



· 综述 ·

抗高尿酸血症相关药物的研究进展

李玉田 (阜新市第五人民医院 辽宁阜新 123000)

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。现有临床治疗药物虽能控制部分病情,但仍有各种不良反应。在研药物的热点方向是寻找副作用小的 URAT1 抑制剂,同时针对其他靶点的药物也在研究中。本文就抗高尿酸血症的药物的研发现状与进展进行介绍,希望能为相关新药开发提供参考。

关键词: 高尿酸血症 痛风 黄嘌呤氧化酶 尿酸酶

中图分类号: R589.7 **文献标识码:** A **文章编号:** 1009-5187 (2017) 20-392-02

高尿酸血症 (hyperuricemia, HUA) 指细胞外液的尿酸盐呈超饱和状态,成人血浆尿酸浓度 $\geq 7\text{mg} \cdot \text{dL}^{-1}$ (男性) 或 $5.6\text{mg} \cdot \text{dL}^{-1}$ (女性) 的状态。时应考虑高尿酸血症。高尿酸血症与痛风有着密切的关系,相关研究表明^[1],重度和轻度高尿酸血症男性人群的痛风发病率分别为 45% 和 1.5%。痛风不仅可以侵犯骨和关节,而且还容易累及肾脏和心血管系统,严重危害着公众健康。近年来相关流行病学调查结果显示人群高尿酸血症患病率呈上升趋势。随着患者人数不断增加,治疗高尿酸血症相关药物研发,已受到极大关注。本文就抗高尿酸血症的药物的研发现状与进展进行介绍,希望能为相关新药开发提供参考。

1 高尿酸血症发病机制

痛风是体内嘌呤代谢紊乱及 (或) 尿酸排泄减少,导致体内尿酸增高,引发单钠尿酸盐晶体在关节腔沉积所导致的一系列症状的慢性疾病。人体内嘌呤代谢的最终产物是尿酸,血中尿酸水平超过正常而出现高尿酸血症。随着近年检测技术的发展,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。

健康人血尿酸水平是处于动态平衡状态,人体内尿酸可分为内源性尿酸与外源性尿酸。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%。外源性尿酸来自摄入的食物,研究发现过量摄取果糖、富嘌呤食物以及饮酒等均与高尿酸血症发生有密切关系。

人体内 70% 的尿酸经肾脏排泄,30% 经胆道和肠道排泄,血尿酸水平升高主要机制是生成增多和排出减少。24h 尿酸排泄超过 1000mg 为尿酸产生过多;24h 尿酸排泄少于 600mg 为尿酸排泄不良。临床上 90% 的痛风患者伴有尿酸排泄不足。研究发现,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。高尿酸血症发病分子机制的研究促进了其治疗靶点的发现^[2]。

2 高尿酸血症治疗的现状

高尿酸血症的治疗可分为药物治疗和非药物治疗。临床研究报告显示,非药物治疗仅能降低约 10% ~ 18% 血浆尿酸水平。对高尿酸血症药物治疗是必要的。降尿酸药按作用机制可分为减少尿酸生成的黄嘌呤氧化酶抑制剂、增加尿酸排泄的促尿酸排泄药及分解尿酸的尿酸酶三类。

2.1 黄嘌呤氧化酶抑制剂

黄嘌呤氧化酶 (xanthine oxidase, XO) 是人体尿酸代谢过程中的关键酶,对次黄嘌呤转化为黄嘌呤,起到催化作用,黄嘌呤进一步转为尿酸。黄嘌呤氧化酶抑制剂 (xanthine oxidase inhibitor, XO1) 是降尿酸一线药物,现临床多用别嘌醇和非布索坦。

别嘌醇 (allopurinol) 通过竞争性抑制黄嘌呤氧化酶 (XO) 的 Mo-Pt 催化位点起效。虽然别嘌醇高效低价,但在常规剂量 (300mg) 下药效局限性及临床副作用,一定程度上限制了别嘌醇的应用。

