

## 临床研究

DOI:10.13406/j.cnki.cyx.003447

## 住院急性痛风患者发热的危险因素分析

黄艳,袁放

(浙江医院/浙江大学医学院附属浙江医院风湿免疫科,杭州 310013)

**【摘要】目的:**探讨住院急性痛风患者发热的危险因素。**方法:**对符合纳入标准的 185 例住院急性痛风患者资料进行回顾性分析,根据体温分为中高热组( $n=25$ )、低热组( $n=25$ )和无发热组( $n=135$ 例)。比较 3 组临床资料、炎症指标及用药的资料差异。再根据有无膝关节疼痛分为膝关节疼痛组( $n=69$ )和无膝关节疼痛组( $n=116$ )比较 2 组炎症指标及穿刺治疗差异。采用二元 logistic 回归分析住院痛风发热的危险因素。**结果:**3 组在白细胞计数( $9.2 \pm 2.3$  vs.  $8.6 \pm 3.3$  vs.  $7.7 \pm 2.5$ ,  $P=0.022$ )、中性粒细胞百分比( $77.7 \pm 4.0$  vs.  $70.5 \pm 10.6$  vs.  $67.7 \pm 12.1$ ,  $P=0.001$ )、疼痛 VAS 评分[3(3.0, 4.0) vs. 2(2.0, 3.0) vs. 2(1.5, 3.0),  $P=0.001$ ]、C 反应蛋白(c-reactive protein, CRP)[102(49, 137) vs. 36(22, 83) vs. 15(5, 53),  $P=0.001$ ]及血沉(erythrocyte sedimentation rate, ESR)[50(41, 66) vs. 28(16, 45) vs. 27(14, 46),  $P=0.001$ ]水平比较差异均有统计学意义,其中高热组在白细胞计数、中性粒细胞百分比比无发热组高( $P=0.012$ ,  $P=0.001$ );中高热组在疼痛 VAS 评分、CRP、ESR 比无发热组及低热组高( $P=0.001$ ,  $P=0.001$ ,  $P=0.014$ ,  $P=0.033$ ,  $P=0.011$ )。低热组使用非甾体抗炎药的比例高于无发热组(92% vs 68.1%,  $P=0.015$ )及中高热组(92% vs. 60.0%,  $P=0.008$ )。3 组在膝关节疼痛(56.0% vs. 48.0% vs. 31.9%,  $P=0.036$ )、第一足趾关节疼痛(6.0% vs. 0.0% vs. 25.9%,  $P=0.007$ )、上肢关节疼痛(40.0% vs. 16.0% vs. 17.8%,  $P=0.034$ )及多关节受累(56.0% vs. 24.0% vs. 25.9%,  $P=0.008$ )的比例比较差异均有统计学意义。有膝关节疼痛者 ESR[43(21, 56) vs. 25(14, 41),  $P=0.001$ ]、CRP[45(11, 115) vs. 17(5, 49),  $P=0.001$ ]和关节腔局部治疗的比例(58.0% vs. 6.9%,  $P=0.001$ )较无膝关节受累组高。logistic 回归分析发现白细胞( $OR=1.171$ , 95%CI=1.037~1.323,  $P=0.011$ )、中性粒细胞百分比( $OR=1.053$ , 95%CI=1.020~1.087,  $P=0.002$ )、CRP( $OR=1.015$ , 95%CI=1.008~1.021,  $P=0.001$ )、血沉( $OR=1.023$ , 95%CI=1.008~1.039,  $P=0.003$ )、疼痛 VAS 评分( $OR=1.674$ , 95%CI=1.228~2.282,  $P=0.001$ )、膝关节疼痛( $OR=2.428$ , 95%CI=1.252~4.709,  $P=0.009$ )为住院痛风发热的危险因素;第一足趾关节疼痛( $OR=0.233$ , 95%CI=0.068~0.804,  $P=0.021$ )为住院痛风发热的保护因素。其中 CRP 水平升高( $OR=1.011$ , 95%CI=1.005~1.018,  $P=0.001$ )和疼痛 VAS 评分的升高( $OR=1.446$ , 95%CI=1.035~2.019,  $P=0.031$ )为住院痛风发热的独立危险因素。**结论:**住院急性痛风患者出现发热的比例为 27%(50/185),发热患者有更高的炎症水平及疼痛评分,出现膝关节疼痛和多关节受累疼痛的比例更高,第一足趾关节疼痛的比例更低,需要更强的抗炎止痛治疗;尤其是 CRP 水平高,疼痛 VAS 评分高为住院痛风发热的独立危险因素。

**【关键词】**急性痛风性关节炎;膝关节;发热;炎症反应;危险因素**【中图分类号】**R473.5**【文献标志码】**A**【收稿日期】**2023-11-01

## Analysis of risk factors of fever in hospitalized patients with acute gout

Huang Yan, Yuan Fang

(Zhejiang Hospital, Zhejiang Hospital, Zhejiang University School of Medicine Department of Rheumatology and Clinical Immunology Zhejiang Hospital)

