

痛风性关节炎超声分类及其骨代谢指标与临床表现的相关性

周高尚 沈点红 黄凯 黄超 何信 薛刚

摘要 **目的** 分析痛风性关节炎患者的超声特征及其骨代谢指标与临床表现间的相关性。**方法** 对180例痛风性关节炎患者行肌骨超声检查,根据不同超声表现分为无聚集体组58例、聚集体组68例及痛风石组54例。检测各组患者血清中骨代谢指标骨钙素N端中段(OC-N-MID)、I型胶原蛋白交联羧基末端肽(CTX)、Wnt抑制因子Dickkopf1(DKK1)及核因子 κ B受体激活蛋白配体(RANKL)的含量,比较各组患者骨代谢指标的差异,分析其与病程和血尿酸水平的相关性。**结果** 无聚集体组超声表现为未见点状强回声;聚集体组关节内可见点状强回声、双轨征;痛风石组关节内可见痛风石或骨质侵蚀。各组患者血清OC-N-MID、CTX水平比较差异均无统计学意义,DKK1和RANKL水平比较差异均有统计学意义(均 $P<0.001$)。相关性分析显示,痛风性关节炎患者血清DKK1、RANKL水平与病程和血尿酸水平均呈正相关(均 $P<0.05$),血清CTX、OC-N-MID水平与患者病程均无明显相关。**结论** 肌骨超声可探查痛风性关节炎聚集体、双轨征、痛风石及骨质破坏等特异性表现。随着病程延长,血尿酸水平越高,骨质破坏越严重;超声表现结合病程在一定程度上能够反映患者的骨代谢情况。

关键词 超声检查;痛风性关节炎;骨质破坏;相关性

[中图分类号]R445.1;589.7

[文献标识码]A

Ultrasonic classification of gouty arthritis and its correlation between bone metabolism indexes and clinical manifestations

ZHOU Gaoshang, SHEN Dianhong, HUANG Kai, HUANG Chao, HE Xin, XUE Gang

Department of Orthopedics, BOE Hospital of Hefei, Anhui 230012, China

ABSTRACT **Objective** To analyze the ultrasonic manifestations of gouty arthritis and its correlation between bone metabolism indexes and clinical manifestations. **Methods** A total of 180 patients with gouty arthritis were examined by musculoskeletal ultrasound. According to different ultrasonic manifestations, the patients were divided into the non-aggregate group (58 cases), aggregation group (68 cases) and tophus group (54 cases). The contents of CTX, OC-N-MID, DKK1 and RANKL in serum were measured. The differences of bone metabolism indexes among the three groups were compared, and the correlation between them and course of disease, serum uric acid level were analyzed. **Results** Ultrasound showed that there was no punctate strong echo in the non-aggregate group, there was punctate strong echo and double track sign in the joint of the aggregate group, and tophus or bone erosion in the joint of the tophus group. There were no significant difference of CTX and OC-N-MID among the three groups, but there were statistical difference of DKK1 and RANKL (both $P<0.01$). Correlation analysis showed that serum DKK1, RANKL level were positively correlated with course of disease and serum uric acid level in gouty arthritis (all $P<0.05$), while serum CTX, OC-N-MID were not correlated with course of disease and serum uric acid level. **Conclusion** Musculoskeletal ultrasound can detect the specific manifestations of gouty arthritis such as aggregation, double track sign, tophus and bone destruction. With the prolongation of the course of disease, the increase of bone metabolism indexes indicates the aggravation of bone destruction. Musculoskeletal ultrasound combined with bone metabolism indexes can dynamically monitor the joint involvement of patients.

KEY WORDS Ultrasonography; Gouty arthritis; Bone destruction; Correlation

痛风性关节炎是最常见的风湿性关节疾病之一,患病率逐年升高。高尿酸血症导致尿酸盐结晶沉积于关节内或关节旁结缔组织(滑膜、软骨),可引起急、慢性关节炎反复发作,导致痛风石形成、骨质破坏、关节畸形^[1]。超声检查对痛风性关节炎的诊断具有较高的敏感性和特异性,但目前关于痛风性关节炎超声表现与骨质破坏相关细胞因子/蛋白之间的关系报道较少^[2]。研究^[3]表明,患者血清中Wnt抑制因子Dickkopf1(DKK1)、核因子κB受体激活蛋白配体(RANKL)均可促进破骨细胞分化,阻止其凋亡,可能参与痛风性关节炎骨破坏的发生。基于此,本研究通过监测痛风性关节炎患者骨代谢指标,分析不同超声表现的痛风性关节炎患者骨代谢指标与临床表现间的相关性。

