

## · 综 述 ·

## 抗高尿酸血症药物研究进展

刘永贵, 赵丽嘉, 崔艳丽, 贺 星, 沈雪砚, 陈常青

天津药物研究院 医药信息中心, 天津 300193

**摘 要:** 痛风是一种代谢性疾病, 危害严重, 近年来患病率呈上升趋势。尿酸排泄减少或生成增多所致的高尿酸血症是痛风的主要病因, 而高尿酸又与多种疾病密切相关。降低血尿酸水平是治疗痛风, 预防痛风复发的重要措施。目前, 抗高尿酸血症药物主要有 3 类, 分别是黄嘌呤氧化酶抑制剂、尿酸盐阴离子转运蛋白 1 (URAT1) 抑制剂和尿酸氧化酶类似物。对现有抗高尿酸血症药物的现状以及研究进展进行总结, 希望对其研发提供参考。

**关键词:** 痛风; 高尿酸血症; 抗高尿酸血症药; 黄嘌呤氧化酶抑制剂; URAT1 抑制剂; 尿酸氧化酶

**中图分类号:** R977 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674 - 5515(2015)03 - 0345 - 06

**DOI:** 10.7501/j.issn.1674-5515.2015.03.026

## Research progress on anti-hyperuricemic drugs

LIU Yong-gui, ZHAO Li-jia, CUI Yan-li, HE Xing, SHEN Xue-yan, CHEN Chang-qing

Centre of Pharmaceutical Information, Tianjin Institute of Pharmaceutical Research, Tianjin 300193, China

**Abstract:** Gout is a metabolic disease, and does serious harm to human beings. In recent years, gout prevalence rate assumes upwards trend. Hyperuricemia caused by decreased uric acid excretion or increased formation of uric acid may account for gout. While high uric acid is closely related to various diseases. Therefore reducing blood uric acid level is the important measure to treat gout and prevent the recurrence of gout. So far, there are three kinds of anti-hyperuricemic drugs, including xanthine oxidase inhibitors, Urate anion exchanger 1 (URAT1) inhibitors, and urate oxidase analogues. The present situation and research progress of anti-hyperuricemic drugs are reviewed in this paper, in order to provide a reference for the development of anti-hyperuricemic drugs.

**Key words:** gout; hyperuricemia; anti-hyperuricemic drugs; xanthine oxidase inhibitors; URAT1 inhibitors; urate oxidase

痛风是嘌呤代谢紊乱和(或)尿酸排泄减少而致的血尿酸水平升高, 单钠尿酸盐晶体在关节、软骨和肾脏等沉积所致的一种代谢性疾病。其主要表现为反复发作性关节红、肿、热、痛与功能障碍, 甚至关节畸形、肾石病及尿酸性肾病。而尿酸排泄减少或生成增多所致的高尿酸血症是痛风的主要病因。

近年来, 痛风及高尿酸血症的患病率逐年上升。流行病学研究表明, 美国成年人痛风患病率为 3.9%, 全美有约 830 万痛风患者<sup>[1]</sup>。在中国, 成人高尿酸血症的患病率为 8.4%, 且男性高于女性, 分别为 9.9%、7.0%; 城市居民明显高于农村居民, 分别为 14.9%、6.6%; 人均国内生产总值 (GDP) 水

平较高的地区, 高尿酸血症患病率也较高<sup>[2]</sup>。

高尿酸血症不仅是痛风的直接诱因, 还与代谢综合征、2 型糖尿病、高血压、心血管疾病、慢性肾病等密切相关<sup>[1, 3]</sup>。

目前, 用于抗高尿酸血症的药物主要有 3 大类: 黄嘌呤氧化酶抑制剂、尿酸盐阴离子转运蛋白 1 (URAT1) 抑制剂和尿酸氧化酶。

### 1 黄嘌呤氧化酶抑制剂

黄嘌呤氧化酶 (XO) 是一种核苷酸的分解代谢酶, 能催化次黄嘌呤氧化为黄嘌呤, 并可继续催化黄嘌呤转化为尿酸, 是体内尿酸生成的关键酶。黄嘌呤氧化酶和黄嘌呤脱氢酶 (XDH) 是黄嘌呤氧化还原酶 (XOR) 在体内的两种存在形式, 通常以黄

