

痛风频发的有效预测因素——尿酸盐沉积负荷

周兰兰, 石雨濛, 丁金, 尤含笑, 谈文峰, 刘蕊

(南京医科大学第一附属医院 风湿免疫科, 江苏 南京, 210029)

摘要: 目的 探讨影响痛风频繁发作的危险因素。方法 收集 2019 年 12 月—2020 年 12 月南京医科大学第一附属医院风湿免疫科就诊的痛风患者的基线临床资料, 同时行发作关节的双能 CT 检查。临床随访患者 1 年, 患者通过网络在线填写每次痛风发作的时间、部位及临床表现。依据患者痛风是否频发, 将患者分为痛风非频发组(发作次数 < 2 次)和痛风频发组(发作次数 ≥ 2 次)。探讨关节内单钠尿酸盐晶体沉积体积与痛风再发的关系。结果 129 例痛风患者纳入本研究, 其中 118 例患者完成 1 年随访, 11 例患者失访。与痛风非频发组相比, 痛风频发组患者的病程更长, 合并高血压患者占比和血肌酐水平更高, 发作关节内尿酸盐沉积体积更大, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。关节内尿酸盐沉积体积大是痛风频发的独立危险因素, 尿酸盐沉积体积每增加 1 cm^3 , 痛风频繁发作的风险增加 2 倍 ($OR = 2.0$, $95\% \text{ CI}: 1.00 \sim 3.97$, $P < 0.05$)。受试者工作特征 (ROC) 曲线分析显示, 以基线期发作关节内尿酸盐沉积体积为 0.21 cm^3 作为截断值, 可以预测痛风频发情况, 其敏感度为 59%, 特异度为 90%。结论 关节内尿酸盐沉积负荷是痛风频发的独立危险因素, 以双能 CT 检测关节内尿酸盐沉积负荷为 0.21 cm^3 作为标准, 更易早期识别痛风频发患者。

关键词: 痛风; 尿酸盐沉积; 双能 CT; 危险因素

中图分类号: R 445; R 58 文献标志码: A 文章编号: 1672-2353(2023)21-013-04 DOI: 10.7619/jcmp.20232667

Effective predictor of frequent gout: the deposition of monosodium urate burden

ZHOU Lanlan, SHI Yumeng, DING Jin, YOU Hanxiao, TAN Wenfeng, LIU Rui

(Department of Rheumatology and Immunology, the First Affiliated Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing, Jiangsu, 210029)

Abstract: **Objective** To investigate the risk factors of frequent occurrence of gout. **Methods** Baseline clinical data of gout patients from the Rheumatology and Immunology Department of the First Affiliated Hospital of Nanjing Medical University from December 2019 to December 2020 were collected, and they were assessment by dual-energy computed tomography in the affected joints. These patients were followed during the next 12 months, and occurrence time, location and clinical manifestations of gout through online filling on the internet. According to whether the patients had frequent occurrence of gout, the patients were divided into non-frequent gout group (frequency of attacks < 2) and frequent gout group (frequency of attacks ≥ 2). The relationship between the volume of monosodium urate crystal deposition and the recurrence of gout were investigated. **Results** A total of 129 patients were included. Of these patients, 118 participants completed the 12 months' follow-up visit and 11 patients were lost in follow-up. Compared with non-frequent gout group, patients in the frequent gout group had a longer course of disease, a higher proportion of patients with hypertension and a higher level of serum creatinine, and a larger volume of urate deposition in the attack joint ($P < 0.05$). The larger volume of urate deposition in joints was an independent risk factor for frequent gout, and the risk of frequent gout was increased by 2 times for increase of every 1 cm^3 in urate deposition volume ($OR = 2.0$; $95\% \text{ CI}, 1.00 \text{ to } 3.97$; $P < 0.05$). Receiver operating characteristic (ROC) curve showed that joint monosodium urate volume of 0.21 cm^3 as cutoff value, the specificity was 59%, sensitivity was 90%. **Conclusion** The monosodium urate deposition load in the joints is an independent risk factor for frequent gout. Taking monosodium urate deposition load in the joints of 0.21 cm^3 measured by dual-energy CT

收稿日期: 2023-08-22 修回日期: 2023-09-15

基金项目: 国家自然科学基金项目(81971532)

通信作者: 刘蕊, E-mail: liurui_nanjing@163.com

as the standard, it is easier to identify people with early frequent attacks of gout.

