

· 论 著 ·

慢病管理下原发性痛风患者随访现状研究

董建玲, 杨静, 李敏, 张羽, 邹晋梅, 田岚, 杨莉

绵阳市中心医院风湿免疫科, 四川 绵阳 621000

摘要: **目的** 探讨基于慢病管理下原发性痛风患者的临床特点及随访现状。**方法** 本研究为回顾性队列研究,以 2015 年 1 月至 2017 年 6 月纳入绵阳市中心医院风湿免疫科痛风慢病管理数据库的 383 例原发性痛风患者作为研究对象,分析患者的基线特点、治疗情况等,并在专科就治治疗后 1、3、6 和 12 个月,进行 4 次随访评估,分析患者复诊率、血尿酸达标率及影响血尿酸达标治疗的相关因素。**结果** 383 例原发性痛风患者中,男女比例为 8.46:1;年龄(55.21 ± 16.04)岁,41~55 岁发病人数最多 31.85%;体质指数为(15.47 ± 2.40) kg/m²,痛风石 59 例,占 15.40%,痛风肾病 83 例,占 21.17%,容易合并心血管疾病,原发性痛风复诊率 3 个月为 59.53%,6 个月为 32.90%,1 年后 10.7%;达标率 3 个月为 22.45%,6 个月为 18.80%,1 年后 3.6%。6 月血尿酸达标人数为 72 例,未达标人数为 54 例,将两组人群进行单因素分析,结果显示:血尿酸达标组及未达标组在年龄、体质指数、病程、高血压、糖尿病、高脂血症、肾结石、冠心病等指标差异无统计学意义($P > 0.05$),而性别、VAS 评分、痛风肾病、合并痛风石、使用降尿酸药物之间指标差异有统计学意义($P < 0.05$)。多元 Logistic 回归分析结果提示,是否合并痛风石、痛风肾病、是否使用降尿酸药物治疗是影响原发性痛风患者血尿酸达标的主要原因($P < 0.01$)。**结论** 慢病管理下的绵阳地区原发性痛风患者随访率及血尿酸达标率较低,应加强持续性血尿酸达标治疗宣教,需进一步探讨及开展真正以患者为中心的有效慢性疾病管理。

关键词: 痛风; 慢病管理; 痛风石; 心血管疾病

中图分类号: R 589.7 **文献标识码:** A **文章编号:** 1674-8182(2020)09-1185-04

Follow up of patients with primary gout under chronic disease management

DONG Jian-ling, YANG Jing, LI Min, ZHANG Yu, ZOU Jin-mei, TIAN Lan, YANG Li

Department of Rheumatology and Immunology, Mianyang Central Hospital, Mianyang, Sichuan 621000, China

Corresponding author: YANG Jing, E-mail: yangjing6525@163.com

Abstract: Objective To investigate the clinical characteristics and follow-up status of patients with primary gout based on chronic disease management. **Methods** A retrospective cohort study was made on 383 patients with primary gout who were enrolled in database in chronic disease management from January 2015 to June 2017. The baseline characteristics and treatment responses of the patients were analyzed, and the follow-up evaluations were carried out at 1-, 3-, 6- and 12- month after treatment in the specialist department. The further consultation rate, standard rate of serum uric acid and the related factors influencing the standard treatment of blood uric acid were observed and analyzed. **Results** The ratio of male to female patients was 8.46:1, the age was (55.21 ± 16.04) years old, mean BMI was (15.47 ± 2.40) kg/m² and the incidence of primary gout was higher in the patients of 41-55 years old (31.85%). There were 59 patients with gout stone (15.40%) and 83 patients with gouty nephropathy (21.17%), who were prone to have cardiovascular disease. The recurrence rate of primary gout was 59.53% at 3 month, 32.90% at 6 month and 10.7% at 1 year after treatment. In 6 months, there were 72 cases with normal blood uric acid level (serum urate ≤ 360 μ mol/L, standard group) and 54 cases without reaching the normal level (serum urate > 360 μ mol/L, non-standard group). Univariate analysis showed that there were no significant differences in age, BMI, course of disease, medical history of hypertension, diabetes, hyperlipidemia, kidney stones and coronary heart disease between two groups (all $P > 0.05$), but there were statistical differences in gender, VAS score, incidences of gout nephropathy and gout stone and use of uric acid lowering drugs (all $P < 0.05$). Multiple Logistic regression analysis indicated that gouty nephropathy, use of urate-lowering drugs and gouty tophus were the main factors affecting the blood uric acid level of patients with primary gout (all $P < 0.01$). **Conclusion** Under chronic

disease management in Mianyang area, the follow-up rate and the standard-reach rate of blood uric acid level are relatively low in patients with primary gout. It is necessary to strengthen the education for normal blood uric acid level and develop the patient-centered care of chronic disease management.

