

一例痛风急性发作伴发急性心包炎病例报道

周诗喆¹, 狄舒婷¹, 杨敏¹, 陈颖^{2*}

¹青岛大学医学部, 山东 青岛

²青岛大学附属医院内分泌与代谢性疾病科, 山东 青岛

收稿日期: 2022年8月15日; 录用日期: 2022年9月9日; 发布日期: 2022年9月16日

摘要

原发性痛风是由于长期嘌呤代谢障碍, 导致血尿酸增高而引起组织损伤的一组异质性疾病。在痛风病程中, 可出现心血管系统共病, 但痛风急性发作伴发急性心包炎尚未有文献报道。本文结合文献分析痛风患者急性发作期伴发急性心包炎的治疗, 以此提高临床医生对痛风急性发作期伴发心血管疾病的认识, 及时诊断, 早期治疗。

关键词

痛风, 痛风性关节炎, 急性心包炎, 治疗

A Case Report of Acute Gout Attack with Acute Pericarditis

Shizhe Zhou¹, Shuting Di¹, Min Yang¹, Ying Chen^{2*}

¹Department of Medicine, Qingdao University, Qingdao Shandong

²Department of Endocrinology and Metabolism, The Affiliated Hospital of Qingdao University, Qingdao Shandong

Received: Aug. 15th, 2022; accepted: Sep. 9th, 2022; published: Sep. 16th, 2022

Abstract

Primary gout is a group of heterogeneous diseases caused by long-term purine metabolism disorder, resulting in increased blood uric acid and tissue damage. In the course of gout, cardiovascular comorbidities may occur, but acute gout attacks accompanied by acute pericarditis have not been reported in the literature. This article analyzes the treatment of gout patients with acute pericarditis during acute exacerbation in combination with the literature, so as to improve clinical

*通讯作者 Email: qdchenying@qdu.edu.cn

cians' understanding of acute gout with cardiovascular disease, timely diagnosis and early treatment.

Keywords

Gout, Gouty Arthritis, Acute Pericarditis, Treatment

Copyright © 2022 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

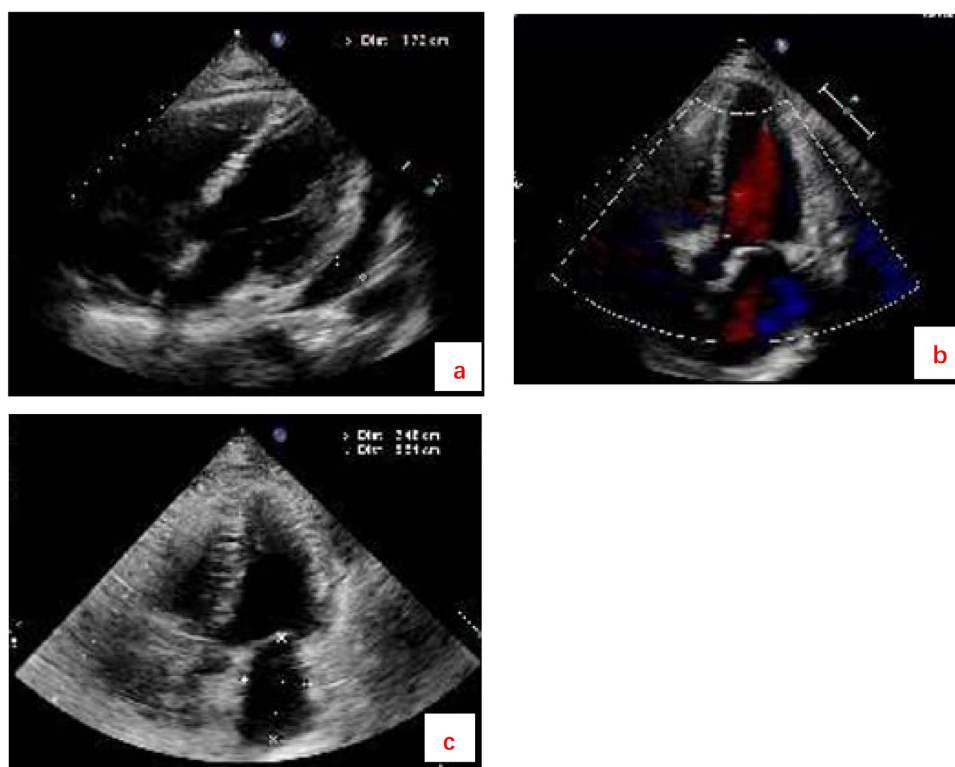
原发性痛风表现为急慢性关节炎、关节畸形和痛风石等临床特征，常累及肾脏引起慢性间质性肾炎和尿酸结石，导致急性和慢性肾衰竭。急性心包炎的病因过去常见的是风湿热、结核及细菌源性；近些年来也出现原因不明的心包炎，自身免疫性疾病、肿瘤、代谢性疾病导致心包炎。痛风合并心包炎的报道较为少见。

