

# 我国川东北地区痛风石患者的临床特点及其相关危险因素分析

## ——附 166 例报告

李青 张全波 青玉凤 朱丹 陈刚 童小霞 文钟 周京国

**【摘要】 目的** 探讨中国川东北地区痛风石患者的临床特点及其相关危险因素。**方法** 收集中国川东北地区 988 例痛风患者的临床资料,按是否并发痛风石将其分为痛风石组(TG 组,166 例)和无痛风石组(NTG 组,822 例),比较 2 组相关资料的数据,采用 Logistic 回归分析其痛风石发生的危险因素。**结果** ①166 例痛风石患者中有 78 例(47.0%)发生痛风石的部位与痛风首次发作的部位一致;痛风石发生在痛风后 3~8 年;累及第一跖趾关节 52 例(31.3%),手指关节 43 例(25.9%),2~5 跖趾关节 27 例(16.3%)。②2 组性别、发病年龄比较差异均无统计学意义( $P$  均  $>0.05$ ),TG 组年龄及病程大于 NTG 组( $P$  均  $<0.01$ )。③TG 组血尿酸、血肌酐、尿素氮浓度高于 NTG 组( $P$  均  $<0.05$ ),而淋巴细胞计数、白蛋白浓度则少于/低于 NTG 组( $P$  均  $<0.05$ )。④TG 组合并有高血压病及有痛风家族史的百分率均高于 NTG 组( $P$  均  $<0.01$ )。⑤Logistic 回归分析显示痛风石形成与病程、血尿酸浓度呈正相关( $OR=1.137、1.004$ , $P$  均  $<0.001$ ),与 BMI 呈负相关( $OR=0.911$ , $P<0.05$ )。**结论** 该组中国川东北地区痛风石患者的痛风石多发生在第一跖趾关节,病程越长、血尿酸浓度越高、非肥胖、有高血压病及有痛风家族史者更容易发生痛风石。

**【关键词】** 痛风石;危险因素;Logistic 回归分析

**Clinical characteristics and risk factors of 166 gouty tophus patients from the northeast Sichuan province in China** Li Qing, Zhang Quanbo, Qing Yufeng, Zhu Dan, Chen Gang, Tong Xiaoxia, Wen Zhong, Zhou Jingguo. Department of Rheumatology, the Affiliated Hospital of North Sichuan Medical College, Nanchong 637000, China

Corresponding author, Qing Yufeng, E-mail: qingyufengqq@163.com

**【Abstract】 Objective** To investigate the clinical characteristics and risk factors of gouty tophus patients from the northeast Sichuan province in China. **Methods** Clinical data of 988 gout patients from the northeast Sichuan province in China were collected. All patients were divided into the gouty tophus (TG group,  $n=166$ ) and non-gouty tophus groups (NTG group,  $n=822$ ). Data of 2 groups were compared. The risk factors of the incidence of gouty tophus were analyzed by logistic regression analysis. **Results** ① Among 166 gouty tophus patients, the site of gouty tophus was consistent with the site of initial onset of gout in 78 (47.0%) patients. The gouty tophus occurred at 3 to 8 years after gout. The gouty tophus affected the first metatarsophalangeal joints of 52 patients (31.3%), finger joint of 43 (25.9%) and the 2nd to 5th metatarsophalangeal joints of 27 (16.3%). ② No statistical significance was identified in constituent ratio of gender and age of onset between two groups (both  $P>0.05$ ). In the TG group, the age was significantly older and the course of diseases was considerably longer compared with those in the NTG group (both  $P<0.01$ ). ③ In the TG group, the serum levels of uric acid, creatinine and urea nitrogen were significantly higher, whereas the count of lymph cells and albumin concentration were dramatically lower than those in the NTG group (all  $P<0.05$ ). ④ In the TG group, the percentage of patients complicated with hypertension and a family history of gout was significantly higher compared with those in the NTG group (both  $P<0.01$ ). ⑤ Logistic regression

analysis revealed that the incidence of gouty tophus was positively correlated with course of diseases and serum level of uric acid ( $OR = 1.137$  and  $1.004$ , both  $P < 0.001$ ), and negatively correlated with BMI ( $OR = 0.911$ ,  $P < 0.05$ ). **Conclusions** In the northeast Sichuan province in China, gouty tophus primarily occurs in the first metatarsophalangeal joints of patients. The risk of gouty tophus is elevated in those with a longer course of diseases, higher serum level of uric acid, non-obesity, hypertension and a family history of gout.

