◇ 综述与讲座 ◇

http://www.cjcpt.com
2026 Oct; 31(10): 1410-1416

多替诺雷在高尿酸血症与痛风治疗中的研究进展

郑媛媛[1,2]，布玉露[1,2]，吴惠珍[1,2]

[1]河北医科大学研究生学院，石家庄 050017，河北；

[2]河北省人民医院药学部，河北省临床药学重点实验室，石家庄 050051，河北

摘要 高尿酸血症作为嘌呤代谢紊乱引发的代谢异常综合征，患病率呈显著上升趋势，已成为重要的公共卫生问题。目前常用降尿酸药物因安全性局限亟须新治疗选择。多替诺雷作为新一代选择性尿酸重吸收抑制剂，通过精准靶向肾近端小管顶膜尿酸转运体 1（URAT1）发挥治疗作用，其作用机制为选择性抑制 URAT1 介导的尿酸 Cl^-/有机阴离子交换重吸收通路，促进尿酸排泄，有助于维持长效稳态血药浓度。其主要经葡萄糖醛酸化/硫酸化代谢，轻中度肝肾功能不全者无需调整剂量，年龄性别差异无临床意义，且药物相互作用风险低。本文对多替诺雷的作用机制、药理研究、临床有效性和安全性等进行综述，为高尿酸血症伴痛风的治疗提供更多思路和选择。

关键词 多替诺雷；选择性尿酸重吸收抑制剂；URAT1 转运体；高尿酸血症；痛风

中图分类号：R971.1；R589.7

文献标志码：A

文 章 编 号：1009-2501(2026)10-1410-07

doi: 10.12092/j.issn.1009-2501.2026.10.012

高尿酸血症（hyperuricemia，HUA）是嘌呤代谢紊乱引起的代谢异常综合征，诊断标准为非同日 2 次血尿酸水平超过 420 μmol/L[1]。血清尿酸盐浓度升高是痛风发生最重要的危险因素[2]，当血尿酸超过其在血液或组织液中的饱和度，可在关节局部形成尿酸钠晶体并沉积，诱发局部炎症反应和组织破坏[1]。流行病学显示，中国成人高尿酸血症及痛风的患病率均呈现出显著上升趋势[3-4]。此外，高尿酸血症也是多种代谢综合征的独立危险因素[5]。因此，长期、达标导向的降尿酸治疗被视为溶解晶体、减少发作并延缓肾心血管并发症的基石。目前降尿酸治疗在中国痛风患者中达标率仍显著不足[6-8]。别嘌醇、非布司他和苯溴马隆是我国临床最常用的 3 种降尿酸药物，但别嘌醇、非布司他和苯溴马隆均存在各自的安全性局限[9]。因此，亟需兼具高效、安全及广泛人群适用性的新型降尿酸药物。多替诺雷正是在此背景下研发的选择性尿酸重吸收抑制剂（selective urate reabsorption inhibitor，SURI），本文对多替诺雷降尿酸的作用机制、药理研究、临床研究、安全性等进行综述。

1 多替诺雷的基本介绍

1.1 作用机制 人体中由代谢产生和食物摄入的尿酸有 2/3 通过肾脏排泄。尿酸经肾小球滤过，然后在近端小管中反复重吸收和分泌，最终有 7% ~ 10% 被肾小球滤过的尿酸随尿液排出[10]。此生理机制表明，抑制尿酸重吸收可有效增加尿酸排泄，从而降低血清尿酸水平[5]。多替诺雷的作用机制主要体现为对近端小管顶膜尿酸转运体 1（URAT1）的选择性抑制：通过抑制 URAT1 介导的尿酸与无机阴离子（Cl^-）和有机阴离子（乳酸等）交换，减少尿酸在管腔重吸收，促进尿酸排泄至尿液中，降低血清尿酸水平[11-13]。与传统促尿酸排泄药物不同，多替诺雷对尿酸分泌相关的有机阴离子转运蛋白（OAT1/OAT3）和 ATP 结合盒转运蛋白 G2（ABCG2）抑制作用微弱。硫酸吲哚酚（IS）等尿毒症毒素的分泌同样依赖于 OAT1/3 和 ABCG2 通路，避免抑制 OAT1/3 可有效防止 IS 等毒素的蓄积及其伴随的心血管风险[14]。此外，多替诺雷不抑制 ABCG2 功能，并通过降低近端小管上皮细胞内的尿酸浓度，解除尿酸与 IS 对 ABCG2 的竞争性抑制，从而促进毒素的清除[14]。这种特

