

高尿酸血症及其治疗药物与肾脏疾病相关性的研究进展

刘 鹏¹, 靳 京¹, 孟晓燕¹, 刘 巍^{1, 2*}

1. 天津药物研究院有限公司 天津市新药设计与发现重点实验室, 天津 300462

2. 中国医学科学院 药物代谢新技术创新单元, 天津 300462

摘要: 高尿酸血症是人体内嘌呤代谢紊乱而引起的一种代谢性疾病, 也是诱发痛风的生物化学基础。由于肾脏是尿酸排泄的主要器官, 其在尿酸平衡中发挥重要作用, 高尿酸血症与慢性肾病、糖尿病肾病、IgA肾病等肾脏疾病的发生与发展密切相关。目前, 临床常用的降尿酸药物包括: 抑制尿酸生成药物(别嘌醇和非布司他)、促进尿酸排泄药物(丙磺舒和苯溴马隆)以及促进尿酸降解药物(拉布立酶和普瑞凯希), 但这些药物在有效性和安全性上仍存在使用缺陷。综述高尿酸血症及其治疗药物与肾脏疾病的关联性, 以期临床中具有肾脏获益的新型降尿酸药物开发提供参考。

关键词: 尿酸; 高尿酸血症; 慢性肾病; 糖尿病肾病; IgA肾病; 降尿酸药物

中图分类号: R977.7 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376(2021)09-2013-07

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2021.09.031

Research progress on relationship between hyperuricemia and its therapeutic drugs and kidney diseases

LIU Peng¹, JIN Jing¹, MENG Xiaoyan¹, LIU Wei^{1,2}

1. Tianjin Key Laboratory of Molecular Design and Drug Discovery, Tianjin Institute of Pharmaceutical Research Co., Ltd, Tianjin 300462, China

2. Research Unit for Drug Metabolism, Chinese Academy of Medical Sciences, Tianjin 300462, China

Abstract: Hyperuricemia is a metabolic disease caused by the disorder of purine metabolism in the human body, and it is also the biochemical basis for inducing gout. Since the kidney is the main organ for uric acid excretion, it plays an important role in uric acid balance. Hyperuricemia is closely related to the occurrence and development of chronic kidney disease, diabetic nephropathy, IgA nephropathy and other kidney diseases. At present, the commonly used clinical drugs for lowering uric acid include: drugs that inhibit the production of uric acid (allopurinol and febuxostat), drugs that promote the excretion of uric acid (probenecid and benzbromarone), and drugs that promote the degradation of uric acid (rasburicase and pegloticase), but these drugs still have some defects in their effectiveness and safety. This article reviews the relationship between hyperuricemia, kidney disease and uric acid-lowering drugs, in order to provide reference for the development of new uric acid-lowering drugs with renal benefits in clinical practice.

Key words: uric acid; hyperuricemia; chronic kidney disease; diabetic nephropathy; IgA nephropathy; uric acid lowering drugs

高尿酸血症(hyperuricemia, HUA)是指在正常嘌呤饮食下, 非同日2次检测的空腹血尿酸(serum uric acid, SUA)男性和绝经后女性超过420 μmol/L(7 mg/dL), 绝经前女性超过360 μmol/L(6 mg/dL)^[1]。近年来, 随着人们生活水平的提高和饮食结构的改变, HUA发病率逐年提高, 已成为继糖尿病后的另

一常见代谢性疾病。据统计, 中国成人HUA患者发病率为8.4%~13.3%^[2], 中老年男性和绝经后女性为高发人群, 并且呈现出年轻化趋势^[3]。研究表明HUA除了可诱发痛风外, 还与肾脏疾病、心血管疾病以及糖尿病、高血压等疾病的发生与发展紧密相关^[4]。

收稿日期: 2021-05-11

基金项目: 天津市科技计划资助项目(19YFZCSY00630); 中国医学科学院医学与健康科技创新工程资助项目(2019-I2M-5-020)

第一作者: 刘 鹏(1993—), 男, 研究实习生, 硕士, 研究方向为代谢和心脑血管疾病新药研发。E-mail: liupeng@tipr.com.cn

*通信作者: 刘 巍, 男, 研究员, 博士, 研究方向为新药发现与成药性评价。E-mail: liuw@tipr.com.cn

尿酸(uric acid)是人体内嘌呤核苷酸代谢的终产物,其水溶性极低,并且人类在进化过程中缺失尿酸酶,不能将血液中的尿酸转变为溶解性较好的尿酸素经尿液一起排出体外^[5]。当尿酸生成增多,或排泄减少时,均可导致血尿酸浓度增高,引起HUA。正常情况下,尿酸池中60%尿酸会参与代谢,介导尿酸在肾脏和肠道代谢的蛋白分别是尿酸盐重吸收转运子1(urate reabsorption transporter 1, URAT1)和葡萄糖转运蛋白9(glucose transporter 9, GLUT9),其中约有70%的尿酸会经过如下肾脏清除程序:肾小球滤过(100%)、肾小管重吸收(98%~100%)、肾小管再分泌(50%)和分泌后再吸收(40%),最终仅剩6%~10%的尿酸经肾脏排出^[6]。因此,HUA在肾脏疾病的发生发展、病情评估、诊断治疗等方面均具有重要意义。本文综述了HUA及其治疗药物与肾脏疾病相关性的研究进展,旨在为降尿酸药物在肾脏疾病中的临床应用提供理论依据,并为具有肾脏获益的新型降尿酸药物开发奠定基础。

