, The Affiliated Hospital of Qingdao University, Qingdao Shandong

*第二通讯作者。

#第一通讯作者。

文章引用: 孙申杰, 孙青莉, 孙泽文, 魏子然, 张浩运, 王天瑞, 于腾波. 中国中老年非住院患者尿酸水平与膝骨关节炎的相关性[J]. 临床医学进展, 2023, 13(3): 5043-5051. DOI: 10.12677/acm.2023.133715

²School of Clinical Medicine, Qingdao University, Qingdao Shandong

³Division of Neonatology, The Qinghai Red Cross Hospital, Xining Qinghai

⁴Orthopaedics, Qingdao Municipal Hospital (Group), Qingdao Shandong

Received: Feb. 27th, 2023; accepted: Mar. 24th, 2023; published: Mar. 31st, 2023

Abstract

Objective: The association between blood uric acid levels and knee osteoarthritis is controversial, the purpose of our study is to determine the association between blood uric acid levels and knee osteoarthritis. **Methods:** A total of 5176 middle-aged and elderly male non-hospitalized patients (aged ≥ 45 years) were included in the National Baseline Data Survey of middle-aged and elderly based on the China Health and Retirement Longitudinal Study (CHARLS). Logistic regression model and receiver operating characteristic (ROC) curve were used to study the correlation between blood uric acid level and the prevalence of knee osteoarthritis. **Results:** There was a significant correlation between serum uric acid and KOA ($P = 0.001$, $OR = 1.386$, $95\% CI 1.319\sim 1.455$). **Conclusion:** The serum uric acid level is associated with knee osteoarthritis in middle-aged and elderly male non-hospitalized patients in China, and it can predict the incidence of knee osteoarthritis.

Keywords

Blood Uric Acid, Knee Osteoarthritis

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

高尿酸血症是痛风的前提与标志,与骨关节炎(Osteoarthritis, OA)的发病以及严重程度有关[1] [2],在两性中,高尿酸血症的风险随着年龄的增长而增加。中国大陆高尿酸血症的患病率为 13.3% (男性为 19.4%,女性为 7.9%),高尿酸血症男性比女性更普遍[3],膝骨关节炎(Knee Osteoarthritis, KOA)的 10 年平均年龄标准化患病率和发病率分别为 4.6%和(25.2/1000)人/年,且患病率随年龄增长而增加,55 岁后激增,55 岁以上人群的平均粗患病率为 13.2% [4]。高尿酸血症与膝骨关节炎的共存和严重程度有关,给社会带来了相当大的公共卫生负担[5]。

大量临床研究发现发生与急性痛风的关节相比,发生急性痛风关节更容易表现出骨性关节炎的临床或影像学特征,特别是在膝关节[4]。一项对 7855 名成人的研究中发现[6],尿酸钠和焦磷酸钙晶体的沉积位置与关节软骨的病变位置之间存在很强的相关性[7]。膝骨关节炎的发展是以膝关节软骨损伤退变为起始,这些临床研究、放射学研究以及组织病理学研究的结果强烈表明尿酸(Blood uric acid)水平与膝骨关节炎之间存在关联性。

中国的两项研究表明,老年人高尿酸血症的患病率更高。不同的研究已经证实,男性的血清尿酸浓度和高尿酸血症的患病率高于女性[3] [8]。本研究旨在通过中国健康与退休纵向研究(CHARLS)的数据探讨中国中老年非住院人口尿酸水平与膝骨关节炎的相关性。

2. 资料与方法

2.1. 数据源

我们的研究数据来源于中国健康与退休纵向研究(China Health and Retirement Longitudinal Study, CHARLS), 这是一项针对 ≥ 45 岁中国成年人的全国性纵向调查, 基线调查于2011年进行[9]。该研究的详细描述已有多项报道(23243115) CHARLS研究采用了四阶段概率抽样方法来选择符合条件的参与者的代表性样本。在除西藏以外的全国县级单位进行随机抽样, 主要针对中国大陆28个省150个县或区450个村或社区45岁及以上中老年人口, 样本按地区和区域内的城市或农村状况以及人均国内生产总值(GDP)进行分层研究。最后, 从一个家庭中随机选择一位年龄 ≥ 45 岁的居民, 并与所选居民进行访谈。采用结构化问卷, 收集了有关人口统计信息、健康状况如慢性病和传染病、生活方式和生活行为、社会经济状况和生物医学测量等数据。本研究是对CHARLS公开数据的二次分析。CHARLS经北京大学伦理审查委员会批准, 所有参与者在参与时签署知情同意书。我们的研究不需要单独的伦理批准。

