

治疗痛风和高尿酸血症药物的研究进展

傅恒涛¹, 张 苗², 慈小燕³, 崔 涛^{3, 4*}

1. 华北理工大学 药学院, 河北 唐山 063210

2. 安徽医科大学, 安徽 合肥 230032

3. 天津药物研究院有限公司, 天津 300301

4. 中国医学科学院药物代谢新技术创新单元, 北京 100730

摘 要: 随着痛风和高尿酸血症发病率的逐年攀升, 临床常用治疗药物(别嘌醇、苯溴马隆、非布司他等)市场销售额也逐年递增, 但这些药物均存在明显的副作用, 国内外药企已将研发重点放在更安全、更高效的新型降尿酸药物尿酸盐重吸收转运子1 (URAT1) 抑制剂领域, 已上市的雷西那德在近几年备受瞩目, 而在研新药 SHR4640、SIM1909-13 已处于临床试验阶段, 同时用中医药治疗高尿酸血症和痛风也是未来的研究方向。对治疗痛风及高尿酸血症的药物研究进展进行综述, 以期为临床用药和新药研发提供参考。

关键词: 痛风; 高尿酸血症; 非布司他; 尿酸盐重吸收转运子1; 雷西那德

中图分类号: R977.7 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-6376 (2021) 08-1811-06

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2021.08.037

Research progress of therapeutic agents for gout and hyperuricemia

FU Hengtao¹, ZHANG Miao², CI Xiaoyan³, CUI Tao^{3,4}

1. School of Pharmacy, North China University of Science and Technology, Tangshan 063210, China

2. Anhui Medical University, Hefei 230032, China

3. Tianjin Institute of Pharmaceutical Research, Tianjin 300301, China

4. Research Unit for Drug Metabolism, Chinese Academy of Medical Sciences, Beijing 100730, China

Abstract: As the incidence of gout and hyperuricemia climbed annually, the market sales of allopurinol, benzbromarone and febuxostat, which are common therapeutic drugs in clinic, also increased year by year, but these drugs all have obvious side effects, and the pharmaceutical companies at home and abroad have focused their research and development on safer and efficient new urate lowering URAT1. The marketed representative drug, Lesinurad, has received much attention in recent years, while the on study drugs SHR4640 as well as SIM1909-13 are now all in clinical trials. Concomitant use of traditional Chinese medicine (TCM) for hyperuricemia and gout has also gained increasing attention. A review of the recent advances for gout and hyperuricemia will be performed to provide references for further research and applications.

Key words: gout; hyperuricemia; febuxostat; URAT1; lesinurad

近年来随着人类饮食结构的变化, 高尿酸血症和痛风患病人群呈现逐年递增的趋势^[1]。不同国家的痛风患病率不同, 美国风湿病学会发布的2018年汇总报告显示, 德国的痛风患病率是1.63%, 美国痛风患病率3.76%, 英国人的痛风患病率为2.49%^[2]。随着中国国民的生活水平提高, 高热量、高脂肪、高嘌呤食物在饮食结构中所占比例越来越高, 中国中

心城市和沿海等发达城市的痛风发病率也逐年上升^[3]。2017年, 中国高尿酸血症患者人数已达1.7亿, 其中痛风患者超过8 000万人, 并以每年9.7%的年增长率迅速增加, 时至今日痛风已经成为仅次于糖尿病的第二大代谢类疾病^[4]。《中国高尿酸血症相关疾病诊疗多学科专家共识》的统计数据显示: 中国高尿酸血症患病率5.46%~19.30%, 其中男性为

收稿日期: 2021-04-22

基金项目: 中国医学科学院医学与健康科技创新工程项目(2019-I2M-5-020); 天津市“项目+团队”重点培养专项(XC202030)

第一作者: 傅恒涛(2000—), 男, 本科在读、药学专业。Tel: 13114912599 E-mail: 1372125119@qq.com

*通信作者: 崔 涛(1986—), 女, 助理研究员, 研究方向为肿瘤药理学与药动学。Tel: (022)84845240 E-mail: cuitao0909@126.com