**【Abstract】Objective:** To investigate the risk factors of fever in hospitalized patients with acute gout. **Methods:** The data of 185 hospitalized patients with acute gout meeting the inclusion criteria were retrospectively analyzed and divided into moderate and high fever group( $n=25$ ), low fever group( $n=25$ ) and no fever group( $n=135$ ) according to body temperature. The clinical data, inflammatory indicators and medication data were compared. Then the two groups were divided into knee pain group( $n=69$ ) and pain free group( $n=116$ ) according to the presence or absence of knee pain. The risk factors of hospitalized gout fever were analyzed by binary Logistic regression.

**Results:** The white blood cell count in 3 groups was ( $9.2 \pm 2.3$  vs.  $8.6 \pm 3.3$  vs.  $7.7 \pm 2.5$ ,  $P=0.022$ ), neutrophil percentage ( $77.7 \pm 4.0$  vs.  $70.5 \pm 10.6$  vs.  $67.7 \pm 12.1$ ,  $P=0.001$ ), pain VAS score [3(3.0, 4.0) vs. 2(2.0, 3.0) vs. 2(1.5, 3.0),  $P=0.001$ ], c-reactive protein (102(49, 137) vs. 36(22, 83) vs. 15(5, 53),  $P=0.001$ ) and ESR levels 50(41, 66) vs. 28(16, 45) vs. 27(14, 46),  $P=0.001$ ] were statistically significant. The white blood cell count and neutrophil

作者介绍:黄艳, Email: huangyanfee@126.com,

研究方向:风湿病临床研究。

通信作者:袁放, Email: yuanfanny@126.com。

优先出版: <https://link.cnki.net/urlid/50.1046.r.20240328.1007.014>

(2024-04-01)

percentage in the high fever group were higher than those in the no-fever group ( $P=0.012$ ,  $P=0.001$ ). The pain VAS score, CRP and ESR in moderate and high fever group were higher than those in no fever group and low fever group ( $P=0.001$ ,  $P=0.001$ ,  $P=0.001$  and  $P=0.014$ ,  $P=0.033$ ,  $P=0.011$ ). The proportion of NSAIDs used in low-fever group was higher than that in no-fever group (92% vs. 68.1%,  $P=0.015$ ) and medium-high fever group (92% vs. 60.0%,  $P=0.008$ ). In the three groups, knee pain (56.0% vs 48.0% vs. 31.9%,  $P=0.036$ ), first toe joint pain (6.0% vs. 0.0% vs. 25.9%,  $P=0.007$ ), upper limb joint pain (40.0% vs. 16.0% vs. 17.8%,  $P=0.034$ ) and multiple joint involvement (56.0% vs. 24.0% vs. 25.9%,  $P=0.008$ ) were statistically significant. Proportion of ESR [43 (21, 56) vs. 25 (14, 41),  $P=0.001$ ], CRP [45 (11, 115) vs. 17 (5, 49),  $P=0.001$ ] and local treatment of joint cavity in patients with knee pain [ (58.0% vs. 6.9%),  $P=0.001$ ] were higher than those without knee joint involvement. Logistic regression analysis showed that leukocytes ( $OR=1.171$ , 95%CI=1.037–1.323,  $P=0.011$ ), neutrophil percentage ( $OR=1.053$ , 95%CI=1.020–1.087,  $P=0.002$ ), CRP ( $OR=1.015$ , 95%CI=1.008–1.021,  $P=0.001$ ), ESR ( $OR=1.023$ , 95%CI=1.008–1.039,  $P=0.003$ ), pain VAS score ( $OR=1.674$ , 95%CI=1.228–2.282,  $P=0.001$ ), knee pain (2.428, 95%CI=1.252–4.709,  $P=0.009$ ) was a risk factor for hospitalized gout fever. First toe joint pain ( $OR=0.233$ , 95%CI=0.068–0.804,  $P=0.021$ ) was a protective factor for hospitalized gout fever. The increase of CRP level ( $OR=1.011$ , 95%CI=1.005–1.018,  $P=0.001$ ) and pain VAS score ( $OR=1.446$ , 95%CI=1.035–2.019,  $P=0.031$ ) were independent risk factors for hospitalized gout fever. **Conclusion:** The proportion of hospitalized acute gout patients with fever was 27% (50/185), and patients with fever had higher inflammation levels and pain scores, a higher proportion of knee pain and multi-joint pain, and lower rates of first toe joint pain, which required stronger anti-inflammatory and analgesic therapy. In particular, high CRP level and high pain VAS score were independent risk factors for hospitalized gout fever.

