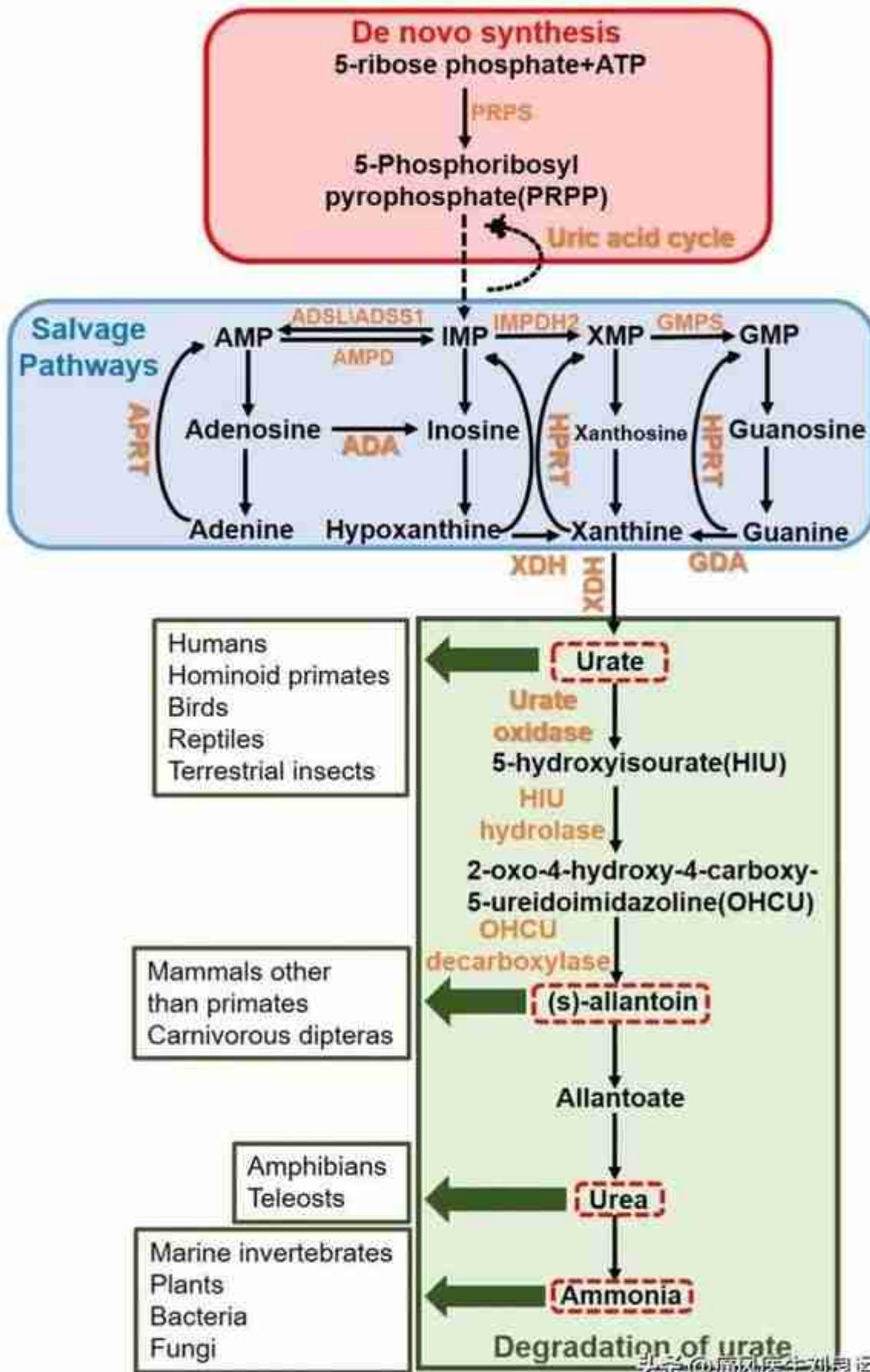


人类本就有尿酸氧化酶，为什么要丢掉？

某网红医生自问自答：“人身体里面是否缺少尿酸酶，补充以后，是否可以降尿酸？尿酸氧化酶可以把尿酸变成尿囊素，可以迅速降尿酸，建议多补充可以根治痛风。”

老刘说：“痛风目前无法根治，包括使用这种尿酸酶，也做不到！”



