·综 述·

难治性痛风中西医治疗研究进展

吴海鹏[1#]，曹宇婷[2#]，刘 薇[1]，赵 璐[1]，刘 欢[1*]
（1. 上海市光华中西医结合医院关节内科，上海 200052；2. 上海市光华中西医结合医院风湿免疫科，上海 200052）

摘要：难治性痛风（refractory gout，RG）是痛风病程演进至多关节受累、反复急性发作的终末期阶段，其典型临床特征包括慢性痛风石形成、多灶性骨质侵蚀及关节功能进行性丧失，最终可进展为侵蚀性关节炎。RG 西医治疗策略聚焦于炎症反应调控与尿酸稳态重建，其中生物制剂和新型靶向药物已成为突破传统治疗的重要研究热点。中医药在 RG 管理中包含方药及外治法，可帮助实现局部炎症微环境调节。现对比分析中西医 RG 治疗进展，旨在为临床治疗提供新思路。

关键词：难治性痛风；NOD 样受体热蛋白结构域相关蛋白 3 炎症小体；白介素 -1β 抑制剂；中医学
中图分类号：R589.7 **文献标志码：**A **文章编号：**1672-9188(2025)04-0416-007
引用：吴海鹏, 曹宇婷, 刘薇, 等. 难治性痛风中西医治疗研究进展[J]. 世界临床药物, 2025, 46(4): 416-422. DOI：10.13683/j.wph.2025.04.016

Research progress on the treatment of refractory gout with Chinese and western medicine

WU Haipeng[1#], CAO Yuting[2#], LIU Wei[1], ZHAO Lu[1], LIU Huan[1*]
(*1. Department of Arthropathy, Shanghai Guanghua Hospital of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, Shanghai 200052, China; 2. Department of Rheumatology and Immunology, Shanghai Guanghua Hospital of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, Shanghai 200052, China*)

Abstract: Refractory gout (RG) is an end-stage disease progression of gout involving multiple joints and repeated acute attacks. The typical clinical features include chronic gout stone formation, multifocal bone erosion and progressive loss of joint function, which finally progresses to erosive arthritis. Western medicine for RG focuses on the regulation of inflammatory response and the reestablishment of uric acid homeostasis, among which biologics and new targeted drugs have become an important research hotspot for breaking through the traditional therapy. Traditional Chinese medicine includes prescription and external treatment in RG management, which can help to realize the regulation of local inflammatory microenvironment. This article compared and analyzed the progress of RG treatment with traditional Chinese and western medicine in order to provide new ideas for clinical treatment.

Key words: refractory gout; NOD-like receptor thermal protein domain-associated protein 3 inflammasome; interleukin-1β inhibitor; traditional Chinese medicine

难治性痛风（refractory gout，RG）是由痛风（gout）未经规范治疗，累及多关节并反复迁延发展而成，RG 患者约占痛风患者的 1%[1]。RG 从初发单关节急性炎症向多关节对称性累及发展，随尿酸盐结晶持续沉积，可逐步形成皮下痛风石并诱发慢性滑膜炎（synovitis）[2]。RG 患者尿酸均值、年龄、病程、痛风发作频率、累及关节数较普通痛风患者更多，该差异或与 RG 患者血尿酸控制不佳密切相关[3]。

收稿日期：2025-01-21
作者简介：吴海鹏，硕士研究生，主治医师，研究方向：关节内科疾病诊治。
曹宇婷，硕士研究生，主治医师，研究方向：关节内科疾病诊治。
通信作者：刘欢，副主任医师，研究方向：关节内科疾病诊治。

目前，RG 急性期西药治疗除常规的一、二线药物外，多种靶向药物、生物制剂及非常规降尿酸药物亦被应用于临床或正处于临床试验阶段。中医治疗 RG 则根据湿热蕴结、脾虚湿阻、肝肾阴虚等证型，制定个性化方案，亦有中西医协同的综合疗法。现从痛风性关节炎（gouty arthritis，GA）的炎症信号通路角度，讨论近年 RG 治疗热点药物相关研究和中医相关治疗方案。

