

痛风性关节炎的发病机制及超声诊断

李松松, 王晓磊*, 乔春梅, 张红

(1. 内蒙古医科大学, 内蒙古 呼和浩特; 2. 内蒙古医科大学附属医院, 内蒙古 呼和浩特)

摘要: 痛风性关节炎 (GA) 是一种由嘌呤代谢异常引起的代谢性疾病。随着人们生活方式及饮食结构的改变, GA 的发生率呈逐年升高趋势。其发病机制极其复杂, 近年来也成为学者们的研究热点并取得了重大进展。之前痛风的诊断主要依靠临床表现及实验室检查结果, 辅助检查多用 X 线、CT、MRI 检查。而 X 线及 CT 检查对软组织不敏感, 不能用于早期痛风诊断; MRI 检查价格昂贵, 不能作为普查手段。近年来随着超声检查技术的迅猛发展, 超声检查在 GA 中发挥的作用越来越受到重视。本文将对 GA 的发病机制研究现状及超声在 GA 中的诊断价值进行阐述。

关键词: 痛风性关节炎; 发病机制; 高频超声; 诊断

中图分类号: R684.3

文献标识码: A

DOI: 10.19613/j.cnki.1671-3141.2018.72.020

本文引用格式: 李松松, 王晓磊, 乔春梅, 等. 痛风性关节炎的发病机制及超声诊断 [J]. 世界最新医学信息文摘, 2018, 18(78): 51-52, 57.

The Pathogenesis and Ultrasonic Diagnosis of Gouty Arthritis

LI Song-song, WANG Xiao-lei*, QIAO Chun-mei, ZHANG Hong

(1. Inner Mongolia Medical University, Hohhot Inner Mongolia; 2. The Affiliated Hospital of Inner Mongolia Medical University, Hohhot Inner Mongolia)

ABSTRACT: GA, gouty arthritis, is a metabolic disease caused by abnormal purine metabolism. With the change of people's lifestyle and diet, the incidence of GA is increasing year by year. Its pathogenesis is extremely complex, and in recent years it has also become a hot spot for scholars and has made great progress. The previous diagnosis of gout depends mainly on clinical manifestations and laboratory results, and X-ray, CT, and MRI were used as auxiliary examination. X-ray and CT examination are insensitive to soft tissue, so it can not be used for the early diagnosis of gout. MRI checks are expensive and can't be used as a usual method. In recent years, with the rapid development of ultrasonic examination technology, the role of ultrasonic examination in GA has been paid more and more attention. This article will explain the current research status of the pathogenesis of GA and the diagnostic value of ultrasound in GA.

KEY WORDS: Gouty arthritis; Pathogenesis; High frequency ultrasound; Diagnose

1 痛风发病机制

痛风是由于嘌呤代谢紊乱或尿酸排出障碍导致的血尿酸水平升高, 尿酸盐结晶 (MSU) 沉积于组织或器官, 引起组织损伤的一组临床综合征。尿酸是人体内嘌呤代谢的终产物, 在血浆中以尿酸盐的形式存在。当各种原因引起体内尿酸产生增多, 或排出减少均可使尿酸浓度升高, 且当血浆尿酸盐浓度超过其溶解度时就会形成尿酸盐结晶^[1]。尿酸盐发生结晶的确切机制尚不完全明确, 但研究已表明, 与以下因素密切相关: 局部的温度降低、PH 减低、血清蛋白及 α_1 、 α_2 球蛋白减少等^[2]。