不同物种的嘌呤代谢和尿酸盐降解

那么问题来了，为什么人类进化过程中要“丢掉”尿酸氧化酶这种酶呢？如果人类有尿酸氧化酶，是不是就不会受到痛风的困扰呢？

远古人类曾经经历过冰河时代，那时候的环境寒冷，气候恶劣，要抵御寒冷和饥饿，就需要维持血压、保持在低钠饮食状态下存活，人类的身体开始发生改变，而此时身体意识到只有保持一定的尿酸水平才能让血压得以维持，生命得以延续。

在这样的生存状态下，表达尿酸酶的基因被身体“抛弃”，也就是说发生了基因变异。尿酸氧化酶基因在第33和第187氨基酸序列发生了2个无义突变（CGA/AGA变为TGA），使得编码精氨酸的密码子突变成终止密码子，导致编码区提前终止。

实际上类似这样的基因变异在人类生存进化过程中并不是孤例。

由于尿酸氧化酶的缺失，人类的嘌呤代谢为尿酸后，就只能通过肾脏和肠道直接排泄出去，而且长期在体内尿酸池中保持着1200mg的尿酸容量。



就这一个酶

痛风说没就没

让尿酸随着尿液

+关注

7

6

收藏

相关小组 | 戒烟戒酒

就这一个酶，痛风说没就没... 不作为诊疗依据... 头条@痛风医生刘序远

某痛风专家说：“就这一个酶，痛风说没就没。”这样说太不科学

因为有了尿酸氧化酶，所以相比兔、狗、牛、马等其它动物，人类的血尿酸要高 $240\mu\text{mol/L}$ 以上；人类和其他高级灵长类动物血清尿酸水平较其他地栖动物增长了3~10倍。但实际上，丢失尿酸氧化酶后，尿酸在人体内还起着积极作用。

- 尿酸本身有抗氧化能力，尿酸能清除氧自由基，增强红细胞膜脂质抗氧化能力，防止细胞溶解凋亡，这也是人类相比其它动物更为长寿，且罹患与老化相关的肿瘤较少的原因之一。
- 尿酸反映人体状况，正常人体内尿酸的生成和排泄速度较为恒定，体内尿酸含量的变化可以充分反映人体内代谢和免疫功能状况。
- 尿酸保护器官生存周期，正常的尿酸状态下，尿酸可以保护肝、肺、血管内皮细胞，防止相关脏器细胞过氧化，延长器官生存期，延缓自由基引起的器官退行性病变。
- 尿酸维持身体免疫能力，尿酸可以延缓T细胞、B细胞和巨噬细胞的凋亡，维持机体的免疫防御能力，这也是急性痛风性关节炎不是在高尿酸血症状态下就一定能发作的原因之一。
- 尿酸能够刺激神经，提高人类的智力和反应速度，尿酸和脑循环存在关联，尤其阿兹海默症与尿酸水平之间存在负相关，低尿酸血症状态下，人类更容易患上阿兹海默症。
- 尿酸能够升高血压，可以帮助直立行走的人类维持血压和增加脑部供血。

虽然人体丢失了尿酸氧化酶，获得了进化过程中的适应性优势。但是尿酸氧化酶这种功能酶的缺失也肉眼可见的不利于人类的嘌呤代谢。身体嘌呤代谢的终产物在 20°C 的水中的溶解度为 60mg/L ，仅约为尿酸素（溶解度为 5260mg/L ）的百分之一。

相比尿酸氧化酶催化尿酸经过多步酶促反应转化为尿酸素，尿酸的直接排泄比较困难，这就容易造成血尿酸过高，这也是为什么高尿酸血症中90%的患者都存在尿酸排泄障碍的原因之一。而尿酸氧化酶缺失，导致的相关疾病就包括高尿酸血症、痛风、肿瘤溶解综合征等。

如此相比较，其实人类丢失尿酸氧化酶后，获益要大于损耗。毕竟尿酸对人体而言，还是具有很多好处。而只有超出 $420\mu\text{mol/L}$ 的高尿酸，才会对人体有伤害。



