

超声检测痛风患者肌腱受累的危险因素和诊断价值

王 昱, 邓雪蓉, 季兰岚, 张晓慧, 耿 研, 张卓莉[△]

(北京大学第一医院风湿免疫科, 北京 100034)

[摘 要] **目的:**通过超声检查的方法,分析痛风关节炎患者下肢关节以及肌腱的异常表现,探讨在肌腱部位通过超声检测发现尿酸钠(monosodium urate, MSU)晶体沉积的危险因素,并探讨其在痛风患者诊断中的应用价值。**方法:**选择2017年1月至2019年1月在北京大学第一医院风湿免疫科门诊连续就诊并资料完整的痛风患者共80例作为病例组,选择同期北京大学第一医院体检人群中年龄匹配的健康志愿者80例作为对照组进行回顾性分析,由超声医生对双侧跟腱、髌腱、股四头肌腱进行检查,超声医生不知晓患者的临床诊断。超声检查根据患者是否出现肌腱尿酸钠晶体沉积,对患者进行分组比较,探讨相关的危险因素。以偏振光显微镜下在关节滑液或痛风石中发现尿酸钠晶体做为金标准,计算患者是否出现肌腱尿酸钠晶体沉积对于痛风诊断的敏感性和特异性。**结果:**病例组共80例患者,临床查体发现33例(47.5%)存在痛风石。超声肌腱内出现MSU晶体沉积,按照出现的频率从高到低依次为跟腱、股四头肌腱、髌腱,例数分别为41例(51.2%)、22例(27.5%)、10例(12.5%),健康志愿者均未发现痛风石以及肌腱受累表现。与肌腱内未见MSU晶体组患者相比较,肌腱内MSU晶体阳性组患者的痛风平均病程更长[(87.3±40.9)个月 vs. (7.7±2.6)个月, $P=0.001$],平均痛风每年的发作频率更高[2(1,2)次/年 vs. 1(1,1)次/年, $P=0.001$],体重指数(body mass index, BMI)更高[(26.3±2.5) kg/m² 和 (23.3±2.1) kg/m², $P=0.05$]。肌腱内MSU晶体阳性组的痛风患者平均血清尿酸水平和平均血清肌酐水平明显高于肌腱内未见MSU晶体沉积者[(584.6±87.6) μmol/L vs. (460.4±96.7) μmol/L, $P=0.001$; (90.9±33.3) μmol/L vs. (70.6±40.2) μmol/L, $P=0.02$]。Logistic回归分析显示,既往病程、既往痛风发作频率均为痛风患者肌腱内出现MSU晶体沉积的独立危险因素($P<0.01$)。所有痛风患者均进行关节腔或痛风石穿刺术,以偏振光显微镜下找到MSU晶体为诊断痛风的金标准,超声检测肌腱内出现MSU沉积的敏感性以及特异性分别为94.0%和78.0%。**结论:**通过超声检查,痛风患者下肢肌腱受累很常见,既往病程及发作频率是肌腱内出现晶体沉积的危险因素。超声对于探测肌腱内的痛风石以及聚集物有较好的敏感性和特异性。

[关键词] 痛风;肌腱;尿酸钠;超声检查;诊断价值

[中图分类号] R589.7 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1671-167X(2021)01-0143-07

doi:10.19723/j.issn.1671-167X.2021.01.022

Risk factors and diagnostic value for ultrasound-detected tendon monosodium urate crystal deposition in patients with gout

WANG Yu, DENG Xue-rong, JI Lan-lan, ZHANG Xiao-hui, GENG Yan, ZHANG Zhuo-li[△]

(Department of Rheumatology and Immunology, Peking University First Hospital, Beijing 100034, China)

ABSTRACT Objective: To evaluate frequency and patterns, risk factors of MSU (monosodium urate) crystal deposition at lower extremity tendon by ultrasonography in gout patients, and to explore diagnostic value by ultrasonography. **Methods:** Patients diagnosed with gout and age matched healthy controls had ultrasound scanning of both feet and knees including joints and tendons (achilles, quadriceps, and patellar tendon). Readers who scored the ultrasound scans for MSU crystal deposition were blinded to the patients' clinical diagnoses. Clinical characteristics were compared between positive and negative crystal deposition groups by US, and risk factors of MSU deposition in tendons were analyzed. Diagnostic values of MSU deposition were evaluated by ultrasonography according with positive MSU crystal in synovial fluid or tophi by polarized microscopy. **Results:** Eighty patients and eighty healthy controls were included. Thirty-three patients (47.5%) had tophi by physical examination. The achilles tendon was the most commonly involved tendon site 41 (51.2%), followed by the quadriceps tendons 22 (27.5%), and patella tendon 10 (12.5%). There were no MSU deposition in healthy control group at tendon by ultrasonography. Compared with negative MSU deposition at tendon site by ultrasonography, tendon MSU positive

