

痛风的综合管理与药物治疗新进展

刘婷婷 成志锋

【摘要】 随着人们生活水平的提高, 饮食结构发生了明显变化, 嘌呤的摄入量明显增加, 高尿酸血症和痛风发病率明显增加, 且有逐渐年轻化的趋势, 痛风已成为严重威胁人类健康的主要疾病。该文分析了痛风的病理生理学及危险因素, 介绍预防痛风复发的非药物与药物治疗手段和痛风急性期发作的治疗药物, 并阐述了新型药物的研发与进展, 旨在提高临床医师对痛风的认识及治疗水平。

【关键词】 痛风; 饮食结构; 嘌呤; 治疗

Research progress on comprehensive management and medication therapy of gout Liu Tingting, Cheng Zhifeng. Department of Endocrinology, the Fourth Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin 150001, China

【Abstract】 Along with the improvement of living standard, dietary structure has been significantly altered and the intake of purine has been elevated. The incidence of hyperuricemia and gout has been significantly enhanced and tends to occur in younger population. Gout has become a major disease threatening human health. This review analyzed the pathophysiological risk factors of gout, introduced non-medication and medication measures for preventing gout recurrence and medication therapy for acute gout, and summarized the research progress on new drug therapy, aiming to enhance the understanding and clinical treatment of gout by clinicians.

【Key words】 Gout; Dietary structure; Purine; Treatment

痛风是最常见的关节炎性疾病, 其发病率呈上升趋势^[1-2]。痛风的发病机制是尿酸水平逐渐升高达到饱和后形成晶体, 尿酸盐晶体沉积在周围关节中, 最终导致不可逆的关节损伤和畸形。急性痛风性关节炎的初次发作往往可自行缓解, 但因疾病本身特点, 会再次或反复发作。随着痛风反复发作和持续的高尿酸血症状态, 将累及机体多种器官, 并出现多种合并症, 对机体造成较大的危害。将血尿酸水平降至低于尿酸饱和阈值能够溶解现有的尿酸盐晶体并防止新的晶体形成。虽然痛风治疗已经被欧洲风湿病防治联合会和美国风湿病联合会认可, 但痛风患者尿酸的综合管理仍然不理想^[3]。

一、痛风的病理生理学及危险因素

痛风的发病基础是高尿酸血症, 尿酸排泄减少及尿酸生成增多是导致体内尿酸增高主要原因^[4]。肾小球滤过尿酸减少和(或)肾小管对尿酸重吸收的增加, 可导致尿酸排泄减少, 其中肾小管的重吸收占主要, 由 SLC22A12 基因编码的尿酸盐转运

蛋白 1 (URAT1) 是关键离子通道, 可促进肾小管对尿酸的重吸收, 在维持血清尿酸的动态平衡中发挥重要作用。高嘌呤饮食是尿酸生成增多的外源性因素, 而核苷酸基因突变是尿酸生成过多的内源性因素。基因突变加上年龄增长使痛风的患病率增加。由于女性性激素能促进尿酸排泄, 绝经前妇女的痛风患病率低于男性, 因此女性患者的发病年龄较男性患者晚十年^[5-6]。相比正常的绝经期妇女, 手术切除卵巢和过早绝经的妇女的痛风患病风险增高^[7]。体质量增加是男性患痛风的危险因素, 体质量减轻能降低痛风患病风险^[8]。

二、预防痛风复发

预防痛风复发的基础是通过非药物治疗与降尿酸药物治疗降低血尿酸水平。一旦痛风确诊后, 就应及时进行降尿酸治疗, 将血尿酸水平维持或低于 357 $\mu\text{mol/L}$ (6 mg/dl)^[9]。

1. 非药物治疗

非药物治疗是指饮食结构的调整及生活方式的

改善。饮食及生活方式指导是预防痛风急性发作的重要方法。为了减少痛风复发的频率,痛风患者应限制摄入富含嘌呤的食物(如动物内脏、红肉、海鲜)。有调查表明,肉类和海鲜摄入量与人群尿酸水平呈正相关^[10]。痛风急性发作的最常见诱因是短期内摄入大量海产品。既往认为,痛风诊断明确后,患者就应当严格忌食所有海鲜^[11]。然而,2012 年美国风湿病学会(ACR)痛风指南认为,痛风患者应当限制富含嘌呤海鲜的摄入而非所有海鲜,可选择性食用嘌呤含量中等或较低的海鲜^[3,12]。同时应避免酒精特别是啤酒和白酒的摄入,可适当摄入葡萄酒^[12-13]。因果糖能在体内代谢为尿酸,并能增加胰岛素抵抗的风险,应严格限制富含果糖丰富饮料的摄入^[14]。高蛋白饮食(主要为植物蛋白、蛋类、乳制品)的摄入量与尿酸水平呈负相关,可促使尿酸排泄增多,从而使血尿酸水平降低^[10]。应鼓励患者摄入低嘌呤蔬菜、低脂肪或脱脂乳制品等^[11]。痛风合并肥胖患者应减轻体质量,但避免体质量下降过快。痛风患者亦应避免服用升高尿酸的药物如噻嗪类利尿剂^[3]。虽然以上建议可以降低急性痛风性关节炎的发作频率,但不可替代降尿酸药物治疗。