1 高尿酸血症与肾脏疾病的关系

正常生理浓度的血尿酸在细胞外环境中是一种抗氧化剂,血浆中形成的尿酸盐可中和 H_2O_2 、NO等多种氧化剂,减轻这类物质的毒性作用。然而,当血尿酸浓度较高时,可转变为一种强效的细胞内促氧化剂,通过诱导细胞氧化应激、线粒体功能障碍、促进炎症因子释放和肾素-血管紧张素活化等过程,导致血管内皮细胞受损、血管平滑肌细胞增殖、肾间质纤维化等^[7]。有研究表明,血尿酸浓度每升高60 $\mu\text{mol/L}$ (1 mg/dL),肾脏疾病发生率可增加7%~11%,肾功能进一步恶化的风险增加约14%^[8]。另一方面,正常肾小球和肾小管功能可保证尿酸的正常排泄,肾功能受损者血尿酸排泄减少,可诱发HUA。Jalal等^[9]的研究结果表明,约90%的HUA患者可能是由肾小球滤过或肾小管重吸收功能障碍所致。因此,HUA和肾脏疾病互为因果,HUA是肾脏疾病的致病因素和病情加重因素,肾脏疾病也是引起HUA的常见病因,长期有效控制血尿酸水平有利于控制肾脏疾病的进展。

1.1 HUA与急性肾损伤(AKI)

AKI是一种常见的急性肾脏疾病,AKI患者常出现血肌酐、尿素浓度增高和尿量减少等多个肾功能指标变化。Lapsia等^[10]对190名接受过心血管外科手术的患者调查后发现,患者的血尿酸水平与AKI的发生密切相关,术前血尿酸水平 ≥ 5.0 mg/dL

的患者,其术后发生AKI的风险是低尿酸患者的4~40倍。1项包含75 200例心血管手术患者的荟萃分析表明,HUA组发生AKI的风险明显高于对照组(24.2% vs 11.9%, $P < 0.01$),对于经皮冠状动脉介入治疗(percutaneous coronary intervention, PCI)术后患者,两组的AKI发生率分别为16.0%和5.3% ($P < 0.01$),提示HUA可作为患者术后并发AKI的独立危险因素,通过术前检测血尿酸水平可以有效地评估这些患者发生AKI的风险^[11]。此外,1项有关AKI危险因素研究的Meta分析显示,患者体内注入造影剂进行影像诊断时,无论是否调整效应量,HUA均和患者AKI发生风险增加相关,血尿酸水平上升可明显增加AKI的发生率和接受重大手术患者的死亡率^[12]。

1.2 HUA与慢性肾脏疾病(CKD)

目前,HUA是否可作为CKD进展的高危因素仍然存在争议。大部分学者认为HUA是新发CKD、进展性CKD和CKD相关死亡率的独立危险因素,并且表现出性别差异,其作用机制可能是HUA促进肾小管上皮细胞凋亡,导致肾小管间质纤维化,进而引起肾损伤^[13]。Srivastava等^[14]研究结果表明,原发性或继发性的血尿酸均会导致肾小球滤过率(estimated glomerular filtration rate, eGFR)下降,对于 $eGFR \geq 45 \text{ mL}/(\text{min} \cdot 1.73 \text{ m}^2)$ 的CKD患者,血尿酸水平可作为其肾透析或肾移植时的独立危险因素。

Uchida等^[15]的研究发现,当CKD患者的血尿酸水平低于420 $\mu\text{mol/L}$ 时,可明显延缓其终末期肾病的发生率。国内1项流行病学研究指出,在排除年龄、血糖、血脂、高血压等混杂因素后,男性HUA与CKD的相关性($OR=2.04$, 95%CI=1.56~2.67, $P < 0.001$)高于女性($OR=1.45$, 95%CI=1.17~1.80, $P=0.001$)^[16],该结果可能与雌激素抑制URAT1、GLUT9等蛋白水平,降低血尿酸浓度,促进尿酸排泄有关。因此,对CKD患者有效控制并监测血尿酸水平,有利于延缓CKD进展为终末期肾病,降低患者死亡率。