**【Key words】** Tophaceous gout; Risk factor; Logistic regression analysis

痛风是因嘌呤代谢障碍和(或)尿酸排泄减少、血尿酸持续升高而导致尿酸盐晶体析出并沉积于组织或器官而引起组织损伤的一组临床症候群,可表现为反复发生关节红、肿、热、痛及功能障碍,甚至出现痛风石、关节致残性损毁、尿酸性肾病及肾衰竭<sup>[1-2]</sup>。痛风的发病率和患病率在世界范围内呈逐年上升趋势,给社会带来巨大经济负担<sup>[3-5]</sup>。痛风石是慢性期痛风的标志,是一种慢性肉芽性病变,在痛风初次发作后的数年内出现,轻者影响美观,让患者产生自卑心理,重者可致关节僵硬、畸形,甚至致残、丧失劳动能力、生活不能自理,严重影响患者的生存质量<sup>[6-7]</sup>。因此,早期预防痛风患者发生痛风石至关重要。痛风石在痛风患者中的发生率各地不一,其发生的可能危险因素的相关报道也甚少。笔者对我国川东北地区的 988 例原发性痛风患者进行分析,统计其痛风石的发生率,比较有、无痛风石患者临床资料的差异,采用 Logistic 回归分析寻找其痛风石发生的可能危险因素,为痛风石的早期预防提供理论依据。

## 对象与方法

### 一、研究对象

本研究纳入 988 例原发性痛风性关节炎(GA)患者均为 2010 年 1 月至 2016 年 12 月在川北医学院附属医院门诊和住院部就诊者。均符合 1977 年美国风湿病学会(ACR)制定的痛风诊断标准,并排除继发于肝肾疾病、糖尿病、高血压病、肿瘤等相关疾病。按是否并发痛风石将其分为 2 组,至少有 1 个痛风石者为痛风石组(TG 组,166 例),无痛风石者为无痛风石组(NTG 组,822 例)。本研究经川北医学院附属医院伦理委员会讨论通过,且所有参与者均签署知情同意书。

### 二、方法

对 TG 组及 NTG 组的一般资料、临床特点及实验室检测项目进行比较。

#### 1. 一般资料及临床特点

详细收集 988 例的基本资料,包括民族、性别、年龄、居住史、发病年龄、病程、首发关节、

所有受累关节、是否有痛风石(包括发生的时间、部位、数目、大小、是否破溃、活动是否受限、是否影响生活、误工情况)、痛风发作频率、饮食习惯、诱发因素、吸烟情况、饮酒情况、合并疾病(高血压病、糖尿病、肾结石等)、服药治疗情况及家族史等。测量所有患者的身高(m)、体质量(kg),计算 BMI。测量所有患者安静休息 15 min 后的血压(3 次求平均值),记录收缩压和舒张压。

#### 2. 实验室检测项目

用全自动生化分析仪(Beckman Coulter Unicel DxC 800)检测 988 例的血尿酸、肌酐、尿素氮、甘油三酯、总胆固醇、HDL-C、LDL-C、VLDL-C、白蛋白、球蛋白、载脂蛋白 A1 (apoA1)、载脂蛋白 B100 (apoB100)、葡萄糖等指标,其中血尿酸用酶比色法检测。所有检验项目均在川北医学院附属医院检验科完成。

