

· 综 述 · doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2022.03.037

网络首发 <https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.r.20210819.1511.002.html>(2021-08-20)

超声心动图评价痛风患者心脏病变的研究进展^{*}

罗丹玲¹综述,刘 健^{1△},党万太²审校

(成都医学院临床医学院/第一附属医院:1.超声科;2.风湿免疫科 610000)

[摘要] 痛风是嘌呤代谢紊乱和(或)尿酸排泄减少而致血尿酸水平升高,单钠尿酸盐(MSU)晶体沉积于组织或器官并引起组织损伤的一组临床综合征,其特征是高尿酸血症和慢性炎症。许多研究报道高尿酸血症的存在是高血压、心血管事件和肾脏疾病的独立危险因素。慢性炎症反应在动脉粥样硬化病变的发展、活动和进展中起着重要作用。超声心动图能早期发现痛风患者心脏病变,对痛风患者的临床管理有重要意义,现就痛风患者心脏病变的病理生理机制及超声心动图诊断研究进展进行综述。

[关键词] 痛风;心脏;高尿酸血症;超声心动图**[中图法分类号]** R445.1**[文献标识码]** A**[文章编号]** 1671-8348(2022)03-0529-04

Research progress of echocardiography in evaluating cardiac lesions in patients with gout^{*}

LUO Danlin¹, LIU Jian^{1△}, DANG Wantai²

(1. Department of Ultrasound; 2. Department of Rheumatology, the First Affiliated Hospital of Chengdu Medical College, Chengdu, Sichuan 610000, China)

[Abstract] Gout is a group of clinical syndromes that can lead to increased blood uric acid levels due to the disorder of purine metabolism and/or reduction uric acid excretion, caused by the deposition of monosodium urate (MSU) crystals in tissues or organs, characterized by hyperuricemia and chronic inflammation. Many studies have reported that hyperuricemia is an independent risk factor for hypertension, cardiovascular events and renal disease. Chronic inflammatory response plays an important role in the development, activity and progression of atherosclerotic lesions. Echocardiography can early detect cardiac lesions in patients with gout, which is of great significance for the clinical management of patients with gout. The pathophysiological mechanism of cardiac lesions in patients with gout and the research progress of echocardiography diagnosis are summarized as follows.

[Key words] gout; heart; hyperuricemia; echocardiography

痛风是一种由嘌呤代谢紊乱和(或)尿酸排泄减少所致的代谢性疾病,尿酸盐结晶沉积于关节滑囊、软骨及其他组织而引起炎症性疾病^[1],高尿酸血症是痛风的重要危险因素。有研究证实了高尿酸水平和痛风结节增加了痛风患者的病死率,主要体现在心血管事件的发生^[2]。超声心动图检查是近年来发展迅速的一种检查心脏结构及功能的辅助检查手段,以其方便快捷、可重复性高、对患者无创伤等特点广泛应用于临床,能发现痛风所致的早期心脏疾病。

1 痛风患者心脏病变的基础

痛风是由于在关节和软组织的滑膜液中沉积了一种单钠尿酸盐(MSU)晶体而引起的,尿酸盐晶体激

活 NLR 家族蛋白 3(NLRP3)炎性体, NLRP3 炎性体是细胞内的一种超分子复合物,是诱导心血管事件的活性形式。在痛风患者中,MSU 晶体也介导局部和全身性炎症过程,可诱导许多炎症细胞因子,包括肿瘤坏死因子 α (TNF- α)、白细胞介素(IL)-1 β 、IL-6 和 IL-8^[3]。高尿酸血症或血尿酸水平增高是高血压的潜在危险因素,而高血压是心血管疾病的主要原因^[4]。血尿酸水平的增加也与 C-反应蛋白、TNF- α 和其他炎症标志物,如 IL-1 β 水平的增加有关,这反过来会导致更大的心血管不良结局的风险^[5]。炎症会导致氧化应激增加,氧化应激过程中,内皮细胞中反应性氧化物质的产生和黄嘌呤氧化酶的激活均与动脉粥样