尿酸盐结晶引发炎症的机制非常复杂, 随着分子生物学的发展, 近年来的相关研究已取得重大成果, 主要涉及免疫过程与炎症反应。当尿酸盐晶体沉积于细胞外时, 单核/巨噬细胞膜表面的 TLR2 和 TLR4 受体可识别尿酸盐晶体, 激活下游的信号转导通路, 诱导 IL-1 β 、IL-6 及肿瘤坏死因子 α 等炎性因子的生成及中性粒细胞的聚集^[3,4]。IL-1 β 产生后通过触发 NALP3 炎性体的组装^[5,6], 将无活性的 IL-1 β 切割成有活性的形式, 产生炎症反应, 而入侵的中性粒细胞吞噬 MSU 晶体并生成炎症因子更推动了炎症进程。有人在动物模型实验中也证明了 IL-1 β 在痛风性关节炎中的关键作用^[7,8]。国外已有一些针对靶向目标 IL-1 的生物制剂用于痛风的治疗。除了上述固有免疫在痛风性关节炎中的作用, 还有研究表明^[9], 适应免疫在炎症过程中也发挥了极其重要的作用。T 细胞介导的细胞免疫产生炎症反应因子, 导致骨质的破坏^[10-12]; B 细胞介导的体液免疫产生的 IgM 抗体可促进尿

酸盐的沉积, 加重炎症反应。

此外, 参与上述免疫调节与炎症反应的各类细胞因子及受体的相关基因及位点也备受研究人员的关注。随着基因遗传学的发展, 使得这方面的研究也取得了新的进展, 许多关键基因及位点被相继发现。多项研究表明^[13-17], TLR-2 多态位点与痛风的关联性不大, 而 TLR-4 与痛风有关联性, 但可能受到地域、物种等因素影响。而白细胞介素, 如 IL-8、IL-12 的等位基因是痛风的易感因素^[18,19]。还有其他一些痛风相关基因也在研究过程中。

近年来, 大量证据表明, 痛风患者常伴有高血压、高血脂、高血糖, 共同形成代谢综合征^[20-22]。近新有研究发现脂肪细胞因子, 如脂联素 (APN)、抵抗素 (RES)、白细胞介素 23 (IL-23) 等^[23-25] 参与代谢与炎症反应, 可能对痛风的发展有重要作用, 但详细机制有待进一步研究。

虽然近年来对痛风的研究成果突飞猛进, 但其具体发病机制尚不完善, 仍需学者们继续攻坚克难完成大量研究作出新的成果, 以期对临床治疗痛风提供更多新的思路和方法。

清楚了痛风的发病机制后, 有助于我们理解痛风性关节炎在超声上的各种表现, 从而能够作出正确的诊断, 减少漏诊率。

2 超声对痛风性关节炎的诊断

痛风是由尿酸盐晶体 (MSU) 沉积引起的组织损伤, 由于病变早期临床表现的非特异性及多样性, 使得病变未能得到明确诊断并作出相应治疗, 给痛风患者造成长期困扰。因此, 痛风的早发现早诊断就显得尤为重要。目前, 常用于痛风诊断的影像检查方法有 X 线、CT、MRI、超声检查。X 线对晚期痛风骨质破坏显示清晰, 但对早期痛风不敏感; CT 可检测出尿酸盐结晶沉积, 尤其双源 CT 可以对化学成分进行分析^[26], 但因辐射大、软组织显示不清、价格较昂贵而不能作为常规筛选检查; MRI 检查虽可很好的显示软组织病变及亚临床表现的痛风石沉积^[27], 但对骨质结构显示欠佳, 其检查时间长、

基金项目: 1. 自治区卫生计生科研计划, 项目编号: 201701068; 2. 内蒙古医科大学附属医院一般科研项目, 项目编号: NYFY YB036; 3. 内蒙古自然科学基金面上项目, 项目编号: 2015MS0818; 4. 青年创新基金, 项目编号: YKD2017QNCX044。

作者简介: 李松松 (1989), 女, 山东德州, 在读硕士研究生, 内蒙古医科大学。
通讯作者: * 王晓磊, 内蒙古医科大学附属医院超声科, 主任医师。

价格昂贵也不能作为常规检查;而超声以其操作简单方便、实时动态、软组织分辨率好、价格低廉、无辐射等优点被越来越多的应用于痛风性关节炎的诊断中。随着科技的进步,国内外越来越多的将高频超声应用于关节与软组织疾病的诊断,并得到了广泛认可。超声可清晰的显示关节周围软组织,如肌肉、肌腱、韧带、滑囊、血管等,也可显示骨与软骨表面情况。由于痛风性关节炎的发病机制是由 MSU 沉积引起的,其表现在超声上既有特异性征象,也有非特异性征象,下面对痛风性关节炎的超声表现进行阐述:

