

超声检查在高尿酸血症患者多脏器评估中的临床应用价值

高泽燕^{1,2}, 刘晓月¹, 陈丽萌³, 谭莉¹, 张一休¹, 李建初¹, 吕珂^{1*}

(1. 中国医学科学院 北京协和医学院 北京协和医院 超声医学科, 北京 100730; 2. 深圳市第二人民医院 超声科, 广东 深圳 518035; 3. 中国医学科学院 北京协和医学院 北京协和医院 肾内科, 北京 100730)

摘要:目的 探讨与评估彩色多普勒超声在高尿酸血症患者多脏器评估中的临床应用价值。方法 纳入2015年7月至2017年5月于北京协和医院就诊的50例初治的高尿酸血症患者,记录血清尿酸(sUA)测值,应用彩色多普勒超声对每例患者的双侧第一跖趾关节、膝关节、肾脏、颈动脉及肝脏进行检查,评估sUA水平与上述脏器病变的相关性;进一步将研究对象分为痛风性关节炎(GA)组和无症状高尿酸血症(AH)组,分析并比较两组多脏器病变的情况。统计学方法采用卡方检验及Spearman相关分析。结果 本研究50例初治高尿酸血症患者中,超声显示关节病变的检出率56.0%,肾脏形态结构改变的检出率72.0%;非酒精性脂肪肝(NAFLD)的检出率64.0%,其中59.4%为中重度脂肪肝,sUA水平与NAFLD的检出率呈正相关($P<0.05$);颈动脉粥样硬化的检出率36.0%,sUA水平与颈总动脉中膜厚度呈正相关($P<0.05$);关节、肾脏、肝脏、颈动脉中两个/两个以上脏器病变的检出率80.0%,sUA水平与多脏器病变的检出率呈正相关($P<0.05$)。GA组与AH组之间关节病变及颈动脉粥样硬化检出率差异有统计学意义($P<0.05$)。结论 彩色多普勒超声对于高尿酸血症患者关节病变和肾损害、非酒精性脂肪肝以及颈动脉粥样硬化等多脏器病变的早期诊断、全面评估病情进展和随访治疗后疗效具有一定的临床应用价值。

关键词: 高尿酸血症;彩色多普勒超声;关节;肾脏;多脏器病变

中图分类号:R445.1 文献标志码:A

Clinical value of ultrasonography in the evaluation of multiple organs in patients with hyperuricemia

GAO Ze-yan^{1,2}, LIU Xiao-yue¹, CHEN Li-meng³, TAN Li¹, ZHANG Yi-xiu¹, LI Jian-chu¹, LYU Ke^{1*}

(1. Department of Ultrasound, Peking Union Medical College Hospital, CAMS & PUMC, Beijing 100730; 2. Department of Ultrasound, Shenzhen Second People's Hospital, Shenzhen 518035; 3. Department of Nephrology, Peking Union Medical College Hospital, CAMS & PUMC, Beijing 100730, China)

Abstract: Objective To explore and evaluate the clinical value of color Doppler ultrasound in the evaluation of multiple organs in patients with hyperuricemia. **Methods** The research included 50 patients with newly diagnosed hyperuricemia who were admitted to Peking Union Medical College Hospital from July 2015 to May 2017. Serum uric acid (sUA) was recorded and color Doppler ultrasound was used to examine the bilateral first metatarsophalangeal joint, knee joint, kidney, carotid artery and liver in each patient. The potential correlation between sUA level and organ lesions were searched. The subjects were further divided into gouty arthritis (GA) group and asymptomatic hyperuricemia (AH) group. The multiple organ diseases were analyzed and compared. Statistical methods used included chi-square test and Spearman correlation analysis. **Results** In the 50 patients with newly diagnosed hyperuricemia,

收稿日期:2019-06-20 修回日期:2019-12-06

基金项目:北京协和医学院小规模特色办学教育改革项目(10023201501007,10023201501009);深圳市医疗卫生三名工程项目(201612027)