收稿日期: 2015-01-07

作者简介: 刘永贵 (1976—), 男, 副研究员, 主要从事内分泌系统和呼吸系统用药信息研究。Tel: (022)23006868 E-mail: liuyg@tjipr.com

嘌呤脱氢酶形式存在。而两种形式可互相转化，即黄嘌呤脱氢酶通过可逆的巯基氧化作用或不可逆的蛋白水解转化为黄嘌呤氧化酶。

黄嘌呤氧化酶抑制剂是以黄嘌呤氧化酶作为靶点，通过抑制其作用减少尿酸生成，从而有效降低血尿酸水平。

### 1.1 别嘌呤醇

别嘌呤醇是一种嘌呤类似物，能抑制黄嘌呤氧化酶作用，减少尿酸产生。别嘌呤醇于 1966 年被美国 FDA 批准上市以来被广泛用于临床。目前，该药仍然是大多数国家痛风指南中推荐的抗高尿酸血症的一线用药。

临床研究发现，别嘌呤醇降尿酸的效果随着用量增加而增大，但大剂量别嘌呤醇又易导致致命性过敏反应，虽然发生率较低，但后果严重，甚至死亡，故临床医师不愿意加大别嘌呤醇的用量。2013 年《高尿酸血症和痛风治疗中国专家共识》中指出，别嘌呤醇相关的致命性过敏反应与白细胞抗原 HLA-B\*5801 基因密切相关，朝鲜族慢性肾病 III 期患者（HLA-B\*5801 基因为 12%）及中国汉族、泰国人（HLA-B\*5801 基因为 6%~8%）中 HLA-B\*5801 基因阳性者比白种人高（白种人 HLAB\*5801 基因仅为 2%），发生致命性过敏反应的风险更大。因此，亚裔人群在使用别嘌呤醇前，应该进行 HLA-B\*5801 快速聚合酶链反应（PCR）检测<sup>[4]</sup>。在 2012 年美国风湿病学会发布的痛风治疗指南中也明确指出，为避免发生致死性过敏反应，别嘌呤醇高危人群（包括汉族人群）在用别嘌呤醇治疗前需检测 HLA-B\*5801 基因<sup>[1]</sup>。因此，别嘌呤醇的安全性制约了其在临床中的应用。

### 1.2 非布司他<sup>[5]</sup>

非布司他（febuxostat、非布索坦）是一种非嘌呤类黄嘌呤氧化酶选择性抑制剂，由帝人株式会社研发，并授权多家公司开发。2009 年，非布司他在美国上市，用于痛风患者的高尿酸血症治疗。随后，该药又分别在欧美、日本、中国上市。目前，武田公司还在开发该品种的缓释剂型 febuxostat XR、TMX-67XR，2014 年 5 月在美国已进入 III 期临床。

非布司他与别嘌呤醇不同，对黄嘌呤氧化酶和黄嘌呤脱氢酶均具有较高的亲和力，而别嘌呤醇对黄嘌呤脱氢酶的亲和力较弱，需要重复大剂量给药以维持作用。非布司他在结构上与嘌呤或嘧啶不同，是噻唑类衍生物，对参与体内嘌呤和嘧啶代谢

的大部分酶并没有影响，而别嘌呤醇及其活性产物别嘌呤二醇结构与嘌呤类似，能影响体内正常嘌呤的代谢。

非布司他口服后 1 h 吸收率达 85%，半衰期为 4~18 h，每日仅需口服一次，主要在肝脏代谢，经肠道和尿路排泄的量几乎相同。非布司他可有效降低患者高尿酸水平，并优于别嘌呤醇，而且对别嘌呤醇过敏患者亦安全有效<sup>[6]</sup>。对有肝/肾脏疾病的患者安全性较高，因而，对于轻度或中度肝/肾衰竭的患者，应用时不必考虑剂量的调整<sup>[7]</sup>。

