

降尿酸药物研究进展

杜格 蒋雨彤 古洁若

【摘要】 多年来,别嘌醇一直是痛风患者的主要治疗药物,然而别嘌醇可导致严重超敏反应,这阻碍了不少痛风患者的降尿酸治疗。随着非布司他、苯溴马隆、尿酸酶等相对较为安全的降尿酸药物问世,大大改善了临床降尿酸药物较为单一的问题,也提高了临床用药的安全性。目前,多种新型降尿酸药物正在研发中,如来辛奴拉、阿卤芬酯、曲尼司特、乌地辛等。该文综述了降尿酸药物的研究进展,旨在为日后研究及临床应用提供参考。

【关键词】 痛风;降尿酸药物;别嘌醇;非布司他;苯溴马隆;尿酸酶;来辛奴拉;阿卤芬酯;曲尼司特;乌地辛

Research progress on uric acid-lowering drugs Du Ge, Jiang Yutong, Gu Jieruo. Department of Rheumatology and Immunology, the Third Affiliated Hospital of Sun Yat-sen University, Guangzhou 510630, China

Corresponding author, Gu Jieruo, E-mail: gujieruo@163.com

【Abstract】 Over the recent years, allopurinol has been widely used to treat gout. Nevertheless, it can induce severe hypersensitivity, which limits its application in the treatment of gout. The introduction of febuxostat, benzbromalon and uricase with relatively high safety significantly diversifies the drugs and effectively enhances the drug safety. At present, multiple novel types of uric acid-lowering drugs are being investigated, such as lesinurad, arhalofenate, tranilast and ulodesine, etc. This article summarizes the research progress on uric acid-lowering medications, aiming to provide evidence for subsequent research and clinical application.

【Key words】 Gout; Uric acid-lowering drug; Allopurinol; Febuxostat; Benzbromarone; Uricase; Lesinurad; Arhalofenate; Tranilast; Ulodesine

痛风是一种由于嘌呤生物合成代谢增加、尿酸产生过多或因尿酸排泄不良而致血中尿酸升高、尿酸盐结晶沉积,从而在关节滑膜、滑囊、软骨及其他组织中引起的反复发作性炎性疾病,是成人最常见的关节炎类型之一。有效的痛风管理策略是将血清尿酸浓度长期降低至饱和水平以下,以使尿酸盐结晶溶解和最终消失。2012 年美国风湿病学会(ACR)指南推荐,降尿酸治疗应使尿酸水平长期维持低于 $360\text{ }\mu\text{mol/L}$ (6 mg/dl),痛风石患者应低于 $330\text{ }\mu\text{mol/L}$ (5 mg/dl),这对痛风的管理有至关重要的意义^[1]。近年来,传统降尿酸药物的安全性和耐受性都在不断提高,但是对于老年患者以及一些有合并症的患者,其耐受性、安全性、有效性并未完全使人满意。随着近年来肾脏中尿酸转运蛋白以及高尿酸血症病理生理学研究的不断深入,一些新型的降尿酸药物不断被研发,新药的使用将使

得患者们可以更好地管理血尿酸水平,更安全、有效地满足患者的需求。本文主要对近年来降尿酸药物的研究进展做一综述。

一、传统抑制尿酸合成药物

1. 别嘌醇

别嘌醇是竞争性黄嘌呤氧化酶抑制剂(XOI),在 20 世纪 60 年代就被批准用于治疗痛风,由于其相对低廉的价格以及可观的有效性,在临床上常作为降尿酸的首选药物。当达到有效血药浓度时,别嘌醇是一种非常有效的降尿酸药物^[2]。2012 年 ACR 指南推荐别嘌醇与非布司他作为有症状性高尿酸血症及痛风患者降尿酸达标治疗(血尿酸 $<360\text{ }\mu\text{mol/L}$)的一线用药^[1]。然而,别嘌醇不良反应也是不容忽视的。别嘌醇可能导致的不良反应从轻度的皮疹(MPE)到严重皮肤不良反应(SCAR)^[3]。具体有史蒂文斯-约翰逊综合征/中毒

