



[DOI]10.3969/j.issn.1001-9057.2023.10.015

http://www.lcnkzz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2023.10.015

· 论著摘要 ·

# 痛风急性发作期高尿酸血症与尿酸水平正常的临床特点对比研究

王辉 曾昊 吴奇平 张志宏 王万明 孙效棠

[关键词] 高尿酸血症; 痛风; 急性发作; 骨科; 围手术期

[中图分类号] R659;R589.7 [文献标识码] A

痛风是因体内嘌呤代谢紊乱,尿酸生成增多或排出减少,引起单钠尿酸盐在关节腔、筋膜、肾脏等组织器官沉积并诱发组织炎症反应的一类疾病<sup>[1]</sup>,临床分期可分为无症状高尿酸血症期、痛风性关节炎期、痛风发作间歇期、慢性痛风性关节炎期和肾脏病变期<sup>[2]</sup>。文献报道在创伤、手术、心理等应激因素作用下,可诱发痛风急性发作<sup>[3]</sup>,而急性发作诊断主要依据典型

临床表现及血液学检测尿酸水平高于正常,但仍有 11%~49% 患者在痛风急性发作期血尿酸水平保持正常<sup>[4]</sup>。本研究旨在对比研究痛风急性发作期高尿酸血症与尿酸水平正常患者的临床特点,以指导疾病的预防、诊断及治疗。

### 对象与方法

1. 对象:选取 2018 年 1 月~2020 年 12 月在我院骨科住院期间出现痛风急性发作患者 64 例,其中男 55 例、女 9 例,年龄 16~75 岁,平均年龄(53.73±14.55)岁。纳入标准:(1)均符合 2015 年美国风湿学会/欧洲抗风湿联盟痛风分类标准<sup>[5]</sup>,发作部位均行肌骨超声证实滑膜或软骨至少存在下列任一阳性征象:①可见尿酸盐结晶,存在痛风石、双轨征;②相比对侧滑膜明显增厚;③软骨表面存在凹陷缺损侵袭表现;(2)诱发因素为

基金项目:福建医科大学启航基金(2019QH1288)

作者单位:350025 福州,联勤保障部队第九〇〇医院骨二科(王辉、张志宏、王万明、孙效棠);福建医科大学福总临床医学院(王辉、曾昊、吴奇平)

通讯作者:孙效棠,E-mail:sunxiaotang900@163.com

胞中 miR-874 的表达,并抑制细胞增殖、迁移和平滑肌细胞的重塑。这提示 miR-874 参与哮喘发病过程,并能对 ASMCs 功能发挥保护作用。本研究结果也表明过表达 miR-874 可抑制 ASMCs 增殖、迁移和炎症反应。同时,本研究采用生物学信息预测发现, MALAT1 与 miR-874 存在靶向关系,双荧光素酶基因报告实验结果与 RT-PCR 检测结果也证实了两者的调控关系。此外,在 ASMCs 的生物学行为中也表明,抑制 miR-874 表达部分抵消了下调 MALAT1 对 PDGF-BB 诱导的 ASMCs 功能的保护作用。这表明 MALAT1 与 miR-874 的相互作用影响哮喘发病中 ASMCs 的功能改变。

综上所述,本研究结果表明抑制 MALAT1/miR-874 轴表达可通过降低细胞增殖、迁移和炎症因子分泌在 PDGF-BB 诱导的 ASMCs 中发挥保护作用。

### 参 考 文 献

[1] 申海霁,张杰,陈艳艳,等. 支气管哮喘合并阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征患者的临床特点分析[J]. 临床内科杂志,2021,38(1):44-46.

[2] 许欣婷,张瑶,李娜,等. 支气管哮喘患者外周血肝 X 受体、Periostin 及蛋白磷酸酶 1A 表达与气道重塑的关系[J]. 临床内科杂志,2021,38(2):113-116.

[3] Agache I, Eguiluz-Gracia I, Cojanu C, et al. Advances and highlights in

asthma in 2021[J]. Allergy,2021,76(11):3390-3407.

[4] Malakoti F, Targhazeh N, Karimzadeh H, et al. Multiple function of lncRNA MALAT1 in cancer occurrence and progression[J]. Chem Biol Drug Des,2023,101(5):1113-1137.