痛风患者福音

重组尿酸酶

拉布立酶

可以将尿酸氧化成尿酸素
溶解在水里排出去

合集·痛风 这种治疗痛风的进口yao，你怎么看？#科普一下#健康#痛风#进口药头条 @痛风医生刘良运

评论

点赞

收藏

某网红医生说拉布立酶是痛风患者的“福音”，有些夸大其词

由于尿酸氧化酶丢失造成的高尿酸血症和痛风，给人类带来了新的困扰。于是咱们就要想办法，看能不能把尿酸氧化酶“找回来”。

怎么找回来呢？人体可没有“失物招领处”。所幸还有生物技术的发展，让这种希望变成了现实。

1957年，就有研究人员开始尝试利用补充外源尿酸氧化酶的方式来治疗高尿酸血症、痛风和肿瘤溶解综合征。在基因工程技术还没有出现前，科学家们从微生物中提取出尿酸氧化酶，比如产朊假丝酵母，用于临床诊断和治疗；不过微生物的产酶量太低，所以并没有得到广泛应用。

随着基因工程技术和蛋白质工程技术的出现以及分离纯化技术的发展，通过DNA重组技术高效表达酶基因、生物技术开发生产外源尿酸氧化酶可以提高产酶量，而且开始逐步得到推广。可以说，尿酸氧化酶似乎正在被慢慢找回来。

在
过去
10多年，
尿酸氧化酶已经在
用于防治肿瘤溶解综合征上。而研究
也显示，
通过外源性尿酸氧化酶可以降低体内的血尿酸水平，可用于治疗其他降尿酸治疗无效或禁忌的痛风患者。

不过，目前临床上应用的尿酸氧化酶都是从低等动物中提取出来或重组的，并非是人类自有的，那么酶的稳定性、酶递送到靶点处的活性、酶的抗原性、患者的后续抗体反应等，都还存在有问题。为什么这么说呢？毕竟人类自带的和外源的尿酸氧化酶有区别。

而且作为蛋白质类药物的
尿酸氧化酶，其缺点比较明显：
大分子化合物具有免疫原性，在人体内容易产生过敏反应；尿酸氧化酶会因为局部产生抗体而减效；尿酸氧化酶在胃肠道容易被蛋白酶水解；血浆半衰期较短，需反复多次使用等。这些都使得尿酸氧化酶类药物现在无法得到大量临床推广。

如果没有这些缺点，是不是尿酸氧化酶可以让痛风治疗不再依赖于传统降尿酸药物

呢？也许理想很丰满，但现实终究是骨感。



多数尿酸氧化酶类药物是采用静脉滴注

- **Uricozyme :**
该药物是从黄曲霉中提取、纯化和冻干的尿酸氧化酶制剂，主要用于肿瘤化疗造成的肿瘤溶解综合征。研究表明，在防治肿瘤融合综合征上，给药后患者血尿酸迅速回落，并未发生肾功能损失；不过关于该药用于痛风治疗上的数据缺失。
- **Elitck/Fasturtec :**
该药物是通过克隆黄曲霉尿酸氧化酶基因的cDNA，整合到酿酒酵母表达系统中，以胞内可溶形式进行重组表达的产物。该药是肿瘤溶解综合征高风险人群、别嘌醇无法预防的中风险人群预防和治疗肿瘤溶解综合征的一线用药。
- **Rasburicase :**
该药物是一种重组尿酸氧化酶，主要用于预防和治疗血液恶性肿瘤患者的急性高尿酸血症，尤其适用于化放疗所致高尿酸血症。虽然拉布立酶降尿酸作用强烈，但其作用维持时间仅为18小时，并不像有些“专家”说的半个月用药就能把尿酸降下来；重复多次使用拉布立酶照样会让人体产生抗体从而将降尿酸活性降低。

拉布立酶常见不良反应是发热、恶心、呕吐、皮疹、腹泻、头痛和过敏；需要注意的是，缺乏G6PD的患者使用该药后可能出现高铁血红蛋白血症和溶血性贫血。

• Pegloticase :

该药物是一种由聚乙二醇修饰的重组哺乳动物尿酸氧化酶，现在用于传统疗法无法治疗或无法耐受、顽固性、大量痛风石沉积的成人慢性难治性痛风，在欧美国家已经获批，不过是痛风治疗的三线用药。虽然培戈洛酶降尿酸作用较好，但是该药目前在国内并没有上市，其价格相对昂贵，而且因为其是异性蛋白制剂，所以

人体对它的排斥性较高，容易诱发全身荨麻疹样发痒、免疫原性反应、严重心血管时间等不良反应；此外，前面提到的免疫原性难以避免，多次给药后患者体内会产生抗体，长久后失效率高，患者尿酸会重新变高。

