Modern Practical Medicine, June 2024, Vol. 36, No. 6

·专家论坛·

痛风诊治的研究进展

耿保庆，陈勇

doi:10.3969/j.issn.1671-0800.2024.06.002
【中图分类号】 R589.7 【文献标志码】 C 【文章编号】 1671-0800(2024)06-0706-04

痛风是一种嘌呤代谢紊乱和/或尿酸排泄减少所致的高尿酸血症相关的晶体性关节病。痛风群体逐步年轻化，青少年患者越来越多见，呈现逐年上升的趋势，对患者的生活造成了巨大的影响。近10年来，全球多个国家（组织）相继发布了痛风的治疗指南并且不断更新，本文结合各指南及最新进展对当前痛风的诊治做一概述。

1 痛风的诊断

关于痛风的分类标准，目前应用较广泛的是1977年美国风湿病学会制订的痛风分类标准[1]、2015年美国风湿病学会和欧洲抗风湿病联盟（EULAR）共同制订的痛风分类标准[2]，二者均将关节穿刺液镜检发现尿酸钠盐（MSU）作为诊断的“金标准”。2018年EULAR提出痛风诊断的“三步法”[3]：首先，在关节滑液或痛风石抽吸物中寻找MSU晶体；如果第一个步骤不可行，第二个步骤应通过临床症状来确定，当存在与高尿酸血症和痛风有关的临床表现时，应在满足以下特征的情况下考虑进行临床诊断（尽管高度怀疑但表现为非特异性）：特别是当第一跖趾关节或踝关节单关节受到影响时，患者之前可能会存在相似的急性关节炎病史，并迅速出现剧烈疼痛和肿胀（在24 h内达到峰值），同时皮肤可能会变红，男性同时也患有与之相关的心血管问题和高尿酸血症；在第三个步骤中，如果痛风的临床诊断存在不确定性并且无法确认晶体的存在，那么建议去寻找MSU晶体的沉积情况影像学证据，尤其是超声和双能CT扫描。

除上述影像学检查手段外，MR在痛风的诊断及随访中也有潜在的应用价值。MR除可以识别早期的滑膜炎症、晚期的骨侵蚀外，尿酸晶体沉积可发生在关节周围软组织、透明软骨、肌腱和滑囊中，MR可以定位尿酸盐晶体的沉积并显示痛风累及滑囊和肌腱的程度[4-5]。

2 痛风的治疗

2.1 非药物治疗 痛风是一种与生活方式相关的疾病，建议患者改变他们的生活方式至关重要。与此同时为提高患者接受度，给每位患者量身定制的健康饮食也很必要，而不是仅仅依靠低嘌呤饮食。

在饮食方面，除美国医师协会（American College of Physicians，ACP）指南[6]除了严格的嘌呤摄入限制缺乏充分的证据外，其他的证据都强调了维持低脂、低糖、富含蔬菜和纤维的均衡饮食，并建议避免摄入高嘌呤的食品。这些建议的食物中应包括脱脂牛奶、黄豆、蔬菜来源的蛋白和樱桃。尽管饮食在降低尿酸方面的效果可能有限，但不恰当的饮食可能会导致痛风的发生，因此建议痛风患者进行适当的饮食管理。2023中华医学会发布的《痛风诊疗规范》[7]明确指出，不论疾病是否处于急性期，都不建议痛风患者额外摄取维生素C制剂。建议避免过量摄入酒精，限制高果糖饮品的摄入，同时也鼓励患者减轻体质量，并建议他们规律地进行体育活动和戒烟。对于有尿石症病史的痛风患者，建议他们每天的饮水量应该超过2 L。Shirai等[8]报道，习惯性喝咖啡可以在不改变血清尿酸水平的情况下降低痛风风险。

