

- outcome of primary focal segmental glomerulosclerosis in Chinese adults[J]. Clin Nephrol, 2013, 80(08):130-139.
- [25] 刘正钊, 胡伟新, 章海涛, 等. 激素联合雷公藤多苷治疗 V 型狼疮性肾炎的临床疗效 [J]. 肾脏病与透析肾移植杂志, 2008(06):512-516.
- [26] Ge Y, Xie H, Li S, et al. Treatment of diabetic nephropathy with Tripterygium wilfordii Hook F extract: a prospective, randomized, controlled clinical trial[J]. J Transl Med, 2013, 11(1):134.
- [27] Wu L, Mao J, Jin X, et al. Efficacy of Triptolide for Children with Moderately Severe Henoch-Schönlein Purpura Nephritis Presenting with Nephrotic Range Proteinuria: A Prospective and Controlled Study in China[J]. Biomed Res Int, 2013, (2013):292-865.
- [28] 国家食品药品监督管理局. 关注雷公藤制剂的用药安全 [Z]. 药品不良反应信息通报 (第 46 期), 2012.
- [29] 李原丽, 覃筱芸. 雷公藤 294 例不良反应的文献调查与分析 [J]. 山西医药杂志, 2011(01):88-90.
- [30] 张洁, 段宏泉. 紫外分光光度法测定雷公藤多苷片和不同产地药材中总生物碱的含量 [J]. 天津医科大学学报, 2009(03):354-356.

痛风的药物治疗进展

苏金梅 曾小峰*

中国医学科学院北京协和医学院北京协和医院风湿免疫科, 风湿免疫病学教育部重点实验室 (北京 100730)

【摘要】 目的: 系统性回顾分析并总结治疗痛风的新的药物进展。方法: 对近年国内外文献进行系统性回顾, 归纳总结了痛风不同阶段的新的药物的进展。结果: 痛风急性发作期, 非甾体消炎药、秋水仙碱、激素为一线用药, 白介素 -1 受体拮抗剂对传统药物有禁忌的患者疗效好。间歇期和慢性期治疗中, 非布司他疗效和耐受性好, 尿酸酶可有效降低血尿酸水平。结论: 痛风的药物治疗不同时期均有新的药物, 如白介素 -1 受体拮抗剂、非布司他、尿酸酶等均有良好疗效, 为临床医生治疗痛风时提供了更多的选择。

【关键词】 痛风; 高尿酸血症; 降尿酸药物

【中图分类号】 R979.9

【文献标识码】 A

doi:10.3969/j.issn.1672-3384.2014.07.003

Progress in the Pharmacotherapy of Gout

SU Jin-mei, ZENG Xiao-feng*. Department of Rheumatology, Peking Union Medical College Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences & Peking Union Medical College, Key Laboratory of Rheumatology and Clinical Immunology, Ministry of Education, Beijing 100730, China

【Abstract】 Objective: To systemically study the progress of the drugs in gout treatment. Methods: To systemically review the literatures both domestic and abroad in recent years, and summarize the new progress of the drugs in different period of gout treatment. Results: NSAIDs, colchicine and corticosteroid are considered to be the first-line option for acute gout. IL-1 receptor antagonist is good for the patients with contraindications to traditional medicines. In the period of chronic gout treatment, febuxostat has good efficiency and tolerance. Uricase can also lower uric acid levels effectively. Conclusion: In recent years, there are new drugs such as IL-1 receptor antagonist, febuxostat and uricase, which are used in different period of gout. The new drugs endow the clinicians with more choices in the treatment of gout.