#### 三、统计学处理

应用 SPSS 17.0 进行统计学分析。计数资料以率表示,组间比较采用  $\chi^2$  检验;计量资料以  $\bar{x} \pm s$  或中位数(上四分位数,下四分位数)表示,组间比较采用  $t$  检验或秩和检验。建立 Logistic 回归模型进行痛风石形成的相关危险因素分析<sup>[8-9]</sup>。 $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 结 果

### 一、痛风石患者一般资料及临床特点

166 例(16.8%, 166/988)痛风患者发生痛风石,78 例(46.99%, 78/166)发生痛风石的部位与痛风性关节炎首次发作部位一致,24 例(14.5%, 24/166)患者发生痛风石的部位从未出现痛风的相关症状。痛风石发生在痛风首次发作后的 3~8 年,出现慢性痛风石性溃疡 11.3% (均为痛风石较大者),伴有关节活动受限 77.8%,丧失劳动能力 6.8%,丧失生活自理能力 2.4%,误工率 80.2%。

痛风石发生在全身多个部位,足部以第一跖趾关节为最常见,共 52 例(31.3%);其次是踝关节 22 例(13.3%);其余包括 2~5 跖趾关节 27 例

(16.3%)，足跟 6 例 (3.6%) 等。各手指关节受累 43 例 (25.9%)，肘关节 19 例 (11.4%)，耳廓 13 例 (7.8%)，膝、肩、腕等关节 9 例 (5.4%)。痛风石数目 1 (1~24) 个/人，主要分布在关节伸侧，最大可达 3.0 cm × 3.0 cm × 4.5 cm。

二、TG 组及 NTG 组一般资料、临床特点比较  
2 组性别、发病年龄比较差异无统计学意义

( $P$  均  $>0.05$ )，但 TG 组病程大于 NTG 组，而 BMI 值则低于 NTG 组 ( $P$  均  $<0.01$ )。TG 组合并有高血压病及有痛风家族史的百分率均高于 NTG 组 ( $P$  均  $<0.01$ )，见表 1。

三、TG 组及 NTG 组实验室检测项目比较  
TG 组血尿酸、血肌酐、尿素氮高于 NTG 组 ( $P$  均  $<0.05$ )，而淋巴细胞计数、白蛋白浓度则少于/低于 NTG 组 ( $P$  均  $<0.05$ )，见表 2。

表 1

TG 组及 NTG 组一般资料、临床特点比较

项 目	TG 组资料 明确例数	TG 组	NTG 组资料 明确例数	NTG 组	$\chi^2/t/Z$ 值	$P$ 值
年龄 (岁)	166	53.02 ± 14.16	822	46.61 ± 14.46	-5.230	<0.001
性别 (男/女)	166	160/6	822	802/20	0.867	0.386
发病年龄 (岁)	166	41.76 ± 14.38	822	42.36 ± 14.11	0.487	0.627
病程 (年)	166	9.50 (5.25, 15.00)	822	3.00 (0.58, 6.00)	-12.074	<0.001
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	158	24.77 ± 3.27	781	25.75 ± 3.31	0.761	0.001
高血压病	157	52 (31.32%)	781	177 (21.53%)	7.747	0.008
糖尿病	154	7 (4.21%)	775	45 (5.47%)	0.534	0.387
高甘油三酯血症	103	56 (33.73%)	484	243 (29.56%)	0.337	0.561
肾结石	150	26 (15.66%)	755	91 (11.07%)	3.100	0.078
痛风家族史	166	32 (19.27%)	774	91 (11.07%)	6.797	0.009
吸烟	158	76 (45.78%)	767	316 (38.44%)	2.556	0.110
饮酒	155	115 (69.27%)	772	538 (65.45%)	1.258	0.262
使用糖皮质激素	151	16 (9.64%)	647	85 (10.34%)	0.715	0.398
使用秋水仙碱	134	75 (45.18%)	532	300 (36.50%)	0.008	0.930
使用 NSAID	134	85 (51.20%)	532	338 (41.12%)	0.000	0.983
降尿酸治疗	134	68 (40.96%)	532	406 (49.39%)	34.108	<0.001