基金项目: 国家自然科学基金(81771740) Supported by National Natural Science Foundation of China (81771740)

[△] Corresponding author's e-mail, zhuoli.zhang@126.com

网络出版时间:2020-12-25 14:30:18 网络出版地址: <http://kns.cnki.net/kcms/detail/11.4691.R.20201225.0914.002.html>

patients had longer mean gout duration [(87.3 ± 40.9) months vs. (7.7 ± 2.6) months, $P = 0.001$]; higher frequency of gout flare [2(1, 2) /year vs. 1(1, 1) /year, $P = 0.001$]; higher BMI [(26.3 ± 2.5) kg/m² vs. (23.3 ± 2.1) kg/m², $P = 0.05$]. Also, the mean serum uric acid and creatinine levels were higher in tendon MSU positive group [(584.6 ± 87.6) μmol/L vs. (460.4 ± 96.7) μmol/L, $P = 0.001$] and [(90.9 ± 33.3) μmol/L vs. (70.6 ± 40.2) μmol/L, $P = 0.02$] separately. Logistic regression analysis showed gout duration and flare frequency were independent risk factors for MSU deposition at tendon by ultrasonography ($P < 0.01$). Joint or tophi aspirations were performed in all the eighty gout patients, and positive MSU crystals in synovial fluid analysis by polarized microscopy were defined as the golden standard of gout diagnosis. When compared with the golden standard, the sensitivity and specificity were 94.0% and 78.0% separately for MSU deposition at tendon by ultrasonography. **Conclusion:** Tendon involvement at the lower extremity tendons in gout is very common. Long gout disease duration and high frequency of gout flare are both independent risk factors of tendon MSU deposition by ultrasonography. Ultrasonography had good sensitivity and specificity for detecting tendinous tophi and aggregates.

KEY WORDS Gout; Tendon; Sodium urate monohydrate; Ultrasonography; Diagnostic value

痛风是一种常见的由单尿酸钠 (monosodium urate, MSU) 晶体沉积导致的关节炎性炎症性疾病。MSU 晶体常见于皮下组织、关节内或关节旁组织中, 可以导致急性或慢性关节炎^[1]。临床诊断痛风依赖于典型临床表现, 如反复发作的自限性关节炎、高尿酸血症等, 但确诊痛风的“金标准”为关节滑液或痛风石中发现 MSU 晶体。这种检查方法在急性或慢性痛风关节炎患者中具有可行性, 但在发作间歇期却无法进行。随着新型影像学检查在关节炎患者中的应用, 超声 (ultrasound, US)、双能 CT (dual energy computed tomography, DECT) 均可以检测到 MSU 晶体, 其中超声检查在临床工作中更简便易行^[2]。MSU 晶体在关节以及软组织内的沉积是痛风患者的常见表现之一, 常见的受累部位包括滑膜以及韧带 (跟腱、髌腱、腓骨长肌腱、指伸肌腱以及屈肌腱)。痛风石与关节滑液中发现 MSU 晶体的一致性较好, 临床一般针对有症状部位的关节进行探查, 主要为下肢关节。本课题组曾报道急性痛风关节炎主要表现为滑膜炎, 但临床实践中发现痛风患者常出现肌腱处疼痛; 此外, 非急性发作期痛风患者, 以晶体沉积为主要表现, 其中肌腱部位出现痛风石并不少见, 但目前国内尚未见关于超声检查发现 MSU 晶体在肌腱内沉积的研究报道。本研究旨在通过回顾性病例对照研究, 观察与对照组健康志愿者相比, 病例组痛风患者下肢关节超声检查 MSU 晶体沉积的常见部位, 探讨痛风患者超声检查出现肌腱病变的常见类型以及相关危险因素, 并探讨超声检查对痛风患者的诊断价值。

1 资料与方法

1.1 研究对象

选择 2017 年 1 月至 2019 年 1 月在北京大学第一医院风湿免疫科门诊连续就诊并资料完整的痛风患者作为病例组进行回顾性分析, 所有患者年龄大

于 18 岁, 均符合 1977 年美国风湿病学会 (American college of Rheumatology, ACR) 痛风分类诊断标准^[1], 选择同期北京大学第一医院体检人群中年龄匹配的健康志愿者作为对照组。排除标准: 其他原因导致的关节炎 (如类风湿关节炎、银屑病关节炎、脊柱关节炎等)、恶性肿瘤、继发性痛风者。

本研究开始前获得北京大学第一医院伦理委员会审查批准 (批准文号 2018384), 所有研究对象包括患者和健康志愿者均签署知情同意书。

1.2 测量仪器与方法

对所有患者均由同一名具有 5 年以上肌肉骨骼超声检查经验的风湿免疫科医生采用意大利百胜公司彩色多普勒超声诊断仪 GE LogiqE9 进行检查, 其中使用 LA435 高频线阵探头 (6 ~ 18 MHz) 检查双踝以及双足, 使用 LA523 高频线阵探头 (4 ~ 13 MHz) 检查双膝关节。检查的手法、扫面平面、病变的判读参照风湿病临床试验预后评价 (outcome measures in rheumatology clinical trials, OMERACT) 组织标准^[3], 对患者的下肢关节 (双膝、双踝、双足) 以及肌腱 (股四头肌肌腱、髌腱、跟腱、胫骨前肌肌腱) 进行横向以及纵向检查。超声检查者并不知晓患者的临床信息以及诊断。