2. 病例介绍

患者男，44岁，主因“反复关节疼痛13年，加重伴发热6周”，于2020年11月20日入院。患者于13年前饮酒后出现右手中指近端指间关节疼痛，查血尿酸 $800\ \mu\text{mol/L}$ ，诊断为“痛风”，疼痛多于饮酒、食海鲜后反复发作，约10次/年，渐累及双侧第一跖趾关节、双侧踝关节、双侧膝关节、十指之间关节，自服“双氯芬酸钠”镇痛治疗。2020年10月因“左上肢肿胀”就诊于当地医院，诊断为痛风石合并感染，行手术切开引流，引流物为脓液。术后出现发热，体温最高 38.5°C ，间隔1~2天，反复发热，偶有畏寒、寒战，伴左膝关节、左踝关节疼痛，胀痛，局部红肿，皮温升高，渐波及右踝关节，右膝关节，伤口处无感染，用药后，体温下降。外院先后应用头孢他啶、头孢哌酮舒巴坦钠、奥硝唑、利奈唑胺、亚胺培南、美罗培南等抗感染治疗，症状无明显改善，复查肾功示肌酐进行性升高，出现血尿。既往：高血压、高血压性心脏病病史。入院查体：BP：141/93 mmHg。贫血貌，左上肢皮肤色素沉着，长约25 cm 瘢痕，甲床、结膜苍白，双肺呼吸音清晰，未闻及干湿性啰音。心律齐，各瓣膜听诊区未闻及杂音，腹软，无压痛。双足第一跖趾关节、双手指间关节、双肘关节、双膝关节、双踝关节等多发痛风石，双膝关节、双手指间活动受限，双膝关节肿胀，浮髌试验阳性，双下肢轻度凹性水肿，四肢肌力、肌张力正常，余关节活动度正常，双下肢无静脉曲张。实验室检查：血常规：白细胞计数 $17.79 \times 10^9/L$ ，中性粒细胞计数 $14.61 \times 10^9/L$ ，血红蛋白 $79\ \text{g/L}$ ，C-反应蛋白(CRP)： $87.43\ \text{mg/L}$ 。血凝常规：D-二聚体 $3640.00\ \text{ng/mL}$ ，PT-比值0.64 INR。血沉： $82.00\ \text{mm/60min}$ 。肾功：尿素氮 $15.46\ \text{mmol/L}$ ，肌酐 $205.00\ \mu\text{mol/L}$ ，尿酸 $541.00\ \mu\text{mol/L}$ 。抗O： $386.00\ \text{IU/mL}$ 。降钙素原(PCT)： $0.543\ \text{ng/mL}$ 。尿液分析：红细胞计数 $3095.70/uL$ ，尿蛋白3+，隐血3+，白细胞1+，浊度1+。小圆上皮细胞 $10.70/\mu\text{L}$ 。白细胞计数 $94.40/\mu\text{L}$ 。相关病原学检查结果均为阴性。胸部CT：双侧胸膜腔积液、左肺下叶肺实变，心影增大，心包积液，冠脉钙化。下腹部CT：双肾周渗出性改变可能。心脏超声检查：1)左室心肌肥厚(轻度)、升主动脉扩张；2)主动脉瓣反流(轻度)、二尖瓣反流(轻度)、三尖瓣反流(轻度)；3)左室舒张功能减低；4)心包积液(中量)；5)左房扩大、左室扩大。初步诊断：痛风石痛风性关节炎发热待查高血压病3级(极高危)高血压性心脏病肾功能不全软组织感染。治疗过程：给予莫西沙星抗感染(5 d)，秋水仙碱片抗炎镇痛治疗，同时给予碳酸氢

