

痛风与晶体性关节病

Gout and Crystal Arthropathies

主编 ● 伍沪生



人民卫生出版社
PEOPLE'S MEDICAL PUBLISHING HOUSE

痛风与晶体性关节病

主 编 伍沪生

副主编 邓晓莉

编 者 (按姓氏笔画排序)

马圣华	北京积水潭医院	中医科
邓晓莉	北京大学第三医院	风湿免疫科
申洪波	北京大学第三医院	中医科
伍沪生	北京积水潭医院	风湿免疫科
刘蕊	北京大学第三医院	风湿免疫科
刘湘源	北京大学第三医院	风湿免疫科
孙琳	北京大学第三医院	风湿免疫科
李宏超	北京积水潭医院	风湿免疫科
李常虹	北京大学第三医院	风湿免疫科
宋慧	北京积水潭医院	风湿免疫科
张娟	北京积水潭医院	风湿免疫科
张警丰	北京大学第三医院	风湿免疫科
赵金霞	北京大学第三医院	风湿免疫科
胡雪聪	北京大学第三医院	风湿免疫科
姚中强	北京大学第三医院	风湿免疫科
徐辉	北京积水潭医院	矫形骨科
黄彦弘	北京积水潭医院	风湿免疫科
韩波	北京积水潭医院	风湿免疫科
满斯亮	北京积水潭医院	风湿免疫科
颜淑敏	北京积水潭医院	风湿免疫科

秘 书 颜淑敏

人民卫生出版社

图书在版编目(CIP)数据

痛风与晶体性关节炎 / 伍沪生主编. —北京: 人民卫生出版社, 2014

ISBN 978-7-117-19171-5

I. ①痛… II. ①伍… III. ①痛风—诊疗—研究②关节疾病—诊疗—研究 IV. ①R589.7②R684

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2014)第 115515 号

人卫社官网	www.pmph.com	出版物查询, 在线购书
人卫医学网	www.ipmph.com	医学考试辅导, 医学数据库服务, 医学教育资源, 大众健康资讯

版权所有, 侵权必究!

痛风与晶体性关节炎

主 编: 伍沪生

出版发行: 人民卫生出版社(中继线 010-59780011)

地 址: 北京市朝阳区潘家园南里 19 号

邮 编: 100021

E - mail: pmph@pmph.com

购书热线: 010-59787592 010-59787584 010-65264830

印 刷: 三河市宏达印刷有限公司

经 销: 新华书店

开 本: 787×1092 1/16 印张: 14 插页: 6

字 数: 349 千字

版 次: 2014 年 7 月第 1 版 2014 年 7 月第 1 版第 1 次印刷

标准书号: ISBN 978-7-117-19171-5/R·19172

定 价: 58.00 元

打击盗版举报电话: 010-59787491 E-mail: WQ@pmph.com

(凡属印装质量问题请与本社市场营销中心联系退换)



伍沪生

北京积水潭医院风湿免疫科主任医师。1982年毕业于广州中山医科大学医疗系，在积水潭医院风湿免疫科长期从事医学教研工作。公开发表 50 余篇专业文章，参加 10 余部专著的撰写。

社会职务：

北京医学会 风湿病学分会常委

中国医师协会 风湿免疫科医师分会常委

北京医师协会 风湿免疫科医师分会常委

《中华风湿病学杂志》编委

《北京医学》杂志常务编委

《中国医药科学》杂志编委

曾任中华医学会 风湿病学分会常委

曾任北京医学会 风湿病学分会副主任委员

晶体性关节病中以痛风最多见，痛风也是被人们最早认识的关节病变。近 30 年来，我国患此病的人数日益增多，引起医患的关注。由于它尚无根治之法，所以相关专业人员对研究本病有极大兴趣。现有的治疗措施很少被患者长期坚持或被根本忽略，以致本病成为难治性关节病。

本书内容适合于面向本病的各级临床医师，希望他们把握住本病的早期诊断并开展早期治疗，包括除药物治疗外更重要的生活方式上的指导，避免患者今后的反复发作。

本书的特点是除经典内容外，还补充了许多国人的研究资料。如在我国本病的流行病学特点、发病机制的研究、临床诊断及治疗原则、手术疗效及中医传统的治疗等。在抗痛风的新药方面也做了较全面的介绍。因此本书内容反映了当今国内外有关痛风的临床和研究水平，值得一读。

本书作者都是风湿专业的临床工作者，临床经验丰富，但编撰本书难免有遗漏、不妥之处，请读者提出中肯意见。

北京协和医院

董 怡

2014 年 7 月

也许我们对晶体性关节炎这一国际惯用的称谓略感陌生,但对其中的代表病——高尿酸血症及痛风却较为熟悉。随着高尿酸血症及痛风的患病率不断上升,它已成为多学科(如内科、外科、中医科)、多专业(如风湿免疫专业、内分泌专业、肾脏病专业、心血管专业等)共同关注的课题。从风湿免疫专业的独特角度,编写一本关于晶体性关节炎的专著,是我们的初衷。