2.2. 研究人群

我们的研究基于2011年基线数据, 我们将原始数据进行二次数据分析。经过一系列筛选后, 共5176名男性参与者被纳入研究分析。排除标准为:

- 1) 查体缺失、未进行空腹血检查以及进行缺失完整调查问卷的患者;
- 2) 性别缺失参与者;
- 3) 癌症患者;
- 4) 精神疾病患者。

2.3. 疾病定义

专业的研究人员询问“是否曾被医生诊断过患有关节炎”, 回答“是”, 我们将其定义为医生诊断的关节炎。受访者还会被询问“是否被医生诊断患有以下疾病: 高血压、糖尿病、癌症、慢性肺病、肝病、心血管疾病、中风、肾病、胃或其他胃肠疾病、情绪或精神问题”, 所有疾病或状况被定义为二元变量, 对这些问题回答“是”的参与者被定义为患有疾病。

2.4. 血生化测量

在中国政府的资助下, 在一个县或区完成家庭访谈后, 受访者被邀请到乡镇医院或中国疾病预防控制中心(CDC)的当地办事处, 医务工作者抽取8毫升的空腹血液样本。样本采集后1~2小时内进行全血细胞计数(CBC)检测。进行CBC的同时剩余血液分离成血浆和红细胞, 并在 -20°C 保存用于运输。所有血液样本都被运回北京, 存放在中国疾控中心 -70°C 的环境中进行分析。

2.5. 数据分析

本研究所有统计分析均采用SPSS软件(26.0版本, 适用于windows SPSS, 芝加哥, 伊利诺伊州, 美国)进行。显著性水平设置为 $P < 0.05$ 。我们进行横断面分析, 以OA为因变量, 采用强制进入法进行多因素Logistic回归分析。年龄、体重指数和卡方检验中显示统计学显著关系的变量被纳入分析。连续型变量通过Kolmogorov-Smirnov检验是否为正在分布, 服从正太分布的变量用均值和标准差(SD)描述, 不服从正态分布的变量用中位数和四分位区间来描述。分类变量用频率来描述。分别采用配对t检验或Mann-Whitney U检验来比较OA组与非OA组一般人口学特征和临床特征差异, 分类变量采用卡方检验。使用Logistic回归检验血尿酸与骨关节炎的关系, 同时考虑其他潜在混杂变量作为协变量(年龄、吸

烟和饮酒情况)采用多因素 logistic 回归分析评估 OA 的风险。计算比值比(OR)和相应的 95%置信区间(95% CI)。采用受试者工作特征(ROC)曲线评价血尿素氮、尿酸、CRP 等对 OA 关联性。用非参数方法(德隆检验)来评估变量的 AUC 之间的差异。根据 MedCalc 程序绘制 ROC 曲线并进行 AUC 比较。每个指标的最佳分界点由约登指数(YI)确定。

3. 结果

我们共纳入 5176 名参与者中,平均年龄为 61.0 ± 9.4 岁, 29.8%为骨关节炎患者, 719 (13.9%)名参与者表现为高尿酸。表 1 显示了中老年男性非住院患者的一般人口统计学和临床特征。OA 患者平均年龄以及尿酸水平平均大于非 OA 组。单因素 logistic 回归分析结果表明(表 2), OA 组血尿素氮、尿酸、CRP、年龄、高血压患病率、糖尿病患病率、吸烟患者均显著高于非 OA 组(均 $P < 0.01$)。每个指数的 OR 和 95%CI 见表 2。OA 组尿酸明显高于非 OA 组。多因素 logistic 回归分析结果表明(表 3), 在调整居住地区、年龄、BMI、血尿素氮、糖尿病、高血压等混杂因素后, 尿酸仍然具有统计学意义($P = 0.001$, OR = 1.386, 95% CI 1.319~1.455)。