Key words: Gout; Chronic disease management; Gouty tophus; Cardiovascular disease

Fund program: Sichuan Science and Technology Program (2017SZ01482)

痛风是嘌呤代谢紊乱导致尿酸盐沉积于关节或组织引起的一种结晶体关节炎,以反复关节炎、慢性痛风石形成和关节畸形等为主要临床特点,常累及肾脏^[1]。痛风全球患病率为 0.08%^[2],目前我国尚缺乏全国痛风流行病学调查资料。但从不同时间、不同地区报道的痛风患病情况来看,目前我国痛风的患病率为 1%~3%^[3],并呈逐年上升的趋势;随着痛风患病率增加和发病低龄化,痛风发病率逐年增加,痛风的管理起步较晚,严重落后于高血压、糖尿病、冠心病等病种的管理,如何有效管理痛风是风湿病医师所面临的重大课题。本研究旨在总结分析基于慢病管理下 383 例原发性痛风患者随访现状研究。

1 资料与方法

1.1 研究对象 以 2015 年 1 月至 2017 年 6 月在四川绵阳中心医院住院治疗并且出院时纳入痛风慢病管理患者作为研究对象。所有患者符合 1997 ACR 痛风诊断标准^[4]。自愿参加痛风慢病管理体系。排除标准:(1)合并类风湿关节炎、银屑病关节炎等其他关节疾病者。(2)合并肿瘤性疾病者。(3)存在痴呆等精神疾病者。(4)孕期或哺乳期女性及计划怀孕的男性和或女性不愿意或未采取足够的避孕措施。(5)对非布司他、苯溴马隆、别嘌醇及处方中任何成分过敏者。血尿酸达标治疗定义:血尿酸应持续低于 360 $\mu\text{mol/L}$ (所有痛风患者)及血尿酸应持续低于 300 $\mu\text{mol/L}$ (包括合并痛风石及发作频率较高等严重患者)以减少和消失痛风石,预防关节破坏^[5]。本研究符合医学伦理会制定的伦理学标准,并获得委员会批准。

1.2 慢病管理内容 设痛风慢病管理护士 3 名,将痛风患者的基本信息、临床资料、问卷调查及随访信息录入痛风慢病管理数据库针对性教育,包括饮食、运动、服用方式、自我管理。

1.3 观察指标 一般资料:包括患者性别、年龄、文化程度、血压、服用降尿酸药物情况。痛风发作频率改善情况。

1.4 实验室检查内容 血常规、肝肾功能、血脂、血糖、肾脏彩超、颈动脉内膜检测、心电图及心脏彩超等。

1.5 药物治疗情况 给药方法:非布司他,初始剂量 40 mg,每日 1 次。给药剂量 40 mg/d,持续 4 周后,对血清尿酸水平高于 530 $\mu\text{mol/L}$,推荐给药剂量 80 mg/d;别嘌醇,初始剂量 100 mg,以后每 24 周增加 100 mg,直至 100~200 mg,每日 3 次;苯溴马隆,初始剂量 25 mg/d,渐增至 50~100 mg,每日 1 次,急性期及降尿酸治疗期间选用秋水仙碱、非甾体抗炎药物和/或激素治疗。

1.6 随访方式及内容 随访方式:所有的患者进行为期 12 个月的随访,采取门诊随访登记及电话随访、微信等多种随访模式,1、3、6 和 12 个月随访一次;随访内容:血尿酸水平、VAS 评分、痛风发作频率、痛风石大小,是否使用降尿酸药物等。

1.7 统计学分析 采用 SPSS 20.0 进行统计分析。计数资料采用例(%)进行描述,比较采用 χ^2 检验及 Mann-Whitney *U* 检验;计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,比较采用独立样本 *t* 检验。进行单变量分析寻找潜在影响血尿酸达标的变量,随后逻辑回归模型进行分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般情况 383 例痛风患者中,男性 370 例(96.61%),女性 13 例(3.39%);发病年龄(55.21 ± 16.04)岁,40 岁以下 76 例(19.84%),41~55 岁 122 例(31.85%),56~65 岁 63 例(16.45%),65~75 岁 69 例(18.02%),75 岁以上 53 例(13.84%);病程(8.03 ± 8.38)年;体质指数(15.47 ± 2.40) kg/m^2 ;腰围(95.77 ± 10.46)cm;臀围(13.21 ± 21)cm;基线下血尿酸 $> 360 \mu\text{mol/L}$ 334 例,占 86.76%;疾病疼痛性评分 6.79 ± 2.52 。