性表皮坏死松解症(SJS/TEN),嗜酸性粒细胞增多和全身症状的药物反应(DRESS),以及罕见但发生时可能危及生命别嘌醇过敏综合征(AHS)^[4]。AHS是一种罕见的不良反应,发生的几率约为0.7%,汉族的个体中携带HLA-B*5801单倍型的人群中更为多见^[5-6]。2012年ACR指南推荐,亚洲人群在服用别嘌醇前可先进行HLA-B*5801基因检测。已有研究表明,HLA-B*5801与别嘌醇的SJS/TEN密切相关。尽管AHS较为罕见,然而据报道与AHS相关的病死率高达27%^[7]。一项病例对照研究发现,相对于维持剂量,别嘌醇导致的AHS可能与其初始使用剂量相关性更大,该研究显示,AHS患者的别嘌醇起始剂量高于未发生AHS者 $[(183.5 \pm 14.0) \text{ mg/d vs. } (112.2 \pm 6.3) \text{ mg/d}, P < 0.001]$ 。该研究同时也显示,对于可以耐受别嘌醇的患者,增加别嘌醇的使用剂量以达到目标尿酸水平是安全的^[8]。另一项针对临床上能耐受别嘌醇患者所做的临床研究也表明,慢性痛风患者包括有肾损伤的慢性痛风患者在基于肌酐清除的剂量之上使用别嘌醇时均可安全、更有效地达到目标尿酸水平^[2]。目前,ACR痛风指南推荐的别嘌醇起始剂量为100 mg,每2~4周缓慢增加剂量,直至目标血清尿酸低于 $360 \mu\text{mol/L}$,在美国推荐的剂量高达800 mg/d,在欧洲高达900 mg/d^[1]。有研究显示,当别嘌醇达到中等剂量300 mg/d时,约有30%~50%肾功能正常的患者无法达到目标尿酸水平($< 360 \mu\text{mol/L}$),需要增加剂量以达到目标水平^[9-10]。当别嘌醇剂量达到600~800 mg/d时,约75%~80%患者可达到目标尿酸水平($< 360 \mu\text{mol/L}$)^[11]。

2. 非布司他

非布司他是一种口服XOI,不同于别嘌醇及其活性代谢物羟基嘌呤醇,非布司他不是嘌呤类似物,并且仅抑制黄嘌呤氧化酶,而不抑制嘌呤和嘧啶代谢途径中的酶。2009年FDA批准非布司他用于痛风的治疗,剂量为40~80 mg/d。轻度至中度肾衰竭的患者使用非布司他时不需要调整剂量。

近年来有4项非布司他的大型随机试验为非布司他的有效性提供了充足的证据^[12-14]。一些相对小型的研究试验也都得出了类似的结果^[15-18]。国外一项大型Ⅲ期试验APEX中将1 072例痛风患者随机分为非布司他80、120、240 mg/d组及别嘌醇组(肾功能正常患者剂量为300 mg/d,肾功能受损患者的剂量为100 mg/d)。结果显示,在肾功能

正常的患者中,80、120、240 mg/d非布司他组患者在最后3个月的评估中血尿酸水平低于 $360 \mu\text{mol/L}$ 的比例分别为48%、65%、69%,在别嘌醇组中比例仅为22%;而在有肾功能受损患者中:在80、120、240 mg/d非布司他组患者在最后3个月的评估中达到血尿酸水平低于 $360 \mu\text{mol/L}$ 的比例分别为44%、45%、60%,而在别嘌醇100 mg/d组中为0。这些结果表明在包括轻度至中度肾功能损害的高尿酸血症和痛风患者中,非布司他均比别嘌醇更有效地降低血清尿酸水平至低于 $360 \mu\text{mol/L}$ ^[12]。但也有学者指出,在上述比较非布司他和别嘌醇的有效性并且得出结论非布司他具有更高效力的研究中,别嘌醇的使用剂量均相对固定的,并没有按大多数实践指南推荐调整剂量,这使别嘌醇在研究中处于相对不利的地位^[19]。这可能是由于研究者们担心别嘌醇剂量变动过大,会导致一些严重不良反应的发生。非布司他的常见不良反应包括肝功能异常、腹泻、头痛、恶心及皮疹等。目前尚未发现非布司他在心血管系统的不良反应与别嘌醇比较差异有统计学意义。非布司他虽然有着相当的有效性及安全性,然而较为昂贵的价格还是限制了其在临床上的应用。