资料与方法

一、临床资料

选取2016年8月至2019年9月经我院风湿免疫科确诊的痛风性关节炎患者180例,男154例,女26例,年龄23~75岁,平均(48±19)岁,病程1个月~23年,平均(5.9±3.8)年。根据患者不同肌骨超声表现分为无聚集组58例、聚集组68例和痛风石组54例。纳入标准:①均符合2015年美国风湿病学会和欧洲抗风湿病联盟联合诊断的痛风分类标准^[4-5];②均接受双膝、双踝及双足第一跖趾关节肌骨超声检查;③临床资料完整。排除标准:①既往有其他骨关节炎病史;②近期检查发现骨折或有外伤史;③因肿瘤放化疗、血液病、服用某些药物导致的继发性痛风;④同时存在痛风性关节炎和类风湿关节炎。排除标

准:①临床资料不完整;②超声图像质量差。本研究经我院医学伦理委员会批准,所有患者均知情同意。

二、仪器与方法

1. 仪器:使用Philips EPIQ 5彩色多普勒超声诊断仪,探头频率12 MHz;调节仪器进入肌肉骨骼超声模式

2. 超声检查:患者取坐位,对双侧膝关节、踝关节、第1跖趾关节进行扫查,观察有无关节腔积液、关节内有点状强回声、双轨征、痛风石、骨质破坏,以及发生骨质破坏患者关节病变的血流信号。所有肌骨超声检查均由两名高年资质医师在不知患者病情下完成。

3. 实验室检查:常规检测血清骨钙素N端中段(OC-N-MID)、I型胶原蛋白交联羧基末端肽(CTX)、DKK1及RANKL水平。

三、统计学处理

应用SPSS 22.0统计软件,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两两比较行t检验,多组间比较采用方差分析;计数资料以例表示,行 χ^2 检验;相关性分析采用Pearson相关分析法。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

一、各组一般资料比较

各组性别、年龄、合并症(高血压病、糖尿病、高脂血症)方面比较差异均无统计学意义,痛风石组患者病程和血尿酸水平均大于聚集组,且聚集组大于无聚集组,差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$)。见表1。

表1 各组一般资料比较

组别	男/女(例)	年龄(岁)	病程(年)	血尿酸(mmol/L)	高血压病(例)	糖尿病(例)	高脂血症(例)
无聚集组	52/6	46.1±7.5	2.2±1.8	469.2±108.4	39	25	30
聚集组	59/9	48.9±9.8	4.5±2.3	528.6±113.0	42	33	32
痛风石组	43/11	47.1±9.3	6.7±3.9	574.9±135.7	30	29	29
χ^2/t 值	0.259	2.447	20.564	16.783	1.616	1.260	0.048
P值	0.879	0.118	0.001	0.029	0.446	0.533	0.585

二、肌骨超声表现

无聚集组58例,超声表现为未见点状强回声、双轨征、聚集组痛风石或骨质破坏;聚集组68例,超声表现为关节内见点状强回声、双轨征,无痛风石和骨质破坏;痛风石组54例,超声表现为关节内见痛风石或骨质侵蚀。见图1。

三、实验室检查结果

各组患者血清CTX和OC-N-MID水平比较差异均无统计学意义,DKK1和RANKL水平比较差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$)。痛风石组血清DKK1和RANKL水平均明显高于聚集组,聚集组高于无聚集组,差异均有统计学意义(均 $P < 0.001$)。见表2。



A:聚集体形成(箭头示);B:双轨征(箭头示);C:痛风石形成(箭头示)

图1 痛风性关节炎患者超声图像

表2 各组实验室检查指标比较($\bar{x}\pm s$)

组别	DKK1(ng/L)	RANKL(ng/L)	CTX(ng/mL)	OC-N-MID(ng/mL)
无聚集组	392.7±55.2	0.13±0.07	0.38±0.05	17.62±7.21
聚集组	138.7±42.6	0.37±0.12	0.42±0.08	17.48±6.82
痛风石组	166.3±47.4	0.86±0.35	0.46±0.11	18.83±7.59
P值	<0.001	<0.001	0.216	0.358

DKK1: Wnt抑制因子 Dickkopf1; RANKL: 核因子 κ B受体激活蛋白配体; CTX: 1型胶原蛋白交联羧基末端肽; OC-N-MID: 骨钙素N端中段

四、相关性分析

相关性分析显示, 痛风性关节炎患者血清 DKK1、RANKL 水平与病程和尿酸水平均呈正相关, 而血清 CTX、OC-N-MID 水平与患者病程无明显相关。见表3。