2. 降尿酸药物治疗

降尿酸药物包括抑制尿酸合成药物(别嘌醇、非布司他)和促进尿酸排泄药物(丙磺舒、苯溴马隆)及促尿酸分解药物。既往认为降尿酸药物别嘌醇可引起痛风急性发作,但最近的研究表明患者接受降尿酸药物的同时应使用 NSAID、秋水仙碱或低剂量糖皮质激素(激素)预防痛风的急性发作^[15]。

2.1 别嘌醇

别嘌醇是一种黄嘌呤氧化酶(XOR)抑制剂^[3]。对于痛风合并慢性肾脏病或充血性心力衰竭患者,别嘌醇具有预防疾病进展的优点^[15]。别嘌醇的剂量选择以血尿酸水平为指导,起始剂量为 100 mg/d,维持剂量为 300 mg/d^[16]。但在合并肾损害的患者中,别嘌醇的起始剂量应做出调整。因汉族人群使用别嘌醇时会出现严重的过敏性皮肤反应,且这一不良反应的发生率较高,因此汉族人群在开始进行别嘌醇治疗前应先进行 HLA 58:01 基因型筛选^[17]。

2.2 非布索坦

非布索坦是在 2009 年经 FDA 批准上市的一种 XOR 抑制剂,主要在肝脏中代谢,其治疗剂量为 40~80 mg/d,对于痛风合并慢性肾脏病的患者推荐使用非布司他^[18]。Singh 等^[19]的一项回顾性研

究显示,在常规剂量下非布索坦比别嘌醇能更快实现降尿酸目标,但在减少痛风发作的频率差于别嘌醇,且其价格高于别嘌醇^[7,20]。

2.3 丙磺舒

丙磺舒能够促进尿酸排泄,但由于其与多种药物有相互作用,通常作为二线治疗药物。值得注意的是,丙磺舒会增加甲氨喋呤和酮咯酸的血药浓度,药物蓄积可能会产生严重的毒性。当单药不能使血尿酸水平降至目标值时,丙磺舒可与别嘌醇或非布司他联合应用。丙磺舒的常见不良反应为肾结石,服用期间需要多饮水或者口服枸橼酸钾^[21]。

2.4 苯溴马隆

苯溴马隆是一种强效的促尿酸排泄,对肾小球滤过率下降至 20 ml/min 的痛风患者仍能起到排尿酸作用^[20]。因其经肝脏 CYP2C9 酶代谢,与肝功能异常及肝衰竭有关,在用药期间需监测肝功能,在欧洲国家已经撤回,但在某些国家仍然应用于痛风的治疗^[22]。

2.5 促尿酸分解药

尿酸酶类药物是一种促进尿酸分解药物,于 2010 年经 FDA 批准上市,其作用机制是将尿酸分解代谢为尿囊素,在美国和欧洲被用于静脉注射治疗,其作用可能为快速降低尿酸盐结晶,主要用于严重的高尿酸血症、难治性痛风及痛风石患者。因其降尿酸过快会诱发病急性发作,其免疫反应和过敏反应已引起关注^[23]。

三、痛风急性期治疗

为了快速、彻底地缓解急性痛风的症状,药物治疗应该在发作的 24 h 内开始。激素、NSAID、秋水仙碱是治疗急性痛风的有效药物^[15]。NSAID 是急性痛风的一线治疗药物,一旦症状出现时就应及时使用。其中选择性环氧酶 2 抑制剂(如依托考昔)相比传统的 NSAID 有更好的胃肠道耐受性^[24]。一般而言,给予口服 NSAID 最大剂量 1~2 d,症状已可有效缓解。

当患者不能耐受 NSAID 或秋水仙碱时,激素是一种合适的替代治疗药物^[16]。当痛风局限于单一关节,相比全身激素的使用,关节内注射激素可能是最好的,因为这种治疗方式的不良反应较少。短期激素治疗后很容易复发,可以与小剂量秋水仙碱合用应对复发。