超声检查痛风关节及软组织内病变的定义: (1) 痛风石: 与位置无关 (可位于关节内、关节外或肌腱内) 非均质高回声和 (或) 低回声聚集物, 可以伴有或不伴有声影, 周围可以有小的无回声晕环绕; (2) 双轨征: 软骨表面异常的高回声带, 与声波角度无关; (3) 聚集物: 与位置无关 (可位于关节或肌腱内) 的异质性的低回声灶, 即使增益最小化或声波角度改变仍然保持高反射性, 有时伴后方声影^[3]。

1.3 MSU 晶体检测

对可以进行穿刺部位的关节滑液或痛风石, 由对患者临床诊断以及超声结果均并不知情风湿免疫科医生在偏振光显微镜 (德国, 莱卡 DM4500) 下

证实是否存在负性双折光 MSU 晶体,结果记录为阳性或阴性。

1.4 统计学分析

采用 SPSS 17.0 软件进行统计分析,符合正态分布的计量资料以均数 \pm 标准差表示,组间比较采用两个独立样本的 t 检验;非正态分布的计量资料采用 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示,组间比较采用 Wilcoxon 秩和检验;计数资料以“率”表示。分类变量之间的相关性采用卡方检验或 Fisher 精确检验。应用 Spearman 相关系数分析超声变量间的相关性。应用 Logistic 回归分析对影响痛风患者肌腱出现 MSU 晶体沉积的危险因素进行分析。采用 McNemar 检验分析不同诊断方法之间的一致性, Cohen K 系数标示不同诊断方法之间的一致性。双侧检验, $P < 0.05$ 认为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 病例组和对对照组的一般情况

病例组患者共 80 例,同期选择的对照组 80 例。所有入选者年龄 30 ~ 60 岁,平均(45 \pm 10)岁,身高(162 \pm 7) cm,体质量(60 \pm 10) kg,体重指数(body mass index, BMI) (24 \pm 7) kg/m²。其中病例组患者年龄、性别与对照组差异并无统计学意义,但病例组 BMI 高于对照组 [(28.2 \pm 6.1) kg/m² vs. (22.8 \pm 7.1) kg/m², $P = 0.001$], 差异具有统计学意义。病例组患者血清尿酸水平高于对照组 [(596.3 \pm 117.2) $\mu\text{mol/L}$ vs. (323.7 \pm 96.3) $\mu\text{mol/L}$, $P = 0.001$]; 病例组患者血清超敏 C-反应蛋白(hypersensitive C-reactive protein)水平高于对照组 [(12.5 \pm 3.2) mg/L vs. (3.6 \pm 1.1) mg/L, $P = 0.005$, 表 1]。

2.2 病例组和对对照组的临床特征

痛风患者的共患疾病情况:30 例(38%)合并高血压,30 例(38%)合并脂代谢异常,8 例(10%)合并 2 型糖尿病,1 例(1.25%)合并冠心病。痛风患者通过临床查体发现 33 例(47.5%)存在痛风石,其中不同部位的比例分别为 16 例(20%)足趾 MTP1、16 例(20%)跟腱、8 例(10%)膝关节、4 例(5%)髌腱、5 例(6.25%)耳廓,肌腱处痛风石共 20 例(占 25%)。39 例(48.8%)痛风患者就诊及进行关节超声检查时存在关节或肌腱肿痛症状,20 例(25.0%)为跟腱受累,10 例(12.5%)为膝关节肌腱附着点受累,5 例(6.3%)为 MTP1 受累,4 例(5.0%)为髌腱受累。对照组询问病史及查体均未发现关节肌腱肿痛情况。

表 1 痛风患者与对照组临床实验室特征

Table 1 Demographics and clinical and laboratory findings in gout patients and control group

| Items | Gout | Control | P |
|--|-------------------|------------------|-------|
| <i>n</i> | 80 | 80 | |
| Age/years | 56.3 \pm 13.4 | 55.6 \pm 10.3 | 0.548 |
| Male/% | 90 | 80 | 0.606 |
| Disease duration/months | 71.5 \pm 48 | NA | |
| Gout flare frequency(/year) | 1(1,2) | NA | |
| BMI/(kg/m ²) | 28.2 \pm 6.1 | 22.8 \pm 7.1 | 0.001 |
| Serum uric acid/($\mu\text{mol/L}$) | 596.3 \pm 117.2 | 323.7 \pm 96.3 | 0.001 |
| Serum creatinine/($\mu\text{mol/L}$) | 81.3 \pm 38.3 | 76.4 \pm 31.7 | 0.672 |
| hsCRP/(mg/L) | 12.5 \pm 3.2 | 3.6 \pm 1.1 | 0.005 |

BMI, body mass index; hsCRP, hypersensitive C-reactive protein.