表3 痛风性关节炎患者实验室检查指标与病程和尿酸水平的相关性分析

实验室检查指标	病程		尿酸水平	
	r值	P值	r值	P值
DKK1	0.467	<0.001	0.154	0.017
RANKL	0.342	0.001	0.138	0.022
CTX	-0.094	0.327	-0.105	0.185
OC-N-MID	0.038	0.613	0.029	0.756

讨 论

痛风性关节炎急性发作期阳性率最高的病变是滑膜炎, 可伴随骨侵蚀、关节腔积液等非特征性改变, 反复发作后尿酸盐结晶沉积于软骨表面、关节内和周围组织, 超声特征性地表现为双轨征和痛风石。2015年由OMERACT超声痛风组发布的关于痛风性关节炎超声下病变的国际共识, 最终明确4项基本病变: 双轨征、聚集组、痛风石及骨侵蚀。本研究通过观察痛风性关节炎患者受累关节的超声表现, 比较不同超声表现患者骨代谢指标的差异, 发现痛风石组患者的骨代谢指标均高于无聚集组及聚集组, 差异均有统计学意义(均 $P<0.05$)。此外, 相关性分析发现痛风性关节炎患者病程越长, 骨代谢指标越高, 患者尿酸水平与骨代谢指标浓度呈正相关。本研究结果表明, 病程偏长、尿酸水平升高的痛风性关节炎患者超声检出双轨征、痛风石的阳性率更高, 不同超声表现患者尿酸水平不同, 且与骨代谢指标呈正相关, 说明尿酸水平和不同的超声表现在一定程度上可反映患者受累关节骨质损害的程度^[6-7]。

本研究还发现痛风石组患者血清 DKK1 和 RANKL 水平均明显高于聚集组, 而聚集组高于无聚集组(均 $P<0.05$)。表明 DKK1 和 RANKL 均与破骨细胞的形成、存活及其活性有密切联系^[8]。Pettit 等^[9]发现 RANKL 基因敲除的小鼠破骨细胞量

明显减少, 发生骨质硬化。因此, 通过检测血清骨代谢指标 DKK1 和 RANKL 水平改变可反映痛风性关节炎患者骨质破坏的动态变化, 而不同超声表现在一定程度上可反映骨质破坏的动态变化。

综上所述, 肌骨超声能有效评估痛风性关节炎患者关节受累情况, 患者病程越长, 尿酸水平越高, 骨质破坏越严重; 超声表现结合病程在一定程度上能够反映患者的骨质代谢情况。本研究样本量较小, 今后需要更大样本量前瞻性研究以证实本研究结果; 另外, 本研究未对患者体内 DKK1 和 RANKL 综合调控作用做进一步探究。

参考文献

- [1] Sun C, Qi X, Tian Y, et al. Risk factors for the formation of double-contour sign and tophi in gout[J]. J Orthop Surg Res, 2019, 14(1): 239.
- [2] Ferrari AJL, Corrêa Fernandes AR, De Almeida Agustinelli R, et al. Tophi reduction: ultrasound imaging and correlation with plasma levels of uric acid in patients undergoing treatment for tophaceous gout[J]. Reumatismo, 2019, 71(2): 75-80.
- [3] Ventura-Ríos L, Sánchez-Bringas G, Pineda C, et al. Tendon involvement in patients with gout: an ultrasound study of prevalence[J]. Clin Rheumatol, 2016, 35(8): 2039-2044.
- [4] 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.
- [5] Biliavska I, Stamm TA, Martinez-Avila J, et al. Application of the 2010 ACR/EULAR classification criteria in patients with very early inflammatory arthritis: analysis of sensitivity, specificity and predictive values in the SAVE study cohort[J]. Ann Rheum Dis, 2013, 72(8): 1335-1341.
- [6] 赵卫, 高辉, 张学武, 等. 血清 Dickkopf-1 与原发痛性关节炎骨破坏的相关性[J]. 北京大学学报(医学版), 2012, 44(2): 254-258.
- [7] Teh CL, Cheong YK, Wan SA, et al. Treat-to-target (T2T) of serum urate (SUA) in gout: a clinical audit in real-world gout patients[J]. Reumatismo, 2019, 71(3): 154-159.
- [8] Fei YN, Tang SM, Zhang G, et al. Comparison of bone destruction markers in patients with gouty arthritis under different musculoskeletal ultrasonic manifestations[J]. Zhonghua Yi Xue Za Zhi, 2018, 98(13): 978-981.
- [9] Pettit CA, Jansen TLTA, Oude Voshaar MAH, et al. Quality of care in gout: a clinical audit on treating to the target with urate lowering therapy in real-world gout patients[J]. Rheumatol Int, 2017, 37(9): 1435-1440.

(收稿日期: 2019-12-11)