2.1 特异性表现

痛风的特异性表现根据 MSU 沉积于不同部位而表现不同。

双轨征:MSU 沉积于关节软骨表面,使软骨表面回声增强,与软骨下方骨性关节面的强回声形成“双轨征”。双轨征可以连续或断续且不受声波影响。关节腔积液时,由于积液后方回声增强,表现为积液后方软骨表面回声增强,此时通过改变声束方向可与“双轨征”相鉴别。

痛风石:MSU 沉积于关节腔积液、增生的滑膜、肌腱及软组织,表现为应部位的强回声点,呈云雾状^[28-30],又称“暴雪征”。若高尿酸血症得不到有效治疗,MSU 持续在上述部位沉积,则会形成痛风石。痛风石超声表现为不均质强回声团块,后方多伴有声影。国外报道^[31]称有时可见痛风石表面被一层低回声包绕,系上皮细胞、巨核细胞等肉芽组织包绕而成。

2.2 非特异性表现

非特异性征象也可见于类风湿性关节炎(RA)、老年性骨关节炎(OA)等其他关节炎中。

关节腔积液:表现为关节腔内无回声区,彩色多普勒未见血流信号,探头加压可变形,由此可与增生滑膜相鉴别。

滑膜炎:表现为关节腔滑膜增生及滑膜血管增生。滑膜增生表现为关节腔内突起的等回声或低回声,探头加压不变形,彩色多普勒可显示增生滑膜及周围软组织的血流情况,可在一定程度上反应炎症的程度及活动度。

骨质破坏:表现为骨皮质连续性中断,需两个垂直切面证实;骨表面不光滑、粗糙或呈“虫蚀样”改变,高频超声可以观察其他影像学检查难以发现的细小骨破坏。

2015 年超声在痛风中发现的“双轨征”已被纳入 EULAR 和 ACR 联合发布的痛风新的分类标准中^[32]。为了规范超声在痛风中的应用,OMERACT 组织成立了超声痛风组,就痛风性关节炎的超声下病变(双轨征、痛风石、聚集体、侵蚀)达成国际共识^[33]。肌肉骨骼高频超声以其较高的分辨率、可重复性等优点可作为随访的检查手段,被应用于越来越多疾病的辅助检查,为疾病的诊断及预后提供依据。

综上所述,随着人们对痛风发病机制的认识逐步清晰,临床用于治疗痛风的药物也随之增多,加之肌骨超声能对痛风性关节炎提供有力影像学依据,提高了痛风患者的早期诊断率,使临床医生得以早诊断、早治疗,减轻患者病痛。然而因痛风的表现多样性、超声检查仪器的局限性以及超声检查结果对操作医师的依赖性,使得仍有不少病例漏诊,这就需要超声医师加强对痛风的认识,严格按照操作规程进行检查,提高痛风患者检出率。此外,临床用于治疗痛风的一些药物副作用非常大,更多用于有效治疗痛风的药物被临床迫切需要,这要求我们对痛风发病机制进一步研究,进而研制出更多针对相应靶点的药物,为痛风的预防、诊断和治疗提供新的思路。

参考文献

[1] 王玲,赵岚,王晓芸. 药物治疗痛风研究进展[J]. 医药导报,2015,34:73-73.
[2] 潘媛,徐立,时乐,等. 痛风性关节炎的发生与尿酸盐结晶沉积[J]. 安徽医药,2009,13(11):1305-1306.