2.3 超声检查

对所有病例组及对对照组人群的双下肢的关节及肌腱进行超声检查,关节包括双膝、双足踝、双足部位;肌腱包括股四头肌腱、髌腱、跟腱、胫骨前肌肌腱。

在病例组 80 例患者中,超声发现痛风石 50 例(62.5%),双轨征 10 例(12.5%),聚集物 26 例(32.5%);其中肌腱内出现痛风石 18 例(22.5%),肌腱内出现聚集物 25 例(31.2%)。对照组超声检查均未发现双轨征、痛风石以及聚集物表现。

通过超声检查,病例组发现异常表现(双轨征、痛风石、肌腱或韧带内的痛风石,或肌腱内的聚集物)的比例均高于对照组,差异具有统计学意义(表 2)。

表 2 痛风患者和对对照组超声检查发现关节及肌腱内 MSU 晶体沉积的特征

Table 2 Features of MSU deposition by ultrasound in gout patients and normal control group

| Items | Gout | Control | P |
|---|-----------|----------|-------|
| <i>n</i> | 80 | 80 | |
| Double contour sign, <i>n</i> (%) | 10 (12.5) | 0/80 (0) | 0.001 |
| Tophi N, <i>n</i> (%) | 50 (62.5) | 0 (0) | 0.001 |
| Intratendinous hyperechoic aggregates, <i>n</i> (%) | 26 (32.5) | 0 (0) | 0.001 |
| Intratendinous tophus, <i>n</i> (%) | 44 (55.0) | 0 (0) | 0.001 |

按照 80 例痛风患者不同部位的肌腱病变分析,超声探测到的肌腱处能量多普勒信号(power Doppler signal, PD)并不常见,出现的部位依次是股四头肌腱 10 例(12.5%)、髌腱 4 例(5.0%)、跟腱 3 例(3.7%)。

肌腱内出现 MSU 晶体沉积,按照出现的频率从高到低依次为跟腱 41 例(51.2%)、股四头肌腱 22 例(27.5%)、髌腱 10 例(12.5%),其中,晶体沉积表现为痛风石或肌腱内聚集物。跟腱痛风石 32 例(40%),股四头肌腱痛风石 14 例(17.5%),髌腱痛

风石 6 例(7.5%),其中有 10 例(12.5%)患者存在多部位痛风石。跟腱聚集物 10 例(12.5%),股四头肌腱聚集物 8 例(10.0%),髌腱聚集物 4 例(5.0%),其中有 10 例(12.5%)患者存在多部位聚集物(表 3)。

表 3 痛风患者不同部位肌腱受累的发生率
Table 3 Sites of tendon involvement in gout patients

| Items | Achilles tendon | Quadriceps | Patellar tendon |
|--------------------------------------|-----------------|------------|-----------------|
| Intra-tendinous tophi, <i>n</i> (%) | 32 (40.0) | 14 (17.5) | 6 (7.5) |
| Hyperechoic aggregates, <i>n</i> (%) | 9 (11.3) | 8 (10.0) | 4 (5.0) |
| Power Doppler signal, <i>n</i> (%) | 3 (3.7) | 10 (12.5) | 4 (5.0) |

n = 80.

共检查痛风患者关节 480 个,其中 18 个膝关节(3.8%)、14 个 MTP1 关节(2.9%)存在双轨征;有 28 个膝关节(5.8%)、36 个 MTP1 关节(7.5%)、16 个踝关节(3.3%)存在痛风石;1 个 MTP1 关节(0.2%)存在聚集物。

检查关节旁肌腱共 640 处(双侧股四头肌腱、双侧髌腱、双侧胫骨前肌腱、双跟腱),发现 40 个跟腱处(6.3%)、14 个股四头肌腱(2.2%)、6 个髌腱(0.9%)、3 个胫骨前肌腱(0.5%)存在痛风石;24 个肌腱(3.7%)存在高回声聚集物,其中跟腱处 10 个(1.5%)、髌腱 8 个(1.2%)、胫骨前肌腱 6 个(0.9%)、股四头肌腱 2 个(0.3%)。