1 GA 免疫学发病机制

血尿酸的升高和单钠尿酸盐（monosodium urate，MSU）结晶的形成是痛风发病的基础条件。急性痛风发病目前被认为分为两个阶段进行：第一阶段特征为尿酸过饱和 MSU 结晶形成，白介素 -1β 前体（pro-interleukin-1β，pro-IL-1β）与 NOD 样受体热蛋白结构域相关蛋白（NOD-like receptor thermal protein domain-associated protein，NLRP）3 小体组分的生物合成主要通过模式识别受体介导的信号转导机制实现，Toll 样受体 4/2 可特异性识别以 MSU 结晶和脂多糖为代表的损伤相关分子模式 3 和病原体相关分子模式 3，该过程通过髓样分化因子 88 依赖的信号级联反应，激活核因子 κB 信号通路；第二阶段则通过 MSU 与巨噬细胞膜相互作用，激活 IL-1β 等促炎因子释放，最终引发关节急性炎症 [4]。此外，MSU 还可通过刺激单核细胞产生肿瘤坏死因子（tumor necrosis factor，TNF）-α，促进 caspase-1 合成，间接影响炎症反应 [5]。

目前，RG 与普通急性痛风的发病机制尚无明确区分，二者定义划分尚模糊。若患者经一线药物治疗后反馈无效或效果不明显，痛风迁延反复发作并逐渐累及多个关节、多脏器，或基础疾病较多，情况复杂，多将其作为 RG 患者进行诊疗 [6]。此外，RG 女性患者比例为 20%，远高于普通痛风中的女性占比，且发病时均已绝经，可能与绝经后雌激素失去保护、尿酸排泄障碍及体质量增加等有关，而脂联素可作为 RG 的特异性生物标记物 [7]。

2 RG 西医治疗与相关通路抑制剂

2.1 抑制 NLRP3 炎症小体上下游通路关键因子抑制剂

2.1.1 caspase-1 抑制剂

在与痛风相关的影响 NLRP3 小体下游通路中，caspase-1 对 pro-IL-1β 的水解作用至关重要，抑制 caspase-1 活性可明显减轻 NLRP3 小体介导的炎症反应和细胞焦亡，相关药物包括小白菊内酯药物等 [8]，但尚无用于痛风的研究 [9]。瑞巴派特（rebamipide）是常用胃黏膜保护剂之一 [10]。研究 [11] 显示，瑞巴派特通过抑制 caspase-1 与氧化应激，有效抑制由 MSU 结晶介导的 IL-1β 激活和释放。王贵红等 [12] 使用经 MSU 结晶注射的雄性大鼠展开试验，结果表明瑞巴派特可抑制 MSU 结晶诱导的 GA 大鼠血清 IL-1β、IL-6、IL-10 及 TNF-α 的产生，且抑制炎症因子效果与秋水仙碱（colchicine）相当。然而，目前尚无将瑞巴派特应用于临床痛风治疗的案例，有待进一步探索。

2.1.2 影响炎性体激活的上游过程药物

炎性体激活的上游过程主要是指凋亡相关微粒蛋白、caspase 蛋白酶、NOD 样受体家族蛋白组装为 NLRP3 小体的过程，亦包括 NLRP3 小体激动剂如钙离子、活性氧（reactive oxygen species，ROS）、氢离子的胞质压力及钾离子外流等。目前已知的相关药物成分包括如 β- 羟基丁酸盐 [13—14]、表没食子儿茶素没食子酸酯 [15]、红豆杉叶素及咖啡酸苯乙酯 [16] 等。

2.2 直接针对 NLRP3 的抑制剂

曲尼司特（tranilast）是一种色氨酸代谢物类似物药物，应用已十分广泛，被用于治疗临床多种炎症性疾病，包括支气管哮喘（bronchial asthma）、非特异性皮炎（atypical dermatitis）、变应性结膜炎（allergic conjunctivitis）及增生性瘢痕（hyperplastic scar）等。曲尼司特安全性相对较佳，多数患者耐受良好，剂量最高可达一日 600 mg，持续数月。

HUANG 等[17]通过相关细胞试验证实，曲尼司特直接与 NLRP3 特异性结合，通过阻断 NLRP3-NLRP3 直接相互作用以抑制 NLRP3 寡聚化；进一步的动物试验显示，曲尼司特可防止 NLRP3 依赖性急性炎症和组织损伤发生，在体外环境中其对人体细胞亦可产生作用。目前，尚无曲尼司特应用于临床试验的相关报道或案例。

