

高尿酸血症的发病机制与药物治疗研究进展

刘 佳, 李 玲

[摘要] 高尿酸血症是由于嘌呤代谢紊乱使尿酸生成增多和(或)排泄减少所致的代谢性疾病。高尿酸血症不仅是引起痛风的重要生化基础,而且与高血压、高脂血症、动脉粥样硬化、肥胖、胰岛素抵抗的发生密切相关。因此,针对其发病机制和药物治疗的研究已成为关注热点。本文阐述了高尿酸血症的发病机制,并从抑制尿酸合成与促进尿酸排泄两个方面介绍了相关药物治疗的研究进展。

[关键词] 高尿酸血症;尿酸;黄嘌呤氧化酶;尿酸盐转运体;药物疗法

[中图分类号] R589.7;R977.9 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1674-0440(2010)01-0024-05

Pathogenesis and pharmacotherapy of hyperuricemia: research advances

LIU Jia, LI Ling

(Yunnan Key Laboratory of Pharmacology for Natural Products, Kunming Medical College, Kunming 650031, China)

[Abstract] Hyperuricemia is a kind of metabolic disease caused by the disorder of purine metabolism, which leads to the increase of uric acid production and(or) the decrease of uric acid excretion. It not only is the important biochemical basis of gout, but also has close relationship with hypertension, hyperlipidemia, atherosclerosis, obesity and insulin resistance. So studies on the pathogenesis and pharmacotherapy of hyperuricemia have become the focus of attention. This review summaries the pathogenesis of hyperuricemia and the research progress in pharmacotherapy from two aspects: inhibition to the generation and promotion to the excretion of uric acid.

[Key words] hyperuricemia; uric acid; xanthine oxidase; urate transporter; drug therapy

尿酸是人类嘌呤代谢的终末产物,由次黄嘌呤、黄嘌呤在黄嘌呤氧化酶(XO)的作用下生成。由于人体内缺乏尿酸氧化酶,不能将其进一步分解成可溶性的尿囊素,而使人类极易形成高尿酸血症。任何原因引起尿酸生成增多和(或)排泄减少均可导致高尿酸血症。通常高尿酸血症被认为是痛风的标志,据统计约有5%~12%的高尿酸血症最终可发展为痛风^[1]。近年的研究表明,高尿酸血症不仅是痛风最重要的生化基础,而且与高血压、高脂血症、动脉粥样硬化、肥胖、胰岛素抵抗的发生密切相关^[2-4],已成为威胁人类健康的严重代谢性疾病。然而,目前治疗高尿酸血症的药物非常有限,主要依赖于XO抑制剂别嘌醇和促尿酸排泄药丙磺舒、苯溴马隆等,这些药物多为20世纪50年代研制的产品,且毒副作用大,患者常常不能耐受,在一定程度

上限制了其使用。因此,寻找新型高效低毒的抗高尿酸血症药物依然是目前药学研究的一个热点。近年来,随着高尿酸血症发病机制研究的不断深入,治疗药物的研究也日益受到关注,本文就高尿酸血症的发病机制及治疗药物的研发进展进行综述。

1 高尿酸血症的发病机制

1.1 尿酸生成增多

人体内尿酸的来源有内源性和外源性之分,外源性尿酸来源于食物,占体内尿酸来源的20%;内源性尿酸源于体内氨基酸、磷酸核糖及其他小分子合成和核酸分解代谢,占体内尿酸来源的80%。其中,嘌呤代谢中酶的缺乏是尿酸生成增多的主要原因,如磷酸核糖焦磷酸合成酶活性过高、次黄嘌呤-鸟嘌呤磷酸核糖转移酶活性降低、腺嘌呤磷酸核糖转移酶活性降低和XO活性增加,使嘌呤核苷酸的合成增加,分解代谢增多,从而生成大量尿酸。

1.2 尿酸排泄减少

肾脏尿酸盐转运的经典模式为肾小球的滤过、肾小管的重吸收、肾小管的分泌和分泌后的重吸收。肾小球滤过的尿酸98%以上被肾近曲小管重吸收,然后再分泌,故肾小管是影响尿酸排泄的重要部位。研究发现,肾小管上存在参与尿酸排泄的重要转运

基金项目:国家自然科学基金资助项目(30960453);云南省应用基础研究计划资助项目(2009M018)