80 例痛风患者中出现肌腱内痛风石、聚集物最常见的部位是跟腱,其次是髌腱,股四头肌腱、胫骨前肌腱较少累及;健康志愿者均未发现痛风石以及肌腱受累表现。

2.4 肌腱内 MSU 晶体沉积阳性组和阴性组临床特

征比较

超声检查发现 44 例(55%)患者存在肌腱内 MSU 晶体沉积,36 例(45%)患者未见肌腱内 MSU 晶体沉积,2 组患者的临床特征见表 4。

肌腱内出现晶体沉积患者和未见肌腱内出现沉积患者比较,2 组在年龄、性别比例、hsCRP 水平方面差异均无统计学意义。

肌腱内 MSU 晶体阳性组患者的痛风平均病程为(87.3 ± 40.9)个月,高于肌腱内未见 MSU 晶体组患者的痛风平均病程[(7.7 ± 2.6)个月],组间差异具有统计学意义(*P* = 0.001)。肌腱内 MSU 晶体阳性组患者平均痛风每年的发作频率高于肌腱内 MSU 晶体阴性患者[2(1,2)次/年 vs. 1(1,1)次/年],差异具有统计学意义(*P* = 0.001)。肌腱内 MSU 晶体阳性组的痛风患者体重指数明显高于肌腱内未见 MSU 晶体沉积者[(26.3 ± 2.5) kg/m² vs. (23.3 ± 2.1) kg/m²],差异具有统计学意义(*P* < 0.05)。

表 4 肌腱内 MSU 晶体阳性组和阴性组痛风患者的临床特征比较

Table 4 Demographic and characteristics of gout patients with MSU deposition in tendon by ultrasonography

| Items | Positive MSU deposition by US | Negative MSU deposition by US | <i>P</i> |
|---|-------------------------------|-------------------------------|----------|
| <i>n</i> | 44 | 36 | |
| Age/years, $\bar{x} \pm s$ | 53.8 ± 9.8 | 49.2 ± 12.1 | 0.217 |
| Male, <i>n</i> (%) | 40 (91) | 34 (94) | 0.871 |
| Disease duration/months, $\bar{x} \pm s$ | 87.3 ± 40.9 | 7.7 ± 2.6 | 0.001 |
| Gout flare frequency(/year), <i>M</i> (<i>P</i> ₂₅ , <i>P</i> ₇₅) | 2 (1,2) | 1 (1,1) | 0.001 |
| BMI/(kg/m ²), $\bar{x} \pm s$ | 26.3 ± 2.5 | 23.3 ± 2.1 | 0.05 |
| Serum uric acid/(μmol/L), $\bar{x} \pm s$ | 584.6 ± 87.6 | 460.4 ± 96.7 | 0.001 |
| Serum creatinine/(μmol/L), $\bar{x} \pm s$ | 90.9 ± 33.3 | 70.6 ± 40.2 | 0.02 |
| hsCRP/(mg/L), $\bar{x} \pm s$ | 13.8 ± 4.2 | 12.8 ± 3.2 | 0.601 |

BMI, body mass index; hsCRP, hypersensitive C-reactive protein; MSU, monosodium urate; US, ultrasound.

肌腱内 MSU 晶体阳性组的痛风患者平均血清尿酸水平明显高于肌腱内未见 MSU 晶体沉积者 $[(584.6 \pm 87.6) \mu\text{mol/L vs. } (460.4 \pm 96.7) \mu\text{mol/L}]$, 差异具有统计学意义 ($P = 0.001$)。肌腱内 MSU 晶体阳性组的痛风患者平均血清肌酐水平也明显高于肌腱内未见 MSU 晶体沉积者 $[(90.9 \pm 33.3) \mu\text{mol/L vs. } (70.6 \pm 40.2) \mu\text{mol/L}]$, 差异具有统计学意义 ($P = 0.02$)。

2.5 相关性分析

Spearman 相关分析显示, 超声发现肌腱内 MSU 晶体沉积, 与痛风的病程相关 ($r = 0.862, P < 0.001$), 与血清尿酸水平相关 ($r = 0.862, P < 0.001$), 与既往痛风发作频率相关 ($r = 0.436, P < 0.001$)。通过超声检查的方法发现肌腱内痛风石阳性, 与痛风的病程相关 ($r = 0.480, P < 0.001$), 与血清尿酸水平相关 ($r = 0.288, P < 0.001$), 与既往痛风发作频率相关 ($r = 0.679, P < 0.001$)。

2.6 多因素回归分析

Logistic 回归分析显示, 以超声检查法发现肌腱内 MSU 晶体沉积为应变量, 以年龄、病程、既往痛风发作频率、BMI、血清尿酸、血清肌酐水平为自变量, 发现既往病程 [$OR = 2.1, 95\% CI 1.0 \sim 28.2, P < 0.01$] 和既往痛风发作频率 [$OR = 1.1, 95\% CI 0.2 \sim 3.1, P < 0.01$] 均为痛风患者肌腱内出现 MSU

晶体沉积的独立危险因素。

2.7 超声检测肌腱处 MSU 晶体沉积的诊断价值

以痛风石或关节滑液中找到 MSU 晶体沉积为金标准, 对所有痛风患者均进行关节腔或者痛风石穿刺术, 其中 31 例 (38.8%) 患者偏振光显微镜下 MSU 晶体阳性, 明确诊断为痛风。