二、传统促尿酸排泄药物

目前,促尿酸排泄的药物主要有苯溴马隆、丙磺舒、磺吡酮,根据临床使用情况,在此主要对苯溴马隆进行概述。

苯溴马隆通过抑制新型尿酸转运蛋白1(URAT1)和人葡萄糖转运蛋白9(GLUT9)发挥作用。该药在肾功能轻中度受损的患者中仍然有效^[20]。苯溴马隆通过肝脏CYP2C9和CYP1A2酶代谢,主要通过胆汁、尿液和粪便排泄,仅6%通过肾脏排泄。不建议苯溴马隆用于肝病、卟啉症患者,也不建议用于大量饮酒和有肾结石病史的患者。由于该药通过肝脏代谢,合并使用华法林、磺脲类、苯妥英钠时需注意调节药物剂量,并应避免与利福平、氟康唑联用。使用期间需大量饮水,以免排泄的尿中由于尿酸过多导致尿酸沉积。

多项研究表明,苯溴马隆降尿酸比丙磺舒更有效,甚至对肾小球滤过率为 20 ml/min 的患者也有效。根据现有证据的系统综述指,苯溴马隆和别嘌醇间的降尿酸低效力相近^[21]。尽管具有高效性,但苯溴马隆由于肝功能异常和肝衰竭死亡的不良事件,已从几个国家的市场撤回,而值得注意的是,有报道丙磺舒导致的不良事件并不少于苯溴马

隆^[22]。

三、促尿酸代谢药物

1. 聚乙二醇重组尿酸酶

尿酸酶是一种将尿酸分解为更溶于水的尿囊素酶,通过促进尿酸分解降低尿酸^[23]。聚乙二醇重组尿酸酶在 2014 年被 FDA 批准,适用于血尿酸水平不达标或不能耐受口服降尿酸治疗、顽固性痛风的患者。该药通过肾脏排泄,禁用于葡萄糖-6-磷酸脱氢酶(G6PD)缺乏症者。其他降尿酸药物可能增加该药的输注反应,因此不建议联合使用。给药方式为每 2 周静脉输注 8 mg。即使用作预防性治疗,初始使用聚乙二醇重组尿酸酶也可引起痛风急性发作^[24]。尿酸酶的主要不良事件为输注反应,发生在多达 40% 的患者中,并且出现在尿酸降低起效之前。表现为恶心、皮肤潮红和呼吸困难。大约 40% 的患者存在高滴度的抗体,通常针对聚乙二醇部分,并且与治疗反应的丧失和输注反应的风险增加有关。这些抗体的滴度与降尿酸效能呈负相关^[25]。已有研究显示,使用免疫抑制剂如他克莫司、吗替麦考酚酯、环孢素或硫唑嘌呤,可降低抗聚乙二醇重组尿酸酶抗体产生的风险^[26]。也有研究报道,使用尿酸酶存在心血管事件风险^[27]。

四、研发中的降尿酸药物

1. 来辛奴拉

来辛奴拉是全球首个尿酸盐重吸收转运体抑制剂,是 RDEA806 的活性代谢物,通过抑制新型尿酸转运蛋白 1(URAT1)受体和有机阴离子转运体 4(OAT4)的活性,阻断近端肾小管对尿酸的重吸收^[28-29]。来辛奴拉在体外抑制 URAT1 和 OAT4 的活性,但不抑制人葡萄糖转运蛋白 9(GLUT 9),并且对 ATP 结合转运蛋白 G 家族成员 2(ABCG2)无影响。与苯溴马隆相比,来辛奴拉对线粒体毒性低,被过氧化物酶体增殖物激活受体 γ (PPAR γ)诱导的风险亦较低。与丙磺舒等药物不同,来辛奴拉体内不会抑制 OAT1 或 OAT3^[30]。与传统的促尿酸排泄剂相比,来辛奴拉并不影响 GLUT9、ABCG2 等外侧的基底转运蛋白,药物相互作用的风险较低。