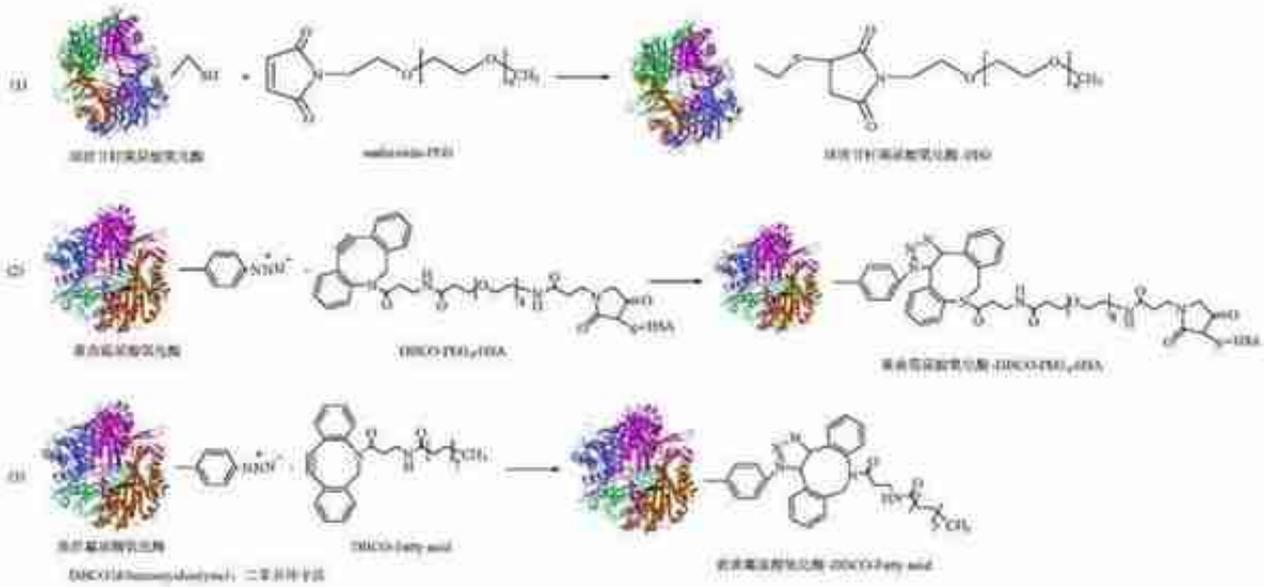


图4 尿酸氧化酶修饰中的定点方法

Fig.4 Site-specific Methods for Urate Oxidase Modification

头条 @痛风医生刘良运

尿酸氧化酶修饰中的定点方法

所以，如果有人对您说：“有一种药，半个月用一次，就能把尿酸降下来。”您一定要学会自我思考，这种药或者说这种酶，适不适合您？就比如说Pegloticase用于难治性痛风，那么您首先要清楚，您是不是属于难治性痛风？

根据《中国高尿酸血症与痛风诊疗指南（2019）》：近年来多项RCG的临床研究将基线血尿酸≥480μmol/L，且存在下列临床特征中的至少一条定义为难治性痛风，即在过去18个月，痛风发作3次以上；至少1个痛风石；持续性关节疼痛或影像学显示痛风相关的关节损伤；别嘌醇有禁忌，或使用

最大剂量治疗3个月以上时血尿酸仍不达标者。

如果您不属于其中一种，那么就不要轻易尝试。此外，因为尿酸氧化酶目前在国内并没有用于临床治疗痛风，那么对于有些“吹嘘”可以用这种药物来降尿酸的“专家”

，您需要

考虑他们使用的尿

酸氧化酶来源是否正规。需要提醒大

家的是，

尿酸氧化酶类药物的保存、质量也是良莠不齐，尤其Pegloticase和Rasburicase在使用静脉滴注时，如果因为药物保存失当，可能会对身体造成严重的不良后果。

而且药物均有禁忌症和适应症，也有相关的不良反应。对于该类未获批大量上市应用于痛风治疗的药物，使用时还是要慎之又慎，切勿轻易尝试，有可能会上了“挂羊头卖狗肉”的当。

开发中的尿酸氧化酶类药物

化合物	机理描述	临床状态	研发机构
ALLN-336	口服、丰吸收的重组假丝酵母尿酸氧化酶突变体	I/II期临床进行中	美国公司
SSS11/SEL037	PEG20 修饰的重组假丝酵母尿酸氧化酶	国内 I 期临床暂停/国外 I 期临床完成	沈阳三生制药公司
HZN-003	定点 PEG 修饰的重组球状节杆菌尿酸氧化酶	临床前研究	美国公司
HZN-007	融合表达的 PAS 的尿酸氧化酶	临床前研究	美国公司/德国公司
SEL-212	低免疫原性纳米粒	完成 II 临床	美国公司