[5] Lu TX, Rothenberg ME. MicroRNA[J]. J Allergy Clin Immunol,2018,141(4):1202-1207.

[6] Suojalehto H, Lindström I, Majuriml, et al. Altered microRNA expression of nasal mucosa in long-term asthma and allergic rhinitis[J]. Int Arch Allergy Immunol,2014,163(3):168-178.

[7] Naveed SU, Clements D, Jackson DJ, et al. Matrix metalloproteinase-1 activation contributes to airway smooth muscle growth and asthma severity[J]. Am J Respir Crit Care Med,2017,195(8):1000-1009.

[8] Camoretti-Mercado B, Lockey RF. Airway smooth muscle pathophysiology in asthma[J]. J Allergy Clin Immunol,2021,147(6):1983-1995.

[9] Lei L, Chen J, Huang J, et al. Functions and regulatory mechanisms of metastasis-associated lung adenocarcinoma transcript 1[J]. J Cell Physiol,2018,234(1):134-151.

[10] Liang WJ, Zeng XY, Jiang SL, et al. Long non-coding RNA MALAT1 sponges miR-149 to promote inflammatory responses of LPS-induced acute lung injury by targeting MyD88[J]. Cell Biol Int,2020,44(1):317-326.

[11] Hu TJ, Huang HB, Shen HB, et al. Role of long non-coding RNA MALAT1 in chronic obstructive pulmonary disease[J]. Exp Ther Med,2020,20(3):2691-2697.

[12] Huang J, Wang FH, Wang L, et al. LncRNA MALAT1 promotes proliferation and migration of airway smooth muscle cells in asthma by downregulating microRNA-216a[J]. Saudi J Biol Sci,2021,28(8):4124-4131.

(收稿日期:2023-03-01)

(本文编辑:余晓曼)

外伤、手术；(3)住院及随访资料完整。排除标准：(1)处于感染活动期(细菌、结核)；(2)假性痛风；(3)合并严重心、肺、肝、肾功能异常；(4)合并类风湿性关节炎、结缔组织疾病；(5)严重颅脑或胸腹部损伤。本研究已经通过联勤保障部队第九〇〇医院生物医学伦理委员会审核批准(2022-017)，所有患者均签署知情同意书。

2. 方法：收集所有患者一般资料[年龄、性别、BMI、吸烟史、饮酒史、药物使用史(利尿剂、阿司匹林)、关节周围是否存在痛风石、合并症(高血压病、高脂血症、糖尿病、冠心病、肾功能不全)、临床表现(痛风诱发时间、局部疼痛及红肿持续时间、发热、受累关节数量)和实验室检查指标[尿酸水平(入院时、急性发作时、缓解时)、痛风急性发作及缓解时 WBC 计数、C 反应蛋白(CRP)、红细胞沉降率(ESR)]，计算尿酸下降比值。尿酸下降比值 = [入院时尿酸水平(μmol/L) - 急性发作时尿酸水平(μmol/L)] / 入院时尿酸水平(μmol/L) × 100%。记录所有患者随访情况，包括随访时间及术后 1 年内是否复发痛风急性发作。痛风急性发作判定标准：住院 3 周内出现 1 项及以上阳性征象<sup>[6]</sup>。高尿酸血症判定标准：男性尿酸水平 ≥ 416 μmol/L(7 mg/dl)，女性尿酸水平 ≥ 357 μmol/L(6 mg/dl)。根据入院时尿酸水平，将所有患者分为尿酸水平正常组(对照组)26 例及高尿酸血症组(观察组)38 例。

3. 统计学处理：应用 SPSS 23.0 软件进行统计分析。符合正态分布的计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示，组间比较采用独立样本 *student's t* 检验和单因素分析；计数资料以例和百分比表示，组间比较使用  $\chi^2$  检验。采用二元 *logistic* 多因素分析评估痛风复发的危险因素。以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

结果

1. 两组患者一般资料、临床资料及入院时尿酸水平比较：观察组使用利尿剂、关节周围存在痛风石、合并糖尿病患者

比例及入院时尿酸水平均高于对照组；两组患者受累关节构成比比较差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。其余指标两组间比较差异均无统计学意义( $P > 0.05$ )。见表 1。