*通信作者(corresponding author):lvke@163.com

the rate of joint lesions diagnosed by ultrasound was 56.0%; the rate of renal morphological changes was 72.0%; the rate of nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) was 64.0%, of which 59.4% was moderate to severe fatty liver, and the sUA level was positively correlated with the detection rate of NAFLD ($P < 0.05$), the detection rate of carotid atherosclerosis was 36.0%, and the level of sUA was positively correlated with the thickness of the common carotid artery ($P < 0.05$). The detection rate of two or more organ lesions in joint, kidney, liver and carotid artery was 80.0%, and the level of sUA was positively correlated with the detection rate of multiple organ lesions ($P < 0.05$). There was a significant difference in the detection rate of joint lesions and carotid atherosclerosis between the GA group and the AH group ($P < 0.05$). **Conclusions** Color Doppler ultrasound has certain clinical application value for early diagnosis, comprehensive evaluation of lesion progression and follow-up treatment of multiple organ lesions such as joint lesions and renal damage, nonalcoholic fatty liver and carotid atherosclerosis in patients with hyperuricemia.

Key words: hyperuricemia; color Doppler ultrasound; joint; kidney; multiple organ lesions

高尿酸血症(hyperuricemia, HUA)是指嘌呤代谢紊乱尿酸生成过多和/或排泄减少导致血清尿酸(serum uric acid, sUA)水平升高而引起组织损伤的一组异质性疾病,具体包括以下几个脏器:HUA 致使单钠尿酸盐(monosodium urate, MSU)结晶从过饱和的体液中析出,沉积于关节滑囊、软骨及其他软组织,引起急性炎症反应发作或慢性进行性关节破坏,为痛风性关节炎(gouty arthritis, GA);肾脏疾病是 HUA 的重要原因,而 HUA 也会引起肾脏疾病,长期 sUA 水平持续升高可导致慢性高尿酸血症肾病,sUA 水平快速升高可引起急性肾功能衰竭;sUA 水平升高可刺激炎症因子释放,促进氧化应激,从而加重非酒精性脂肪肝(non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD)的进展;sUA 水平也是心肌梗死和卒中的重要预测因素^[1], HUA 患者心脑血管疾病的发生率是健康人群的 2.5 倍^[2],而动脉粥样硬化是心脑血管疾病发生的基础和关键。因此,对于 HUA 患者,有必要通过安全可靠的方法评估并监测其关节、肾脏病变、NAFLD 的发生及进展以及动脉粥样硬化程度,彩色多普勒超声因其无创、简便、实时和价廉等优势常常作为首选的检查方法。

1 对象与方法

1.1 研究对象

连续收集 2015 年 7 月至 2017 年 5 月于北京协和医院就诊的 50 例初治的 HUA 患者。纳入标准:就诊 2 周内男性 sUA 水平 $> 416 \mu\text{mol/L}$, 女性 sUA 水平 $> 357 \mu\text{mol/L}$, 排除既往接受降尿酸药物治疗、慢性肾病或使用导致 sUA 水平升高的药物等继发性高尿酸血症及依从性差的患者。其中男性 40 例,

女性 10 例,年龄 13~76 岁,平均 (40.7 ± 15.9) 岁, sUA 水平 $(423 \sim 717) \mu\text{mol/L}$, 平均 $(522 \pm 75) \mu\text{mol/L}$ 。每例患者均接受双侧第一跖趾关节、膝关节、肾脏、颈总动脉及肝脏彩色多普勒超声检查。

根据有无急性关节炎发作病史将研究对象分为有症状-痛风性关节炎组(GA 组)22 例,受检第一跖趾关节 44 个,膝关节 44 个;无症状-无症状高尿酸血症组(AH 组)28 例,受检第一跖趾关节 56 个,膝关节 56 个。GA 组中男性 18 例,平均年龄 (51.2 ± 13.1) 岁,平均 sUA 水平 $(563 \pm 71) \mu\text{mol/L}$; AH 组中男性 28 例,平均年龄 (41.9 ± 14.7) 岁,平均 sUA 水平 $(474 \pm 66) \mu\text{mol/L}$ 。

