

痛风石的治疗新进展

郭正东^{1,2,3} 综述 郑林洋¹,陈东¹,吴乾锦¹,杨健¹,彭磊^{1,2,3} 审校

1.海南医学院第一附属医院创伤医学中心,海南 海口 570216;

2.海南医学院急救与创伤研究教育部重点实验室,海南 海口 571199;

3.海南医学院第一附属医院创伤与灾难救援研究重点实验室,海南 海口 570102

【摘要】 痛风石是慢性痛风的特征性临床表现,其可以造成关节畸形、活动受限、皮肤破溃和感染等,还会增加患者的心理负担。痛风石一旦破溃感染后,其治疗周期长、愈合较慢,且需多次手术治疗,效果欠佳,是创伤骨科医师所面临的临床难题。近年来,随着多学科的联合治疗和新技术的发展,在治疗痛风石方面的手段也日益增多,提高了治愈率,本文就痛风石的治疗做一综述。

【关键词】 痛风;痛风石;药物治疗;尿酸;外科疗法;创面修复

【中图分类号】 R589.7 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1003-6350(2021)07-0921-03

Progress in the treatment of tophus. GUO Zheng-dong^{1,2,3}, ZHENG Lin-yang¹, CHEN Dong¹, WU Qian-jin¹, YANG Jian¹, PENG Lei^{1,2,3}. 1. Trauma Medical Center, the First Affiliated Hospital of Hainan Medical College, Haikou 570216, Hainan, CHINA; 2. Key Laboratory of Emergency and Trauma Ministry of Education, Hainan Medical University, Haikou 571199, Hainan, CHINA; 3. Key Laboratory of Hainan Trauma and Disaster Rescue, the First Affiliated Hospital of Hainan Medical University, Haikou 570102, Hainan, CHINA

【Abstract】 Tophus is the characteristic clinical manifestation of chronic gout, which can cause joint deformity, movement limitation, skin ulceration and infection, and increase the psychological burden of patients. Once the tophus is ulcerated and infected, it requires long, healing is slow, and multiple surgical treatments, and the heading is slow and the effect is not good. This has become a clinical problem faced by orthopedic trauma surgeons. In recent years, with the development of multidisciplinary combined therapy and new technologies, the methods for treating tophus have been increasing, which has increased the cure rate. This paper reviews the treatment of tophus.

【Key words】 Gout; Tophus; Pharmacotherapy; Uric acid; Surgical treatment; Wound healing

痛风石是过饱和的尿酸盐结晶沉积后引起单核细胞、上皮细胞和巨噬细胞的浸润,形成的异物结节^[1]。随着饮食结构的改变,近年来痛风的发病率呈现明显上升趋势和年轻化趋势^[2]。发达国家的痛风负担比发展中国家要高,而且痛风的流行率与发病率越来越高^[3]。痛风石如治疗不及时或治疗不当,可引起关节畸形、活动受限、创面破溃不愈合等。本文就痛风石的治疗做一综述。

1 药物治疗

1.1 抑制尿酸生成类药物 抑制尿酸生成类药物通过抑制黄嘌呤氧化酶,使得尿酸的生成减少,适用于尿酸生成过多或不适合使用排尿酸药物者。目前别嘌呤醇和非布司他是临床上降低尿酸的一线用药。高于肌酐清除率剂量的别嘌呤醇可有效降低大多数痛风患者的尿酸至目标值,别嘌呤醇剂量递增耐受性良好^[4]。ZHANG等^[5]通过一项随机双盲对照试验证实,非布司坦40 mg/d与别嘌呤醇300 mg/d的主要终点非劣效性没有达到,但非布司坦60 mg/d和80 mg/d

与别嘌呤醇300 mg/d的非劣效性和优越性分别在16周和24周得到证实,非布司坦在治疗高尿酸血症中表现出可接受的耐受性。

1.2 促尿酸排泄类药物 促尿酸排泄类药物通过抑制近端肾小管对尿酸盐的重吸收,使得尿酸的排泄量增加,从而降低尿酸。患者的适应证是高尿酸血症、肾功能良好。由于此类药物主要通过肾的排泄作用,这样会大大增加了尿路结石的风险,所以患者在服药期间需大量饮水或者服用碱性药物来碱化尿液。第一代代表药物苯溴马隆^[6]由于有肝毒性,现已退出欧洲市场。第二代促尿酸药物主要通过抑制肾脏尿酸抑制蛋白(URAT)1以促进尿酸的排泄,主要代表药物有Lesinurad、Verinurad等。MINER等^[7]通过实验证实Lesinurad可以有效降低血尿酸并且具有良好的选择性和安全性。