在血尿酸水平超过 360 $\mu\text{mol/L}$ 、痛风发作、足量别嘌醇给药效果的前提下,对别嘌醇反应欠佳的患者联合来辛奴拉与别嘌醇用药的Ⅲ期试验结果显示,来辛奴拉(200、400 mg/d)与别嘌醇(至少 300 mg/d)联合用药相对于单独使用别嘌醇可更有效令别嘌醇反应欠佳患者的血尿酸水平达

标(<360 $\mu\text{mol/L}$),并且来辛奴拉(400 mg/d)组中血尿酸水平达标的患者所占比例更高。需要注意的是,来辛奴拉(400 mg/d)联合别嘌醇组患者的 CK-MB 水平明显升高,该组尤其是有肾功能障碍患者发生严重不良事件和肾脏不良事件的风险较高^[31-32]。因此,对于肾功能障碍患者,需要认真评估来辛奴拉(400 mg/d)与别嘌醇联合用药的风险,并权衡利弊,同时,当患者使用来辛奴拉进行降尿酸治疗时应定期监测肾功能。

在另一项研究中,将 400 mg 来辛奴拉作为单一药物用于不耐受或对 XO1 有禁忌证的患者,同样可以使血尿酸水平减少,但疗效不如在联合试验中观察到明显^[33]。药物相互作用评价的相关研究显示,来辛奴拉合并使用秋水仙碱、萘普生或吲哚美辛的耐受性良好,在与秋水仙碱和 NSAID 共同给药时相互影响较小,不需要调整剂量^[34]。

目前,来辛奴拉作为一种新型降尿酸药物,在美国和欧盟国家已被批准用于治疗痛风,并在许多其他国家进行作为联合治疗的Ⅲ期临床试验。当高尿酸血症患者有其他一线药物(如别嘌醇)的用药禁忌证时,来辛奴拉也可以作为单一用药。目前,正在进行来辛奴拉在中度肾损伤患者的药代动力学和活性研究,以进一步明确该药在肾功能不全患者中的有效率和安全性。

2. 阿卤芬酯

阿卤芬酯对痛风和高尿酸血症具有双重作用。主要的药物作用机制是通过抑制 URAT1 和 OAT4 的选择性抑制促进尿酸排泄^[35]。阿卤芬酯同时也是 PPAR γ 调节剂,能够降低 IL-1 β 水平,从而减少痛风发作。阿卤芬酯最初是一种 2 型糖尿病治疗药物,但在使用过程中多项随机对照双盲试验发现,接受该药治疗的患者不仅空腹血糖、糖化血红蛋白和甘油三酯减少,血尿酸值也随着药物剂量的增加而下降。而且药物安全性总体良好^[36]。

一项评价阿卤芬酯联合非布司他治疗的Ⅱ期临床研究发现,联合治疗可有效使血尿酸下降,最高剂量组合(阿卤芬酯 800 mg 和非布司他 80 mg)分别使 100%、93% 和 79% 的患者血尿酸水平低于 360、300、240 $\mu\text{mol/L}$,患者耐受良好,仅有 1 例患者出现 ALT 升高^[37]。另一项Ⅱ期临床研究发现,与别嘌醇单一疗法或安慰剂相比,接受阿卤芬酯 800 mg 的高尿酸血症患者的痛风再发作率分别减少 46% 和 41%,但比联合应用别嘌醇和秋水仙碱治疗组的再发作率高,该研究同样没有观察到严