作者简介:刘 佳,女,在读硕士研究生,研究方向:内分泌药理, E-mail:lyp2003love@163.com

作者单位:650031 云南昆明,昆明医学院云南省天然药物药理学重点实验室(刘 佳,李 玲)

通讯作者:李 玲,女,研究员,博士生导师,研究方向:内分泌药理, E-mail:kml62@yahoo.com.cn

体,其异常与基因变异有关,主要的转运体包括:(1)人尿酸盐阴离子转运体(human urate-anion transporter-1, hURAT1),为有机阴离子转运体家族中的一员,位于肾近曲小管上皮细胞表面管腔侧,主要参与尿酸在肾近曲小管的重吸收。hURAT1通过细胞内的单价阴离子与管腔中的尿酸交换完成对尿酸的重吸收和少量分泌。Enomoto等^[5]和Ichida等^[6]的研究表明,编码hURAT1的基因突变所导致的功能降低可致尿酸血症,提示hURAT1对近曲小管重吸收尿酸有重要意义,为促尿酸排泄药物的重要靶点。(2)人尿酸盐转运体(human urate transporter, hUAT),广泛表达于各种组织,在肾脏表达最丰富,为贯穿细胞膜的高度选择性离子通道,系单向离子通道,主要参与尿酸在肾近曲小管的分泌。hUAT的mRNA在肠道表达也较为丰富,发挥着与在肾脏相似的分泌功能,因此认为hUAT在调节全身尿酸盐的稳态中起重要作用。(3)人有机阴离子转运体(human organic-anion transporter, hOAT),主要表达于肾脏近曲小管细胞基底外侧膜。Erdman等^[7]研究发现,hOAT3是有机阴离子-二羧酸盐转运子,调节许多有机二价阴离子如 α -酮戊二酸进入肾近曲小管细胞,尿酸和 α -酮戊二酸在近曲小管的基底膜侧交换,从而有利于尿酸盐的分泌,也与基底膜的尿酸盐排入管周毛细血管及随后的尿酸盐重吸收有关。(4)多药耐药蛋白4(multidrug resistance protein 4)是一种ATP依赖性单向流出泵,在肾脏和肝脏表达,是肾小管细胞顶膜有机阴离子流出转运体,调节尿酸和其他有机阴离子如环磷酸腺苷、环磷酸鸟苷、甲氨嘌呤通过肾近曲小管细胞的顶膜。(5)托-霍蛋白(Tamm-Horsfall protein),也称尿调节素,其基因的突变导致尿液浓缩功能降低和高尿酸血症。机制不清,推测基因的突变通过肾小管髓攀升支的Na-K-2Cl协同转运蛋白影响该段钠的重吸收,使近曲小管的钠重吸收上调,继而导致尿酸盐的重吸收增加。

2 降低尿酸生成药物

XO作为生成尿酸的关键酶,对其抑制剂的研发是抗高尿酸血症和痛风药物研究的重点。别嘌醇(1)是该类药物的代表,为竞争性的XO抑制剂,自1963年用于临床以来,一直是一线抗痛风药,然而,别嘌醇引起过敏、肝肾损伤及骨髓抑制等不良反应在一定程度上也限制了其临床应用。