^{*} 基金项目:国家自然科学基金项目(81603441);四川省科技厅应用基础研究项目(2017JY0297);四川省卫生健康委员会重点项目(18ZD041);四川省医学会科研项目(S18021);成都医学院创新团队建设项目(CYTD18-03)。 作者简介:罗丹玲(1994—),在读硕士研究生,主要从事超声医学的研究。△ 通信作者, E-mail:liujiانش@126.com。

硬化有关,其中黄嘌呤氧化酶可进一步促进有害自由基的产生。在痛风炎症条件下,自由基导致低密度脂蛋白氧化增加,后者与心血管疾病有关^[6]。在以往的研究中发现,TNF- α 和 IL-1 β 与慢性心力衰竭的心肌功能障碍的发病机制有关,并被怀疑介导了左心室重塑^[7]。抗体诱导的关节炎小鼠模型显示,慢性感染和氧化应激导致心脏重塑、收缩功能受损和舒张功能障碍^[8]。这些充分的病理生理基础为痛风和高尿酸血症与心血管风险增加之间的关联提供了生物学上的可能性。

2 痛风患者心脏病变的超声心动图评价

2.1 心脏瓣膜病

有研究显示,由经胸超声心动图诊断的主动脉瓣狭窄患者中,与无痛风患者相比,痛风患者更容易进展为严重的主动脉瓣狭窄,这提示痛风可能是主动脉瓣狭窄发展的危险因素^[9]。部分痛风患者因痛风结节形成导致瓣膜狭窄出现症状就诊而被发现,也有部分患者并未出现症状而在尸检中被发现^[10]。痛风所致瓣膜改变的超声心动图表现不典型,通常表现为二尖瓣或主动脉瓣瓣尖上形态不规则的异常团块回声,而在三尖瓣和肺动脉瓣少见。超声心动图对瓣膜痛风结节与其他瓣膜赘生物疾病如感染性心内膜炎不容易鉴别,需结合病史谨慎诊断^[11]。痛风相关的心脏瓣膜疾病发生、发展机制尚不清楚,临床上行超声心动图检查痛风患者时应注意各瓣膜情况。

2.2 心包疾病

痛风所致心包积液报道不多见,心包积液通常在老年性痛风患者合并其他代谢性疾病中发生,属非感染性心包炎所致,且不易被发现,而未引起重视。当心包大量积液未予以处理时,极易引发心包填塞危及生命。超声心动图检查对心包积液的诊断比常规心电图及 X 线胸片更直观可靠。西班牙学者 RUBIO-GUERRA 等^[12]研究发现,心外膜脂肪厚度与血清尿酸呈正相关性($r=0.415, P<0.01$)。心外膜脂肪组织紧贴心肌和冠状动脉,是一种具有分泌功能的特殊组织,其厚度越厚,分泌的炎性物质越多,这些炎性物质影响着冠状动脉粥样硬化的发生、发展,并随着冠心病的严重程度变化^[13]。国内学者研究发现,心外膜脂肪厚度与左心房功能也具有显著相关性^[14]。超声测量心外膜脂肪厚度简单且可靠,对痛风患者行超声心动图检查关注其心外膜脂肪厚度可能会对心脏功能改变有预测作用。

2.3 心律失常

痛风和高尿酸血症与心房心律失常的发生有关,有研究已经证实了血尿酸水平与常见节律紊乱之间存在正相关^[15],但血清尿酸、痛风相关炎症在心房颤动(简称房颤)病因中的机制尚不明确。以往的研究支持了血清尿酸通过内皮功能障碍引起血管疾病。BASAR 等^[16]假设心房总传导时间(TACT)延长与血

尿酸水平升高有关,TACT 是一种用于识别心房电性和结构性重塑的超声心动图参数,该研究使用组织多普勒成像技术显示 TACT,验证了之前的假设,还认为 TACT 延长可能是血尿酸水平升高与房颤相关的间接机制。目前仍然需要更多的研究来确定血尿酸水平对房颤风险的直接和独立影响。