[3] 周琦,刘树民,董婉茹. “TLR2/4-NF- κ B”信号转导通路在痛风性关节炎发病中的作用机制[J]. 中国药师,2016,19(9):1733-1735.
[4] YAN CAI,YI-HUA PENG,ZHONG TANG,et al. Association Of Toll-like receptor 2 polymorphisms with gout[J].Biomedical Reports,2014,2(2):292-295.
[5] 何琴花,王飞,张明. Nalp3 炎症体与 MSU 晶体及其在痛风发病中的作用[J]. 医药前沿,2015,5(31):134-136.
[6] Ru Liu-Bryan.Intracellular innate immunity in gouty arthritis: role of NALP3 inflammasome[J].Immunology and Cell Biology,2010,88(1):21-22.
[7] 曹建梅,王晓霞,郭景熠,等. IL-1 β 在痛风性关节炎中的致炎作用及临床意义[J]. 中华临床医师杂志,2016,10(5):728-730.
[8] 刘圳奋,马红霞,李秀宁,等. 痛风性关节炎与高尿酸血症炎症细胞因子水平比较[J]. 西部中医药,2014,27(8):157-158.
[9] Naomi Schlesinger.Anti-interleukin-1 therapy in the management of gout[J]. Curr Rheumatol Rep,2014,16(2):398-404.
[10] 杨虹,杨小红,青玉凤,等. 固有免疫和适应性免疫在痛风性关节炎发病机制中的研究进展[J]. 中华风湿病学杂志,2016,20(6):415-416.
[11] Martin WJ,Shaw O,Liu X,et al.Monosodium urate monohydrate crystal-recruited noninflammatory monocytes differentiate into M1-like proinflammatory macrophages in a peritoneal murine model of gout[J]. Arthritis Rheum,2011,63(5):1322-1332.
[12] Junwei Chen,Meng Wu,Jinhua Yang, et al.The Immunological Basis in the Pathogenesis of Gout[J].Iranian journal of immunology,2017,14(20):90-98.
[13] Myles A,Aqarwal A.Lack of association of single nucleotide polymorphisms in toll-like receptors 2 and 4 with enthesitis-related arthritis category of juvenile idiopathic arthritis in Indian population[J].Rheumatol Int,2013,33(2):417-421.
[14] Mckinney C,Stampf LK,Dalbeth N,et al.Multiplicative interaction of functional inflammasome genetic variants in determining the risk of gout[J]. Arthritis Res Ther,2015,17:288.
[15] Qing YF,Zhou JG,Zhang QB,et al.Association of TLR4 Gene rs2149356 polymorphism with primary gouty arthritis in a case-control study[J].PLoS One,2013,8(5):c64845.
[16] Qing YF,Zhou JG,Li M,et al.No evidence for involvement of the toll-like receptor (TLR) 4 gene Asp299Gly and Thr399Ile polymorphisms in susceptibility to primary gouty arthritis[J].Rheumatol Int,2013,33(11):2937-2941.
[17] Radstake TR,Franke B,Hanssen S,et al.The Toll-like receptor 4 Asp299Gly functional variant is associated with decreased rheumatoid arthritis disease susceptibility but does not influence disease severity and/or outcome[J]. Arthritis Rheum,2004,50(3):999-1001.
[18] Tsai PC,Chen CJ,Lai HM,et al.Analysis of polymorphisms in the promoter region and protein levels of interleukin-6 gene among gout patients[J].Exp Rheumatol,2008,26(5):841-847.
[19] Liu S,Chu N,Han L,et al.IL-8 -251T/A and IL-12B 1188A/C polymorphisms are associated with gout in a Chinese male population[J]. Scand Rheumatol,2013,42(2):150-158.
[20] Kuwabara M.Hyperuricemia, Cardiovascular Disease, and Hypertension[J]. Pulse,2015(3):242-252.
[21] Qin T,Zhou X,Wang J.Hyperuricemia and the Prognosis of Hypertensive Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis[J].J Clin Hypertens,2016,18(12):1268-1278.
[22] BHOLE V,CHOI JW,KIM SW, et al.Serum uric acid levels and the risk of type 2 diabetes:a prospective study[J]. Am J Med,2010,123(10):957-961.
[23] Choi HK,Ford ES.Prevalence of metabolic syndrome in individuals withhyperuricemia[J].Am J Med,2007,120:442-447.
[24] Rodrigues SL,Baldo MP,Capingana P, et al.Gender distribution of serumuric acid and cardiovascular risk factors:population based study[J].Arquivos Bras Cardiol,2012,98:13-21.
[25] Baldwin W.Hyperuricemia as a mediator of the proinflammatory endocrine imbalance in the adipose tissue in a murine model of the metabolic syndrome[J].Diabetes,2011,60:1258-1269.