冬凌草甲素是一种具有生物活性的对映 - 贝壳杉烷类二萜类化合物，是冬凌草的主要活性成分。研究[18]显示，冬凌草甲素与 NLRP3 NACHT 结构域中的半胱氨酸 -279 形成共价键，阻断 NLRP3 与丝氨酸 / 苏氨酸蛋白激酶 Nek7 的相互作用，从而抑制 NLRP3 炎性小体的组装和激活，即 NLRP3 为冬凌草甲素的直接靶标。有学者对冬凌草甲素的相关结构进行研究，发现冬凌草甲素的合成化合物 -32 能在不改变 NLRC4 或黑色素瘤（melanoma）缺乏因子 2 炎症小体的情况下，阻碍各种激动剂诱导的 NLRP3 激活[19]。类似的，注射用 HAO472 是冬凌草甲素的一种衍生物，由江苏恒瑞和上海交通大学联合开发，目前正处于Ⅰ期临床试验阶段[4]，仿制生物活性物质合成类似药物用于疾病治疗为临床药物研发拓宽思路。

MCC950 是一种磺酰脲类化合物，TAPIA-ABELLAN 等[20]发现，MCC950 能改变 NLRP3 活性构象，并在存在外部刺激或在 NLRP3 含功能增益突变时阻断其寡聚化。MCC950 可直接靶向结合 NACHT 结构域，迫使“开放”的活性 NLRP3 结构变为“封闭”构象，从而无法自结合而失活。NARROS-FERNANDEZ 等[21]通过对 MCC950 修饰替换合成新 N- 磺酰脲类化合物，此类化合物能减轻痛风小鼠机械性痛感，显著抗炎，具有应用前景。

2.3 IL-1β 抑制剂

IL-1β 抑制剂是目前最常见的治疗 GA 的生物制剂类型，相关研究较多，临床试验开展较顺利。IL-1β 抑制剂可用于痛风急性期治疗，可有效减轻疼痛，亦可用于别嘌醇（allopurinol）治疗后痛风复发的预防[22]。

列洛西普（rilonacept）是一种经美国食品药品监督管理局批准的抗炎治疗药物，其有效成分可作为诱饵受体与 IL-1a、IL-1b 结合，从而阻止细胞表面受体激活，发挥细胞因子捕获剂作用[23]。有学者发现，列洛西普治疗组疼痛程度和发作频率较对照组均有明显改善[24]。现阶段，列洛西普更多地被用于心包炎（pericarditis）的治疗，且相关研究已趋于完善[25]。

阿那白滞素（anakinra）是一种 IL-1 拮抗剂，可抑制 IL-1α、IL-1β 与 IL-1 受体结合，直接针对 IL-1 受体，抑制 IL-1 介导的炎症反应[26]。研究[27]显示，对痛风发作 1 次的患者，阿那白滞素疼痛缓解率与对照组相似；对痛风发作多次者，其疼痛缓解率较对照组高。阿那白滞素安全性良好，但在应用前应注意评估患者活动性感染和潜伏感染情况，在开始治疗后应密切监测是否出现严重过敏反应，定期评估患者中性粒细胞情况[28]。

卡那单抗（canakinumab）是一种全人源抗 IL-1b 单克隆抗体[29]，可直接与 IL-1β 竞争结合 IL-1R1。在既往临床应用中，痛风患者对该药物反应良好，但长期用药可能会导致感染等问题[30]。

2012 年美国风湿病学会（American College of Rheumatology，ACR）[31]建议，若急性 GA 严重发作接受其他药物治疗后效果欠佳，可考虑使用生物 IL-1β 抑制剂，如阿那白滞素（一日 100 mg，皮下注射，连续 3 d）或卡那单抗（一日 150 mg，皮下注射，连续 3 d）。2020 年 ACR 建议，对于接受其他抗炎疗法后耐受性差或有禁忌证的痛风患者，可选择性使用 IL-1β 抑制剂。此外，有研究[32]报道 gevokizumab、bermekimab 对 IL-1β 的抑制作用，但缺乏近期用于痛风治疗的动物试验和临床试验数据，故有待进一步研究。

