

·綜述·

促尿酸排泄药物研究进展

尧貴林^{1,2},王海勇²,陸濤^{1*}(¹中国药科大学理学院有机化学教研室,南京 211198; ²湘北威尔曼制药股份有限公司研发中心,北京 100083)

摘要 促尿酸排泄是治疗痛风和高尿酸血症的重要途径,其机制主要包括两个方面:一是抑制肾小管尿酸转运体对尿酸盐的转运,减少尿酸重吸收,促进排泄;另一方面是促进尿酸氧化分解成溶解性更好的尿囊素,提高尿酸排泄量。本文对促尿酸排泄药物作用机制及其研究进展进行综述,为该类药物研究与开发提供参考。

关键词 促尿酸排泄;机制;进展

中图分类号 R983 文献标志码 A 文章编号 1000-5048(2016)04-0491-06

doi:10.11665/j.issn.1000-5048.20160417

引用本文 尧貴林,王海勇,陸濤. 促尿酸排泄药物研究进展[J]. 中国药科大学学报,2016,47(4):491–496.

Cite this article as: YAO Guilin, WANG Haiyong, LU Tao. Advances of the uricosuric drugs[J]. J China Pharm Univ, 2016, 47(4):491–496.

Advances of the uricosuric drugs

YAO Guilin^{1,2}, WANG Haiyong², LU Tao^{1*}

¹Department of Organic Chemistry, College of Science, China Pharmaceutical University, Nanjing 211198;

²R&D Center of Xiangbei Welman Pharmaceuticals Co., Ltd., Beijing 100083, China

Abstract Promoting uric acid excretion is an important approach for the treatment of gout and hyperuricemia. There are two main approaches included in the mechanism: one is inhibiting the function of renal tubular uric acid transporter to reduce the absorption of uric acid, and promoting excretion; the other is using uricase to catalyze the oxidation of uric acid to a more water-soluble allantoin that can also increase excretion. The mechanisms and progress of the uricosuric drugs are reviewed in this paper, providing reference for the further research and development.

Key words uricosuric; mechanisms; advances

尿酸是人体嘌呤代谢的终产物,主要是以原型通过肾脏排泄,其过程包括肾小球滤过、肾小管和集合管重吸收、分泌及分泌后重吸收。人体肾脏近端小管上皮细胞表达了多种尿酸转运蛋白,重吸收大部分被滤过的尿酸,导致最终进入尿液的尿酸仅占 10%,血清尿酸水平升高,当超过 0.42 mmol/L 即被称为高尿酸血症。尿酸浓度过高导致尿酸单钠盐结晶沉积在关节和某些组织,引发痛风。研究表明^[1-3],尿酸水平变化还与多种人类疾病相关,包括高血压、心血管疾病、肾病、多发性硬化症、帕金森病、阿尔茨海默病和视神经炎等。近几十年来痛风的发病率和患病率在不断增高,降低尿酸水平

药物的研究也越来越受到人们重视。

目前降低尿酸水平的策略主要包括:别嘌醇和非布索坦等黄嘌呤氧化还原酶抑制剂减少尿酸的生成;丙磺舒、苯溴马隆和 Lesinurad 等抑制肾小管尿酸转运体,减少尿酸重吸收以促进尿酸排泄;拉布立酶(rasburicase)等尿酸酶将尿酸氧化分解成溶解性更好的尿囊素以提高排泄量;还有进入临床试验的既能减少尿酸生成又能促进尿酸排泄的双重作用机制药物(如 KUX-1151 和 RLBN-1001)。高尿酸血症的临床治疗首选别嘌醇类药物,但有些患者对其高敏感,对于此类患者促尿酸排泄药物是更好的选择。已经上市或仍处于临床研究的促尿