秋水仙碱是治疗急性痛风另一种选择,它已经使用了几十年,直到 2009 年才经 FDA 批准上市。在急性痛风症状发作后 24 h 内应尽早给予秋水仙

碱治疗, 治疗剂量为 0.6 ~ 1.2 mg/d。发作后 72 ~ 96 h, 秋水仙碱的镇痛效果较差。常见不良反应包括恶心、呕吐、腹泻, 对有肝或肾损害者应慎用^[3]。当秋水仙碱同时与他汀类药物或克拉霉素使用时, 可能出现罕见的不良反应如横纹肌溶解, 因此对于服用该药的老年人或慢性肾脏病患者, 应密切监测血药浓度^[17]。

四、新型药物的研发与进展

1. 嘌呤核苷磷酸化酶抑制剂

托匹司他是一种选择性 XOR 抑制剂, 研究显示其可以治疗高尿酸血症和痛风, 且未见严重的不良反应, 其给药剂量为 20 ~ 80 mg/d^[25]。Matsumoto 等^[26]对 123 例慢性肾脏病患者的研究显示, 在剂量高达 160 mg/d 时, 托匹司他可使 90% 患者的血尿酸降低至 357 $\mu\text{mol/L}$ 以下。

别嘌醇衍生物 Ulodesine 是一种嘌呤核苷磷酸化酶 (PNP) 抑制剂, 相比于 XOR 抑制剂或选择性 XOR 抑制剂, Ulodesine 能在更高的水平上阻断尿酸前体生成。Becker 等^[27]对 278 例痛风患者的研究显示, 给予 Ulodesine 5 ~ 40 mg/d 的患者中有 40% ~ 55% 患者的血尿酸降低了 357 $\mu\text{mol/L}$, 而给予别嘌醇 300 mg/d 的患者中仅有 25% 患者达到这一水平。

2. 肾小管尿酸转运蛋白抑制剂

在全基因组关联研究中, 与痛风或高尿酸血症相关的大多数基因编码参与肾脏尿酸盐转运系统的蛋白, 这些转运蛋白是降尿酸药物 (ULM) 形成的候选靶点。尿酸盐阴离子转运蛋白 1 (URAT1)、葡萄糖转运蛋白 9 (GLUT 9)、有机阴离子转运蛋白 4 (OAT4) 均与尿酸的转运有关^[28]。

Lseinurad 是一种非核苷逆转录酶抑制剂, 既抑制 URAT1 也抑制了 OAT4, 是一种口服促尿酸制剂, 推荐剂量为 200 mg/d。目前该类药物经 FDA 批准上市, 与 XOR 抑制剂联合用于痛风的治疗。

Verinurad 是另一种选择性 URAT1 抑制剂, 体外研究表明该药降尿酸作用比苯溴马隆强 3 倍, 比丙磺舒强 100 倍。目前 II 期研究比较其单药治疗和与非布司他联合治疗的效果, 尚未有结果公布^[29]。

Arhalofenate 是一种降脂酰胺对应异构体, 通过肾小管转运 URAT1、OAT4、OAT10 抑制尿酸的吸收。在体外和体内的尿酸盐模型中, Arhalofenate 可减少 IL-1 产生, 抑制尿酸盐晶体的炎症反应。1 项 Arhalofenate 联合非布司他治疗痛风的研究显示, 其能够显著降低尿酸水平^[30]。与秋水仙碱和别嘌

醇相比, Arhalofenate 的单一治疗不仅能够降低尿酸水平, 而且可以抑制痛风患者的炎症反应。

UR-1102 是一种新型促尿酸排泄剂。Ahn 等^[31]的体外试验结果表明, UR-1102 抑制 URAT1 表达比苯溴马隆更强效、更高选择性, 在卷尾猴体内其诱导血尿酸排泄的效果比苯溴马隆更好。

3. XOR 及 URAT 双重抑制剂

RLBN 1001 原型是一种抗癌药物, 对 URAT1 有抑制作用, 对 XOR 有中度抑制作用, 能够明显降低体内血尿酸水平。在高尿酸血症和痛风患者的临床试验研究显示, KUX-1151 是另一种对 XOR 和 URAT1 有双重效应的药物。一系列新的 RLBN 1001 类似物已经合成, 这类合成物对 URAT1 和 XOR 具有强效抑制作用。