**[Key words]** acute gouty arthritis; knee joint; fever; inflammatory response; risk factor

痛风属于代谢性风湿病,在不同种族患病率为 0.03%~15.3%<sup>[1]</sup>。痛风性关节炎(gout arthritis, GA)是由尿酸盐沉积在滑膜、骨质、关节囊、软骨以及组织中所致的炎症性关节类疾病。可有关节肿胀、疼痛,局部皮温升高,功能障碍等表现,也可伴发热<sup>[2-3]</sup>,部分多为低热<sup>[3]</sup>,也有高热的报道<sup>[4]</sup>。针对住院急性痛患者出现发热症状时,其临床表现与感染性发热相似,有时不易区分。而对急性痛风性关节炎出现发热的临床特点及危险因素报道较少。本研究通过对有发热住院痛患者与同期就诊无发热患者的资料进行比较,以探讨痛患者发热的临床特点及危险因素,进而为临床诊疗提供参考依据。

## 1 资料与方法

### 1.1 研究对象

选取 2019 年 5 月至 2020 年 12 月在浙江医院住院的患者,其中符合痛风纳入标准的 185 例。纳入标准:①年龄 $\geq 18$ 岁;②符合 2015 年 ACR/EULAR 痛风分类诊断标准<sup>[5]</sup>;③关节疼痛的 VAS 评分 $\geq 1$ 分;④发热组指体温大于等于 37.3℃。所有入组患者无感染相关的体征,无感染的病原学及影像学证据,不经抗生素治疗,仅使用足量非甾体抗炎药或激素治疗 24 h 内体温可降至正常或病情逐渐缓解。排除标准:①诊断不符合者;②年龄 $< 18$ 岁;③继发性痛风;④合并肺部感染、胃肠道感染、泌尿系感染或皮肤、软组织感染等感染性疾病;

病;⑤合并强直性脊柱炎、类风湿关节炎、系统性红斑狼疮等风湿免疫疾病;⑥合并甲状腺功能亢进疾病;⑦使用抗生素治疗者。本研究已经过浙江医院伦理委员会批准(2021 临审第 112K 号)。

### 1.2 研究方法

收集患者体温、性别、年龄、病程、疼痛 VAS 评分、关节发作部位与个数。痛风病程是指患者首次出现痛风症状至本次就诊的时间。3 个及以上的关节发作疼痛定义为多关节受累。记录发热患者降钙素原数值,入组患者的尿酸(uric acid, UA)、白细胞计数、中性粒细胞百分比、血沉(erythrocyte sedimentation rate, ESR)、C 反应蛋白(c-reactive protein, CRP)水平及用药情况。依据体温分为无发热组( $n=135$ )、低热组( $n=25$ )和中高热组( $n=25$ )。根据有无膝关节疼痛分为膝关节疼痛组( $n=69$ )和无膝关节疼痛组( $n=116$ )。

### 1.3 统计学方法

应用 SPSS 22.0 软件进行统计学分析。符合正态分布的计量资料以均数 $\pm$ 标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示,2 组间比较采用  $t$  检验,多组比较采用单因素方差分析,两两比较采用多重比较 LSD 方法;非正态分布的计量资料用中位数(四分位间距)即  $[M_d(P_{25}, P_{75})]$ 表示,2 组间比较采用 Mann-Whitney  $U$  秩和检验,多组间比较采用 Kruskal-Wallis  $H$  检验,两两比较采用 Bonferroni 校正方法。分类变量用百分数(%)表示,比较采用卡方 $\chi^2$ 检验,两两比较采用 Bonferroni 校正方法。进行 logistic 回归分析以确定住院痛患者发热的影响因素,首先进行了单因素分析,接下来,将尿酸及带有的  $P \leq 0.1$  的变量值输入到多因素 logistic 逐步回归分析中。检验水准  $\alpha=0.05$ 。

## 2 结 果

### 2.1 一般资料

收集住院急性痛风性关节炎患者 196 例,排除资料不齐全及不符合纳入标准的 11 例,总共有 185 例患者符合纳入标准,男性占比 93.5% (173/185),平均年龄 56 (37,69) 岁,病程 6 (3,10) 年。其中有 27.0% (50/185) 患者有发热症状,温度在 37.3 ℃~38 ℃ 为低热,38.1 ℃~39 ℃ 为中度发热,>39.1 ℃ 为高热,其中以低热占比最高为 50% (25/50),高热占比最低为 4% (2/50)。发热患者降钙素原数值在正常参考范围内 (均<0.5 ng/mL)。

3 组在年龄比较当中有差异 ( $H=7.025, P=0.030$ ); 在性别、痛风病程、尿酸水平比较差异无统计学意义 ( $P=0.063, P=0.545, P=0.915$ ); 合并高血压、糖尿病、肥胖/超重、泌尿系结石、脂肪肝的比率差异无统计学意义 ( $P=0.593, P=0.532, P=0.552, P=0.375, P=0.469$ )。见表 1。