【Keywords】 gout; hyperuricemia; urate-lowering drugs

* 通讯作者: 曾小峰 E-mail: xiaofeng.zeng@cstar.org.cn

痛风是急性关节炎中最常见的一种关节炎,由体内嘌呤代谢紊乱导致血尿酸升高引起^[1],严重患者可出现关节畸形。痛风患者体内还可形成痛风石、尿路结石,严重者可出现肾功能衰竭。痛风常合并高血压病、肥胖症、高脂血症、糖尿病及心脑血管疾病。随着生活水平的不断提高和饮食结构的改变,人群尿酸水平逐渐升高,痛风的患病率也随之不断上升^[2]。随着近些年治疗痛风新药物的出现,痛风治疗迎来了新纪元。目前痛风的药物治疗可分为痛风的急性期治疗、间歇期和慢性期的降尿酸治疗。

1 痛风急性发作的治疗药物

痛风急性发病后应尽快给予药物治疗,非甾体消炎药、秋水仙碱、糖皮质激素,是痛风性关节炎急性发作的一线治疗药物。

药物的选择取决于关节疼痛的程度和受累关节部位。对于关节轻中度疼痛患者,一个或几个小关节,或 1~2 个大关节受累,可选非甾体消炎药、秋水仙碱或糖皮质激素。对关节重度疼痛患者,多关节受累或 1~2 个大关节受累,可联合使用非甾体消炎药和秋水仙碱,或糖皮质激素和秋水仙碱治疗。对于初始治疗无效的患者可选用白介素-1 受体拮抗剂。

1.1 非甾体消炎药 (NSAIDs)

NSAIDs 是治疗痛风急性发作的首选药物,主要通过抑制环氧化酶 (COX) 阻断前列腺素合成过程来实现抗炎作用。不同种类 NSAIDs 之间疗效无明显差异^[3]。其中,传统的非选择性非甾体消炎药可引起胃肠道出血穿孔、肾脏损伤等不良反应,有活动性溃疡者禁用,伴肾功能不全者慎用。选择性非甾体消炎药 (COX-2 抑制剂) 不影响在胃肠黏膜中起保护作用的前列腺素的合成,从而降低和减轻了长期用药对胃肠道黏膜的损伤,但需注意心血管不良反应,如塞来昔布 (celecoxib)、依托考昔 (etoricoxib) 等均被推荐用于痛风急性期治疗。Pagani 等^[4]研究显示,有 97.2% 的患者 (135 例/139 例) 能耐受依托考昔。而在亚洲人群中,只有 5% (4

例/74 例) 不耐受其他 NSAIDs 的患者服用依托考昔有轻微不良反应,对症治疗后均缓解^[5]。

1.2 秋水仙碱

秋水仙碱 (colchicine) 是治疗痛风的有效药物,对于急性痛风患者而言,秋水仙碱的使用越早越好。但在治疗过程中有时会出现胃肠道不良反应,如恶心、腹泻等,因而限制了它的使用。2012 年美国风湿病协会痛风治疗指南推荐的秋水仙碱服用剂量比之前明显减少,该指南推荐应在痛风发作 36 h 内开始使用秋水仙碱,如果使用的是每片 1.2 mg 制剂,则开始负荷剂量为 1.2 mg,1h 后服用 0.6 mg。12 h 后按照 0.6 mg,每日服用 1~2 次;对于每片 1 mg 制剂,开始负荷剂量为 1.0 mg,1 h 后服用 0.5 mg,12 h 后最多可用到 0.5 mg,每日服用 3 次^[6]。

1.3 糖皮质激素

糖皮质激素 (corticosteroid) 或合用促肾上腺皮质激素 (ACTH) 治疗来缓解痛风的急性发作。糖皮质激素的推荐剂量为泼尼松 $0.5\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$,连续用药 5~10 d 停药。或者 $0.5\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 开始,用药 2~5 d,7~10 d 内逐渐减量停药^[6]。

1.4 生物制剂

动物实验中,中性粒细胞碱性磷酸酶 (NALP3) 炎症体和 IL-1 β 在痛风的炎症过程中发挥重要作用。目前已知鼠巨噬细胞在对尿酸单钠结晶盐的反应中能够产生 IL-1 β ^[7],这种作用在体外可被秋水仙碱阻断^[8]。IL-1 β 通过 MyD88 依赖性 IL-1 受体激活其他巨噬细胞,从而产生 TNF- α 、IL-6 以及中性粒细胞等炎症介质^[8-10]。由于 IL-1 β 在动物疾病模型中表现出重要的致病作用,目前已有 3 种 IL-1 受体拮抗剂用于治疗痛风急性发作,分别是阿那白滞素 (anakinra)、利纳西普 (rilonacept) 和卡那单抗 (canakinumab)。近期研究^[11]显示阿那白滞素治疗 40 例有传统抗炎药物禁忌证的患者,疗效显著。利纳西普和卡那单抗用于急性痛风治疗和预防干预 II 期和 III 期临床试验均