2.4 心肌病变

许多研究发现痛风与心力衰竭的风险增加有关,但这种关联的机制仍不明确。尿酸盐晶体沉积对心肌直接损害的报道非常罕见,FRUSTACI 等^[17]报道了 1 例痛风性心肌炎所致心力衰竭,该患者发病时,超声心动图显示双心室扩张伴射血分数减低。该研究认为可能是痛风尤其是有痛风结节或未经治疗的患者的的心肌细胞内沉积有无定形尿酸盐晶体,可引起强烈的炎性反应和细胞死亡,导致了心肌炎、心脏扩张和心力衰竭。而目前相关研究已初步表明痛风患者会发生心肌亚临床损害,超声心动图是临床痛风患者心脏检查的首选方法。

2.5 左心室结构及功能超声心动图改变

已有多个研究表明,痛风不仅影响左心室结构重塑,还会导致左心室功能改变,特别是左心室舒张功能轻度降低。(1)常规超声心动图:二维、M 型及频谱多普勒超声心动图被广泛应用于评估心脏改变中。二维超声心动图不仅可实时观察心脏的解剖轮廓、结构形态、空间毗邻、房室大小,房、室间隔的连续关系及瓣膜活动等,还可通过面积长度法或改良辛普森法测量出心室的舒张末期容积(EDV)和收缩末期容积(ESV),从而计算出左心室射血分数(LVEF)。LVEF 是反映左心室收缩功能异常的关键指标。有研究发现,痛风组与对照组相比 EDV、ESV 及 LVEF 无明显差异,但痛风患者左心室壁增厚、左心室质量增大^[18]。痛风组与对照组相比,二尖瓣舒张早期和舒张晚期峰值速度之比(E/A)减低,二尖瓣 E 峰减速时间(DT)延长^[19]。(2)组织多普勒成像(TDI):虽然频谱多普勒成像已被广泛应用于生理和病理状态下心脏功能的评价,但容易出现假性正常化,应与 TDI 技术相结合共同评估心室舒张功能。通过 TDI 测得的二尖瓣环舒张早期峰值速度(Em)是反映左心室舒张功能障碍的敏感指标^[20]。在许多研究中,使用 TDI 检测心肌运动和测量 Em 能更准确评估心脏舒张功能,Em 不依赖于前负荷,并且随着舒张功能障碍的恶化而逐渐降低。在低水平血清尿酸和高水平血清尿酸患者中,E/A、Em、舒张晚期峰值速度(Am)、E/Em 无明显差异,但痛风患者表现为 Em 降低,Em/Am 降低和 E/Em 增加^[21]。(3)斑点追踪成像(STI):STI 通过测量整体纵向应变(GLS)和整体圆周应变(GCS)来评估心肌变形和左心室收缩功能,该方法重复性更好,但在临床实践中并不常规使用。左心室心肌变形是内在收缩力和外在负荷条件之间复杂相互

作用的结果,可反映亚临床左心室收缩功能重塑。在 PAN 等^[18]的研究中,共有 173 例痛风患者(按疾病不同时期分组)接受了全面的多普勒超声心动图检查,严重的痛风患者左心室 GLS 绝对值减低;多元回归分析表明,痛风严重程度在调整混杂因素后对应变参数有独立的负面影响。在一项来自国内的研究中,研究者使用常规超声心动图及三维 STI 对高尿酸血症与健康志愿者进行对比研究,发现 EDV、ESV 及 LVEF 在两组之间无明显差异,但高尿酸血症患者 GLS 及 GCS 较健康志愿者低,经分析后提示尿酸水平对 GCS 的影响最大^[22]。上述研究表明,痛风患者随着病情发展,可能出现心脏重塑和亚临床心肌功能改变。常规超声心动图可直观显示出痛风患者心室肥大,并提示早期左心室舒张功能障碍,STI 可发现早期心肌收缩功能障碍,GLS 和 GCS 是评价痛风患者左心室功能的可靠指标。