9.2%~26.2%、女性为0.7%~10.5%^[5]。高尿酸已经发展成为继高血脂、高血压、高血糖“三高”之后的第四高,严重威胁人类健康。本文就治疗痛风的常用药物(别嘌醇、非布司他、苯溴马隆)、在研新药尿酸盐重吸收转运子1 (URAT1) 抑制剂等在治疗痛风领域的应用进展进行综述,以期为临床合理用药及新药研发提供参考。

1 常用的治疗药物

对于痛风发作间歇期、慢性期的治疗主要包括降尿酸治疗和碱化尿液,一线用药包括别嘌醇、非布司他、苯溴马隆及秋水仙碱^[6]。

1.1 别嘌醇

别嘌醇是竞争性黄嘌呤氧化酶抑制剂(XOI),是目前常用的抑制尿酸合成的药物,别嘌醇与次黄嘌呤是同分异构体且原子排布高度相似,因此可与次黄嘌呤竞争黄嘌呤氧化酶的结合位点,从而抑制黄嘌呤氧化酶的活性并最终控制尿酸的形成^[7]。别嘌醇在20世纪60年代被批准用于治疗痛风,口服容易吸收,自胃肠道可吸收80%~90%,由于其价格低廉、药效显著,常作为降尿酸的首选药^[8],临床用于原发性和继发性高尿酸血症,尤其是尿酸生成过多者,伴有肾功能不全的高尿酸血症、痛风反复发作或慢性痛风、痛风石、尿酸性肾结石或尿酸性肾病。别嘌醇的药品说明书中规定:成人初始剂量50 mg/次、1次/d,每周可递增50~100 mg,最大量不得超过600 mg/d^[9]。

大鼠ig给予别嘌醇360 mg/kg可产生对血液系统、肝脏和肾脏的毒性,主要表现为红细胞总数减少、白细胞总数升高、肝肾功能损伤、肾小管扩张及管型改变,其发生机制可能是T淋巴细胞介导的毒性代谢产物迟发型过敏反应,也可能与别嘌醇的代谢产物氧嘌呤醇致变态反应有关^[10]。别嘌醇的临床不良反应不容忽视,严重的皮肤不良反应(SCAR)是最主要的药物过敏反应,患者往往伴有生命危险,根据病情严重程度和受累器官不同,SCAR分为药物超敏反应综合征(HSS)、中毒性表皮坏死松解症(TEN)和史蒂文斯-约翰逊综合征(SJS)等^[11]。别嘌醇在我国人群使用时超敏反应的致死率高达20%~25%,目前已证实其超敏反应与基因型HLA-B*5801有明显的相关性,汉族人群携带该基因的频率较高,所以在使用该药前应先对该基因型进行检测,以确保患者的用药安全^[12-13]。

综上,别嘌醇是能抑制尿酸合成的口服药品,在痛风和高尿酸血症的患者中使用广泛,不良反应

较多且可导致严重后果,因此提示临床使用该药品时应高度重视,合理应用,以免造成严重后果。

1.2 非布司他

非布司他于2004年初由日本公司研发,2008年10月被欧洲药品管理局(EMA)批准上市,用于治疗痛风关节炎病史患者的慢性高尿酸血症,尿酸盐沉积、存在或既往有痛风石,以1次/d给药,剂量规格有80、120 mg/片2种;2009年2月,非布司他被美国食品药品监督管理局(FDA)批准,用于长期治疗伴随痛风的高尿酸血症患者^[14]。

非布司他为选择性黄嘌呤氧化酶(XO)抑制剂,可通过降低血尿酸盐浓度而发挥作用,应用该药会改善血管内皮细胞功能,抑制血小板聚集,减少硝基络氨酸合成,降低脂质过氧化反应,同时抑制黄嘌呤氧化酶循环,减轻炎症反应。非布司他的高度选择性抑制XO决定了其在常规治疗浓度下不影响其他嘌呤、嘧啶的合成和代谢,同时非布司他不受进餐和食物的限制,口服吸收迅速且完全,达峰时间约1 h,浓度与剂量呈线性药动学特征,生物利用度接近50%,血浆蛋白结合率达到99%^[15]。