2. 两组患者痛风急性发作及缓解时实验室检查指标及尿酸下降值比较：观察组患者痛风急性发作及缓解时尿酸水平均高于同期对照组，痛风急性发作时 WBC 计数及 CRP 水平均低于同期对照组( $P < 0.05$ )；对照组痛风缓解时尿酸水平高于同组痛风发作时，WBC 计数及 CRP 水平均低于同组痛风发作时( $P < 0.05$ )；观察组痛风缓解时 WBC 计数、CRP 及 ESR 均低于同组痛风发作时( $P < 0.05$ )。其余指标两组组间及组内比较差异均无统计学意义( $P > 0.05$ )。见表 2。观察组患者尿酸下降比值明显低于对照组[(22.65 ± 10.24)% 比 (42.12 ± 19.52)%， $P < 0.001$ ]。

3. 两组患者随访情况比较：对照组患者随访时间(17.81 ± 10.36)个月，术后 1 年内复发痛风急性发作 3 例(11.5%)；观察组患者随访时间(21.92 ± 13.33)个月，术后 1 年内复发痛风急性发作 17 例(44.7%)。两组 1 年内复发痛风急性发作患者比例比较差异有统计学意义( $P < 0.05$ )，而随访时间比较差异无统计学意义( $P = 0.171$ )。

4. 痛风复发的独立危险因素分析：二元 *logistic* 多因素分析结果显示，痛风缓解时尿酸水平( $HR = 1.076$ )、痛风石形成( $HR = 40.552$ )是痛风复发的独立危险因素( $P < 0.05$ )。

讨论

高尿酸血症在我国的矫正患病率高达 14%，约 36% 在病程中会发展为痛风。虽文献上对高尿酸血症与痛风相关性研究较多，但有关痛风急性发作时尿酸水平波动的文献较少<sup>[6]</sup>。本研究结果表明患者受到创伤、手术等应激因素后可于 2~3 天内诱发痛风急性发作，34.3% 伴有发热，使用非甾体类抗炎药物、大量饮水、碱化尿液等处理后，症状持续 4~5 天可缓解。痛

表 1 两组患者一般资料和临床资料比较[例，(%)]

组别	例数	性别 (男/女)	年龄 (岁, $\bar{x} \pm s$ )	BMI (kg/m <sup>2</sup> , $\bar{x} \pm s$ )	痛风诱发时间 (d, $\bar{x} \pm s$ )	入院时尿酸 (μmol/L, $\bar{x} \pm s$ )	吸烟史	饮酒史	药物使用史		关节周围 存在痛风石
									利尿剂	阿司匹林	
对照组	26	22/4	54.96 ± 2.20	24.11 ± 3.12	2.50 ± 1.39	319.67 ± 62.23	8(30.8)	10(38.5)	4(15.4)	5(19.2)	2(7.7)
观察组	38	33/5	52.90 ± 16.54	24.50 ± 3.54	2.74 ± 0.37	546.45 ± 78.91	15(39.5)	9(23.7)	19(50.0)	9(23.7)	20(52.6)
$\chi^2/t$ 值		0.063	0.596	-0.457	-0.469	-12.264	0.508	1.615	8.035	0.179	13.820
<i>P</i> 值		0.801	0.553	0.649	0.641	<0.001	0.476	0.204	0.005	0.672	<0.001

  

组别	例数	合并症				肾功能不全	局部疼痛及红肿 持续时间(d, $\bar{x} \pm s$ )	发热	受累关节	
		高血压病	高脂血症	糖尿病	冠心病				单关节	多关节
对照组	26	12(46.2)	16(61.5)	3(11.5)	10(38.5)	2(7.7)	4.46 ± 1.94	12(46.2)	22(84.6)	4(15.4)
观察组	38	18(47.4)	23(60.5)	15(39.5)	12(31.6)	6(15.8)	5.55 ± 2.74	10(26.3)	18(47.4)	20(52.6)
$\chi^2/t$ 值		0.009	0.007	5.960	0.324	0.925	-1.750	2.693		9.138
<i>P</i> 值		0.924	0.935	0.015	0.569	0.336	0.085	0.101		0.003

表 2 两组患者痛风急性发作及缓解时实验室检查指标比较( $\bar{x} \pm s$ )