1.2 方法

1.2.1 检查方法:采用 Philips IU22 彩色多普勒超声诊断仪,选取相应探头和条件模式依次检查患者双侧第一跖趾关节、膝关节、肾脏、肝脏及颈总动脉,应用彩色多普勒(color Doppler flow imaging, CDFI)检测血流信号。由同一位具有 10 年以上资质医师完成所有超声检查工作。具体如下:1)膝关节:坐位,屈膝 90°,检查髌上囊、双侧股骨下端及髌韧带;2)第一跖趾关节:坐位,双足平踩,对关节背侧纵扫、胫侧纵扫及横扫;3)肾脏:侧卧位,测量肾脏大小,观察实质及集合系统回声,是否有局限性强回声,记录其数目、位置、大小等特点;4)肝脏:仰卧位,观察其实质回声是否增强及其程度等;5)颈总动脉:仰卧位,测量双侧内中膜厚度(carotid intima-media thickness, CIMT),观察是否有斑块、管腔血流充盈情况等。

1.2.2 诊断标准

1.2.2.1 HUA 关节病变的超声诊断:关节检查声像

图出现如下征象诊断为 HUA 关节病变^[3]:1)“双轨”征:关节透明软骨靠近关节腔表面的双层平行强回声带,规则或不规则,间断或连续;2)点状强回声:滑膜液内部和滑膜、肌腱、韧带内部及表面的强回声点;3)云雾状高回声区(hyperechoic cloudy areas, HCA):滑膜、肌腱、韧带内部的较均质高回声区,呈“云雾状”;4)痛风石:不规则混合性软组织包块,边界不清,周边可见较窄低回声晕,内部常含高、低回声区,少许伴钙化,陈旧者后方声衰减;5)关节腔积液;6)滑膜增厚;7)骨侵蚀:骨皮质表面凹凸不平,呈“虫蚀样”缺损改变;8)CDFI:增厚的滑膜及痛风石内血流信号增多。

1.2.2.2 HUA 肾脏病变的超声诊断:HUA 肾脏病变声像图表现分为^[4]:1)尿酸盐结晶型:肾内散在分布点状强回声,后方无声影,以肾髓质及乳头区明显;2)尿路结石型:锥体区域及集合系统可见强回声团,声影不明显或伴淡声影;3)慢性肾功能不全型:肾脏体积减小,实质变薄,集合系统排列紊乱,常伴有尿酸盐结晶和/或结石;4)急性肾功能衰竭型:肾脏体积增大,实质增厚、回声增强,肾锥体及集合系统可见雪泥样沉积物回声。

1.2.2.3 NAFLD 的超声诊断:1)肝脏实质回声弥漫增强,后方回声衰减;2)肝内管道结构显示不清;3)肝脏肿大,边缘角圆钝;4)CDFI:肝脏内血流信号减少或不易显示;5)肝右叶包膜及横膈回声显示不清。具备第1)项及第2)~4)项中一项者为轻度脂肪肝,两项者为中度脂肪肝,具备第1)项及第2)~4)项中两项和第5)项者为重度脂肪肝。

1.2.2.4 颈动脉粥样硬化的超声诊断:双侧 CIMT 增厚(≥ 1.00 mm),管壁可见斑块回声(厚度 ≥ 1.50 mm),管径正常或狭窄,CDFI:管腔内血流方向、血流参数测值正常或异常。

1.3 统计学分析

采用 SPSS 19.0 软件包进行统计学分析。计数资料用均数 \pm 标准差($\bar{x}\pm s$)表示,GA 组和 AH 组之间比较运用卡方检验,sUA 水平与脏器病变超声检出情况的关系采用 Spearman 相关分析。