### 2.2 炎症指标及用药

炎症指标:无发热组、低热组、中高热组在白细胞计数上比较差异有统计学意义 ( $F=3.915, P=0.022$ )。两两比较可得:中高热组的白细胞计数比无发热组高 ( $P=0.012$ ),低热组与中高热组、低热组与无发热组相比较差异无统计学意义

( $P=0.454, P=0.120$ )。3 组中性粒细胞百分比比较差异有统计学意义 ( $F=7.981, P=0.001$ )。两两比较可得:中高热组的中性粒细胞百分比比无发热组及低热组高 ( $P=0.001, P=0.028$ ),低热组相比无发热组差异无统计学意义 ( $P=0.279$ )。3 组在疼痛 VAS 评分比较差异有统计学意义 ( $H=19.161, P=0.001$ ),进一步两两比较可得:中高热组的疼痛 VAS 评分比无发热组及低热组高 ( $P=0.001, P=0.014$ ),低热组与无发热组比较,差异无统计学意义 ( $P=1.000$ )。3 组在 CRP 比较差异有统计学意义 ( $H=34.360, P=0.001$ ),两两比较显示中高热组的 CRP 比无发热组及低热组高 ( $P=0.001, P=0.033$ ),低热组与无发热组比较,差异无统计学意义 ( $P=0.055$ )。3 组在 ESR 比较差异有统计学意义 ( $H=17.531, P=0.001$ ),两两比较显示中高热组的 ESR 比无发热组及低热组高 ( $P=0.001, P=0.011$ ),低热组与无发热组比较,差异无统计学意义 ( $P=1.000$ )。见表 2。

用药情况:3 组使用非甾体抗炎药的比例比较有统计学差异 (60.0% vs. 92.0% vs. 68.1%,  $P=0.027$ )。两两比较结果显示低热组使用非甾体抗炎药的比例高于无发热组 (92% vs. 68.1%,  $P=0.015$ ) 及中高热组 (92% vs. 60.0%,  $P=0.008$ ); 使用秋水仙碱、口服激素及倍他米松针及非甾体类抗炎药联合倍他米松针的比例,3 组比较,差异无统计学意义 ( $P=0.172, P=0.384, P=0.072, P=0.221$ )。见表 3。

表 1 不同发热程度组的一般资料 [ $M_d(P_{25}, P_{75}); n, \%, \bar{x} \pm s$ ]

组别	年龄(岁)	性别(男/女)	痛风病程(年)	2型糖尿病	高血压	肥胖/超重	脂肪肝	泌尿系结石	尿酸( $\mu\text{mol/L}$ )
无发热组( $n=135$ )	54(37,66)	127/8	6(4,8)	18(13.3)	60(44.1)	46(34.1)	76(56.3)	56(41.5)	485.9 $\pm$ 144.3
低热组( $n=25$ )	37(30,64)	25/0	5(4,7)	5(20.0)	10(40.0)	6(24.0)	17(68.0)	12(48.0)	498.5 $\pm$ 119.8
中高热组( $n=25$ )	66(55,78)	21/4	7(5,12)	5(20.0)	15(60.0)	7(28.0)	13(52.0)	14(56.0)	484.2 $\pm$ 155.5
$H/\chi^2/F$ 值	7.025	5.534	1.214	1.263	2.796	1.187	1.512	1.960	0.089
$P$ 值	0.030	0.063	0.545	0.532	0.593	0.552	0.469	0.375	0.915

表 2 3 组痛风患者的炎症指标比较 [ $\bar{x} \pm s; M_d(P_{25}, P_{75})$ ]

组别	白细胞数 $10^9$ 个/L	中性粒细胞百分比 (%)	疼痛 VAS 评分	CRP (mg/L)	ESR (mm/h)
无发热组( $n=135$ )	7.7 $\pm$ 2.5	67.7 $\pm$ 12.1	2 (1.5, 3.0)	15 (5, 53)	27 (14, 46)
低热组( $n=25$ )	8.6 $\pm$ 3.3	70.5 $\pm$ 10.6 <sup>a</sup>	2 (2.0, 3.0)	36 (22, 83)	28 (16, 45)
中高热组( $n=25$ )	9.2 $\pm$ 2.3 <sup>a</sup>	77.7 $\pm$ 4.0 <sup>a</sup>	3 (3.0, 4.0) <sup>ab</sup>	102 (49, 137) <sup>ab</sup>	50 (41, 66) <sup>ab</sup>
$F/H$ 值	3.915	7.981	19.161	34.360	17.531
$P$ 值	0.022	0.001	0.001	0.001	0.001

注:a,与无发热组比较, $P<0.05$ ;b,与低热组比较, $P<0.05$

表 3 3 组痛风患者用药比较 ( $n, \%$ )