组别	例数	尿酸(μmol/L)	WBC 计数(×10 <sup>9</sup> /L)	CRP(mg/dl)	ESR(mm/h)	
对照组	发作时	26	231.08 ± 97.91	12.17 ± 4.42	138.36 ± 86.58	74.65 ± 38.12
	缓解时	26	277.28 ± 48.01 <sup>a</sup>	9.27 ± 2.67 <sup>a</sup>	54.73 ± 53.26 <sup>a</sup>	57.67 ± 21.25
观察组	发作时	38	442.96 ± 110.45 <sup>b</sup>	10.23 ± 2.18 <sup>b</sup>	85.83 ± 47.15 <sup>b</sup>	65.67 ± 32.20
	缓解时	38	418.96 ± 80.08 <sup>b</sup>	8.07 ± 2.53 <sup>a</sup>	45.16 ± 37.27 <sup>a</sup>	49.97 ± 23.09 <sup>a</sup>

注：与同组发作时比较，<sup>a</sup> $P < 0.05$ ；与同期对照组比较，<sup>b</sup> $P < 0.05$

风急性发作好发于跖趾关节、掌指关节、腕关节等小关节,表现为关节的红肿热痛。但若症状发生在非典型部位或手术部位时,临床医生易忽视或将其认定为感染,造成漏诊,从而增加不必要性操作及额外创伤。本研究纳入的部分患者出现非典型部位(髌、膝、踝、肩、肘)无诱因肿痛,经肌骨超声证实其内滑膜水肿、积液或可见软骨表面双轨征,认定其为痛风急性发作。虽未发生在手术部位,但实际临床工作中,如遇可疑疾患,必要时可局部穿刺抽取关节液行常规、细菌培养鉴定,在偏振光镜下观察是否存在尿酸盐晶体,行肌骨超声、双能 CT 等检测,提高疾病诊断的准确性。

本研究发现,对照组相比观察组在痛风急性发作时,血液炎症指标(WBC 计数、CRP)更高,血尿酸水平波动更大。这与 Kang 等<sup>[7]</sup>的报道类似。Viveros 等<sup>[8]</sup>指出,痛风急性发作时组织释放入血的炎性因子会影响血液中皮质醇水平变化,并刺激皮质醇分泌,促进尿酸代谢,而血尿酸水平的下降也可反馈激活一系列炎性因子的释放。但也有文献指出皮质醇代谢紊乱患者血尿酸水平与正常人相比差异并无统计学意义,二者关系存在临床争议<sup>[9]</sup>。

本研究患者均为骨科创伤或手术后出现痛风急性发作,分析原因可能与以下几点有关:(1)尿酸盐结晶的再动员。Ortiz-Bravo 等<sup>[10]</sup>通过动物实验证实,在血尿酸水平发生较大波动时,已有相对稳定、沉积在滑膜、软骨等组织上的尿酸盐结晶再次崩解并释放入血,激发局部和全身的炎症反应。(2)尿酸生成的增多。创伤、手术等操作会造成细胞坏死,核酸类物质释放增多,经体内代谢后形成尿酸盐沉积在组织中。此外,患者过多摄入肉汤、鱼肉等嘌呤含量较高的食物,造成外源性嘌呤的额外摄入。(3)尿酸排出减少。创伤、手术等导致血容量丢失,肾脏灌注不足,应用与尿酸存在竞争排泄药物(如利尿剂、钙离子通道拮抗剂、喹诺酮类抗生素)也会造成尿酸排出减少。本研究也证实利尿剂的使用与痛风急性发作存在直接联系。

既往研究表明,肾近端小管中的尿酸转运蛋白参与尿酸的重吸收及分泌,肾功能不全患者,尿酸转运蛋白对尿酸的调控受损<sup>[11-12]</sup>,尿酸排泄受阻,诱发高尿酸血症。本研究纳入病例中,观察组(6 例,15.8%)合并肾功能不全,约为对照组(2 例,7.7%)的 3 倍。虽比较差异无统计学意义,但可能与纳入研究的样本量相对较少有一定关系,也间接证实了肾功能不全可导致高尿酸血症观点的准确性。