临床研究表明非布司他在治疗高尿酸血症及其引起的痛风方面具有良好的疗效,短期及长期使用表现出耐受性良好^[16]。同时该药还具有肝肾双通道排泄的特点,对轻度和中度肾功能不全患者没有局限性^[17]。鄢海波等^[18]研究显示非布司他较别嘌醇降尿酸疗效更佳,能更有效地达到目标尿酸值,改善痛风急性发作期症状,降低痛风结晶效果显著。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^[19],且呈剂量相关。其通过肝脏代谢,易导致肝损伤,长期用药的患者需定期前往医院进行肝功能检测^[20]。FDA于2017年11月15日和2019年2月21日发表了2个安全警告,声明非布司他相较于别嘌醇会增加心血管相关死亡及任意原因引起的死亡风险^[21]。

非布司他虽然有良好的降尿酸疗效,然而较为昂贵的价格以及尚未明确的心血管事件风险还是限制了其在临床上的应用。

1.3 苯溴马隆

苯溴马隆的作用机制为抑制肾小管对尿酸的重吸收而达到降低高尿酸血症和组织中尿酸结晶的沉着,亦可促进尿酸结晶的重新溶解,达到降低尿酸的目的^[22]。苯溴马隆临床常用于原发性高尿酸血症,以及痛风性关节炎间歇期^[23]。苯溴马隆副作用相对于别嘌醇较少,价格相对于非布司他便

宜。吕秋等^[24]研究表明苯溴马隆治疗痛风安全性好、性价比高,能够增加治疗的依从性。但是,该药具有较强烈的胃肠道反应,并且早在1994年就被报道其对肝功能有损伤,2003年因其所致严重的肝损伤被报道后,部分制药公司将其撤回,目前在一些国家苯溴马隆只是被用于治疗难治性痛风^[25-26]。

1.4 秋水仙碱

秋水仙碱是治疗急性痛风性关节炎的经典药物^[27],可以控制关节局部的疼痛、肿胀及炎症反应,但不影响尿酸盐的生成、溶解及排泄,因而无降尿酸的作用。但是由于秋水仙碱治疗剂量和中毒剂量十分相近,在其使用过程中,不良反应的发生一直是临床应用面临的巨大问题^[28]。

1.5 小结

痛风或高尿酸血症已成为继糖尿病后,又一严重危害人类健康的代谢类疾病。上述已经上市的药品各有特点:别嘌醇性价比高,但副作用明显,尤其是我国汉族人群应该慎重选择;非布司他为新一代XO抑制剂,在肾脏安全方面优于别嘌醇,但是临床中表现出增加不良心血管事件风险^[29];苯溴马隆疗效虽好,但可能存在一定的肝损伤,基于其肝毒性担忧,对于有明确肝病的患者需要谨慎使用^[30];秋水仙碱不能降尿酸,不良反应也比较显著,近几年已被市场逐渐淘汰。可见上述药物都存在比较大的局限性,因此减少不良反应、提高治疗效果成为国内外研发团队新药研究的主攻方向。

2 以URAT1为靶点的在研新药

肾脏是尿酸的主要排泄途径,尿酸经肾小球滤过到肾小管,其中10%尿酸从尿液中排出,其余90%尿酸被重吸收到血液^[31]。位于肾小管上皮细胞管腔侧的URAT1就是实现尿酸重吸收的主要转运载体。抑制URAT1的转运活性,可减少肾小管对尿酸的再吸收,加速尿酸的肾脏排泄,降低血尿酸,对高尿酸血症起到治疗作用。近年来,越来越多的企业和研发机构以URAT1为靶点研制开发治疗高尿酸血症的新药。

2.1 雷西那德

雷西那德(lesinurad)是美国阿斯利康公司研制的首个尿酸转运体URAT1抑制剂,用于治疗与难治性痛风相关的高尿酸血症,通过靶向URAT1起作用,该药于2015年12月获得FDA的批准,2016年2月获EMA批准上市,临床与XOI联合用药治疗高尿酸血症引起的痛风^[32]。除URAT1以外,有机阴离子转运体4(OAT4)也是雷西那德的作用靶点,对尿