通过超声检查法发现肌腱处出现 MSU 晶体沉积的比例高于关节滑液或痛风石穿刺通过偏振光显微镜发现阳性患者的比例 (55% vs. 38.8%, $\chi^2 = 38.4, P < 0.01$), 差异具有统计学意义; 超声检查发现肌腱处出现 MSU 晶体沉积的比例与关节滑液阳性比例相关 ($Kappa = 0.68, P < 0.01$)。超声检查还发现肌腱处出现痛风石的比例高于关节滑液阳性患者的比例 (45.0% vs. 38.8%, $\chi^2 = 36.2, P < 0.01$); 肌腱处出现痛风石的比例与关节滑液阳性比例相关 ($Kappa = 0.67, P < 0.01$)。肌腱处出现聚集物的比例高于关节滑液阳性患者的比例 (62.5% vs. 38.8%, $\chi^2 = 12.2, P < 0.01$), 肌腱处出现聚集物的比例与关节滑液阳性比例相关 ($Kappa = 0.39, P < 0.01$)。

以通过偏振光显微镜发现关节滑液中 MSU 晶体阳性作为诊断痛风的金标准, 探讨通过超声检查发现肌腱出现 MSU 晶体沉积表现的敏感性、特异性以及诊断比值比结果见表 5。

表 5 超声检查发现不同部位肌腱出现 MSU 晶体沉积对于痛风关节炎诊断价值的比较

Table 5 Sensitivity, specificity and diagnostic odds ratio of US at detecting MSU crystal deposits at joint or tendon level

| Items | Sensitivity (95% CI) | Specificity (95% CI) | Diagnostic odds ratio |
|----------------------------|----------------------|----------------------|-----------------------|
| Tendon tophi or aggregates | 0.94 (0.77 - 0.99) | 0.78 (0.63 - 0.88) | 4.16 (2.45 - 7.06) * |
| Tendon tophi | 0.87 (0.69 - 0.95) | 0.82 (0.67 - 0.90) | 4.74 (2.59 - 8.69) * |
| Tendon aggregates | 0.63 (0.44 - 0.79) | 0.76 (0.62 - 0.86) | 2.63 (1.50 - 4.63) * |

$n = 80$. DCS, double contour sign. * $P < 0.01$.

3 讨论

血清尿酸在 37 °C 时, 饱和浓度为 407 $\mu\text{mol/L}$, 当超过此浓度时, MSU 晶体即会开始析出, 可沉积于组织、滑膜, 以及软骨表面, 临床可以表现为痛风性关节炎、痛风石形成、尿酸性肾病以及尿路结石等^[4]。MSU 晶体沉积是导致痛风患者出现关节以及关节周围炎症的主要原因。目前可以用于检测 MSU 晶体的主要影像学方法为超声以及双能 CT, 而超声作为无创无辐射性检查, 简便易行且可以多次重复, 具有较高的灵敏度, 在临床上具有广泛的应用前景^[3,5]。

既往研究提示^[6], 通过超声检查发现双轨征、痛风石以及聚集物等对于痛风关节炎的诊断具有高度特异性, 因此也已经被纳入 2015 年 ACR/欧洲风湿病联盟 (European League Against Rheumatism, EULAR) 痛风关节炎的分类诊断标准中。一项纳入了多中心痛风患者以及对照组共 824 例的较大型超声研究提示^[7], 双轨征的敏感性和特异性分别为 60.1% 和 91.4%, 痛风石的敏感性和特异性分别为 46.0% 和 94.9%, 而聚集物的敏感性和特异性分别为 30.3% 和 90.9%; 超声出现上述任意一种病变的敏感性和特异性为 76.9% 和 84.3%, 提示通过超声检查的方法发现 MSU 沉积分布表现并不一致。

临床上多数痛风患者表现为关节炎,但关节周围病变并不少见,用超声检查的方法很容易分辨出滑膜炎以及肌腱炎。既往国外研究提示,肌腱内的MSU沉积是一常见情况,但具体机制有可能与步态、慢性损伤,以及MSU晶体直接与肌腱细胞作用等多种因素有关^[8-10]。本课题组既往的研究发现,痛风患者常见的超声表现为滑膜炎^[11],与进行超声检查时,患者是否处于痛风急性发作的炎症状态有关,非急性期则以MSU晶体沉积为主要表现^[12]。Sun等^[13]研究认为,双轨征与血清尿酸水平以及最高尿酸值相关,而痛风石则与年龄和痛风的病程相关。本研究15%痛风患者查体可见肌腱部位存在痛风石,临床存在肌腱部位疼痛症状的痛风患者比例高达25%,超声可以探测到的肌腱处痛风石比例则高达40%,高于既往研究报道比例22%~34%^[14-15]。Carroll等^[16]报道查体可见多处痛风石的患者中,跟腱处痛风石比例可高达75%,提示痛风石负荷重的患者,更容易出现多部位以及肌腱处受累。对于临床出现非痛风典型部位的症状时,肌腱及肌腱旁组织均会出现晶体沉积表现,可伴有多普勒血流信号,值得采用关节超声的检查方法协助诊断,近期可见国外类似的病例个案报道^[17]。