显示出良好的疗效和耐受性^[12]。

2 间歇期和慢性期的降尿酸药物治疗

痛风的治疗目标是使血尿酸水平长期达标, 维持在 $<6\text{mg} \cdot \text{dL}^{-1}$, 合并痛风石的患者, 可将目标设为 $<5\text{mg} \cdot \text{dL}^{-1}$, 以加速痛风石的溶解。根据降尿酸的目标水平在数月内将降尿酸药物调整至最小有效剂量并长期甚至终生维持。研究证实, 持续降尿酸治疗比间断服用者更能有效控制痛风发作^[13,14]。但对于没有发生痛风的高尿酸血症患者是否要进行降尿酸治疗, 欧美指南均建议仅进行非药物治疗, 而在亚洲, 如中国和日本指南均认为要根据血尿酸水平进行分层治疗。降尿酸药物主要分为 3 大类, 分别是抑制尿酸合成药物、促尿酸排泄药物和尿酸酶类药物。降尿酸药物治疗首选抑制尿酸合成药物, 疗效欠佳时, 联合使用促尿酸排泄药物。对于严重痛风患者、以上联合治疗无效的患者, 或不能耐受传统治疗的患者可选用尿酸酶。

2.1 抑制尿酸合成药物

该类药物是通过抑制黄嘌呤氧化酶, 阻断次黄嘌呤向黄嘌呤和尿酸转化, 从而降低血尿酸浓度, 减少尿酸盐在关节及其周围组织沉积, 最终减少痛风的发作。代表药物为别嘌呤醇和非布司他。

别嘌呤醇 (allopurinol) 是竞争性黄嘌呤氧化酶抑制剂, 早在 20 世纪 60 年代就被批准用于治疗痛风, 在临床上常作为降尿酸的首选药物。别嘌呤醇需从小剂量起服用, 建议不超过 $100\text{mg} \cdot \text{d}^{-1}$, 然后逐渐增加剂量, 找到适合的维持剂量。中、重度慢性肾功能不全的患者应从更低剂量 ($50\text{mg} \cdot \text{d}^{-1}$) 开始。目前别嘌呤醇相关的严重药疹与 HLA-B*5801 密切相关已经得到肯定, 而且因为在亚裔中该基因阳性率高于欧美, 在使用过程中应该严密观察瘙痒、皮疹和肝酶增高等表现, 及早发现严重药疹。国家食品药品监督管理局已发出药品不良反应信息通报提醒警惕别嘌呤醇重症药疹的不良反应。

非布司他 (febuxostat) 是近些年新上市的降尿酸药物。非布司他既非嘌呤类似物, 仅仅抑制黄嘌呤氧化酶, 也不是作用于嘌呤和嘧啶代谢途径的酶类物质^[15]。与别嘌呤醇完全通过肾脏排泄不同, 非布司他主要在肝脏中通过葡萄糖苷酸形式和氧化形式代谢, 50% 通过粪便排泄, 50% 以原形经尿排泄。对于轻度或中度肾衰竭的患者, 应用时不必考虑剂量的调整。多项国内外 III 期研究^[16-18]证实, 非布司他降尿酸疗效显著, 耐受性与别嘌呤醇相当。在长达 5 年 FOCUS 试验中^[19], 69% 的受试者痛风结节消散。目前国内也有非布司他 (优立通) 上市, 其 III 期临床结果证实对中国高尿酸血症患者显示了良好的疗效和耐受性, 服用优立通每日 80mg 疗效优于别嘌呤醇 300 mg, 而优立通每日 40 mg 疗效非劣于别嘌呤醇 300 mg, 与国外报道一致且耐受性良好^[20]。和别嘌呤醇一样, 非布司他不能与被黄嘌呤氧化酶代谢的药物同用, 如茶碱、6-巯嘌呤和硫唑嘌呤。毒性聚积可能造成致死性后果如骨髓衰竭。