因此,近年来国内外学者以XO为靶点进行了

广泛的研究,发现了许多活性化合物,根据其结构特点大致有嘌呤和嘧啶类似物、非嘌呤含氮化合物和其他类。

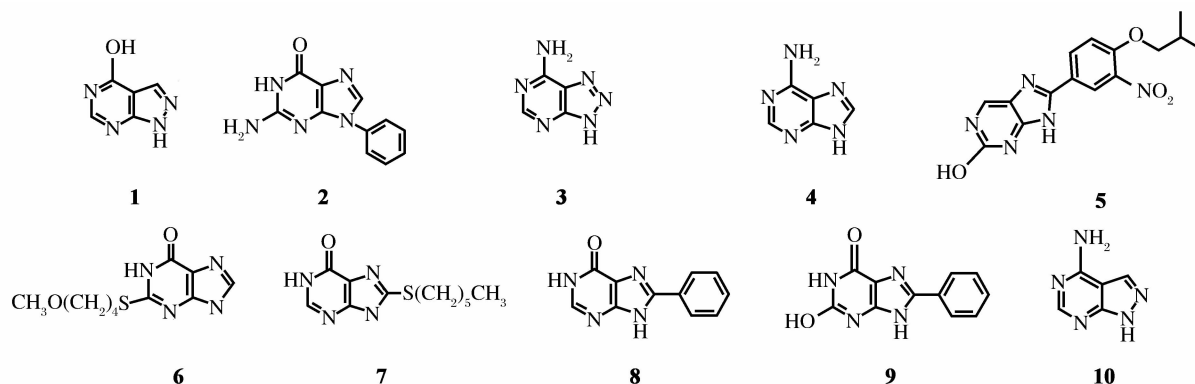
2.1 嘌呤和嘧啶类似物

Sorbera等^[8]报道9-苯基鸟嘌呤(2)明显抑制XO的活性,其 IC_{50} 值为 $0.41 \mu\text{mol/L}$ 。Sheu等^[9]研究发现8-氮腺嘌呤(3)是混合型的XO抑制剂(竞争性-非竞争性),其 IC_{50} 值为 $0.54 \mu\text{mol/L}$ 。Hsieh等^[10]从小麦叶的水提取物中分离得到的6-氨基嘌呤(4),可作为底物与XO反应生成2,8-二羟基腺嘌呤,二者均具有抑制XO的作用,其中6-氨基嘌呤的 IC_{50} 值为 $10.89 \mu\text{mol/L}$,构效关系研究发现,C6位的羟基取代比氨基取代的抑制作用更强。Yoshinda等^[11]报道的系列化合物中8-(4-异丁氧基-3-硝基苯基)-2-羟基嘌呤(5)活性最强,其 IC_{50} 值达到 11.1 nmol/L ,构效关系研究表明,疏水性的苯环取代对增加抑制XO的活性具有重要作用。

Biagi等^[12]研究2-烷基-烷氧基硫代次黄嘌呤的C2和C8位取代对XO抑制活性的影响,其中当C2位的取代基为 $S(\text{CH}_2)_4\text{OCH}_3$ (6)时,抑制XO的 IC_{50} 值可达到 28 nmol/L ,活性最强;C8位的取代基为 $S(\text{CH}_2)_5\text{CH}_3$ (7)时,抑制XO的 IC_{50} 值也可达到 560 nmol/L 。推测XO的钼基团结合的位点为N3位与N9位,当C2和C8位上带有硫烷基或硫烷氧基时,酶的活性结合部位硫离子可与化合物的C2位的基团紧密结合;当C2位为硫烷氧基取代,抑制活性随着硫烷基的氧与硫原子距离的增大而增强;当C8位为硫烷基取代时,由于酶的亲脂口袋结构可与之结合,从而促进活性中心与C2位的结合。此外发现化合物中氮杂环上的取代基和取代位置对活性有一定的影响,如Naeff等^[13]报道8-芳基次黄嘌呤(8)和8-芳基黄嘌呤(9)能够抑制XO的活性,其活性优于化合物9-苯基鸟嘌呤。

嘧啶类似物如4-氨基-6-羟基吡唑[3,4-d]-嘧啶(IC_{50} 值为 $5.91 \mu\text{mol/L}$,竞争性抑制)、4-氨基-6-巯基吡唑[3,4-d]-嘧啶(IC_{50} 值为 $8.17 \mu\text{mol/L}$,混合型抑制)、4-氨基吡唑[3,4-d]-嘧啶(IC_{50} 值为 $25.46 \mu\text{mol/L}$,竞争性抑制)^[11],以及Hsieh等研究发现的4-氨基吡唑[3,4-d]-嘧啶(10)(IC_{50} 值为 $30.26 \mu\text{mol/L}$,竞争性抑制)对黄嘌呤氧化酶均具有较强的抑制作用。