非布司他自 2009 年上市以来，销售一直呈现上升趋势，2013 年的销售额将近 4 亿美元，并在临床应用中获得认可。在中国，非布司他已在 2013 年由江苏恒瑞医药股份有限公司等 3 家公司上市，而处于申报审评中尚有几十家，可见国内对该药临床应用的前景还是非常乐观的。

### 1.3 托匹司他<sup>[5]</sup>

托匹司他（topiroxostat）是一种新型黄嘌呤氧化酶抑制剂，由 Fuji Yakuhin 公司与 Sanwa Kagaku 公司联合开发，2013 年 6 月被日本批准上市，用于痛风或非痛风患者的高尿酸血症治疗。除日本外，其他国家托匹司他的开发极少。不过，在 2014 年 7 月 11 日，南京华威医药科技开发有限公司申报了该药原料及片剂的 3.1 类新药。

托匹司他是非嘌呤类黄嘌呤氧化酶抑制剂，对黄嘌呤脱氢酶和黄嘌呤氧化酶均有抑制作用，因而其降低尿酸的作用要强于别嘌呤醇，且对心血管系统无不良影响<sup>[8]</sup>。托匹司他可显著降低伴有或不伴有痛风的慢性肾病 III 期患者高尿酸水平，且安全性较好<sup>[9]</sup>。

### 1.4 其他<sup>[5]</sup>

目前，黄嘌呤氧化酶抑制剂类的研发品种较少，武田公司非布司他缓释胶囊已在美国进入 III 期临床，而别嘌呤醇的两个复方制剂 lesinurad + allopurinol 和 allopurinol + bucillamine 也分别进入了 III 期和 II 期临床研究。韩国 LG 生命科学有限公司的 LC-350189 也已进入 I 期临床。我国浙江奥默生物医药有限公司也参与了该类药物的研发（Aom-0763），但尚处于早期阶段。此外，还有日本化药株式会社的 NC-2500 也处于临床前阶段。

## 2 URAT1 抑制剂

人体内尿酸的排泄主要通过肾脏、胃肠道等途径排出体外，其中约 70% 的尿酸是经肾脏排泄的。

而高尿酸血症患者中约有90%是由尿酸排泄障碍引起。URAT1是一个重要的肾脏尿酸盐转运体,主要位于肾皮质近曲小管的上皮细胞刷状缘,主要参与尿酸在肾近曲小管的重吸收。URAT1基因突变将导致低尿酸血症,而URAT1基因敲除小鼠也表现出尿酸排除增加和低尿酸血症,提示URAT1是肾脏尿酸代谢的重要转运蛋白<sup>[10]</sup>。URAT1抑制剂通过抑制肾脏URAT1对尿酸重吸收作用,增加尿酸排泄,控制血尿酸水平的效果显著。

目前,该类品种主要是较早上市的苯溴马隆(benzbromarone)和丙磺舒(probenecid)。苯溴马隆的作用机制、疗效与丙磺舒相似,通过抑制肾小管尿酸重吸收而增加尿酸排泄,但在肾功能不全患者中比丙磺舒更有效。然而,欧洲临床研究发现,苯溴马隆有爆发性肝炎的风险,法国因此而撤市,美国也因其不良反应拒绝批准该药上市<sup>[11]</sup>,但该药在中国临床应用较多。