近几年来,着手编纂这本书的工作从未停止。准备阶段:我们动员专业力量翻译、参阅了国内外相关专著、大量文献;编写阶段:参编人员分好章节,各负其责,陆续完成初稿;定稿阶段:我们仔细审阅收回的文稿,与各位作者沟通交流,往返多次、不断增删修改,直至满意为止。同时,我们收集和采用了不少图片、表格,希冀以更直观的方式,方便读者阅读。

本书分为总论、高尿酸血症及痛风、其他晶体性关节炎三部分。毋庸置疑,痛风是本书的中心内容。我们对该病的历史、流行病学、病因、发病机制、临床表现、辅助检查、诊断与鉴别、综合治疗等诸方面进行阐述,在以往成熟的内容基础上吸纳迄今为止的最新观念和研究结论,精心编纂,融为一体。我们不遗余力地求新、求全,是希望这本书能对风湿免疫科医生的临床工作和未来的研究提供些许依据,也希望对相关专业的同道提供参考,有所裨益。

在本书出版之际,我们不会忘记各位参编作者,是他们在繁忙的工作之余持之以恒,不断完善各自承担的内容,付出了艰苦的劳动;我们不会忘记众多同道直接或间接地对这项工作的热心支持和无私帮助;我们不会忘记我们所在的医院领导给予我们良好的工作条件。在此,我们一并表示由衷的谢意!

尽管我们以出一本有用的好书为宗旨,尽管我们努力追求完美,较少留下遗憾,而且可以无愧地说“我们尽力了”,但由于专业局限、水平有限,未尽之处甚至错误仍在所难免。在此,我们恳请广大读者不吝赐教,批评指正。

伍沪生

2014年7月

目 录

绪论 晶体性关节病总论·····	1
一、晶体性关节病的概念·····	1
二、晶体的发现和鉴定·····	2
三、晶体的形成·····	4
四、发病机制·····	5
五、几种晶体性关节病的比较·····	6
六、与其他疾病的关系·····	7
七、晶体性关节病的归属·····	8

第一篇 高尿酸血症及痛风

第一章 痛风的历史和流行病学·····	13
第一节 痛风的历史·····	13
第二节 高尿酸血症与痛风的流行病学·····	17
第二章 尿酸的生成和清除·····	28
第一节 尿酸的生成·····	28
第二节 尿酸的清除·····	35
第三节 高尿酸血症·····	37
第三章 高尿酸血症与痛风的分类与病因·····	39
第一节 高尿酸血症与痛风的分类·····	39
第二节 原发性高尿酸血症与痛风的遗传因素·····	43
第三节 原发性高尿酸血症与痛风的环境因素·····	47
第四节 原发性高尿酸血症及痛风与代谢综合征·····	48
第四章 痛风的发病机制·····	56
第一节 尿酸的理化性质·····	56
第二节 尿酸盐在肌肉骨骼系统的沉积·····	57
第三节 痛风的急性发作·····	61
第四节 痛风石与慢性痛风石性关节炎·····	67
第五节 高尿酸血症与泌尿系统损害·····	69

第五章 痛风的临床表现	74
第一节 无症状高尿酸血症	74
第二节 原发性痛风常见的临床表现	74
第三节 特殊类型痛风	86
第四节 继发性痛风	90
第五节 伴发疾病	94
第六章 痛风的辅助检查	101
第一节 尿酸的测定	101
第二节 尿酸盐晶体的检查	105
第三节 影像学检查	109
第四节 痛风的病理	114
第五节 各种辅助检查的临床应用	115
第七章 痛风的诊断与鉴别诊断	119
第一节 诊断思路	119
第二节 分类(诊断)标准	122
第三节 鉴别诊断	126
第八章 痛风的治疗原则及策略	132
第一节 概述	132
第二节 痛风的非药物治疗原则	133
第三节 痛风的药物治疗原则	137
第四节 痛风的手术治疗	146
第九章 痛风的药物治疗	149
第一节 痛风急性发作期的治疗	149
第二节 降尿酸治疗	152
第三节 降尿酸治疗的注意事项	161
第十章 痛风性关节炎的中医诊治	166
第一节 历史沿革	166
第二节 痛风性关节炎的病因和发病机制	167
第三节 痛风性关节炎的辨证治疗	168
第四节 痛风性关节炎的针灸治疗	170
第五节 痛风性关节炎的中药外敷治疗	171
第六节 痛风性关节炎的饮食治疗	172
第七节 现代研究	173