1.3 尿酸氧化酶类药物 尿酸氧化酶可以催化尿酸的氧化,形成尿囊素,其溶解度是尿酸的5~10倍,是一种容易排泄的代谢产物。由于人体内缺乏这类

基金项目:国家自然科学基金(编号:81460339)

通讯作者:彭磊,博士,教授,主任医师,硕士生导师,E-mail:15607662705@163.com

酶,可通过补充尿酸氧化酶将体内的尿酸转化成尿酸素排泄到体外。尿酸氧化酶类主要药物有重组黄曲霉菌氧化酶和聚乙二醇化重组氧化酶,常用于重度高尿酸血症和痛风石患者。BECKER 等^[8]通过完成两个完全相同的随机对照实验证实,长期使用聚乙二醇化尿酸氧化酶的安全性与 6 个月治疗期观察到的安全性一致,患者的临床症状得到改善。

1.4 碱化尿液类药物 碱化尿液类药物有利于尿酸盐的溶解和排泄,维持 pH 6.2~6.8 利于结晶排出。碳酸氢钠碱化尿液,使尿酸不易形成结晶体,但长期服用,患者会出现代谢性碱中毒和水肿等症状。目前最常用的药物就是枸橼酸氢钾钠,提高尿液的 pH 值和增高尿酸盐的溶解度,有效地降低了结晶的形成。LI 等^[9]通过一项临床对照研究证实,枸橼酸氢钾钠可以碱化尿液,有效防止了结晶的沉积,安全有效,不良反应少。

2 手术治疗

2.1 病灶切除 痛风石手术治疗的主要目的是解除痛风石对关节、组织和神经的压迫或者去除已经破溃的经久治不愈的痛风石^[10]。痛风石手术治疗的适应范围包括已经引起关节畸形并引起功能障碍从而影响了日常生活;压迫皮肤,已经形成或即将出现皮肤破溃;窦道形成,粉笔样物质渗出或伴有不同程度的感染;关节活动障碍,神经受压出现卡压症状;痛风结石过大,难以自行吸收;尿酸控制不理想,急性痛风会反复发作。手术治疗前,必须将患者的血尿酸控制在正常范围内,以防止术后引起急性痛风性关节炎^[11]。痛风石是储存尿酸盐的地方,可以不断地向血液中释放尿酸盐,一旦形成痛风石,应尽早行手术治疗^[12]。切除痛风石后可以有效地降低血液中的尿酸盐的沉积和减轻了肾脏负担,也防止了后期的关节变形。LEE 等^[13]利用病灶内剃刮技术对 108 例慢性痛风石进行外科手术,该技术中医生必须双手皮肤触诊以避免对皮肤包膜的伤害,术后分析发现在皮肤溃烂之前或痛风石肿块感染之前行该手术,可以明显缩短住院时间。张潇潇等^[14]将 80 例痛风性膝关节炎患者随机分成研究组和对照组,对照组采用药物保守治疗,研究组采用微创针刀镜进行手术,尽可能的刮除、取净痛风石,并用大量生理盐水进行冲洗。研究组的总有效率明显高于对照组的总有效率($P<0.05$)。证明针刀镜可以有效缓解患处疼痛,促进关节恢复。

2.2 创面修复 痛风石随着关节处尿酸盐结晶不断的增多,内部压力增高,常常使局部皮肤膨胀、菲薄。加上尿酸盐的侵蚀作用,使其表面皮肤完整性受到破坏,抗牵拉能力下降,一旦受到外界带来的摩擦、压力以及创伤等原因可发生溃烂,“牙膏状”尿酸盐结晶物质就会从破溃的地方漏出来。痛风石一旦

破溃很难自行愈合,痛风石越大、破口越大则越难愈合,即便较小的破口也难以自行愈合^[13]。创面破溃难以愈合的主要有:第一,痛风石由于破溃处血液循环较差,细胞的再生能力弱,再加上感染和慢性肉芽肿等原因,难以自行愈合;第二,痛风石的尿酸盐不断地从破溃处流出,刺激创面,阻碍了愈合;第三,破溃处的皮肤及软组织极易发生感染,一旦感染形成,往往会变成慢性化脓性病灶,造成创面不愈合。NAGOBA 等^[15]利用 3% 的柠檬酸来治疗长期未治愈痛风溃疡性的创面,1 次/d,连用 22 d。在第 22 次使用 3% 的柠檬酸时,伤口已经完全闭合。LIN 等^[16]采用游离股前外侧皮瓣来治疗 5 例大面积溃疡的痛风石患者,皮肤平均缺损面积为 92.2 cm²,术后要定期服药控制血尿酸的水平。在进行重建手术 3 个月后,缺损处得到了很好的覆盖和治愈。