酸外排起到协同促进作用,降低血尿酸浓度,并可显著降低痛风结节的面积,从而用于辅助治疗高尿酸血症相关的痛风,该药多用于慢性关节炎期^[33]。

2.2 SHR4640

SHR4640是江苏恒瑞医药有限公司开发的国产1.1类高尿酸血症和痛风治疗药物,已经进入III期临床,是目前国内研发进度最快的URAT1抑制剂^[34]。SHR4640是一种高选择性的强效URAT1抑制剂,除具有显著的降血尿酸作用外,还具有较好的安全性。此外,有人尝试对SHR4640进行结构改造,以其他基团代替SHR4640中的环丁基和溴基,发现对URAT1的抑制活性相较于SHR4640得到改善,其中具有最佳活性化合物的半数抑制浓度(IC₅₀)值为21 nmol/L,SHR4640的IC₅₀值为137.7 nmol/L^[35],其上市后未来市场前景值得期待。

2.3 SIM1909-13

SIM1909-13是先声药业从韩国JW Pharmaceutical公司引进的1.1类新药,原来名称URC102,在韩国已处于临床IIb期试验阶段,在我国获得临床默示许可。体内体外研究显示SIM1909-13在3~10 mg剂量范围内能够显著降低血尿酸水平,并具有良好的剂量-效应相关特征,疗效显著,安全性好。其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(ED₅₀)分别为3.2、4.5 mg/kg。与苯溴马隆相比,SIM1909-13的爆发性肝炎风险更低,安全性更好^[36]。推测先声药业有望使用合作方临床II期试验结果直接进入临床III期试验。

目前,进入临床研究的URAT1品种相对较多,研发企业遍布全球。其中,国外具有代表性的是阿斯利康的在研品种verinurad;而国内对于该靶点的开发还有海创药业研发的HP501,瓊黎药业研发的YL-90148,益方生物的D-0120-NA,以及珊顿医药的SAP-001等。此外,天津药物研究院的泰宁纳德,复创医药的FCN-207,信诺维医药的XNW3009等均已进入I期临床^[37]。由此可见,中国高尿酸血症和痛风患者对新的降尿酸药物有迫切需求,故高效安全的降尿酸药物有望在激烈竞争中脱颖而出,也将很快造福高尿酸血症和痛风患者。

3 结语

目前,全球范围内尚未出现彻底解决痛风疾病的治疗手段,而痛风急性发作容易给患者带来极大的痛苦和不便。中医药学包含着中华民族几千年的健康养生理念及其实践经验,是中华文明的瑰

宝,凝聚着中国人民和中华民族的博大智慧。中医药在治疗痛风方面有独特的优势,可以采用辨病与辨证相结合、内治与外治相结合,医疗与康复相结合、养生与健教相结合的医疗模式^[38-39]。众多研究结果显示中医药治疗痛风不仅临床疗效显著,而且安全性好,不良反应少,具有化学药无法代替的优势。朱丹溪在《格致余论·痛风》中指出“痛风者,四肢百节走痛,书中谓之白虎历节风证是也……大率因血受热,已自沸腾,其后或涉冷水,或立湿地,或扇风取凉,或卧地当风,寒凉外搏,热血得寒,污浊凝涩所以作痛,夜则痛甚,行于阴也”^[40]。在中医药文献记载中,有许多治疗痛风的方法。桂枝芍药知母汤阴阳同调,气血同治,共奏祛风除湿、通阳行痹、滋阴清热之功^[41]。四妙散是清热燥湿方中的代表方剂,主治湿热下注之症^[42]。四妙散可以减少尿酸盐结晶释放促炎因子,下调血清中促炎细胞因子,作用于肠道菌群发挥抗炎作用^[43]。原儿茶酸、甘草素对 URAT1 具有较强抑制作用^[44]。目前还有使用痛风茶疗与药物治疗相配合的治疗方法,既快速止痛消炎,又长期降尿酸,促进体内健康循环,避免了化学药物的毒副作用。所以痛风茶疗也可以在一定程度上抑制痛风的发病根源^[45]。

以 URAT1 转运体为靶标,调控 URAT1 吸收活性,治疗高尿酸血症是目前国内外痛风药物研发热点。利用 URAT1 转运体新靶点所进行的降尿酸中药研究,在分子水平上揭示中药的降尿酸作用机制,为中药经典名方二次开发奠定实验基础,同时为筛选降尿酸有效成分,开发全新的中药制剂(痛风康宁片 2020 年提交 IND)打开了空间。