最近有研究提示，肠道微生物群可以利用多种嘌呤，包括尿酸，作为碳和能源来源，并可作为肠道

基金项目： 浙江省医药卫生科技计划项目（2020KY268、2022KY328）

作者单位： 315010 宁波，宁波市第二医院
通信作者： 陈勇，主任医师，硕士研究生导师。宁波市医学会风湿病学分会主任委员、浙江省医学会风湿病学分会副主任委员、中国医师协会风湿免疫科医师分会痛风学组委员。Email：nbdyyycy@163.com

黏膜产生核苷酸的嘌呤的主要来源[9]。已有多种乳酸菌株和其他细菌已被证明可以降低血清尿酸水平、改善痛风发作[10]。与饮食变化相关的肠道微生物群变化可能会改善宿主尿酸代谢。

营养元素丰富度和结构决定了饮食因素在痛风中的作用。研究表明，有益的饮食模式通常包含更高摄入的维生素、纤维和不饱和脂肪酸，经常补充适当的矿物质和优质蛋白质[11-12]。

生活方式的干预作为痛风治疗的补充措施。患有痛风的人往往还伴有高血压、糖尿病、高脂血症和肥胖等多种疾病。尽管改善生活方式在降低尿酸方面的效果并不显著，但它对于预防并发症和痛风的发生具有一定的效果。因此，建议患有痛风的人根据他们的饮食习惯和体育活动来调整他们的生活模式。

2.2 急性期药物治疗 秋水仙碱及非甾体类抗炎药（NSAIDs）作为一线用药达成共识，糖皮质激素可作为二线用药的推荐，重症患者可以联合使用控制病情。决定使用哪种药物是基于患者的具体病状、过去对该药物的反应、是否存在其他的并发症、药物的治疗效果以及其使用的安全性来制定的。

除了上述药物可以治疗痛风急性发作，对于疼痛反复发作、常规药物无法控制的难治性痛风患者，可考虑使用白介素（IL）-1阻断剂或肿瘤坏死因子-α（TNF-α）拮抗剂，单药治疗效果不佳或合并其他疾病限制单药治疗的患者，建议采用联合治疗[13]。

2.3 降尿酸治疗（ULT） 对于痛风反复发作（有超过2年的病史）、存在痛风石、尿酸性关节病或肾结石的患者，应开始进行降尿酸治疗。在开始降低尿酸的过程中，都推荐使用低剂量的秋水仙碱（0.5～1 mg/d）来预防痛风的急性发作，肾功能不全的患者应调整剂量。不能耐受秋水仙碱的患者，可以考虑替换使用低剂量NSAIDs或环氧酶-2（COX-2）抑制剂，疗程通常为6个月。2023中华医学会《痛风诊疗规范》提出，采用小剂量起始、缓慢滴定的药物降尿酸方案，能明显减少痛风发作，可代替小剂量秋水仙碱、低剂量NSAIDs预防治疗[7]。

在全球范围内，用于降低尿酸的药物主要包括别嘌醇、非布司他以及促进排泄的药物，如丙磺舒和苯溴马隆。在前十年的指南中，均推荐别嘌醇及丙磺舒作为代表药物[13]，由于亚洲有关于别嘌醇导致的严重的超敏反应研究增多，欧美指南后续重视这一点，在2020美国风湿病学会（ACR）指南中，虽然仍推荐别嘌醇作为一线治疗药物，但需要对亚洲人（尤其指3级以上慢性肾病的朝鲜人、中国的汉族人群及泰国人）进一步检测HLA-B*5801基因，规避其严重的皮肤不良反应（SCARs）。2009年非布司他面世后，指南推荐对于别嘌醇有禁忌或足量使用别嘌醇而血尿酸未达标的患者，可换用非布司他抑制尿酸生成。然而，美国FDA发布非布司他的心血管风险警告，欧美指南近年来的仍推荐别嘌醇作为一线药物，但在中国，非布司他应用的安全性和有效性显著高于别嘌醇。促尿酸排泄药物中，由于丙磺舒的药物相互作用较多，对肾功能减退的患者疗效较差。