钠碱化尿液, 倍他乐克、硝苯地平、缬沙坦降压、控制心率, 替普瑞酮抑酸护胃, 海昆肾喜胶囊保肾治疗。

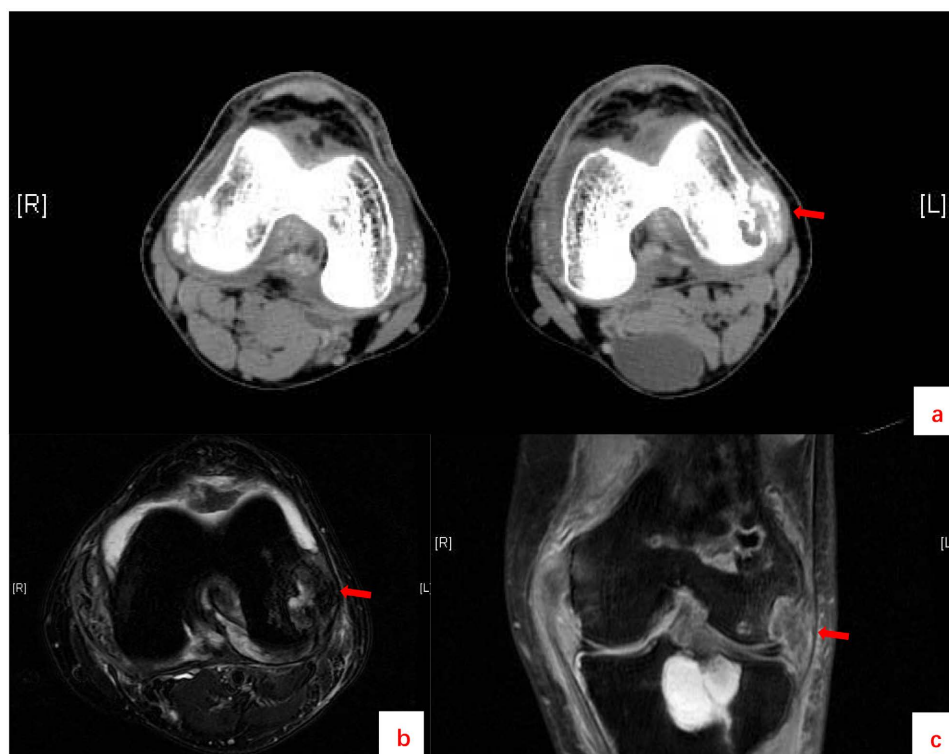
患者反复发热, 体温最高 39.7℃, 并出现双膝关节、双踝关节疼痛进一步加重, 胸痛, 少尿。查体: 主动脉瓣第二听诊区可闻及杂音, 胸骨左缘三 - 四肋间可及心包摩擦音, 双下肢凹陷性水肿, 双膝关节红肿, 浮髌试验阳性。辅助检查示高敏肌钙蛋白 I (TnI) 0.126 ug/L, N 末端 B 型尿钠肽前体 4478.00 pg/mL, 肌酐 475.00 $\mu\text{mol/L}$, 尿酸 820.00 $\mu\text{mol/L}$ 。心电图示多导联 ST-T 段压低, T 波倒置; 留取血培养、尿培养未见细菌生长。患者发热伴胸痛, 查体存在心包摩擦音, 心电图较前发生动态改变, 心超示存在中量心包积液(见图 1(a)), 膝关节影像学检查可见痛风石(见图 2(a)~(c)), 白细胞计数、CRP、PCT 均升高, 血沉增快; 请心内科会诊考虑为急性心包炎, 建议激素治疗。患者多关节疼痛、红肿, 体温增高考虑为痛风急性发作, 合并肾功能不全, 肾小球滤过率 14.26 ml/min, 非甾体抗炎药、秋水仙碱等药物存在治疗禁忌, 需加用激素抗炎镇痛, 同时治疗急性心包炎。给与患者哌拉西林钠他唑巴坦抗感染, 加用醋酸泼尼松 15 mg tid 治疗。患者肌酐 475 $\mu\text{mol/L}$, 持续性少尿, 行 CRRT 治疗; 1 天后体温正常, 关节疼痛较前缓解, 3 天后复查 C-反应蛋白 82.27 mg/L; 降钙素原 0.632 ng/mL; 肌酐 269.00 $\mu\text{mol/L}$, 尿酸 537.00 $\mu\text{mol/L}$; 尿培养: 肺炎克雷伯菌肺炎亚种。据药敏结果继续应用哌拉西林钠他唑巴坦抗感染治疗, 体温无明显波动; 1 周后激素减量至 20 mg bid, 将哌拉西林钠他唑巴坦改为复方磺胺甲噁唑片 2 片 bid 治疗, 患者病情平稳, 无发热, 尿酸、肌酐恢复正常。出院 2 周后随访, 患者无发热, 周身关节无疼痛、肿胀, 尿量正常。血常规、CRP、PCT、TnI 均恢复正常, 血尿酸 408 $\mu\text{mol/L}$, 心包积液消失(见图 1(b)、图 1(c))。