表 2

TG 组及 NTG 组实验室指标比较

项 目	TG 组资料 明确例数	TG 组	NTG 组资料 明确例数	NTG 组	$t$ 值	$P$ 值
血尿酸 (μmol/L)	125	561.5 ± 127	677	491.1 ± 133	-5.463	<0.001
血肌酐 (μmol/L)	118	95.83 ± 34.45	632	84.86 ± 37.60	-2.615	0.009
尿素氮 (mmol/L)	119	6.19 ± 2.79	629	5.48 ± 2.85	-2.932	0.003
白细胞 (×10 <sup>9</sup> /L)	126	7.90 ± 2.94	682	7.81 ± 2.94	-0.317	0.751
中性粒细胞 (×10 <sup>9</sup> /L)	125	5.60 ± 2.83	682	5.24 ± 2.67	-1.380	0.168
淋巴细胞 (×10 <sup>9</sup> /L)	124	1.71 ± 0.73	682	1.88 ± 0.68	2.500	0.013
单核细胞 (×10 <sup>9</sup> /L)	114	0.50 ± 0.22	658	0.51 ± 0.32	0.534	0.593
甘油三酯 (mmol/L)	103	2.20 ± 1.46	484	2.19 ± 1.38	-0.110	0.913
总胆固醇 (mmol/L)	102	4.63 ± 1.05	486	4.81 ± 1.09	1.494	0.136
HDL-C (mmol/L)	102	1.06 ± 0.28	484	1.10 ± 0.37	0.853	0.394

续表

项 目	TG 组资料 明确例数	TG 组	NTG 组资料 明确例数	NTG 组	<i>t</i> 值	<i>P</i> 值
LDL-C (mmol/L)	104	2.65 ± 0.79	484	2.75 ± 0.82	1.120	0.263
VLDL-C (mmol/L)	101	0.93 ± 0.62	482	0.98 ± 0.66	0.699	0.485
白蛋白 (g/L)	111	44.10 ± 4.48	584	45.58 ± 4.19	3.528	<0.001
球蛋白 (g/L)	114	31.41 ± 7.45	603	31.34 ± 5.05	-0.083	0.934
apoA1 (mmol/L)	101	1.10 ± 0.24	487	1.15 ± 0.26	1.462	0.144
apoB100 (mmol/L)	100	0.85 ± 0.25	486	0.87 ± 0.25	0.484	0.628
葡萄糖 (mmol/L)	99	5.75 ± 1.83	456	5.76 ± 1.36	0.036	0.971

四、痛风石形成的相关危险因素分析

将年龄、病程、高血压病、吸烟、饮酒、使用激素、BMI、血尿酸、甘油三酯和总胆固醇 10 项因素作为自变量引入 Logistic 回归模型分析发现病程、血尿酸、BMI 均与痛风石的形成相关，见表 3。

表 3 痛风石形成相关危险因素的 Logistic 回归分析结果

变 量	偏回归系数	标准误	$\chi^2$ 值	<i>P</i> 值	<i>OR</i> 值	95% <i>CI</i>	
						下限	上限
年龄	0.008	0.011	0.490	0.484	1.008	0.987	1.029
病程	0.129	0.021	37.999	<0.001	1.137	1.092	1.185
高血压病	0.242	0.330	0.538	0.463	1.274	0.667	2.433
吸烟	0.119	0.280	0.181	0.671	1.126	0.651	1.950
饮酒	0.543	0.333	2.659	0.103	1.722	0.896	3.309
使用激素治疗	-0.152	0.409	0.138	0.710	0.859	0.385	1.916
BMI	-0.094	0.044	4.489	0.034	0.911	0.835	0.993
血尿酸	0.004	0.001	12.360	<0.001	1.004	1.002	1.006
甘油三酯	0.052	0.078	0.442	0.506	1.053	0.903	1.228
总胆固醇	-0.241	0.140	2.972	0.085	0.786	0.597	1.034
Constant	-2.702	1.819	2.208	0.137	0.067		