2 结果

2.1 HUA 各脏器病变的超声检出结果

50 例 HUA 患者中超声显示关节病变、肾脏形态结构改变、NAFLD、颈动脉粥样硬化的检出率分别

为 56.0%(28/50)、72.0%(36/50)、64.0%(32/50)和 36.0%(18/50);单一脏器、两脏器、三脏器、四脏器病变的检出率分别为 18.0%(9/50)、42.0%(21/50)、26.0%(13/50)和 12.0%(6/50);两种及两种以上脏器(多脏器)病变的检出率为 80.0%(40/50)。

肾脏病变以尿酸盐结晶型最多见,其检出率 47.2%(17/36);30.6%(11/36)为慢性肾功能不全型,22.2%(8/36)为尿路结石型,未检出急性肾功能衰竭型。

NAFLD 检出以中重度脂肪肝为多,检出率为 59.4%(19/32)。

颈动脉粥样硬化中 77.8%(14/18)合并斑块形成,管腔狭窄程度均 $<50\%$,血流参数均在正常范围内(表1)。

2.2 sUA 水平与 HUA 脏器病变超声检出的相关性分析

sUA 水平与关节病变出现的“双轨”征、点状强回声和/HCA、关节积液、滑膜增厚、骨侵蚀超声征象无明显相关,与痛风石的形成呈正相关($P<0.05$);与肾脏病变所表现的尿酸盐结晶型、尿路结石型、慢性肾功能不全型 3 种声像图改变无明显相关;经校正年龄、性别等影响因素,sUA 水平与 NAFLD 的检出率及 CIMT 均呈正相关($P<0.05$),且 sUA 水平与多脏器病变的检出率呈正相关($P<0.05$)。

2.3 GA 组与 AH 组各脏器病变超声检出结果

GA 组超声显示关节病变检出率 95.5%(21/22),78.4%(69/88)关节受损,其中 59.4%(41/69)第一跖趾关节受损,40.6%(28/69)膝关节受损;AH 组关节病变检出率 25.0%(7/28),17.9%(20/112)关节受损,其中 65.0%(13/20)第一跖趾关节受损,35.0%(7/20)膝关节受损;两组之间关节病变超声检出率的差异有统计学意义($P<0.05$)。两组之间“双轨”征、点状强回声和/或 HCA、痛风石、关节腔积液、滑膜增厚、骨侵蚀检出率的差异均有统计学意义($P<0.05$)(表2)。

GA 组超声显示肾脏形态结构改变的检出率 90.9%(20/22),AH 组检出率 57.1%(16/28)。

GA 组 NAFLD 的检出率 86.4%(19/22),以中度脂肪肝为主;AH 组检出率 46.4%(13/28),以轻度脂肪肝为主。

GA 组颈动脉粥样硬化的检出率为 59.1%(13/22),显著高于 AH 组的检出率 17.9%(5/28)(表3)。

表 1 50 例高尿酸血症患者关节、肾脏、肝脏、颈动脉病变的超声检出结果

Table 1 Ultrasonic detection results of 50 cases of hyperuricemia in joint, kidney, liver and carotid artery lesions ($\bar{x}\pm s$)

| various organ lesions | | number of cases/% | sUA/($\mu\text{mol/L}$) |
|-----------------------|---|-------------------|---------------------------|
| no organ lesions | - | 1(2.0) | 439 |
| single organ lesion | kidney | 5(10.0) | 473 \pm 48 |
| | liver | 3(6.0) | 510 \pm 78 |
| | joint | 1(2.0) | 542 |
| | total | 9(18.0) | 493 \pm 58 |
| two organ lesions | kidney + liver | 9(18.0) | 508 \pm 66 |
| | joint + liver | 5(10.0) | 542 \pm 114 |
| | joint + carotid artery | 3(6.0) | 517 \pm 86 |
| | kidney + carotid artery | 2(4.0) | 493 \pm 19 |
| | joint + kidney | 1(2.0) | 587 |
| | liver + carotid artery | 1(2.0) | 489 |
| three organ lesions | total | 21(42.0) | 518 \pm 75 |
| | joint + kidney + liver | 7(14.0) | 524 \pm 76 |
| | joint + kidney + carotid artery | 5(10.0) | 559 \pm 82 |
| | kidney + liver + carotid artery | 1(2.0) | 439 |
| four organ lesions | total | 13(26.0) | 531 \pm 79 |
| | joint + kidney + liver + carotid artery | 6(12.0) | 557 \pm 60 |