- [7] Kakuda W, Abo M, Uruma G, et al. Low-frequency rTMS with language therapy over a 3-month period for sensory dominant aphasia: case series of two post-stroke Japanese patients[J]. *Brain Inj*, 2010, 24(9):1113-1117.
- [8] Hamilton RH, Sanders L, Benson J, et al. Stimulating conversation: enhancement of elicited propositional speech in a patient with chronic non-fluent aphasia following transcranial magnetic stimulation[J]. *Brain Lang*, 2010, 113(1):45-50.
- [9] Murdoch BE, Barwood CH. Non-invasive brain stimulation: a new frontier in the treatment of neurogenic speech-language disorders[J]. *Int J Speech Lang Pathol*, 2013, 15(3):234-244.
- [10] Cotelli M, Fertonani A, Miozzo A, et al. Anomia training and brain stimulation in chronic aphasia[J]. *Neuropsychol Rehabil*, 2011, 21(5):717-741.
- [11] Lukacs D. Pierre Paul Broca. Founder of anthropology and discoverer of the cortical speech center [J]. *Orv Hetil*, 1980, 121(34):2081-2.
- [12] 张玉梅,王拥军,周筠,等.失语症类型与病变部位之间关系的临床研究[J]. *中国康复医学杂志*, 2005, 20(5):352-353.
- [13] 卓大宏. *中国康复医学* [M]. 北京:华夏出版社, 2003:442.
- [14] 胡雪艳,张通,何静杰,等.窦丽辉.高频重复经颅磁刺激对左侧大脑中动脉梗死后完全性失语患者的影响[B].第十五次全国脑血管病大会 2015 论文汇编.
- [15] Szaflarski JP, Vannest J, Wu SW, et al. Excitatory repetitive transcranial magnetic stimulation induces improvements in chronic post-stroke aphasia[J]. *Med Sci Monit*, 2011, 17(3):132-139.
- [16] Allendorfer JB, Storrs JM, Szaflarski JP. Changes in white matter integrity follow excitatory rTMS treatment of post-stroke aphasia[J]. *Restor Neurol Neurosci*, 2012, 30(2):103-113.
- [17] Martin P I, Naeser M A, Theorret H, et al. Transcranial magnetic stimulation as a complementary treatment for aphasia[J]. *Semin Speech Lang*, 2004, 25(2):181-191.
- [18] 马丹,宋新建,王兴山,等.低频重复经颅磁刺激对急性脑梗死患者失语的影响[N]. *南昌大学学报(医学版)*, 2011, 51(10).
- [19] 程亦男,汪洁,宋为群,等.低频重复经颅磁刺激治疗卒中后失语症的临床应用进展[N]. *中国脑血管病杂志*, 2012, 9(11).
- [20] 龙安国,刘慎梅.经颅磁刺激脑梗死偏瘫患者康复治疗的疗效观察[J]. *中外医疗*, 2011, 30(33):64-66.
- [21] 左建丽,左佳.低频重复经颅磁刺激联合康复训练对急性脑梗死患者运动功能和血清脑源性神经营养因子的影响[J]. *中国实用医刊*, 2013, 40(6):52-54.
- [22] 李欣,宋桂琴,刘植华,等.低频重复经颅磁刺激联合言语康复训练对脑卒中失语症患者的临床疗效[J]. *医药论坛杂志*, 2014, 35(1).
- [23] 程亦男,汪洁,宋为群.低频重复经颅磁刺激对卒中患者非流利型失语症视图命名的影响[J]. *中国脑血管病杂志*, 2014, 11(3).
- [24] 汪洁,吴东宇.经颅磁刺激与语法研究和语言治疗[J]. *中国康复医学杂志*, 2008, 23(8):760-763.
- [25] Sprigg N, Bath PM. Speeding stroke recovery? A systematic review of amphetamine after stroke[J]. *J Neurol Sci*, 2009, 285(1-2):3-9.
- [26] 肖军,冯园,易刚.低频重复经颅磁刺激治疗脑卒中后外侧裂周失语症的疗效观察[J]. *实用医院临床杂志*, 2014, 11(3).
- [27] Fernandez B, Cardebat D, Demonet JF, et al. Functional MRI follow-up study of language processes in healthy subjects and during recovery in case of aphasia[J]. *Stroke*, 2004, 35(9):2171-2176.
- [28] 肖卫民,李爱萍,王煜明,等.经颅磁刺激结合针灸与语言训练对早期脑梗死后运动性失语患者的疗效[J]. *广东医学*, 2014, 35(13):2312-3134.
- [29] 周秋敏,丛芳,沈澄,等.强制性诱导语言治疗联合低频重复经颅磁刺激对非流畅性失语的疗效[J]. *中国康复*, 2014, 29(5):325-327.
- [30] 樊影娜,赵佳.低频 rTMS 对急性脑梗死后运动性失语的疗效观察[J]. *中国康复*, 2016, 31(1).