1.3 HUA与糖尿病肾病(DKD)

DKD是2型糖尿病(type 2 diabetes mellitus, T2DM)最常见、最严重的微血管并发症之一,也是引起慢性肾病和终末期肾病的主要病因,其具体发病机制尚不明确。流行病学数据显示,1型糖尿病患者的血尿酸水平每增加1 mg/dL,并发DKD的危险性将增加80%^[17]。Fouad等^[18]研究发现,T2DM

患者的血尿酸水平明显高于正常人群,并且HUA可加速T2DM患者DKD的发生。1项随机临床试验结果表明,使用别嘌醇进行降尿酸治疗后,DKD患者的尿蛋白含量显著降低,证实了HUA是DKD进展的危险因素,两者可相互影响^[19]。

1.4 HUA与IgA肾病(IgAN)

IgAN是以肾小球系膜区IgA沉积为特征的原发性肾小球疾病,据统计,20%~40%患者在确诊后的20年内可进展至慢性肾衰竭,该类疾病已成为我国患者维持血液透析的首要病因^[20]。1项对照研究显示,HUA是影响IgAN预后的独立危险因素,伴有HUA的IgAN患者不良预后的发生率为正常血尿酸水平者的2.4倍^[21]。1项包含353例IgAN患者的回顾性分析和前瞻性对照试验结果表明,与基线值相比,别嘌醇治疗组可明显降低患者SUA水平($P < 0.001$),并且该作用不受患者eGFR的影响^[22]。近年来,一些临床试验中指出HUA可通过引起肾小球纤维化、肾间质病变等过程导致IgAN患者的肾功能受损,也能通过损伤内皮细胞、释放氧自由基等过程诱发患者的心血管疾病。因此,对IgAN患者进行合理的降尿酸治疗可有效延缓疾病进展和并发症的发生,对这类患者的临床预后具有重要的指导意义。

1.5 HUA与尿酸性肾结石

尿酸性肾结石主要是尿酸盐结晶沉积在肾乳头和集合管内导致肾脏梗阻的一种疾病,尿酸结石占有肾结石的5%~10%,HUA是其形成的主要病因,据统计,肾脏钙性结石患者中有12%~15%是由HUA和其他相关因素所致^[23]。尿液pH<6.5时,尿酸在尿液中的溶解度极低,易在集合管析出、沉积,无感染时,尿酸结石的形成率仅次于草酸盐结石,且多见于中年男性。一般情况下,体积较小的结石可随尿酸一起排出体外,无异常症状;较大的结石可引起尿路梗阻、泌尿系统感染和肾组织损伤等病症,因此,减小结石体积和预防新结石形成已成为公认的治疗策略,常见的治疗方法有排石疗法、冲击波碎石法和手术治疗。另一方面,尿液pH值决定了血尿酸的溶解度,相关实验证实,碱化尿液的最佳pH值应保持在6.5~7.5,若过度碱化,结石表面易形成磷酸盐外壳,阻止结石的进一步溶解^[24]。

2 降尿酸药物与肾脏疾病的关系

临床上,降尿酸药物根据作用机制主要分为:抑制尿酸生成药物、促进尿酸排泄药物、促进尿酸降解药物。由于血尿酸水平升高时常累及肾脏,诱

发AKI、CKD、DKD等肾脏疾病,故可通过降尿酸药物治疗下调人体内的血尿酸浓度,从而减少尿酸盐沉积、减轻肾脏损伤、降低肾病风险。

2.1 抑制尿酸生成的药物

人体内尿酸主要来源于自身合成或核酸降解,本类药物通过抑制黄嘌呤氧化酶(xanthine oxidase, XO)活性或者嘌呤代谢途径,进一步抑制次黄嘌呤、黄嘌呤和尿酸的逐级转换,从而降低血尿酸水平。

2.1.1 别嘌醇 别嘌醇由葛兰素史克原研,是美国食品药品监督管理局(Food and Drug Administration, FDA)批准上市的第1代黄嘌呤氧化酶抑制剂(xanthine oxidase inhibitor, XO),该药及其活性代谢物均能抑制XO,减少尿酸的生成。该药主要通过肾脏排泄,在肾功能不全患者中,别嘌醇及其活性产物的半衰期均延长,其给药剂量应从每天100 mg调至50 mg^[25]。有研究发现,HLA-B*5801基因阳性者是发生超敏不良反应的危险因素,故用药前应进行该基因筛查,阳性者慎用^[26]。近年来,也有较多临床分析用于研究别嘌醇治疗对肾脏疾病的影响。其中,Almasi等^[27]对伴有CKD的HUA患者进行了1项前瞻性随机对照试验结果表明,别嘌醇治疗组可降低受试者的血尿酸和血肌酐水平,从而延缓CKD的进展。另1项研究指出,与对照组相比,剂量100 mg的别嘌醇在调节血尿酸水平的同时可明显增加eGFR,并且心血管事件发生率较低^[28]。有研究证实别嘌醇主要通过抑制活性氧物质和肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor, TNF- α)、核苷酸寡聚化结构域样受体蛋白3(NOD-like receptor protein 3, NLRP3)等炎性因子释放发挥肾脏保护作用^[29]。