组别	非甾体类抗炎药	口服激素	秋水仙碱片	倍他米松针	非甾体类抗炎药联合倍他米松针
无发热组( $n=135$ )	92 (68.1)	14 (10.4)	51 (37.8)	71 (52.6)	47 (34.8)
低热组( $n=25$ )	23 (92.0) <sup>a</sup>	2 (8.0)	6 (24.0)	16 (64.0)	13 (52.0)
中高热组( $n=25$ )	15 (60.0) <sup>b</sup>	6 (24.0)	10 (40.0)	19 (76.0)	11 (44.0)
$\chi^2$ 值	7.204	3.521	1.913	5.254	3.020
$P$ 值	0.027	0.172	0.384	0.072	0.221

注:a,与无发热组比较, $P<0.05$ ;b,与低热组比较, $P<0.05$

表 4 3 组痛风患者关节发作部位比较(n, %)

组别	膝关节	踝关节	第一足趾关节	足跗关节	上肢关节	多关节
无发热组(n=135)	43(31.9)	17(12.6)	35(25.9)	9(6.6)	24(17.8)	35(25.9)
低热组(n=25)	12(48.0)	3(6.0)	0(0.0) <sup>a</sup>	1(4.0)	4(16.0)	6(24.0)
中高热组(n=25)	14(56.0)	0(0.0)	3(6.0)	1(4.0)	10(40.0) <sup>a</sup>	14(56.0) <sup>a</sup>
$\chi^2$ 值	6.676	6.181	9.979	0.501	6.747	9.586
P 值	0.036	0.173	0.007	0.778	0.034	0.008

注:a, 与无发热组比较,  $P < 0.05$

表 5 有无膝关节疼痛的炎症指标及穿刺治疗比较( $\bar{x} \pm s$ ; n, %)

组别	白细胞数( $10^9$ 个/L)	中性粒细胞百分比(%)	疼痛评分	CRP(mg/L)	ESR(mm/h)	关节腔局部治疗
膝关节疼痛组(n=69)	8.2 $\pm$ 2.5	71.1 $\pm$ 11.0	3(2, 3)	45(11, 115)	43(21, 56)	40(58.0)
无膝关节疼痛组(n=116)	7.8 $\pm$ 2.8	68.5 $\pm$ 12.3	2(2, 3)	17(5, 49)	25(14, 41)	8(6.9)
$\chi^2/t/Z$ 值	0.889	1.566	-1.668	-3.588	-3.641	66.133
P 值	0.375	0.119	0.095	0.001	0.001	0.001

### 2.3 发作关节的比较

无发热组、低热组、中高热组在膝关节疼痛(56.0% vs 48.0% vs. 31.9%,  $P=0.036$ )、第一足趾关节疼痛(6.0% vs 0.0% vs. 25.9%,  $P=0.007$ )、上肢关节疼痛(40.0% vs. 16.0% vs. 17.8%,  $P=0.034$ )及多关节疼痛(56.0% vs. 24.0% vs. 25.9%,  $P=0.008$ )的比例比较差异有统计学意义。进一步两两比较显示:无发热组第一足趾关节疼痛的比例较低热组高(25.9% vs. 0.0%,  $P=0.023$ );中高热组上肢关节疼痛的比例较无发热组高(40.0% vs. 17.8%,  $P=0.013$ );中高热组多关节受累的比例较低热组高(56.0% vs. 24.0%,  $P=0.003$ );3组在踝关节及足跗关节发作比较差异无统计学意义( $P=0.173$ ,  $P=0.778$ )。见表4。其中膝关节、踝关节、第一足趾关节均是单关节的疼痛。

在不同关节疼痛中,尤其是单膝关节疼痛的患者,关节腔局部穿刺抽液治疗是一种治疗方法,由此展开对有无膝关节疼痛的患者进行2组炎症指标及穿刺比例比较,结果如下:有膝关节受累疼痛者ESR[43(21, 56) vs. 25(14, 41)],  $P=0.001$ 、CRP[45(11, 115) vs. 17(5, 49)],  $P=0.001$ 及关节腔局部治疗的比例(58.0% vs. 6.9%,  $P=0.001$ )较无膝关节受累组高;白细胞、中性粒细胞百分比及疼痛VAS评分2组比较差异无统计学意义( $P=0.375$ ,  $P=0.119$ ,  $P=0.095$ )。见表5。

### 2.4 logistic 回归分析

单因素分析显示白细胞( $OR=1.171$ , 95%CI=1.037~1.323,  $P=0.011$ )、中性粒细胞百分比( $OR=1.053$ , 95%CI=1.020~1.087,  $P=0.002$ )、CRP( $OR=1.015$ , 95%CI=1.008~1.021,  $P=0.001$ )、血沉( $OR=1.023$ , 95%CI=1.008~1.039,  $P=0.003$ )、疼痛VAS评分( $OR=1.674$ , 95%CI=1.228~2.282,  $P=0.001$ )和膝关节疼痛( $OR=2.428$ , 95%CI=1.252~4.709,  $P=0.009$ )为住院痛风发热的危险因素;第一足趾关节疼痛( $OR=0.233$ , 95%CI=0.068~0.804,  $P=0.021$ )为住院痛风发热的保护因素。以是否有发热为因变量(赋值:是=1, 否=0),将单因素分析

