

高尿酸血症及痛风的治疗研究进展

张雅丽*

武警烟台特勤疗养中心, 山东 264000

摘要: 痛风发生的最直接原因是高尿酸血症。大量研究表明, 高尿酸血症常常与高血压、肾脏疾病联系紧密。目前以嘌呤酶和尿酸转运体的靶点药物已成为治疗高尿酸血症及痛风的研究热点。本文阐述了高尿酸血症的发病机制和其危害, 以及介绍了两种不同靶点药物的研究进展。

关键词: 高尿酸血症; 痛风; 靶点药物

一、引言

痛风是一种由于体内嘌呤代谢异常导致尿酸产生过多或排泄减少, 进而引起血中尿酸水平升高, 尿酸盐结晶沉积在关节滑膜、滑囊、软骨及其他组织中引起的反复发作的代谢性炎症性疾病。简单地说, 血尿酸升高, 是引起痛风各种症状的根源。临床上可表现为无症状的高尿酸血症、急性发作的痛风性关节炎以及反复发作的慢性关节炎甚至关节畸形、痛风石、尿酸性尿路结石、间质性肾病、肾功能衰竭等。痛风除了引起关节的肿痛, 影响关节功能之外, 还可以因为长期的高尿酸而导致肾脏损害, 出现肾功能衰竭。同时, 现代的研究也证明, 高尿酸也可以导致心脑血管危险性增加, 并且与高脂血症、糖尿病等代谢问题相互影响, 必须引起我们的重视。近年来, 中国高尿酸血症与痛风患病率急剧增加。有数据统计, 中国高尿酸血症的总体患病率为13.3%, 痛风为1.1%, 已成为继糖尿病之后又一常见的代谢性疾病。

二、高尿酸血症发病机制及尿酸生理循环

高尿酸血症是由于人体内尿酸生成增加和/或排泄减少所导致。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%。遗传因素引发的高尿酸血症多由合成酶或转移酶功能异常引发。外源性尿酸来自摄入的食物, 研究发现进食果糖、富嘌呤食物、酒等均与高尿酸血症发生有密切关系^[1]。另一方面, 尿酸约有2/3通过肾脏排泄, 其余经消化道排泄。98%尿酸在近曲小管吸收重新回血。临床上常见痛风患者多由尿酸排泄不足引发, 因此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。肠道排泄则与ATP结合转运蛋白G2 (ABCG2) 密切相关。

三、HUA 危害

(一) HUA与高血压

现代医学资料显示, HUA在高血压患者中的发病率逐年升高, 且HUA是增加高血压相关风险事件的独立危险因素。当高血压持续时间变长时, 其血尿酸水平呈下降趋势, 说明血尿酸可能在高血压的初期阶段有一定作用。靳庆研究了高血压伴有HUA患者使用降尿酸药物对其血压的影响, 发现其血压较对照组有明显下降, 然后对肥胖症伴HUA患者使用降尿酸药物, 发现其动态血压有显著下降。张晨辉等人对HUA患者使用黄嘌呤氧化酶抑制剂别嘌醇后, 得到了血压下降水平和尿酸下降水平呈正相关的结论。以上研究说明HUA与高血压发生有密切关系, 两者之间相互影响。

(二) HUA与肾脏疾病

当体内尿酸过多时, 尿酸盐就会沉积于肾脏中, 出现肾结石、间质性肾炎等疾病。研究表明, HUA可致使患者体内的单核细胞趋化蛋白-1高表达, 引起炎症反应, 造成血管内皮细胞损伤, 永久性损伤肾脏。在研究慢性肾脏病患者死亡率时, 发现伴有HUA的患者死亡率有明显增高, 猜测HUA可诱发缺血性中风导致死亡率增强相关。HUA是急性肾损伤的潜在因素, 尿酸通过肾微血管系统和血液动力学的机制, 以及在肾小管结晶作用导致肾脏出现急性损伤^[2]。

*通讯作者: 张雅丽, 1991年1月, 女, 汉族, 山东莱阳人, 任武警烟台特勤疗养中心护士, 护师, 本科。研究方向: 高尿酸血症及高海拔疗养类。

四、抑制尿酸生成药物

(一) 别嘌醇

别嘌醇于1966年经美国食品药品监督管理局 (Food and Drug Administration, FDA) 批准上市已有50余年。该药及其代谢产物氧嘌呤醇均能抑制还原型黄嘌呤氧化酶, 阻止次黄嘌呤和黄嘌呤代谢为尿酸, 从而减少尿酸的生成, 特点为效果可靠, 常用于尿酸排泄障碍的肾功能不全及尿毒症患者。该药近些年来因超敏反应综合征 (allopurinol hypersensitivity syndrome, AHS) 受到关注。Yang等研究发现, 在新接受药物治疗的患者中, AHS的发生率约为每年4.68%, 死亡率约为每年0.39%。

相关危险因素包括: 患者为女性、60岁以上、初始剂量超过每天100 mg、患有肾脏或心血管疾病、药物应用于治疗无症状性高尿酸血症等。大量研究表明, HLA-B*5801基因与严重超敏反应的发生有关, 亚裔特别是汉族人群阳性率高。《高尿酸血症和痛风治疗的中国专家共识》及美国风湿病学会均建议亚裔人群使用该药物治疗前需进行基因检测, 以减少相关超敏反应的发生。