Key words: gout; monosodium urate deposition; dual-energy computed tomography; risk factors

痛风是一种以单钠尿酸盐 (MSU) 晶体在关节滑液和组织中沉积为特征的关节炎性疾病^[1]。临床上痛风以频发为特点,因此痛风药物治疗的目标也是减少痛风发作频率。既往研究^[2-3]报道,血尿酸 (SUA) 是痛风发作的危险因素,但该结论存在争议。部分患者经治疗后即使 SUA 已达标 (降至 6 mg/dL),但仍会出现痛风再发^[4]。此外, SUA 水平受高嘌呤饮食、肾功能、药物、合并代谢综合征等因素影响极易出现波动。痛风发作的病理基础是 MSU 结晶析出沉积于关节或软组织从而引起炎症小体过度激活。MSU 结晶沉积体积代表了体内尿酸盐负荷,然而尿酸盐负荷是否与痛风再发相关,目前国内尚缺乏研究数据。双能 CT 是一种能够特异性识别并测量 MSU 结晶的影像学方法^[5]。MRI 和超声测量的均是包括 MSU 结晶、炎性细胞和纤维组织的痛风石总体积,故上述 2 种检测方法与双能 CT 相比,其识别 MSU 结晶的特异性欠佳。本研究收集南京医科大学第一附属医院风湿免疫科就诊并行发作关节双能 CT 检查的痛风患者的临床资料,临床随访 1 年,探讨 MSU 结晶沉积体积与痛风再发的关系,现报告如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

收集 2019 年 9 月—2020 年 9 月于南京医科大学第一附属医院风湿免疫科就诊的急性痛风患者的资料,所有患者均符合 2015 年美国风湿病协会/欧洲抗风湿联盟痛风分类标准^[6],入组前未行降尿酸治疗或未规范持续降尿酸治疗。患者的发作关节接受双能 CT 检查,同时收集患者病历资料,留取患者静脉血。临床随访 1 年,患者关节痛风再发时通过网络在线填写发作时间及部位。排除既往诊断为类风湿关节炎、脊柱关节炎、骨关节炎等其他关节病的患者。本研究通过南京医科大学第一附属医院伦理委员会同意 (伦理批号 2018-SR-311),入选患者均已知情并签署同意书。

1.2 双能 CT 检查及后处理

所有患者在南京医科大学第一附属医院影像科行双能量 CT 检查,采用设备为德国西口子公

司第 2 代双源 CT 扫描仪,对发作关节如双手、双膝或双足行双能量 CT 成像扫描。将双能量数据导入 Dual-Energy Gout 分析软件,运行“Gout”应用程序。运行后得到多平面重组和容积再现的 MSU 结晶伪彩图,标记 MSU 结晶呈绿色伪彩、钙盐成分呈紫红色伪彩。选择 2 名有经验的影像科医师对获取的双能量图像进行双盲法分析评估,观察 MSU 结晶沉积部位并记录各关节 MSU 结晶体积。

1.3 统计学分析

采用 SPSS 21.0 进行统计学分析。计量资料用均数 ± 标准差表示,符合正态分布的计量资料的组间差异比较采用独立样本 *t* 检验,不符合正态分布的组间差异采用非参数检验。分类资料用 [*n*(%)] 表示,采用四格表卡方检验或 Fisher 确切概率法检验。*P* < 0.05 为差异有统计学意义。为筛选痛风频发的危险因素,进行二元多因素 Logistic 回归分析。运用受试者工作特征 (ROC) 曲线分析痛风频发患者关节内 MSU 沉积体积的最佳临界值。

2 结果

2.1 患者临床特征比较

本研究共纳入 129 例患者,118 例患者完成 1 年随访,11 例失访 [因更换联系方式 (5 例) 和不愿意填写线上问卷 (6 例) 终止随访],具体临床资料比较见表 1。高血压定义为既往非同日至少 3 次测得收缩压 > 140 mmHg 和 (或) 舒张压 > 90 mmHg。