结果(表6)中尿酸及 $P \leq 0.1$ 的变量值:白细胞计数(赋值:实测值)、中性粒细胞百分比(赋值:实测值)、CRP(赋值:实测值)、ESR(赋值:实测值)、疼痛VAS评分(赋值:实测值)、尿酸(赋值:实测值)、有无膝关节疼痛(赋值:有=1, 否=0)、多关节受累(赋值:有=1, 否=0)、第一足趾疼痛(赋值:有=1, 否=0)为自变量纳入多因素logistic回归分析,其中CRP水平升高( $OR=1.011$ , 95%CI=1.005~1.018,  $P=0.001$ )和疼痛VAS评分的升高( $OR=1.446$ , 95%CI=1.035~2.019,  $P=0.031$ )为发热的独立危险因素。见表7。

表 6 住院痛风患者发热的单因素回归分析

自变量	OR 值	95%CI	P 值
白细胞	1.171	1.037~1.323	0.011
中性粒细胞	1.053	1.020~1.087	0.002
疼痛评分	1.674	1.228~2.282	0.001
CRP	1.015	1.008~1.021	0.001
ESR	1.023	1.008~1.039	0.003
UA	1.000	0.998~1.003	0.818
膝关节	2.428	1.252~4.709	0.009
第一足趾	0.233	0.068~0.804	0.021
多关节	1.905	0.961~3.776	0.065

表 7 住院痛风患者发热的多因素逐步回归分析

自变量	B 值	标准 误差	瓦尔德	P 值	OR 值	95%CI	
						下限	上限
CRP	0.011	0.003	10.619	0.001	1.011	1.005	1.018
疼痛评分	0.369	0.170	4.681	0.031	1.446	1.035	2.019

## 3 讨 论

痛风在世界范围内呈上升趋势<sup>[6]</sup>。目前已成为仅次于糖尿病的第二大疾病<sup>[7]</sup>。急性痛风性关节炎



表现为关节和组织中尿酸盐晶体(monosodium urate, MSU)沉积的炎症反应。发作时患者会出现剧烈疼痛,被称为“痛中之王”<sup>[8]</sup>,少数伴有发热和白细胞升高<sup>[3]</sup>,也有持续性发热的痛风报道<sup>[9]</sup>。痛风伴有发热时和感染性疾病不易区分,一旦患者出现了发热,部分到发热门诊就诊。所以本研究旨在分析急性痛风性关节炎引起发热的临床特点及危险因素,为临床诊疗提供参考依据。

本研究发现,急性痛风性关节炎出现发热以中低热为主,高热不常见。有研究称降钙素原(Procalcitonin, PCT)在诊断细菌感染方面非常准确,似乎是区分败血性关节炎和非败血性关节炎的高度敏感和特异性标志物,本研究的发热患者均已排除合并感染及使用抗生素者,显示痛风发热患者PCT在正常参考范围内。但也有资料显示慢性痛风细菌感染组患者的血清PCT水平并不明显高于非细菌感染组患者的血清PCT水平,说明PCT对痛风伴发热的细菌鉴别还需要进一步评估其作用<sup>[10]</sup>。

痛风炎症的核心是MSU晶体激活白细胞,产生多种细胞因子如:白细胞介素-1 $\beta$ (interleukin- $\beta$ , IL-1 $\beta$ )发挥作用引起<sup>[11]</sup>痛风急性发作,导致剧烈疼痛和发热。本研究显示痛风发热组WBC、中性粒细胞百分比、ESR、CRP水平及疼痛VAS评分明显高于无发热组,且随热度升高有增加趋势,由此结果表明急性痛风性关节炎患者出现发热时有更强烈的炎症反应和更高的疼痛等级,发热程度越高,炎症反应越强。

急性痛风发作的治疗药物有秋水仙碱、非甾体类抗炎药或糖皮质激素<sup>[12]</sup>,糖皮质激素在秋水仙碱、非甾体类抗炎药治疗效果不佳或存在禁忌时选用。关节内注射类固醇更常用于单关节疼痛的痛风患者。复方倍他米松针是一个缓慢吸收并持续起效的皮质类固醇激素,使用后数小时方能起效,注射1~2 d后达血药浓度高峰,其免疫调节作用强而持久,至少可维持1周时间。本研究显示,发热组使用倍他米松针剂的比例要高于无发热组( $\chi^2=4.519$ ,  $P=0.034$ ),表明痛风患者发热时需要使用更强的抗炎镇痛治疗。或许急性痛风性关节炎伴有发热症状可以作为难治性痛风的预测指标之一。