2.4 TNF-α 抑制剂

TNF-α 暴露并接触 MSU 后，可加强刺激中性粒细胞，增加 pro-IL-1β 信使 RNA 表达并促进

IL-1β 释放。研究[33]表明，抑制中性粒细胞向炎症区域迁移和阻止促炎细胞因子 TNF-α 释放可改善 MSU 结晶诱发的炎症，故 TNF-α 抑制剂治疗难治性 GA 有效。其作用机制主要分为：①中和 TNF-α，阻断 TNF 受体介导的效应。②由单克隆抗体类 TNF-α 抑制剂结合携带跨膜 TNF-α 细胞，诱导反向信号传导和细胞毒作用。如英夫利昔单抗 (remicade) 是一种嵌合型单克隆抗体，半衰期相对较长 (8 ～ 9 d)，临床使用间隔较长 (每 4 ～ 8 周 1 次)。

阿达木单抗 (adalimumab)、戈利木单抗 (golimumab) 的特性与人类免疫球蛋白 (immunoglobulin，Ig)G 相似，免疫原性低。戈利木单抗由 IgG1κ 轻链和多糖构成，较阿达木单抗半衰期延长。目前，这两种药物在类风湿关节炎 (rheumatoid arthritis，RA)、强直性脊柱炎 (ankylosing spondylitis，AS) 方面的应用和研究较广泛，但在难治性 GA 方面的应用案例较少。

依那西普 (etanercept) 是 TNF p75 受体与人类 IgG1 的 Fc 部分之间的重组融合蛋白，其作为一种 TNF-α 拮抗剂，能与 TNF-α 受体结合以减弱其活性，用于 RA、AS 的治疗。研究[34]显示，急性 GA 患者患者对依那西普 (每次 25 mg，皮下注射，每周 2 次，共 2 周) 反应良好，关节疼痛明显缓解，疗程 D5 即完全缓解。依那西普可缓解 GA 急性炎症反应，确保降尿酸效果。依那西普可治疗有较多基础疾病且对常规一线药物有禁忌证或无效的难治性 GA 患者，疗效显著。目前，关于依那西普治疗或缓解急性 GA 相关案例较多，不良反应少见，但指南目前并未将其作为缓解 GA 的可选药物。

此外，近年有使用乌帕替尼 (upadacitinib)[35]、血浆吸附疗法[36]治疗慢性 RG 急性发作的案例，并取得较佳疗效。

2.5 RG 治疗中降尿酸药物

近年来，在 RG 患者的治疗中，若使用常规降尿酸药物效果不理想或长期尿酸水平控制不佳，除常规使用别嘌醇、非布司他 (febuxostat)、苯溴马隆 (benzbromarone) 或丙磺舒 (probenecid) 等药物外，降尿酸新药物尤其是普瑞凯希 (pegloticase)，亦取得较大进展。

普瑞凯希是尿酸酶的一种聚乙二醇化形式，由美国 Savient 制药公司生产[37]。目前，普瑞凯希已在国外上市，被批准用于慢性RG治疗，国内尚无临床使用案例。有学者发现，慢性 RG 患者在接受普瑞凯希 (每 2 周输注 8 mg) 治疗后可获得显著疗效，无反应者尿酸下降后再次升高，但认为无反应者尿酸水平基线有所下降；血清尿酸盐短暂大幅降低及与之相关的尿酸盐晶体沉积物的清除，可能有助痛风患者获得持续的临床疗效[38]。SCHLESINGER 等[39]进行事后分析，证实普瑞凯希的有效性，且认为新型药物的运用可推动现有痛风缓解标准的更新和规范化。此外，近年有学者认为普瑞凯希存在潜在机制，可能有调节尿酸和黄嘌呤氧化还原酶衍生的 ROS 方面的作用[37]。目前，一大主流研究方向为通过不同方式降低普瑞凯希的免疫原性，如联用甲氨蝶呤 (methotrexate) 治疗[41—42]、更换尿酸酶结合物[40]、促进抗原特异性耐受[43—44]等。

近年亦有关于替古索司他 (tigulixostat) 治疗 RG 的报道。替古索司他是一款全新的非嘌呤类似物黄嘌呤氧化酶抑制剂，结构异于包括嘌呤类似物在内的其他黄嘌呤氧化酶抑制剂。在美国一线治疗的临床 2 期研究中展现出良好降血清尿酸水平作用和安全性[45]。