2.3 引流术 充分的引流是痛风石治疗过程中重要的一步,一直是临床上治疗痛风石的主要手段。负压封闭引流^[17](vacuum sealing drainage, VSD)是由德国博士 Fleischmann 发明的,近几年来,得到了国内外的广泛应用,尤其在创面愈合方面取得了不错的效果。VSD 可以促进伤口的血液循环,促进新生血管进入创面,抑制细菌的生长,刺激肉芽组织的生长,充分引流,促进伤口愈合。VSD 不但有效地降低了感染率,还减少了患者的住院费用、节约了医疗资源等^[18]。HE 等^[19]首次采用 VSD 联合自体富血小板凝胶治疗顽固性溃疡,术后第 7 天,移除 VSD 敷料,伤口血液供应充足,新鲜的肉芽组织生长良好;术后第 36 天,创面深度明显变浅,肉芽组织生长,形成上皮组织,继续换药 14 d 后伤口愈合。

3 其他治疗方法

近年来随着医学科学技术的进步,许多辅助的治疗手段被应用到痛风石的治疗上,对痛风石的治愈有很大的促进作用。如运用钬激光作为治疗痛风石的一种新的辅助技术,可有效缓解患者的关节疼痛,减少关节疼痛的复发率。钬激光有点包括:①高效性,集切割、剥离、消融、凝固和凝血等功能于一身,减少了术中器械的转换;②安全性,热损伤深度仅 0.4 mm,5 mm 外无任何组织损伤,处理后的组织表面光滑,对皮肤损失小;③灵活性,手术仪器比较小,可以到达常规关节镜难以到达的部位。黎志锋等^[20]将 50 例患有痛风性膝关节炎的患者随机分为三组:药物组、常规关节镜组和联合组(关节镜联合钬激光)。结果显示,与其他两组相比,联合组的治疗效果明显改善($P<0.01$)。联合组的优良数和总有效数都显著优于其他两组($P<0.05$)。证明联合钬激光治疗痛风性关节炎,能有效缓解患者的关节疼痛,减少了患者的复发率。

体外冲击波首次应用在治疗肾结石上,随着科学

技术的进步,逐渐被应用于骨科的某些疾病,如肩关节炎、足底筋膜炎等。体外冲击波之所以能够清除痛风石,原理就是骨骼肌肉组织与结石有着不同的声阻,使冲击波在结石的前后的压应力和拉应力不等,产生压力差,促使痛风石与骨骼肌肉组织相互分离。豆运香等^[21]通过一项临床对照研究证实,体外冲击波对痛风石的直径改善方面具有一定疗效。但体外冲击波的治疗量以及冲击波与尿酸的量效关系缺乏相应的研究,这些问题有待进一步探讨。

随着科技的进步,中医药治疗痛风也有了重大的突破。中医药治疗痛风石具有副作用少、价格低廉、安全性高等特点。槲皮素是一种在苹果和洋葱中提取的生物素,可以抑制黄嘌呤氧化还原酶。SHI等^[22]通过一项随机对照试验证明,每天补充500g槲皮素,可以显著改善高尿酸血症的尿酸值。YANG等^[23]首次在三叶芪中提取出冬参酮A-F和黄酮二聚体,该物质具有抑制黄嘌呤氧化酶的功能,可以有效地降低高尿酸血症。

4 结语

痛风石大多是由急性痛风反复发作和急性痛风未经系统的治疗或治疗不当的后果。痛风石仍然是最难治疗的病症之一,目前临床上对其治疗以降低血尿酸、病灶切除、创面修复、充分引流等为主。将血尿酸控制在目标水平之内,是痛风石治疗和改善预后的关键。随着近几年医学技术的进步,出现了很多新技术用来治疗痛风石,如体外冲击波、钬激光等,但其安全性、有效性、推广性仍有待进一步证实。总之,痛风石的治疗是一个长期的、药物与非药物联合的治疗过程。