(二) 促尿酸排泄药 (uricosuric)

促尿酸排泄药多作为黄嘌呤氧化酶抑制剂不耐受或使用禁忌时的选择。促尿酸排泄药通过抑制肾小管对尿酸的重吸收或增加分泌来促进尿酸排泄。常见药物如丙磺舒、苯磺唑酮、苯溴马隆等。苯溴马隆肝/肾功能损伤的不良反应使其退出美国、欧盟市场, 但国内较为常用。新型URAT1选择性抑制剂雷西纳德等新药, 国内尚未广泛应用。但当尿酸被排出至肾脏时, 弱酸性的尿酸更易在pH较低的尿液中析出晶体, 引发内皮或实质损伤, 因此该类一般药物对患者肾功能有一定要求, 或者配合碱化尿液药物使用。常见辅助用药包括碳酸氢钠、枸橼酸钾钠合剂 (如Uralyt) 等。

(三) 针对尿酸转运蛋白的降尿酸药物

2015年出现了URAT1抑制剂RDEA594, 可配合使用XO抑制剂治疗痛风和HUA。RDEA3170在RDEA594的基础上进行分子结构优化, 对比RDEA594有更强的降尿酸效果和更优异的靶点选择性。体外试验中, RDEA3170抑制URAT1活性, 可超苯溴马隆3倍; 但其单独使用和联合使用都在临床试验中, 观察其不良反应和治疗效果。UR-1102目前处于临床研究阶段, 可促进尿酸排泄。体外细胞试验中, 其展现了较强的选择性和抑制URAT1的活性。在灵长类动物试验中, 当苯溴马隆和UR-1102剂量相同时, UR-1102可增加其尿酸排泄分数, 有更突出的降尿酸作用。有研究显示, 曲尼斯特可抑制URAT1。试验过程中, 健康受试者在接受曲尼斯特后, 不仅降低了受试者的尿酸水平, 也显著减轻了尿酸盐结晶的炎症情况。给药4 h后 (单剂量), 其尿酸的平均水平降低了0.17 mg/dl, 24 h后降低了0.24 mg/dl。

(四) 抗炎药

抗炎药在高尿酸血症与痛风病程中作用之一是控制痛风或痛风性关节炎急性炎症发作, 其二是用于痛风预防治疗^[3]。治疗方面优先推荐非甾体抗炎药 (NSAIDs), 尤其是COX-2选择性抑制剂依托考昔, 次选非选择性NSAIDs及小剂量单用秋水仙碱。预防的推荐小剂量长时间 (3~6个月) 秋水仙碱或糖皮质激素。国外指南推荐的白介素-1 β (interleukin-1 β , IL-1 β) 单抗也作为治疗的推荐, 但国内由于成本和疗效尚未被指南认可。但NSAIDs的胃肠道反应、心血管风险需要关注, 糖皮质激素的免疫抑制等不良反应也需要注意, 秋水仙碱的肠胃不适、骨髓抑制等不良反应也是使用时的限制与不足。

(五) 奥沙拉嗪钠

奥沙拉嗪钠 (olsalazine sodium) 又名奥柳氮和5,5-偶氮二水杨酸钠, 是由瑞士Pharmaci AB公司开发的药物, 首次于1989年在丹麦上市, 是临床治疗溃疡性结肠炎的新药, 属前体药物。奥沙拉嗪钠在结肠细菌作用下分裂成2分子5-氨基水杨酸并作用于结肠, 抑制前列腺素合成, 抑制炎症介质白三烯的形成, 降低肠壁细胞膜的通透性, 减轻肠黏膜水肿^[4]。2017年昆明医学院与香港中文大学的联合专利显示, 奥柳氮钠有良好的体外黄嘌呤氧化酶抑制活性, 同时, 也有对应的文章表明5、10、20 mg·kg⁻¹奥柳氮钠有良好的体内降尿酸作用。2018年, 奥柳氮钠的治疗高尿酸血症、痛风适应证获批。作为老药新用的实例之一, 这也为发掘新的高尿酸血症治疗药物提供了途径与思路。

五、结束语

综上所述, 高尿酸血症的治疗是减少痛风发作、保护靶器官的关键。药物治疗作为目前的主要手段, 其应用时需综合评估患者的生理状态, 结合临床及相关指南, 制定适合不同患者的个体化治疗方案, 尽量减少药物可能带来的损害, 为患者谋求最大获益。相信伴随着科研水平的提高、尿酸代谢途径、药物作用靶点更加明确, 作用更强、不良反

应更少的药物将会不断涌现。

参考文献:

- [1]王茜,朱小霞,邹和建.青少年高尿酸血症病因及发病机制研究进展[J].中华风湿病学杂志,2019,23(11):781-785.
- [2]唐子猗,青玉凤.降尿酸药物治疗高尿酸血症及痛风的现状及研究进展[J].中华风湿病学杂志,2019,23(3):199-204.
- [3]刘宇婷,孙维峰,LIU,Yuting,SUN,Weifeng.高尿酸血症患者血清脂联素、单核细胞趋化蛋白1水平变化及意义[J].山东医药,2017.
- [4]马金魁,张宏斌.高尿酸血症及治疗药物的研究进展[J].广东医学,2018,39(z1):262-267.