2.1.2 非布司他 非布司他由日本帝人公司原研,于2008—2011年相继在欧洲、美国、日本等地上市,该药物是XO的选择性抑制剂,对氧化型和还原型XO均有抑制作用,通过降低血尿酸浓度达到治疗效果,适用于慢性HUA成年患者,并且轻、中度肾功能减退者不需调整剂量,还可用于别嘌醇过敏或HLA-B*5801基因阳性者。在1项回顾性研究中,非布司他治疗组患者的平均血尿酸水平为 (5.7 ± 1.0) mg/dL显著低于别嘌醇组的 (7.1 ± 1.2) mg/dL或对照组的 (8.0 ± 0.8) mg/dL^[30]。1项涉及2、3期CKD患者的前瞻性研究表明,非布司他组eGFR较基线下降率明显低于别嘌醇组(17.9% vs 34.1%, $P=0.025$)^[31]。2018年,1项包含6 190名痛风和心血管疾病患者的随机、双盲、多中心的临床研究指出,相比于别嘌醇,

非布司他治疗组虽然能更进一步降低血尿酸水平,但却存在较高的不可预知的心血管风险,包括心血管死亡、心肌梗死和脑卒中等(7.8% vs 6.4%, $P=0.04$)^[32]。

2.1.3 托匹司他 托匹司他是由日本三和化学研究所和富士药品联合研发,于2013年经日本医药品医疗器械综合机构(Pharmaceuticals and Medical Devices Agency, PMDA)批准上市,目前未在其他国家上市。托匹司他在HUA和DKD患者中可发挥降尿酸作用及肾功能保护作用,该药物几乎全部经过肝代谢和胆汁排泄,不经肾排泄途径,所以本品更适用于肾功能不全的痛风患者,但是也容易引起肝功能损伤。在1项随机、双盲、平行对照试验中,与安慰剂组相比,托匹司他组患者的eGFR和血尿酸水平均有显著改善^[33]。有关研究表明,对于血尿酸 ≥ 7.0 mg/dL的2~4期CKD患者,托匹司他的降尿酸效果与非布司他相当,并且2个药物均不影响患者的尿蛋白肌酐比值^[34]。此外,Taro等^[35]对伴有HUA的CKD患者进行1年的随访发现,与基线值相比,托匹司他治疗组可明显降低患者血尿酸(-1.53 mg/dL)和尿蛋白排泄(-795.5 mg/g),证实托匹司他可通过调节血尿酸水平来控制CKD的进程。

2.1.4 Ulodesine Ulodesine是BioCryst Pharmaceuticals公司研发的一种嘌呤核苷磷酸化酶抑制剂,作用于嘌呤代谢的上游途径,通过抑制次黄嘌呤、黄嘌呤和鸟嘌呤的合成,减少血尿酸的生成。Hollister等^[36]证实,对于别嘌醇300 mg疗效不佳患者,Ulodesine 40~80 mg联合别嘌醇可明显降低血尿酸水平,并且可将受试者血尿酸水平有效控制在6 mg/dL以内。BioCryst公司在2011—2013年开展了1项剂量递增性的II期临床试验,用于研究痛风伴有中度肾功能不全患者口服Ulodesine加别嘌醇后的安全性及降尿酸效应,目前已经完成临床招募工作,详细的试验结果仍需进一步证实^[37]。此外,1项II期临床研究表明,与安慰剂组相比,Ulodesine高剂量组的受试者腹泻和皮疹发生率增加^[38],所以后续临床试验应严格监测这些不良反应。

2.2 促进尿酸排泄的药物

在HUA患者中,绝大部分是由肾脏排泄不良所致,本类药物通过抑制尿酸盐在肾小管的重吸收过程,促进尿酸盐排泄,降低血尿酸浓度。值得注意的是,患者在治疗期间,应多喝水增加尿量,有利于尿酸的排泄;也可适当碱化尿液,增加尿酸盐的溶

解度。

2.2.1 丙磺舒 丙磺舒属于磺胺类药物,是20世纪50年代由默克公司研发上市,丙磺舒及其羟基代谢物均可作用于肾脏,部分抑制近曲小管对尿酸的重吸收,促进尿酸的排泄,降低血尿酸浓度,防止尿酸在体液中结晶和沉积。近年来,有较多研究开始探索丙磺舒与急性肾盂肾炎、尿路感染、2型糖尿病及心力衰竭^[39]等疾病的关系,为其新适应症的开发提供有力支持,目前这些研究均处于临床阶段,尚未公布试验结果。

