



[DOI] 10.3969/j.issn.1001-9057.2021.08.018

http://www.lcnkzz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2021.08.018

· 论著摘要 ·

男性慢性痛风性关节炎患者伴发代谢性疾病和骨代谢情况分析

庞亚飞 敖扬坤 孔瑞娜

[关键词] 慢性痛风性关节炎; 骨代谢标志物; 代谢性疾病

[中图分类号] R589.7

[文献标识码] A

慢性痛风性关节炎(CGA)是痛风发展的最终阶段,由急性痛风性关节炎迁延不愈进展而来,多合并痛风石,易造成关节侵蚀,甚至致残^[1]。CGA除了导致局部骨质破坏,其是否会影响全身骨代谢情况目前尚不清楚^[2]。代谢性疾病与痛风容易伴发,了解CGA代谢性疾病发生情况,有利于CGA分层治疗。本文通过分析男性CGA患者代谢性疾病发生情况,检测其骨代谢标志物水平变化,为CGA分层治疗、预防骨质破坏提供依据。

对象与方法

1. 对象:随机选取2017年1月~2019年8月于海军军医大学第一附属医院风湿免疫科就诊的男性CGA患者51例作为观察组,所有患者均符合2015年欧洲抗风湿病联盟(EULAR)和美国风湿病学会(ACR)制定的痛风分类标准^[3],且有关节炎反复发作,合并肉眼可见的痛风石。排除标准:(1)继发性高尿酸血症;(2)长期应用影响嘌呤代谢的药物;(3)长期使用糖皮质激素;(4)近期应用影响骨代谢的药物;(5)合并严重脏器衰竭;(6)合并自身免疫性疾病;(7)合并甲状腺、甲状旁腺等内分泌疾病;(8)合并恶性肿瘤、血液系统疾病。选取同期在海军军医大学第一附属医院体检的51例男性健康体检者作为对照组,对照组受试者均不合并代谢性疾病,全部经骨密度测定骨量正常,无脆性骨折病史。其中观察组患者年龄34~74岁,平均年龄(55.63±9.25)岁;对照组受试者年龄36~73岁,平均年龄(53.86±8.29)岁,两组受试者年龄比较差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。本研究经海军军医大学第一附属医院伦理委员会审核批准,所有受试者均签署知情同意书。

2. 方法

(1)观察组患者一般资料收集:包括痛风首发年龄、痛风病程、身高、体重、血压、血糖、血脂及伴发疾病情况(有无肥胖症、

高脂血症、高血压、糖尿病、肾结石等)。

(2)骨密度检查:采用双能X线骨密度仪检测腰椎和髋部骨密度值。结果判定参考WHO推荐标准,分为骨量正常、骨量减少和骨质疏松。

(3)血清骨代谢标志物水平及生化指标测定:所有受试者均空腹采集外周静脉血5ml,应用电化学发光免疫分析技术检测骨形成标志物总I型胶原氨基端延长肽(PINP)、骨形成标志物骨钙素N端中分子片段(N-MID)、骨吸收标志物β-胶原降解产物(β-CTX)、骨代谢调控激素甲状旁腺激素(PTH)及骨代谢调控激素25羟基维生素D[25(OH)D]水平。应用HIA-CHI7600-120ED生化仪检测两组患者血清尿酸(SUA)、肌酐(Cr)、尿素氮(BUN)及钙(Ca)、磷(P)水平。

3. 统计学处理:应用SPSS 19.0软件进行统计分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间比较采用独立样本 t 检验;计数资料以例数和百分比表示。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 观察组患者一般资料:观察组患者发病年龄为21~52岁,平均发病年龄(36.22±8.01)岁;发病病程为8~34年,平均发病病程(19.41±6.48)年。8例(15.69%)伴发糖尿病,31例(60.78%)伴发高血压,15例(29.41%)伴发高脂血症,16例(31.37%)伴发肥胖症,18例(35.29%)伴发肾结石。11例(21.57%)骨质疏松;15例(29.41%)骨量减少;25例(49.02%)骨量正常,无脆性骨折史。

2. 两组受试者骨代谢标志物水平比较:观察组患者PINP、β-CTX、PTH水平均高于对照组($P<0.01$),而两组受试者N-MID和25(OH)D水平比较差异无统计学意义($P>0.05$)。见表1。

