·综述·

治疗高尿酸血症相关药物研究新进展

周启蒙,赵晓悦,梁　宇,孔德文,张　森,张　雯,宋俊科,杜冠华
(中国医学科学院北京协和医学院药物研究所,北京市药物靶点研究与新药筛选重点实验室,北京 100050)

[摘要] 高尿酸血症是尿酸在体内生成过多或排泄不足引发的疾病,也是痛风形成与发展的关键因素,日益增加的患者使其逐渐受到研究者的关注。临床治疗药物虽能控制部分病情但仍有各种不足。在研药物的热点是人尿酸盐转运蛋白1(URAT1)抑制剂,但老药新用及其他靶点的药物也值得关注。本文通过对治疗高尿酸血症相关药物研究进展进行综述,希望能为新药开发提供参考。

[关键词] 高尿酸血症;痛风;药物研发;人尿酸盐转运蛋白1抑制剂;老药新用
[中图分类号] R972.6　[文献标志码] A　[文章编号] 1003-3734(2021)10-0929-08

New progress in research on drugs for treatment of hyperuricemia

ZHOU Qi-meng, ZHAO Xiao-yue, LIANG Yu, KONG De-wen, ZHANG Sen,
ZHANG Wen, SONG Jun-ke, DU Guan-hua
(*Beijing Key Laboratory of Drug Targets Identification and Drug Screening, Institute of Materia Medica, Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College, Beijing* 100050, *China*)

[**Abstract**] Hyperuricemia results from excessive production of uric acid and/or physical excretion deficiency and is the core to formation and development of gout, which has caught attention of researchers due to increasing prevalence. The drugs currently used in clinic can control the development of gout, but still have various deficiencies. The hot spot of drugs under research is urate anion exchanger 1 (URAT1) inhibitor, but new conditions for old drug aiming at other targets are also worthy of attention. This article reviewed the progress in research on therapeutic drugs of hyperuricemia, aiming to provide reference for the development of new drugs.

[**Key words**] hyperuricemia; gout; drug development; urate anion exchanger 1 inhibitor; new condition for old drug

众所周知,高尿酸血症(hyperuricemia)是痛风的生化基础,二者关系密切。在远古冰河期,灵长类生物为了在严酷环境中积蓄能量,丧失了尿酸氧化酶的活性,提高了能量利用率[1],得以顺利发展出壮丽的现代文明。但现代文明的发展与物质生活的丰富,反而促成了高尿酸血症等现代疾病的广泛发病与流行。随着高尿酸血症人群的扩大,潜在的痛风风险也在增加,所以相关药物研发也受到极大的关注,本文对近年治疗高尿酸血症药物研发的新进展进行综述。

1　高尿酸血症、痛风及其他疾病

痛风是单钠尿酸盐晶体在关节沉积的疾病,与体内尿酸生成排泄失衡引发的高尿酸血症直接相关。高尿酸血症是连续检测成人血浆尿酸浓度≥420 μmol·L^{-1}(男性)或360 μmol·L^{-1}(女性)的状态[2]。

痛风曾被认为是急性炎症的反复发作,但近年

[基金项目] 国家重点研发计划资助项目(2016YFC1000905);中国医学科学院医学与健康科技创新工程资助项目(2017-I2M-1-010)
[作者简介] 周启蒙,男,硕士研究生,主要从事代谢性疾病与新药发现研究。E-mail:tamias@imm.ac.cn。
[通讯作者] 杜冠华,男,研究员,博士生导师,主要从事神经药理学、心脑血管药理学与新药发现研究。联系电话:(010)63165184,E-mail:dugh@imm.ac.cn。

超声、双能 CT、核磁等影像学诊断技术的发展,发现部分无症状高尿酸血症患者体内也存在尿酸晶体甚至痛风石[3]。因此,现在更倾向于高尿酸血症与痛风是以尿酸升高为特征的连续性疾病过程[4]。而降低尿酸水平是根除高尿酸血症与痛风发作的根本。

除了痛风,尿酸还与许多疾病有关联。正常状态下,尿酸在体内有双重作用,过高的尿酸预示着代谢综合征(包括腹部脂肪堆积、葡萄糖不耐受、胰岛素抵抗、脂代谢紊乱、高血压)[5-9],同时也是独立的心血管风险因素之一[10-11];而尿酸过低则与神经退行性疾病如帕金森病、阿尔茨海默病、多发性硬化症等有一定关联,但因果关系及影响程度尚无定论,多数结果倾向于有一定的神经保护作用[12-18]。同时,尿酸作为体内的抗氧化物质也对机体氧化平衡有着一定的贡献。综上,尿酸虽然看似不起眼,但是对维持机体健康有重要作用。