讨 论

本研究中川东北地区痛风患者痛风石的发生率为 16.8%，与文献报道的相符<sup>[10-12]</sup>。同时我们发现，痛风石的沉积部位以远端外周关节多见，其中第一跖趾关节为最易受累的关节，其次为手指关节，还包括足部 2~5 跖趾关节、肘关节、耳廓等部位。对于第一跖趾关节容易受累的原因，考虑与第一跖趾关节的解剖位置有关。有研究者指出，第一跖趾关节温度较低，容易受到摩擦，硫酸软骨素含量增加及亲蛋白多糖的复合物降解可促进尿酸盐晶体在该部位的软骨上沉积<sup>[13-14]</sup>。而对于部分患者在从未发生过痛风的部位出现痛风石的原因尚未明确，可能与尿酸盐结晶在软骨沉积的位置及其与滑膜液中的分子(如 LDL-C、HDL-C、apoB100 等)的不同结合方式有关<sup>[14]</sup>。

我们发现，随着病情进展，痛风石患者可出现慢性痛风石性溃疡，一般为痛风石体积较大者多见。有研究显示痛风石越大以及缺乏相应的保护措施是引起慢性痛风石性溃疡的重要原因<sup>[15]</sup>。因此，我们应加强对此类患者的健康宣教，增强其自我保护意识，尽量避免痛风石破溃。此外，我们还发现痛风石的存在不仅影响关节活动度，使患者的日常生活能力下降、丧失，且对患者的工作能力产生较大影响，误工率达 80.2%。有的研究显示，该类患者的误工原因除了痛风石使其活动能力下降外，还有在社会交往过程中因痛风石产生的尴尬、排斥、自卑心理<sup>[6,16]</sup>。因此对痛风石患者进行治疗的

同时,也应该进行合理的心理疏导。

Bolzetta 等于 2013 年指出,在未经降尿酸治疗的患者中,痛风石 5 年发生率为 30%,10 年为 50%,20 年可达 72%。高尿酸血症持续存在,尿酸盐结晶沉积于关节附近的肌腱、腱鞘及皮肤结缔组织,形成痛风石。Perez-Ruiz 等于 2014 年的研究表明,合并皮下痛风石患者的心血管病病死率较无痛风石者高。本研究显示,高血尿酸水平和病程是痛风石形成的重要危险因素,基于此,对痛风患者进行规范的降尿酸治疗显得尤为重要。对于降尿酸治疗的目标值界定,2012 年 ACR 指南作了明确推荐,对于一般患者为 6 mg/dl (360  $\mu$ mol/L),而对于痛风石患者应控制于 5 mg/dl (300  $\mu$ mol/L)。对于病程较长的痛风石患者,需要较长时间达到尿酸盐晶体溶解的目的,这可能与晶体累积负荷有关。在本研究中,合并高血压病和有痛风家族史的患者更易发生痛风石,对于该类患者血尿酸水平的目标值可能需要降至更低,但具体数值需要进行更多的研究来确定。

值得提出的是,我们的资料显示是否使用糖皮质激素治疗对痛风石的形成无明显影响,但 Raso 等<sup>[9]</sup>对菲律宾男性痛风患者的研究结果显示,连续使用糖皮质激素 3 个月的痛风患者发生痛风石的风险较未使用者增加近 4 倍(*OR* 为 4.81, 95% *CI* 为 1.92~12.04)。有趣的是,我们发现高 BMI 可能对痛风石的发生具有保护作用,但既往研究表明痛风的发生风险随 BMI 值的增大而逐渐升高,因而尚需要进行更多更大样本的临床研究来验证这一结论。

总之,川东北地区痛风石在痛风患者中的发生率较高,以第一跖趾关节受累为主,对患者的生活和工作均造成严重影响。病程越长,血尿酸浓度越高,合并有高血压病、有痛风家族史者更容易发生痛风石。对于痛风石患者需制定规范化的降尿酸治疗方案,以提高其生存质量,延长寿命。