虽然近年来URAT1抑制剂类药物并没有新品种上市,但研发中却有几类药物受到了较多关注。

### 2.1 lesinurad<sup>[5]</sup>

lesinurad(RDEA-594)是一种新型URAT-1抑制剂,是化合物RDEA-806的代谢产物,由Ardea公司研发<sup>[12]</sup>。阿斯利康公司于2012年耗资12.6亿美元收购Ardea公司获得了该药。阿斯利康公司同时还开发了lesinurad与别嘌醇的复方制剂,目前也已进入III期临床研究。lesinurad单用或联合黄嘌呤氧化酶抑制剂均可有效降低血尿酸浓度,并可用于治疗别嘌醇不耐受患者或疗效不佳的患者,联合用药时甚至可使应答率提高到90%。研究显示,别嘌醇疗效不佳患者,采用别嘌醇+lesinurad的疗效优于别嘌醇+非布司他,应答率可分别达到86%、41%。

一项针对黄嘌呤氧化酶抑制剂(别嘌醇和/或非布司他)不耐受或不能使用的痛风患者的III期临床研究(LIGHT)显示,经过6个月治疗后,lesinurad治疗组血尿酸值达标(<6.0 mg/dL)比例显著高于安慰剂。常见不良反应为腹泻、恶心和便秘,安全性较好<sup>[13]</sup>。两项针对别嘌醇疗效不佳的痛风患者的III期临床研究(CLEAR1和CLEAR2)显示,经过6个月治疗后,lesinurad(200、400 mg/次,2次/d)+别嘌醇组血尿酸值达标比例显著高于别嘌醇单独治疗组。CLEAR1研究中,别嘌醇组、lesinurad(200 mg/次)+别嘌醇组和

lesinurad(400 mg/次)+别嘌醇组达标比例分别为28%、54%、59%,而CLEAR2研究中3组达标比例分别为23%、55%、67%<sup>[14-15]</sup>。

在另一项针对痛风石痛风患者的III期临床研究(CRYSTAL)中显示,lesinurad(400 mg/次)+非布司他组患者尿酸值降至5.0 mg/dL以下的比例显著高于非布司他单独治疗组,但lesinurad(200 mg/次)+非布司他并不能减少痛风发作频率。

lesinurad+黄嘌呤氧化酶抑制剂(别嘌醇或非布司他)的不良反应该常常见呼吸道感染、鼻咽炎、背部疼痛、关节痛,严重不良反应少见。但高剂量lesinurad+黄嘌呤氧化酶抑制剂的肾相关不良事件(包括严重事件)的发生率和肾结石发生率要高于安慰剂+黄嘌呤氧化酶抑制剂,不过,低剂量组却未见升高<sup>[14-15]</sup>。

### 2.2 RDEA-3170<sup>[5]</sup>

RDEA-3170(RDEA-684)是一种新URAT-1抑制剂,具有选择性的尿酸重吸收抑制作用,由阿斯利康子公司Ardea公司研发。目前,其已进入II期临床研究。临床前研究显示,RDEA-3170对URAT-1的作用比lesinurad高170多倍。来自I期临床研究前期的结果显示,RDEA-3170 40 mg能使健康志愿者血尿酸平均下降超过60%,并可持续36 h。

目前已开展或即将开展多项关于RDEA-3170的临床研究,这些研究预计2015年完成,因此该药的更多临床结果有望在未来一年发布。如即将在美国12例男性痛风患者中开展的一项随机非盲Ib期临床研究(NCT02279641),旨在评估RDEA3170与别嘌醇的药动力学和药效学的相互关系<sup>[16]</sup>;在美国200例痛风患者中开展的一项多中心随机非盲的IIa期临床研究(NCT02246673),旨在评估RDEA3170联合非布司他的安全性和药效学作用<sup>[17]</sup>;在日本280例痛风或无症状高尿酸血症患者中开展的一项多中心随机双盲II期临床研究(NCT02078219),旨在评估RDEA3170(5、7.5、10、12.5、15 mg)的最佳治疗剂量<sup>[18]</sup>;在美国160例痛风患者中开展的一项多中心随机双盲的II期临床研究(NCT01927198),旨在评估RDEA-3170的有效性和安全性<sup>[19]</sup>。

### 2.3 URC-102<sup>[5]</sup>

URC-102(UR-1102)是一种URAT1抑制剂,为口服片剂,由JW Pharmaceutical Corp和日本中外制药株式会社合资的C&C研究实验室研发。体内