2 高尿酸血症发病机制及尿酸生理循环

高尿酸血症是由于人体内尿酸生成增加和/或排泄减少所导致。人体内尿酸可分为内源性与外源性尿酸。内源性尿酸源于体内核酸及其他嘌呤类物质的代谢,占体内尿酸总量 80% ~90%[19]。遗传因素引发的高尿酸血症多由合成酶或转移酶功能异常引发。外源性尿酸来自摄入的食物,研究发现果糖、富嘌呤食物、饮酒等习惯均与高尿酸血症发生有密切关系[20-21]。

另一方面,尿酸约有 2/3 通过肾脏排泄,其余经消化道排泄。98% 尿酸在近曲小管吸收重新回血。临床上常见痛风患者多由尿酸排泄不足引发,因此高尿酸血症的发生也与近曲小管上多种与尿酸转运相关的转运体如尿酸盐转运体 1(URAT1,SLC22A12)、有机阴离子转运体 4(OAT4,SLC22A11)、葡萄糖转运体 9(GLUT9)等功能异常相关[22]。肠道排泄则与 ATP 结合转运蛋白 G2(ABCG2)密切相关。

3 高尿酸血症的临床治疗现状

高尿酸血症的治疗可分为药物治疗和非药物治疗。2015 年美国风湿病学会、2016 年中国风湿病学会、2017 年英国风湿病学会均更新了相关痛风诊疗指南。指南将患病管理、患者教育的重要性大大提高,报告显示通过进行简单培训,患者病情能得到明显改善,同时后期治疗的顺应性也极大幅度提升[23-24]。除了传统的提倡禁烟、禁酒等健康生活习惯,控制果糖的重要性也被提高。

当然,非药物治疗毕竟是有极限的,必要的药物控制也是不可缺少的。高尿酸血症的治疗药物虽然已经有许多上市产品,但都有各自的不足之处,以下按作用机制分别阐述。

3.1 黄嘌呤氧化酶抑制剂

黄嘌呤氧化酶抑制剂是一线药物,常见药物包括别嘌醇、非布司他(febuxostat)和托匹司他。非布司他、托匹司他都是非竞争性抑制剂。非布司他由于疗效好已作为推荐用药[25-26],但心血管风险[27]及价格高是其不足。

经典竞争性抑制剂别嘌醇(allopurinol)最好筛查 *HLA-B * 5801* 以避免严重超敏反应综合征(AHS),亚洲人群更需要重视。虽然成本低廉,但多种不良反应与药物相互作用是其不足[28-29]。

3.2 促尿酸排泄药(uricosuric)

促尿酸排泄药多作为黄嘌呤氧化酶抑制剂不耐受或使用禁忌时的选择。促尿酸排泄药通过抑制肾小管对尿酸的重吸收或增加分泌来促进尿酸排泄。常见药物如丙磺舒、苯磺唑酮、苯溴马隆等。苯溴马隆肝/肾功能损伤的不良反应使其退出美国、欧盟市场[30],国内较为常用。新型 URAT1 选择性抑制剂雷西纳德等新药,国内尚未广泛应用或推荐。

但当尿酸被排出至肾脏时,弱酸性的尿酸更易在 pH 较低的尿液中析出晶体,引发内皮或实质损伤,因此该类一般药物对患者肾功能有一定要求,或者配合碱化尿液药物使用。常见辅助用药包括碳酸氢钠、枸橼酸钾钠合剂(如 Uralyt)等。

3.3 尿酸氧化酶(urate oxidase)

除灵长类外哺乳动物体内均存在尿酸氧化酶,可将尿酸氧化为水溶性更强的尿囊素排出体外。通过生物工程重组(拉布立酶,rasburicase),并进行聚乙二醇化(培戈洛酶,pegloticase)是常见的补充尿酸氧化酶的注射制剂。多用于化疗伴随的高尿酸血症或其他治疗无效的顽固性高尿酸血症。

但价格昂贵、葡萄糖-6-磷酸脱氢酶(G6PD)缺失患者与末期肾病患者禁用,约 40% 患者会产生抗体、皮疹、过敏、溶血等注射反应以及应答率相对较低是该类药物不足之处[31-34]。

3.4 抗炎药

抗炎药在高尿酸血症与痛风病程中作用之一是控制痛风或痛风性关节炎急性炎症发作,其二是用于痛风预防治疗[23]。治疗方面:优先推荐非甾体抗炎药(NSAIDs),尤其是 COX-2 选择性抑制剂依托

考昔,次选非选择性 NSAIDs 及小剂量单用秋水仙碱。预防的推荐小剂量长时间(3 ~ 6 个月)秋水仙碱或糖皮质激素。国外指南推荐的白介素-1β(interleukin-1β,IL-1β)单抗也作为治疗的推荐,但国内由于成本和疗效尚未被指南认可[35]。