以上化合物的抑制活性均比别嘌醇高2个数量级以上,值得进一步进行体内评价及毒副作用的研究。

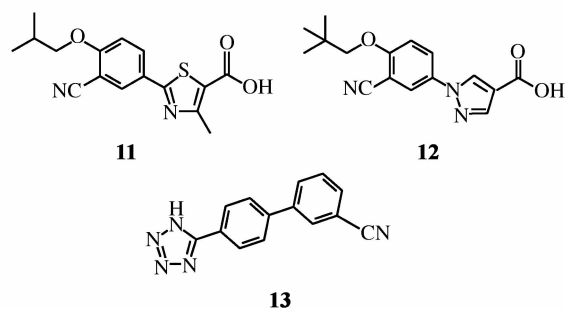


2.2 非嘌呤类含氮化合物

非布索坦 (febuxostat, TEI-6720, TMX-67, **11**)^[14] 为日本 Teijin 公司研制的非嘌呤类 XO 抑制剂,能选择性抑制 XO,且不受酶氧化还原状态影响,抑制 XO 的 IC_{50} 值为 1.4 nmol/L,活性明显高于别嘌醇 (IC_{50} 为 5.9 μ mol/L),与后者不同的是,该化合物在高达 100 μ mol/L 的浓度下,对嘌呤和嘧啶代谢途径中的其他代谢酶活性没有影响^[15]。该药口服吸收完全,达峰时间约 1 h,大部分药物以游离态存在,主要在肝脏代谢,给药剂量的 30% 以原药形式经肾脏排除,不同程度的肾功能状况对药代动力学参数没有影响。人体双盲试验表明,每人每天口服非布索坦 40 ~ 120 mg/kg,4 周后血尿酸水平可降至 60 mg/L 以下。目前该药已完成 III 期临床试验,并于 2009 年 2 月通过美国 FDA 审核,批准上市。

Y-700(**12**) 是 Welfide 公司研制的芳基吡唑衍生物,为非竞争性 XO 抑制剂, IC_{50} 值为 4.3 ~ 6.5 nmol/L。研究发现,该化合物与酶的硫离子活性中心和脱硫部位均存在紧密结合, K_d 分别为 0.9 和 2.9 nmol/L^[16],X 线晶体衍射分析显示,其能与引发酶的钼蝶呤活性部位活化的基团相互作用,但并不直接与钼基团相互作用。灌胃给予 Y-700 能增加高尿

酸血症小鼠尿中黄嘌呤与次黄嘌呤的排出量,而尿酸量减少,并且观察到 Y-700 的排泄途径并非肾脏,而是经肝脏代谢。Kotobuki 公司研制的联苯类衍生物 KT-651(**13**), IC_{50} 值为 20 nmol/L,目前已经进入临床前研究阶段。



2.3 其他

自然界中存在的许多植物对 XO 具有抑制作用(表 1)。

Maitraie 等^[22] 对 18 β -甘草亭酸的 20 个衍生物研究表明,化合物 **14**, **15**, **16** 浓度依赖性显著抑制 XO 的活性,其 IC_{50} 值分别为 (131.5 \pm 2.7)、(175.0 \pm 0.9)、(192.4 \pm 2.7) μ mol/L,提示带有内酯环结构的衍生物与开环化合物相比,对 XO 的抑制作用更强。

表 1 具有 XO 抑制作用的植物提取物

植物名称(拉丁名)	提取物	XO 半数抑制浓度 (mg/L)	抑制类型	文献
全缘黄连木 (<i>Pistacia integerrima</i>)	正丁醇提取物	19	-	17
	乙酸乙酯提取物	20	-	
劲直刺桐 (<i>Erythrina strict</i>)	石油醚提取物	30.2 \pm 2.2	混合型抑制	18
	氯仿提取物	21.2 \pm 1.6	-	
	乙酸乙酯提取物	44.9 \pm 1.4	混合型抑制	
珠子草 (<i>Phyllanthus niruri</i>)	甲醇提取物	39.4	-	19
腺叶忍冬 (<i>Lonicera hypoglauca</i>)	乙醇提取物	48.8	-	20
	乙酸乙酯提取物	35.2	-	
黑蔓草 (<i>Tamus communis</i>)	乙酸乙酯提取物	150	-	21

木犀草素(17)、槲皮素(18)、水飞蓟宾(19)和桑黄素(20)等黄酮类化合物对 XO 也有较好的抑制作用^[23,24],前二者为竞争性抑制剂,后二者为混合型抑制剂,桑黄素抑制 XO 的 IC₅₀ 值达到 44 μmol/L。Murata 等^[25]从胡椒科植物中提取的羟基胡椒酚(21)对 XO 的抑制作用较强,IC₅₀ 值为 16.7 μmol/L,强于别嘌醇(IC₅₀ 值为 30.7 μmol/L),而其类似物丁香油酚(22)、甲基丁香油酚(23)以及二氢丁香油酚(24)对 XO 的抑制作用则较弱,IC₅₀ 值均大于 500 μmol/L,推测双羟基在抑制 XO 中发挥着重要作用。