2.2.2 苯溴马隆 苯溴马隆是苯并呋喃衍生物,为Labaz公司原研,于20世纪70年代陆续在德国、法国、日本等国家上市,该药物通过抑制URAT1和GLUT9来加速尿酸的排泄。在1项随机对照试验中,当别嘌醇治疗未达到目标血尿酸值时,苯溴马隆在第2阶段的尿酸控制率优于丙磺舒(92% vs 65%, $P=0.03$),并且其eGFR增值也明显高于丙磺舒治疗组(17.7% vs 10.1%, $P<0.001$)^[40]。Cho等^[41]研究证实,与别嘌醇相比,苯溴马隆可明显降低CKD和肾透析患者的血尿酸水平,并且苯溴马隆的使用与进展至透析的风险降低相关。在1项有关苯溴马隆有效性和安全性的研究中,苯溴马隆组患者的血尿酸水平较基线值明显下降[485.7~591.5 $\mu\text{mol/L}$ vs (391.4 $\pm$ 75.7) $\mu\text{mol/L}$, $P<0.05$],与非布司他组相比,苯溴马隆组CKD患者的eGFR、血肌酐和尿素氮的变化并没有显著性差异^[42],表明该药物可以通过调节尿酸水平来维持肾功能。然而,由于苯溴马隆具有严重的肝毒性,欧洲国家于2003年陆续将其撤出市场,国家食品药品监督管理局(China Food and Drug Administration, CFDA)、PMDA等机构也明确规定应从小剂量开始用药,避免同其他具有肝毒性的药物合用,对于长期用药患者,应定期检查肝功能。

2.2.3 雷西纳德 雷西纳德由Ardea Biosciences公司原研,是首个选择性尿酸重吸收抑制剂,通过抑制URAT1和有机阴离子转运蛋白4(organic anion transporter 4, OAT4),促进尿酸排泄,降低血尿酸水平。该药于2016年在欧洲和美国上市,与XOI联用治疗XOI不能控制血尿酸水平的痛风患者。1项多中心、随机、双盲临床试验结果表明,与别嘌醇单用比较,200 mg雷西纳德联用别嘌醇的降尿酸效果可增强至2~2.5倍,并且其副作用与安慰剂组相当^[43]。近年来,国外开展了雷西纳德对中度肾功能不全的HUA患者安全性和有效性的临床研究,但其

详细的试验结果还未公布。由于该药主要经过细胞色素 P450 酶 2C9 (cytochrome P450 enzyme 2C9, CYP2C9) 氧化代谢, 约 60% 的药物经肾脏排出, 因此患者用药前应进行合理的肾功能评估和定期监测, 肝肾功能受损和肾透析患者应禁用此药物。

2.2.4 Verinurad Verinurad 是由 Ardea Biosciences 公司原研的另一种新型的 URAT1 抑制剂。1 项体外研究表明, Verinurad 对 URAT1 的半数抑制浓度 (IC_{50}) 约为 24 nmol, 效能比苯溴马隆高 3 倍^[44]。近年来, 已有较多研究 Verinurad 与别嘌醇或非布司他联用的降尿酸效果, 大部分尚处于临床 I、II 期阶段。阿斯利康正同时开展该药物用于 CKD、DKD 及心力衰竭等多项临床试验, 有望将 Verinurad 发展成具有多适应症的重磅药物。

2.3 促进尿酸降解的药物

由于尿酸在血液中溶解度显著低于其代谢产物尿囊素, 使得尿酸酶类药物应运而生, 这类药物通过促进尿酸的分解代谢, 更利于肾脏的排泄过程。然而, 这类药物在适用人群、用药安全性及价格等方面仍具有一定的挑战性。

2.3.1 拉布立酶 拉布立酶 (rasburicase) 由赛诺菲公司研发, 于 21 世纪初在一些发达国家上市, 它是一种重组尿酸氧化酶, 能将溶解性差的尿酸转变为溶解性较好的尿囊素, 并排出体外。临床上该药物主要用于白血病、淋巴瘤及实体肿瘤患者在抗肿瘤治疗期间的尿酸水平控制, 治疗过程中常出现过敏反应、溶血、高铁血红蛋白血症等不良反应。Ejaz 等^[45]进行了 1 项前瞻性的对照试验, 对于接受过心脏手术的 HUA 患者, 拉布立酶治疗组可明显降低血尿酸浓度, 通过调节 eGFR、中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白 (neutrophil gelatinase associated lipocalin, NGAL)、白细胞介素-18 (interleukin-18, IL-18) 等肾脏损伤因子的变化来改善肾功能。目前, 也有学者研究拉布立酶在 AKI、糖尿病、白血病等多方面的临床应用, 为其在临床市场中的广泛应用提供依据。

