

摘要

目的:

采用压力-应变环(PSL)技术无创、定量评估不同病情状态下高尿酸血症患者(HUA)左心室心肌做功改变,并探讨HUA患者左心室心肌受损状况与血清尿酸水平及炎症反应因子水平相关性。

方法:

选取自2021年3月至2022年5月在河南省人民医院风湿免疫科诊断为HUA的患者73例为病例组,男性58例,女性15例。依据2015年美国风湿病学会/欧洲抗风湿联盟痛风分类标准,根据其临床症状、影像学检查、实验室指标等进行评分,将HUA患者分为痛风组(评分 ≥ 8 分)34例,无症状HUA组39例,同期选择年龄、性别等一般资料相匹配的健康志愿者32例为对照组,排除继发性HUA(因恶性肿瘤或口服某些药物等所致),合并系统性红斑狼疮、类风湿性关节炎等自身免疫性疾病,痛风所导致肾功能异常,糖尿病、高血压、先天性心脏病、心脏瓣膜病、心肌病等心脏疾病及图像质量欠佳者。

1.一般临床资料及实验室指标的收集:测量并收集所有研究对象心率、肱动脉收缩压及舒张压、身高、体重并计算体质量指数(BMI),收集无症状HUA及痛风患者的病程、影像学资料、临床症状、血清尿酸水平(SUA)等。超声检查当日晨空腹抽血测被检者血清尿酸水平,并收集被检者总胆固醇、甘油三酯、低密度脂蛋白及C-反应蛋白(CRP)、肿瘤坏死因子 α (TNF- α)、红细胞沉降率(ESR)、白细胞介素1(IL-1)、白细胞介素6(IL-6)等炎症反应因子。

2.常规超声心动图参数采集:应用GE Vivid E95 超声诊断仪,配备M5S-D探头(1.4~4.6MHz)。患者取左侧位,连接心电图,待被检查者平静呼吸且心率平稳后,测量左心房内径(LAD)、左心室舒张末期内径(LVEDd)、左心室收缩末期内径(LVEDs)、室间隔厚度(IVSD)、左心室后壁厚度(LVPWD)、左心室射血分数(LVEF)。运用脉冲多普勒测量二尖瓣口舒张早期(E)及舒张晚期(A)血流峰值流速,运用组织多普勒测量左心室侧壁及室间隔处二尖瓣环舒张早期峰值速度,计算平均值 e' 、E/A、

E/e'。

3. 左心室心肌做功参数的采集：采集心尖四腔心、三腔心、两腔心切面 5 个心动周期的动态图像。采用Echo PAC 203 工作站对导入图像进行脱机分析，应用无创左心室 PSL分析得出左心室心肌整体纵向应变（GLS）和心肌整体做功指数（GWI）、整体有用功（GCW）、整体无用功（GWW）和整体做功效率（GWE）。

结果：

1. 三组间一般临床资料比较

与对照组相比，无症状 HUA 组及痛风组 SUA、CRP、IL-6 水平升高（均 $P < 0.05$ ）；痛风组 SUA、CRP、IL-6 水平高于无症状 HUA 组（均 $P < 0.05$ ）。三组间年龄、性别、心率、BMI、收缩压、舒张压、高脂血症比率、病程、部分炎症反应因子（TNF- α 、ESR、IL-1）差异无统计学意义（均 $P > 0.05$ ）。

2. 三组间常规超声心动图参数比较

与对照组相比，无症状 HUA 组 E/e' 升高（ $P < 0.05$ ），痛风组 LAD、E/e' 增大（均 $P < 0.05$ ）；痛风组 E/e' 高于无症状 HUA 组（ $P < 0.05$ ）。三组间 LVEDd、LVEDs、LVEF、IVSD、LVPWD、E/A 差异无统计学意义（均 $P > 0.05$ ）。

3. 三组间左心室心肌做功参数和 GLS 比较

与对照组比较，无症状 HUA 组 GWI、GCW、GLS 减低（均 $P < 0.05$ ），痛风组 GWI、GCW、GWE、GLS 减低（均 $P < 0.05$ ）。痛风组 GWI、GCW、GWE、GLS 低于无症状 HUA 组（均 $P < 0.05$ ）；三组间 GWW 差异无统计学意义（ $P > 0.05$ ）。

4. HUA 患者心肌做功参数及 E/e' 与 SUA、CRP、IL-6 相关性分析

HUA 患者 GWI、GCW、GWE 与 SUA 均呈负相关（ $r/r_s = -0.790$ 、 -0.730 、 -0.457 ，均 $P < 0.001$ ）、与炎症反应因子（CRP、IL-6）均呈负相关（ $r/r_s = -0.591$ 、 -0.529 、 -0.315 ，均 $P < 0.05$ ）、（ $r/r_s = -0.779$ 、 -0.730 、 -0.489 ，均 $P < 0.001$ ）。E/e' 与 SUA、CRP、IL-6 均呈正相关（ $r = 0.693$ 、 0.463 、 0.688 ，均 $P < 0.001$ ）。