2017~2018 年全球 11 种主要抗痛风药品的销售额合计达 29.3 亿美元,同比增长 10.47%。国内市场方面,中国公立医疗机构终端抗痛风药物市场销售额,从 2015 年的 4.1 亿元发展到 2019 年已经增长至 20.2 亿元,年均复合增长率约为 48.98%,可以看出,近年来中国痛风药品市场消费需求呈现爆发式增长^[46]。目前研究热点 URAT1 选择性抑制剂也成为国内外药企的必争之地,可以预测未来痛风药物的市场份额,中药和化学药都将围绕 URAT1 进行新药研发,充分发挥中医药防病治病的独特优势和作用,传承精华,守正创新。有理由相信在不久的将来,中西医结合治疗高尿酸血症和痛风将会在临床中得到更加广泛的应用,URAT1 选择性抑制剂在治疗高尿酸血症、痛风等疾病中将取得巨大突破,将使更多人受益。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 路杰,崔凌凌,李长贵.原发性痛风流行病学研究进展[J].中华内科杂志,2015,54(3):244-247.
Lu J, Cui L L, Li C G. Progress in epidemiology of primary gout [J]. Chin J Intern Med, 2015, 54(3): 244-247.
- [2] 蔡德山.高尿酸痛风市场备受瞩目 近五年每年增长 50% [DB/OL]. (2019-04-29) [2021-05-01]. https://med.sina.com/article_detail_103_1_65168.html.
Cai D S. The highly anticipated market for high uric acid gout has grown by 50% a year for the last five years [DB/OL]. (2019-04-29) [2021-05-01]. https://med.sina.com/article_detail_103_1_65168.html. Menet.
- [3] 晋松,张娴,郑红梅,等.云南布朗山地区布朗族人群高尿酸血症及痛风的流行病学调查[J].实用医学杂志,2018,34(22):3796-3800.
Jin S, Zhang X, Zheng H M, et al. Epidemiological survey of hyperuricemia and gout in Bulang Ethnic population in the area of Bulang mountains in Yunnan Province [J]. J Pract Med, 2018, 34(22): 3796-3800.
- [4] 沈阳痛风研究院.中国痛风现状报告白皮书[Z].2017.
Shenyang Gout Research Institute. White paper on current situation report of gout in China [Z]. 2017.
- [5] 李林,朱小霞,戴宇翔,等.中国高尿酸血症相关疾病诊疗多学科专家共识[J].中华内科杂志,2017,56(3):235-248.
Li L, Zhu X X, Dai Y X, et al. Multidisciplinary expert consensus for diagnosis and treatment of hyperuricemia related diseases in China [J]. Chin J Intern Med, 2017, 56(3): 235-248.
- [6] 陈光亮,周媛凤,张颖.治疗痛风和高尿酸血症药物研究进展[J].中国临床药理学与治疗学,2017,22(1):104-109.
Chen G L, Zhou Y F, Zhang Y. Development of drugs for the treatment of gout and hyperuricemia [J]. Chin J Clin Pharm Therap, 2017, 22(1): 104-109.
- [7] 朱昀,刘颖.高尿酸血症概述[J].生物学教学,2021,46(5):79-80.
Zhu Y, Liu Y. A brief introduction to hyperuricemia [J]. Biol Teach, 2021, 46(5): 79-80.
- [8] 曹雯,陈国芳,刘超.别嘌醇还是苯溴马隆:降尿酸药物的选择之辩[J].药品评价,2016,13(15):5-8.
Cao W, Chen G F, Liu C. Allopurinol or benzbromarone: which is the best choice for the treatment of hyperuricemia [J]. Drug Eval, 2016, 13(15): 5-8.
- [9] 袁华,李静华,封宇飞.114例别嘌醇不良反应文献分析[J].中国药物应用与监测,2016,13(6):359-362.
Yuan H, Li J H, Feng Y F. Literature analysis on 114 cases of allopurinol-induced adverse drug reactions [J]. Chin J Drug Appl Monit, 2016, 13(6): 359-362.
- [10] 林华,侯亮,高丽辉,等.芒果苷与别嘌醇长期毒性比