Topiroxostat (FYX-051) 作为继非布司他之后的又一个新型的黄嘌呤氧化酶抑制剂, 于 2013 年 6 月首先在日本获批上市, 用于治疗痛风、高尿酸血症。一项 Topiroxostat 的多中心随机双盲安慰剂对照研究^[21]显示, Topiroxostat $160\text{mg} \cdot \text{d}^{-1}$ 能有效降低慢性肾功能不全 3 期患者的血尿酸水平。

2.2 促尿酸排泄药物

促尿酸排泄药物主要是通过抑制肾小管中尿酸的重吸收, 增加尿酸的排出, 从而降低血中尿酸的水平。此类药物的代表药物有丙磺舒 (probenecid)、苯溴马隆 (benzbromarone)、磺吡酮 (Sulfinpyrazone) 等。值得注意的是, 在使用此类药物时, 不宜与水杨酸、噻嗪类利尿药、呋塞米等抑制尿酸排泄的药物同用。使用本类药物期间要多饮水, 保持每日尿量 $>2000\text{mL}$, 并碱化尿液, 常用药物是碳酸氢钠片。同时由于此类药物会引起尿酸盐晶体在尿

路的沉积从而导致肾绞痛、肾结石、肾功能损害等不良反应,因此其应用受到了限制。

其中,丙磺舒、磺吡酮只能用于肾功能正常的高尿酸血症患者。而苯溴马隆,可以用于肌酐清除率 $>20 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1}$ 的肾功能不全患者,也是目前国内使用最多的促尿酸排泄药物。

Lesinurad (RDEA594) 是一种新型的促尿酸排泄药物。尿酸盐阴离子转运蛋白 1 (URAT1) 被认为是尿酸盐的主要转运蛋白, Lesinurad 对于 URAT1 更具特异性, 药物交叉反应更少。在药代动力学上, 未见 Lesinurad 和别嘌醇或非布司他存在交叉反应^[22], 表明联合应用黄嘌呤氧化酶抑制剂和 Lesinurad 能够安全地促进痛风患者尿酸排泄。Lesinurad 已在一项 III 期临床试验中达到研究终点, 即将申报上市。有研究^[23]显示, 每日单用非布司他尿酸达标率只有 67%, 而联用 Lesinurad 尿酸达标率为 100%, 且耐受性良好。

2.3 尿酸酶类药物

尿酸酶 (uricase) 能够将尿酸盐转化成尿酸囊素, 尿酸囊素的水溶性比尿酸强且更易从肾脏排除, 但人类由于缺乏尿酸酶故而无法实现这一转化。拉布立酶 (rasburicase) 是一种重组黄曲霉菌尿酸氧化酶, 主要用于治疗化疗后的高尿酸血症。研究^[24]显示, 对不能应用别嘌醇治疗的 5 名痛风患者应用拉布立酶 $2 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 静脉注射, 每月 1 次, 进行治疗 6 个月后, 血尿酸浓度显著降低, 5 例中有 2 例的痛风结节明显减小, 但在预防治疗下仍会发生超敏反应和痛风发作。

Pegloticase 是一种哺乳动物聚乙烯乙二醇重组尿酸酶, 已经应用于痛风的治疗^[25]。在公布的 III 期数据中, 与安慰剂组相比, pegloticase 组疗效显著^[26]。pegloticase 组的次要终点 (痛风结节、生活质量、致残率) 部分优于安慰剂组^[27-28]。研究中最常见的退出试验原因是输液反应, 而且 71% 的输液反应都发生在应答缺失之后^[29]。pegloticase 的高滴度抗体与应答缺失和输液反应密切相关^[30]。

2.4 其他药物

对于需要使用噻嗪类利尿剂的合并高血压和心衰的高尿酸血症患者可以合并使用氯沙坦, 能有效降低血尿酸^[31]。中药具有抗炎、镇痛、活血、消肿和降低血尿酸的作用, 可以治疗痛风及高尿酸血症。