但 NSAIDs 的胃肠道反应、心血管风险需要关注,糖皮质激素的免疫抑制等不良反应也需要注意,秋水仙碱的肠胃不适、骨髓抑制等不良反应也是使用时的限制与不足。

4 高尿酸血症药物研发现状与进展

4.1 抗高尿酸血症药物研究进展

现有多种临床试验期药物,有新化学实体,也有已上市药物扩大适应证。部分代表药物如下。

4.1.1 雷西纳德(lesinurad)组合物及其衍生物 雷西纳德是 2015 年 FDA 批准上市,2016 在欧洲上市的 URAT1 选择性抑制剂,商品名为 Zurampic。和其他 RDEA 类药物均为 Ardea Biosciences 公司开发,后被阿斯利康公司收购。lesinurad 是第一款上市的选择性 URAT1 抑制剂。反复的临床试验中显示本品疗效值得肯定,但其可能存在的剂量依赖毒性作用,尤其是肾功能损伤与心血管风险等不良反应也值得关注[36]。

后续其 200 mg 与别嘌呤醇(200,300 mg)配伍的组合物,商品名为 Duzallo,在 2017 年 8 月 22 日在美国获批上市,用于治疗无痛风高尿酸血症,2018 年获批在欧洲上市。2016 年,阿斯利康公司授权铁木医药(Ironwood Pharmaceuticals)公司在美国的独家销售权,同年授予格兰泰(Grünenthal)公司在欧洲与拉美的销售权,2019 年由于授权到期,铁木公司终止了 Duzallo 在美国的销售。

verinurad (RDEA3170)则是新一代 UART1 选择性抑制剂,相比 lesinurad 有更大的潜力,药物所用剂量较 lesinurad 减少了一个数量级,最大每日服用剂量组为 20 mg。目前进展到Ⅱ期临床阶段,2018 年其与别嘌醇、非布司他、达格列净合用的临床实验已经完成。结果显示,在 24 周时间内,9 mg verinurad 与 80 mg 非布司他与达格列净(0,10 mg)合用对于无症状高尿酸血症患者的尿酸排泄有着良好的改善作用,相比基线水平,分别降低 265 和 327 μmol·L^{-1}[37]。其他与非布司他合用改善蛋白尿的 2 型糖尿病患者的临床试验、不同剂型胶囊以及其他试验也已完成。2019 年 7 月,也向国家药品监督管理局递交申请新药上市(IND),后续结果值得期待。

4.1.2 dotinurad dotinurad 是日本富士药品有限公司开发的 URAT1 选择性抑制剂。目前已完成Ⅲ期临床试验进入最后的审批阶段,2017 富士药品有限公司与持田制药有限公司签署了在日本的共同开发及销售协议。

2015 年本品进行了药动学研究。2016 年 Ⅲ 期临床试验结果显示,2 ~ 4 mg 的 dotinurad 足以降低血清尿酸水平,并且长期服用有效性和安全性也得到验证。此外,临床试验也表明,其在痛风患者中也有良好的降尿酸作用,同时肝功能不足对药物的影响并不明显。同时在大鼠实验中证明了其对 URAT1 的选择性高于 ABCG2 和 OAT1,使其作用靶点进一步明确[38-50]。

和富士药品公司开发的托匹司他类似,本品很可能又是一款仅在日本上市销售的药物,但是相关的研究结果可供研究者进行参考与探索。

4.1.3 SHR-4640 SHR-4640 是江苏恒瑞公司开发的选择性 URAT1 抑制剂。该化合物的开发过程良好地体现了顶层设计的开发方式。先是利用已有上市药物进行药效团模型构建,同时利用同源建模方法构建 URAT1 蛋白模型,定向设计出结合力强的一系列化合物,随后进行衍生物的设计合成,再利用^{14}C-尿酸摄取实验进行体外活性评价,寻找优效化合物,随后进行临床前的大鼠、犬、猴药动学评价,最后推进到临床研究[51]。

4.1.4 奥沙拉嗪钠(olsalazine sodium) 奥沙拉嗪钠是又名奥柳氮和 5,5-偶氮二水杨酸钠,是由瑞士 Pharmaci AB 公司开发的药物,首次于 1989 年在丹麦上市,是临床治疗溃疡性结肠炎的新药,属前体药物。奥沙拉嗪钠在结肠细菌作用下分裂成 2 分子 5-氨基水杨酸并作用于结肠,抑制前列腺素合成,抑制炎症介质白三烯的形成,降低肠壁细胞膜的通透性,减轻肠黏膜水肿。2017 年昆明医学院与香港中文大学的联合专利显示,奥柳氮钠有良好的体外黄嘌呤氧化酶抑制活性[52],同时,也有对应的文章表明 5,10,20 mg·kg^{-1}奥柳氮钠有良好的体内降尿酸作用[53]。2018 年,奥柳氮钠的治疗高尿酸血症、痛风适应证获批。作为老药新用的实例之一,这也为发掘新的高尿酸血症治疗药物提供了途径与思路。