2.2 临床资料 383 例痛风患者合并痛风石 59 例,占 15.40%,痛风肾病 83 例,占 21.17%,高血压 91 例,占 23.76%,糖尿病 26 例,占 6.76%,高血脂症 65 例,占 16.97%,脂肪肝 49 例,占 12.79%,脂肪肝 49 例,占 12.79%;冠心病 35 例,占 9.10%,消化道溃疡 2 例,占 0.5%。患者未使用降尿酸药物 186 例,占 48.56%,非布司他使用 79 例,占 20.62%,别嘌醇使用 72 例,占 18.8%,苯溴马隆 58 例,占 15.14%。

2.3 原发性痛风患者复诊率及血尿酸达标情况 痛

风复诊率 3 个月为 59.53%, 6 个月为 32.90%, 1 年为 10.7%; 血尿酸达标率: 3 个月为 22.45%, 6 个月为 18.80%, 1 年为 3.6%; 6 个月血尿酸达标人数为 72 例, 未达标人数为 54 例, 将 126 例患者分为血尿酸达标组及未达标组, 两组患者进行单变量分析寻找潜在影响血尿酸达标的变量。结果显示: 血尿酸达标组及未达标组在年龄、体质指数、病程、高血压、糖尿病、高脂血症、肾结石、冠心病等指标差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 而性别、VAS 评分、痛风肾病、合并痛风石、使用降尿酸药物之间指标差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 1。

2.4 原发性痛风患者影响血尿酸达标的因素 二元 Logistic 回归分析影响原发性痛风患者血尿酸达标的独立危险因素; 将多因素分析中的所有变量带入多元 Logistic 逐步回归模型中, 分析发现: 痛风肾病 [$OR = 0.021, 95\% CI(0.002 \sim 0.176)$]、合并痛风石 [$OR = 0.031, 95\% CI(0.004 \sim 0.275)$]、是否使用降尿酸药物治疗 [$OR = 0.110, 95\% CI(0.032 \sim 0.370)$] 是原发性痛风患者血尿酸达标的独立影响因素 ($P < 0.01$)。见表 2。

表 1 126 例原发性痛风患者第 6 个月血尿酸达标组与未达标组对比 ($\bar{x} \pm s$)

项目	血尿酸 \leq	血尿酸 $>$	t/χ^2 值	P 值
	360 $\mu\text{mol/L}$ ($n = 72$)	360 $\mu\text{mol/L}$ ($n = 54$)		
性别(男, 例)	71	49	4.215	0.040
年龄(岁)	56.54 \pm 16.21	58.33 \pm 17.10	0.599	0.550
体质指数(kg/m^2)	24.86 \pm 3.12	24.27 \pm 4.08	0.928	0.356
腰围(cm)	92.21 \pm 9.93	91.85 \pm 11.99	0.182	0.856
臀围(cm)	93.98 \pm 9.41	92.81 \pm 15.56	0.524	0.601
病程(年)	5.60 \pm 6.66	7.77 \pm 6.93	1.771	0.778
VAS(cm)	3.90 \pm 3.38	5.28 \pm 3.19	2.267	0.022
痛风石(例)	5	11	5.017	0.025
痛风肾病(例)	12	18	4.725	0.030
高血压(例)	22	11	1.656	0.198
糖尿病(例)	3	4	0.618	0.432
高血脂(例)	8	13	3.733	0.053
肾结石(例)	7	7	0.258	0.617
冠心病(例)	4	8	3.070	0.080
降尿酸药物使用情况(例)			5.389	0.030
非布司他	39	17		
苯溴马隆	20	8		
别嘌醇	13	2		
未使用	0	27		

表 2 影响原发性痛风患者血尿酸达标的主要因素

项目	B	SE	wald χ^2	P 值	Exp(B)	95% CI
痛风肾病	-3.880	1.095	12.566	0.000	0.021	0.002 ~ 0.176
痛风石	-3.462	1.108	9.756	0.002	0.031	0.004 ~ 0.275
是否使用降尿酸药物	-2.211	0.621	12.686	0.000	0.110	0.032 ~ 0.370