本研究提示,与年龄性别相匹配的对照组比较,痛风患者血清尿酸水平、超声检查发现MSU晶体沉积的比例均升高,这与既往的研究结果一致^[18]。肌腱在关节稳定、运动中均起着重要的作用。晶体沉积可以位于肌腱内部及肌腱周围,或者附着点,常表现为多处沉积,或者伴有痛风石的形成。本研究发现,痛风患者最常见的肌腱受累部位从高到低依次是跟腱、股四头肌腱、髌腱。既往Dallbeth等^[9]采用双能CT对痛风石患者进行研究,发现足部韧带以及肌腱病变的发生率为10.8%,最常受累的部位是跟腱,其次是腓骨长肌腱、胫骨前肌腱,最后是足部的伸肌和屈肌腱,MSU晶体在肌腱内部和附着点同时出现的情况多于单一部位出现晶体沉积。本研究发现除了跟腱之外,髌腱也是MSU晶体常见的沉积部位,尤其是远端附着点,超过10%的患者出现此部位的髌腱受累,与既往Peiteado等^[19]报道的比例相近。既往研究中^[2],超声及双能CT检测MSU晶体沉积的比例并不完全一致,鹅足肌腱、腓肌腱、趾长伸肌腱、踇长伸肌腱等均可受累,其原因可能与双能CT检测的是射线可以探测到的化学物质,而超声检测的是具有软组织包裹的痛风石晶体有关。

Chhana等^[20]发现,在动物实验中MSU晶体可以直接与肌腱细胞作用,通过抑制基质金属蛋白酶

基因(MMP2、MMP3、MMP13)抑制胶原合成,诱导肌腱细胞凋亡。此外,MSU晶体还可以通过促进周围的炎症细胞产生分解酶,减少胶原的合成,限制肌腱的自行修复。胶原纤维的暴露会导致尿酸盐晶体聚集,因此推测,肌腱部位MSU晶体沉积的局部炎症过程有可能导致肌腱的胶原暴露,进一步造成MSU晶体沉积,抑制肌腱的修复过程,从而导致恶性循环,加重肌腱局部的痛风石形成^[21]。线状沉积通常与肌腱的胶原纤维走形一致,沉积量增加时会表现为形状不规则的聚集物,或者肌腱内的痛风石。除了肌腱内部,肌腱旁组织也会形成与肌腱胶原纤维走形一致的痛风石。

本研究单因素分析发现,与肌腱内未发现MSU晶体沉积的患者相比,出现肌腱内的MSU晶体沉积的痛风患者,病程更长、既往痛风发作频率更高、BMI更高、血清尿酸水平和血清肌酐水平均更高;Logistic回归结果显示,既往病程与痛风发作频率是痛风患者肌腱内出现MSU晶体沉积的独立危险因素。这些临床指标在既往的文献中并未见涉及,提示对于长病程、发作频繁的痛风患者,超声检查除了应该注意关节,更应该关注肌腱韧带等周围组织内的晶体沉积情况。

虽然2015年ACR/EULAR痛风新的分类诊断标准中,提出超声对于痛风的诊断具有价值,但通常仍然以关节滑液中找到MSU晶体作为诊断的金标准。Christiansen等^[22]提出,对于关节滑液明确证实存在MSU晶体的痛风患者,通过超声检查的方法发现痛风石同样具有高度的敏感性和特异性(0.90和0.99),高于双轨征的敏感性和特异性(0.90和0.97);在多变量分析中,仅通过超声检查的方法发现痛风石对于痛风的诊断具有预测价值,比值为7.31。一项OMERACT超声多中心的可靠性试验表明^[5],痛风石在4种痛风超声病变中可靠性最佳。因此,通过超声检查法发现痛风石有可能在未来痛风分类标准和双轨征一样具有重要作用。本研究以关节滑液证实的MSU阳性晶体为金标准,与超声检查发现肌腱内MSU晶体沉积的情况进行对比,对超声的诊断价值进行探讨,发现通过超声检查法发现肌腱内出现痛风石,对于痛风患者诊断的预测价值最佳,特异性0.82,诊断比值为4.74,值得在今后的临床工作中扩大样本量进行验证。

本研究存在一定的局限性,研究为单中心、横断面、回顾性研究,入选患者数量有限。超声检查仅由一名对患者临床情况并不知晓的超声医师进行,研究结论尚待扩大样本量,采用双盲法进一步研究验

证。

综上所述,痛风关节炎患者通过超声检查,可以发现肌腱出现 MSU 晶体沉积,长病程、既往痛风发作频率高的患者,更容易出现肌腱部位的晶体沉积。通过超声检查的方法发现肌腱内痛风石以及聚集物,对于痛风患者具有较好的诊断价值。