结论:

1) HUA 患者在左心室射血分数尚正常情况下, 已经出现不同程度左心室收缩及舒张功能异常, 表现为不同程度 GWI、GCW、GWE 减低、E/e' 升高, 且左心室收缩及舒张功能障碍程度随着血清尿酸、炎症反应因子水平的升高逐步加重。

2) 压力-应变环技术 (PSL) 可以定量评估不同病情状态下 HUA 患者左心室心肌做功改变, 无症状 HUA 组 GWI、GCW 减低, 痛风组 GWI、GCW、GWE 减低, 为临床了解其心功能受损情况及进一步制定相应治疗方案提供量化依据。

关键词: 高尿酸血症, 心肌做功, 压力-应变环, 痛风, 心室功能, 左, 超声心动图描技术

目 录

摘 要.....	I
ABSTRACT.....	V
目 录.....	VIII
中英文缩略词对照表.....	X
引 言.....	1
1 资料与方法.....	3
1.1 研究对象.....	3
1.2 仪器.....	3
1.3 一般临床资料.....	3
1.4 图像采集与分析.....	4
1.5 统计学分析.....	4
2 结 果.....	7
2.1 三组间一般临床资料比较.....	7
2.2 三组间常规超声及舒张功能参数比较.....	7
2.3 三组间左心室心肌做功参数及 GLS 比较.....	9
2.4 HUA 患者心肌做功参数及 E/e' 与 SUA、CRP、IL-6 相关性分析.....	11
2.5 重复性检验.....	11
3 讨 论.....	13
3.1 HUA 患者心脏病变及其机制.....	14
3.1.1 HUA 患者血管动脉粥样硬化.....	14
3.1.2 HUA 患者心肌病变.....	14
3.1.3 HUA 患者瓣膜性痛风石形成.....	15
3.1.4 HUA 患者心律失常.....	15

3.2 HUA 患者一般临床资料的评价	16
3.3 HUA 患者左心室舒张功能的评价	16
3.4 LVEF 及 GLS 评价 HUA 患者左心室收缩功能	17
3.5 左心室 PSL 评价 HUA 患者左心室心肌做功改变	18
3.6 HUA 患者心肌做功参数及 E/e' 与 SUA、CRP、IL-6 相关性分析	19
3.7 本研究局限性	19
4 结 论	21
参考文献	23
综 述	27
超声心动图评估高尿酸血症患者左心室受累的研究进展	27
参考文献	35
致 谢	39
个人简历及攻读学位期间的研究成果	41

中英文缩略词对照表

英文缩写	英文全称	中文名称
BMI	body mass index	体质量指数
CMR	cardiac magnetic resonance	心脏磁共振
CRP	c-reactive protein	C-反应蛋白
ESR	erythrocyte sedimentation rate	红细胞沉降率
GCW	global constructive work	整体有用功
GLS	global longitudinal strain	整体纵向应变
GWE	global work efficiency	整体做功效率
GWI	global work index	整体做功指数
GWW	global wasted work	整体无用功
HUA	hyperuricemia	高尿酸血症
ICC	intra-class correlation coefficient	组内相关系数
IL-1	interleukin-1	白细胞介素 1
IL-6	interleukin-6	白细胞介素 6
IVSD	interventricular septum depth	室间隔厚度
LAD	left atrial anterior diameter	左心房内径
LVEDd	left ventricular end-diastolic diameter	左心室舒张末期内径
LVEF	left ventricular ejection fraction	左心室射血分数
LVEDs	left ventricular end-systolic diameter	左心室收缩末期内径
LVPWD	left ventricular posterior wall depth	左心室后壁厚度
PSL	pressure-strain loop	压力-应变环
STE	speckle tracking echocardiography	斑点追踪成像
SUA	serum uric acid	血清尿酸
TDI	tissue doppler imaging	组织多普勒显像
TNF- α	tumor necrosis factor- α	肿瘤坏死因子 α
TTE	transthoracic echocardiograph	常规经胸超声心动图
VFM	Vector flow mapping	血流向量成像技术

引言

高尿酸血症（hyperuricemia, HUA）是由于嘌呤代谢紊乱导致血清尿酸（serum uric acid, SUA）水平异常升高所引发的一种代谢性疾病。SUA是黄嘌呤氧化酶催化黄嘌呤、次黄嘌呤分解的产物。HUA与痛风的发生发展密切相关，SUA水平持续升高，超出细胞外液溶解程度，尿酸盐晶体析出，沉积在关节导致急性炎症反应，从而引发痛风。SUA浓度升高除引发痛风，还与心血管疾病、慢性肾脏疾病等多系统疾病的发生发展密切相关^[1,2]。