3 讨论

本研究主要探讨分析开展痛风慢病管理下原发性痛风患者随访情况及达标治疗的现状。研究中发现原发性痛风合并高血压 91 例占 23.76%, 高脂血症 65 例占 16.97%, 脂肪肝 49 例占 12.79%, 冠心病 35 例占 9.10%, 糖尿病 26 例占 6.76%。由此可见, 原发性痛风患者容易合并心血管疾病, 这一研究与国内外报道的痛风患者具有极高患心血管疾病风险一致; 痛风促进心血管风险的机制目前尚不清楚, 除与患者合并心血管疾病的传统危险因素外, 可能与尿酸本身的作用、氧化剂负荷、痛风炎症、血管组织中的晶体沉积以及痛风患者的细胞内代谢状态有关^[6]。另外, 研究中将随访到 6 个月的 126 例原发性痛风患者分成血尿酸达标组及未达标组对比分析, 其结果显示两组在患心血管疾病之间未发现统计学差异; 目前针对持续降尿酸达标治疗是否降低心血管疾病的风险存在争议^[6], 因本研究随访时间较短, 需后续进一步长期随访研究。

研究显示现行慢病管理下 383 例原发性痛风患者基线状态 1 年后复诊率仅为 10.7%; 3 月后血尿酸达标率为 22.45%, 6 月后血尿酸达标率为 18.80%, 1 年后血尿酸达标率为 3.6%。由此可见, 原发性痛风患者复诊率及血尿酸达标率均低。这一研究结果与国外报道痛风患者仅有较低比例的患者实现达标治疗相一致, 其范围为 20.7%^[7] 到 33.3%^[8]。尽管治疗痛风具有较好的药物, 但绝大多数患者仍得不到充分治疗, 国外研究报道病人的教育和尝试多种方式监测患者服药情况可让患者得到最佳疗效^[9]。本研究针对原发性痛风在基线下对患者进行针对性教育, 包括饮食、运动、服用方式、自我管理; 并采取门诊随访登记及电话随访、微信等多种随访模式, 但患者复诊率及血尿酸达标率仍低。分析原因其与患者及医务人员(非风湿病医务工作者)对降尿酸药物的使用剂量及实现达标治疗的重要性相关知识缺乏有关^[10], 后期慢病管理工作应做到, (1)需对基层医务工作者进行降尿酸药物合理治疗的培训及以护士及药师为主导的培训可以提高痛风患者血尿酸的达标率^[11-13]; (2)并需对患者进行个体化、重复的教育干预以及正规自我管理水平的监测等多种方式, 逐渐提高患者的依从性^[9]。

本研究显示 383 例痛风患者中, 基线下原发性痛风患者容易出现痛风肾病 83 例占 21.17%, 国外报道痛风合并肾功能不全发病率 30% ~ 60%^[10]; 出现痛风石 59 例占 15.40%, 国外报道原发性痛风中出现

痛风石患者占 12% ~ 35%^[11,14]。二元回归分析结果显示:原发性痛风患者中合并痛风石、痛风肾病及使用降尿酸药物治疗患者更容易实现血尿酸达标治疗。合并痛风石患者是影响血尿酸达标者的主要因素之一,分析原因考虑与合并痛风石明显降低患者的生活质量^[15]及增加患者死亡分析有关^[16],因为合并痛风石患者更重视正规降尿酸治疗,作为风湿专科医生应进一步加强对原发性痛风临床其他表型持续降尿酸达标治疗的健康宣教。合并痛风肾病患者同样作为影响血尿酸达标者的主要因素之一,分析原因为研究已证实肾脏病变对人类健康具有重大影响,并具有较高死亡率^[17],痛风合并痛风肾病患者如积极早期降尿酸治疗,可逆转肾病进展。

研究中显示持续降尿酸治疗可实现痛风患者的达标治疗,这一结论与近年来风湿病专家提出痛风患者应实现持续血尿酸达标治疗相一致^[18]。研究显示现行慢病管理下 383 例原发性痛风患者基线状态下曾使用降尿酸药物人群 197 例,患者接受正规尿酸药物治疗 6 个月后,126 例患者中持续使用降尿酸药物人仅 99 例,分析其原因主要与患者的疾病观念有关,此外与内科医师及健康管理者经常缺乏痛风的最佳管理知识有关^[19]。