体外研究显示, URC-102 的降尿酸作用强于苯溴马隆, 最大效应 ( $E_{max}$ ) 分别为 46%、23%, 药物半数有效量 ( $ED_{50}$ ) 分别为 3.2、4.5 mg/kg。与苯溴马隆相比, URC-102 的爆发性肝炎风险更低。

虽然 URC-102 已进入 II 期临床研究, 但相关临床结果报道较少。在韩国 80 例健康受试者中开展的一项随机双盲的 I 期临床研究 (NCT01953497), 旨在评估 URC-102 的安全性、药动学和药效学, 目前仍在进行中<sup>[20]</sup>。在韩国 60 例痛风患者中开展的一项多中心随机双盲安慰剂对照的 II 期临床研究 (NCT02290210), 旨在评估 URC-102 治疗痛风的安全性及有效性, 预计 2015 年完成<sup>[21]</sup>。

### 3 黄嘌呤氧化酶抑制剂和 URAT1 抑制剂双重作用机制药物

虽然黄嘌呤氧化酶 (如别嘌呤醇) 抑制剂作为降尿酸一线治疗药物, 可有效降低患者的血尿酸水平, 但仍有大部分患者的血尿酸水平达不到控制标准。而促尿酸排泄药物 URAT1 抑制剂的疗效一般又不会优于别嘌呤醇。因此, 具有双重作用机制的药物获得了研发者的关注, 它们既能抑制黄嘌呤氧化酶, 又能抑制 URAT1, 从两种途径调节血尿酸水平, 具有临床应用前景。

该类药物研发进行最快的是日本桔生制药公司的 KUX-1151, 已进入 II 期临床。而 Relburn-Metabolomics 公司则进行了系列开发, 其中 RLBN-1001 发展最快, 已进入临床研究。

#### 3.1 KUX-1151<sup>[5]</sup>

KUX-1151 (KUX-0511) 是一种具有双重作用机制的化合物, 它既能抑制黄嘌呤氧化酶, 调节尿酸的产生, 还能抑制 URAT-1, 促进尿酸的排泄。KUX-1151 由日本桔生制药公司研发。2013 年, 辉瑞公司通过交易从桔生制药公司获得了该药除日本外的全球独占权<sup>[22]</sup>。目前, KUX-1151 在日本已被桔生制药公司推进至 II 期临床阶段, 而辉瑞公司也进展到了 I 期临床 (英国)。

KUX-1151 的研究结果数据较少, 在日本高尿酸血症患者 (包括痛风) 中开展的一项多剂量探索性 II 期临床研究, 旨在评估多种剂量 KUX-1151 的安全性及有效性, 预计 2015 年完成<sup>[23]</sup>。

#### 3.2 RLBN-1001<sup>[5]</sup>

RLBN-1001 是一种双重作用机制化合物, 既能抑制黄嘌呤氧化酶, 又能抑制 URAT1, 通过抑制尿酸产生和促进尿酸排泄调节血尿酸水平。

RLBN-1001 由 Relburn-Metabolomics 公司开发, 2014 年进入临床研究阶段 (美国), 预计临床试验 2015 年将开展。此外, Relburn-Metabolomics 公司还开发了一系列类似化合物, 它们都具双重作用机制, 既能促进尿酸排泄, 又能减少尿酸的生成, 如 RLBN-2020 系列、RLBN-3010 系列, 但这些化合物均处于临床前研究阶段, 虽然它们都在前期表现出降尿酸的潜力, 但离成药还有很长的路要走。

### 4 尿酸氧化酶

尿酸氧化酶是一种可以直接将尿酸氧化并分解为可溶性的尿囊素的氧化酶, 存在于多数哺乳动物体内, 但不存在人类体内<sup>[24]</sup>。尿囊素是一种惰性和水溶性嘌呤代谢物, 易于排泄, 主要经肾脏排泄。由于人体内缺乏尿酸氧化酶, 并不能像哺乳动物那样迅速氧化消除尿酸。因而, 通过引入外源性尿酸氧化酶可降低体内的血尿酸水平。研究显示, 尿酸氧化酶能够加速痛风石的溶解, 可用于治疗其他降尿酸治疗无效或禁忌的痛风患者。