2025-08-19 收稿 2025-09-27 修回

河北省卫健委、河北省红十字会 2026 年河北省医研企联合创新专项课题（LH20250020）；吴阶平医学基金会科研专项资助基金（320.6750.2025-18-14）；河北省医学适用技术跟踪项目（GZ2023035）

郑媛媛，女，硕士，研究方向：临床药学。

E-mail: ZhengYY_HBMU@163.com

吴惠珍，通信作者，女，硕士，主任药师，硕士生导师，研究方向：临床药学。

E-mail: 13582005982@163.com

性可能与慢性肾脏病(chronic kidney disease, CKD)和心血管疾病(cardiovascular disease, CVD)的发生和进展产生有益关联[15]。多替诺雷对尿酸转运蛋白的高选择性,为高尿酸血症治疗提供了一种有效且安全的药物选择。

1.2 药代动力学

1.2.1 一般药代动力学 基于Ⅱ/Ⅲ期临床试验[16-18], 0.5 ~ 4 mg/d 剂量范围的多替诺雷可维持有效血药浓度,提供持续降尿酸作用。单次口服药物后 2 ~ 4 h 达血药峰浓度(peak concentration, C_{max})[19],多替诺雷的 C_{max} 与血浆浓度-时间曲线下面积(area under the curve, AUC)在单剂量递增研究(SAD)0.5 ~ 20 mg 范围具有良好的线性剂量比例。在多剂量递增(MAD)研究中,多替诺雷的 C_{max} 和 AUC 与剂量呈剂量依赖性增加(2 mg 与 5 mg 剂量组的暴露量存在差异)[20]。与食物同服后,多替诺雷的达峰时间平均延迟约 1.67 h,且 C_{max} 显著降低,但对 AUC 的影响较小[20]。多替诺雷与人血浆蛋白结合率为 99.4%。临床药代动力学研究显示[12],年龄与性别对多替诺雷的关键暴露量参数未产生具有临床意义的影响。在大鼠、猴子及人体等物种的研究中,多替诺雷的表观分布容积(分别为 0.257、0.205 和 0.182 L/kg)和口服清除率(分别为 0.054、0.037 和 0.013 $L{\cdot}h^{-1}{\cdot}kg^{-1}$)均非常低,而血浆和管腔浓度药物浓度均能维持于治疗水平[5]。研究发现,多替诺雷的主要代谢产物是葡萄糖醛酸和硫酸结合物[12,21-22],葡萄糖醛酸化主要由人肝微粒体中的 UGT1A1、UGT1A3、UGT1A9 和 UGT2B7 催化,硫酸化则由人肝/肠胞质液中的多种 SULT 亚型(包括 SULT1B1 和 SULT1A3)介导[23];口服治疗后葡萄糖醛酸和硫酸结合物分别以剂量的 44.3% 和 20.0% 通过尿液排泄[5],多替诺雷原形排泄率极低,消除半衰期约 10 h[13]。体外研究显示,在高达 100 μmol/L 浓度下,多替诺雷在人类肝微粒体中抑制 CYP2C9,但并不抑制其他主要 CYP 亚型(CYP1A2、2A6、2B6、2C19、2D6、2E1 和 3A4)[5]。多酶代谢特性与低 CYP 抑制潜力共同降低了药物相互作用风险[5,23]。

1.2.2 特殊人群的药代动力学

1.2.2.1 肾功能不全患者的药代动力学 许多高尿酸血症患者伴有肾功能不全,一项平行分组、开放标签、单次给药的临床药理学研究考察了多替诺雷在 CKD 患者中的药代动力学(PK)、药效动力学(PD)和安全性[21]。结果显示多替诺雷的平均血浆浓度时间过程在各组间具有相似的曲线。肾功能障碍组与肾功能正常组之间 PK 无显著差异。这些结果表明,当对轻中度肾功能障碍患者给予多替诺雷时,可能无需调整剂量。

1.2.2.2 肝功能不全患者的药代动力学 在一项多中心、开放标签、单剂量研究中,总共 24 名受试者被分为 4 组:肝功能正常组以及轻度、中度和重度肝功能受损组。其结果只有中度肝损伤组的 C_{max} 低于肝功能正常组。在其他 PK 特征方面,各组之间没有显著差异。所有组在治疗后血清尿酸水平的变化相似。因此,多替诺雷用于肝损伤患者时无需调整剂量[22]。