酸排泄药有多种,其作用机制主要包括抑制肾小管尿酸转运体,减少对尿酸的重吸收;以及尿酸酶促进尿酸氧化分解成尿囊素,提高排泄量。本文主要介绍有机阴离子转运体、尿酸盐阴离子转运体 1 等肾小管尿酸转运体及作用于这些转运体的药物研究进展,同时介绍拉布立酶等通过促进尿酸氧化分解以提高排泄量的尿酸酶类药物研究现状,为促尿酸排泄药物的研究提供指导。

1 促尿酸排泄药的主要作用机制

1.1 肾小管尿酸转运体

肾近曲小管上皮细胞的刷状缘侧和基底外侧膜上表达了多种介导尿酸盐分泌和重吸收的尿酸盐转运蛋白,主要包括有机阴离子转运体(OATs)、尿酸盐阴离子转运体 1(URAT1)、三磷酸腺苷结合盒转运蛋白 G2(ABCG2)和葡萄糖转运蛋白 9(GLUT9)。

1.1.1 OATs 有机阴离子转运体(包括 OAT1、OAT2、OAT3、OAT4 等)由有机阴离子基因编码家族的 SLC22A 编码,其通过运载内源性和外源性化合物影响药物经肾脏的消除及其药代动力学^[4]。大多数 OAT 家族的成员是有机阴离子交换转运体,介导某种阴离子进入细胞的同时释放另一种阴离子到细胞外。OAT1 的编码基因 SLC22A6 与 OAT3 的编码基因 SLC22A8 成对位于染色体 11q12.3 上。OAT1 介导细胞外有机阴离子与细胞内的 α -酮戊二酸交换,能够转运尿酸。皮质酮类激素、维生素盐酸盐、黄嘌呤和次黄嘌呤等内源性化合物能够抑制 OAT1,减少尿酸重吸收。丙磺舒和苯溴马隆对 OAT1 的 IC_{50} 分别为 7.94 和 4.60 $\mu\text{mol/L}$,有促尿酸排泄作用。人体 OAT3 的尿酸转运作用与 OAT1 相似,主要在肾脏表达,脑中有少量表达,而小鼠 OAT3 主要在肝脏表达,说明具有物种差异性,动物试验的临床代表性需要考虑这种差异性。OAT4 是唯一的人类特有的有机阴离子转运体,由 SLC22A11 编码,位于染色体 11q13.1 上。丙磺舒对 OAT4 的抑制活性高于 OAT2 低于 OAT1 和 OAT3,但足以减少 OAT4 介导的尿酸重吸收。根据现有的研究,仍不清楚 OAT2 对人体尿酸平衡的作用。

1.1.2 URAT1 URAT1 由 SLC22A12 基因编码,与 OAT4 的编码基因位于同一条染色体上,主要在肾近曲小管刷状缘侧表达。URAT1 由 555 个氨基酸残基组成,可能有 12 个跨膜区,其中第 1、2、6、7

区为亲水基团,两侧的 NH₂、COOH 端均位于胞浆内。研究发现^[5–6],URAT1 分子的 COOH 端存在一个 PDZ 结构域,它是由 3 个氨基酸(苏氨酸、谷氨酸和苯丙氨酸)残基组成,上皮细胞内的 PDZ 蛋白 PDZK1 和 Na⁺-H 交换调节因子(NHEFR1)可结合在此结构域上。PDZK1 和 NHEFR1 之间可相互影响,并可能与细胞内多种信号转导途径相关联,形成信号传导网络。URAT1 将尿酸从小管内腔转运至上皮细胞内,同时交换诸如乳酸、吡嗪甲酸和尼克酸类的有机阴离子单羧酸盐(图 1)^[7]。URAT1 编码基因缺失会导致低尿酸血症,说明 URAT1 对人体肾脏调节尿酸水平具有重要生理学意义,是促尿酸排泄药物研究的重要靶点。