3 中医治疗及辨证施治

3.1 辨证分型及方药

痛风属中医学“痹证”范畴，最早见于梁代陶弘景《名医别录》中“独活，微温，无毒。主治诸贼风，百节痛风无久新者”。中医学之痛风是广义的痹证，而西医学之痛风则指嘌呤代谢紊乱引起高尿酸血症的 GA 及其并发症，故病名虽同，概念则异[46]。中医学未明确 RG 中医诊断，近期研究所用标准基本同西医，但在具体辨证分型及病机阐述上将 RG 与普通痛风作出区分。阴虚证和血瘀证是 RG 关键病

机，有高血压（hypertension）病史、血尿酸水平显著升高也与RG发病密切相关[47]。

有医家对浊毒理论的内涵进行梳理和阐发，提出血浊、毒热是RG病机之要，肝、脾、肾亏虚为本，痰、瘀为标这一基本病机[48—49]，认为急性期治疗应以祛邪为主，缓解疼痛，待病情好转后扶正，防止病情再次发作[49]。高维琴等[50]认为，脾失运化的影响可贯穿痛风病程始终，拟定健脾益气方组方，生黄芪、生白术、土茯苓、萆薢以及炙甘草共5味；艾灸取穴神阙、气海，神阙为培元固本要穴；气海为盲之原穴，扶正兼顾驱邪，补中得以化湿。陈一鸣等[51]认为脾虚湿盛是RG发生、发展的根本原因，但同时基于久病入络理论，认为络脉当以流通为重，治疗贵在通畅。周仲瑛治疗RG则以清泄湿浊、解毒通络为主法，在补脾胃清湿热基础上加用豨莶草、忍冬藤及川牛膝等苦寒清泄通络之物，且强调凉血化瘀[52]。另有学者则基于“阳化气，阴成形”理论，以“助气化”为本，“祛实邪”为标，善用车前草、绵萆薢及玉米须利湿清热消肿，并兼顾化痰和益肾，首次提出“少火生气而泄”[53]。综上，当代医家均认为RG治疗在于本虚标实，注重后天之本顾护。近期有学者使用糖皮质激素联合穿虎祛痛合剂治疗RG[54]，取得一定疗效，且研究者认为经该法治疗后亦便于后期手术取石。

3.2 中医外治法

RG中医外治法围绕多种中医操作展开，在RG治疗中存在协同增效作用，效果较佳，但尚无统一标准。《中国高尿酸血症相关疾病诊疗多学科专家共识（2023年版）》[55]仅推荐中药局部外用辅助治疗，疗法以清热祛湿、消肿止痛为先。阳焕军等[56]采用中西医结合方案（刺络放血＋如意金散外敷＋常规西药）治疗急性GA，结果显示治疗组疼痛评分显著降低（视觉模拟评分降低幅度达62.3%）。薛亮等[57]通过中药外敷（自拟水晶丹）干预RG患者，最终中药干预组关节肿胀消除时间较对照组缩短。微创疗法研究[58—59]显示，针刀治疗、温针灸效果均良好，提示传统疗法在GA管理中具有重要应用潜力。

4 结语

目前，GA的临床治疗已形成规范化体系，急性期以抗炎、镇痛为核心，缓解期以血尿酸达标为靶点，实现疾病分层管理。然而，尽管现有指南对RG药物选择及剂量调整已有明确推荐，但部分患者仍存在持续性炎症反应、镇痛抵抗现象等，故仍是当前临床治疗的重大挑战。

当下GA药物研究聚焦于生物制剂、分子靶点、中医药创新等，未来随着对炎症级联反应机制研究的深入，尤其IL-1β/NLRP3炎性小体通路的解析，治疗将呈现“靶向药物精准干预”与“中医辨证体系升级”方向的发展，为实现痛风全程管理提供新的解决方案。

参考文献：

[1] 中华医学会内分泌学分会. 中国高尿酸血症与痛风诊疗指南(2019)[J]. 中华内分泌代谢杂志, 2020, 1: 1-13.

[2] BURSILL D, TAYLOR WJ, TERKELTAUB R, *et al*. Gout, hyperuricaemia and crystal-associated disease network (G-CAN) consensus statement regarding labels and definitions of disease states of gout[J]. Ann Rheum Dis, 2019, 78(11): 1592-1600.

[3] 刘敏, 孟娟. 难治性痛风的临床特征及影响因素分析[J]. 首都医科大学学报, 2022, 43(6): 953-958.

[4] SHI C, ZHOU Z, CHI X, *et al*. Recent advances in gout drugs[J]. Eur J Med Chem, 2023, 245(Pt 1): 114890.