本研究随访结果显示,观察组术后 1 年痛风复发率 44.7%,明显高于对照组。将复发患者的资料进行多因素 logistic 分析后发现,当痛风缓解时仍处在高尿酸水平、痛风石为痛风复发的独立危险因素。Spiga 等<sup>[13]</sup>研究表明,持续高尿酸血症通过刺激产生 IL-6、肿瘤坏死因子- $\alpha$  等炎性因子或通过核因子(NF)- $\kappa$ B 信号通路诱发激活系统性炎症反应而导致痛风急性发作。尿酸水平的波动可引起已有的痛风石部分溶解,激活一系列促炎细胞因子,最终导致痛风急性发作<sup>[14]</sup>。

本研究还存在以下方面的不足:(1)患者围手术期测定血

尿酸指标并非在标准条件下测得,临床工作中一般能做到空腹抽血,但对患者来院近期内是否存在高嘌呤饮食并未特别关注,可能对血液指标存在一定程度的影响,从而造成指标偏差。(2)正常患者在创伤、手术等应激情况下,血液中相关指标(WBC 计数、CRP、ESR 等)也会在应激后 24 h ~ 72 h 达到高峰。而围手术期痛风急性发作也高发于该时间节点。因此,痛风急性发作本身对血液学的影响并不能简单地通过 WBC 计数、CRP、ESR 这 3 项指标来精确表述,尚有待后续进一步研究加以明确证实。

## 参 考 文 献

- [1] 袁齐,冯家银,李莲,等. 自拟清热利湿通络方联合依托考昔片治疗急性痛风性关节炎的效果及对血清炎性因子的影响[J]. 疑难病杂志,2022,21(10):1053-1057.
- [2] 钟威,梅铁芳,张志毅. 痛风性关节炎的关节液分析及影像学进展[J]. 中华内科杂志,2012,51(10):815-817.
- [3] Delaney, Buck. Diagnosis and management of gout in total knee arthroplasty[J]. Orthopaedic nursing,2014,33(1):37-40.
- [4] Zhang WZ. Why Does Hyperuricemia Not Necessarily Induce Gout? [J] Biomolecules,2021,11(2):280.
- [5] 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.
- [6] 刘云,邹专,李剑,等. 双侧全髋关节置换诱发急性痛风发作 1 例报告及文献复习[J]. 中国矫形外科杂志,2016,24(13):1245-1247.
- [7] Kang EH, Lee EY, Lee YJ, et al. Clinical features and risk factors of postsurgical gout[J]. Ann Rheum Dis,2008,67(9):1271-1275.
- [8] Viveros-Paredes JM, Puebla-Perez AM, Gutierrez-Coronado O, et al. Dysregulation of the Th1/Th2 cytokine profile is associated with immunosuppression induced by hypothalamic-pituitary-adrenal axis activation in mice[J]. Int Immunopharmacol,2006,6(5):774-781.
- [9] Liang S, Zhang D, Qi J, et al. Reduced peak stimulated growth hormone is associated with hyperuricemia in obese children and adolescents[J]. Sci Rep,2018,8(1):7931.
- [10] Ortiz-Bravo E, Sieck MS, Schumacher HR Jr. Changes in the proteins coating monosodium urate crystals during active and subsiding inflammation. Immunogold studies of synovial fluid from patients with gout and of fluid obtained using the rat subcutaneous air pouch model[J]. Arthritis Rheum,1993,36(9):1274-1285.
- [11] Yang Q, Fu C, Xiao J, et al. Uric acid upregulates the adiponectin-adiponectin receptor 1 pathway in renal proximal tubule epithelial cells [J]. Mol Med Rep,2018,17(3):3545-3554.
- [12] Li JW, Suh M, Brigham MD, et al. A Retrospective Cohort Study of the Effect of Gout on Mortality Among Patients with a History of Kidney Transplantation[J]. Ann Transplant,2020,25:e920553.
- [13] Spiga R, Marini MA, Mancuso E, et al. Uric Acid Is Associated With Inflammatory Biomarkers and Induces Inflammation Via Activating the NF-kappaB Signaling Pathway in HepG2 Cells[J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol,2017,37(6):1241-1249.
- [14] 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.

(收稿日期:2022-10-22)

(本文编辑:高婷)