- 较研究 [J]. 中国民族民间医药, 2020, 29(16): 16-22.
- Lin H, Hou L, Gao L H, et al. Long-term toxicity assessment of mangiferin comparison with allopurinol [J]. Chin J Ethnomed Ethnopharm, 2020, 29(16): 16-22.
- [11] 陈泽娜, 古洁若. 别嘌醇超敏反应研究进展 [J]. 新医学, 2016, 47(3): 142-145.
- Chen Z N, Gu J R. Research progress of allopurinol-induced hypersensitivity [J]. J New Med, 2016, 47(3): 142-14.
- [12] Huang C H, Chu M P, Chen W W. Examining the use of allopurinol: Perspectives from recent drug injury relief applications [J]. J Form Med Assoc, 2018, 118(1): 371-377.
- [13] 杜 格, 蒋雨彤, 古洁若. 降尿酸药物研究进展 [J]. 新医学, 2017, 48(6): 369-374.
- Du G, Jiang Y T, Gu J R. Development of urate lowering drugs [J]. J New Med, 2017, 48(6): 369-374.
- [14] 朱 蕙. 非布司他药理学信息综述 [J]. 中南药学, 2017, 15(9): 1266-1269.
- Zhu H. Review of pharmaceutical information for febuxostat [J]. Central South Pharm, 2017, 15(9): 1266-1269.
- [15] 祝晓雨, 赵志刚, 韩 容. 治疗痛风药物非布司他的临床应用与进展 [J]. 药品评价, 2014, 11(20): 22-23, 26-28.
- Zhu X Y, Zhao Z G, Han R. Clinical application and progress in the treatment of gout medication, febuxostat [J]. Drug Eval, 2014, 11(20): 22-23, 26-28.
- [16] 刘玉艳, 李阅东, 唐建飞, 等. 抗痛风新药非布司他的临床研究进展 [J]. 中国新药杂志, 2014, 23(10): 1103-1106, 1114.
- Liu Y Y, Li Y D, Tang J F, et al. Advance in clinical research of febuxostat in the treatment of gout [J]. Chin J New Drugs, 2014, 23(10): 1103-1106, 1114.
- [17] 冯文文, 崔 岱, 杨 涛. «中国高尿酸血症与痛风诊疗指南(2019)»要点解读 [J]. 临床内科杂志, 2020, 37(7): 528-531.
- Feng W W, Cui D, Yang T. Interpretation of the guideline for the management and management of hyperuricemia and gout in China key points (2019) [J]. J Clin Intern Med, 2020, 37(7): 528-531.
- [18] 鄢海波, 马 宁, 崔春丽, 等. 非布司他治疗痛风性关节炎的疗效及其安全性评价 [J]. 吉林大学学报: 医学版, 2017, 43(1): 135-140, 216-217.
- Yan H B, Ma N, Cui C L, et al. Curative effect of febuxostat in treatment of gouty arthritis and its safety evaluation [J]. J Jilin Univ: Med Ed, 2017, 43(1): 135-140, 216-217.
- [19] Frampton J E. Febuxostat: a review of its use in the treatment of hyperuricaemia in patients with gout [J]. Drugs, 2015, 75(4): 427-438.
- [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]. Int J Rheum Dis, 2015, 17(6): 679-686.