该研究的报道总结了 383 例原发性痛风的临床特点外,同时分析近年来在原发性痛风患者中开展慢病管理患者的随访及达标情况,强调持续血尿酸达标治疗的重要性。这方面的研究国内相关报道较少。该研究也存在不足,(1)痛风患者的复诊率及达标率较低,提示现开展的痛风的慢病管理效果欠佳,现行慢病管理模式需进一步优化,以患者为中心解决真实世界问题的慢病管理。(2)本研究纳入病例主要以住院的病例,存在一定程度选择偏移,并未设立未进行痛风慢病管理的对照组,经后应进一步扩大样本及设立相关对照组深入研究。

慢病管理下的绵阳地区原发性痛风患者随访率及血尿酸达标较低,应加强持续性血尿酸达标治疗宣教,需进一步探讨及开展真正以患者为中心的有效慢性慢病管理。

参考文献

[1] Roddy E, Choi HK. Epidemiology of gout [J]. *Rheum Dis Clin N Am*, 2014, 40(2): 155 - 175.
 [2] Smith E, Hoy D, Cross M, et al. The global burden of gout: estimates from the Global Burden of Disease 2010 study [J]. *Ann Rheum Dis*, 2014, 73(8): 1470 - 1476.

[3] 李长贵. 实用痛风病学 [M]. 北京: 人民军医出版社, 2016.
 [4] Wallace SL, Robinson H, Masi AT, et al. Preliminary criteria for the classification of the acute arthritis of primary gout [J]. *Arthritis Rheum*, 1977, 20(3): 895 - 900.
 [5] Kiltz U, Smolen J, Bardin T, et al. Treat-to-target (T2T) recommendations for gout [J]. *Ann Rheum Dis*, 2017, 76(4): 632 - 638.
 [6] Chen SY, Chen CL, Shen ML, et al. Trends in the manifestations of gout in Taiwan [J]. *Rheumatology (Oxford)*, 2003, 42(12): 1529 - 1533.
 [7] Abeles AM, Pillinger MH. Gout and cardiovascular disease: crystalized confusion [J]. *Curr Opin Rheumatol*, 2019, 31(2): 118 - 124.
 [8] Singh JA, Hodges JS, Asch SM. Opportunities for improving medication use and monitoring in gout [J]. *Ann Rheum Dis*, 2009, 68(8): 1265 - 1270.
 [9] Dalbeth N, House ME, Horne A, et al. Prescription and dosing of urate-lowering therapy, rather than patient behaviours, are the key modifiable factors associated with targeting serum urate in gout [J]. *BMC Musculoskelet Disord*, 2012, 13(1): 174.
 [10] Fields TR. The challenges of approaching and managing gout [J]. *Rheum Dis Clin N Am*, 2019, 45(1): 145 - 157.
 [11] Khanna PP, Nuki G, Bardin T, et al. Tophi and frequent gout flares are associated with impairments to quality of life, productivity, and increased healthcare resource use: Results from a cross-sectional survey [J]. *Heal Qual Life Outcomes*, 2012, 10(1): 117.
 [12] Nakayama DA, Barthelemy C, Carrera G, et al. Tophaceous gout: a clinical and radiographic assessment [J]. *Arthritis Rheum*, 1984, 27(4): 468 - 471.
 [13] Puig JG, de Miguel E, Castillo MC, et al. Asymptomatic hyperuricemia: impact of ultrasonography [J]. *Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids*, 2008, 27(6/7): 592 - 595.
 [14] Chen SY, Chen CL, Shen ML, et al. Trends in the manifestations of gout in Taiwan [J]. *Rheumatology (Oxford)*, 2003, 42(12): 1529 - 1533.
 [15] Mandell B, Yeo A, Lipsky P. THU0416 Rapid tophus resolution in chronic refractory gout patients treated with pegloticase [J]. *Ann Rheum Dis*, 2017, 76 (Suppl 2): 365.
 [16] Vincent ZL, Gamble G, House M, et al. Predictors of mortality in people with recent-onset gout: a prospective observational study [J]. *J Rheumatol*, 2017, 44(3): 368 - 373.
 [17] GBD Chronic Kidney Disease Collaboration. Global, regional, and national burden of chronic kidney disease, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017 [J]. *The Lancet*, 2020, 395: 709 - 733.
 [18] Kiltz U, Smolen JS, Bardin T, et al. Treat-to-target (T2T) recommendations for gout [J]. *Ann Rheum Dis*, 2017, 76(4): 632 - 638.
 [19] Harrold LR, Mazor KM, Negron A, et al. Primary care providers' knowledge, beliefs and treatment practices for gout: results of a physician questionnaire [J]. *Rheumatology (Oxford)*, 2013, 52(9): 1623 - 1629.