2.6 左心房超声心动图改变

有研究证据表明,氧化应激和炎症参与了左心房重塑的过程。左心房内径与血清尿酸呈显著相关^[23]。常规超声心动图仅通过测量左心房二维径线粗略评价左心房大小,对左心房功能评估有限。由双平面获得的心房容积指数(LAVI)评价左心房大小比左心房内径更为准确,与左心房面积及左心房内径相比,LAVI 与心血管疾病相关性更高。LAVI 可反映左心室舒张功能障碍的严重程度,通过 LAVI 标准化可计算出左心房射血分数(LAEF),包括总体、被动和主动 LAEF,LAEF 反映左心房收缩功能。随着超声新技术的发展,左心房容积追踪技术(LAVT)可准确、快速地测量左心房容积,可重复性高。有学者在痛风对左心房容积重塑的影响的研究中发现,LAVI 随着痛风的严重程度而增加,这可能与左心室舒张功能有关。在痛风患者中,左心房容积重塑发生在左心房的功能性重塑之前,该研究发现血清尿酸与 LAVI 无关,这表明是痛风的严重程度,而不是血清尿酸水平本身影响左心房容积重塑^[24]。这可能是由于活性黄嘌呤氧化酶介导的氧化应激和由 MSU 晶体介导的炎症持续时间所导致。在这项研究中,最大 LAVI 被发现是诊断为痛风性关节炎患者痛风结节发展的独立预测因子。梁俊媚等^[25]运用 LAVT 发现各时期的 LAVI 随着血尿酸水平和痛风严重程度的增加而增大,且总体 LAEF 和主动 LAEF 随痛风严重程度增加而减低。以上对于左心房的研究表明,痛风患者已有左心房结构和功能的改变,痛风患者随血尿酸水平的变化和病情严重程度的增加而发生左心室舒张功能障碍。LAVT 可通过 LAVI 和 LAEF 检测左心房结构和功能重塑,对痛风患者心脏早期改变做出临床指导,具有较好的应用前景。

3 小 结

综上所述,痛风患者会发生心脏损害,包括心脏

结构改变和心肌功能障碍。随着超声新技术的发展,尤其是应变技术可无创、定量评价心肌局部和整体功能,可对痛风患者心肌亚临床功能改变做出有效诊断,有利于临床上对痛风患者采取预防干预措施,从而减少并发症的发生。尽管部分研究仍存在争议,但大多数由超声诊断提供的临床信息与相关的流行病学研究一致。将超声这一影像技术与临床对痛风的诊治相结合,可为病情发展及严重程度的评估提供更丰富的依据。因此,未来有必要综合运用各种超声心动图技术,进一步深入研究痛风相关的心脏结构功能损害。

参考文献

- [1] DUAN L, LUO J, FU Q, et al. Decreased expression of CD14 in MSU-Mediated inflammation May be associated with spontaneous remission of acute gout [J]. J Immunol Res, 2019, 2019: 7143241.
- [2] DISVELD I, ZOAKMAN S, JANSEN T, et al. Crystal-proven gout patients have an increased mortality due to cardiovascular diseases, cancer, and infectious diseases especially when having tophi and/or high serum uric acid levels: a prospective cohort study [J]. Clin Rheumatol, 2019, 38(5): 1385-1391.
- [3] HE J, YANG Y, PENG D Q. Monosodium urate (MSU) crystals increase gout associated coronary heart disease (CHD) risk through the activation of NLRP3 inflammasome [J]. Int J Cardiol, 2012, 160(1): 72-73.
- [4] STEWART D J, LANGLOIS V, NOONE D. Hyperuricemia and hypertension: links and risks [J]. Integr Blood Press Control, 2019, 12(1): 43-62.
- [5] RIDKER P M, EVERETT B M, THUREN T, et al. Antiinflammatory therapy with canakinumab for atherosclerotic disease [J]. N Engl J Med, 2017, 377(12): 1119-1131.
- [6] DANDANA A, GAMMOUDI I, FERCHICHI S, et al. Correlation of oxidative stress parameters and inflammatory markers in tunisian coronary artery disease patients [J]. Int J Biomed Sci, 2011, 7(1): 6-13.
- [7] SZARDIEN S, NEF H M, VOSS S, et al. Regression of cardiac hypertrophy by granulocyte colony-stimulating factor-stimulated interleukin-1 β synthesis [J]. Eur Heart J, 2012, 33(5): 595-605.