第二篇 其他晶体性关节病

第十一章 焦磷酸钙沉积病	183
第一节 历史回顾及命名	183
第二节 流行病学	184
第三节 病因学	185
第四节 发病机制	187
第五节 临床表现	190
第六节 辅助检查	193
第七节 诊断和分类	196
第八节 鉴别诊断	198
第九节 治疗	199
第十二章 碱性磷酸钙晶体沉积病	202
第一节 历史回顾	202
第二节 流行病学	203
第三节 病因学	203
第四节 发病机制	204
第五节 临床表现	206
第六节 辅助检查	208
第七节 诊断	210
第八节 鉴别诊断	211
第九节 治疗	212
第十三章 其他晶体	215
第一节 草酸盐晶体沉积病	215
第二节 糖皮质激素沉积引起的关节炎	217
第三节 脂质晶体	218
第四节 蛋白质晶体	218
第五节 异物反应	219

一、晶体性关节病的概念

晶体性关节病(crystal arthropathies)是晶体相关性关节病(crystal related arthropathies, crystal associated arthropathies)、晶体沉积性关节病(crystal deposition arthropathies)、晶体诱导性关节炎(crystal induced arthritis)的简称。这是一组由一种或一种以上的晶体沉积于关节内或关节周围组织导致局部炎性损害为主要表现的疾病。

然而并非所有存在于体内的晶体都引起关节病变。晶体与关节病之间的相关性十分复杂,有些至今未明。晶体为性质相同的某种固态物质,由其分子有序地、连续地、重复地、尽可能紧密地结合而形成。晶体的这种排列使分子之间最大限度地结合,通常只消耗极低的能量。它们的外部形式直接反映了内部组成的规律性、对称性,从而形成了多个面的几何形式,这种紧密有序的结构使各种晶体均具有一定的硬度及密度、排列规则、性质稳定等共同特性。大多晶体在偏振光下具有双折光性,而且可通过X线能量衍射等方法精确测定晶体结构。

在几乎所有的动物体内都正常存在着晶体和晶体类物质,它们大部分属于无机盐,特别是含钙盐的晶体,但也可以包括大分子蛋白在内的其他晶体。这些晶体是重要的生物学组成部分,由于其一定的硬度及稳定性使得它们特别适合参与组成骨骼(骨质和软骨),但它们也有其他一些功能,如通过表面结合力移走过量的离子。这些晶体的形成必需严格地加以调控,使之一方面满足组织构建的需要,另一方面也应保持适当的量,避免过度生成。一般而言,只有在不该含有晶体的组织中出现了晶体物质,并导致相关的疾病时,才称之为“晶体性疾病”。例如特发性肾结石等疾病,晶体的形成已是明确的致病因素;原发性痛风、双水焦磷酸钙沉积病、碱性磷酸钙晶体沉积病等,也属于这类疾病。然而其他的晶体相关性关节病命名为“晶体性疾病”,并不十分确切,理由是:①并非每种晶体的致病性都得到完全肯定;②多种晶体物质可以共同存在于同一关节内;③在某些情况下,关节的病理改变可先于晶体的出现,而不是在其后;④某些晶体物质可以来自外界,而不是固有地存在于关节中,如关节腔注射糖皮质激素或创伤、穿刺带入的外来异物。

因此“晶体相关性关节病”这一术语并非指晶体与关节炎之间的必然的发病机制,只是指二者之间可能存在的相互联系(表1)。

在临床上,晶体相关性关节病代表一组异质性的(heterogeneous)症候群,晶体沉积在骨骼肌肉系统进而引起病理学改变,关节内或关节周围组织沉积的晶体可通过生理、生化途径导致慢性炎症和关节损伤,但也可能无致病作用。关节滑液中可存在一种或一种以上不同的晶体和其他微粒物质,其中单水单钠尿酸盐(monosodium urate monohydrate,

表 1 晶体和关节病可能的影响和相互关系

A. 晶体沉积的三个主要原因和结果	
原因	结果
年龄增长	无影响(或为保护性的)
溶质过量	急性自限性滑膜炎
关节损害	慢性关节损害
B. 晶体沉积和关节炎之间作用的六种假设	
a. 晶体导致关节炎, 即晶体沉积病	
b. 关节炎促使晶体出现	
c. 关节炎与晶体之间互相促进, 呈“扩增环路”	
d. 某些因素同时导致晶体和关节炎, 如血色病	
e. 某些因素促使晶体形成, 与共存的关节炎无关	
f. 某些因素导致关节炎, 与共存的晶体无关	

MSUM)、双水焦磷酸钙(calcium pyrophosphate dihydrate, CPPD)和碱性磷酸钙(basic calcium phosphate, BCP)包括羟基磷灰石(hydroxyapatite, HA)是致病性的;草酸钙晶体、糖皮质激素晶体可能致病;而其他一些晶体,如胆固醇晶体以及脂质晶体、蛋白质晶体、晶体性异物、各种其他微粒物质,仅具有可疑的致病作用。临床上较为常见的晶体相关性关节病为痛风、CPPD 沉积病和 BCP 晶体沉积病。