非布索坦 (febuxostat) 属片剂,是第一个非黄嘌呤类新一代黄嘌呤氧化酶抑制剂,其通过结合疏水空腔从而可以非竞争性抑制 XO。其药效优于传统药物别嘌醇,对于肾功能损伤患者无需调整剂量,

是别嘌醇过敏或不耐受痛风患者的有效替代品。

2.2 促尿酸排泄药

尿酸排泄药 (Uricosuric) 被作为 XO1 不耐受或使用禁忌时的选择。该类药既可单用,也可联合使用。丙磺舒是通过抑制尿酸盐阴离子转运体 1 (URAT1) 和果糖转运体 9 (GLUT9) 的功能减少尿酸重吸收,被推荐为一线单用药物。联合用药则推荐联用兼有促尿酸排泄作用的非诺贝特与氯沙坦^[3]。降压药氯沙坦降低血清尿酸作用早有报道,最近有研究发现该作用是通过抑制 URAT1 实现的。临床多用磺胺类药物通过抑制肾小管对尿酸的重吸收来促进尿酸排泄,如丙磺舒、苯磺唑酮、苯溴马隆等。苯溴马隆是以 URAT1 为靶点治疗高尿酸血症的典型促尿酸排泄药物,但由于损伤肝/肾功能的不良反应已退出美国和欧盟市场。

2.3 尿酸酶

尿酸酶 (uricase) 可将尿酸氧化为水溶性更强的尿囊素排出体外,但是鸟类、爬行类和包括人类在内的灵长类动物体内缺乏尿酸酶。尿酸酶包括培格洛替酶、拉布立酶。

培格洛替酶 (pegloticase) 是 Savient 制药公司开发的生物制剂,是一种聚乙二醇衍生化重组尿酸氧化酶注射液,2010 年 9 月 14 日,美国食品药品监督管理局 (FDA) 批准用于治疗痛风的新药。该药可催化尿酸氧化为尿囊素,但该药价格昂贵且应答率相对较低。

拉布立酶 (rasburicase) 是一组重组的尿酸氧化酶,可促进尿酸转化来降低血尿酸水平,用于癌症化疗伴随的高尿酸血症。但其半衰期相对较短,并且 G6PD 缺失患者注射后可有过敏反应、高铁血红蛋白血症与溶血较高的反应发生率。

3 抗高尿酸血症药物研究进展

尿酸盐阴离子转运体 1 (urate-anion transporter 1, URAT1) 作为负责尿酸吸收的主要载体,以其为药物作用靶点对高尿酸血症的治疗研究,已经成为热点^[4]。通过 HEK293 转染 hURAT1 体外细胞模型研究了桑黄素对尿酸重吸收的抑制作用,明确了 hURAT1 的靶点作用。制备小鼠高尿酸血症模型后,研究四妙丸对其肝脏环氧化酶 (XOD) 和肾脏 mURAT1 表达的下调作用,结果证明三妙丸能够降低两者的 mRNA 和蛋白表达水平,从而降低模型小鼠体内尿酸浓度,治疗高尿酸血症。进一步研究发现,四妙丸还可以改变 mGLUT9 和 mOAT1 mRNA 和蛋白质水平的表达,通过强化尿酸排泄治疗高尿酸血症。这些研究为高尿酸血症药物筛选和治疗靶点的确定,提供了新的思路。

4 结语

近年来,在我国高尿酸血症和痛风的患病率正迅速上升,为一种严重影响公共健康的代谢性疾病,对其病因学、遗传流行病学、分子遗传学研究方兴未艾。目前药物治疗高尿酸血症的两个主要途径为减少尿酸生成和增加尿酸排泄。在嘌呤代谢过程中,约 1/3 尿酸通过消化道排出体外,如果能找到调节尿酸运输途径的关键因素,而目前正在使用的降尿酸药物多数存在给药方式难以实现,毒副作用大等应用限制。因此,寻找可以增加消化道尿酸排泄的药物,可能会成为药物研发的新方向。此外,越来越多的尿酸转运蛋白的发现,为高尿酸血症提

(下转第 394 页)