[5] 周蜜, 王一飞, 袁佳沁, 等. 急性痛风性关节炎免疫学发病机制研究进展[J]. 世界临床药物, 2018, 39(11): 779-782.

[6] 柏李裕年, 焦洋. 难治性痛风的治疗[J]. 中华临床免疫和变态反应杂志, 2023, 17(4): 357-361.

[7] LIANG WD, CHEN LT, CHENG XC, *et al*. Analysis of the relationship of refractory gout between potential biomarkers and diet structure and lifestyle based on ^{1}H-NMR[J]. J Orthop Surg Res, 2024, 19(1): 78.

[8] LIU L, FENG L, GAO J, *et al*. Parthenolide targets NLRP3 to treat inflammasome-related diseases[J]. Int Immunopharmacol, 2023, 119: 110229.

[9] 高萍, 蒋莉, 邱梦露, 等. 小白菊内酯通过抑制NLRP3/

caspase-1/IL-1β信号通路减轻哮喘幼年大鼠气道炎症[J]. 中国优生与遗传杂志, 2023, 31(6): 1177-1182.

[10] 陈婷婷. 瑞巴派特片辅助干预在胃溃疡中的疗效及对炎性因子的影响[J]. 中国冶金工业医学杂志, 2024, 41(2): 148-149.

[11] KIM S, CHOE J, PARK K. Rebamipide suppresses monosodium urate crystal-induced interleukin-1β production through regulation of oxidative stress and caspase-1 in THP-1 cells[J]. Inflammation, 2016, 39(1): 473-482.

[12] 王贵红, 左婷, 李然, 等. 瑞巴派特在大鼠痛风性关节炎急性发作中的作用[J]. 北京大学学报(医学版), 2021, 53(4): 716-720.

[13] GOLDBERG EL, ASHER JL, MOLONY RD, *et al*. β-hydroxybutyrate deactivates neutrophil NLRP3 inflammasome to relieve gout flares[J]. Cell Rep, 2017, 18(9): 2077-2087.

[14] YAMANASHI T, IWATA M, KAMIYA N, *et al*. β-hydroxybutyrate, an endogenic NLRP3 inflammasome inhibitor, attenuates stress-induced behavioral and inflammatory responses[J]. Sci Rep, 2017, 7(1): 7677.

[15] LEE HE, YANG G, PARK YB, *et al*. Epigallocatechin-3-gallate prevents acute gout by suppressing NLRP3 inflammasome activation and mitochondrial DNA synthesis[J]. Molecules, 2019, 24(11): 2138..

[16] Mariotte A, De Cauwer A, Po C, *et al*. A mouse model of MSU-induced acute inflammation *in vivo* suggests imiquimod-dependent targeting of IL-1β as relevant therapy for gout patients[J]. Theranostics, 2020, 10(5): 2158-2171.

[17] HUANG Y, JIANG H, CHEN Y, *et al*. Tranilast directly targets NLRP3 to treat inflammasome-driven diseases[J]. EMBO Mol Med, 2018, 10(4): e8689.

[18] KADOTA S, BASNET P, ISHII E, *et al*. Antibacterial activity of trichorabdal a from rabdosia trichocarpa against *Helicobacter pylori*[J]. Zentralbl Bakteriol, 1997, 286(1): 63-67.

[19] HE C, LIU J, LI J, *et al*. Hit-to-lead optimization of the natural product oridonin as novel NLRP3 inflammasome inhibitors with potent anti-inflammation activity[J]. J Med Chem, 2024, 67(11): 9406-9430.

[20] TAPIA-ABELLAN A, ANGOSTO-BAZARRA D, MARTINEZ-BANACLOCHA H, *et al*. MCC950 closes the active conformation of NLRP3 to an inactive state[J]. Nat Chem Biol, 2019, 15(6): 560-564.

[21] NARROS-FERNANDEZ P, CHIOUA M, PETCU SA, *et al*. Synthesis and pharmacological evaluation of new N-Sulfonylureas as NLRP3 inflammasome inhibitors: identification of a hit compound to treat gout[J]. J Med Chem, 2022, 65(8): 6250-6260.

[22] 张娟娟, 李红, 茅伟安, 等. 中西医药物治疗痛风及高尿酸血症研究进展[J]. 世界临床药物, 2024, 45(6): 665-672.