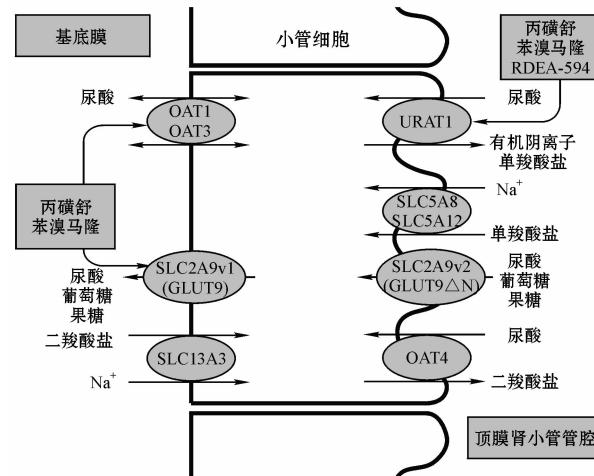


图 1 近端小管尿酸重吸收及促尿酸排泄药物的作用机制^[7]

注:肾小球滤过的尿酸经小管边缘侧的 URAT1(尿酸盐阴离子转运体 1)与单羧酸盐交换,OAT4(有机阴离子转运体 4)与二羧酸盐交换。SLC2A9v2 将尿酸转运至胞内,基底外侧膜的 SLC2A9v1 将尿酸转运入循环系统,同时协同转运葡萄糖和果糖,各转运体的能量驱动源于离子的电势差

1.1.3 ABCG2 ABCG2 是最初在乳腺癌细胞株 MCF-7/AdrVp 中检测到的一种跨膜转运蛋白(乳腺癌耐药蛋白,BCRP),其编码基因为 ABC 超家族亚族 G 的第 2 个成员,基因序列位于 4q22~23 上,编码 655 个氨基酸残基。ABCG2 是一种药物外排泵,与肿瘤的多药耐药性相关,最近发现其还与尿酸盐分泌到肠道相关。ABCG2 不表达将导致肠道尿酸排泄减少,血清尿酸水平升高,肾脏尿酸过载^[8]。大量基因组学研究表明 ABCG2 基因突变是家族性高尿酸血症的遗传基础。对于慢性肾功能疾病的高尿酸血症患者,肠道消除尿酸的负担增

大,上调 ABCG2 表达将是促进尿酸经肠道排泄的重要方式。迄今为止,没有药物专门作用于 ABCG2,但 ABCG2 仍是促尿酸排泄的潜在重要靶标。

1.1.4 GLUT9 GLUT9 属于葡萄糖转运蛋白家族,由 SLC2A9 基因编码,是一种电压驱动的高亲和性转运体。GLUT9 主要在人体肝、肾中表达,其转运活性可能受胞内己糖浓度的影响。GLUT9 驱动重吸收的尿酸盐离子从肾小管上皮细胞进入组织间隙,扩散到直小血管,回到体循环,与 URAT1 协同完成对肾小管滤过的尿酸盐的重吸收^[9]。GLUT9 抑制剂能减少尿酸重吸收,促进尿酸排泄。然而,人体 GLUT9 基因突变后,尿酸水平升高,出现高尿酸血症。以小鼠进行动物试验,发现小鼠肝脏中的 GLUT9 基因被敲除后,尿酸不能被转运至肝脏,无法经尿酸酶转变成尿囊素,导致尿液中尿酸增加^[10]。肾脏表达的 GLUT9 介导尿酸重吸收,独立于其他已知的尿酸转运体,寻找有效的 GLUT9 抑制剂是促尿酸排泄的另一重要靶点。

1.2 尿酸酶

尿酸酶又称尿酸氧化酶,能催化尿酸氧化分解成水溶性更高的尿囊素,增加肾排泄量,有效降低尿酸水平。人类在进化过程中发生基因突变,无法表达尿酸酶,但尿酸酶替代疗法的研究在不断发展。最初发现黄曲霉表达的尿酸酶能够预防肿瘤化疗导致的高尿酸血症,降尿酸比别嘌醇效果好,但是常见过敏反应。此外,尿酸酶将尿酸氧化成尿囊素的同时产生过氧化氢,可能导致机体的葡萄糖-6-磷酸脱氢酶缺乏,伴有缺血性贫血的不良反应^[11]。为降低尿酸酶的不良反应,各药物研发机构开发了多种重组尿酸酶。