HUA的发病率随着国家经济水平的提高而显著上升，且发病年龄逐渐年轻化^[3]。在2009~2010年的全国调查中，中国成年人中HUA的总体患病率仅为8.4%，而2018~2019年中国成年人中HUA的总体患病率上升到14.0%。HUA在过去十年持续流行，表明HUA在中国普通人群中达到了预警水平，且有研究报道HUA已成为除糖尿病以外第二大代谢性疾病^[4]，也逐渐成为一个重要的需要迅速解决的全球公共卫生问题。HUA的发病主要危险因素包括饮食、运动、遗传、地区、民族等。

现有研究证实HUA和痛风石均与痛风患者死亡风险增加有关，且大多数归因于不良心血管事件。在早期人们仅仅关注到HUA对关节滑膜、肾脏的危害，而HUA对心血管疾病的不良影响常被忽视，但随着病情的发展及SUA水平的不断升高，患者发生不良心血管事件风险的概率增加。研究发现HUA与高血压、冠状动脉疾病、心力衰竭、心肌梗死、心房颤动等心血管事件密切相关^[5,6]。已有研究证实，SUA浓度升高是心血管疾病患者不良心血管事件发生率和死亡率的有力预测因子^[7]。相关研究表明，SUA水平升高与心血管疾病死亡率呈显著的正相关，且是心血管疾病死亡的独立危险因素^[8]。且有研究显示即使SUA水平仅轻度增高，并未达到HUA诊断标准者也可能存在一定程度的心肌功能受损^[9]。

目前HUA造成心血管损害的具体机制尚未完全阐明，国内外研究表明可能与炎症反应及氧化应激反应有关。首先已有研究证实SUA是一种被公认的氧化应激生物标志物^[10]，是由黄嘌呤氧化酶催化黄嘌呤和次黄嘌呤分解的产物。而氧化应激反应可致使血管内皮功能障碍、平滑肌细胞增殖，即SUA也被认为是内皮功能障碍的血清学指标^[11]；其

次氧化应激反应促进白细胞黏附、聚集，诱发机体炎症反应，而引起体内CRP、TNF- α 等其他炎症因子水平升高，SUA升高也是内皮细胞炎症的一种表现。研究证据表明高浓度的SUA可能反映了较高的黄嘌呤氧化酶活性及氧化应激。黄嘌呤氧化酶上调可以激活活性氧系统，活性氧系统的激活可以导致心肌坏死、纤维化和左心室重构^[12]。研究显示可能机制为SUA及黄嘌呤氧化酶上调，介导机体炎症和氧化应激反应导致内皮功能障碍，从而引起心肌细胞坏死纤维化，导致心脏收缩及舒张功能受损。而HUA患者早期心功能改变常因临床症状不明显被忽视，从而使不良心血管事件发生率上升，相关研究也表明通过在早期别嘌醇降尿酸治疗可以改善HUA患者心室结构和功能发生的不良影响^[13]，因此，早期、精确、定量评估HUA患者左心室收缩功能受损至关重要。

常规超声心动图参数，如左心室射血分数（left ventricular ejection fraction, LVEF）常无法在早期发现此类变化。斑点追踪成像技术（speckle tracking echocardiography, STE）获得左心室长轴整体纵向应变（global longitudinal strain, GLS）虽已经成为评价左心室收缩功能的一种可行的替代方法，是比LVEF更好的左心室功能量化指标，但这两种测量都依赖于后负荷^[14]，导致其诊断效能降低。既往研究表明侵入性压力-容积环面积可以准确评估心肌做功与耗氧量，但该检查为侵入性有创检查，使其临床广泛应用受限，后期Russell等证明了无创左心室PSL和侵入性压力-容积环面积之间有良好的 consistency^[15]，且Federica等研究验证左心室PSL与 18 氟-氟脱氧葡萄糖-正电子发射断层扫描获取的局部心肌葡萄糖代谢具有较强的相关性^[16]，验证无创左心室PSL是一种评估左心室局部与整体心肌做功与耗氧量精准的定量方法。本研究通过左心室PSL对不同病情程度HUA患者左心室整体心肌做功进行定量评估，旨在为临床了解其心功能受损情况提供量化依据。

1 资料与方法

1.1 研究对象

选取 2021 年 3 月至 2022 年 5 月在河南省人民医院风湿免疫科确诊为 HUA 的患者 73 例为病例组。将病例组按以下分组标准分为两组，无症状 HUA 组 39 例：男性 30 例，女性 9 例，年龄 20~49 (39.17±6.60) 岁，病程 2.5~6.7 (5.97±1.39) 年；痛风组 34 例：男性 28 例，女性 6 例，年龄 21~51 (39.50±6.42) 岁，病程 3.2~7.3 (6.54±1.52) 年。