重的不良反应及血清肌酐的升高,说明药物安全性较高^[38]。

3. 乌地辛

乌地辛是一种嘌呤核苷磷酸化酶(PNP)抑制剂,每日口服1次,通过抑制尿酸生成来治疗高尿酸血症。乌地辛与XOI或选择性黄嘌呤氧化还原酶(XOR)抑制剂相比,能更强地抑制尿酸前体的产生^[39]。乌地辛已完成Ⅱ期临床研究,该研究分别予60例基线尿酸水平超过476 μmol/L痛风患者口服乌地辛40、80、120 mg。3组患者的尿酸水平分别降低161、197、262 μmol/L,且分别有33%、36%和31%的患者尿酸水平低于目标值360 μmol/L。乌地辛的不良反应为淋巴细胞亚群减少30%~70%,没有受试者由于淋巴细胞减少而停止治疗的报告,也没有其他明显不良反应的报告^[40]。

一项为期12周的随机对照研究比较了5、10、20和40 mg/d乌地辛联合别嘌醇300 mg/d与别嘌醇单一疗法对高尿酸血症的临床疗效。结果显示,联合用药组的尿酸水平达到目标值者较多,且安全性及耐受性良好^[41]。24周的延长研究表明,接受5、10、20、40 mg/d乌地辛的患者中,分别有40%、50%、46%、55%患者的尿酸水平低于360 μmol/L,高于别嘌醇加安慰剂组的25%^[42]。使用乌地辛患者的不良反应发生频率和严重程度与安慰剂组相似,但剂量增多可导致腹泻、皮疹等不良反应^[43]。值得注意的是,由于乌地辛可导致淋巴细胞亚群减少,乌地辛20、40 mg/d亚组分别有4、11例患者退出研究。

由于免疫缺陷和自身免疫性疾病可出现PNP缺乏,乌地辛抑制PNP是否导致免疫抑制令人关注。据报道,使用乌地辛者对破伤风和肺炎球菌多糖疫苗均有响应,与安慰剂组比较差异无统计学意义,且患者耐受性好,乌地辛与其他药物的相互作用少,提示乌地辛适用于有多种合并症的痛风患者^[40]。

4. 曲尼司特

曲尼司特具有抑制转化生长因子-β、前列腺素E2和IL-1的作用,在韩国和日本被批准用于支气管哮喘。曲尼司特也能通过抑制URAT1和GLUT9促进尿酸盐排泄,降低尿酸水平^[44]。一项Ⅱ期临床研究报道,高尿酸血症患者单独接受曲尼司特治疗,在4、24 h尿酸分别减少10、14 μmol/L。另一项Ⅱ期临床研究中,根据曲尼司特剂量不同,

分为300、600、900 mg 3组,3组受试者的尿酸分别减少65、190、196 μmol/L^[45]。除了降尿酸作用外,曲尼司特还可抑制白细胞浸润和血浆外渗出,减少体内单酸钠晶体诱导的炎症,具有与秋水仙碱和吲哚美辛类似的作用,提示曲尼司特有利于预防痛风再发^[46]。此外,有报道曲尼司特与别嘌醇400 mg或非布司他40 mg联合用药能有效降低尿酸水平。

五、展望

随着尿酸转运体新靶点不断被发现,利用新靶点所进行的降尿酸药物研究和开发也在不断发展,我们也期待着更多安全、有效药物的出现,为痛风患者带来更多的福音。

参 考 文 献

- [1] 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.
- [2] Amp LK, O'Donnell JL, Zhang M, James J, Frampton C, Barclay ML, Chapman PT. Using allopurinol above the dose based on creatinine clearance is effective and safe in patients with chronic gout, including those with renal impairment. *Arthritis Rheum*, 2011, 63 (2): 412-421.
- [3] 陈泽娜, 古洁若. 别嘌醇超敏反应研究进展. *新医学*, 2016, 47 (3): 142-145.
- [4] Yun J, Mattsson J, Schnyder K, Fontana S, Largiadèr CR, Pichler WJ, Yerly D. Allopurinol hypersensitivity is primarily mediated by dose-dependent oxypurinol-specific T cell response. *Clin Exp Allergy*, 2013, 43 (11): 1246-1255.
- [5] Hung SI, Chung WH, Liou LB, Chu CC, Lin M, Huang HP, Lin YL, Lan JL, Yang LC, Hong HS, Chen MJ, Lai PC, Wu MS, Chu CY, Wang KH, Chen CH, Fann CS, Wu JY, Chen YT. HLA-B*5801 allele as a genetic marker for severe cutaneous adverse reactions caused by allopurinol. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2005, 102 (11): 4134-4139.
- [6] Yun J, Marcaida MJ, Eriksson KK, Jamin H, Fontana S, Pichler WJ, Yerly D. Oxypurinol directly and immediately activates the drug-specific T cells via the preferential use of HLA-B*58:01. *J Immunol*, 2014, 192 (7): 2984-2993.
- [7] Ryu HJ, Song R, Kim HW, Kim JH, Lee EY, Lee YJ, Song YW, Lee EB. Clinical risk factors for adverse events in allopurinol users. *J Clin Pharmacol*, 2013, 53 (2): 211-216.