痛风是其中具有代表性的疾病且患病率最高。在漫长的医学发展史里,人们对该病已有不断深化的认知。总体而言,高尿酸血症及痛风的病因学和发病机制相对清楚,诊断并不困难,防治有效,但无论在基础研究或临床实践中都存在诸多的课题等待解决,因此可以说痛风是一个既古老又现代、既简单又复杂的疾病,而对于其他晶体相关性关节病的认识更是远远不足。

二、晶体的发现和鉴定

单水单钠尿酸盐(MSUM)是第一个被发现的与关节病相关的晶体。痛风是一个十分古老的疾病,早在古巴比伦时代就有了关于痛风的描述,而考古学家在更为久远的尸骨上发现过痛风损伤的痕迹。1679 年 van Leeuwenhoek 在痛风结节里发现了 MSUM 晶体,1961 年 Mc Carty 和 Hollander 用补偿偏振光显微镜在患者的关节滑液中鉴定出 MSUM 晶体。后来发现把 MSUM 晶体注入关节内可诱发急性滑膜炎,从而认定 MSUM 晶体是痛风发生的致病因素。1962 年 Mc Carty 等在某种急性滑膜炎患者的膝关节滑液中发现了双水焦磷酸钙(CPPD)的非尿酸盐晶体,通过分析称这第二个晶体相关性关节病为 CPPD 沉积病。而在此之前,痛风一直被认为是唯一的晶体相关性关节病。1976 年 Dieppe 等人从骨关节炎(OA)患者的膝关节滑液中发现了碳酸盐(BCP 的一种主要形式),提示这种晶体物质可能加剧 OA 的炎症。在过去的 20 多年里,各种其他晶体相继在关节内及其周围组织中被发现(表 2)。

从上文可见,关节内及关节周围组织可存在多种多样的结晶物,其中有些为含钙晶体。临床上有人将这些晶体引发的临床症候群称为“含钙晶体相关性关节性”,如 CPPD 沉积病、BCP 晶体沉积病等(表 3)。

表2 关节中发现的晶体及折光颗粒

内源性	
常见	不常见
单水尿酸钠	草酸盐
焦磷酸钙	脂质晶体
磷酸钙	胆固醇
羟基磷灰石(碳酸盐取代物)	液态脂肪晶体
磷酸八钙	蛋白质
磷酸三钙	免疫球蛋白
双水磷酸二钙	冷球蛋白
	Charcot-Leyden 晶体
外源性	
	积蓄的糖皮质激素
	植物刺(半结晶纤维素)
	海胆棘(半结晶磷酸钙)
	组织修复的碎片

表3 关节内及周围组织中的含钙晶体

晶体	分子式	钙/磷
双水焦磷酸钙	$\text{Ca}_2\text{P}_2\text{O}_7 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$	1.0
碱性磷酸钙		
羟基磷灰石	$\text{Ca}_5(\text{PO}_4)_3\text{OH} \cdot 2\text{H}_2\text{O}$	1.67
磷酸八钙	$\text{Ca}_8\text{H}_2(\text{PO}_4)_6 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$	1.33
磷酸三钙	$\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$	1.5
双水磷酸二钙	$\text{Ca}_2\text{HPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$	1.0
草酸钙	$\text{CaC}_2\text{O}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$	

晶体相关性关节病是一组不同疾病的总称。由于本组疾病特殊的致病因子(晶体)各异,加之几乎每种相关疾病均有宽泛的临床表现,而几种疾病之间也可互相交叉重叠,因此明确地发现晶体的存在和鉴定晶体的种类,对于基础研究和临床诊断和鉴别诊断都是至关重要的,甚至被视为“金标准”。每种晶体可以根据其各自的形态学、光学特性、化学成分或物理结构被发现和确定。在用于临床目的和用于研究目的的实验室里,多种方法对鉴定晶体都很有帮助,但各具优缺点,简述如下。

临床上大部分晶体的鉴定都是使用补偿偏振光显微镜(compensated polarized light microscope, CPLM)对关节滑液的分析得出的,它可以识别任何较大晶体的大小、形态和折光性。它适用于对少量滑液进行分析,具有易于操作、价格低廉等优点,且对 MSUM、CPPD、胆固醇等较大晶体有很高的精确度。

CPLM 的缺点是对大多数体积较小的晶体,不同观察者进行的重复检验的结果很不一致,常需凭靠经验来判断,因此会造成漏诊和误诊。而且像 MSUM、CPPD 这些大晶体,也不都是书本描述的形态,可能存在不典型的表现,其双折光性有时也很难确定。此外在关节穿刺留取标本的过程中,外界物质的混入,容器不够洁净或滑液送检时间拖延等人为因