图 1、表 4 显示了五个指标的 ROC 分析。关于预测 KOA 的能力,UA 的 AUC 较高(0.616 [0.598 - 0.634]) (表 4)。血生化指标 UA 以及 BUN 临界点分别为 5.650 mg/dl, 18.070 md/dl。

4. 讨论

我们的研究结果发现 OA 患者年龄、尿酸水平平均高于非 OA 组, 且血尿素氮、CRP、高血压患病

Table 1. Characteristics of the participants

表 1. 参与者基线信息

	Overall	NO-OA	OA	P
n	5176	3634	1542	
Blood Urea Nitrogen (BUN), mean (SD), mg/dl	16.0 (4.5)	15.9 (4.4)	16.3 (4.7)	0.008
Uric Acid, mean (SD), mg/dl	5.5 (1.4)	5.3 (1.3)	5.9 (1.5)	<0.001
C-Reactive Protein (CRP), mean (SD), mg/l	2.6 (4.5)	2.5 (4.3)	2.8 (4.8)	0.011
high, mean (SD), m	1.6 (0.1)	1.6 (0.1)	1.6 (0.1)	<0.001
weight, mean (SD), kg	61.5 (9.4)	62.0 (9.3)	60.3 (9.4)	<0.001
BMI, mean (SD), kg/m ²	22.9 (3.0)	23.0 (3.0)	22.8 (3.1)	0.090
Waist circumference, mean (SD), cm	86.1 (9.8)	86.4 (9.8)	85.4 (9.8)	0.002
Age, mean (SD), years	61.0 (9.4)	60.0 (9.7)	63.0 (7.2)	<0.001
Residence area				
Rural, %	1308 (25.3)	1040 (28.7)	268 (17.4)	<0.001
Urban, %	3861 (74.7)	2588 (71.3)	1273 (82.6)	<0.001
Hypertension, %	1126 (21.8)	695 (19.1)	431 (28.0)	<0.001
Diabetes or high blood sugar, %	271 (5.2)	170 (4.7)	101 (6.5)	<0.001
Smoke behavior	201 (3.9)	130 (3.6)	71 (4.6)	<0.001
Drink behavior	1958 (37.8)	1386 (38.1)	572 (37.1)	<0.001

Table 2. Univariate Logistic analysis of KOA risk factors
表 2. 单因素 Logistic 分析 KOA 危险因素

Characteristics	OR	CI	P
Blood Urea Nitrogen (BUN)	1.02	1.005~1.032	0.008
Uric Acid	1.35	1.295~1.412	0
C-Reactive Protein (CRP)	1.02	1.004~1.029	0.01
high	0.02	0.006~0.039	0
weight	0.98	0.974~0.987	0
BMI	0.98	0.962~1.003	0.09
Waist circumference	0.99	0.984~0.997	0.002
Age, mean (SD)	1.03	1.028~1.04	0
Residence area	1.91	1.643~2.218	0
Hypertension	1.64	1.428~1.884	0
Diabetes or high blood sugar	1.43	1.108~1.841	0.006
Smoke behavior	1.07	1.023~1.118	0.003

Table 3. Multivariate Logistic analysis was used to analyze the risk factors of KOA
表 3. 多因素 Logistic 分析 KOA 危险因素

Characteristics	B	P	OR	CI 95%	
				下限	上限
age	0.023	0	1.023	1.016	1.031
Residence area	0.677	0	1.968	1.652	2.344
Hypertension	0.352	0	1.422	1.199	1.686
Diabetes or high blood sugar	0.322	0.049	1.38	1.002	1.901
ua	0.326	0	1.386	1.319	1.455

Table 4. Comparison of accuracy and cut-off values of UA, BUN, BMI and Age
表 4. UA、BUN、BMI、Age 准确性和截止值的比较

Equations	AUC	P	下限	上限	Threshold	Specificity	Sensitivity	1-Sensitivity
ua	0.616	0	0.598	0.634	5.650	0.66	0.502	0.498
bun	0.515	0.102	0.497	0.534	18.070	0.726	0.315	0.685
BMI	0.481	0.049	0.463	0.5				
age	0.593	0	0.575	0.61				