- [8] Stamp LK, Taylor WJ, Jones PB, Dockerty JL, Drake J, Framp-ton C, Dalbeth N. Starting dose is a risk factor for allopurinol hy-persensitivity syndrome: a proposed safe starting dose of allopuri-nol. *Arthritis Rheum*, 2012, 64 (8): 2529-2536.
- [9] Schlesinger N. Difficult-to-treat gouty arthritis: a disease warran-ting better management. *Drugs*, 2011, 30, 71 (11): 1413-1439.
- [10] Jennings CG, Mackenzie IS, Flynn R, Ford I, Nuki G, De Ca-terina R, Riches PL, Ralston SH, MacDonald TM; FAST study group. Up-titration of allopurinol in patients with gout. *Semin Ar-thritis Rheum*, 2014, 44 (1): 25-30.
- [11] Reinders MK, Haagsma C, Jansen TL, van Roon EN, Delsing J, van de Laar MA, Brouwers JR. A randomised controlled trial on the efficacy and tolerability with dose escalation of allopurinol 300-600 mg/day versus benzbromarone 100-200 mg/day in pa-tients with gout. *Ann Rheum Dis*, 2009, 68 (6): 892-897.
- [12] Schumacher HR Jr, Becker MA, Wortmann RL, Macdonald PA, Hunt B, Streit J, Lademacher C, Joseph-Ridge N. Effects of fe-buxostat versus allopurinol and placebo in reducing serum urate in subjects with hyperuricemia and gout: a 28-week, phase III, randomized, double-blind, parallel-group trial. *Arthritis Rheum*, 2008, 59 (11): 1540-1548.
- [13] Becker MA, Schumacher HR, Espinoza LR, Wells AF, Mac-Donald P, Lloyd E, Lademacher C. The urate-lowering efficacy and safety of febuxostat in the treatment of the hyperuricemia of gout: the CONFIRMS trial. *Arthritis Res Ther*, 2010, 12 (2): R63.
- [14] Becker MA, Schumacher HR, MacDonald PA, Lloyd E, Lademacher C. Clinical efficacy and safety of successful longterm urate lowering with febuxostat or allopurinol in subjects with gout. *J Rheumatol*, 2009, 36 (6): 1273-1282.
- [15] Saag KG, Becker MA, Whelton A, MacDonald PA, Zhou Y, Gunawardhana L. Effect of febuxostat on serum urate levels in gout subjects with hyperuricemia and moderate-to-severe renal impairment: a randomized controlled trial. *Arthritis Rheum*, 2013, 65 (Suppl 10): S498-S499.
- [16] Huang X, Du H, Gu J, Zhao D, Jiang L, Li X, Zuo X, Liu Y, Li Z, Li X, Zhu P, Li J, Zhang Z, Huang A, Zhang Y, Bao C. An allopurinol-controlled, multicenter, randomized, double-blind, parallel between-group, comparative study of febuxostat in Chinese patients with gout and hyperuricemia. *Int J Rheum Dis*, 2014, 17 (6): 679-686.
- [17] Xu S, Liu X, Ming J, Chen S, Wang Y, Liu X, Liu H, Peng Y, Wang J, Lin J, Ji H, Liu B, Lu Y, Liu P, Zhang Y, Ji Q. A phase 3, multicenter, randomized, allopurinol-controlled study assessing the safety and efficacy of oral febuxostat in Chinese gout patients with hyperuricemia. *Int J Rheum Dis*, 2015, 18 (6): 669-678.
- [18] Taylor TH, Mecchella JN, Larson RJ, Kerin KD, Mackenzie TA. Initiation of allopurinol at first medical contact for acute at-tacks of gout: a randomized clinical trial. *Am J Med*, 2012, 125 (11): 1126-1134.