# 参 考 文 献

- [1] Dalbeth N, Merriman TR, Stamp LK. Gout. *Lancet*, 2016, 388: 2039-2052.
- [2] Perez-Ruiz F, Castillo E, Chinchilla SP, Herrero-Beites AM. Clinical manifestations and diagnosis of gout. *Rheum Dis Clin North Am*, 2014, 40 (2): 193-206.
- [3] Kuo CF, Grainge MJ, Mallen C, Zhang W, Doherty M. Rising burden of gout in the UK but continuing suboptimal management: a nationwide population study. *Ann Rheum Dis*, 2015, 74 (4): 661-667.
- [4] Wijnands JM, Viechtbauer W, Thevissen K, Arts IC, Dagnelie

- PC, Stehouwer CD, van der Linden S, Boonen A. Determinants of the prevalence of gout in the general population: a systematic review and meta-regression. *Eur J Epidemiol*, 2015, 30 (1): 19-33.
- [5] Winnard D, Wright C, Jackson G, Gow P, Kerr A, McLachlan A, Orr-Walker B, Dalbeth N. Gout, diabetes and cardiovascular disease in the Aotearoa New Zealand adult population: co-prevalence and implications for clinical practice. *N Z Med J*, 2013, 126: 53-64.
- [6] Aati O, Taylor WJ, Horne A, Dalbeth N. Toward development of a tophus impact questionnaire: a qualitative study exploring the experience of people with tophaceous gout. *J Clin Rheumatol*, 2014, 20 (5): 251-255.
- [7] 赵峰, 丁小珩, 刘育杰, 殷海滨, 韩明通. 手术切除联合负压封闭引流治疗痛风石合并感染患者的疗效观察. *新医学*, 2012, 43 (6): 400-402.
- [8] Lu CC, Wu SK, Chen HY, Chung WS, Lee MC, Yeh CJ. Clinical characteristics of and relationship between metabolic components and renal function among patients with early-onset juvenile tophaceous gout. *J Rheumatol*, 2014, 41 (9): 1878-1883.
- [9] Raso AA, Sto Niño OV, Li-Yu J. Does prolonged systemic glucocorticoid use increase risk of tophus formation among gouty arthritis patients? *Int J Rheum Dis*, 2009, 12 (3): 243-249.
- [10] Vincent ZL, Gamble G, House M, Knight J, Horne A, Taylor WJ, Dalbeth N. Predictors of mortality in people with recent-onset gout: a prospective observational study. *J Rheumatol*, 2017, 44 (3): 368-373.
- [11] Dalbeth N, House ME, Horne A, Taylor WJ. Reduced creatinine clearance is associated with early development of subcutaneous tophi in people with gout. *BMC Musculoskelet Disord*, 2013, 14: 363.
- [12] Perez-Ruiz F, Martínez-Indart L, Carmona L, Herrero-Beites AM, Pijoan JI, Krishnan E. Tophaceous gout and high level of hyperuricaemia are both associated with increased risk of mortality in patients with gout. *Ann Rheum Dis*, 2014, 73 (1): 177-182.
- [13] Burt HM, Dutt YC. Growth of monosodium urate monohydrate crystals: effect of cartilage and synovial fluid components on in vitro growth rates. *Ann Rheum Dis*, 1986, 45 (10): 858-864.
- [14] Martillo MA, Nazzari L, Crittenden DB. The crystallization of monosodium urate. *Curr Rheumatol Rep*, 2014, 16 (2): 400.
- [15] Xu J, Lin C, Zhang P. Risk factors for ulceration over tophi in patients with gout. *Int Wound J*, 2016 Oct 10. doi: 10.1111/iwj.12680. [Epub ahead of print]
- [16] Khanna PP, Nuki G, Bardin T, Tausche AK, Forsythe A, Goren A, Vietri J, Khanna D. Tophi and frequent gout flares are associated with impairments to quality of life, productivity, and increased healthcare resource use: results from a cross-sectional survey. *Health Qual Life Outcomes*, 2012, 10: 117.

(收稿日期: 2017-03-28)

(本文编辑: 洪悦民)