3 展望

随着痛风分子发病机制的揭示, 人们发现了尿酸转运体新靶点, 并利用新靶点进行抗痛风药物的研究和开发。目前已研究有效应用于临床的新型抗痛风药物, 如白介素 -1 受体拮抗剂非布司他、尿酸酶等, 为治疗痛风带来了新希望, 有助于进一步改善痛风结局, 给广大痛风患者带来了福音, 更多的相关研究将会不断涌现。

【参考文献】

- [1] Schumacher HR. The pathogenesis of gout[J]. Cleve Clin J Med, 2008, 75 (Suppl 5):S2-S4.
- [2] 李静, 李雨璘, 黄艳. 高尿酸血症的流行病学研究 [J]. 中国心血管杂志, 2010, 15 (6):415-417.
- [3] Cronstein BN, Terkeltaub R. The inflammatory process of gout and its treatment[J]. Arthritis Res Ther, 2006, 8 (Suppl) :S3.
- [4] Pagani M, Bonadonna P, Dama A, et al. Long-term tolerability of etoricoxib in different types of NSAID-intolerant subjects[J]. Eur Ann Allergy Clin Immunol, 2010, 42(6):216-220.
- [5] Lanora GV, Loo EX, Gerez IF, et al. Etoricoxib: a safe alternative for NSAID intolerance in Asian patients[J]. Asian Pac J Allergy Immunol, 2013, 31(4):330-333.
- [6] Khanna D, Khanna PP, Fitzgerald JD, et al. 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.
- [7] Di Giovine FS, Malawista SE, Nuki G, et al. Interleukin 1 (IL 1) as a mediator of crystal arthritis. Stimulation of T cell and synovial fibroblast mitogenesis by urate crystal-induced IL-1[J]. J Immunol, 1987, 138(10): 3213-3218.
- [8] Martinon F, Petrilli V, Mayor A, et al. Gout-associated uric acid crystals activate the NALP3 inflammasome[J]. Nature, 2006, 440(7081):237-241.
- [9] Liu-Bryan R, Scott P, Sydlaske A, et al. Innate immunity conferred by Toll-like receptors 2 and 4 and myeloid differentiation factor 88 expression is pivotal to monosodium