- [19] Sattui SE, Gaffo AL. Treatment of hyperuricemia in gout: current therapeutic options, latest developments and clinical implica-tions. *Ther Adv Musculoskelet Dis*, 2016, 8 (4): 145-159.
- [20] Dalbeth N, Merriman TR, Stamp LK. Gout. *Lancet*, 2016, 388 (10055): 2039-2052.
- [21] Lee MH, Graham GG, Williams KM, Day RO. A benefit-risk as-sessment of benzbromarone in the treatment of gout: was its with-drawal from the market in the best interest of patients? *Drug Saf*, 2008, 31 (8): 643-665.
- [22] Kydd AS, Seth R, Buchbinder R, Edwards CJ, Bombardier C. Uricosuric medications for chronic gout. *Cochrane Database Syst Rev*, 2014, (11): CD010457.
- [23] Keenan RT. Safety of urate-lowering therapies: managing the risks to gain the benefits. *Rheum Dis Clin North Am*, 2012, 38 (4): 663-680.
- [24] Sundy JS, Baraf HS, Yood RA, Edwards NL, Gutierrez-Urena SR, Treadwell EL, Vázquez-Mellado J, White WB, Lipsky PE, Horowitz Z, Huang W, Maroli AN, Waltrip RW 2nd, Hamburg-er SA, Becker MA. Efficacy and tolerability of pegloticase for the treatment of chronic gout in patients refractory to conventional treatment: two randomized controlled trials. *JAMA*, 2011, 306 (7): 711-720.
- [25] Lipsky PE, Calabrese LH, Kavanaugh A, Sundy JS, Wright D, Wolfson M, Becker MA. Pegloticase immunogenicity: the rela-tionship between efficacy and antibody development in patients treated for refractory chronic gout. *Arthritis Res Ther*, 2014, 16 (2): R60.
- [26] Hershfield MS, Ganson NJ, Kelly SJ, Scarlett EL, Jaggars DA, Sundy JS. Induced and pre-existing anti-polyethylene glycol anti-body in a trial of every 3-week dosing of pegloticase for refractory gout, including in organ transplant recipients. *Arthritis Res Ther*, 2014, 16 (2): R63.
- [27] Gentry WM, Dotson MP, Williams BS, Hartley M, Stafford KR, Bottorff MB, Gandhi PK. Investigation of pegloticase-associated adverse events from a nationwide reporting system database. *Am J Health Syst Pharm*, 2014, 71 (9): 722-727.
- [28] 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.
- [29] Shahid H, Singh JA. Investigational drugs for hyperuricemia. *Expert Opin Investig Drugs*, 2015, 24 (8): 1013-1030.
- [30] Miner J, Tan PK, Hyndman D, Liu S, Iverson C, Nanavati P, Hagerty DT, Manhard K, Shen Z, Girardet JL, Yeh LT, Terkel-taub R, Quart B. Lesinurad, a novel, oral compound for gout, acts to decrease serum uric acid through inhibition of urate trans-porters in the kidney. *Arthritis Res Ther*, 2016, 18 (1): 214.
- [31] Saag KG, Fitz-Patrick D, Kopicko J, Fung M, Bhakta N, Adler S, Storgard C, Baumgartner S, Becker MA. Lesinurad combined with allopurinol: a randomized, double-blind, placebo-controlled study in gout patients with an inadequate response to Standard-of-Care Allopurinol (a US-Based Study). *Arthritis Rheumatol*, 2017, 69 (1): 203-212.