(a) 治疗前心脏超声图(超声可见心包腔内见液性暗区, 主要分布于左室面, 深度为: 左室后壁 1.7 cm, 左室侧壁 1.7 cm, 中量心包积液, 左心室射血分数 52%); (b) 治疗后心脏超声图(超声可见心包腔内见液性暗区, 主要分布于左室面, 深度为: 左室后壁 0.5 cm, 左室侧壁 0.4 cm, 少量心包积液, 左心室射血分数 57%); (c) 随访心脏超声(心包腔内未见液性暗区)。

Figure 1. Cardiac ultrasound

图 1. 心脏超声检查



(a) 双膝关节 CT (左股骨外侧髁区域可见小囊状骨质吸收区, 外侧骨皮质显示不连续, 相邻区域及膝关节周围软组织内可见多发不规则钙质样高密度影); (b) 左膝关节 MR 横断面(左侧股骨外侧髁骨质破坏, 团状稍长 T2 信号影); (c) 左膝关节 MR 冠状面(左侧股骨远端地图样长 T2 信号影, 内见片状脂肪信号)。

Figure 2. Knee imaging
图 2. 膝关节影像学检查

3. 讨论

原发性痛风是由于长期嘌呤代谢障碍, 导致血尿酸增高而引起组织损伤的一组异质性疾病。当血中尿酸浓度超过人体生理溶解阈值时, 就会形成尿酸盐结晶并沉积于关节及其周围组织, 表现为急慢性关节炎、关节畸形和痛风石等临床特征, 常累及肾脏引起慢性间质性肾炎和尿酸结石, 导致急性和慢性肾衰竭[1]。痛风性关节炎首次发作多见于第一跖趾关节, 或膝、踝、腕及肘等关节[2]。未经治疗的患者首发症状 20 年后约 70% 可出现痛风石, 常出现于第一跖趾关节、耳郭、前臂伸面、指关节、肘关节等部位[3]。痛风性关节炎急性发作, 表现为受累关节的红、肿、热、痛、活动受限, 实验室检查可表现为红细胞沉降率、C-反应蛋白等炎症指标升高, 血象白细胞及中性粒细胞计数也可能升高。

心包炎的主要类型为急性(<3 个月)、复发性(反复发作的急性心包炎)和慢性(>3 个月)。任何一种都可能导致严重的并发症, 如缩窄性心包炎或心包填塞。急性心包炎的诊断标准: 心包性胸痛与心包摩擦, 新的广泛 ST 段抬高或 PR 段压低, 新的或恶化的心包积液, 炎性标志物如 C-反应蛋白、红细胞沉降率和白细胞计数, 存在心包炎症; 满足两个以上标准即可诊断[4]。推荐阿司匹林/非甾体抗炎药和秋水仙碱为一线治疗方案, 皮质类固醇为二线治疗方案[5] [6]。急性心包炎的病因过去常见的是风湿热、结核及细菌感染性; 近些年来也出现原因不明的心包炎, 自身免疫性疾病、肿瘤、代谢性疾病导致心包炎[7] [8], 发病率较低。痛风合并心包炎的报道较为少见。