ACR指南建议，如果患者在使用别嘌醇或非布司他时存在禁忌证或不耐受的情况，可以考虑改用丙磺舒（苯溴马隆在美国尚未获得上市批准），并将其视为首选的选择性药物；与中国不同的是，苯溴马隆在欧洲早已上市，因此不同于ACR指南，2016年EULAR指南更早推荐对于单药治疗未达标的患者可联合使用苯溴马隆。如果仅使用别嘌醇或非布司他药物效果不尽如人意，ACR和EULAR的指导方针建议联合使用促排泄药物。ACR指南推荐使用丙磺舒来治疗肾功能正常的患者，而EULAR指南则建议，对于肾小球滤过率（eGFR）大于30 ml·min^{-1}·1.73 m^{-2}的轻至中度肾功能不全的患者，苯溴马隆也是一个可行的选择。

除了以上国内外已经应用的降尿酸药物外，部分已在其他发达国家有应用研究的药物由于还没有进行国内的临床试验，尚无法引进。针对这类药物还应逐步在国内开展相关的临床试验，以验证药物的有效性和安全性。

托匹司他是由日本富士药品株式会社研究开发的一种选择性、可逆性黄嘌呤氧化还原酶抑制剂，于2013年在日本上市。托匹司他口服40～120 mg/d时，呈剂量依赖性降低血尿酸水平的特点，其中最高剂量组血尿酸的下降幅度平均为30.8%[14]。一项RCT的临床试验结果表明，托匹司他注射液120 mg/d对非高尿酸血症患者降低血尿酸水平的效果和安全性与200 mg/d别嘌呤醇相当[15]。

Ulodesine（BCX-4208）是一种新型的口服药物，

能竞争性抑制氨基尿酸结晶的形成和分解，属于嘌呤核苷磷酸化酶（PNP）抑制剂。Ulodesine 的主要作用机制可能是通过降低嘌呤核酸代谢途径中的PNP的活性，从而减少正常人血尿酸的生成。一个长达12周的随机对照实验显示，对于那些对别嘌呤醇等单一药物治疗效果不佳的患者，可以采用与别嘌呤醇（300 mg/d）同时使用的4种不同剂量的Ulodesine（5、10、20和40 mg/d），均能显著提高患者的尿酸水平达标率和耐受性[16]。

Lesinurad（RDEA-594）是一种能够抑制尿酸盐重吸收的药物，它通过限制URAT-1受体和有机阳离子转运载体OAT4的作用，从而降低近端肾小管对尿酸的重吸收能力，从而降低血尿酸水平。与别嘌呤醇或非布司他联合使用，Lesinurad能协同降低血尿酸水平，而且具有良好的稳定性。有研究人员对21例难治性高尿酸血症患者进行了临床试验，发现口服Lesinurad与静脉注射非布司他联合使用，尿酸水平的达标率平均可以达到100%，而＜5 mg/dl的达标率也是100%。患者对此表现出很好的耐受性，并且药物动力学的数据并没有明显的波动[17]。

RDEA-3170（RDEA-684）是基于Lesinurad，经过深入的技术研究和优化，形成的一种创新URAT1抑制剂，它具备出色的选择性和高效的能力来抑制尿酸的重吸收。目前，RDEA-3170已进入了Ⅱ期临床试验阶段。Ⅰ期临床试验表明，RDEA-3170对高尿酸血症患者的临床效果可比Lesinurad高170多倍[18]。