- urate monohydrate crystal-induced inflammation[J]. Arthritis Rheum, 2005, 52(9):2936-2946.
- [10] Chen CJ, Shi Y, Hearn A, et al. MyD88-dependent IL-1 receptor signaling is essential for gouty inflammation stimulated by monosodium urate crystals[J]. J Clin Invest, 2006, 116(8): 2262-2271
- [11] Ottaviani S, Moltò A, Ea H-K, et al. Efficacy of anakinra in gouty arthritis: a retrospective study of 40 cases[J]. Arthritis Res Ther, 2013, 15(5):R123.
- [12] Schlesinger N. Anti-interleukin-1 therapy in the management of gout[J]. Curr Rheumatol Rep, 2014, 16(2):398.
- [13] 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.
- [14] Masbernard A, Giudicelli CP. Ten years' experience with benzbromarone in the management of gout and hyperuricaemia[J]. S Afr Med J, 1981, 59(20): 701-706.
- [15] Takano Y, Hase-Aoki K, Horiuchi H, et al. Selectivity of febuxostat, a novel non-purine inhibitor of xanthine oxidase/xanthine dehydrogenase[J]. Life Sci, 2005, 76(16): 1835-1847.
- [16] Schumacher HR, Becker MA, Wortmann RL, et al. Effects of febuxostat 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[J]. Arthritis Care Res, 2008, 59(11): 1540-1548.
- [17] Becker MA, Schumacher HR, Wortmann RL, et al. Febuxostat compared with allopurinol in patients with hyperuricemia and gout[J]. N Engl J Med, 2005, 353(23):2450-2461
- [18] Becker MA, Schumacher HR, Espinoza LR, et al. The urate-lowering efficacy and safety of febuxostat in the treatment of the hyperuricemia of gout: the CONFIRMS trial[J]. Arthritis Res Ther, 2010, 12(2):R63.
- [19] Schumacher HR, Becker MA, Lloyd E, et al. Febuxostat in the treatment of gout: 5-yr findings of the FOCUS efficacy and safety study[J]. Rheumatology, 2009, 48(2): 188-194.
- [20] Huang X, Du H, Gu J, et al. An allopurinol-controlled, multicenter, randomized, double-blind, parallel between-group, comparative study of febuxostat in Chinese patients with gout and hyperuricemia[J/OL]. (2014- 01-28)[2014-03-06]. <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/1756-185X.12266/full>.
- [21] Hosoya T, Ohno I, Nomura S, et al. Effects of topiroxostat on the serum urate levels and urinary albumin excretion in hyperuricemic stage 3 chronic kidney disease patients with or without gout[J/OL]. (2014- 01-22)[2014-03-06]. <http://link.springer.com/article/10.1007%2Fs10157-014-0935-8>.
- [22] Yang X, Dick R, Borges V, et al. Evaluation of drug-drug interaction potential between RDEA594, allopurinol and febuxostat in preclinical species[J]. Arthritis Rheum, 2009, 60 (Suppl): S412.
- [23] Fleischmann R, Kerr B, Yeh LT, et al. Pharmacodynamic, pharmacokinetic and tolerability evaluation of concomitant administration of lesinurad and febuxostat in gout patients with hyperuricaemia[J/OL]. (2014-02-08)[2014-03-06]. <http://rheumatology.oxfordjournals.org/content/early/2014/02/08/rheumatology.ket487.full>.
- [24] Navolanic PM, Pui CH, Larson RA, et al. Elitek-rasburicase: an effective means to prevent and treat hyperuricemia associated with tumor lysis syndrome, a Meeting Report, Dallas, Texas, January 2002[J]. Leukemia, 2003, 17(3): 499-514.
- [25] Sherman MR, Saifer MGP, Perez-Ruiz F. PEG-uricase in the management of treatment-resistant gout and hyperuricemia[J]. Adv Drug Deliv Rev, 2008, 60(1): 59-68.
- [26] Sundry JS, Baraf HS, Becker MA, et al. Efficacy and safety of intra venous (IV) pegloticase (PGL) in subjects with treatment failure gout (TFG): Phase 3 results from GOUT1 and GOUT2 [J/OL]. (2008-10-26)[2014-03-06]. <https://acr.confex.com/acr/2008/webprogram/Paper2433.html>.
- [27] Baraf HS, Becker MA, Edwards NL, et al. Tophus response to pegloticase (PGL) therapy: pooled results from GOUT1 and GOUT2, PGL phase 3 randomized, double blind, placebo-controlled trials [J/OL]. (2008-10-26)[2014-08-06]. <https://acr.confex.com/acr/2008/webprogram/Paper2306.html>.
- [28] Edwards NL, Baraf HS, Becker MA, et al. Improvement in health-related quality of life (HRQL) and disability index in treatment failure gout (TFG) after pegloticase (PGL) therapy: pooled results from GOUT1 and GOUT2, phase 3, randomized, double blind, placebo (PBO)-controlled trials[J/OL]. (2008-10-26)[2014-03-06]. <https://acr.confex.com/acr/2008/webprogram/Paper2805.html>.
- [29] Wright D, Sundry JS, Rosario-Jansen T. Routine serum uric acid (SUA) monitoring predicts antibody-mediated loss of response and infusion reaction risk during pegloticase therapy[J]. Arthritis Rheum, 2009, 60(Suppl):S1104.
- [30] Lipsky PE, Calabrese LH, Kavanaugh A, et al. Pegloticase immunogenicity: the relationship between efficacy and antibody development in patients treated for refractory chronic gout[J]. Arthritis Res Ther, 2014, 16(2):R60.
- [31] Khan M, Khan RA, Islam F, et al. To study the efficacy of Losartan on urinary uric acid excretion in Thiazide induced hyperuricemic and hypertensive patients[J]. Pak J Pharm Sci, 2011, 24(4):583-587.