#### 4.1 拉布立酶<sup>[5]</sup>

拉布立酶 (rasburicase、SR-29142) 是在酵母菌培养物提取的一种重组黄曲霉菌尿酸氧化酶, 由赛诺菲公司研发, 用于治疗 and 预防血液恶性肿瘤患者的急性高尿酸血症, 尤适用于化疗所致高尿酸血症。2001 年上市以来, 在美国、欧盟、日本等多个国家陆续上市。在中国已进入注册前阶段。2012 年 8 月, Virchow Group 公司已成功将其仿制药在印度推向市场。

拉布立酶降尿酸作用迅速, 效果均强于别嘌呤醇。一项多中心随机对照研究显示, 癌症化疗过程中使用拉布立酶治疗的儿童, 用药初始 96 h 尿酸浓度曲线下面积 (AUC) 为 (128±70) mg/(dL·h), 而使用别嘌呤醇的儿童平均尿酸 AUC 为 (329±129) mg/(dL·h)。拉布立酶降低尿酸的速度明显快于别嘌呤醇。拉布立酶治疗组首次给药 4 h 后, 患儿的尿酸水平下降 86%, 而别嘌呤醇组只下降了 12%<sup>[25]</sup>。Lopez-Olivo 等<sup>[26]</sup>的 Meta 分析也显示, 拉布立酶可有效降低肿瘤所致的高尿酸水平。

#### 4.2 培戈洛酶<sup>[5]</sup>

培戈洛酶 (pegloticase、puricase、普瑞凯希) 是一种重组的聚乙二醇化尿酸氧化酶, 由 Crealta 公司研发, 用于难治性痛风 (传统降尿酸疗效不佳的痛风) 的治疗。2010 年, 培戈洛酶在美国首先上市, 随后在欧盟被批准上市。

临床研究显示,培戈洛酶可降低血清尿酸水平,减少痛风石大小,改善患者的功能状态和<sup>[27]</sup>生活质量,可有效治疗难治性慢性痛风。别嘌醇治疗不佳的患者每2或4周注射8 mg 培戈洛酶治疗6个月,患者尿酸下降幅度显著高于别嘌醇<sup>[28]</sup>。

培戈洛酶并不影响慢性肾病患者的肾小球滤过,基于慢性肾病各阶段的安全性没有差异性<sup>[29]</sup>。两项国际多中心双盲对照的III期临床试验的扩展研究显示,培戈洛酶长期治疗3年与短期治疗0.5年的安全性及有效性相似<sup>[30]</sup>。培戈洛酶的严重不良反应有痛风发作、过敏反应和输注反应<sup>[31]</sup>,其中过敏反应和输注反应被FDA在说明书中给予黑框警告。

### 4.3 其他<sup>[5]</sup>

Recombinant urate oxidase 是一种重组尿酸酶,用于与肿瘤相关的高尿酸血症。由杭州北斗生物技术有限公司研发,吉林修正集团从其获得授权,目前已进入II期临床。

Pegsitacase 是一种重组的聚乙二醇化产朊假丝酵母尿酸酶,由Phoenix Pharmacologics公司开发,沈阳三生制药股份有限公司获得该药在中国的授权,目前处于I期临床,但其他国家均已停止或没有发展报告。

Recombinant candida utilis uricase 是一种从产朊假丝酵母分离而得的重组尿酸酶,由北京双鹭药业股份有限公司开发,目前已进入临床研究。