4.1.5 LC-350189 LC-350189 是一种黄嘌呤氧化酶抑制剂,在 LG 生命科学公司(现为 LG Chem)的Ⅱ期临床试验中用于治疗高尿酸血症患者和诊断痛

风。2011 年开始了与非布司他等剂量对比临床试验,2013 底试验结束后一直没有相关结果以及其他研究进展报道。2019 年,先后提交了 5 项临床试验申请,分别涉及不同剂型、对正常患者作用、药动学等相关内容,目前均处于计划或正在募集受试者阶段,有待考察后续作用结果[54-58]。

4.1.6 SVP-雷帕霉素(SVP-rapamycin,SEL-110) SVP-雷帕霉素是 Selecta Biosciences 公司在Ⅱ期临床开发中包含雷帕霉素的纳米颗粒,用于治疗有症状痛风和高尿酸血症的患者,并结合培戈立酶使用。主要针对肿瘤伴随的高尿酸血症。

4.1.7 SAP-001 SAP-001 是上海珊顿医药科技有限公司开发并处于Ⅱ期临床试验中的尿酸转运蛋白 1(URAT1)抑制剂,用于治疗痛风性高尿酸血症患者。根据专利公开的结构来看,SAP-001 应该是对嘌呤母核进行了侧链修饰的产物[59],目前其Ⅰ期临床试验已经结束,入选 24 例患者,进行了多中心、随机、双盲、安慰剂对照、剂量递增研究,评估了 SAP-001 在痛风性高尿酸血症患者中的安全性、耐受性、药动学、药效学和疗效情况,结果数据尚未公开。Ⅱ期临床试验已于 2019 年 8 月开始,现在仍处于募集期,计划入选患者 60 例,这一试验旨在评估 SAP-001 在痛风性高尿酸血症患者中的安全性、耐受性、药动学和药效学情况[60]。总体而言,这一国产新药也值得期待。

4.1.8 arhalofenate(MBx201) arhalofenate 是 CymaBay Therapeutics 公司(前为 Metabolex)开发的第二代新型双靶点化合物,一方面通过抑制 UART1 降低血清尿酸水平,另一方面通过作用于 PPAR-γ 抑制 IL-1β 的产生,可减少炎症反应[61]。最初作为 2 型糖尿病的相关候选药物进行开发,已完成相关Ⅱ期临床试验。随后,该公司将其作为治疗痛风、高尿酸血症的候选药物进行考察。2015 年的痛风适应证Ⅱ期临床试验结果显示,在与 300 mg 别嘌呤醇、0.6 mg 秋水仙碱合用的状态下,400 和 600 mg 能分别降低血清尿酸 16% 和 9.9%,但痛风发作能减少至 28.57% 和 6.25%[62]。2017 年初,Kowa 公司被授予在美国治疗痛风的独家开发和营销权,CymaBay 公司保留了在美国境外的开发和商业化的权利。2018 年,Kowa 公司在美国开发和商品化的专有许可协议到期,可能与该化合物在 2018 年完成的关于针对痛风急性发作的Ⅱ期临床试验结果相关。现在则显示有着大量的衍生物专利在进行申报,相关研究有待后续结果披露。

4.1.9 ulodesine(BCX-4208) ulodesine 是嘌呤核苷磷酸化酶的抑制剂。该化合物现在处于Ⅱ期临床阶段,目标是开发为治疗慢性痛风中高尿酸血症症状。2013 年的Ⅱ期临床试验表明,5,10,20,40 mg 本品合用 300 mg 别嘌醇的应答率为 45%,33%,39%,45%[63],随后 24 周的扩展试验中,应答率分别为 40%,50%,45%,65%[64]。但嘌呤核苷磷酸化酶缺乏会引发免疫缺陷与自身免疫病,而且在扩展试验中也观察到了淋巴细胞总数与各类淋巴细胞数的减少[65]。2015 年后,该化合物的治疗目标转向增强免疫反应和抑制干细胞移植的排异反应,以及治疗恶性肿瘤复发等方向。

其他处于临床试验及Ⅰ期~Ⅲ期临床阶段药物情况见表 1。

表 1 其他处于临床试验及Ⅰ期~Ⅲ期临床阶段药物总结

开发阶段	名称/代号	黄嘌呤氧化酶抑制剂	促尿酸排泄药	其他机理	开发状态(2016 至今)
Ⅲ期临床	S-8666		√		暂不活跃
	ponalrestat		√	√	暂不活跃
Ⅱ期临床	tranilast + allopurinol	√	√	√	暂不活跃
	FK-505/FR-76505		√		暂不活跃
	pyrazinoylguanidine		√		暂不活跃
	FK-453/FR-453/FR-113453		√		暂不活跃
	irtemazole		√		暂不活跃
	AA-193		√		暂不活跃
	E-5050		√		暂不活跃
	merbarone		√		暂不活跃
	doqualast			√	暂不活跃
	TMX-049	√			