(上接第 52 页)

- [26] Rech HJ, Cavallara A. Dual-energy computed tomography diagnostics for gout[J]. *Z Rheumatol*, 2017, 76(7):580-588.
- [27] Popp JD, Bidgood WD Jr, Edwards NL. Magnetic resonance imaging of tophaceous gout in the hands and wrists[J]. *Semin Arthritis Rheum*, 1996, 25(4):282-289.
- [28] Wright SA, Filippucci E, McVeiqh C, et al. High-resolution ultrasonography of the first metatarsal phalangeal joint in gout: a controlled study[J]. *Ann Rheum Dis*, 2007, 66(7):859-864.
- [29] Rettenbacher T, Ennemoser S, Weirich H, et al. Diagnostic imaging of gout: comparison of high-resolution US versus conventional X-ray[J]. *Eur Radiol*, 2008, 18(3):621-630.
- [30] Carter JD, Kedar RP, Anderson SR, et al. An analysis of MRI and ultrasound imaging in patients with gout who have normal plain radiographs[J]. *Rheumatology*, 2009, 48(11):1442-1446.
- [31] Thiele RG, Schlesinger N. Diagnosis of gout by ultrasound[J]. *Rheumatology*, 2007, 46(7):1116-1121.
- [32] Neoqi T, Janson 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.
- [33] Gutierrez M, Schmidt WA, Thiele RG, et al. International Consensus for ultrasound lesions in gout: results of Delphi process and web-reliability exercise[J]. *Rheumatology*, 2015, 54(10):1797-1805.

(上接第 54 页)

- [18] 胡金晨. 加速康复外科理念在腹腔镜辅助远端胃癌根治术中的临床应用研究[D]. 山东大学, 2012.
- [19] 田芳, 龚腊梅, 余知萍. 正性暗示护理对外科手术患者术中应激反应的影响[J]. *齐鲁护理杂志*, 2014, 17(20):78-79.
- [20] Sugisawa N, Tokunaga M, Makuuchi R, et al. A phase II study of an enhanced recovery after surgery protocol in gastric cancer surgery[J]. *Gastric Cancer Official Journal of the International Gastric Cancer Association & the Japanese Gastric Cancer Association*, 2016, 19(3):961-967.
- [21] Xu A, Huang L, Liu W, et al. Neoadjuvant Chemotherapy Followed by Surgery versus Surgery Alone for Gastric Carcinoma: Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials[J]. *Plos One*, 2014, 9(1):e86941.
- [22] Ramirez J M, Blasco J A, Roig J V, et al. Enhanced recovery in colorectal surgery: a multicentre study[J]. *Bmc Surgery*, 2011, 11(1):9.
- [23] Abdikarim I, Cao X Y, Li S Z, et al. Enhanced recovery after surgery with laparoscopic radical gastrectomy for stomach carcinomas[J]. *World Journal of Gastroenterology*, 2015, 21(47):13339-13344.