纳入标准：年龄 18~65 岁；患者符合 HUA 诊断标准^[17]，在正常嘌呤饮食状态下，非同日两次空腹 SUA 水平，男性 >420 μmol/L，女性 >357 μmol/L；该研究痛风患者包括急性期、间歇期、慢性期痛风患者及部分降尿酸治疗控制欠佳者。

分组标准：根据 2015 年美国风湿病学会/欧洲抗风湿联盟痛风分类标准^[18]（该标准诊断痛风的敏感性：92%；特异性：89%），结合患者临床症状、实验室指标及影像学资料等进行评分。将评分≥8 分的 HUA 患者纳入痛风组（34 例），未发作痛风的 HUA 患者纳入无症状 HUA 组（39 例）。

排除标准：继发性 HUA（因恶性肿瘤或口服某些药物等所致）；合并系统性红斑狼疮、类风湿性关节炎等自身免疫性疾病；痛风所导致肾功能异常；糖尿病、高血压、先天性心脏病、心脏瓣膜病、心肌病等心脏病；图像质量欠佳者。

同期纳入年龄、性别等一般临床资料相匹配的健康志愿者（体格检查、心电图、超声心动图检查结果正常）为对照组（32 例），其中男性 27 例，女性 5 例，年龄 20~50，平均 (36.91±6.69) 岁。本研究获伦理委员会批准（审批号：2019 伦理第 (34) 号），所有被检者均知情同意。

1.2 仪器

应用 GE Vivid E95 超声诊断仪并配有 M5S 探头及 Echo PAC 203 工作站，调节频率为 1.4~4.6MHz，调节帧频为 35~70 帧/s。

1.3 一般临床资料

收集所有被检者年龄、性别、心率、身高、体重、体质量指数（body mass index, BMI）、临床症状（受累关节部位、症状发作特点等）及超声影像学资料及确诊为无症状 HUA、痛风病程等。检查前嘱被检者静坐 15 min，测量并记录双侧肱动脉袖带血压值，每侧测量 3 次，取双侧共 6 次测量的平均值。超声检查当日晨空腹抽血，测被检者总胆固醇、甘油三酯、低密度脂蛋白、血清尿酸、C-反应蛋白（C-reactive protein, CRP）、白细胞介素 1（Interleukin-1, IL-1）、白细胞介素 6（Interleukin-6, IL-6）、肿瘤坏死因子 α （Tumor necrosis factor- α , TNF- α ）、红细胞沉降率（Erythrocyte sedimentation Rate, ESR）等炎症反应因子水平。采用雅培全自动生化分析仪 c16000，血尿酸检测试剂盒，尿酸酶法，测被检者非同日 2 次空腹血清尿酸水平，取两次结果平均值（包括超声检查当日空腹 SUA）。

1.4 图像采集与分析

受检者取左侧卧位，连接心电图，于胸骨旁左心室长轴切面测量左心房内径（left atrial diameter, LAD）、左心室舒张末期内径（left ventricular end-diastolic diameter, LVEDd）、左心室收缩末期内径（left ventricular end-systolic diameter, LVEDs）、室间隔厚度（interventricular septal depth, IVSD）、左心室后壁厚度（left ventricular posterior wall depth, LVPWD），采用双平面辛普森法测 LVEF。运用脉冲多普勒测量二尖瓣口舒张早期（E）及舒张晚期（A）血流峰值流速，运用组织多普勒测量左心室侧壁及室间隔处二尖瓣环舒张早期峰值速度，计算平均值 e' 、E/A、 E/e' 。

将探头置于左心室心尖部，于心尖四腔心、三腔心、两腔心及胸骨旁左心室长轴切面，各采集 5 个连续心动周期动态图像。将图像导入 Echo PAC 203 工作站进行脱机分析，软件沿左心室各切面心内膜面自动勾画，对于勾画不佳的区域，可以自行手动调节，使心肌全层被包绕；输入患者肱动脉平均袖带血压值，工作站即可自动分析获得 GLS、左心室整体做功指数（global work index, GWI）、整体有用功（global constructive work, GCW）、整体无用功（global wasted work, GWW）、整体做功效率（global work efficiency, GWE）。

1.5 统计学分析

采用 SPSS 23.0 软件。计量资料进行正态性检验，正态分布时用（ $\bar{x}\pm s$ ）表示，方差齐时，两组间比较采用独立样本 t 检验；多组间比较采用单因素方差分析，组间进一

以上内容仅为本文档的试下载部分，为可阅读页数的一半内容。如要下载或阅读全文，请访问：<https://d.book118.com/298001001041007005>