- [8] PIRONTI G, BERSELLINI F A, AGALAVE N, et al. Cardiomyopathy, oxidative stress and impaired contractility in a rheumatoid arthritis mouse model[J]. *Heart*, 2018, 104(24): 2026-2034.
- [9] ADELSHEIMER A, SHAH B, CHOY-SHAN A, et al. Gout and progression of aortic stenosis[J]. *Am J Med*, 2020, 133(9): 1095-1100. e1.
- [10] TA P D, NEWBY D, DWECK M R. Calcification in aortic stenosis: the skeleton key[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2015, 66(5): 561-577.
- [11] 冀威, 丁明岩, 张慧慧, 等. 痛风致二尖瓣赘生物超声误诊为感染性心内膜炎 1 例[J]. *临床超声医学杂志*, 2019, 21(10): 768, 771.
- [12] RUBIO-GUERRA A F, BENÍTEZ-MALDONADO D R, LOZANO-NUEVO J J, et al. Correlation between epicardial fat thickness and biochemical markers of metabolic risk[J]. *Med Clin (Barc)*, 2018, 151(6): 236-238.
- [13] 吕雪芬, 姜鹏飞. 超声测量心外膜脂肪组织厚度与冠心病关系的研究[J]. *影像研究与医学应用*, 2020, 4(12): 230-231.
- [14] 屈文涛, 康亚宁, 许磊, 等. 二维斑点追踪技术评价高尿酸血症患者左房功能与心外膜脂肪厚度临床研究[J]. *陕西医学杂志*, 2020, 49(4): 474-476, 505.
- [15] GIANNOPOULOS G, ANGELIDIS C, DEFTE REOS S. Gout and arrhythmias: In search for causation beyond association[J]. *Trends Cardiovasc Med*, 2019, 29(1): 41-47.
- [16] BASAR C, BESLI F, TURKER Y, et al. Total atrial conduction time evaluated with tissue Doppler imaging increases in hypertensive patients with hyperuricemia [J]. *Blood Press Monit*, 2015, 20(5): 249-253.
- [17] FRUSTACI A, RUSSO M, SANSONE L, et al. Heart failure from gouty myocarditis: a case report[J]. *Ann Intern Med*, 2020, 172(5): 363-365.
- [18] PAN K L, LIN J C, LIN C L, et al. Impact of gout on left atrial function: a prospective speckle-tracking echocardiographic study[J]. *PLoS One*, 2014, 9(9): e108357.
- [19] GANCHEVA R N, KUNDURDJIEV A I, IVANOVA M G, et al. Ultrasonographic measurement of carotid artery resistive index and diastolic function of the heart in gout patients[J]. *Rheumatol Int*, 2015, 35(8): 1369-1375.
- [20] DUDZIAK M, RAWICZ-ZEGRZDA D, JANKOWSKA M, et al. Tissue doppler imaging and Intima-Media thickness as noninvasive methods of cardiovascular risk stratification in patients after kidney transplantation[J]. *Transplant Proc*, 2016, 48(5): 1535-1538.
- [21] LIN J C, LIN C L, CHEN M C, et al. Gout, not hyperuricemia alone, impairs left ventricular diastolic function[J]. *Arthritis Res Ther*, 2015, 17(1): 323.
- [22] SUGANO A, SEO Y, ISHIZU T, et al. Value of 3-Dimensional speckle tracking echocardiography in the prediction of microvascular obstruction and left ventricular remodeling in patients with ST-Elevation myocardial infarction[J]. *Circulation Journal*, 2017, 81(3): 353-360.
- [23] CHAO T F, HUNG C L, CHEN S J, et al. The association between hyperuricemia, left atrial size and new-onset atrial fibrillation[J]. *Int J Cardiol*, 2013, 168(4): 4027-4032.
- [24] PAN K L, LIN J C, LIN C L, et al. The effects of gout on left atrial volume remodelling: a prospective echocardiographic study[J]. *Rheumatology (Oxford)*, 2014, 53(5): 867-874.
- [25] 梁俊媚, 丁康, 徐艳燕, 等. 左心房容积追踪技术评价高尿酸血症患者左心房重构[J]. *中国医学影像技术*, 2016, 32(1): 57-62.

(收稿日期: 2021-04-11 修回日期: 2021-08-23)