表1 两组受试者骨代谢标志物和生化指标水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	PINP (ng/ml)	β-CTX (ng/ml)	N-MID (ng/ml)	25(OH)D (ng/ml)	PTH (pg/ml)	SUA (mmol/L)	Cr (μmol/L)	BUN (mmol/L)	Ca (mmol/L)	P (mmol/L)
观察组	51	68.97±46.45	0.70±0.38	14.89±8.49	18.87±12.31	43.98±23.01	0.54±0.15	116.16±65.14	8.19±4.69	2.30±0.12	1.22±0.26
对照组	51	41.18±21.81	0.46±0.18	13.77±8.27	20.03±5.87	33.83±10.78	0.33±0.09	71.61±13.69	5.22±1.19	2.28±0.12	1.20±0.18
t 值		3.868	4.027	0.676	-0.607	2.852	8.583	4.779	4.379	1.158	0.463
P 值		<0.001	<0.001	0.501	0.546	0.006	<0.001	<0.001	<0.001	0.250	0.645

基金项目:国家自然科学基金青年项目(81901583)

作者单位:201999 上海市宝山区中西医结合医院风湿科(庞亚飞);海军军医大学第一附属医院风湿免疫科(敖扬坤、孔瑞娜)

通讯作者:孔瑞娜, E-mail: kongrn725@126.com

3. 两组受试者生化指标比较: 观察组患者血清 SUA、Cr、BUN 水平均高于对照组 ($P < 0.001$), 而两组受试者血 Ca、P 水平比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 1。

讨论

CGA 作为痛风的严重阶段, 近年来随着中国痛风患者明显增加, 已成为临床常见的致残性关节疾病^[4]。痛风在我国的发生率为 1% ~ 3%, 大多数为男性患者^[5]。而 CGA 尚缺乏大型流行病学调查资料, 其发病率、发病年龄、发病病程均不明确。国外报道, 从首次发作痛风到发展为 CGA 的时间约为 3 ~ 42 年, 平均 11.6 年^[6]。本研究选取的男性 CGA 患者, 发病年龄最低为 21 岁, 最高为 52 岁, 平均年龄 (36.22 ± 8.01) 岁; 而其发病病程 8 ~ 34 年, 平均 (19.41 ± 6.48) 年, 与国外报道一致。

本研究结果显示, 男性 CGA 患者最常见的合并症为高血压, 其次为肥胖症、高脂血症和糖尿病。据美国 2007 ~ 2008 年的 NHANES 数据报道, 70% 以上痛风患者合并有高血压, 50% 合并有肥胖, 25% 合并有糖尿病^[7]。大部分研究认为 CGA 与代谢性疾病关系密切^[8], 加强对合并不同代谢性疾病的 CGA 患者的分层管理, 有利于改善 CGA 患者的疗效和预后。

本研究还发现观察组患者 SUA 水平高于对照组, 提示 CGA 患者 SUA 水平普遍偏高, 控制不理想, 是 CGA 病情持续的主要原因, 需要强化持续达标治疗^[9]; 且反映肾功能指标的血清 Cr、BUN 也均高于对照组; 还有 35.29% 的 CGA 患者合并肾结石, 提示尿酸盐晶体沉积肾脏会造成肾实质、肾盂损伤, 引起尿酸性肾病, 而尿酸性肾病又加重 SUA 排泄障碍, SUA 水平持续增高, 造成恶性循环。目前研究还发现了痛风造成肾脏损伤的多项机制, 包括尿酸盐晶体诱导炎症因子释放、环氧酶系统激活、内皮细胞功能受损、肾素-血管紧张素系统活化等^[10]。

CGA 引起全身骨代谢异常甚至骨质疏松的机制目前尚无定论。骨代谢标志物大致分为 3 类: 一类是反映成骨细胞和破骨细胞功能的骨转化指标, 其次是调节骨代谢的激素样指标, 还有钙、磷等骨原料^[11]。骨转化指标临床监测项目较多, 其中以 PINP 和 β -CTX 最具代表性, 前者反映成骨细胞的功能, 后者反映破骨细胞的功能^[12]。PTH 和 25(OH)D 作为可以调节骨代谢的指标, 通过影响成骨细胞和破骨细胞功能, 调节钙磷代谢, 发挥调节骨稳态的作用。骨代谢调节指标和血钙磷指标可用来鉴别原发性骨质疏松和继发性骨质疏松。外周血骨代谢指标可实时动态反映骨吸收、骨重建情况, 了解骨破坏程度^[13]。

国内有研究结果显示, CGA 患者骨质疏松发生率明显高于同年龄正常人, 各部位骨密度明显低于同年龄正常人^[14-15]。本研究发现男性 CGA 患者易合并骨质疏松和骨量下降, 骨量异常者高达 78.43%。本研究还发现男性 CGA 患者存在骨代谢异常, 骨形成和骨破坏均活跃, 骨代谢指标 PINP、 β -CTX 水平均明显高于对照组。N-MID 也是骨形成指标之一, 两组间比较差异无统计学意义, 提示 N-MID 可能不是反映成骨细胞功能的敏感性指标。本研究中观察组患者 25(OH)D 水平低于对照组, PTH 水平高于对照组, 与国外报道结果一致^[16-17]。国外研究发现痛风患者血清 1,25 二羟维生素 D₃ [1,25-(OH)₂D₃] 水平降低, 在给予降尿酸治疗后 1,25-(OH)₂D₃ 水平明显增加。根据美国 2003 ~ 2006 年的 NHANES 数据分析, SUA 水平升高与