还需要进一步的大规模、高质量、前瞻性临床研究进一步验证。

3 放疗联合靶向药物治疗的应用

近年来,以表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)为靶点的分子靶向药物治疗 NSCLC 逐渐受到重视。Han 等^[20]的回顾性研究发现,肺腺癌中 EGFR 突变明显增加了脑转移的发生率,且与突变位点无关。研究报道 NSCLC 脑转移患者 EGFR 基因突变率高达 44%~55%^[21]。国内外已有相关研究证明靶向药 TKIs 对 NSCLC 脑转移的放射治疗起到增敏、协同作用。目前治疗 NSCLC 常用的靶向药物主要有吉非替尼、厄洛替尼。尹伦财等^[22]报告 32 例 NSCLC 脑转移患者,口服吉非替尼并同时采用全脑放疗,结果中位生存时间为 22.2 个月,1、2、3 年生存率分别为 75%、46.9% 和 15.6%,优于传统的单纯全脑放疗,同时不良反应轻,提高患者的生存质量。Welsh 等^[23]的一项 II 期临床实验发现,厄洛替尼同步 WBRT 治疗 NSCLC 脑转移的 R R 达 86%,中位生存期为 11.8 个月,EGFR 突变型患者中位生存期达 19.1 个月;且联合治疗未增加明显毒副反应。钱屹崑等^[24]分析发现 TKIs 联合放疗可以提高晚期 NSCLC 脑转移患者颅内病灶的近期疗效,改善症状,提高患者生活质量,安全性较高。可见,TKIs 联合放疗治疗为 NSCLC 脑转移患者提供了一种新的治疗选择。

综上所述,放疗延长了肺癌脑转移患者的生存期,全脑放疗已成为其标准治疗方法。与立体定向放疗相比,同步推量调强放疗在提高疗效和减少副作用方面初显优势,但需要更多的临床研究进一步验证。化疗、靶向治疗联合放疗取得一定的效果。但是,肺癌脑转移瘤的总体治疗效果仍不理想,中位生存期小于 1 年,需要我们继续探索研究更合理的治疗方法。

参考文献

- [1] Torre LA, Bray F, Siegel RL, et al. Global cancer statistics [J]. CA Cancer J Clin, 2015, 65(2): 87-108.
- [2] Preusser M, Capper D, Ilhan-Mutlu A, et al. Brain metastases: pathobiology and emerging targeted therapies [J]. Acta Neuropathol, 2012, 123(2): 205-222.
- [3] Eichler AF, Loeffler JS. Multidisciplinary management of brain metastases [J]. Oncologist, 2007, 12: 884-898.
- [4] Mahmood U, Kwok Y, Regine WF, et al. Whole-brain irradiation for patients with brain metastases: still the standard of care [J]. Lancet Oncol, 2010, 11(3): 221-222.
- [5] Topkan E, J Yildirim BA, Selek U, et al. Cranial prophylactic irradiation in locally advanced non-small cell lung carcinoma: current status and future perspectives [J]. Oncology, 2009, 76(3): 220-228.
- [6] Zabel A, Debus J. Treatment of brain metastases from non-small-cell lung cancer (NSCLC): radiotherapy [J]. Lung Cancer, 2004, 45 (Suppl 2): 247-52.
- [7] Li J, Brown PD. The diminishing role of whole-brain radiation therapy in the treatment of brain metastases [J/OL]. JAMA Oncol, 2017.
- [8] 胡越峰, 徐向英. 非小细胞肺癌局限性脑转移的治疗现状及研究进展 [J]. 实用肿瘤学杂志, 2014, 28(2): 182-187.
- [9] 魏长宏, 杜海峰, 潘友金, 等. 立体定向伽马刀放射外科治疗

肺癌脑转移瘤的疗效分析 [J]. 现代肿瘤医学, 2015, 23(7): 948-950.

[10] Matsuyama T, Kogo K, Oya N. Clinical outcomes of biological effective dose-based fractionated stereotactic radiation therapy for metastatic brain tumors from non-small cell lung cancer [J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2013, 85: 984-990.