素,使得鉴定结果不特异,增加了晶体确认的困难。所以有经验的操作者、使用干净的容器或器械、取得的滑液标本在 2~4 小时内送检十分重要,同样重要的是观察者的技术和经验,而且实验室之间应有相互质量控制。

碳酸盐(BCP 的主要形式)晶体通常显示很弱或无双折光,而且体积过小,以至于用 CPLM 不易发现。尽管钙试剂染料茜素红 S 在酸性环境中能使滑液中大部分碳酸盐聚合物染色,但这种方法对发现碳酸盐的特异性和敏感性不如对 CPPD,因此对临床帮助不大。各种晶体在偏振光显微镜下的表现见表 4。

表 4 各种晶体在偏振光显微镜下的表现

晶体	大小 (μm)	形状	双折射性	疾病
MSU	2~20	杆状、针状	强负性	急、慢性痛风
CPPD	2~10	杆状、菱形	弱正性	焦磷酸钙沉积病
磷灰石结晶	5~20	圆形、不规则团块状	无	关节周围钙化、钙质沉着症、骨关节炎
草酸钙结晶	2~10	多形态、双棱锥形	强或弱正性	原发或继发草酸盐沉着症
胆固醇结晶	10~80	缺角的方形、针形	负性或正性	风湿病所致关节慢性积液
糖皮质激素结晶	4~15	杆状、棱形,不规则形、团块状	强正性或负性	医源性关节腔注射后急性发作
脂质液晶	2~8	马耳他十字形	强正性	急性关节炎、滑囊炎
磷脂酶或 Charcot-Leyden 结晶	17~25	双锥体形、六边形	正性或负性	嗜酸性滑膜炎
免疫球蛋白结晶	3~60	多形态:杆状、多边形、方形	正性或负性	多发性骨髓瘤、冷球蛋白血症

总之,对大多数临床病例,用 CPLM 来鉴定 MSUM 比较精确,鉴定 CPPD 的敏感性和特异性较差,但仍可作为常规方法。对于 CPLM 这项主要用于滑液的鉴定技术同样适用于痛风石、滑膜、软骨等组织的检测,但还须经过严格的标本准备,例如 MSUM 晶体在甲醛溶液中可溶,因此需要将组织标本在酒精中固定。

出于对晶体相关性关节病的发病机制等研究目的,或为了识别鉴定 BCP 等较小晶体,更敏感、更特异的尖端生物科学技术和设备被相继使用。自从 1962 年 Mc Carty 等人应用 X 线衍射法以来,电子衍射技术、红外线光谱分析法、电子显微镜、激光显微镜、分子显微镜、元素质谱分析法等均可用来寻找和鉴定关节内沉积的晶体,但这些方法价格昂贵,而且由于标本制备复杂、用时较长、通常需要较多的晶体量等原因,使其应用受到局限,在常规的临床诊断中很少被实际应用。由此看来,尽管不同的技术都有助于晶体的发现和鉴定,但它们都有各自的优缺点(详见第六章)。

三、晶体的形成

晶体的形成是指无机溶质从液体形态(液相)转化为固体形态(固相)的过程,这一过程的完成要经过一系列十分复杂的理化反应。首先发生的是成核现象,先决条件是溶质浓度达到饱和状态,如果温度、pH 等条件适宜,溶质分子聚集在原已存在的某些固体颗粒周围,

形成初始的小结晶,其核心成分可以是组织细胞碎片,也可以是某些晶体微粒。晶体的稳定和生长取决于晶体大小、形状,相对小的、表面不平的晶体有相对大的表面积,通过与足够的溶质分子随机碰撞,不断吸附、结合、生长为较大的晶体物质。一旦晶体物质形成,一个普遍存在的现象就是晶体之间互相聚集,结合成更大的晶体簇,然后由无定形的固态转化成紧密结合、有序排列的晶体结构。

由于最初的成核现象发生于溶质的过饱和状态,如果几种不同的溶质同时达到饱和,也可形成相关物质的晶体混合物。它们中有一些是亚稳定状态,会转变成其他的晶体形式。通过这种缓慢的转变,常可形成更稳定的晶体形式。例如关节液中发现的 CPPD 晶体大多是三斜晶,这是各种 CPPD 晶体中最稳定的形式。

晶体可存在于它最初形成的部位,也可以进入邻近组织,偶尔转移到远处组织。例如 CPPD 晶体首先在纤维软骨和透明软骨形成,可以脱落释放进入关节腔从而启动急性滑膜炎,也可以在关节软骨受损的过程中逐渐侵犯软骨下骨质,造成慢性关节炎。此外,被滑膜细胞和多形核白细胞吞噬的 CPPD 晶体可以使它们在滑液和远离最初沉积部位的软组织中出现。