参考文献

- [1] Wallace SL, Robinson H, Masi AT, et al. Preliminary criteria for the classification of the acute arthritis of primary gout [J]. *Arthritis Rheum*, 1977, 20(3): 895 - 900.
- [2] Filippou G, Pascart T, Iagnocco A. Utility of ultrasound and dual energy CT in crystal disease diagnosis and management [J]. *Curr Rheumatol Rep*, 2020, 22(5): 15.
- [3] 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 (Oxford)*, 2015, 54(10): 1797 - 1805.
- [4] 中华医学会内分泌学分会. 中国高尿酸血症与痛风诊疗指南(2019) [J]. *中华内分泌代谢杂志*, 2020, 36(1): 1 - 13.
- [5] Terslev L, Gutierrez M, Christensen R, et al. Assessing elementary lesions in gout by ultrasound: results of an OMERACT patient-based agreement and reliability exercise [J]. *J Rheumatol*, 2015, 42(11): 2149 - 2154.
- [5] Richette P, Doherty M, Pascual E, et al. 2018 updated European League Against Rheumatism evidence-based recommendations for the diagnosis of gout [J]. *Ann Rheum Dis*, 2020, 79(1): 31 - 38.
- [6] Neogi T, Jansen TLTA, 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] Ogdie A, Taylor WJ, Neogi T, et al. Performance of ultrasound in the diagnosis of gout in a multicenter study: comparison with monosodium urate monohydrate crystal analysis as the gold standard [J]. *Arthritis Rheum*, 2017, 69(2): 429 - 438.
- [8] Naredo E, Uson J, Jiménez-Palop M, et al. Ultrasound-detected musculoskeletal urate crystal deposition; which joints and what findings should be assessed for diagnosing gout [J]. *Ann Rheum Dis*, 2014, 73(8): 1522 - 1528.
- [9] Dalbeth N, Kalluru R, Aati O, et al. Tendon involvement in the feet of patients with gout: a dual-energy CT study [J]. *Ann Rheum Dis*, 2013, 72(9): 1545 - 1548.
- [10] Di Matteo A, Filippucci E, Cipolletta E, et al. The popliteal groove region: A new target for the detection of monosodium urate crystal deposits in patients with gout: an ultrasound study [J]. *Joint Bone Spine*, 2019, 86(1): 89 - 94.
- [11] 邓雪蓉, 耿研, 张卓莉. 不同时期痛风性关节炎的超声特征比较 [J]. *中华风湿病学杂志*, 2016, 20(1): 23 - 27.
- [12] Wang Y, Deng X, Xu Y, et al. Detection of uric acid crystal deposition by ultrasonography and dual-energy computed tomography: a cross-sectional study in patients with clinically diagnosed gout [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2018, 97(42): e12834.
- [13] 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*, 2019, 14(1): 239.
- [14] 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.
- [15] Yuan Y, Liu C, Xiang X, et al. Ultrasound scans and dual energy CT identify tendons as preferred anatomical location of MSU crystal depositions in gouty joints [J]. *Rheumatol Int*, 2018, 38(5): 801 - 811.
- [16] Carroll M, Dalbeth N, Allen B, et al. Ultrasound characteristics of the achilles tendon in tophaceous gout: a comparison with age- and sex-matched controls [J]. *J Rheumatol*, 2017, 44(10): 1487 - 1492.
- [17] Wakefield RJ, Smith K, Wakefield SM, et al. Tendon paratenon involvement in patients with gout: an under-recognized ultrasound feature of tendinous gout [J/OL]. *Joint Bone Spine*, 2020 [2020-07-01]. <http://doi.org/10.1016/j.jbspin.2020.07.001>.
- [18] Christiansen SN, Østergaard M, Terslev L. Ultrasonography in gout: utility in diagnosis and monitoring [J]. *Clin Exp Rheumatol*, 2018, 36 (Suppl 5): 61 - 67.
- [19] Peiteado D, Villalba A, Martín-Mola E, et al. Ultrasound sensitivity to changes in gout: a longitudinal study after two years of treatment [J]. *Clin Exp Rheumatol*, 2017, 35(5): 746 - 751.
- [20] Chhana A, Callon KE, Dray M, et al. Interactions between tenocytes and monosodium urate monohydrate crystals: implications for tendon involvement in gout [J]. *Ann Rheum Dis*, 2014, 73(9): 1737 - 1741.
- [21] Ray K. Tendon damage in gout: a role for MSU crystals [J]. *Nat Rev Rheumatol*, 2014, 10(6): 321.
- [22] Christiansen SN, Østergaard M, Slot O, et al. Ultrasound for the diagnosis of gout: the value of gout lesions as defined by the outcome measures in rheumatology ultrasound group [J]. *Rheumatology (Oxford)*, 2021, 60(1): 239 - 249.

(2020-09-11 收稿)

(本文编辑:王 蕾)