表 2 痛风性关节炎组和无症状高尿酸血症组关节病变超声检出结果比较

Table 2 Comparison of ultrasonic findings from joint lesions in gouty arthritis group and asymptomatic hyperuricemia group ($\bar{x}\pm s$)

| ultrasound sign | sUA/($\mu\text{mol/L}$) | number of lesion joints/% | | |
|-------------------------|---------------------------|---------------------------|-----------|----------|
| | | GA group | AH group | total |
| double-contour sign | 533 \pm 72 | 54(61.4) | 16(14.3)* | 70(35.0) |
| hyperechoic spots /HCA | 519 \pm 79 | 35(39.8) | 9(8.0)** | 44(22.0) |
| tophi | 562 \pm 89 | 22(25.0) | 0 | 22(11.0) |
| joint fluid | 520 \pm 59 | 28(31.8) | 15(13.4*) | 43(21.5) |
| synovial thickening | 508 \pm 81 | 56(63.6) | 9(8.0)* | 65(32.5) |
| color doppler flow sign | 513 \pm 77 | 14(15.9) | 0 | 14(7.0) |
| bony erosion | 515 \pm 78 | 17(19.3) | 1(0.9)** | 18(9.0) |

* $P<0.01$, ** $P<0.001$ compared with GA group.

表 3 痛风性关节炎组和无症状高尿酸血症组肾脏、肝脏及颈动脉病变超声检出结果比较

Table 3 Comparison of ultrasonographic results of kidney, liver and carotid artery lesions in gouty arthritis group and asymptomatic hyperuricemia group ($\bar{x}\pm s$)

| organ lesions | ultrasound sign | sUA/($\mu\text{mol/L}$) | number of lesions/% | | |
|-------------------------|-----------------------------|---------------------------|---------------------|----------|----------|
| | | | GA group | AH group | total |
| kidney lesions | urate salt crystal | 534 \pm 60 | 9(40.9) | 8(28.6) | 17(47.2) |
| | urinary tract stone | 523 \pm 71 | 5(22.7) | 3(10.7) | 8(22.2) |
| | chronic renal insufficiency | 531 \pm 63 | 6(27.3) | 5(17.9) | 11(30.6) |
| NAFLD | mild NAFLD | 490 \pm 51 | 4(18.2) | 9(32.1) | 13(40.6) |
| | moderate NAFLD | 527 \pm 79 | 11(50.0) | 3(10.7)* | 14(43.8) |
| | severe NAFLD | 567 \pm 91 | 4(18.2) | 1(3.6) | 5(15.6) |
| carotid atherosclerosis | CIMT thickening | 527 \pm 74 | 13(59.1) | 5(17.9)* | 18(100) |

* $P<0.05$ compared with GA group.

3 讨论

HUA 是 GA 的发病基础,但仅凭 sUA 水平无法准确评估关节是否受损及其程度,采用超声评估 HUA 患者的关节并及早干预,可以减少 GA 发生并控制病情进展。代表 MSU 结晶沉积的“双轨”征、点状强回声和/或 HCA、痛风石属于特异性表现,而关节腔积液、滑膜增厚及其内部血流信号、骨侵蚀则属于非特异性表现。“双轨”征在早期最易显示,既往研究^[5]显示其敏感度 36.8%~43.7%,特异度 97.3%~100%。有报道^[6]点状强回声和/或 HCA 敏感度达 96%,但本研究中其检出率不高,其原因可能为关节积液内合并点状强回声时,易误认为是关节运动时液体搅动后形成的气泡、碎屑及蛋白质。痛风石在 GA 慢性进展期的发生频率最高,多数患者 sUA 水平较高且无降尿酸治疗^[7],与病程长短呈正相关^[8],而本组 HUA 患者为初治患者,病程多较短,导致其检出率较低。GA 组及 AH 组患者关节病变均多发于第一跖趾关节,因此,对于 HUA 患者,无论有无关节炎症状,均应该重点检查第一跖趾关节。