2.3.2 普瑞凯希 普瑞凯希 (pegloticase) 是由 Crelta 公司研发的特异性聚乙二醇尿酸酶, 于 2010 年在美国和欧洲上市。在 1 项单剂量临床试验中, 痛风患者静脉注射普瑞凯希 0.5、1、2、4、8、12 mg 后 1 h, 血尿酸水平随普瑞凯希剂量的增加而降低, 抑制效果的持续时间与剂量呈正相关。在 1 项开放标签的 I 期研究中, 慢性痛风或终末期肾衰患者的血尿酸水平在给药后 3 h 降至检测限以下, 并且患者血液中普瑞凯希浓度可保持稳定状态, 不受肾透析疗

程的影响^[46]。一项包含 1~4 期 CKD 患者的临床试验表明, 普瑞凯希是通过降低患者血尿酸水平来改善肾功能障碍, 与患者肾病分期及 eGFR 无明显关联^[47]。另一方面, 普瑞凯希常见的不良反应包括: 痛风发作、过敏反应、输液反应、瘀斑及胸痛呕吐等症状, 用药时应做好临床监测, 制定个体给药方案。

2.4 其他

目前, 处于临床开发阶段的降尿酸药物主要包括: KUX-1151、RLBN-1001、levotofisopam 和 arhalofenate 等, 这些药物通过调节 XO、URAT1 等途径作用于尿酸代谢通路, 降低血尿酸水平, 从而发挥疗效, 它们的药物作用特点有待进一步的临床试验佐证。

3 结语

尿酸在人体微环境中作为一把“双刃剑”, 具有促氧化和抗氧化的双重特性, 体内适宜浓度的尿酸具有较强的抗氧化活性, 与人体抗衰老和神经系统的发育密切相关。然而, 尿酸水平超过特定阈值时容易引起 HUA, 并通过氧化应激、促炎作用及促自噬作用等过程诱发痛风、高血压、冠心病、脑卒中及肾病等多系统疾病。由于人体在进化过程中尿酸酶的缺失, 绝大部分尿酸经肾脏处理后随尿液排出体外, 故肾脏已成为 HUA 的常见受累器官。已有较多研究证明 HUA 可作为 AKI、CKD、DKD、IgA 肾病和尿酸性肾结石等肾脏疾病的独立危险因素, 提示有效的降尿酸治疗不但可以降低痛风的发生率, 也可作为肾脏疾病的预防或治疗提供益处。

随着现代医药技术的不断进步, 已有较多研究证实降尿酸疗法与部分肾脏疾病的发生和发展有密切关系, 从而推动了传统和新型降尿酸药物的研发进程。经典的降尿酸药物主要通过抑制尿酸生成或促进尿酸的排泄与降解来控制血尿酸水平, 其代表药物包括别嘌醇、非布司他、苯溴马隆、拉布立酶等, 但它们在临床使用中都表现出不同程度的不良反应, 如别嘌醇在亚洲人群易引起超敏反应、非布司他表现出较高的心血管风险、苯溴马隆具有严重的肝毒性、拉布立酶的强免疫原性等。鉴于上述药物的使用弊端, 临床上的治疗需求亟待满足, 虽然已有 Ulodesine、Verinurad、KUX-1151 和 RLBN-1001 等新结构的药物进入临床研究阶段, 但它们的作用机制、疗效特点及不良反应等尚没有明确的试验结果, 仍需大规模的临床试验进行相关验证。