晶体在正常组织的成核与生长受到复杂、精细的生物学调控,受到多种促进因子和抑制因子的共同作用。如蛋白多糖集中于晶体周围基质并调控着不同表面的晶体的不同生长速率。在局部组织的多种结晶成分呈过饱和的状态下,为了形成适当大小和形态的晶体,就必须阻止其他不适当的晶体形成。这一协调作用对于溶质的成核和晶体的生长,以及维持晶体严格的大小和形态都十分重要。尽管这种调控机制至今还不清楚,但很可能与局部组织如骨、关节、滑液的性质有关。

四、发病机制

晶体形成后可能通过多种机制导致关节病变,特别是引发急慢性炎症和机械性效应。

发病机制的研究主要集中在晶体诱导的急性滑膜炎。许多实验室研究都证实了晶体脱落释放入关节腔可触发炎症的多个环节的连锁反应,但也受到关节内致炎因子和抗炎因子平衡状态改变的影响。游离的晶体可导致补体系统的激活,激肽、缓激肽、组胺和前列腺素的释放,滑膜常驻细胞对晶体的吞噬作用,趋化因子等炎症介质的产生,中性粒细胞的大量聚集、吞噬、脱颗粒、细胞破裂、溶酶体成分的释放,以及 IL-1, IL-6, TNF- α 等炎症因子的大量产生,从而导致急剧进展的关节局部和全身的炎症反应。以上反应中的许多过程都来自晶体表面的直接接触,但还有一些也可通过蛋白吸附来介导,特别是 IgG。近来的一些研究暗示,MSUM 与 IgG 的结合是特异的,即 MSUM 可作为“外来抗原”诱导抗 MSUM 抗体的产生,从而进一步促进炎症反应和更多的晶体沉积。这一推测较好地解释了一种临床现象:尽管充分控制了高尿酸血症,但痛风患者的病情仍持续反复,且 MSUM 晶体沉积逐渐增多。不过 MSUM 晶体是否存在“抗原性”尚需更多的直接证据。另一方面,包裹晶体的载脂蛋白,特别是 Apo B 可削弱 IgG Fc 段的调理作用,降低 MSUM 晶体与吞噬细胞的反应,起到一定的抑制炎症的作用。

晶体的某些物理特性可能也与其致炎作用有关。通常较小的晶体比较大的更容易引起炎症。这可能由于小的晶体更易被吞噬,或具有相对大的表面积,利于与细胞或蛋白的相互作用。此外,MSUM、CPPD 晶体表面具有高的负电势,而非致炎晶体(如金刚石、石英、二氧化硅等)表面是低电势或零电势。

晶体诱导慢性关节炎发生的机制尚不清楚,然而皮内注射晶体可导致慢性肉芽肿反应。关节内晶体长期沉积可使滑膜炎慢性化,症状复发或延续,并可引起关节损伤和纤维化。大的痛风石的形成也可对受累的组织产生破坏性作用,导致组织萎缩。另外一些含钙晶体在组织中的出现,可明显诱导滑膜细胞的有丝分裂、蛋白溶解酶释放及其他调节因素改变,从而导致慢性组织损害。体外研究发现这些改变是由细胞间相互影响,通过晶体的溶解和钙的释放而起作用。已有研究显示,这种作用在含钙晶体相关的慢性关节破坏的发病机制中可能是关键性的。

除急慢性炎症损伤外,沉积于关节软骨基质的晶体可改变软骨的机械性质,并传导到软骨表面,理论上对软骨是有害的。但应该看到,沉积的晶体可使撞击力更易传递。对软骨的影响主要取决于晶体的大小、多少、形态和部位。例如:软骨钙化症甚至软骨内大量晶体沉积,都可以长期无症状。然而,来自关节软骨表面的自由晶体具有潜在的损害作用,加大软骨的磨损和纤维化。尽管关节滑液中的晶体通常可很快被清除,但滑液中的少量晶体通常比软骨中沉积的大量晶体更具破坏力。

长期以来,通过对高尿酸血症及痛风的大量研究,已将 MSUM 晶体作为明确的致病因子,且与痛风的病理改变直接联系在一起。但是,越来越多的研究表明多种晶体可以在正常人、任何部位沉积。由于受众多机制的调控,其中只有一部分人发病,而且关节内晶体的沉积和疾病表现可以不相平行。尽管一些部位的晶体沉积可能引起急性炎症及慢性破坏,但在多数情况下,它们对关节组织很少或几乎没有破坏作用。