率、糖尿病患病率也明显高于非 OA 组，这说明 OA 不仅仅与年龄密切相关，与代谢性指标以及代谢性疾病可能存在联系。我们进行的单因素 logistic 回归分析以及进一步调整居住地区、年龄、BMI、血尿素氮、糖尿病、高血压等混杂因素后，血尿酸仍然具有统计学意义，这说明在我国中老年男性非住院患者人群，尿酸与 OA 的发病存在关联性。滑液尿酸是一种潜在的 OA 生物标志物，能够反映关节软骨细胞的损伤情况[10]。Krasnokutsky 团队[11]为进一步研究，进行血清尿酸与非痛风性膝关节骨性关节炎人群

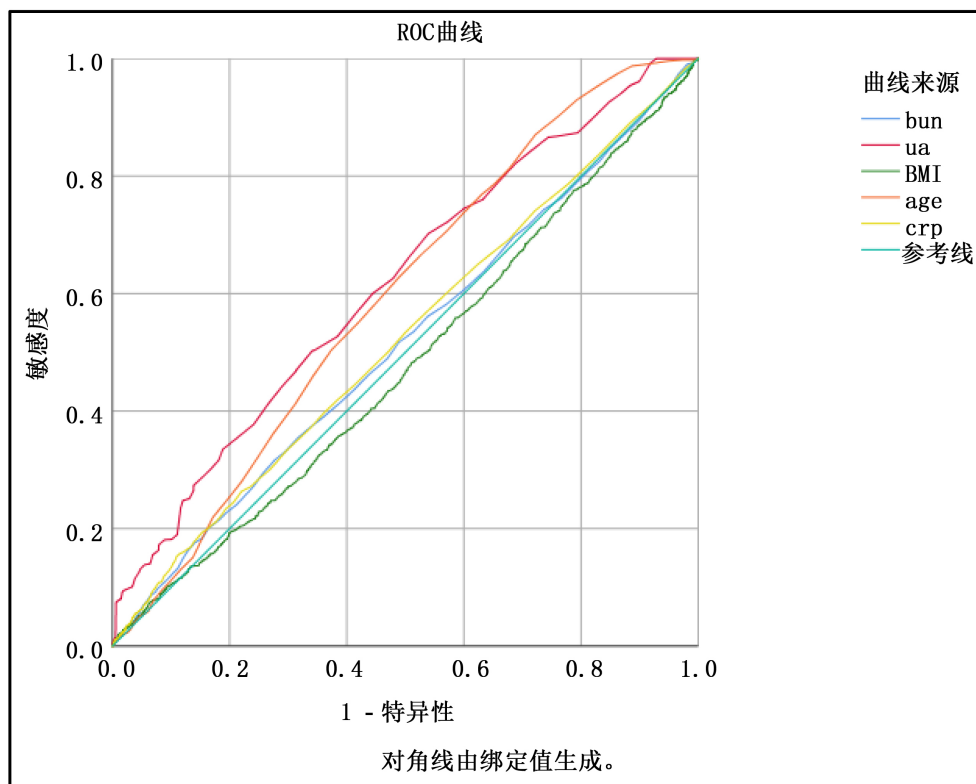


Figure 1. Analysis of ROC curve

图 1. KOA 影响因素 ROC 曲线

关节间隙宽度相关性研究,发现在非痛风性膝关节骨性关节炎患者中,血清 UA 水平可预测 KOA 的发生,并可作为骨性关节炎进展的生物标志物。虽然 Krasnokutsky 的研究没有直接证明血尿酸与 KOA 有直接相关性,但是为我们研究提供了理论基础。

尿酸(UA)是人类嘌呤分解代谢的最终产物,以可溶性血清尿酸盐的形式存在,已被认为是心力衰竭、高血压和肾脏疾病等疾病的生物标志物[12] [13]。UA 具有代谢活性,据报道可在细胞内和细胞外发挥作用,并诱发、促进炎症状态[14]。尿酸化合物尿酸钠(MSU)晶体,不仅通过参与和激活白细胞和其他细胞来促进炎症,且形成尿酸盐沉积,破坏关节软骨面,促进 KOA 的发展[15]。