续表 1

开发阶段	名称/代号	黄嘌呤氧化酶抑制剂	促尿酸排泄药	其他机理	开发状态(2016 至今)
Ⅰ期临床	SHP-627/FT-11		√	√	
	pegadricase			√	
	oxeglitazar		√	√	暂不活跃
	KUX1151	√	√		停止
	AR-882		√		
	XNW-3009		√		
	ABP-671		√		
	bucolome		√	√	暂不活跃
临床试验	Xiezhuochubifang		√		暂不活跃
	halofenate/MK-185			√	
	timofibrate		√		暂不活跃
临床前实验	RDP-1	√			
	TMC-3	√			
	MB-7-23	√			
	phyltetralin		√	√	
	eremantholide C			√	
	NF-32	√			
	NF-25	√			
	NF-9	√			
	1033145	√			
	1033143	√			
	DKB-114			√	
	1028727		√		
	1021132		√		
	PROBIO-K			√	
	999962	√			
	NC2700		√		
	TEI-A		√		
	968998	√			
	968995	√			
	ALLN-346			√	
	959761		√		
	959760		√		
	959757		√		
	959317	√			
	959314	√			
	958900	√		√	
	958899	√		√	
	NF-16	√		√	
	955534		√		
	945113		√		
	ABP-601		√		
	ABP-606		√		
	6-hydroxyluteolin		√		

续表 1

开发阶段	名称/代号	黄嘌呤氧化酶抑制剂	促尿酸排泄药	其他机理	开发状态(2016 至今)
	emodinol	√			
	912259	√			
	912257	√			
	912255	√			
	895931	√			暂不活跃
	895930	√			暂不活跃
	879907	√			
	pallidifloside D			√	
	869964			√	暂不活跃
	arenarioside			√	
	843382	√			暂不活跃
	843378	√			暂不活跃
	801841	√			暂不活跃
	801840	√			暂不活跃
	801835	√			暂不活跃
	801833	√			暂不活跃
	799007	√			暂不活跃
	799005	√			暂不活跃
	799004	√			暂不活跃
	salvianolic acid C			√	
	JPH-367			√	暂不活跃
	mulberroside A			√	
	3,5,2',4'-Tetrahydroxychalcone	√			
	706787	√			
	loniceraflavone	√			暂不活跃
	KP-624		√		
	AS-1924601-00	√			暂不活跃
	AS-1919293-00	√			暂不活跃
	phyllanthin		√		
	decursinol	√			
	423540			√	
	NF-2	√			
	408946			√	
	HP-522			√	暂不活跃
	267525			√	暂不活跃
	KT-433			√	暂不活跃
	DHNB	√			
	DR-3438			√	暂不活跃

5 高尿酸血症治疗药物研发展望

迄今为止,尚无治疗高尿酸血症的理想药物。处于研究阶段的药物中黄嘌呤氧化酶抑制剂多处于临床前研究阶段,进入Ⅰ期和Ⅱ期临床研究的屈指可数,目前活跃的进度最快的 LC-350189 也是停滞了近 5 年后刚刚重启了Ⅰ期和Ⅱ期临床研究。尿酸盐转运体 URAT1 抑制剂发展势头迅猛,不仅 lesinurad 的组合物、衍生物成功上市或进入Ⅲ期临床阶段,对应的日本、中国产品均有待上市和Ⅲ期临床阶段的产品,更有众多处于Ⅰ期和Ⅱ期的候选化合物进行开发,也标志着促尿酸排泄药物已经成为现在的热点[66]。

另一方面,除去原研新药的开发,老药新用也是一大方向。除去治疗指南中推荐的非诺贝特、氯沙坦等,奥柳氮钠的适应证扩展也是积极的信号。此外 ABCG2 的肠道排泄作用也值得关注,近年相关晶体结构的解析完成,也为后续研究工作奠定了基础,而约 1/3 的尿酸通过消化道排出体外,寻找增加消化道尿酸排泄药物也将成为今后研究的重点方向。

当然,传统中药与天然活性化合物也是候选化合物的重要来源,大量研究表明,传统药物的有效提取部位组分可以发挥较好的促尿酸排泄作用,也是今后发现有效控制高尿酸血症理想药物的宝库。

[参 考 文 献]

[1] KRATZER JT, LANASPA MA, MURPHY MN, *et al*. Evolutionary history and metabolic insights of ancient mammalian uricases[J]. *PNAS*, 2014, 111(10): 3763 – 3768.

[2] DUSKIN-BITAN H, COHEN E, GOLDBERG E, *et al*. The degree of asymptomatic hyperuricemia and the risk of gout. A retrospective analysis of a large cohort[J]. *Clin Rheumatol*, 2014, 33(4): 549 – 553.

[3] SUN Y, MA L, ZHOU Y, *et al*. Features of urate deposition in patients with gouty arthritis of the foot using dual-energy computed tomography[J]. *Int J Rheum Dis*, 2015, 18(5): 560 – 567.

[4] DALBETH N, STAMP L. Hyperuricaemia and gout: time for a new staging system? [J]. *Ann Rheum Dis*, 2014, 73(9): 1598 – 1600.