相对于植物界来说,动物界中报道的 XO 抑制剂则较少,如 Sousa 等^[26]研究发现大菜粉蝶幼虫的水提物具有强的 XO 抑制作用。

3 促进尿酸排泄药物

3.1 靶向尿酸盐转运体类

目前尿酸盐转运体已成为促尿酸排泄药物研发的重要靶点。促尿酸排泄药有丙磺舒、苯磺唑酮、苯溴马隆等,作用于肾近曲小管的尿酸盐转运体,从而抑制尿酸的重吸收。近来研究发现,苯溴马隆有引起暴发性肝炎的危险,已从部分欧洲市场撤出^[27]。黄酮类天然产物桑黄素也有较强的促进尿酸排泄的作用(IC₅₀ 值为 2.0 μmol/L)^[28]。

3.2 补充尿酸氧化酶类

人体内尿酸氧化酶的缺乏使尿酸不能进一步分解成可溶性的尿囊素排出体外,因而通过补充尿酸氧化酶是治疗高尿酸血症的又一策略。Bessmertny 等^[29]首先从黄曲霉中获得了重组尿酸氧化酶,用于治疗部分难治性痛风患者,显示出明显的降尿酸作用。但重组尿酸酶作为一外源性蛋白,血浆半衰期很短,需多次给药,且价格昂贵。此外,重组尿酸酶具有强免疫原性,能引起速发型超敏反应,因而限制了其临床应用。为解决上述问题,研究者用聚乙二醇修饰

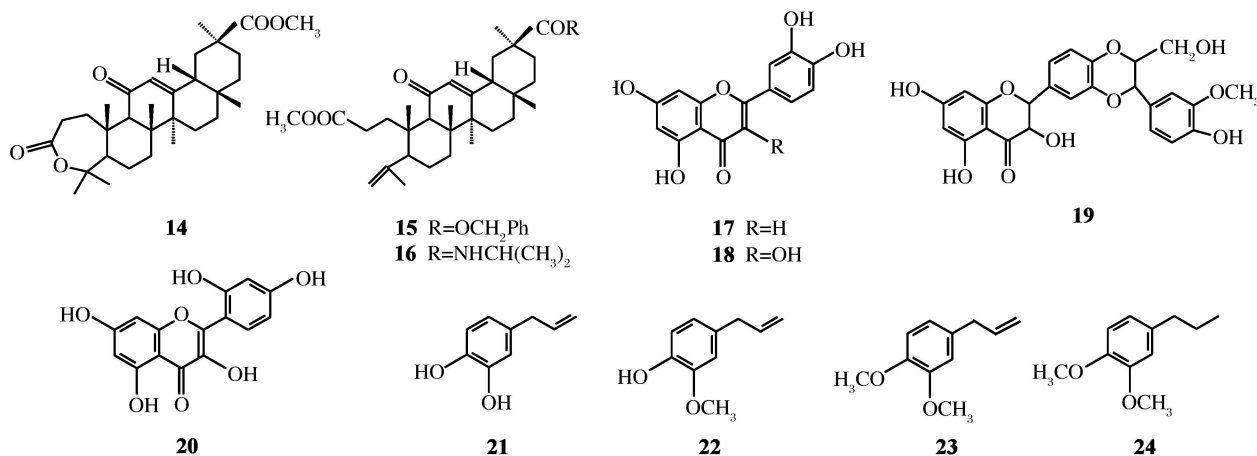
猪的重组尿酸酶,每 10 个单位重组尿酸酶连接 6 个聚乙二醇,得到 Peguricase,免疫原性降低,半衰期延长^[30,31]。I 期临床试验表明,静脉注射 Peguricase 具有较好的耐受性和有效性,每 2 周或每月给予 8~12 mg,可将血浆尿酸浓度降至 0,II 和 III 期临床试验进一步证明了其有效性,可用于肝肾损伤的痛风患者。尽管聚乙二醇化的重组尿酸酶免疫原性较低,但依然存在诱发过敏反应的可能。如何使其降尿酸作用保持适当强度,使血尿酸维持在一定的范围内,以及研发更为方便的剂型等等,均是有待解决的问题。