多项临床研究对尿酸与关节炎相关进行相关性研究[16] [17]。Ding 的团队进行大样本(N = 4685)研究发线血清尿酸水平和高尿酸血症(HU)与骨关节炎(OA)的影像学特征(包括骨赘和关节间隙狭窄的具有横断面相关性,在女性人群中,血清尿酸浓度和高尿酸患病率与膝关节骨赘严重程度呈正相关[17]。这与我们的研究存在差异,我们的研究发现在男性患者人群,血清尿酸水平与骨关节炎发病呈正相关, Ding 团队的研究人群是针对 2013 年 10 月至 2014 年 7 月在中国湖南省长沙市中南大学湘雅医院健康检查科进行常规检查,人群特征具有去地区差异性,这可能是导致差异性的主要原因。杨志奎[18]团队的研究发现血尿酸水平对膝关节骨关节炎患者 WOMAC 骨关节炎指数具有明显相关性,与我们的研究相符。

血尿酸水平与骨关节炎相关性上没有统一定论[19]。王猛团队在进行外周血清学指标在膝骨关节炎中的变化及诊断价值研究是发现尿酸在 OA 与正常人之间存在差异[20],在最近的一项研究中发现本研究中膝关节骨性关节炎患者血清和唾液中尿酸增高,且与 WOMAC 评分呈正相关[21]。然而在进行国家队列研究时出现不同的研究结果,2016 年进行第七次韩国全国健康和营养调查发现在韩国人群中,血清尿酸水平与 OA 无显著相关性,但在女性受试者中有这种相关性的趋势[22]。且 Chen [23]研究同样支持尿酸

盐水平和痛风对总 OA 和特定部位 OA 没有双向因果关系。这提示我们需要进一步对尿酸与 OA 之间的关系进行研究。

在一项针对安徽风湿免疫科门诊并确诊 KOA 患者的研究中发现膝 OA 患者中, 正常 UA 水平与关节症状严重程度呈负相关, 提示正常水平 UA 可能对 OA 关节症状具有保护作用, 在这项研究中, 研究人群的血尿酸水平 $265.25 \mu\text{mol/L}$, 要低于我们的研究, 这属于地区差异性, 侧面反映高尿酸对从膝关节的影响[24]。Yang 团队[25]再进行一项涉及 9408 名中老年参与者中, 超重或肥胖的人患高尿酸血症的风险更高($\text{OR} = 1.26, 95\% \text{ CI} = 1.01\sim 1.57$; $\text{OR} = 1.90, 95\% \text{ CI} = 1.46\sim 2.47$), 肥胖对高尿酸血症的影响在不同性别和年龄中都是强有力的, 且超重组中, 60 岁以上男性高尿酸血症风险较高[26] [27]。

我们研究还发现参与者 BMI 对于 KOA 偏向保护因素, 这与之前的研究都不同。肥胖与膝关节骨关节炎之间存在关联, 肥胖被认为是 KOA 重要关键危险因素[28]。肥胖对膝盖的影响在年轻时更明显, 超重或肥胖与手、髌关节和膝关节骨关节炎发病率正相关, 膝关节的风险最大, 剂量 - 反应梯度随 BMI 的增加而增加[29]。然而为我们的研究与此相反, 我们认为这主要与我国的基本国情有关[30], 男性是主要劳动力, 且我们的研究人群农村人口占比大, BMI 在这个时间段的中国中老年男性群体对 KOA 的影响要弱于其他因素, 比如年龄。

我们的研究尚存在局限性, 首先我们的研究是基于 2011 年基线数据的横断面研究, 非前瞻性研究。我们的研究缺乏对 KOA 严重程度以及临床症状的分级, 对尿酸与 OA 关联性的研究不够细致, 需要进一步完善数据, 进行更加全面的临床设计。