1.3 药物相互作用 高尿酸血症基于病因可分为肾脏排泄不良型,肾脏负荷过多型和混合型。由于多替诺雷促进尿酸排泄到尿液中,根据日本管理指南,多替诺雷将主要用于肾脏排泄不良型高尿酸血症患者[24]。药物治疗期间血清尿酸水平改善或症状缓解,可能促使患者改变生活方式,从而导致其 HUA 分型发生动态变化。因此,实践中不能完全排除将多替诺雷用于初始分型为肾脏负荷过多型高尿酸血症患者的可能性。黄嘌呤氧化酶抑制剂(XOI,如托匹司他)是治疗肾脏负荷过多型高尿酸血症的主要药物;而 XOI 与促尿酸排泄药物联合治疗的有效性已有报道。在一项开放性临床药理学研究中,评估了多替诺雷与托匹司他合用的 PK/PD 及安全性。结果表明,两药联合使用时,两者在 PK/PD 和安全性方面未表现出具有临床意义的显著相互作用[24]。非临床研究评估了多替诺雷与潜在联用药物在代谢和血浆蛋白结合方面的相互作用。体外研究表明非甾体抗炎药奥沙普秦可能抑制多替诺雷的葡萄糖醛酸化代谢过程,并降低其血浆蛋白结合率,存在潜在的相互作用风险[19]。一项临床相互作用试验评估了单次服用 4 mg 多替诺雷联合或不联合奥沙普秦时的药代动力学参数和安全性[19],结果显示与单用多替诺雷相比,联用奥沙普秦后多替诺雷葡萄糖醛酸结合物的尿排泄率显著降低,下降幅度为 34.3%。多替诺雷原型药物的全身暴露量(AUC_{0-inf})有所增加,增幅为 16.5%。但这种相互作用在健康受试者中的程度轻微,未超出生物等效范围,且未引发新的安全性问题[19]。高血压常与高尿酸血症共存,噻嗪类利尿剂是常用降压药,但可能会增加血尿酸水平,增加痛风发作的风险[25]。有研究显示,多替诺雷与噻嗪类利尿剂联用不影响降尿酸作用[26],或可作为合并高血压的高尿酸血症患者的用药选择。

2 多替诺雷的临床前研究

一项药理学研究[11]在过表达 URAT1、ABCG2 和 OAT1/3 的细胞模型中,评估了新型促尿酸排泄

药物多替诺雷与苯溴马隆、雷西纳德和丙磺舒对尿酸转运的抑制活性。研究表明，多替诺雷对尿酸重吸收转运体 URAT1 具有强效抑制作用(IC_{50}= 0.037 μmol/L)，而对尿酸分泌转运体(ABCG2、OAT1、OAT3)的抑制活性较低。然后研究了多替诺雷和苯溴马隆在卷尾猴中的降尿酸作用，结果显示口服多替诺雷(1、5、30 mg/kg)呈剂量依赖性降低血浆尿酸水平，并显著增加尿酸排泄。1 mg/kg 的多替诺雷与 30 mg/kg 的苯溴马隆降尿酸效应相当。最后，为评估多替诺雷对尿酸分泌通路的影响，研究在大鼠模型中采用探针底物法：以柳氮磺吡啶和阿德福韦分别作为肠道 ABCG2 和肾脏 OAT1 的功能性探针。实验证实，多替诺雷给药后并未显著升高柳氮磺吡啶或阿德福韦的血药暴露量，提示其在体内对肠道 ABCG2 和肾脏 OAT1 均无功能性抑制。该研究阐明，多替诺雷的核心作用机制在于高选择性抑制 URAT1 介导的尿酸重吸收，同时保留 ABCG2 和 OAT1/3 介导的尿酸分泌通路。这种独特的选择性使其在临床前模型中实现了强效且安全的降尿酸作用。

3 多替诺雷的临床研究

3.1 Ⅰ期临床试验 NCT02344875 研究采用开放标签设计，评估年龄与性别对单次口服多替诺雷 1 mg 的 PK/PD 及安全性的影响[12]。24 例健康受试者(老年男性、老年女性、年轻男性、年轻女性各 6 例)分 4 组给药，于 0 ~ 48 h 采集血浆进行 PK 分析、1 ~ 48 h 采集血清进行 PD 分析并分段收集尿液。结果显示，单次给药多替诺雷后，各组多替诺雷血浆浓度的变化趋势相似。老年与年轻组间主要 PK 参数无统计学差异；老年男女受试者的部分指标差异由体质量导致，校正后无显著性。比较 PD 参数时，老年男性尿酸清除率较年轻男性降低 15%，而血清尿酸最大降幅组间接近；年轻男女间尿酸排泄分数(FE)存在差异，但是两组血清尿酸浓度百分比变化相对接近。未报告临床相关不良事件(adverse event, AE)。因此，年龄和性别对多替诺雷的 PK、PD 及安全性均无临床影响，无需剂量调整。