[23] JUNGE G, MASON J, FEIST E. Adult onset still's disease-the evidence that anti-interleukin-1 treatment is effective and well-tolerated (a comprehensive literature review) [J]. Semin Arthritis Rheum, 2017, 47(2): 295-302.

[24] SCHLESINGER N, PILLINGER MH, SIMON LS, *et al*. Interleukin-1β inhibitors for the management of acute gout flares: a systematic literature review[J]. Arthritis Res Ther, 2023, 25(1): 128.

[25] KLEIN AL, IMAZIO M, CREMER P, *et al*. Phase 3 trial of interleukin-1 trap rilonacept in recurrent pericarditis[J]. N Engl J Med, 2021, 384(1) :31-41.

[26] 饶嘉, 陈楠, 李成江. Anakinra对急性痛风的作用机制与治疗研究进展[J]. 赣南医学院学报, 2019, 39(10): 1003-1006.

[27] Janssen CA, Oude VM, Vonkeman HE, *et al*. Anakinra for the treatment of acute gout flares: a randomized, double-blind, placebo-controlled, active-comparator, non-inferiority trial[J]. Rheumatology (Oxford), 2019, doi: 10.1093/rheumatology/key402.

[28] 游晓媚, 古甘霖, 江燕云, 等. 阿那白滞素在炎症性皮肤病中的临床应用[J]. 皮肤性病诊疗学杂志, 2024, 31(1): 41-47.

[29] GRAM H. The long and winding road in pharmaceutical development of canakinumab from rare genetic autoinflammatory syndromes to myocardial infarction and cancer[J]. Pharmacol Res, 2020, 154: 104139.

[30] ZHAO J, WEI K, JIANG P, *et al*. Inflammatory response to regulated cell death in gout and its functional implications[J]. Front Immunol, 2022, 13: 888306.

[31] KHANNA D, KHANNA PP, FITZGERALD JD, *et a*l. 2012 American college of rheumatology guidelines for management of gout. Part 2: therapy and antiinflammatory prophylaxis of acute gouty arthritis[J]. Arthritis Care Res (Hoboken), 2012, 64(10): 1447-1461.

[32] MALCOVA H, MILOTA T, STRIZOVA Z, *et al*. Interleukin-1 blockade in polygenic autoinflammatory disorders: where are we now?[J]. Front Pharmacol, 2020, 11: 619273.

[33] Bernardes A, Matosinhos RC, de Paula MAM, *et al*. Sesquiterpene lactones from lychnophora species: antinociceptive, anti-inflammatory, and antioxidant pathways