该患者因“痛风石合并感染”行手术治疗后出现发热、多关节肿痛、血尿酸升高, 给予抗炎镇痛、

降尿酸、抗感染治疗,效果不显著,后出现心包摩擦音、高敏肌钙蛋白升高、心电图动态改变及心包积液,诊断为痛风性关节炎、急性心包炎;考虑为感染及手术应激诱发痛风急性发作伴急性心包炎,因同时存在急性肾损伤, eGFR 14.26 ml/min, 故选用糖皮质激素治疗心包炎及痛风性关节炎急性发作期。应用醋酸泼尼松后,关节肿痛较前减轻,体温正常,心包摩擦音、心包积液消失,炎症因子、尿酸、肌酐、高敏肌钙蛋白恢复正常水平,抗生素逐渐降级,病情未再反复。痛风急性发作可出现发热、炎症因子升高等类似细菌感染的表现,同时存在关节红、肿、热、痛,但抗感染治疗效果不佳,痛风急性发作期应以抗炎镇痛为主,对于出现肾脏损害的病人,可启用激素治疗。痛风患者可出现心血管系统共病,如高血压、冠心病、动脉粥样硬化、中风、心力衰竭、周围血管疾病、心房颤动、血栓栓塞等[9],也有如心肌病等罕见共病, Petra Šulentić 等报道了一例慢性、长期和未治疗的痛风伴随扩张性心肌病[10],目前尚未检索到痛风与急性心包炎的相关报道。

痛风的发生是由于谷氨酸钠尿酸盐(monosodium urate, MSU)激活固有的免疫系统,巨噬细胞介导的中性粒细胞浸润和激活,引起白介素 1β (interleukin 1β , IL- 1β)驱动的炎症[11] [12]。MSU 激活巨噬细胞 NOD 样受体热蛋白结构域相关蛋白 3 (NOD-like receptor thermal protein domain associated protein 3, NLRP3)炎症体,将其底物 IL- 1β 前体和 IL-18 前体裂解为成熟形式[13]。根据目前的证据, NLRP3 炎症体同样在心包炎病理生理学中的扮演关键角色, IL- 1α 在心包中启动局部炎症反应并刺激免疫细胞(即中性粒细胞和巨噬细胞)以及通过 NLRP3 炎症体产生 IL- 1β , 由于 IL-1 能够刺激自身的转录和翻译,因此会发生持续的炎症损伤[14]。急性痛风发作未得到有效控制,不排除 MSU 刺激心包组织巨噬细胞激活 NLRP3 炎症体产生 IL- 1β 的可能,具体发病机制需进一步研究。

患者治疗过程中血尿酸持续处于较高的水平,长期应用非甾体抗炎药(Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs, NSAIDs)、秋水仙碱,同时合并感染,释放大炎症因子,共同造成急性肾损伤(Acute Kidney Injury, AKI),出现少尿、肌酐进行性升高。考虑该患者急性肾损伤的原因为:1) 血尿酸持续处于较高水平,尿酸晶体沉积,导致肾小管压力增加,肾内压力增加,肾小静脉压缩充血;导致肾血管阻力增加,肾血流减少,肾小管压力升高,肾小球滤过降低,最终导致 AKI [15] [16];急性肾损伤伴高尿酸血症时,通过降低血尿酸水平可减轻或逆转高尿酸血症继发性肾脏损伤[17]。2) 长期应用 NSAIDs,其环氧化酶(Cyclooxy-genase, COX)抑制作用可干扰花生四烯酸转化为前列腺素,导致急性血管收缩,导致 AKI 的发生[18]。3) 患者左上肢感染后造成全身炎症反应,过量的炎性因子导致肾血流动力学异常,造成肾缺血及灌注不足而导致 AKI [19]。患者痛风病史较长,尿酸控制不佳,长期不规范应用 NSAIDs,同时合并感染,均为 AKI 的高危因素;出现 AKI 后立即停用 NSAIDs,换用激素控制痛风发作,应用 CRRT 清除体内代谢废物、炎症因子及尿酸晶体;随着血尿酸水平下降、炎症因子好转,患者肌酐水平降至正常。

综上所述,痛风急性发作及急性心包炎均可出现发热,应仔细询问患者病史,注重体格检查,避免遗漏像急性心包炎等病情危急的罕见合并症;其治疗中存在共通之处,选择药物时需兼顾。部分痛风患者长期应用 NSAIDs,血尿酸控制不佳,易引起肾功能损伤,应密切监测肾功能,避免进一步肾损害。在痛风急性发作期,存在合并心包炎等少见疾病的可能,应重视其造成的脏器的损伤,及时诊断,早期治疗,避免漏诊、误诊。

利益冲突

所有作者均声明不存在利益冲突。

参考文献

- [1] 路杰,崔凌凌,李长贵.原发性痛风流行病学研究进展[J].中华内科杂志,2015,54(3):244-247.