3.2 Ⅱ期临床试验 在一项为期 8 周的多中心、随机、双盲、安慰剂对照平行设计、剂量渐增的早期Ⅱ期研究中(NCT02344862)[16]，纳入 80 名伴或不伴痛风的高尿酸血症患者，评估了多替诺雷的疗效和安全性，用以探索该新药的适宜剂量。患者随机分为 4 组，分别接受剂量为 1、2 和 4 mg 的多替诺雷或服用安慰剂。将从基线到最后一次访视时血清尿酸水平的百分比变化作为主要终点。次要终点是在最后一次访视时达到血清尿酸水平≤6.0 mg/dL 的患者百分比。多替诺雷 1、2、4 mg 组和安慰剂组从基线到最后一次访视的血清尿酸水平平均百分比变化分别为 37.03%、50.91%、64.37% 和 0.85%。各组在最后一次访视时达到血清尿酸水平≤6.0 mg/dL 的患者百分比分别为 75.0%、89.5%、95.2% 和 0%。AE 的发生率在各组间相当。

在一项为期 12 周的多中心、随机、双盲、安慰剂对照平行设计、剂量渐增的后期Ⅱ期研究中(NCT02416167)[17]，纳入 200 名伴或不伴痛风的高尿酸血症患者，探索了多替诺雷在伴或不伴痛风的高尿酸血症患者(包括老年患者和肾功能不全患者)中降血清尿酸效果的剂量依赖性、最佳剂量和安全性。患者被随机分配到 5 组：多替诺雷剂量分别为 0.5、1、2 和 4 mg 的试验组及安慰剂组。将从基线到最后一次访视时血清尿酸水平的百分比变化作为主要终点。次要终点是在最后一次访视时达到血清尿酸水平≤6.0 mg/dL 的患者百分比。结果显示：多替诺雷 0.5、1、2 和 4 mg 组以及安慰剂组从基线到最后一次访视的血清尿酸水平平均百分比变化分别为 21.81%、33.77%、42.66%、61.09% 和−2.83%。各组在最后一次访视时达到血清尿酸水平≤6.0 mg/dL 的患者百分比分别为 23.1%、65.9%、74.4%、100% 和 0%。在固定剂量的多替诺雷组(0.5、1、2 和 4 mg)以及安慰剂组中，分别观察到 24 名患者(60.0%)、21 名患者(50.0%)、20 名患者(51.3%)、13 名患者(32.5%)和 20 名患者(51.3%)发生 AE。各组的药物不良反应(ADR)发生率相当，且未随剂量递增而增加[17]。

3.3 Ⅲ期临床试验 一项开放标签、多中心、剂量递增的Ⅲ期研究，验证了多替诺雷在伴或不伴痛风的高尿酸血症患者中治疗 34 或 58 周后的疗效和安全性[18]。多替诺雷的剂量从 0.5 mg/d 开始，逐渐增加 2 mg/d。如果患者在第 14 周时血清尿酸水平未达到≤6 mg/dL，则剂量增加至 4 mg/d。主要终点是从基线到每次访视时血清尿酸水平的百分比变化。结果显示，在 2 mg 剂量下，第 34 周和第 58 周时的血清尿酸水平分别较基线降低了 46.73% 和 47.17%；在 4 mg 剂量下，相应值分别为 54.92% 和 57.35%。在第 34 周和第 58 周，使用 2 mg 剂量达到血清尿酸水平≤6.0 mg/dL 的患者比例分别为 89.11% 和 91.30%；使用 4 mg 剂量时，相应比率分别为 97.50% 和 100.00%。此外，结果表明 AE 和 ADR 的发生率分别为 65.2% 和 21.8%。2 ~ 4 mg 剂量的多替诺雷能充分降低伴