[5] BUSSLER S, PENKE M, FLEMMING G, *et al*. Novel insights in the metabolic syndrome in childhood and adolescence[J]. *Horm Res Paediatr*, 2017, 88(3 – 4): 181 – 193.

[6] CHEN JX, CHEN HM, FENG JH, *et al*. Association between hyperuricemia and metabolic syndrome in patients suffering from bipolar disorder[J]. *BMC Psychiatry*, 2018, 18(1): 390.

[7] KING C, LANASPA MA, JENSEN T, *et al*. Uric acid as a cause of the metabolic syndrome[J]. *Contrib Nephrol*, 2018, 192: 88 – 102.

[8] MCCRACKEN E, MONAGHAN M, SREENIVASAN S. Pathophysiology of the metabolic syndrome[J]. *Clin Dermatol*, 2018, 36(1): 14 – 20.

[9] WANG HS, ZHANG HF, SUN L, *et al*. Roles of hyperuricemia in metabolic syndrome and cardiac-kidney-vascular system diseases[J]. *Am J Transl Res*, 2018, 10(9): 2749 – 2763.

[10] GUDIÑO GOMEZJURADO Á. Hyperuricemia as a risk factor for cardiovascular disease: clinical review[J]. *Medwave*, 2016, 16(10): e6606.

[11] WU J, QIU L, CHENG XQ, *et al*. Hyperuricemia and clustering of cardiovascular risk factors in the Chinese adult population[J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 5456.

[12] UNGPRASERT P, SRIVALI N, THONGPRAYOON C. Gout is not associated with a lower risk of Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis[J]. *Parkinsonism Relat Disord*, 2015, 21(10): 1238 – 1242.

[13] YU ZG, ZHANG S, WANG DD, *et al*. The significance of uric acid in the diagnosis and treatment of Parkinson disease: an updated systemic review[J]. *Medicine* (*Baltimore*), 2017, 96(45): e8502.

[14] CHEN XQ, UMEH CC, TAINSH RE, *et al*. Dissociation between urate and blood pressure in mice and in people with early Parkinson's disease[J]. *EBioMedicine*, 2018, 37: 259 – 268.

[15] LATOURTE A, BARDIN T, RICHETTE P. Uric acid and cognitive decline: a double-edge sword? [J]. *Curr Opin Rheumatol*, 2018, 30(2): 183 – 187.

[16] TANA C, TICINESI A, PRATI B, *et al*. Uric acid and cognitive function in older individuals[J]. *Nutrients*, 2018, 10(8): E975.

[17] LU N, DUBREUIL M, ZHANG YQ, *et al*. Gout and the risk of Alzheimer's disease: a population-based, BMI-matched cohort study[J]. *Ann Rheum Dis*, 2016, 75(3): 547 – 551.

[18] SCHEEPERS LEJM, JACOBSSON LTH, KERN S, *et al*. Urate and risk of Alzheimer's disease and vascular dementia: a population-based study[J]. *Alzheimers Dement*, 2019, 15(6): 754 – 763.

[19] MANDAL AK, MOUNT DB. The molecular physiology of uric acid homeostasis[J]. *Annu Rev Physiol*, 2015, 77: 323 – 345.

[20] FALLER J, FOX IH. Ethanol-induced hyperuricemia: evidence for increased urate production by activation of adenine nucleotide turnover[J]. *N Engl J Med*, 1982, 307(26): 1598 – 1602.

[21] ÁLVAREZ-LARIO B, ALONSO-VALDIVIELSO JL. Hiperuricemia y gota: el papel de la dieta[J]. *Nutr Hosp*, 2014, 29(4): 760 – 770.

[22] FATHALLAH-SHAYKH SA, CRAMER MT. Uric acid and the kidney[J]. *Pediatr Nephrol*, 2014, 29(6): 999 – 1008.

[23] KHANNA D, FITZGERALD JD, KHANNA PP, *et al*. 2012 American College of Rheumatology guidelines for management of gout. Part 1: Systematic nonpharmacologic and pharmacologic therapeutic approaches to hyperuricemia[J]. *Arthritis Care Res*, 2012, 64(10): 1431 – 1446.

[24] SINGH JA, REDDY SG, KUNDUKULAM J. Risk factors for gout and prevention: a systematic review of the literature[J]. *Curr Opin Rheumatol*, 2011, 23(2): 192 – 202.

[25] OKAMOTO K, EGER BT, NISHINO T, *et al*. An extremely potent inhibitor of xanthine oxidoreductase. Crystal structure of the enzyme-inhibitor complex and mechanism of inhibition[J]. *J Biol Chem*, 2003, 278(3): 1848 – 1855.

[26] CHOHAN S. Safety and efficacy of febuxostat treatment in subjects with gout and severe allopurinol adverse reactions[J]. *J Rheumatol*, 2011, 38(9): 1957 – 1959.

[27] KEENAN RT. Safety of urate-lowering therapies: managing the risks to gain the benefits[J]. *Rheum Dis Clin North Am*, 2012, 38(4): 663 – 680.