- [2] Abhishek, A., Roddy, E. and Doherty, M. (2017) Gout—A Guide for the General and Acute Physicians. *Clinical Medicine (London)*, **17**, 54-59. <https://doi.org/10.7861/clinmedicine.17-1-54>
- [3] 李林, 朱小霞, 戴宇翔, 等. 中国高尿酸血症相关疾病诊疗多学科专家共识[J]. 中华内科杂志, 2017, 56(3): 235-248.
- [4] Troughton, R.W., Asher, C.R. and Klein, A.L. (2004) Pericarditis. *The Lancet*, **363**, 717-727. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(04\)15648-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(04)15648-1)
- [5] McNamara, N., Ibrahim, A., Satti, Z., et al. (2019) Acute Pericarditis: A Review of Current Diagnostic and Management Guidelines. *Future Cardiology*, **15**, 119-126. <https://doi.org/10.2217/fca-2017-0102>
- [6] Azam, S. and Hoit, B.D. (2011) Treatment of Pericardial Disease. *Cardiovascular Therapeutics*, **29**, 308-314. <https://doi.org/10.1111/j.1755-5922.2010.00151.x>
- [7] Imazio, M., Spodick, D.H., Brucato, A., et al. (2010) Controversial Issues in the Management of Pericardial Diseases. *Circulation*, **121**, 916-928. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.108.844753>
- [8] 李莉. 急性心包炎的临床诊断与治疗[J]. 中国中医药现代远程教育, 2012, 10(20): 81-82.
- [9] Singh, J.A. and Gaffo, A. (2020) Gout Epidemiology and Comorbidities. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*, **50**, S11-s16. <https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2020.04.008>
- [10] Sulentić, P., Becejac, B., Vinter, O., et al. (2011) Chronic, Long-Lasting, and Untreated Gout with Concomitant Dilated Cardiomyopathy and Exceptionally Vast Anasarca: Case Report. *Acta Clinica Croatica*, **50**, 427-430.
- [11] Martin, W., Walton, M., Harper, J., et al. (2009) Resident Macrophages Initiating and Driving Inflammation in a Monosodium Urate Monohydrate Crystal-Induced Murine Peritoneal Model of Acute Gout. *Arthritis & Rheumatology*, **60**, 281-289. <https://doi.org/10.1002/art.24185>
- [12] Martinon, F., Pétrilli, V., Mayor, A., et al. (2006) Gout-Associated Uric Acid Crystals Activate the NALP3 Inflammasome. *Nature*, **440**, 237-241. <https://doi.org/10.1038/nature04516>
- [13] Martinon, F., Burns, K. and Tschopp, J.J. (2002) The Inflammasome: A Molecular Platform Triggering Activation of Inflammatory Caspases and Processing of proIL-beta. *Molecular Cell*, **10**, 417-426. [https://doi.org/10.1016/S1097-2765\(02\)00599-3](https://doi.org/10.1016/S1097-2765(02)00599-3)
- [14] Bonaventura, A. (2021) The Long Journey of Interleukin-1 in Acute and Recurrent Pericarditis. *European Heart Journal*, **43**, 933-934. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab529>
- [15] Liu, Y., Tan, N., Chen, J., et al. (2013) The Relationship between Hyperuricemia and the Risk of Contrast-Induced Acute Kidney Injury after Percutaneous Coronary Intervention in Patients with Relatively Normal Serum Creatinine. *Clinics (Sao Paulo)*, **68**, 19-25. [https://doi.org/10.6061/clinics/2013\(01\)OA04](https://doi.org/10.6061/clinics/2013(01)OA04)
- [16] Hahn, K., Kanbay, M., Lanaspa, M.A., et al. (2017) Serum Uric Acid and Acute Kidney Injury: A Mini Review. *Journal of Advanced Research*, **8**, 529-536. <https://doi.org/10.1016/j.jare.2016.09.006>
- [17] Ejaz, A.A., Johnson, R.J., Shimada, M., et al. (2019) The Role of Uric Acid in Acute Kidney Injury. *Nephron*, **142**, 275-283. <https://doi.org/10.1159/000499939>
- [18] Dong, Q., Jie, Y., Ma, J., et al. (2019) Renal Tubular Cell Death and Inflammation Response Are Regulated by the MAPK-ERK-CREB Signaling Pathway under Hypoxia-Reoxygenation Injury. *Journal of Receptor and Signal Transduction Research*, **39**, 383-391. <https://doi.org/10.1080/10799893.2019.1698050>
- [19] Poston, J.T. and Koyner, J.L. (2019) Sepsis Associated Acute Kidney Injury. *BMJ*, **364**, k4891. <https://doi.org/10.1136/bmj.k4891>