参考文献

- [1] DESAI J, STEIGER S, ANDERS HJ. Molecular pathophysiology of gout [J]. *Trends Mol Med*, 2017, 23(8): 756-768.
- [2] DEHLIN M, JACOBSSON L, RODDY E. Global epidemiology of gout: prevalence, incidence, treatment patterns and risk factors [J]. *Nature Reviews Rheumatology*, 2020, 16(7): 380-390.
- [3] KUO CF, GRAINGE MJ, ZHANG W, et al. Global epidemiology of gout: prevalence, incidence and risk factors [J]. *Nat Rev Rheumatol*, 2015, 11(11): 649-662.
- [4] STAMP LK, CHAPMAN PT, BARCLAY ML, et al. A randomised controlled trial of the efficacy and safety of allopurinol dose escalation to achieve target serum urate in people with gout [J]. *Ann Rheum Dis*, 2017, 76(9): 1522-1528.
- [5] ZHANG F, LIU Z, JIANG L, et al. A randomized, double-blind, non-inferiority study of febuxostat versus allopurinol in hyperuricemic Chinese subjects with or without gout [J]. *Rheumatol Ther*, 2019, 6(4): 543-557.
- [6] AZEVEDO VF, KOS IA, VARGAS-SANTOS AB, et al. Benzbromarone in the treatment of gout [J]. *Adv Rheumatol*, 2019, 59(1): 37.
- [7] MINER JN, TAN PK, HYNDMAN D, et al. Lesinurad, a novel, oral compound for gout, acts to decrease serum uric acid through inhibition of urate transporters in the kidney [J]. *Arthritis Res Ther*, 2016, 18(1): 214.
- [8] BECKER MA, BARAF HS, YOOD RA, et al. Long-term safety of pegloticase in chronic gout refractory to conventional treatment [J]. *Ann Rheum Dis*, 2013, 72(9): 1469-1474.
- [9] LI ZX, SHENG YF, WANG SY, et al. Effect of potassium sodium hydrogen citrate granules on preventing adherent stones on ureteral stent after retrograde intrarenal surgery [J]. *World J Urol*, 2020. doi: 10.1007/s00345-020-03340-7.
- [10] SLOWINSKA I, SLOWINSKI R, RUTKOWSKA-SAK L. Tophi-surgical treatment [J]. *Reumatologia*, 2016, 54(5): 267-272.
- [11] LEE JH, PARK JY, SEO JW, et al. Surgical treatment of subcutaneous tophaceous gout [J]. *J Plast Reconstr Aesthet Surg*, 2010, 63(11): 1933-1935.
- [12] OZTURK R, ATALAY IB, BULUT EK, et al. Place of orthopedic surgery in gout [J]. *Eur J Rheumatol*, 2019, 6(4): 212-215.
- [13] LEE SS, CHEN MC, CHOU YH, et al. Timing of intra-lesion shaving for surgical treatment of chronic tophus [J]. *J Plast Reconstr Aesthet Surg*, 2013, 66(8): 1131-1137.
- [14] 张潇潇, 邓光明, 侯琳. 微创针刀镜治疗膝关节痛风性关节炎的临床疗效[J]. *大医生*, 2019, 4(3): 15-16.
- [15] NAGOBA BS, PUNPALE A, PODDAR A, et al. Citric acid treatment of chronic nonhealing ulcerated tophaceous gout with bursitis [J]. *Int J Low Extrem Wounds*, 2013, 12(4): 276-278.
- [16] LIN CT, CHANG SC, CHEN TM, et al. Free-flap resurfacing of tissue defects in the foot due to large gouty tophi [J]. *Microsurgery*, 2011, 31(8): 610-615.
- [17] FLEISCHMANN W, STRECKER W, BOMBELLI M, et al. Vacuum sealing as treatment of soft tissue damage in open fractures [J]. *Unfallchirurg*, 1993, 96(9): 488-492.
- [18] JANE H. Providing cost-effective treatment of hard-to-heal wounds in the community through use of NPWT [J]. *Br J Community Nurs*, 2015, 20(Sup6): S14, S16-S20.
- [19] HE JJ, ZHU XJ, YANG MY, et al. Clinical effect of VSD combined with autologous platelet rich gel on a case of gout chronic wounds [A]. *Institute of Management Science and Industrial Engineering. Proceedings of 2019 4th International Conference on Life Sciences, Medicine, and Health (ICLSMH 2019)* [C]. *Institute of Management Science and Industrial Engineering: Computer Science and Electronic Technology International Society*, 2019: 6.
- [20] 黎志锋. 钬激光在膝痛风性关节炎治疗中的应用[J]. *数理医药学杂志*, 2016, 29(7): 1081-1082.
- [21] 豆运香, 袁佳, 冯丹, 等. 体外冲击波联合中西医基础治疗对痛风石疗效的观察[J]. *内蒙古中医药*, 2016, 35(13): 64-65.
- [22] SHI Y, WILLIAMSON G. Quercetin lowers plasma uric acid in pre-hyperuricaemic males: a randomised, double-blinded, placebo-controlled, cross-over trial [J]. *Br J Nutr*, 2016, 115(5): 800-806.
- [23] YANG TH, YAN DX, HUANG XY, et al. Termipaniculatones A-F, chalcone-flavonone heterodimers from *Terminthia paniculata*, and their protective effects on hyperuricemia and acute gouty arthritis [J]. *Phytochemistry*, 2019, 164: 228-235.

(收稿日期:2020-09-24)