[11] 刘敬聘, 秦坤明, 王仁生, 等. 全脑放疗联合旋转式伽马刀治疗肺癌脑转移瘤的疗效 [J]. 中国实用神经疾病杂志, 2014, 21: 73.

[12] 陈秀军, 肖建平, 李祥攀, 等. 立体定向放疗与全脑放疗在多发脑转移瘤治疗中的作用分析 [J]. 中华放射肿瘤学杂志, 2012, 21(1): 1-5.

[13] Dean J, Hansen CJ, Westhuyzen J, et al. Tangential intensity modulated radiation therapy (IMRT) to the intact breast. J Med Radiat Sci, 2016; 7(18): 36-39.

[14] Tse E, Kwong YL. Diagnosis and management of extranodal NK/T cell lymphoma nasal type. Expert Rev Hematol, 2016; 9(9): 861-871.

[15] 张芹, 董叶. 同步推量调强放疗治疗脑转移瘤的临床研究 [J]. 中国老年保健医学, 2014, 12(2): 83-84.

[16] 丁巍, 王晓萍, 刘丽, 等. 脑转移瘤调强同步推量照射与适形序贯推量照射的剂量学研究 [J]. 临床肿瘤学杂志, 2012, 17(9): 845-847.

[17] Tsao M, Xu W, Sahgal A. A meta-analysis evaluating stereotactic radiosurgery, whole-brain radiotherapy, or both for patients presenting with a limited number of brain metastases [J]. Cancer, 2012, 118(9): 2486-2493.

[18] Dinglin X, Huang Y, Liu H, et al. Pemetrexed and cisplatin combination with concurrent whole brain radiotherapy in patients with brain metastases of lung adenocarcinoma: a single arm phase II clinical trial [J]. Neurooncol, 2013, 112(3): 461-466.

[19] 廖恺, 毕卓菲, 何艳, 等. 全脑放疗联合替莫唑胺治疗非小细胞肺癌脑转移的荟萃分析 [J]. 中华医学杂志, 2012, 92(45): 3199-3203.

[20] Han B, Bi J, Tan W, et al. A retrospective analysis in patients with EGFR-mutant lung adenocarcinoma: is EGFR mutation associated with a higher incidence of brain metastasis? [J]. Oncotarget, 2016, 7(35): 56998-57010.

[21] Eichler AF, Kahle KT, Wang DL, et al. EGFR mutation status and survival after diagnosis of brain metastasis in non small cell lung cancer [J]. Neuro Oncol, 2010, 12(11): 1193-1199.

[22] 尹伦财, 杜先凤. 吉非替尼联合同期全脑放疗治疗非小细胞肺癌脑转移的疗效及安全性 [J]. 实用癌症杂志, 2016, 9(31): 1480-1486.

[23] Welsh J, Komaki R, Amimi A, et al. Phase II trial of erlotinib plus concurrent whole-brain radiation therapy for patients with brain metastases from non-small-cell lung cancer [J]. J Clin Oncol, 2013, 31(7): 895-902.

[24] 钱屹崑, 蔡怡, 符炜, 等. 小分子酪氨酸激酶抑制剂联合放疗治疗晚期非小细胞肺癌脑转移 [J]. 肿瘤研究与临床, 2015, 27(1): 52-54.

(上接第 392 页)

供了新的治疗靶点,为新药的开发提供了相关依据。在未来,新药物将更有效性地管理和解决有症状的高尿酸血症患者的未满足的需求。

参考文献

- [1] 周启蒙, 杜冠华. 治疗高尿酸血症相关药物研究进展 [J]. 中国新药杂志, 2016, 26(18): 2129-2135.

[2] 刘金畅, 王涛. 治疗高尿酸血症药物研发现状与思考 [J]. 天津中医药, 2017, 34(5): 291-294.

[3] 刘佳, 李玲. 高尿酸血症的发病机制与药物治疗研究进展 [J]. 国际药学研究杂志, 2010, 53(1): 24-28.

[4] 聂颖, 王文军. 痛风及高尿酸血症药物治疗研究进展 [J]. 长春中医药大学学报, 2014, 28(5): 962-964.