2 促尿酸排泄药物

2.1 作用于肾小管尿酸转运体的药物

2.1.1 Lesinurad Lesinurad(RDEA594)主要通过抑制 URAT1 以促进尿酸排泄。阿斯利康已经向欧洲药品管理局申请将 Lesinurad 联合黄嘌呤氧化酶抑制剂用于高尿酸血症的长期控制,而美国 FDA 于 2015 年批准了该申请,但对别嘌醇或非布索坦不耐受的患者的单药治疗仍处于Ⅲ期临床试验中。

Lesinurad 是抗 HIV 逆转录蛋白酶抑制剂 RDEA806 的主要代谢产物,不具有抗病毒活性,但具有促进尿酸排泄的作用。研究发现 Lesinurad 能

抑制 URAT1 和 OAT4 但不能抑制 OAT1 和 OAT3,对 URAT1 的特异性高,药物间发生相互作用的可能性低^[12]。OAT4 是氢氯噻嗪类利尿剂导致高尿酸血症的作用位点,由此推断 Lesinurad 与氢氯噻嗪类利尿剂联用能有效预防尿酸水平过高^[13]。设计双盲、安慰剂对照的随机试验(Ⅱb 期临床试验)研究 Lesinurad 与别嘌醇联合治疗痛风的疗效,结果表明两药之间无药代动力学相互作用,疗效高于别嘌醇单药治疗,耐受性好。合并分析两项Ⅱb 研究和一项Ⅰ期研究,发现 Lesinurad 对肾功能正常或受损的痛风患者的安全性、耐受性、疗效及药物暴露均相似,表明肾功能对药物的影响小。健康受试者或痛风患者联合服用 Lesinurad 与非布索坦后,尿酸水平下降的响应率达 100%。总体而言,3 个Ⅲ期临床试验均说明了 Lesinurad 能够达到降低尿酸水平的主要终点,但在两个关键性研究中 Lesinurad 未能达到相比别嘌醇减少痛风发作次数的次要终点。临床试验中常见的不良反应包括腹泻、恶心和便秘,与别嘌醇联用后最常见的不良事件为呼吸道感染、鼻咽炎和背痛,停用药物后能够恢复。在Ⅲ期临床试验中,Lesinurad 单药治疗患者出现肾脏疾病的风险升高,有可能导致其获批受阻或者需要开展更多的研究以支持其上市要求。

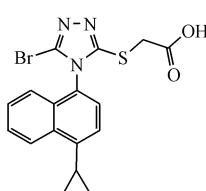
2.1.2 Verinurad Verinurad(RDEA3170)是继 Lesinurad 之后的另一个选择性 URAT1 抑制剂,目前正处于Ⅱ期临床研究中。体外研究中 Verinurad 对 URAT1 的 IC_{50} 为 24 nmol/L,效能比苯溴马隆大 3 倍,丙磺舒大 100 倍^[14]。人体和小鼠的 URAT1 氨基酸残基不同,将其互换后通过 URAT1 抑制剂的活性变化以研究抑制剂与 URAT1 的作用位点。URAT1 的第 35、365 和 481 位氨基酸对于 Verinurad 的效能至关重要,若第 365 位的苯丙氨酸突变成酪氨酸,Verinurad 的活性将降低 100 倍,第 35 位及第 481 位氨基酸突变后,活性也将下降,但幅度更小,计算机模拟显示这些关键位点的氨基酸位于 URAT1 的转运通道中心。其他 URAT1 抑制剂与 Verinurad 竞争性作用于 URAT1,说明它们与 URAT1 结合的部位相同。2011 年 7 月开展的Ⅰ期临床试验表明单剂量 40 mg Verinurad 能促进尿酸排泄,用药后 36 h 内血清尿酸水平下降均值超过 60%,至 72 h,尿酸水平仍明显下降(http://ard.bmjjournals.org/content/71/Suppl_3/446.1.abstract)。临