按照随访 1 年内痛风是否频发,将患者分为痛风频发组 (发作次数 ≥ 2 次, *n* = 79) 及痛风非频发组 (发作次数 < 2 次, *n* = 39)。与痛风非频发组相比,痛风频发组患者的病程更长,合并高血压比率和血肌酐水平更高,发作关节内 MSU 沉积体积更大,差异均有统计学意义 (*P* < 0.05)。

2.2 痛风频发的危险因素分析

将痛风病程时长、合并高血压、血肌酐水平和关节内 MSU 沉积体积进一步纳入二元多因素 Logistic 回归分析,结果发现,关节内 MSU 沉积体积是痛风频发的独立影响因素 (*OR* = 2.0, 95% *CI*: 1.00 ~ 3.97, *P* < 0.05), 见表 2, 提示关节内 MSU

沉积体积每增加 1 cm^3 , 痛风频繁发作的风险增加 2 倍。

2.3 痛风频发患者关节内 MSU 沉积体积的 ROC 曲线分析

对 MSU 沉积体积和痛风发作频率进一步行 ROC 曲线分析, 结果显示, 关节内 MSU 沉积体积

评估痛风频发的曲线下面积(AUC)为 0.779, 最佳临界值为 0.21 cm^3 , 对应的敏感度为 59%, 特异度为 90%。以上结果提示, MSU 沉积体积大于 0.21 cm^3 时, 痛风频繁发作的风险显著增大, 以关节内 MSU 沉积负荷为 0.21 cm^3 作为标准, 更易早期识别痛风频发患者, 见图 1。

表 1 患者临床特征比较($\bar{x} \pm s$) [n(%)]

临床特征	分类	所有患者(n=118)	痛风发作频率		P
			发作次数 ≥ 2 次(n=79)	发作次数 < 2 次(n=39)	
年龄/岁		51.3 \pm 1.4	53.2 \pm 1.6	47.6 \pm 2.4	0.05
性别	男	111(94.1)	75(94.9)	36(92.3)	0.68
	女	7(5.9)	4(5.1)	3(7.7)	
痛风病程/年		5.5 \pm 0.6	6.9 \pm 0.8	2.5 \pm 0.5	<0.01
体质量指数/(kg/m ²)		25.0 \pm 0.3	25.1 \pm 0.4	24.8 \pm 0.6	0.67
饮酒史		33(28.0)	20(25.3)	13(33.3)	0.50
吸烟史		15(12.3)	10(12.7)	5(12.8)	0.99
合并症	高血压	58(49.2)	46(58.2)	12(30.8)	0.01
	2型糖尿病	24(20.3)	18(22.8)	6(15.4)	0.47
	冠心病	11(9.3)	7(8.9)	4(10.2)	0.12
	肾脏疾病	19(16.1)	13(16.5)	6(15.4)	0.08
	持续降尿酸药物治疗	非布司他	46(39.0)	31(39.2)	15(38.5)
	苯溴马隆	11(9.3)	9(11.4)	2(5.1)	
	别嘌醇	4(3.4)	3(3.8)	1(2.6)	
持续预防痛风发作药物治疗		3(2.5)	1(1.3)	2(5.1)	0.25
尿酸/($\mu\text{mol/L}$)		497.9 \pm 9.4	496.9 \pm 11.8	499.9 \pm 15.4	0.88
总胆固醇/(mmol/L)		5.3 \pm 0.1	5.4 \pm 0.1	5.1 \pm 0.2	0.27
甘油三酯/(mmol/L)		1.6 \pm 0.1	1.6 \pm 0.1	1.5 \pm 0.1	0.62
高密度脂蛋白/(mmol/L)		1.1 \pm 0.1	1.1 \pm 0.1	1.1 \pm 0.1	0.40
低密度脂蛋白/(mmol/L)		3.0 \pm 0.1	3.0 \pm 0.1	2.9 \pm 0.1	0.43
空腹血糖/(mmol/L)		6.2 \pm 0.2	6.2 \pm 0.2	6.3 \pm 0.3	0.65
血肌酐/($\mu\text{mol/L}$)		101.3 \pm 2.6	105.4 \pm 3.4	93.3 \pm 3.3	0.01
单钠尿酸盐晶体沉积体积/ cm^3		1.8 \pm 0.4	2.5 \pm 0.5	0.2 \pm 0.1	<0.01