本文探讨了降尿酸治疗与肾脏疾病的相关性, 但上述药物在研发过程和临床应用中仍存在一些

尚未解决的问题,如对肾脏的保护机制、治疗的适用人群、血尿酸水平的治疗切入点、不同药物间的联合研究、药物的获益-风险评估等。尽管医药工作者们面临着诸多挑战,但相信随着基础和临床研究的不断深入,未来将会研制出更加安全有效且机制明确的降尿酸药物,并在临床上进一步指导不同类型肾脏疾病的预防和治疗。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Bardin T, Richette P. Definition of hyperuricemia and gouty conditions [J]. *Curr Opin Rheumatol*, 2014, 26(2): 186-191.
- [2] Liu R, Han C, Wu D, et al. Prevalence of hyperuricemia and gout in Mainland China from 2000 to 2014: a systematic review and Meta-analysis [J]. *Biomed Res Int*, 2015, 2015: 1-12.
- [3] Li N, Dobrev D. Hyperuricemia: A causal player or a bystander linking inflammatory signaling and atrial fibrillation? [J]. *Int J Cardiol*, 2017, 231: 177-178.
- [4] Borghi C, Agabiti-Rosei E, Johnson R J, et al. Hyperuricaemia and gout in cardiovascular, metabolic and kidney disease [J]. *Eur J Intern Med*, 2020, 80: 1-11.
- [5] Becker B D, Borghi C, Burnier M, et al. Uric acid and hypertension: a focused review and practical recommendations [J]. *J Hypertens*, 2019, 37(5): 878-883.
- [6] Martín N E, Nieto V G. Hypouricemia and tubular transport of uric acid [J]. *Nefrología*, 2011, 31(1): 44-50.
- [7] Rubio-Guerra A F, Garro-Almendaro A K, Elizalde-Barrera C I, et al. Effect of losartan combined with amlodipine or with a thiazide on uric acid levels in hypertensive patients [J]. *Ther Adv Cardiovasc Dis*, 2016, 11(2): 57-62.
- [8] Obermayr R P, Temml C, Gutjahr G, et al. Elevated uric acid increases the risk for kidney disease [J]. *J Am Soc Nephrol*, 2008, 19(12): 2407-2413.
- [9] Jalal D I. Hyperuricemia, the kidneys, and the spectrum of associated diseases: a narrative review [J]. *Curr Med Res Opin*, 2016, 32(11): 1863-1869.
- [10] Lapsia V, Johnson R J, Dass B, et al. Elevated uric acid increases the risk for acute kidney injury [J]. *Am J Med*, 2012, 125(3): 302.e9-17.
- [11] Xu X, Hu J, Song N, et al. Hyperuricemia increases the risk of acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis [J]. *BMC Nephrology*, 2017, 18(1): 27.
- [12] Tian Z, Lu J, Mao S, et al. Hyperuricemia and contrast-induced acute kidney injury: A systematic review and meta-analysis [J]. *Int J Cardiol*, 2016, 224: 286-294.
- [13] Li Z, Sheng Y, Liu C, et al. Nox4 has a crucial role in uric acid-induced oxidative stress and apoptosis in renal tubular cells [J]. *Mol Med Rep*, 2016, 13(5): 4343-4348.
- [14] Srivastava A, Kaze A D, McMullan C J, et al. Uric acid and the risks of kidney failure and death in individuals with CKD [J]. *Am J Kidney Dis*, 2018, 71(3): 362-370.
- [15] Uchida S, Kumagai T, Chang W X, et al. Time to target uric acid to retard chronic kidney disease progression [J]. *Contrib Nephrol*, 2018, 192: 56-68.
- [16] Li Z, Liu Q, Mao H, et al. Gender difference in the association of hyperuricemia with chronic kidney disease in southern China [J]. *Kidney Blood Pressure Res*, 2011, 36(1): 98-106.
- [17] Jalal D I, Rivard C J, Johnson R J, et al. Serum uric acid levels predict the development of albuminuria over 6 years in patients with type 1 diabetes: findings from the coronary artery calcification in type 1 diabetes study [J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2010, 25(6): 1865-1869.
- [18] Fouad M, Fathy H, Zidan A. Serum uric acid and its association with hypertension, early nephropathy and chronic kidney disease in type 2 diabetic patients [J]. *J Bras Nefrol*, 2016, 38(4): 403-410.
- [19] Momeni A, Shahidi S, Seirafian S, et al. Effect of allopurinol in decreasing proteinuria in type 2 diabetic patients [J]. *Iran J Kidney Dis*, 2010, 4(2): 128-132.
- [20] Remuzzi G, Schieppati A, Ruggenenti P. Clinical practice. nephropathy in patients with type 2 diabetes [J]. *N Engl J Med*, 2002, 346(15): 1145-1151.
- [21] Syrjänen J, Mustonen J, Pasternack A. Hypertriglyceridaemia and hyperuricaemia are risk factors for progression of IgA nephropathy [J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2000, 15(1): 34-42.
- [22] Shi Y, Chen W, Jalal D, et al. Clinical outcome of hyperuricemia in IgA nephropathy: A retrospective cohort study and randomized controlled trial [J]. *Kidney Blood Pressure Res*, 2012, 35(3): 153-160.
- [23] Abou-Elela A. Epidemiology, pathophysiology, and management of uric acid urolithiasis: A narrative review [J]. *J Adv Res*, 2017, 8(5): 513-527.
- [24] Sakhaee K. Recent advances in the pathophysiology of nephrolithiasis [J]. *Kidney Int*, 2009, 75(6): 585-595.
- [25] Kielstein J T, Pontremoli R, Burnier M. Management of hyperuricemia in patients with chronic kidney disease: a focus on renal protection [J]. *Curr Hypertens Rep*, 2020, 22(12): 102.
- [26] Qaseem A, Harris R P, Forciea M A. Management of acute and recurrent gout: a clinical practice guideline from the American college of physicians [J]. *Ann Intern Med*, 2017, 166(1): 58-68.