## 5 结语

除了以上几类药物外,还有几种在研化合物<sup>[5]</sup>,它们可与黄嘌呤氧化酶联合使用,进而增强治疗的应答率,提高降尿酸的效果。如由BioCryst公司研发的ulodesine (BCX-4208, R-3421),是一种口服嘌呤核苷磷酸化酶(PNP)抑制剂,能抑制次黄嘌呤、鸟嘌呤的产生,进而减少尿酸产生。研究表明,与单用别嘌醇相比,ulodesine联合别嘌醇可使痛风患者尿酸达标比例更高。由CymaBay Therapeutics Inc公司研发的arhalofenate (MBX-102),是一种小分子化合物,具有抗炎活性和促进尿酸排泄作用。arhalofenate联合黄嘌呤氧化酶抑制剂,亦可增强痛风治疗效果。

控制尿酸水平是痛风治疗的关键,对预防痛风、痛风反复发作和疾病恶化具有重要意义。虽然降尿酸治疗的时机及应用范围还存在诸多争论,但越来越多证据显示出降尿酸所带来的利益。也因此,抗高尿酸血症药物的地位在不断提升,黄嘌呤氧化酶

抑制剂非布司他的上市加速了抗高尿酸血症药物的发展,URAT1抑制剂的研发为降尿酸未来的发展带来了更大的期待,尤其是具有黄嘌呤氧化酶和URAT1双重抑制作用的抗高尿酸血症药物。尿酸氧化酶类似物作为降尿酸的二线辅助药物,对难治性高尿酸血症效果较为突出。随着痛风患病率的不断上升,抗高尿酸血症药物的需求不断增加,未来将会涌现出更多的抗高尿酸血症药物。

### 参考文献

- [1] Khanna D, Fitzgerald J D, Khanna P P, *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 (Hoboken)*, 2012, 64(10): 1431-1446.
- [2] Liu H, Zhang X M, Wang Y L, *et al.* Prevalence of hyperuricemia among Chinese adults: a national cross-sectional survey using multistage, stratified sampling [J]. *J Nephrol*, 2014, 27(6): 653-658.
- [3] Zhu Y, Pandya B J, Choi H K. Comorbidities of gout and hyperuricemia in the US general population: NHANES 2007—2008 [J]. *Am J Med*, 2012, 125(7): 679-687.
- [4] 中华医学会内分泌学分会. 高尿酸血症和痛风治疗的中国专家共识 [J]. *中华内分泌代谢杂志*, 2013, 29(11): 913-920.
- [5] Thomson reuters cortellis [DB/OL]. [2015-01-05]. <https://cortellis.thomsonreuterslifesciences.com>.
- [6] Grewal H K, Martinez J R, Espinoza L R. Febuxostat: drug review and update [J]. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*, 2014, 10(5): 747-758.
- [7] FDA. ULORIC (Febuxostat) prescribing information [OL]. [2012-11-10]. [http://www.accessdata.fda.gov/drug\\_satfda\\_docs/label/2012/021856s006lbl.pdf](http://www.accessdata.fda.gov/drug_satfda_docs/label/2012/021856s006lbl.pdf).
- [8] Sugiyama A, Hashimoto H, Nakamura Y, *et al.* QT/QTc study conducted in Japanese adult healthy subjects: a novel xanthine oxidase inhibitor topiroxostat was not associated with QT prolongation [J]. *J Clin Pharmacol*, 2014, 54(4): 446-452.
- [9] 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]. *Clin Exp Nephrol*, 2014, 18(6): 876-884.
- [10] So A, Thorens B. Uric acid transport and disease [J]. *J Clin Invest*, 2010, 120(6): 1791-1799.
- [11] Bieber J D, Terkeltaub R A. Gout: on the brink of novel