目前，尿酸酶类药物中最常用且有效的产品包括重组黄曲霉菌尿酸氧化酶（Rasburicase）[19]以及聚乙二醇化的重组尿酸氧化酶（Pegloticase）[20]这两种药物，这两种药物都能迅速降低血尿酸水平，适合治疗重度高尿酸血症和难以治疗的痛风。Alakel等[21]对287例高尿酸血症的患者进行了治疗，并为他们提供了3 mg/d的Rasburicase，1 d后再次检测血尿酸水平，结果揭示所有参与者的血尿酸水平都有显著下降，其中有72%患者的血尿酸浓度低于正常水平。Pegloticase是一种重组的尿酸氧化酶，是一种聚乙二醇化的尿酸特异性酶，可将尿酸氧化成尿囊素，从而降低血尿酸水平，于2010年被美国食品药品监督管理局（FDA）批准上市，主要用来预防和治疗较严重的、常规方法治疗无效的慢性痛风患者。Pegloticase是静脉内注射药，推荐的用法是每两周静脉内注射8 mg。有研究资料已证实，4.5 mg的Pegloticase能显著降低肿瘤溶解综合征患者的高尿酸血症[22]。

SHR4640是一种新型的选择性URAT-1抑制剂。由于SHR4640的作用方式不同于黄嘌呤氧化酶抑制剂（如非布司他），共同给药可能是原发性高尿酸血症患者的一种治疗选择。在Ⅰ期和Ⅱ期，SHR4640表现出优越的降低血清尿酸的效果，具有良好的安全性和耐受性[23]。SHR4640单药治疗显示疗效良好，肾相关不良事件发生率低[24]。

此外还有两种XOD和URAT1的双重抑制剂正在临床研究中。KUX-1151（PF-06743649）为日本凯生制药开发，因临床试验中发生肾损伤，迫使药物暂停进一步开发[25]；RLBN-1001于2014年进入美国临床试验，但其临床试验迄今为止没有进展[26]。

3 总结

痛风作为常见的慢性疾病，治疗的理念与药物在不断地更新，但尚未建立类似于糖尿病、高血压的标准化的医疗质量控制指标，许多痛风患者没有得到标准化的治疗，不合理的治疗导致痛风反复发作、并发症、残疾及药物副反应等。后续笔者团队将尝试参考痛风治疗指南、专家共识及文献，并结合我国地域生活文化特征，构建一套标准化的痛风医疗质量指标，以改善痛风患者生活质量为目标，协助并促进风湿专科医护、其他科室医护及医疗保健相关人员对痛风医疗质量的管理。切实有效地在临床工作中应用推广，对规范我国的痛风诊疗起到积极作用。

利益冲突 所有作者声明无利益冲突

参 考 文 献

[1] WALLACE S L, ROBINSON H, MASI A T, et al. Preliminary criteria for the classification of the acute arthritis of primary gout[J]. Arthritis Rheum, 1977, 20(3): 895-900.

[2] NEOGI T, JANSEN T L, DALBETH N, et al. 2015 Gout Classification Criteria: An American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative[J]. Arthritis Rheumatol, 2015, 67(10): 2557-2568.

[3] RICHETTE P, DOHERTY M, PASCUAL E, et al. 2018 updated European League Against Rheumatism evidence-based recommendations for the diagnosis of gout[J]. Ann Rheum Dis, 2020, 79(1): 31-38.

[4] WEAVER J S, VINA E R, MUNK P L, et al. Gouty arthropathy:

Review of clinical manifestations and treatment, with emphasis on imaging[J]. J Clin Med, 2021, 11(1): 166.

[5] GIRISH G, MELVILLE D M, KAELEY G S, et al. Imaging appearances in gout[J]. Arthritis, 2013, 2013: 673401.

[6] QASEEM A, HARRIS R P, FORCIEA M A, et al. 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.

[7] 徐东,朱小霞,邹和建,等.痛风诊疗规范[J].中华内科杂志,2023,62(9):1068-1076.

[8] SHIRAI Y, NAKAYAMA A, KAWAMURA Y, et al. Coffee consumption reduces gout risk independently of serum uric acid levels: Mendelian randomization analyses across ancestry populations[J]. ACR Open Rheumatol, 2022, 4(6): 534-539.