床Ⅱa 试验也于 2014 年开始,进而评估 Verinurad 联合非布索坦后对成年痛风患者的安全性和有效性,目前尚未公开试验结果。

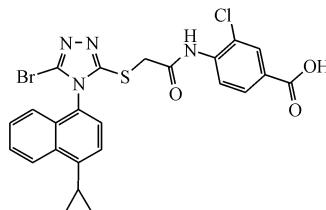
2.1.3 UR-1102 UR-1102 是一种处于临床前研究阶段的促尿酸排泄药,共 3 个研究机构 (JW Pharmaceutical、Chugai Pharmaceutical 及 C&C Research Labs) 在开发此药,促尿酸排泄机制为抑制 URAT1。由于卷尾猴的嘌呤代谢和尿酸排泄与人类非常相似,以卷尾猴为研究对象,连续 3 d 喂食不同剂量 UR-1102 和苯溴马隆,一定时间间隔测定血清和尿液中的尿酸水平,对比两种药物对 URAT1 的选择性,结果表明 UR-1102 对 URAT1 转运体的抑制效能及选择性明显高于苯溴马隆^[15]。

2.1.4 Arhalofenate Arhalofenate (MBX-102) 为 Halofenate 的对映异构体,是 PPAR-γ 的部分激动剂,还能调节细胞信号传导,目前正处于Ⅱ期临床

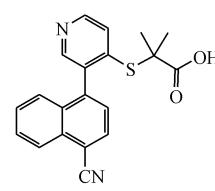
研究中。Ⅱ期临床研究的最初目的是探究 Arhalofenate 治疗 2 型糖尿病的疗效,在研究过程中发现其具有促尿酸排泄作用。Arhalofenate 不仅能调节体内尿酸平衡,还能影响许多其他的体内代谢。研究发现,Arhalofenate 对肾小管转运体 URAT1、OAT4 和 OAT10 的 IC₅₀ 分别为 92、2.6 和 53 μmol/L,还能抑制尿酸单钠盐结晶 (MSUCs) 导致的炎症^[16]。目前正在研究 Arhalofenate 单药治疗及与非布索坦联合用药治疗痛风的疗效,结果发现 Arhalofenate 与非布索坦联合用药后的耐受性好、安全性高,降尿酸效果强于非布索坦单独用药。研究发现 Arhalofenate (800 mg) 与非布索坦联合使用后,所有受试者的尿酸水平均低于 6 mg/dL,其中 93% 受试者低于 5 mg/dL,79% 受试者低于 4 mg/dL^[17]。Arhalofenate 单独用药后,患者的尿酸水平缓慢下降。



Lesinurad



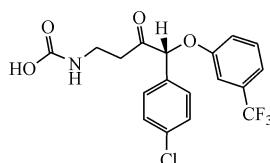
RDEA-806



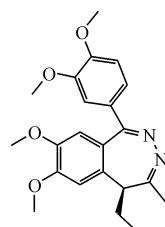
Verinurad

2.1.5 左旋托非索泮 左旋托非索泮 (levotofisopam) 是托非索泮的 S 对映体,属于苯二氮䓬类化合物,药理作用包括镇静、抗癫痫、抗痛风及治疗嘌呤和嘧啶代谢紊乱,其中抗痛风和高尿酸血症的研究正处于Ⅱ期临床。共 13 名痛风患者参与左旋托非索泮的临床试验,用药剂量为每天 3 次,每次 50 mg,持续 1 周后平均尿酸水平降低了 48.8%。患者的基线平均尿酸水平为 8.0 mg/dL (7.0 ~ 9.7 mg/dL),试验结束后受试者的尿酸水平平均低于 6 mg/dL,77% 患者低于 5 mg/dL^[18]。与其他促尿酸排泄药一样,左旋托非索泮导致 23% 的患者痛风急性发作。