HUA 多伴随肾病出现,但不能依据 sUA 水平的高低来评估肾脏病变的严重程度。本研究中 HUA 肾

脏器质性及功能性损害十分常见。早期 MSU 结晶沉积于髓质及乳头区,本组初治患者主要年龄段为 20~39 岁,多数处于结晶沉积阶段,故尿酸盐结晶型的检出率最高;随着病程进展引起间质性肾炎,11 例年龄 >50 岁可能有较长病程患者呈现慢性肾功能不全型。

尿酸可促进肝损害及动脉硬化的进展并加重其程度,本研究中较多 HUA 患者存在不同程度的脂肪肝及颈动脉粥样硬化。

MSU 结晶沉积于关节内外及肾脏锥体区的近端肾小管,对关节、肾脏引起直接损害。有研究表明 HUA 是 NAFLD^[9]及动脉硬化^[10]发病的独立危险因素,可导致 NAFLD 及动脉粥样硬化并加重其进展。本研究中甚多 HUA 患者合并多脏器病变,且 sUA 水平越高,其检出率越高,亦可见于部分 AH 患者中,说明无论有无关节炎症状,均需要关注多脏器病变情况,超声检查可提示临床全面关注关节、肾脏、肝脏及大血管,警惕 GA、高尿酸血症肾病、NAFLD 及动脉粥样硬化的发生及进展,给予高尿酸血症患者综合治疗。

彩色多普勒超声对于高尿酸血症患者关节病变和肾损害、非酒精性脂肪肝以及颈动脉粥样硬化等多脏器病变的早期诊断、全面评估病情进展和随访治疗后疗效具有一定的临床应用价值。

参考文献:

- [1] Bos MJ, Koudstaal PJ, Hofman A, *et al.* Uric acid is a risk factor for myocardial infarction and stroke: the Rotterdam Study[J]. *Stroke*, 2006, 37:1503-1507.
- [2] Neogi T, Ellison RC, Hunt S, *et al.* Serum uric acid is associated with carotid plaques: the national heart, lung, and blood institute family heart study[J]. *J Rheumatol*, 2009, 36: 378-384.
- [3] Thiele RG. Role of ultrasound and other advanced imaging in the diagnosis and management of gout[J]. *Curr Rheumatol Rep*, 2011, 13: 146-153.
- [4] 罗孝勇,杨开宇,徐亚丽,等.高尿酸血症致肾病的声像图研究[J]. *中国超声诊断杂志*, 2006, 6: 429-432.
- [5] Filippucci E, Riveros MG, Georgescu D, *et al.* Hyaline cartilage involvement in patients with gout and calcium pyrophosphate deposition disease [J]. *Osteoarthritis Cartilage*, 2009, 17:178-181.
- [6] 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: 621-630.
- [7] Howard RG, Pillinger MH, Gyftopoulos S, *et al.* Reproducibility of musculoskeletal ultrasound for determining monosodium urate deposition: concordance between readers[J]. *Arthritis Care Res*, 2011, 63: 1456-1462.
- [8] Wright SA, Filippucci E, Claire MV, *et al.* High-resolution ultrasonography of the first metatarsal phalangeal joint in gout: a controlled study [J]. *Ann Rheum Dis*, 2007, 66: 859-864.
- [9] Zheng X, Gong L, Luo R, *et al.* Serum uric acid and non-alcoholic fatty liver disease in non-obesity Chinese adults [J]. *Lipids Health Dis*, 2017, 16:202. doi: 10.1186/s12944-017-0531-5.
- [10] Krishnan E, Pandya BJ, Chung L, *et al.* Hyperuricemia and the risk for subclinical coronary atherosclerosis-data from a prospective observational cohort study[J]. *Arthritis Res Ther*, 2011, 13: R66. doi: 10.1186/ar3322.