5. 结论

在中国中老年男性非住院患者人群中, 血尿酸水平与膝骨关节炎具有相关性, 血尿酸水平能预测膝骨关节炎发病率。

利益冲突证明

所有作者声明不存在利益冲突。

作者贡献

孙申杰、孙青莉参与了研究设计, 孙泽文、张浩运、魏子然参与了数据处理, 王天瑞、于腾波参与了论文的写作和修改。所有作者均阅读并同意了最终稿件。

参考文献

- [1] 左芳芳, 朱兴旺, 赵晓峰, 等. 骨关节炎与血尿酸水平的临床相关性研究[C]//中国中西医结合学会. 第十六届中国中西医结合风湿病学术年会论文集: 2018 年卷. 2018.
- [2] Singh, J.A. (2022) Epidemiology and Outcomes of Alcohol Use Hospitalizations in People With Gout, Rheumatoid Arthritis, Fibromyalgia, Osteoarthritis, or Low Back Pain: A National US Study. *JCR: Journal of Clinical Rheumatology*, **28**, e375-e380. <https://doi.org/10.1097/RHU.0000000000001731>
- [3] Song, P., Wang, H., Xia, W., et al. (2018) Prevalence and Correlates of Hyperuricemia in the Middle-Aged and Older Adults in China. *Scientific Reports*, **8**, Article No. 4314. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-22570-9>
- [4] Chen, H., Wu, J., Wang, Z., et al. (2021) Trends and Patterns of Knee Osteoarthritis in China: A Longitudinal Study of 17.7 Million Adults from 2008 to 2017. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, **18**, Article No. 8864. <https://doi.org/10.3390/ijerph18168864>
- [5] Richette, P., Doherty, M., Pascual, E., et al. (2018) 2018 Updated European League against Rheumatism Evidence-Based Recommendations for the Diagnosis of Gout. *Annals of the Rheumatic Diseases*, **79**, 31-38. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2019-215315>
- [6] Muehleman, C., Li, J., Aigner, T., et al. (2008) Association between Crystals and Cartilage Degeneration in the Ankle.