- [32] Bardin T, Keenan RT, Khanna PP, Kopicko J, Fung M, Bhakta N, Adler S, Storgard C, Baumgartner S, So A. Lesinurad in combination with allopurinol: a randomised, double-blind, placebo-controlled study in patients with gout with inadequate response to standard of care (the multinational CLEAR 2 study). *Ann Rheum Dis*, 2017, 76 (5): 811-820.
- [33] Tausche AK, Alten R, Dalbeth N, Kopicko J, Bhakta N, Storgard C, Baumgartner S, Saag K. Lesinurad monotherapy in gout patients intolerant to xanthine oxidase inhibitors (light): a randomized, double-blind, placebo-controlled, 6-month phase III clinical trial. *Ann Rheum Diseases*, 2015, 74 (Suppl 2): 769.
- [34] Shen Z, Tieu K, Wilson D, Bucci G, Gillen M, Lee C, Kerr B. Evaluation of pharmacokinetic interactions between lesinurad, a new selective urate reabsorption inhibitor, and commonly used drugs for gout treatment. *Clin Pharmacol Drug Dev*, 2017 Jan 11. [Epub ahead of print]
- [35] Choi YJ, Larroca V, Lucman A, Vicena V, Abarca N, Rantz T, Lavan BE, McWherter CA. Arhalofenate is a novel dual-acting agent with uricosuric and antiinflammatory properties. Hayward: Metabolex Inc., 2012.
- [36] Saha GC, Karpf DB, Choi YJ, Roberts BK. Arhalofenate, a potential novel treatment for hyperuricemia, with or without metabolic co-morbidities, in patients with gout: meta-analysis of urate lowering in four phase 2 studies in type 2 diabetes. Hayward: Metabolex Inc., 2011.
- [37] Steinberg AS, Vince BD, Choi YJ, Martin RL, McWherter CA, Boudes PF. The pharmacodynamics, pharmacokinetics, and safety of arhalofenate in combination with febuxostat when treating hyperuricemia associated with gout. *J Rheumatol*, 2017, 44 (3): 374-379.
- [38] Steinberg A, Chera H, Choi YJ, Martin R, McWherter C, Zhang Y, Boudes P. A study to evaluate the efficacy and safety of arhalofenate for preventing flares and reducing serum uric acid in gout patients. *Arthritis Rheumatol*, 2015, 67 (suppl 10): 411-420.
- [39] Crittenden DB, Pillinger MH. New therapies for gout. *Annu Rev Med*, 2013, 64: 325-337.
- [40] Bantia S, Harman L, Hollister A, Pearson P. BCX4208: a novel enzyme inhibitor for chronic management of gout, shows a low risk of potential drug—drug interactions. *Ann Rheum Dis*, 2013, 71: 450.
- [41] Becker M, Hollister AS, Terkeltaub R, Sheridan W. 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, doubleblind, placebo-controlled trial. *Ann Rheum Dis*, 71 (Suppl 3): 438.
- [42] Hollister AS, Dobo S, Maetzel A, Becker M, Terkeltaub R, Fitz-Patrick D, Smith V, Sheridan W. Longterm safety of BCX4208 added to allopurinol in the chronic management of gout: results of a phase 2 24-week blinded safety extension and vaccine challenge study. *Ann Rheum Dis*, 71 (Suppl 3): 442-443.
- [43] Edwards NL, So A. Emerging therapies for gout. *Rheum Dis Clin North Am*, 2014, 40 (2): 375-387.
- [44] Mandal AK, Mercado A, Foster A, Zandi-Nejad K, Mount DB. Uricosuric targets of tranilast. *Pharmacol Res Perspect*, 2017, 5 (2): e00291.
- [45] Sundry JS, Kitt M. Tranilast, a novel, potential treatment for the chronic management of hyperuricemia in patients with gout, reduces serum uric acid (SUA) in healthy subjects. *Ann Rheum Dis*, 2010, 69 (Suppl 3): 607.
- [46] Serafini T, Emerling D. Tranilast suppresses inflammation induced by monosodium urate crystals in vivo. *Ann Rheum Dis*, 2010, 69 (Suppl 3): 664.

(收稿日期: 2017-03-13)

(本文编辑: 林燕薇)