五、几种晶体性关节炎的比较

晶体相关性关节病包括一组由致病性晶体,如 MSUM、CPPD、BCP(包括 HA)引起的疾病,如痛风、CPPD 沉积病、BCP 晶体沉积病,后两者也可统称为含钙晶体相关性关节病。草酸钙等晶体仅具有可疑的致病作用。这组疾病具有一些共同的临床特点:①除 BCP 相关的钙化性关节周围炎外,大多发生于中老年,与增龄有关,且具有不同程度的家族易感性;②它们均可无症状存在,也可表现为复发性、自限性的急性滑膜炎、慢性关节炎、关节损伤及关节周围组织病变;③痛风的急性发作、CPPD 相关的急性滑膜炎(即假性痛风)、BCP 相关的急性钙化性关节周围炎,均可用秋水仙碱迅速缓解症状,但前者更具“戏剧性”效果;④含钙晶体可与 MSUM 晶体共存于关节内,即所谓的“混合性晶体关节病”,其临床表现有时与痛风相类似,因此即使痛风的诊断已经确立,也应关注滑液和关节组织的病理学检查,以除外可能伴发的其他晶体性关节炎。

对于这几个不同的晶体相关性关节病必须加以区分:①痛风是全身性嘌呤代谢紊乱和(或)尿酸排泄减少,致使血清尿酸浓度长期持续升高,MSUM 结晶沉积所致,因此痛风属于代谢性疾病范畴,且与代谢综合征有关。CPPD 沉积病虽然可能与机体代谢紊乱影响无机焦磷酸盐(P₂i)正常代谢有关,BCP 晶体沉积病可继发于影响钙/磷代谢的基础病,草酸盐晶体沉积病也与乙醛酸代谢紊乱及草酸的肾脏清除下降有一些关联。但后三者与机体代谢的直接关系并不清楚,CPPD、BCP 晶体在肌肉骨骼系统中的沉积更多与局部的代谢和病理变化有关,而不是相应溶质的全身性过度生成。②尽管 CPPD、BCP 晶体倾向于具有致病性,但与 MSUM 晶体作为痛风明确的致病因子相比,它们在关节及周围组织的出现是疾病发生的原因还是病变的结果,尚未十分明确。③ MSUM 晶体可沉积于除神经系统外的所有组织器官,并可引起肌肉骨骼系统之外的肾脏病变等,而 CPPD、BCP 晶体仅在运动组织沉

积并引发相应病变。④几种晶体沉积的特异性靶部位不同: MSUM 晶体优先沉积于外周关节,特别是四肢小关节(趾、踝、指、腕等处),而很少沉积在大关节及中轴关节;与之相反, CPPD 和 BCP 晶体易于沉积在膝关节、肩关节、骨盆和椎体,而且 CPPD 晶体大部分局限于纤维软骨和透明软骨,较少出现在肌腱和关节囊(表 5)。

表 5 几种晶体性关节病的鉴别

	痛风	CPPD 沉积病	BCP 晶体沉积病	类固醇晶体性关节炎
性别	男 > 女	男 < 女	男 < 女	男 < 女
年龄	中老年	老年	老年	任何年龄
家族遗传	常染色体 显性	性染色体 显性?	常染色体 显性	(-)
好发关节	跖、指、掌、趾	膝、腕、踝、肩	肩、膝、髋	注药的关节
发病特点	急性发病、凌晨、自限性	较急、凌晨、可自限	有时加重	急性发病
疼痛程度	剧烈	剧烈	较重	较重
病程	1~2 周	1~4 周	较长	较长
秋水仙碱	特效	有效	无效	无效
慢性化	部分	大多数	大多数	极少
显微镜下	针状、杆状	杆状、长菱形	茜素红染色	杆状、方形、环状影
X 线表现	骨穿凿样缺损	软骨软化	骨质钙化	偶见钙化
尿酸水平	升高	(-)	(-)	(-)

六、与其他疾病的关系

(一) 与骨关节炎的相关性

临床上可见结节性 OA 患者的指间关节易患痛风和有痛风石形成的现象,因此认为 MSUM 有在退行性 OA 累及的关节中结晶沉积的倾向。体外实验也提供类似的证据:尿酸盐的溶解度受软骨基质蛋白多糖、硫酸软骨素、某些胶原的浓度影响。缺少这些物质时, MSUM 更易有结晶析出。OA 的基本病理改变恰恰是关节软骨损伤、基质丢失,因此二者之间可能存在一定的相关性。然而,痛风与 OA 的发生存在共同的危险因素,如增龄、肥胖、关节损伤等,即二者可能累及共同的易感人群。目前大多数研究结果较为明确: MSUM 晶体沉积具有有害的生物学作用,是导致痛风急性慢性关节病变的直接原因。尽管痛风与 OA 可以伴发,它们之间的相关性不强,更多的人倾向认为二者是共存的两个独立疾病。

其他含钙晶体(CPPD、BCP、HA 等)相关性关节炎与 OA 的相关性极为复杂,无论是 CPPD 晶体还是 BCP 晶体均已被证实可存在于 OA 患者的滑膜、软骨和滑液中,临床上它们常与 OA 重叠发生,尽管也可单独存在。任何对 OA 的滑膜炎的研究都不能忽视由晶体沉积引发的反应,急性滑膜炎被认为是由于关节外晶体的移入或关节内固有晶体的脱落所致,但它们在急性关节炎中的始动作用还不十分清楚。