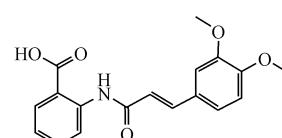
2.1.6 曲尼司特 曲尼司特 (tranilast) 于 1982 年上市,适应证为支气管哮喘;在 1995 年增加过敏性结膜炎适应证,之后又被批准用于治疗异位性皮炎和过敏性鼻炎。健康志愿者的短期研究显示曲尼司特能引起血尿酸水平下降,目前曲尼司特的降尿酸研究处于Ⅱ期临床研究。研究发现,曲尼司特的促尿酸排泄机制为抑制肾小管尿酸转运体 URAT1 和 GLUT9^[19]。共 20 名高尿酸血症 (或痛风) 患者参与一项Ⅱ期临床研究,结果表明曲尼司特与别嘌醇联用后的降尿酸疗效高于单药治疗,无严重不良反应,耐受性好^[20]。



Arhalofenate



Levotofisopam



Tranilast

2.2 双重作用机制的降尿酸药

KUX-1151 和 RLBN-1001 是黄嘌呤氧化还原酶(XOR)及肾小管尿酸转运体的双重抑制剂。KUX-1151 是第一个进入临床试验(正处于Ⅱ期临床试验中)的双重抑制剂,既能抑制黄嘌呤氧化酶,又能抑制 URAT1 转运体,促进尿酸排泄。一项Ⅱ期临床试验在日本的高尿酸血症或痛风患者中进行,旨在评估口服多剂量 KUX-1151 的药效及安全性,但其试验数据还没有公布。RLBN-1001 是巴比土酸类似物,能抑制 DNA 拓扑异构酶Ⅱ,具有抗肿瘤作用,研究还发现它能中度抑制 XOR 和 URAT1 转运体,促进尿酸排泄,但不能抑制 GLUT9。Warrell 等^[21] 合成了一系列 RLBN-1001 类似物,鉴定的新化合物对 XOR 的抑制作用相当于别嘌醇的 4 倍,对 URAT1 的抑制强度与 Lesinurad 相当。RLBN-1001 的抗痛风研究正处于Ⅱ期临床,尚未见详细报道。

2.3 重组尿酸酶

2.3.1 拉布立酶 拉布立酶是酿酒酵母产生的一种重组尿酸氧化酶,2001 年于德国上市,美国 FDA 于 2002 年批准其用于儿童肿瘤(白血病、淋巴瘤和恶性肿瘤)患者接受抗癌治疗后因出现急性肿瘤溶解综合征而导致的高尿酸血症。对于非肿瘤化疗引起的高尿酸血症患者,临床治疗很少使用拉布立酶,其降尿酸作用起效迅速,肝肾功能不全者无需调整用药剂量。在一项研究中,对别嘌醇不耐受的痛风患者静脉注射 0.2 mg/kg 剂量的拉布立酶^[22],第 1 组(共 5 名患者)每月注射 1 次,共 6 次;第 2 组(共 5 名患者)每天注射 1 次,共 5 次;两组患者在注射拉布立酶前均预先静脉注射了 60 mg 甲基强地松龙以预防急性痛风发作。在 6 个月后,第 1 组患者的尿酸水平明显下降,且有 2/5 患者的痛风石变小。第 2 组患者没能维持低尿酸水平,痛风石的大小也没有改变。该研究结果为拉布立酶的用药时间间隔提供了依据。此外,两组患者中共 8 名患者出现至少 1 种不良反应事件,其中包括 2 例过敏反应,急性痛风发作的概率也达 80%。注射拉布立酶后可能出现的不良反应有发热、恶心、呕吐和皮疹,用药期间还需监测患者是否产生抗体。