- [27] Golmohammadi S, Almasi A, Manouchehri M, et al. Allopurinol against progression of chronic kidney disease [J]. *Iran J Kidney Dis*, 2017, 11(4): 286-293.
- [28] Goicoechea M, Vinuesa S, Verdalles U, et al. Allopurinol and progression of ckd and cardiovascular events: long-term follow-up of a randomized clinical trial [J]. *Am J Kidney Dis*, 2015, 65(4): 543-549.
- [29] Naomi, Schlesinger, Luigi, et al. Beyond urate lowering: analgesic and anti-inflammatory properties of allopurinol [J]. *Semin Arthritis Rheum*, 2020, 50(3): 444-450.
- [30] Lee J W, Lee K H. Comparison of renoprotective effects of febuxostat and allopurinol in hyperuricemic patients with chronic kidney disease [J]. *Int Urol Nephrol*, 2019, 51(3): 467-473.
- [31] Zhang X, Wan D, Yang G, et al. Febuxostat is superior to allopurinol in delaying the progression of renal impairment in patients with chronic kidney disease and hyperuricemia [J]. *Int Urol Nephrol*, 2019, 51(12): 2273-2283.
- [32] White W B, Saag K G, Becker M A, et al. Cardiovascular Safety of febuxostat or allopurinol in patients with gout [J]. *N Engl J Med*, 2018, 378(13): 1200-1210.
- [33] Wada T, Hosoya T, Honda D, et al. Uric acid-lowering and renoprotective effects of topiroxostat, a selective xanthine oxidoreductase inhibitor, in patients with diabetic nephropathy and hyperuricemia: a randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study (UPWARD study) [J]. *Clin Exp Nephrol*, 2018, 22(4): 860-870.
- [34] Matsuo H, Ishikawa E, Machida H, et al. Efficacy of xanthine oxidase inhibitor for chronic kidney disease patients with hyperuricemia [J]. *Clin Exp Nephrol*, 2020, 24(4): 307-313.
- [35] Horino T, Hatakeyama Y, Ichii O, et al. Effects of topiroxostat in hyperuricemic patients with chronic kidney disease [J]. *Clin Exp Nephrol*, 2018, 22(2): 337-345.
- [36] Hollister A S, Becker M A, Terkeltaub R, et al. BCX4208 synergistically lowers serum uric acid (SUA) levels when combined with allopurinol in patients with gout: Results of a phase 2 dose-ranging trial [A]//ACR/ARHP POSTER SESSION [C]. Chicago: American College of Rheumatology/Association of Rheumatology Health Professionals 2011 Annual Scientific Meeting, 2011.
- [37] Clinical Trails gov. A randomized, double-blind, dose-response study of the safety and uric acid effects of oral ulodesine added to allopurinol in subjects with gout and concomitant moderate renal insufficiency [DB/OL]. (2013-11-20) [2021-04-30]. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01407874>.
- [38] Edwards N L, So A. Emerging therapies for gout [J]. *Rheum Dis Clin N Am*, 2014, 40(2): 375-387.
- [39] Clinical Trails gov. Treatment of veterans with heart failure with reduced ejection fraction with probenecid [DB/OL]. (2021-04-08)[2021-04-30]. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04551222>.
- [40] Reinders M K, Roon E, Jansen T, et al. Efficacy and tolerability of urate-lowering drugs in gout: a randomised controlled trial of benzbromarone versus probenecid after failure of allopurinol [J]. *Ann Rheum Dis*, 2009, 68(1): 51-56.
- [41] Chou H W, Chiu H T, Tsai C W, et al. Comparative effectiveness of allopurinol, febuxostat and benzbromarone on renal function in chronic kidney disease patients with hyperuricemia: a 13-year inception cohort study [J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2018, 33(9): 1620-1627.
- [42] Yu H, Liu X, Song Y, et al. Safety and efficacy of benzbromarone and febuxostat in hyperuricemia patients with chronic kidney disease: a prospective pilot study [J]. *Clin Exp Nephrol*, 2018, 22(6): 1324-1330.
- [43] Clinical Trails gov. A long-term extension study of lesinurad in combination with allopurinol for subjects completing an efficacy and safety study of lesinurad and allopurinol [DB/OL]. (2017-01-24)[2021-04-30]. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01808131>.
- [44] Miner J N, Tan P. RDEA3170, a novel, high affinity URAT1 inhibitor binds to central domain within URAT1 [J]. *Ann Rheum Dis*, 2013, 71(Suppl 3): 446-446.
- [45] Ejaz A A, Dass B, Lingegowda V, et al. Effect of uric acid lowering therapy on the prevention of acute kidney injury in cardiovascular surgery [J]. *Int Urol Nephrol*, 2013, 45(2): 449-458.
- [46] Bleyer A J, Wright D, Alcorn H. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of pegloticase in patients with end-stage renal failure receiving hemodialysis [J]. *Clin Nephrol*, 2015, 83(5): 286-292.
- [47] 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(1): 54-59.

[责任编辑 李红珠]