to treat acute gout[J]. J Ethnopharmacol, 2021, 269: 113738.
[34] ZHANG Y, PAN R, XU Y, *et al*. Treatment of refractory gout with TNF-α antagonist etanercept combined with febuxostat[J]. Ann Palliat Med, 2020, 9(6): 4332-4338.
[35] YU L, HUANG W, LV H, *et al*. Upadacitinib sustained-release tablets for the treatment of chronic refractory gouty arthritis: a case report and literature review[J]. Front Med(Lausanne), 2024, 11: 1357117.
[36] LEI Y, CUI T, WANG X, *et al*. Plasma adsorption in refractory chronic gouty arthritis flare: a case report[J]. Front Immunol, 2022, 13: 1045982.
[37] FINI MA, STENMARK KR. Pegloticase and lowering blood pressure in refractory gout; is it uric acid or hydrogen peroxide?[J]. Eur J Intern Med, 2019, 69: e11-e12.
[38] PILLINGER MH, FIELDS TR, YEO AE, *et al*. Dissociation between clinical benefit and persistent urate lowering in patients with chronic refractory gout treated with pegloticase[J]. J Rheumatol, 2020, 47(4): 605-612.
[39] SCHLESINGER N, EDWARDS NL, KHANNA PP, *et al*. Evaluation of proposed criteria for remission and evidence-based development of criteria for complete response in patients with chronic refractory gout[J]. ACR Open Rheumatol, 2019, 1(4): 236-243.
[40] OZER I, KELLY G, GU R, *et al*. Polyethylene glycol-like brush polymer conjugate of a protein drug does not induce an antipolymer immune response and has enhanced pharmacokinetics than its polyethylene glycol counterpart[J]. Adv Sci(Weinh), 2022, 9(11): e2103672.
[41] BOTSON JK, SAAG K, PETERSON J, *et al*. A randomized, double-blind, placebo-controlled multicenter efficacy and safety study of methotrexate to increase response rates in patients with uncontrolled gout receiving pegloticase: 12-month findings[J]. ACR Open Rheumatol, 2023, 5(8): 407-418.
[42] BOTSON JK, OBERMEYER K, LAMOREAUX B, *et al*. Improved joint and patient-reported health assessments with pegloticase plus methotrexate co-therapy in patients with uncontrolled gout: 12-month exploratory outcomes of the MIRROR open-label trial[J]. Arthritis Res Ther, 2022, 24(1): 281.
[43] JATUWORAPRUK K, LOUTHRENOO W. Emerging therapeutic options for refractory gout[J]. Nat Rev Rheumatol, 2024, 20(2): 73-74.
[44] BARAF HSB, KHANNA PP, KIVITZ AJ, *et al*. The COMPARE head-to-head, randomized controlled trial of SEL-212(pegadricase plus rapamycin-containing nanoparticle, ImmTOR) versus pegloticase for refractory gout[J]. Rheumatology(Oxford), 2024, 63(4): 1058-1067.
[45] TERKELTAUB R, LEE J, MIN J, *et al*. Serum urate-lowering efficacy and safety of tigulixostat in gout patients with hyperuricemia: a randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-finding trial[J]. Arthritis Rheumatol, 2023, 75(7): 1275-1284.
[46] 朱婉华, 顾冬梅, 蒋恬, 等. 浊瘀痹——痛风中医病名探讨[J]. 中医杂志, 2011, 52(17): 1521-1522.
[47] 杨杰, 杜启明, 孙威帅, 等. 难治性痛风中医证候特点与影响因素分析[J]. 亚太传统医药, 2024, 20(6): 73-77.
[48] 杨家熙, 寇秋爱. 基于浊毒理论辨治难治性痛风[J]. 中国中医药信息杂志, 2022, 29(10): 143-146.
[49] 唐海倩, 殷建美, 晏蔚田, 等. 730例难治性痛风患者中医证候和临床特征分析[J]. 云南中医学院学报, 2021, 44(3): 39-43.
[50] 高维琴, 杨晓凌, 顾军花. 基于“健脾益气”的灸药合治法对难治性痛风缓解期临床研究[J]. 陕西中医药大学学报, 2022, 45(1): 113-117.
[51] 陈一鸣, 从承志, 李洋, 等. 基于久病入络理论探讨刘健教授治疗难治性痛风经验[J]. 风湿病与关节炎, 2023, 12(8): 34-37.
[52] 赵蕊, 周学平, 周仲瑛. 周仲瑛从湿热浊毒入络论治难治性痛风[J]. 中医杂志, 2022, 63(13): 1215-1218.
[53] 徐润, 姜泉, 韩曼, 等. 从“阳化气，阴成形”理论探讨姜泉教授治疗难治性痛风经验[J]. 中国医药导报, 2022, 19(24): 119-123.
[54] 王玺雯, 王颜刚. 穿虎祛痛合剂联合小剂量糖皮质激素治疗难治性痛风效果(附1例报告)[J]. 青岛大学学报(医学版), 2023, 59(1): 143-146.
[55] 方宁远, 吕力为, 吕晓希, 等. 中国高尿酸血症相关疾病诊疗多学科专家共识(2023年版)[J]. 中国实用内科杂志, 2023, 43(6): 461-480.
[56] 阳焕军, 骆意, 叶丽姿, 等. 刺络放血加如意金黄散外敷联合西药治疗急性难治性痛风性关节炎35例[J]. 中医研究, 2023, 36(7): 49-54.
[57] 薛亮, 张允, 罗勇, 等. 水晶丹外敷治疗难治性痛风急性发作的临床观察[J]. 成都医学院学报, 2024, 19(5): 756-759.
[58] 高韵奇, 田雪梅, 王海东, 等. 基于经筋理论探讨针刀治疗难治性痛风[J]. 风湿病与关节炎, 2023, 12(12): 47-50.
[59] 陈子晴, 聂斌. 温针灸命门穴治疗寒湿痹阻型难治性痛风性关节炎的临床观察[J]. 广州中医药大学学报, 2020, 37(12): 2365-2369.

(编辑：虞 瑛)