表 2 患者痛风频发的危险因素分析

临床特征	Wald	OR(95% CI)	P
痛风病程	2.27	1.10(0.97~1.25)	0.13
高血压	2.77	0.48(0.21~1.14)	0.09
血肌酐	0.54	1.00(0.99~1.01)	0.46
单钠尿酸盐晶体沉积体积	3.87	2.00(1.00~3.97)	0.04

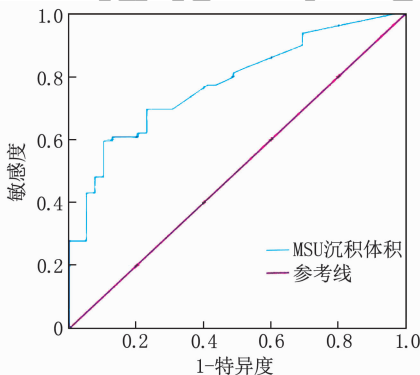


图 1 痛风频发患者关节内 MSU 沉积体积的 ROC 曲线

3 讨论

降低 SUA 水平既往被认为是痛风达标治疗

的主要终点^[7], 但越来越多的临床研究^[8-11]结果显示即使 SUA 水平已达标, 仍有部分患者痛风反复发作。鉴于 SUA 水平与痛风再发的关系证据不充分^[7, 12-14], 美国医师协会提出以降低痛风发作频率为达标终点, 而非仅关注 SUA 水平。

SUA 超过体液饱和度后以 MSU 晶体析出, 并沉积在关节及其周围组织导致急性关节炎, MSU 结晶沉积是痛风发病的核心机制。本研究通过收集行双能 CT 检查的痛风患者的临床资料并随访观察 1 年, 结果发现, 基线期关节内 MSU 沉积负荷, 而非 SUA, 是痛风频发的独立危险因素($OR = 2.0$, 95% CI: 1.00~3.97, $P < 0.05$)。MSU 体积每增加 1 cm^3 , 1 年内痛风频繁发作的风险增加 2 倍。本研究的 ROC 曲线分析显示, 当关节内 MSU 沉积体积超过 0.21 cm^3 , 该关节痛风频发的可能性明显增加, 对应的敏感度为 59%, 特异度为 90%。因此, 以上结果说明以双能 CT 检测关节内 MSU 沉积体积为 0.21 cm^3 作为标准, 更易早期识别痛风频发患者。临床医生应关注尿酸盐负

荷量,以降低尿酸盐负荷为主要治疗终点可能降低痛风发作频率。

国内外研究^[15]报道,痛风患者伴发高血压风险明显升高。尿酸通过增加氧自由基生成,加重氧化应激损伤,从而导致内皮细胞功能障碍,参与高血压的发生。一氧化氮是血管内皮舒张因子,在维持血管舒张功能中发挥重要作用。尿酸通过激活肾素-血管紧张素-醛固酮系统抑制一氧化氮合成,进而导致动脉血管重塑,加速高血压发生发展^[16-17]。研究^[18]还发现,MSU 晶体可沉积于冠状动脉及胸主动脉血管,与血管钙化密切相关,提示 MSU 晶体介导的血管炎症可能也是高血压发生的重要机制之一。本研究发现,痛风频发组合并高血压的患者占比增加,但在校正其他危险因素后未发现高血压是痛风频发的独立危险因素。

综上所述,痛风患者关节内尿酸盐沉积负荷是痛风频发的独立危险因素,当 MSU 沉积负荷超过 0.21 cm^3 ,痛风复发的频率显著增加。本研究为后期痛风患者的分层管理以及临床医护人员的精细化管理提供了理论依据。本研究也存在一定的局限性,因为该研究是非干预性观察性研究,在随访的 1 年期间,部分患者因治疗依从性差未接受规范持续的降尿酸治疗,并非所有患者严格遵循低嘌呤饮食,上述因素可能对痛风发作频率产生影响。因此,后续需要通过进一步临床研究观察生活习惯干预、降尿酸药物方案等与痛风频发之间的关系。