[28] JICK H, PORTER JB. Potentiation of ampicillin skin reactions by allopurinol or hyperuricemia[J]. *J Clin Pharmacol*, 1981, 21(10): 456 – 458.

[29] VAUGHAN LM, GOTTEHRER A. Effect of xanthine-related compounds on a theophylline assay using theophylline oxidase[J]. *Ann Pharmacother*, 1992, 26(12): 1576 – 1579.

[30] AZEVEDO VF, BUIAR PG, GIOVANELLA LH, *et al*. Allopurinol, benzbromarone, or a combination in treating patients with gout: analysis of a series of outpatients[J]. *Int J Rheumatol*, 2014, 2014: 263720.

[31] SUNDY JS, BARAF HS, YOOD RA, *et al*. Efficacy and tolerability of pegloticase for the treatment of chronic gout in patients refractory to conventional treatment: two randomized controlled trials[J]. *JAMA*, 2011, 306(7): 711 – 720.

[32] GEORGE RL Jr, SUNDY JS. Pegloticase for treating refractory chronic gout[J]. *Drugs Today* (*Barc*), 2012, 48(7): 441 – 449.

[33] SONBOL MB, YADAV H, VAIDYA R, *et al*. Methemoglobinemia and hemolysis in a patient with G6PD deficiency treated with rasburicase[J]. *Am J Hematol*, 2013, 88(2): 152 – 154.

[34] ALLEN KC, CHAMPLAIN AH, COTLIAR JA, *et al*. Risk of anaphylaxis with repeated courses of rasburicase: a Research on Adverse Drug Events and Reports (RADAR) project[J]. *Drug Saf*, 2015, 38(2): 183 – 187.