3.3 其他

通过提高尿液的 pH 值(如碳酸氢钠)可增加尿酸的溶解量,从而增加尿酸的排泄,但该类物质易引起尿酸盐晶体在尿路的沉积,引发肾绞痛和肾功能损害;口服药用炭(medicinal charcoal)可吸附肠道的尿酸、肌酸,增加尿酸从肠道排泄,进而降低血尿酸水平,该药是惟一不增加肾脏排泄尿酸负荷的药物,适用于肾功能不全的患者。有报道称非诺贝特、洛沙坦也可以促进尿酸排泄^[32],雌激素也具有促进肾脏排出尿酸的作用,患高尿酸血症的绝经后妇女应用雌激素替代治疗可以降低血尿酸水平。

4 结语

高尿酸血症发病率的日益升高严重危害着人类健康。但目前上市的降尿酸药物非常有限,而且毒副作用明显,患者的依从性较差。因此,研究高效低毒的降尿酸药物已经迫在眉睫。以 XO 为靶点的降尿酸药物研究已取得了可喜的进展,选择性 XO 抑制剂非布索坦的成功上市,打破了别嘌醇独霸一方的局面,而促进尿酸排泄方面的研究却相对滞后。相信随着高尿酸血症发病分子机制的进一步阐明,尤其是尿酸转运体的发现,必将促进新型高尿酸血症治疗药物的研究和开发。