参考文献

- [1] PASCART T, LIOTÉ F. Gout: state of the art after a decade of developments [J]. *Rheumatology (Oxford)*, 2019, 58(1): 27-44.
- [2] DALBETH N, HOUSE M E, AATI O, et al. Urate crystal deposition in asymptomatic hyperuricaemia and symptomatic gout: a dual energy CT study [J]. *Ann Rheum Dis*, 2015, 74(5): 908-911.
- [3] DALBETH N, PHIPPS-GREEN A, FRAMPTON C, et al. Relationship between serum urate concentration and clinically evident incident gout: an individual participant data analysis [J]. *Ann Rheum Dis*, 2018, 77(7): 1048-1052.
- [4] LEISZLER M, PODDAR S, FLETCHER A. Clinical inquiry. Are serum uric acid levels always elevated in acute gout [J]. *J Fam Pract*, 2011, 60(10): 618-620.
- [5] ZOU Z, YANG M, WANG Y, et al. Gout of ankle and foot: DECT versus US for crystal detection [J]. *Clin Rheumatol*, 2021, 40(4): 1533-1537.
- [6] NEOGI T, JANSEN T L, DALBETH N, et al. 2015 Gout classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative [J]. *Ann Rheum Dis*, 2015, 74(10): 1789-1798.
- [7] STAMP L, MORILLON M B, TAYLOR W J, et al. Serum urate as surrogate endpoint for flares in people with gout: A systematic review and meta-regression analysis [J]. *Semin Arthritis Rheum*, 2018, 48(2): 293-301.
- [8] BECKER M A, SCHUMACHER H R, WORTMANN R L, et al. Febuxostat compared with allopurinol in patients with hyperuricemia and gout [J]. *N Engl J Med*, 2005, 353(23): 2450-2461.
- [9] DALBETH N, SAAG K G, PALMER W E, et al. Effects of Febuxostat in Early Gout: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study [J]. *Arthritis Rheumatol*, 2017, 69(12): 2386-2395.
- [10] BECKER M A, SCHUMACHER H R, ESPINOZA L R, et al. The urate-lowering efficacy and safety of febuxostat in the treatment of the hyperuricemia of gout: the CONFIRMS trial [J]. *Arthritis Res Ther*, 2010, 12(2): R63.
- [11] SCHUMACHER H R, BECKER M A, WORTMANN R L, et al. Effects of febuxostat versus allopurinol and placebo in reducing serum urate in subjects with hyperuricemia and gout: a 28-week, phase III, randomized, double-blind, parallel-group trial [J]. *Arthritis Rheum*, 2008, 59(11): 1540-1548.
- [12] QASEEM A, HARRIS R P, FORCIEA M A, et al. Management of Acute and Recurrent Gout: A Clinical Practice Guideline From the American College of Physicians [J]. *Ann Intern Med*, 2017, 166(1): 58-68.
- [13] 卢岚, 庞雨冰, 张育, 等. 痛风患者血液学参数与疾病活动性的关系 [J]. *实用临床医药杂志*, 2020, 24(16): 35-38.
- [14] KUEHN B M. Chronic Disease Approaches Needed to Curb Gout's Growing Burden [J]. *JAMA*, 2018, 319(13): 1307-1309.
- [15] 李燕, 陈秋志, 於一凡, 等. 痛风患者复发现状及其影响因素分析 [J]. *现代预防医学*, 2022, 49(4): 759-763.
- [16] CHENG L C, GUO B C, CHEN C H, et al. Endothelial Nitric Oxide Mediates the Anti-Atherosclerotic Action of *Torenia concolor* Lindley var. *Formosama Yamazaki* [J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(4): 1532.
- [17] LEE T S, LU T M, CHEN C H, et al. Hyperuricemia induces endothelial dysfunction and accelerates atherosclerosis by disturbing the asymmetric dimethylarginine/dimethylarginine dimethylaminotransferase 2 pathway [J]. *Redox Biol*, 2021, 46: 102108.
- [18] KLAUSER A S, HALPERN E J, STROBL S, et al. Dual-Energy Computed Tomography Detection of Cardiovascular Monosodium Urate Deposits in Patients With Gout [J]. *JAMA Cardiol*, 2019, 4(10): 1019-1028.

(本文编辑:周冬梅 钱锋)