2.3.2 聚乙二醇重组尿酸酶 聚乙二醇共价结合的重组猪尿酸氧化酶,适用于常规治疗无效或不耐受的难治性痛

风患者,于 2010 年 9 月获 FDA 批准上市。Ⅰ期临床试验发现静脉注射聚乙二醇重组尿酸酶的疗效高于皮下注射,用药剂量低于 8 mg 时,尿酸酶活性与剂量呈线性关系^[23]。聚乙二醇重组尿酸酶的半衰期为 6.4~13.8 d,明显高于尿酸酶。当静脉注射剂量超过 4 mg 时,血清尿酸水平在 24~72 h 内迅速下降(从 660 μmol/L 降到 59 μmol/L),共持续 21 d。临床Ⅱ期试验的受试者共 41 名,其中 50%~88% 患者达到试验的主要终点(血浆尿酸水平低于 357 μmol/L 的时间占总研究时间的 80%),最佳用药剂量确定为每两周 8 mg。为期 6 个月的Ⅲ期临床试验进一步确证了聚乙二醇重组尿酸酶的降尿酸功效,同时发现其能促进尿酸盐结晶沉淀溶解,缓解痛风炎症,但用药后存在严重心血管事件、输液反应和免疫原性反应的风险。秋水仙碱和非甾体抗炎药能预防急性痛风的发生,注射聚乙二醇重组尿酸酶前口服非索非那定、对乙酰氨基酚并注射氢化可的松 200 mg 可预防输液反应。其他降尿酸药物会导致聚乙二醇重组尿酸酶的降尿酸功效下降,输液反应发生的概率提高,因此不应与聚乙二醇重组尿酸酶联用。

3 总 结

痛风或高尿酸血症的发病前期无症状,却可能引起关节永久性损伤。减少尿酸盐结晶的沉积是治疗的主要终点,而维持尿酸长期处于正常水平同样关键。一般而言,别嘌醇等黄嘌呤氧化还原酶抑制剂是临床首选用药,而促尿酸排泄药被作为二线用药。丙磺舒、苯溴马隆的临床应用具有局限性,与黄嘌呤氧化酶抑制剂联合使用能大大提高临床疗效,减少不良事件的发生。在研的以肾小管尿酸转运体为靶点的促尿酸排泄药各有特点,其中 Lesinurad 的大部分研究已经完成,FDA 已经批准其联合黄嘌呤氧化酶抑制剂用于治疗高尿酸血症和痛风,单药治疗仍处于Ⅲ期临床研究阶段。根据当前的研究结果可知 Verinurad 和 UR-1102 对 URAT1 的特异性高,KUX-1151 和 RLBN-1001 则具有双重的促尿酸排泄机制,降尿酸疗效强,若能成功上市将成为痛风或高尿酸血症治疗的特效药。拉布立酶和聚乙二醇重组尿酸酶等重组尿酸酶主要用于化疗导致的高尿酸血症,但其制备复杂,价格昂贵,临床应用受限,需个体化用药。总体而言,