- therapeutic options for an ancient disease [J]. *Arthritis Rheum*, 2004, 50(8): 2400-2014.
- [12] 耿艳艳, 于冰, 徐为人, 等. 新型痛风治疗药物 lesinurad sodium [J]. *现代药物与临床*, 2014, 29(6): 685-689.
- [13] AstraZeneca plc. AstraZeneca announces top-line results from phase III monotherapy study of lesinurad in gout patients [OL]. [2013-12-13]. <http://www.astrazeneca.com/Media/Press-releases/Article/13122013--astrazeneca-announces-topline-results-from-phase-iii>.
- [14] FierceMarkets. AstraZeneca's PhIII gout data for lesinurad includes a hit, a strikeout and a missing player [OL]. [2014-11-16]. <http://www.fiercebiotech.com/story/astrazenecas-phiii-gout-data-lesinurad-includes-hit-strikeout-and-missing-p/2014-11-16>.
- [15] AstraZeneca plc. AstraZeneca announces top-line results from the Phase III programme of lesinurad in combination with xanthine oxidase inhibitors in gout patients [OL]. [2014-08-13]. <http://www.astrazeneca.com/Media/Press-releases/Article/13082014--astrazeneca-announces-topline-results-from-the-phase>.
- [16] ClinicalTrials.gov. RDEA3170 and Allopurinol Combination Study in Gout Subjects [OL]. [2014-01-05]. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02279641>.
- [17] ClinicalTrials.gov. RDEA3170 and Febuxostat Combination Study in Gout Subjects [OL]. [2014-01-05]. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02246673>.
- [18] ClinicalTrials.gov. Phase II Dose Finding Study of RDEA3170 Versus Placebo in Japanese Patients With Gout or Asymptomatic Hyperuricemia [OL]. [2014-01-05]. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02078219>.
- [19] ClinicalTrials.gov. RDEA3170 Monotherapy in Subjects With Gout [OL]. [2014-01-05]. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01927198>.
- [20] ClinicalTrials.gov. Phase 1 Study of URC102 in Healthy Subjects [OL]. [2014-01-05]. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01953497>.
- [21] ClinicalTrials.gov. Phase 2 Study of URC102 to Assess the Efficacy and Safety in Gout Patients [OL]. [2014-01-05]. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02290210>.
- [22] Kissei Pharmaceutical Co., Ltd. Kissei Announces Licensing Agreement with Pfizer Inc. for KUX-1151, a Novel Investigational Therapy for Gout and Hyperuricemia [OL]. [2013-12-24]. [http://www.kissei.co.jp/e\\_contents/relation/14/Vcms4\\_00000741.html](http://www.kissei.co.jp/e_contents/relation/14/Vcms4_00000741.html).
- [23] ClinicalTrials.gov. Phase II Exploratory Clinical Study of KUX-1151 [OL]. [2014-01-05]. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02190786>.
- [24] Wilson F P, Berns J S. Onco-nephrology: tumor lysis syndrome [J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2012, 7(10): 1730-1739.
- [25] Goldman S C, Holcenberg J S, Finklestein J Z, et al. A randomized comparison between rasburicase and allopurinol in children with lymphoma or leukemia at high risk for tumor lysis [J]. *Blood*, 2001, 97(10): 2998-3003.
- [26] Lopez-Olivo M A, Pratt G, Palla S L, et al. Rasburicase in tumor lysis syndrome of the adult: a systematic review and meta-analysis [J]. *Am J Kidney Dis*, 2013, 62(3): 481-492.
- [27] George R L, Sundry J S. Pegloticase for treating refractory chronic gout [J]. *Drugs Today (Barc)*, 2012, 48(7): 441-449.
- [28] Sundry J S, Baraf H S, Yood R A, 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.
- [29] Yood R A, Ottery F D, Irish W, et al. Effect of pegloticase on renal function in patients with chronic kidney disease: a post hoc subgroup analysis of 2 randomized, placebo-controlled, phase 3 clinical trials [J]. *BMC Res Notes*, 2014, 7: 54.
- [30] Becker M A, Baraf H S, Yood R A, et al. Long-term safety of pegloticase in chronic gout refractory to conventional treatment [J]. *Ann Rheum Dis*, 2013, 72(9): 1469-1474.
- [31] Lyseng-Williamson K A. Pegloticase: in treatment-refractory chronic gout [J]. *Drugs*, 2011, 71(16): 2179-2192.