痛风是世界上最常见的炎症性关节炎之一,多发于下肢,如足背、足跟、踝、膝关节、指、肘、腕关节也可受累<sup>[13]</sup>。本研究显示痛风发热组累及膝关节的

占比为52%(26/50),CRP作为全身炎症反应应答产物,本文痛风发生膝关节疼痛时表现为CRP、ESR明显高于无膝关节疼痛者,说明痛风膝关节疼痛相比其他关节疼痛发作时炎症反应更强。原因可能是急性痛风性膝关节炎发作时起病急,疼痛剧烈,中性粒细胞和单核细胞进入关节和滑膜<sup>[14]</sup>,滑膜细胞受到MSU晶体的刺激,释放各种细胞因子,促进了急性全身炎症反应<sup>[15]</sup>。膝关节作为人体大关节之一,或许较手指等小关节能释放更多的IL-1、IL-6、肿瘤坏死因子- $\alpha$ (tumor necrosis factor- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ )等,驱动后导致强烈的炎症级联反应,可导致机体发热<sup>[16]</sup>。膝关节痛风性关节炎,尿酸盐长期浓度过高形成的尿酸盐晶体沉积在膝关节面,导致关节面肉芽增生,使关节腔内结构出现损伤,刺激滑膜充血、增生致炎症小体激活,引起膝关节腔内滑膜的无菌性炎症,严重者损害关节内结构及继发性骨关节炎<sup>[17-18]</sup>,尤其老年痛风发作以膝关节常见,多数老年患者关节存在骨质增生、软骨劳损,尿酸盐更易沉积。急性膝关节痛风性关节炎伴有发热时血象及炎症指标明显升高,关节滑液检查可显示白细胞数量明显增多,临床上容易误诊为化脓性关节炎、感染性关节炎等,进而使用抗生素治疗,不但对病情缓解无效还可能会加剧病情,延迟缓解<sup>[19]</sup>。本研究已排除使用抗生素的痛风患者,本文部分膝关节肿胀明显者采用膝关节局部穿刺抽液治疗,占比有58%(40/69),其中穿刺积液里发现尿酸盐结晶的阳性率为65.4%(17/26),局部注射倍他米松针效果明显。如果老年痛风发生单膝关节疼痛时若没有明显的化脓性关节炎危险因素(即没有外伤或其他感染史),可能更可取的是使用非甾体类抗炎药或局部穿刺治疗,并密切观察,及时复查白细胞及CRP等,若其有明显下降则更证实发热是急性痛风所致,可以减少不必要的抗生素使用。老年患者合并症较多,平素用药种类繁多,要是能及时明确发热原因,针对性地治疗,可减轻老年患者的用药负担。

随着病程进展的慢性痛风,反复发作的患者受累关节会逐渐增多<sup>[13]</sup>,关节反复发作可能会诱发发热等全身炎症反应综合征。本研究中痛风发热组多关节受累占比为40%(20/50),有研究发现痛风关节受累数量越多,炎症反应越强,可能会出现发热<sup>[11]</sup>。有报道慢性痛风急性发作伴有发热可能是非感染性全身炎症反应综合征,而没有相关感染的依

据。痛风是一种多因素自身炎症性疾病<sup>[16]</sup>,发热是许多自身炎症性疾病的一个突出特点<sup>[11]</sup>。本研究显示痛风多关节受累时容易出现发热,中高热组多关节受累高于无发热组,单因素分析结果显示,白细胞数、中性粒细胞百分比、CRP、ESR、疼痛评分高、膝关节疼痛是急性痛风性关节炎出现发热的危险因素。第一足趾疼痛不是危险因素,其中CRP升高及疼痛评分高为痛风发热的独立危险因素。

本研究存在的不足,样本数量有限,未统计急性痛风发作伴发热持续的时间及发生的节点,痛风急性期的持续时间等。

综上所述,急性痛风性关节炎出现发热者疼痛评分更高,炎症反应更剧烈,需要更强的抗炎止痛药物治疗,尤其是痛风性膝关节炎较其他单关节受累时炎症反应更剧烈。CRP水平升高及疼痛评分高是痛风发热的独立危险因素,在临床工作中多注意关注发热伴疼痛剧烈及膝关节受累的痛风。或对于不明原因发热,关节痛未找到感染证据的患者,经系统抗感染治疗效果不明显时,应仔细询问患者既往病史及详细查体,明确是否有痛风存在。在临床中仔细鉴别及处理急性痛风性关节炎引起的发热,减少抗生素的滥用,能获得更好的治疗满意度。