- [21] 张晟肇, 苏 娜, 徐 珽, 等. 非布司他对别嘌醇治疗痛风患者心血管不良事件及死亡风险的Meta分析 [J]. 中国医院药学杂志, 2021, 41(2): 177-182, 190.
- Zhang S Z, Su N, Xu T, et al. Cardiovascular safety and mortality of febuxostat versus allopurinol in patients with gout: Meta-analysis [J]. Chin J Hosp Pharm, 2021, 41(2): 177-182, 190.
- [22] Ayoub I, Almaani S, Brodsky S, et al. Revisiting medullary tophi: a link between uric acid and progressive chronic kidney disease? [J]. Clin Nephrol, 2016, 85(2): 109-113.
- [23] 董非斐, 吉晓理, 符薇薇, 等. 非布司他治疗高尿酸血症效果及安全性 [J]. 青岛大学学报: 医学版, 2019, 55(4): 492-495, 498.
- Dong F F, Ji X L, Fu W W, et al. Efficacy and safety of febuxostat in treatment of hyperuricemia [J]. J Qingdao Univ: Med Sci, 2019, 55(4): 492-495, 498.
- [24] 吕 秋, 张 慧, 钱春平, 等. 苯溴马隆和非布司他治疗痛风的疗效比较 [J]. 中国校医, 2020, 34(11): 863-865.
- Lü Q, Zhang H, Qian C P, et al. Comparative efficacy of benzbromarone and febuxostat for gout [J]. Chin J School Doctor, 2020, 34(11): 863-865.
- [25] Kumar S, Ng J, Gow P. Benzbromarone therapy in management of refractory gout [J]. N Z Med J, 2005, 118(1217): U1528.
- [26] Perez-Ruiz F, Calabozo M, Fernandez-Lopez M J, et al. Treatment of chronic gout in patients with renal function impairment: an open, randomized, actively controlled study [J]. J Clin Rheumatol, 1999, 5(2): 49-55.
- [27] Davis M W, Bennett K, Terkeltaub R A, et al. High versus low dosing of oral colchicine for early acute gout flare: Twenty-four-hour outcome of the first multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, dose-comparison colchicine study [J]. Arthr Rheum, 2010, 62(4): 1060-1068.
- [28] 刘 颖, 李志琛, 陈建斌, 等. 小剂量秋水仙碱联合糖皮质激素治疗急性痛风性关节炎的疗效观察 [J]. 解放军医学杂志, 2015, 40(8): 652-655.
- Liu Y, Li Z C, Chen J B, et al. Efficacy of low dose colchicine plus glucocorticoids in patients with acute gouty arthritis [J]. Med J Chin PLA, 2015, 40(8): 652-655.
- [29] 赵 力, 邹和建, 薛 愉. 痛风与心血管疾病 [J]. 中国实用内科杂志, 2018, 38(12): 1131-1135.
- Zhao L, Zou H J, Xue Y. Gout and cardiovascular disease [J]. Chin J Pract Intern Med, 2018, 38(12): 1131-1135.
- [30] 刘杨从, 李 妍, 张 耕. 18例苯溴马隆不良反应/事件分析 [J]. 中国医院药学杂志, 2016, 36(6): 507-510.
- Liu Y C, Li Y, Zhang G. Adverse events / events of