此外国内还有修正的注射用聚乙二醇化尿酸氧化酶、重庆派金生物的聚乙二醇化尿酸氧化酶注射液

开发中的尿酸氧化酶类药物 未投入临床试验

头条 @ 痛风医生刘良运

我们相信，总有一天，尿酸氧化酶类药物能够真正解决痛风患者的高尿酸问题，将痛风患者的尿酸降下来且不会出现反弹。但现在所见的药物，还是做不到这点，毕竟现在的尿酸氧化酶类药物免疫原性强、应用后过敏反应发生率高的严重缺陷让大家都不敢轻易尝试，所以只能等待科学的进步。

【参考文献】

- [1]痛风及高尿酸血症基层诊疗指南（2019年）[J].中华全科医师杂志,2020,19(4):293-300
- [2]陈燕烽等.生物制剂治疗难治性痛风研究进展[J].中华风湿病学杂志,2020,24(8):569-571
- [3]中国高尿酸血症与痛风诊疗指南（2019）[J].中华内分泌代谢杂志,2020,36(1):1-13
- [4]痛风基层合理用药指南[J].中华全科医师杂志,2021,20(6):631-637
- [5]药学专业知 识（二）[M].北京:中国医药科技出版社,2015:035-038
- [6]刘湘源.难治性痛风石性痛风的治疗[J].中华临床医师杂志,2008,2(6):5-7
- [7]高雅等.生物制剂在痛风治疗中的应用进展[J].中华临床医师杂志,2014,8(21):3884-3887
- [8]中国高尿酸血症相关疾病诊疗多学科专家共识[J].中华内科杂志,2017,56(3):236-240
- [9]高尿酸血症和痛风治疗的中国专家共识[J].中华内分泌代谢杂志,2013,29(11):913-918
- [10]刘永贵等.抗高尿酸血症药物研究进展[J].现代药物与临床,2015,30(3):345-349

[11]类风湿关节炎的诊断与治疗骨科专家共识[J].中国医学前沿杂志,2013,5(3):49-50

[12]High-Protein Diet Induces Hyperuricemia in a New Animal Model for Studying Human Gout , DOI: 10.3390/ijms21062147

[13]石旭柳, 乔淼, 伍明江, 等.
痛风和高尿酸血症动物模型研究进展及代谢通路分析. 天津中医药, 2019, 36(5): 511-515.

[14]Hyperuricemia and urate nephropathy in urate oxidase-deficient mice , DOI: 10.1073/pnas.91.2.742

[15]吴芃, 王亮, 李海涛, 等.
高尿酸血症模型的建立及降尿酸药物的研究进展[J]. 中国病理生理杂志, 2021, 37(7):12.

[16]An update on the animal models in hyperuricaemia research , 2017 , PMID: 28516889

[17]张乐琦, 林翠婷, 黄清华, 等.
不同方法建立长期慢性高尿酸血症模型及对相关并发症影响的研究进展[J]. 生命科学研究, 2022, 26(2):125-130.

[18]刘淑芬, 曾学军. 高尿酸血症动物模型研究进展[J]. 基础医学与临床, 2011, 31(3):4.

[19] 冉兵, 谢远龙, 冯帆, 等.
应用液质联用技术定量分析尿酸氧化酶体外溶解痛风石疗效[J]. 中华实用诊断与治疗杂志, 2016, 30(4):346-348.

[20] Sundry J S , Ganson N J , Kelly S J , et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of intravenous PEGylated recombinant mammalian urate oxidase in patients with refractory gout[J]. Arthritis & Rheumatism, 2007, 56(3):1021-1028.

[21] 陈志禹, 何秀萍, 张博润.
微生物来源的尿酸氧化酶的研究进展及应用前景[J]. 微生物学通报, 2007, 34(6):1205-1208.

[22] 涂彩霞, 刘旭, 李玲, 等. 痛风治疗新药研究进展[J]. 国际药学研究杂志, 2016, 43(5):858-862.

[23] 李鑫德, 李长贵. 促进尿酸分解药物的疗效与安全性评价[J]. 药品评价, 2015(7):55-60.