## 参 考 文 献

- [1] Association Chinese Society of Endocrinology Chinese Medical. Guideline for the diagnosis and management of hyperuricemia and gout in China(2019)[J]. Chin J Endocrinol Metab, 2020, 36(1): 1-13.
- [2] Chinese Medical Association Chinese Medical Journals Publishing House, Chinese Society of General Practice. Guideline for primary care of gout and hyperuricemia: practice version[J]. Chin J Gen Pract, 2020, 19(4): 293-303.
- [3] Dalbeth N, Gosling AL, Gaffo A, et al. Gout[J]. Lancet, 2021, 397(10287): 1843-1855.
- [4] Fedeli MM, Vecchi M, Rodoni Cassis P. A Patient with Complex Gout with an Autoinflammatory Syndrome and a Sternoclavicular Joint Arthritis as Presenting Symptoms[J]. Case Rep Rheumatol, 2020, 2020: 5026490.
- [5] Neogi T, Jansen TL, Dalbeth N, et al. 2015 Gout Classification Criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative[J]. Arthritis Rheumatol, 2015, 67(10): 2557-2568.
- [6] Ragab G, Elshahaly M, Bardin T. Gout: an old disease in new per-

spective - A review[J]. J Adv Res, 2017, 8(5): 495-511.

[7] Multidisciplinary Expert Task Force on Hyperuricemia and Related Diseases. Chinese multidisciplinary expert consensus on the diagnosis and treatment of hyperuricemia and related diseases[J]. Chin Med J, 2017, 130(20): 2473-2488.

[8] 田新平,曾小峰. 加强痛风的长期规范化管理改善痛风患者的长远预后[J]. 中华内科杂志, 2016, 55(11): 829-830.

Tian XP, Zeng XF. Strengthening the long-term standardized management of gout and improving the long-term prognosis of gout patients[J]. Chin J Intern Med, 2016, 55(11): 829-830.

[9] Kato M, Oishi Y, Inada M, et al. Advanced erosive gout as a cause of Fever of unknown origin[J]. Korean J Fam Med, 2015, 36(3): 146-149.

[10] Zhang J, Zhao C, Wu T, et al. Procalcitonin may not be a differential diagnostic marker for bacterial infection in febrile patients with chronic gouty arthritis[J]. J Int Med Res, 2018, 46(10): 4197-4206.

[11] Galozzi P, Bindoli S, Doria A, et al. Autoinflammatory features in gouty arthritis[J]. J Clin Med, 2021, 10(9): 1880.

[12] 朱小霞,徐东,曾学军,等. 痛风临床管理面面观[J]. 中华内科杂志, 2021, 60(3): 216-221.

Zhu XX, Xu D, Zeng XJ, et al. Expert review on the management of gout in China[J]. Chin J Intern Med, 2021, 60(3): 216-221.

[13] 徐东,朱小霞,曾学军,等. 痛风诊疗规范[J]. 中华内科杂志, 2020, 59(6): 421-426.

Xu D, Zhu XX, Zeng XJ, et al. Recommendations of diagnosis and treatment of gout in China[J]. Chin J Intern Med, 2020, 59(6): 421-426.

[14] Bodofsky S, Merriman TR, Thomas TJ, et al. Advances in our understanding of gout as an auto-inflammatory disease[J]. Semin Arthritis Rheum, 2020, 50(5): 1089-1100.

[15] Patil T, Soni A, Acharya S. A brief review on *in vivo* models for Gouty Arthritis[J]. Metabol Open, 2021, 11: 100100.

[16] Oliviero F, Bindoli S, Scanu A, et al. Autoinflammatory mechanisms in crystal-induced arthritis[J]. Front Med, 2020, 7: 166.

[17] 蔺攀,张延松,尚保军. 关节镜清术治疗膝关节痛风性关节炎的效果及对疼痛与膝关节功能的影响分析[J]. 包头医学院学报, 2020, 36(7): 44-46.

Lin P, Zhang YS, Shang BJ. Effect of arthroscopic debridement on gouty arthritis of knee joint and its influence on pain and knee joint function[J]. J Baotou Med Coll, 2020, 36(7): 44-46.

[18] 王昌,邢宗良,谢健,等. 痛风性膝关节炎关节镜治疗并文献复习[J]. 世界最新医学信息文摘, 2018, 18(93): 189.

Wang C, Xing ZL, Xie J, et al. Arthroscopic treatment of gouty knee arthritis and literature review[J]. World Latest Med Inf, 2018, 18(93): 189.

[19] 苏家春,俞永林. 痛风性关节炎误诊为化脓性膝关节炎的病例分析[J]. 复旦学报(医学版), 2008, 35(5): 771-774.

Su JC, Yu YL. Case analysis of the gouty arthritis misdiagnosed as suppurative arthritis of the knee[J]. Fudan Univ J Med Sci, 2008, 35(5): 771-774.

(责任编辑:李青颖)