PTH 水平升高 (定义为 PTH > 65 μ g/ml) 独立相关。动物实验结果提示高尿酸血症通过抑制 1- α 羟化酶导致大鼠 1,25-(OH)₂D₃ 水平降低和 PTH 水平升高, 与 NF- κ B 通路活化有关。而血 Ca、血 P 水平无明显变化提示 SUA 升高可能不影响血钙磷代谢。

综上, 男性 CGA 患者易合并代谢性疾病, 且存在骨代谢紊乱。在临床上, 需进一步观察 CGA 和代谢性疾病的伴发特点, 加强对 CGA 的分层管理, 密切监测其骨代谢情况, 对改善 CGA 疗效和预防骨破坏至关重要。

参考文献

- [1] Ragab G, Elshahaly M, Bardin T. Gout: An old disease in new perspective-A review [J]. J Adv Res, 2017, 8(5): 495-511.
- [2] Yaegashi Y, Nishida J, Oyama K. Gouty tophus of the second metacarpal simulating a malignancy with pathologic fracture [J]. J Hand Surg Am, 2013, 38(1): 208-209.
- [3] Neogi T, Jansen TL, 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.
- [4] 霍晶, 刘秀梅, 傅自力, 等. 骶髂关节受累的痛风性关节炎一例 [J]. 临床内科杂志, 2019, 36(12): 817-818.
- [5] 路杰, 崔凌凌, 李长贵, 等. 原发性痛风流行病学研究进展 [J]. 中华内科杂志, 2015, 54(3): 244-247.
- [6] Gary S. Firestein. 凯利风湿病学 [M]. 栗占国译. 第 9 版. 北京: 北京大学医学出版社, 2015, 1670.
- [7] Zhu Y, Pandya BJ, Choi HK. Comorbidities of gout and hyperuricemia in the US general population: NHANES 2007-2008 [J]. 2012, 125(7): 679-687. e1.
- [8] Borghi C, Agabiti-Rosei E, Johnson RJ, et al. Hyperuricaemia and gout in cardiovascular, metabolic and kidney disease [J]. Eur J Intern Med, 2020, 80: 1-11.
- [9] Nuki G, Doherty M, Richette P. Current management of gout: practical messages from 2016 EULAR guidelines [J]. Pol Arch Intern Med, 2017, 127(4): 267-277.
- [10] Haryono A, Nugrahaningsih DAA, Sari DCR, et al. Reduction of Serum Uric Acid Associated with Attenuation of Renal Injury, Inflammation and Macrophages M1/M2 Ratio in Hyperuricemic Mice Model [J]. Kobe J Med Sci, 2018, 64(3): E107-E114.
- [11] Jain S, Camacho P. Use of bone turnover markers in the management of osteoporosis [J]. Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes, 2018, 25(6): 366-372.
- [12] Fisher A, Sriksulanukul W, Fisher L, et al. Lower serum PINP/ β CTX ratio and hypoalbuminemia are independently associated with osteoporotic nonvertebral fractures in older adults [J]. Clin Interv Aging, 2017, 12: 1131-1140.
- [13] Eastell R, Szulc P. Use of bone turnover markers in postmenopausal osteoporosis [J]. Lancet Diabetes Endocrinol, 2017, 5(11): 908-923.
- [14] 周游, 蒲泽宴, 李祥坤, 等. 痛风性关节炎骨质疏松患者血清 LEP、OPG 与 IL-6、TNF- α 相关性研究 [J]. 重庆医学, 2017, 46(33): 4653-4655, 4658.
- [15] 袁显群. 痛风性关节炎伴骨质疏松患者血清瘦素和骨保护素与炎症因子的关系 [J]. 中国卫生工程学, 2018, 17(5): 779-780.
- [16] Chen W, Roncal-Jimenez C, Lanaspas M, et al. Uric acid suppresses 1 α hydroxylase in vitro and in vivo [J]. Metabolism, 2014, 63(1): 150-160.
- [17] Sanchis-Gomar F, Salvagno GL, Lippi G. Inhibition of xanthine oxidase and exercise on serum uric acid, 25(OH)D₃, and calcium concentrations [J]. Clin Lab, 2014, 60(8): 1409-1411.

(收稿日期: 2020-02-21)

(本文编辑: 周三凤)