[9] KASAHARA K, KERBY R L, ZHANG Q, et al. Gut bacterial metabolism contributes to host global purine homeostasis[J]. Cell Host Microbe, 2023, 31(6): 1038-1053.e10.

[10] RODRKGUEZ J M, GARRANZO M, SEGURA J, et al. A randomized pilot trial assessing the reduction of gout episodes in hyperuricemic patients by oral administration of Ligilactobacillus salivarius CECT 30632, a strain with the ability to degrade purines[J]. Front Microbiol, 2023, 14: 1111652.

[11] RAI S K, FUNG T T, LU N, et al. The Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) diet, Western diet, and risk of gout in men: Prospective cohort study[J]. BMJ, 2017, 357: j1794.

[12] YANG Y, PIAO W, HUANG K, et al. Dietary pattern associated with the risk of hyperuricemia in Chinese elderly: Result from China nutrition and health surveillance 2015-2017[J]. Nutrients, 2022, 14(4): 844.

[13] 贺雅萌,王镁.国内外最新痛风诊疗指南的解读和比较[J].风湿病与关节炎,2022,11(8):53-57,62.

[14] HOSOYA T, SASAKI T, HASHIMOTO H, et al. Clinical efficacy and safety of topiroxostat in Japanese male hyperuricemic patients with or without gout: An exploratory, phase 2a, multicentre, randomized, double-blind, placebo-controlled study[J]. J Clin Pharm Ther, 2016, 41(3): 298-305.

[15] 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.

[16] BECKER M A, HOLLISTER A S, TERKELTAUB R, et al. FRI0367 BCX4208 added to allopurinol increases response rates in patients with GOUT who fail to reach goal range serum uric acid on allopurinol alone: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial[J]. Ann Rheum Dis, 2013, 71(Suppl 3):438.

[17] FLEISCHMANN R, KERR B, YEH L T, et al. Pharmacodynamic, pharmacokinetic and tolerability evaluation of concomitant administration of lesinurad and febuxostat in gout patients with hyperuricaemia[J]. Rheumatology, 2014, 53(12): 2167-2174.

[18] 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.

[19] 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.

[20] GUTTMANN A, KRASNOKUTSKY S, PILLINGER M H, et al. Pegloticase in gout treatment - safety issues, latest evidence and clinical considerations[J]. Ther Adv Drug Saf, 2017, 8(12): 379-388.

[21] ALAKEL N, MIDDEKE J M, SCHETELIG J, et al. Prevention and treatment of tumor lysis syndrome, and the efficacy and role of rasburicase[J]. Onco Targets Ther, 2017, 10: 597-605.

[22] KEENAN R T, BOTSON J K, MASRI K R, et al. The effect of immunomodulators on the efficacy and tolerability of pegloticase: A systematic review[J]. Semin Arthritis Rheum, 2021, 51(2): 347-352.

[23] LIN Y W, CHEN X X, DING H H, et al. Efficacy and safety of a selective URAT1 inhibitor SHR4640 in Chinese subjects with hyperuricaemia: A randomized controlled phase II study[J]. Rheumatology (Oxford), 2021, 60(11): 5089-5097.

[24] TANG H H, CUI B B, CHEN Y Y, et al. Safety and efficacy of SHR4640 combined with febuxostat for primary hyperuricemia: A multicenter, randomized, double-blind, phase II study[J]. Ther Adv Musculoskelet Dis, 2022, 14: 1759720X211067304.

[25] DUA P, GURRELL R, KIRBY S, et al. Acute kidney injury observed during phase 1 clinical trials of a novel xanthine oxidase/URAT1 dual inhibitor PF-06743649[J]. Clin Rheumatol, 2016, 35(8): 2045-2051.

[26] STAMP L K, MERRIMAN T R, SINGH J A. Expert opinion on emerging urate-lowering therapies[J]. Expert Opin Emerg Drugs, 2018, 23(3): 201-209.

收稿日期:2024-06-04

(本文编辑:吴迪汉)