五、小 结

痛风是最常见的关节炎, 伴有剧烈的疼痛、生活质量降低、日常生活能力下降, 尽管痛风的治疗目前已得到共识, 但对痛风患者的综合管理仍然不理想。痛风的发病率逐年上升, 且呈年轻化趋势, 我们期望通过对痛风患者的综合管理、新型药物的开发改善痛风患者的生活质量, 提高临床疗效, 避免痛风的发生、发展。

参 考 文 献

- [1] Smith E, Hoy D, Cross M, Merriman TR, Vos T, Buchbinder R, Woolf A, March L. The global burden of gout: estimates from the Global Burden of Disease 2010 study. *Ann Rheum Dis*, 2014, 73 (8): 1470-1476.
- [2] Zhu Y, Pandya BJ, Choi HK. Prevalence of gout and hyperuricemia in the US general population: the National Health and Nutrition Examination Survey 2007-2008. *Arthritis Rheum*, 2011, 63 (10): 3136-3141.
- [3] Khanna D, Fitzgerald JD, Khanna PP, Bae S, Singh MK, Neogi T, Pillinger MH, Merill J, Lee S, Prakash S, Kaldas M, Gogia M, Perez-Ruiz F, Taylor W, Lioté F, Choi H, Singh JA, Dalbeth N, Kaplan S, Niyyar V, Jones D, Yarows SA, Roessler B, Kerr G, King C, Levy G, Furst DE, Edwards NL, Mandell B, Schumacher HR, Robbins M, Wenger N, Terkeltaub R; American College of Rheumatology. 2012 American College of Rheumatology guidelines for management of gout. Part 1: systematic non-pharmacologic and pharmacologic therapeutic approaches to hyperuricemia. *Arthritis Care Res (Hoboken)*, 2012, 64 (10): 1431-1446.
- [4] 李晓敏, 陈泽娜, 古洁若. 高尿酸血症的现状不容忽视. *新医学*, 2016, 47 (3): 137-140.
- [5] Öztürk MA, Kaya A, Şenel S, Dönmez S, Balkarlı A, Çobankara V, Erhan Ç, Sayarliolu M, Ugan Y, Tunç ŞE, Pehlivan Y, Kısacık B, Tufan A, Onat AM, Tezcan E, Yıldırım Çetin