【参考文献】

- [1] Rott KT, Agudelo CA. Gout[J]. *J Am Med Assoc*, 2003, 289(21):2857-2860.
- [2] Nakagawa T, Hu H, Zharikov S, et al. A causal role for uric acid in fructose-induced metabolic syndrome[J]. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2006, 290(3):F625-F631.
- [3] Fang J, Alderman MH. Serum uric acid and cardiovascular mortality the NHANES I epidemiologic follow-up study, 1971-1992. National Health and Nutrition Examination Survey[J]. *J Am Med Assoc*, 2000, 283:2404-2410.
- [4] Hayden MR, Tyagi SC. Uric acid: a new look at an old risk marker for cardiovascular disease, metabolic syndrome, and type 2 diabetes mellitus; the urate redox shuttle [J]. *Nutr Metab (Lond)*, 2004, 1(1):10-25.
- [5] Enomoto A, Niwa T, Kanai Y, et al. Urate transporter and renal hyperuricemia[J]. *Rinsho Byori*, 2003, 51(9):892-897.
- [6] Ichida K, Hosoyamada M, Hisatome I, et al. Clinical and molecular analysis of patients with renal hyperuricemia in Japan; influence of URAT1 gene on urinary urate excretion[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2004, 15(1):164-173.
- [7] Erdman AR, Mangravite LM, Urban TJ, et al. The human organic anion transporter 3 (OAT3; SLC22A8): genetic variation and functional genomics[J]. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2006, 290(4):F905-F912.
- [8] Sorbera LA, Revel L, Rabasseda X, et al. Treatment of gout and hyperuricemia xanthine oxidase inhibitor [J]. *Drug Future*, 2001, 26(1):32-38.
- [9] Sheu S Y, Lin YC, Chiang HC. Inhibition of xanthine oxidase by synthetic cytokinin analogues [J]. *Anticancer Res*, 1997, 17(2A):1043-1049.
- [10] Hsieh JF, Wu SH, Yang YL, et al. The screening and characterization of 6-aminopurine-based xanthine oxidase inhibitors[J]. *Bioorg Med Chem*, 2007, 15(10):3450-3456.
- [11] Yoshida S, Tendo A, Kobayashi K, et al. Substituted thiazolopyrimidines oxidase inhibitors: US, 7253154[P]. 2007-08-07.
- [12] Biagi G, Giorgi I, Pacchini F, et al. 2-Alkylalkylthiohydropoxanthines as new potent inhibitors of xanthine oxidase[J]. *Il Farmaco*, 2001, 56(11):809-813.
- [13] Naeff HsD, Franssen MCR, Vanderplas HC. Quantitative structure-activity relationship (QSAR) studies of inhibition of xanthine oxidase by heterocyclic compounds[J]. *Recl Trav Chim Pays-Bas*, 2001, 110(5):139-150.
- [14] Hair PI, McCormack PL, Keating GM. Febuxostat[J]. *Drugs*, 2008, 68(13):1865-1874.
- [15] Takano Y, Hase-Aoki K, Horiuchi H, et al. Selectivity of febuxostat, a novel non-purine inhibitor of xanthine oxidase/xanthine dehydrogenase[J]. *Life Sci*, 2005, 76(16):1835-1847.
- [16] Fukunari A, Okamoto K, Nishino T, et al. Y-700[1-[3-Cyano-4-(2, 2-dimethylpropoxy) phenyl]-1H-pyrazole-4-carboxylic acid]: a potent xanthine oxidoreductase inhibitor with hepatic excretion[J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2004, 311(2):519-528.
- [17] Ahmad NS, Farman M, Najmi MH, et al. Pharmacological basis for use of *Pistacia integerrima* leaves in hyperuricemia and gout [J]. *J Ethnopharmacol*, 2008, 117(3):478-482.
- [18] Umamaheswari M, Asokkumar K, Sivashanmugam AT, et al. In vitro xanthine oxidase inhibitory activity of the fractions of *Erythrina stricta* roxb[J]. *J Ethnopharmacol*, 2009, 124(3):646-648.
- [19] Murugaiyah V, Chan KL. Mechanisms of antihyperuricemic effect of *Phyllanthus niruri* and its lignan constituents[J]. *J Ethnopharmacol*, 2009, 124(2):233-239.
- [20] Chien SC, Yang CW, Tseng YH, et al. *Lonicera hypoglauca* inhibits xanthine oxidase and reduces serum uric acid in mice[J]. *Planta Med*, 2009, 75(4):302-306.
- [21] Boumerfeg S, Baghiani A, Messaoudi D, et al. Antioxidant properties and xanthine oxidase inhibitory effects of *Tamus communis* L. root extracts[J]. *Phytother Res*, 2009, 23(2):283-288.
- [22] Maitraie D, Hung CF, Tu HY, et al. Synthesis, anti-inflammatory, and antioxidant activities of 18 β -glycyrrhetic acid derivatives as chemical mediators and xanthine oxidase inhibitors[J]. *Bioorg Med Chem*, 2009, 17(7):2785-2792.
- [23] Pauff JM, Hille R. Inhibition studies of bovine xanthine oxidase by luteolin, silibinin, quercetin, and curcumin[J]. *J Nat Prod*, 2009, 72(4):725-731.
- [24] Yu Z, Fong WP, Cheng CH. The dual actions of morin(3,5,7,2',4'-pentahydroxyflavone) as a hypouricemic agent; uricosuric effect and xanthine oxidase inhibitory activity[J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2006, 316(1):169-175.
- [25] Murata K, Nakao K, Hirata N, et al. Hydroxychavicol: a potent xanthine oxidase inhibitor obtained from the leaves of betel, *Piper betle*[J]. *J Nat Med*, 2009, 63:355-359.
- [26] Sousa C, Pereira DM, Valentão D, et al. *Pieris brassicae* inhibits xanthine oxidase[J]. *J Agric Food Chem*, 2009, 57(6):2288-2294.
- [27] Jansen TL, Reinders MK, van Roon EN, et al. Benzbromarone withdrawn from the European market: another case of "absence of evidence is evidence of absence" ? [J]. *Clin Exp Rheumatol*, 2004, 22(5):651.
- [28] Yu ZF, Fong WP, Christopher HK. Morin (3,5,7,2',4'-pentahydroxyflavone) exhibits potent inhibitory actions on urate transport by the human urate anion transporter (hURAT1) expressed in human embryonic kidney cells[J]. *Drug Metab Dispos*, 2007, 35(6):981-986.
- [29] Bessmertny O, Robitaille LM, Cairo MS. Rasburicase: a new approach for preventing and/or treating tumor lysis syndrome[J]. *Curr Pharm Des*, 2005, 11(32):4177-185.
- [30] Sherman MR, Saifer MG, Perez-Ruiz F. PEG-uricase in the management of treatment-resistant gout and hyperuricemia [J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2008, 60(1):59-68.
- [31] Sundry JS, Ganson NJ, Kelly SJ, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of intravenous PEGylated recombinant mammalian urate oxidase in patients with refractory gout[J]. *Arthritis Rheum*, 2007, 56(3):1021-1028.
- [32] Schlesinger N. Management of acute and chronic gouty arthritis: present state of the art [J]. *Drugs*, 2004, 64(21):2399-2416.