[35] 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, 36(1): 1 - 13.
[36] ADMINISTRATION(FDA) FaD. NDA 207988: Lesinurad for the proposed indication of treatment of hyperuricemia associated with gout in combination with a xanthine oxidase inhibitor[Z]. 2015.
[37] ClinicalTrials. gov. Phase 2a RDEA3170 and Allopurinol Combination Study in Gout Subjects[EB/OL]. [2015 - 11 - 10]. https://clinicaltrials. gov/ct2/show/record/NCT02498652.
[38] MOTOKI K, IGARASHI T, OMURA K, *et al*. Pharmacokinetic/pharmacodynamic modeling and simulation of dotinurad, a novel uricosuric agent, in healthy volunteers[J]. *Pharmacol Res Perspect*, 2019, 7(6): e00533.
[39] TANIGUCHI T, ASHIZAWA N, MATSUMOTO K, *et al*. Pharmacological evaluation of dotinurad, a selective urate reabsorption inhibitor[J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2019, 371(1): 162 - 170.
[40] HOSOYA T, FURUNO K, KANDA S. A non-inferiority study of the novel selective urate reabsorption inhibitor dotinurad versus febuxostat in hyperuricemic patients with or without gout[J]. *Clin Exp Nephrol*, 2020, 24(Suppl 1): S71 - S79.
[41] HOSOYA T, FURUNO K, KANDA S. A clinical pharmacology study of the novel, selective urate reabsorption inhibitor dotinurad in outpatients[J]. *Clin Exp Nephrol*, 2020, 24(Suppl 1): S103 - S111.
[42] HOSOYA T, FUSHIMI M, OKUI D, *et al*. Open-label study of long-term administration of dotinurad in Japanese hyperuricemic patients with or without gout[J]. *Clin Exp Nephrol*, 2020, 24(Suppl 1): S80 - S91.
[43] HOSOYA T, SANO T, SASAKI T, *et al*. Dotinurad versus benzbromarone in Japanese hyperuricemic patient with or without gout: a randomized, double-blind, parallel-group, phase 3 study[J]. *Clin Exp Nephrol*, 2020, 24(Suppl 1): S62 - S70.
[44] HOSOYA T, SANO T, SASAKI T, *et al*. Clinical efficacy and safety of dotinurad, a novel selective urate reabsorption inhibitor, in Japanese hyperuricemic patients with or without gout: randomized, multicenter, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, confirmatory phase 2 study[J]. *Clin Exp Nephrol*, 2020, 24(Suppl 1): S53 - S61.
[45] HOSOYA T, SANO T, SASAKI T, *et al*. Clinical efficacy and safety of dotinurad, a novel selective urate reabsorption inhibitor, in Japanese hyperuricemic patients with or without gout: an exploratory, randomized, multicenter, double-blind, placebo-controlled, parallel-group early phase 2 study[J]. *Clin Exp Nephrol*, 2020, 24(Suppl 1): S44 - S52.
[46] KUMAGAI Y, SAKAKI M, FURIHATA K, *et al*. Dotinurad: a clinical pharmacokinetic study of a novel, selective urate reabsorption inhibitor in subjects with hepatic impairment[J]. *Clin Exp Nephrol*, 2020, 24(Suppl 1): S25 - S35.
[47] KURIYAMA S. Dotinurad: a novel selective urate reabsorption inhibitor as a future therapeutic option for hyperuricemia[J]. *Clin Exp Nephrol*, 2020, 24(Suppl 1): S1 - S5.
[48] NAKATANI H, FUSHIMI M, SASAKI T, *et al*. Clinical pharmacological study of dotinurad administered to male and female elderly or young subjects[J]. *Clin Exp Nephrol*, 2020, 24(Suppl 1): S8 - S16.
[49] OKUI D, SASAKI T, FUSHIMI M, *et al*. The effect for hyperuricemia inpatient of uric acid overproduction type or in combination with topiroxostat on the pharmacokinetics, pharmacodynamics and safety of dotinurad, a selective urate reabsorption inhibitor[J]. *Clin Exp Nephrol*, 2020, 24(Suppl 1): S92 - S102.
[50] OMURA K, MIYATA K, KOBASHI S, *et al*. Ideal pharmacokinetic profile of dotinurad as a selective urate reabsorption inhibitor[J]. *Drug Metab Pharmacokinet*, 2020, 35(3): 313 - 320.
[51] PENG J, HU Q, GU C, *et al*. Discovery of potent and orally bioavailable inhibitors of Human Uric Acid Transporter 1 (hURAT1) and binding mode prediction using homology model[J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2016, 26(2): 277 - 282.
[52] 牛艳芬, 李玲, 李宏健, 等. 奥柳氮钠作为制备防治高尿酸血症和痛风的药物和保健品的应用: CN106344591A[P]. 2017 - 01 - 25.
[53] NIU YF, LI HJ, GAO LH, *et al*. Old drug, new indication: Olsalazine sodium reduced serum uric acid levels in mice via inhibiting xanthine oxidoreductase activity[J]. *J Pharmacol Sci*, 2017, 135(3): 114 - 120.
[54] ClinicalTrials. gov. Renal PK Study of LC350189[EB/OL]. [2020 - 08 - 10]. https://clinicaltrials. gov/ct2/show/NCT04066712.
[55] ClinicalTrials. gov. A Study to Assess Efficay and Safety of LC350189 Different Doses in Gout Patients With Hyperuricemia[EB/OL]. [2020 - 08 - 10]. https://clinicaltrials. gov/ct2/show/NCT03934099.
[56] ClinicalTrials. gov. Mass Balance Study of [14C] LC350189 in Healthy Volunteers[EB/OL]. [2020 - 08 - 10]. https://clinicaltrials. gov/ct2/show/results/NCT04070846.
[57] ClinicalTrials. gov. The Effect of Naproxen on the Pharmacokinetic Profile of LC350189 in Healthy Adults[EB/OL]. [20202 - 08 - 10]. https://clinicaltrials. gov/ct2/show/study/NCT04139824.
[58] ClinicalTrials. gov. The Effect of Colchicine on the Pharmacokinetic Profile of LC350189 in Healthy Aldults[EB/OL]. [2020 - 08 - 10]. https://clinicaltrials. gov/ct2/show/results/NCT03927677.
[59] 张倩, 黄振华, 刘金荣, 等. PCT/CN2016/000061[P]. 2016 - 01 - 28.
[60] ClinicalTrials. gov. Placebo Controlled, Multiple Dose Study to Evaluate Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of SAP-001 in Gout Patients[EB/OL]. [2020 - 08 - 10]. https://clinicaltrials. gov/ct2/show/study/NCT04040816.
[61] CHOI YJ, LARROCA V, LUCMAN A, *et al*. Arhalofenate is a novel dual-acting agent with uricosuric and anti-inflammatory properties[J]. *Arthritis Rheum*, 2012, 64(10): 1431 - 1446.
[62] ClinicalTrials. gov. Evaluate the Efficacy and Safety of Arhalofenate for Preventing Flares and Reducing Serum Uric Acid in Gout Patients[EB/OL]. [2020 - 08 - 10]. https://clinicaltrials. gov/ct2/show/study/NCT02063997.
[63] BECKER MA, HOLLISTER AS, TERKELTAUB R, *et al*. FRI0367 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: [J]. *Ann Rheum Dis*, 2013, 71(Suppl 3): S438. 2 - S438.
[64] HOLLISTER AS, DOBO S, MAETZEL A, *et al*. FRI0380 Long-term 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[J]. *Ann Rheum Dis*, 2013, 71(Suppl 3): S442. 3 - S443.
[65] GRUNEBAUM E, COHEN A, ROIFMAN CM. Recent advances in understanding and managing adenosine deaminase and purine nucleoside phosphorylase deficiencies[J]. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*, 2013, 13(6): 630 - 638.
[66] 李红星, 张信岳, 武柠子, 等. 代谢组学技术在疾病研究中的应用进展[J]. 中国现代应用药学, 2021, 38(1): 122 - 128.

编辑: 杨青/接受日期: 2020 - 08 - 01