- G, Pamuk ON. Demographic and clinical features of gout patients in Turkey: a multicenter study. *Rheumatol Int*, 2013, 33 (4): 847-852.
- [6] Chen JH, Yeh WT, Chuang SY, Wu YY, Pan WH. Gender-specific risk factors for incident gout: a prospective cohort study. *Clin Rheumatol*, 2012, 31 (2): 239-245.
- [7] Hak AE, Choi HK. Menopause, postmenopausal hormone use and serum uric acid levels in US women-the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Arthritis Res Ther*, 2008, 10 (5): R116.
- [8] Choi HK, Atkinson K, Karlson EW, Curhan G. Obesity, weight change, hypertension, diuretic use, and risk of gout in men: the health professionals follow-up study. *Arch Intern Med*, 2005, 165 (7): 742-748.
- [9] Janssens HJ, Janssen M, van de Lisdonk EH, van Riel PL, van Weel C. Use of oral prednisolone or naproxen for the treatment of gout arthritis: a double-blind, randomised equivalence trial. *Lancet*, 2008, 371 (9627): 1854-1860.
- [10] MacFarlane LA, Kim SC. Gout: a review of nonmodifiable and modifiable risk factors. *Rheum Dis Clin North Am*, 2014, 40 (4): 581-604.
- [11] 李朝霞, 李谦华, 莫颖倩, 刘海俊, 郑东辉, 戴冽. 痛风患者饮食控制相关知识的问卷调查. *中山大学学报 (医学科学版)*, 2015, 36 (2): 306-312.
- [12] Gaffo AL, Roseman JM, Jacobs DR Jr, Lewis CE, Shikany JM, Mikuls TR, Jolly PE, Saag KG. Serum urate and its relationship with alcoholic beverage intake in men and women: findings from the Coronary Artery Risk Development in Young Adults (CARDIA) cohort. *Ann Rheum Dis*, 2010, 69 (11): 1965-1970.
- [13] Wang M, Jiang X, Wu W, Zhang D. A meta-analysis of alcohol consumption and the risk of gout. *Clin Rheumatol*, 2013, 32 (11): 1641-1648.
- [14] Choi HK, Willett W, Curhan G. Fructose-rich beverages and risk of gout in women. *JAMA*, 2010, 304 (20): 2270-2278.
- [15] Goicoechea M, de Vinuesa SG, Verdalles U, Ruiz-Caro C, Ampuero J, Rincón A, Arroyo D, Luño J. Effect of allopurinol in chronic kidney disease progression and cardiovascular risk. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2010, 5 (8): 1388-1393.
- [16] Burns CM, Wortmann RL. Latest evidence on gout management: what the clinician needs to know. *Ther Adv Chronic Dis*, 2012, 3 (6): 271-286.
- [17] Hershfield MS, Callaghan JT, Tassaneeyakul W, Mushiroda T, Thorn CF, Klein TE, Lee MT. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium guidelines for human leukocyte antigen-B genotype and allopurinol dosing. *Clin Pharmacol Ther*, 2013, 93 (2): 153-158.
- [18] Richette P, Clerson P, Périssin L, Flipo RM, Bardin T. Revisiting comorbidities in gout: a cluster analysis. *Ann Rheum Dis*, 2015, 74 (1): 142-147.
- [19] Singh JA, Akhras KS, Shiozawa A. Comparative effectiveness of urate lowering with febuxostat versus allopurinol in gout: analyses from large U. S. managed care cohort. *Arthritis Res Ther*, 2015, 17: 120.
- [20] Grewal HK, Martinez JR, Espinoza LR. Febuxostat: drug review and update. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*, 2014, 10 (5): 747-758.
- [21] Lee MH, Graham GG, Williams KM, Day RO. A benefit-risk assessment of benzbromarone in the treatment of gout. Was its withdrawal from the market in the best interest of patients? *Drug Saf*, 2008, 31 (8): 643-665.
- [22] Uchida S, Shimada K, Misaka S, Imai H, Katoh Y, Inui N, Takeuchi K, Ishizaki T, Yamada S, Ohashi K, Namiki N, Watanabe H. Benzbromarone pharmacokinetics and pharmacodynamics in different cytochrome P450 2C9 genotypes. *Drug Metab Pharmacokinet*, 2010, 25 (6): 605-610.
- [23] Drugs for gout. *Med Lett Drugs Ther*, 2014, 56 (1438): 22-24.
- [24] 方华伟, 叶俏, 杜鹏飞. 不同剂量依托考昔治疗急性痛风性关节炎的效果及安全性. *新医学*, 2011, 42 (2): 85-88.
- [25] Hosoya T, Ogawa Y, Hashimoto H, Ohashi T, Sakamoto R. Comparison of topiroxostat and allopurinol in Japanese hyperuricemic patients with or without gout: a phase 3, multicentre, randomized, double-blind, double-dummy, active-controlled, parallel-group study. *J Clin Pharm Ther*, 2016, 41 (3): 290-297.
- [26] Matsumoto K, Okamoto K, Ashizawa N, Nishino T. A novel and potent hybrid-type inhibitor of xanthine oxidoreductase. *J Pharmacol Exp Ther*, 2011, 336 (1): 95-103.
- [27] Becker MA, Hollister AS, Terkeltaub R, et al. BCX4208 added to allopurinol increases response rates in patients with gout who fail to reach goal range serum uric acid on allopurinol alone: a randomized, double-blind, placebo controlled trial. *Ann Rheum Dis*, 2012, 71 (Suppl 3): 438.
- [28] Anzai N, Ichida K, Jutabha P, Kimura T, Babu E, Jin CJ, Srivastava S, Kitamura K, Hisatome I, Endou H, Sakurai H. Plasma urate level is directly regulated by a voltage-driven urate efflux transporter URATV1 (SLC2A9) in humans. *J Biol Chem*, 2008, 283 (40): 26834-26838.
- [29] Miner JN, Tan P. RDEA3170, a novel, high affinity URAT1 inhibitor binds to a central domain within URAT1. *Ann Rheum Dis*, 2012, 71 (Suppl 2): 446.
- [30] Diaz-Torné C, Perez-Herrero N, Perez-Ruiz F. New medications in development for the treatment of hyperuricemia of gout. *Curr Opin Rheumatol*, 2015, 27 (2): 164-169.
- [31] Ahn SO, Ohtomo S, Kiyokawa J, Nakagawa T, Yamane M, Lee KJ, Kim KH, Kim BH, Tanaka J, Kawabe Y, Horiba N. Stronger uricosuric effects of the novel selective URAT1 inhibitor UR-1102 lowered plasma urate in tufted capuchin monkeys to a greater extent than benzbromarone. *J Pharmacol Exp Ther*, 2016, 357 (1): 157-166.

(收稿日期: 2016-09-08)

(本文编辑: 林燕薇)