各促尿酸排泄药物的研究为痛风治疗带来新的希望。

参考文献

- [1] Choi HK, Mount DB, Reginato AM, et al. Pathogenesis of gout [J]. *Ann Intern Med*, 2005, **143**(7):499–516.
- [2] Kang DH, Nakagawa T, Feng L, et al. A role for uric acid in the progression of renal disease [J]. *J Am Soc Nephrol*, 2002, **13**(12):2888–2897.
- [3] De Lau LM, Koudstaal PJ, Hofman A, et al. Serum uric acid levels and the risk of Parkinson disease [J]. *Ann Neurol*, 2005, **58**(5):797–800.
- [4] Rizwan AN, Burckhardt G. Organic anion transporters of the SLC22 family: biopharmaceutical, physiological, and pathological roles [J]. *Pharm Res*, 2007, **24**(3):450–470.
- [5] Anzai N, Jutabha P, Kanai Y, et al. Integrated physiology of proximal tubular organic anion transport [J]. *Curr Opin Nephrol Hypertens*, 2005, **14**(5):472–479.
- [6] Miyazaki H, Anzai N, Ekaratanawong S, et al. Modulation of renal apical organic anion transporter 4 function by two PDZ domain-containing proteins [J]. *J Am Soc Nephrol*, 2005, **16**(12):3498–3506.
- [7] Burns CM, Wortmann RL. Gout therapeutics: new drugs for an old disease [J]. *Lancet*, 2011, **377**(9760):165–177.
- [8] Matsuo H, Nakayama A, Sakiyama M, et al. ABCG2 dysfunction causes hyperuricemia due to both renal urate underexcretion and renal urate overload [J]. *Sci Rep*, 2014, **4**:3755.
- [9] Li S, Sanna S, Maschio A, et al. The GLUT9 gene is associated with serum uric acid levels in Sardinia and Chianti cohorts [J]. *PLoS Genet*, 2007, **3**(11):2156–2162.
- [10] Preitner F, Bonny O, Laverrière A, et al. Glut9 is a major regulator of urate homeostasis and its genetic inactivation induces hyperuricosuria and urate nephropathy [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2009, **106**(36):15501–15506.
- [11] Watanabe S, Kanellis J, Nakagawa T, et al. Reducing uric acid as a means to prevent cardiovascular and renal disease [J]. *Expert Opin Ther Pat*, 2002, **12**(2):193–199.
- [12] Fleischmann R, Kerr B, Yeh LT, et al. Pharmacodynamic, pharmacokinetic and tolerability evaluation of concomitant administration of lesinurad and febuxostat in gout patients with hyperuricemia [J]. *Rheumatology*, 2014, **53**(12):2167–2174.
- [13] Tan PK, Hyndman D, Liu S, et al. Lesinurad (RDEA594), a novel investigational uricosuric agent for hyperuricemia and gout, blocks transport of uric acid induced by hydrochlorothiazide [J]. *Ann Rheum Dis*, 2011, **70**(Suppl 3):187.
- [14] Miner JN, Tan P. RDEA3170, a novel, high affinity URAT1 inhibitor binds to a central domain within URAT1 [J]. *Ann Rheum Dis*, 2013, **71**(Suppl 3):446 [2015-07-14]. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-eular.2846.
- [15] Ahn S, Horiba N, Ohtomo S, et al. The therapeutic efficacy of the novel uricosuric agent UR-1102 for hyperuricemia and gout [J]. *Ann Rheum Dis*, 2013, **72**(Suppl 3):A704 [2015-07-14]. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-eular.2081.
- [16] Lavan BE, McWherter C, Choi YJ. Arhalofenate, a novel uricosuric agent, is an inhibitor of human URIC acid transporters [J]. *Ann Rheum Dis*, 2013, **71**(Suppl 3):450–451.
- [17] Steinberg A, Vince B, Choi YJ, et al. A Study to evaluate the pharmacodynamics, pharmacokinetics and safety of arhalofenate in combination with febuxostat when treating hyperuricemia associated with gout [J]. *Ann Rheum Dis*, 2015, **74**(Suppl 2):543–544.
- [18] Noveck RJ, Wang ZY, Forathoefel A, et al. Levotofisopam has uricosuric activity and reduces serum urate levels in patients with gout [J]. *Arthritis Rheum*, 2012, **64**(Suppl 10):818.
- [19] Mandal A, Emerling D, Serafini T, et al. Tranilast inhibits urate transport mediated by URAT1 and GLUT9 [J]. *Arthritis Rheum*, 2010, **62**(Suppl 10):164.
- [20] Sundy JS, Kitt M, Griffith SG, et al. The combination of tranilast with allopurinol results in enhanced urate-lowering [J]. *Arthritis Rheum*, 2010, **62**(Suppl 10):S67–S68.
- [21] Warrell RP, Klukovits A, Barnes K, et al. Novel bifunctional inhibitors of xanthine oxidase and URAT1 induce profound hypouricemia in human subjects [J]. *Ann Rheum Dis*, 2014, **73**(Suppl 2):786.
- [22] Richette P, Briere C, Honene CV, et al. Rasburicase for tophaceous gout not treatable with allopurinol: an exploratory study [J]. *J Rheumatol*, 2007, **34**(10):2093–2098.
- [23] Sundy 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.