含钙晶体相关性慢性关节病与伴发的 OA 具有很强的相关性,但是在二者发病机制方面的关联长期存在争议:①有人认为 CPPD、BCP 等晶体与 MSUM 晶体一样,可引起相关的慢性关节病变及相应的临床表现,与 OA 是同时存在的两个疾病。然而由于缺乏特异的

临床的、放射学的、组织学的特点,有时与伴发的 OA 难以区分。②有资料表明:在通过手术治疗膝 OA 的 68 岁以上的患者中,有半数发现有半月板的软骨钙质沉着,但术前并无含钙晶体相关性关节病的临床表现,似乎同样说明二者之间缺少关联。③在 OA 膝关节的滑液中,含钙晶体随着年龄增加和 OA 放射学改变的程度和严重性而增加,提示增龄和 OA 组织学上的变化促使含钙晶体的沉积,因此认为含钙晶体的出现是由 OA 病理过程所引发的。④有研究显示:含钙晶体可刺激 IL-1 合成,进而引起滑膜细胞增生活化,释放可破坏软骨基质的蛋白酶,还有研究表明晶体同样促进 TNF- α 的产生,提示含钙晶体是 OA 病理改变的一个重要标志,晶体可能参与 OA 的发病和进展。

综上所述,含钙晶体与 OA 之间的因果关系仍是值得关注的课题。目前,常用“扩增回路”假说来解释晶体性关节炎与 OA 之间的复杂关系,暗示含钙晶体通过 OA 伴随的组织病变而促进沉积;一旦晶体沉积形成,则会通过炎症和机械作用加剧关节的破坏。

(二) 与其他疾病的相关性

1. 痛风很少见于类风湿关节炎(RA)、系统性红斑狼疮(SLE)患者。总体而言,痛风与 RA 之间存在很强的负相关性,可归因于 RA 患者滑液内影响结晶形成及吞噬反应的蛋白成分的改变;类风湿因子(RF)可能抑制吞噬细胞与连接晶体的 IgG Fc 段的相互反应;活动性 RA 的关节温度升高,不利于 MSUM 结晶析出;RA 滑液中补体水平降低可减弱痛风的临床反应;RA 治疗过程中长期应用非甾体消炎药(NSAID)等药物可以掩盖痛风的临床表现等。在痛风与 RA 偶然共存的个案报道中,痛风性关节炎大多先于 RA 发生,可能的解释是痛风(包括高尿酸血症)的 MSUM 晶体抑制单核细胞活性和 RF 的产生。

尽管 CPPD 沉积病常与 OA 伴随发生,但通过放射学和滑液分析对照发现 CPPD 沉积病同样与 RA 呈强的负相关。在 OA 患者滑液中 PPi 水平是升高的,而在 RA 却降低,分析其原因认为与痛风一样,RA 关节组织的晶体促进因素和(或)抑制因素发生了改变,从而影响晶体的成核和生长。提示 RA 关节局部存在着非特异的晶体抑制物,或缺乏促进物。对于 CPPD 沉积病中的 B 型,即假性类风湿关节炎型,应与 RA 认真进行鉴别。

2. 某些结缔组织病也可伴有 BCP 晶体沉积,尤其是硬皮病和皮炎。在硬皮病患者晶体沉积通常发生于皮下组织,如局限性系统性硬化的亚型 CREST(皮下钙化、雷诺现象、食管功能障碍、指端硬化、毛细血管扩张)综合征。但也有一些患者存在广泛的皮下钙化,而缺乏硬皮病的其他系统表现,称为钙化性皮炎。儿童皮炎可以出现大面积的片状筋膜钙化。

3. 肾功能不全是促进 MSUM、CPPD、BCP、草酸钙等晶体沉积的继发原因之一。然而,终末期肾病的患者尽管都有严重的高尿酸血症,却很少发生急性痛风,即使发作也不典型,严重程度较轻,发生频度较低。对慢性肾功能不全患者皮下注射 MSUM 晶体,其炎症反应低下。体外试验证明:肾衰竭患者的单核细胞在尿酸盐晶体刺激下,只产生低水平的 IL-1、IL-6、TNF。肾衰竭患者,特别是在进行透析治疗时,关节和关节周围组织会出现 BCP 晶体沉积,而累及关节的草酸盐晶体沉积病仅见于严重的肾功能不全患者。

七、晶体性关节炎的归属

晶体相关性关节病应归属于风湿病专业、内分泌及代谢病专业,并与许多学科许多专业有关。

1. 风湿性疾病(rheumatic diseases) 风湿性疾病是泛指各种病因影响骨、关节及其周