- benzbromarone in 18 patients [J]. Chin J Hosp Pharm, 2016, 36(6): 507-510.
- [31] 马伊雯, 陈海冰. 不同人群的尿酸排泄现状及尿酸排泄增加的研究进展 [J]. 医学研究杂志, 2018, 47(10): 162-165.
Ma Y W, Chen H B. The current status of uric acid excretion and the development of increased excretion of uric acid in different populations [J]. J Med Res, 2018, 47 (10): 162-165.
- [32] Zhou X Y, Yuan L J, Chen Z, et al. Determination of lesinurad in rat plasma by a UHPLC-MS/MS assay [J]. Chem Central J, 2017, 11(1): 121.
- [33] 陈 琛, 刘宁宁, 缪子敬. Lesinurad: 一种选择性尿酸再吸收抑制剂 [J]. 药物评价研究, 2016, 39(2): 328-332.
Chen C, Liu N N, Miao Z J, Lesinurad: A selective uric acid reuptake inhibitor [J]. Drug Eval Res, 2016, 39(2): 328-332.
- [34] 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.
- [35] Yue D, Tong Z, Wei A, et al. Novel urate transporter 1 (URAT1) inhibitors: a review of recent patent literature (2016-2019) [J]. Expert Opin Therap Patent, 2019, 29 (11): 871-879.
- [36] 刘永贵, 赵丽嘉, 崔艳丽, 等. 抗高尿酸血症药物研究进展 [J]. 现代药物与临床, 2015, 30(3): 345-350.
Liu Y G, Zhao L J, Cui Y L, et al. Research progress on anti-hyperuricemic drugs [J]. Drugs Clin, 2015, 30(03): 345-350.
- [37] 澎湃新闻. 又一痛风新药进入临床, 中国 URAT1 抑制剂或迎来大爆发 [DB/OL]. (2020-11-24) [2021-03-16]. <https://baijiahao.baidu.com/s?id=1684209024115165893&wfr=spider&for=pc>.
The Paper. Another new gout drug is entering the clinic, and China may see a major outbreak of URAT1 inhibitors [DB/OL]. (2020-11-24) [2021-03-16]. <https://baijiahao.baidu.com/s?id=1684209024115165893&wfr=spider&for=pc>.
- [38] 宋 倩, 刘 健, 忻 凌, 等. 基于关联规则挖掘健脾类中药对痛风性关节炎患者免疫、炎症指标的影响 [J]. 辽宁中医杂志, 2017, 44(11): 2248-2252.
Song Q, Liu J, Xin L, et al. Mining Jianpi traditional Chinese medicines based on association rules on immune and inflammatory parameters in patients with gouty arthritis [J]. Liaoning J Tradit Chin Med, 2017, 44(11): 2248-2252.
- [39] 孙骏伟, 刘清平, 李 楠, 等. 痛风方治疗湿热夹瘀型痛风临床观察 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2017, 23(18): 186-190.
Sun J W, Liu Q P, Li N, et al. Therapeutic effect of gouty formula on dampness heat clip stasis type of gout [J]. Chin J Exp Tradit Med Form, 2017, 23(18): 186-190.
- [40] 王念莲. 《金匱要略》历节病证治源流研究 [D]. 武汉: 湖北中医学院, 2005.
Wang N L. Synopsis of the Golden Chamber: evidence, treatment, and flow studies [D]. Wuhan: Hubei College of Traditional Chinese Medicine, 2005.
- [41] 谭川川, 肖靛宜, 张文兴. 张仲景运用桂枝组方治疗痹证探析 [J]. 江苏中医药, 2017, 49(4): 10-11.
Tan C C, Xiao L Y, Zhang W X. Discussion of Bi syndrome using *Guizhi recipe* by Zhongjing Zhang [J]. Jiangsu J Tradit Chin Med, 2017, 49(4): 10-11.
- [42] 曹 雯, 孙洪平, 曹 琳, 等. 四妙散的临床运用及作用机制 [J]. 吉林中医药, 2017, 37(10): 976-979.
Cao W, Sun H P, Cao L, et al. Clinical use and mechanism of action of Simiao San [J]. Jilin J Tradit Chin Med, 2017, 37(10): 976-979.
- [43] 王颜刚, 倪 青. 高尿酸血症和痛风病证结合诊疗指南 (2021-01-20) [J/OL]. 世界中医药, (2021-02-18)[2021-03-18]. <https://kns.cnki.net/kcms/detail/detail.aspx?dbcode=CJFD&dbname=CJFDLAST2021&filename=SZJA202102001&v=I5U%25mmd2FHRWzo2ozm2UIV7wM47usfHHKTZQQ9HP%25mmd2FAxyrcgb1g0s7IJ0fuf6cpw1FB3Cf>.
Wang Y G, Ni Q. Combined diagnosis and treatment guideline for hyperuricemia and gout disease (2021-01-20) [J/OL]. World Chin Med, (2021-02-18)[2021-03-18]. <https://kns.cnki.net/kcms/detail/detail.aspx?dbcode=CJFD&dbname=CJFDLAST2021&filename=SZJA202102001&v=I5U%25mmd2FHRWzo2ozm2UIV7wM47usfHHKTZQQ9HP%25mmd2FAxyrcgb1g0s7IJ0fuf6cpw1FB3Cf>.
- [44] 王 泽, 慈小燕, 崔 涛, 等. 不同药性成分对 OAT4、URAT1 抑制作用及对急性高尿酸血症小鼠血尿酸水平的影响 [J]. 中草药, 2019, 50(5): 1157-1163.
Wang Z, Ci X Y, Cui T, et al. Effects of Chinese herb ingredients with different properties on OAT4, URAT1 and serum uric acid level in acute hyperuricemia mice [J]. Chin Tradit Herb Drugs, 2019, 50(5): 1157-1163.
- [45] Chen W D, Zhao Y L, Sun W J, et al. "Kidney Tea" and its bioactive secondary metabolites for treatment of gout [J]. J Agric Food Chem, 2020, 68(34): 9131-9138.
- [46] 马千里. 痛风治疗领域, 蓝海 or 苦海? [N]. 中国医药报, 2019-05-16(004).
Ma Q L. Gout treatment area, blue sea or bitter sea? [N]. China Pharmaceutical News, 2019-05-16(004).

[责任编辑 李红珠]