- The Journal of Rheumatology*, **35**, 1108-1117.
- [7] Ma, C.A. and Leung, Y.Y. (2017) Exploring the Link between Uric Acid and Osteoarthritis. *Frontiers in Medicine*, **4**, Article 225. <https://doi.org/10.3389/fmed.2017.00225>
- [8] Zhang, M., Zhu, X., Wu, J., et al. (2021) Prevalence of Hyperuricemia among Chinese Adults: Findings from Two Nationally Representative Cross-Sectional Surveys in 2015-16 and 2018-19. *Frontiers in Immunology*, **12**, Article 791983. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.791983>
- [9] Zhao, Y., Hu, Y., Smith, J.P., Strauss, J. and Yang, G. (2014) Cohort Profile: The China Health and Retirement Longitudinal Study (CHARLS). *International Journal of Epidemiology*, **43**, 61-68. <https://doi.org/10.1093/ije/dys203>
- [10] Chhana, A., Callon, K.E., Pool, B., et al. (2013) The Effects of Monosodium Urate Monohydrate Crystals on Chondrocyte Viability and Function: Implications for Development of Cartilage Damage in Gout. *The Journal of Rheumatology*, **40**, 2067-2074. <https://doi.org/10.3899/jrheum.130708>
- [11] Krasnokutsky, S., Oshinsky, C., Attur, M., et al. (2017) Serum Urate Levels Predict Joint Space Narrowing in Non-Gout Patients With Medial Knee Osteoarthritis. *Arthritis & Rheumatology*, **69**, 1213-1220. <https://doi.org/10.1002/art.40069>
- [12] 李歆旒, 沈艳, 金雪娟, 等. 尿酸与高血压的相关性研究[J]. 中国分子心脏病学杂志, 2022, 22(5): 4897-4902.
- [13] 叶丁容, 黄娉欢, 李月琼. 血清尿酸水平与充血性心力衰竭严重程度的相关性分析[J]. 中外医疗, 2020, 39(19): 76-78.
- [14] Desai, J., Steiger, S. and Anders, H.J. (2017) Molecular Pathophysiology of Gout. *Trends in Molecular Medicine*, **23**, 756-768. <https://doi.org/10.1016/j.molmed.2017.06.005>
- [15] Keenan, R.T. (2020) The Biology of Urate. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*, **50**, S2-S10. <https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2020.04.007>
- [16] Go, D.J., Kim, D.H., Kim, J.Y., et al. (2021) Serum Uric Acid and Knee Osteoarthritis in Community Residents without Gout: A Longitudinal Study. *Rheumatology*, **60**, 4581-4590. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/keab048>
- [17] Ding, X., Zeng, C., Wei, J., et al. (2016) The Associations of Serum Uric Acid Level and Hyperuricemia With Knee Osteoarthritis. *Rheumatology International*, **36**, 567-573. <https://doi.org/10.1007/s00296-015-3418-7>
- [18] 杨志奎, 代加楠, 曹熙, 等. 尿酸对膝关节炎患者 WOMAC 指数变化的影响研究[J]. 实用骨科杂志, 2017, 23(1): 28-31.
- [19] Neogi, T., Krasnokutsky, S. and Pillinger, M.H. (2019) Urate and Osteoarthritis: Evidence for a Reciprocal Relationship. *Joint Bone Spine*, **86**, 576-582. <https://doi.org/10.1016/j.jbspin.2018.11.002>
- [20] 王猛, 陈敬东, 王佳蔚. 膝关节骨关节炎外周血标志物变化的临床研究[J]. 重庆医科大学学报, 2021, 46(3): 306-310.
- [21] Mirzaii-Dizgah, M.-R., Mirzaii-Dizgah, M.-H. and Mirzaii-Dizgah, I. (2021) Elevation of Urate in Saliva and Serum of Patients with Knee Osteoarthritis. *Gerontology*, **67**, 87-90. <https://doi.org/10.1159/000512724>
- [22] Kim, S.-K., Kwak, S.G. and Choe, J.-Y. (2018) Serum Uric Acid Level is Not Associated With Osteoarthritis in Korean Population: Data From the Seventh Korea National Health and Nutrition Examination Survey 2016. *Rheumatology International*, **38**, 2077-2085. <https://doi.org/10.1007/s00296-018-4141-y>
- [23] Chen, D., Xu, H., Sun, L., et al. (2022) Assessing Causality between Osteoarthritis With Urate Levels and Gout: A Bidirectional Mendelian Randomization Study. *Osteoarthritis Cartilage*, **30**, 551-558. <https://doi.org/10.1016/j.joca.2021.12.001>
- [24] 卞福勤, 徐建华, 王康, 等. 正常范围血清尿酸水平与膝关节炎症状及结构改变的相关性[J]. 中华疾病控制杂志, 2019, 23(5): 602-606+612.
- [25] Yang, L., He, Z., Gu, X., Cheng, H. and Li, L. (2021) Dose-Response Relationship between BMI and Hyperuricemia. *International Journal of General Medicine*, **14**, 8065-8071. <https://doi.org/10.2147/IJGM.S341622>
- [26] Grygiel-Górniak, B., Mosor, M., Marcinkowska, J., Przysławski, J. and Nowak, J. (2018) Uric Acid and Obesity-Related Phenotypes in Postmenopausal Women. *Molecular and Cellular Biochemistry*, **443**, 111-119. <https://doi.org/10.1007/s11010-017-3215-6>
- [27] Zeng, J., Lawrence, W.R., Yang, J., et al. (2021) Association between Serum Uric Acid and Obesity in Chinese Adults: A 9-Year Longitudinal Data Analysis. *BMJ Open*, **11**, e041919. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2020-041919>
- [28] Kulkarni, K., Karssiens, T., Kumar, V. and Pandit, H. (2016) Obesity and Osteoarthritis. *Maturitas*, **89**, 22-28. <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2016.04.006>
- [29] Reyes, C., Leyland, K.M., Peat, G., et al. (2016) Association between Overweight and Obesity and Risk of Clinically Diagnosed Knee, Hip, and Hand Osteoarthritis: A Population-Based Cohort Study. *Arthritis & Rheumatology*, **68**, 1869-1875.

<https://doi.org/10.1002/art.39707>

- [30] Jensen, L., Monnat, S.M., Green, J.J., Hunter, L.M. and Sliwinski, M.J. (2020) Rural Population Health and Aging: Toward a Multilevel and Multidimensional Research Agenda for the 2020s. *American Journal of Public Health*, **110**, 1328-1331. <https://doi.org/10.2105/AJPH.2020.305782>