或不伴痛风的高尿酸血症患者的血清尿酸水平，其长期给药的疗效和安全性得到了验证。

在一项为期 14 周的多中心、随机、双盲、苯溴马隆对照平行设计、剂量渐增的Ⅲ期研究中，纳入 201 名日本伴或不伴痛风的高尿酸血症患者，比较了多替诺雷与苯溴马隆的疗效和安全性[27]。患者被随机分为两组，分别接受多替诺雷（最初 2 周为 0.5 mg，随后 4 周为 1 mg，第 6 周至第 14 周为 2 mg）或苯溴马隆（最初 2 周为 25 mg，第 2 周至第 14 周为 50 mg）。多替诺雷或苯溴马隆每天给药一次，持续 14 周。将从基线到最后一次访视时血清尿酸水平的百分比变化作为主要终点。结果显示，多替诺雷组和苯溴马隆组从基线到最后一次访视的血清尿酸水平平均百分比变化分别为 45.9% 和 43.8%，验证了多替诺雷 2 mg 与苯溴马隆 50 mg 相比具有非劣效的降血清尿酸效果。在该研究中，痛风性关节炎的发生率在多替诺雷组为 7.8%，在苯溴马隆组为 5.1%。AE 的发生率在多替诺雷组为 45.1%，在苯溴马隆组为 40.4%。两组间 AE 和 ADR 的发生率相当。多替诺雷组未观察到严重 AE；苯溴马隆组发生 1 例严重 AE（胃癌），但已排除与苯溴马隆的因果关系。

在一项为期 14 周的多中心、随机、双盲、活性药物对照平行设计、强制剂量递增的Ⅲ期研究中，共有 203 名伴或不伴痛风的高尿酸血症受试者入组接受研究，评估了多替诺雷与非布司他的疗效和安全性[28]。患者被随机分配为两组，多替诺雷组和非布司他组的给药剂量分别以 0.5 和 10 mg/d 开始，然后在 14 周内分别增至 2 和 40 mg/d。主要终点是从基线到最终访视时血清尿酸水平的百分比变化。结果显示从基线到最终访视，血清尿酸水平的百分比变化在多替诺雷组为 41.82%，在非布司他组为 44.00%。平均差异为 −2.17%（双侧 95% 置信区间−5.26% 至 0.92%）。该区间的下限高于非劣效界值（−10%），证明了多替诺雷相对于非布司他的非劣效性。两组的 AE 或 ADR 发生率没有显著差异，且大多数 AE 严重程度为轻度或中度。多替诺雷组的痛风性关节炎发生率略低于非布司他组，没有显著差异。见 Tab.1。

4　多替诺雷的安全性

在Ⅱ/Ⅲ期临床研究中，多替诺雷最常见的不良反应为痛风性关节炎（发生率 2.5%～7.8%），与血清尿酸快速下降导致尿酸盐结晶松动相关，且随剂量增加呈上升趋势，但未达统计学显著性[16-17,27]。肝功能方面，探索性Ⅱ期研究显示 AST/ALT 轻度升高发生率约 3.3%，无严重肝损伤报告，58 周长期研究证实肝肾功能无临床显著异常[16,18]；肾功能方面，轻中度肝肾功能不全者无需调整剂量，但严重肾功能不全（eGFR<30 mL/（min·1.73 m^2）患者需谨慎使用[21]；心血管方面，多项研究未报告严重心血管 AE[18,28]。机制研究进一步提示，多替诺雷通过促尿酸排泄，减少血管内尿酸沉积，抑制尿酸触发的炎症因子和活性氧释放，改善内皮功能及动脉僵硬化，对 CVD 可能具有潜在获益[15]；药物联用方面，与利尿剂（如氢氯噻嗪）联用时血尿酸控制优于苯溴马隆，且不增加肾脏负担[25]。总体而言，多替诺雷相对安全且耐受性良好，既往研究中出现的大部分 AE 为轻中度，且持续时间短，较少导致治疗终止。

5　多替诺雷与其他治疗痛风药物比较

目前用于治疗痛风和高尿酸血症、以降尿酸为目标的两类药物是：抑制尿酸过度产生的 XOI 和增加肾脏排泄尿酸的促尿酸排泄药。国外指南推荐对尿酸产生过多的患者使用 XOI，对尿酸排泄不足的患者使用促尿酸排泄药[5]。目前我国临床最常用的 3 种降尿酸药物分别是抑制尿酸合成的别嘌醇和非布司他，促尿酸排泄的苯溴马隆[29]。但别嘌醇、非布司他和苯溴马隆的临床安全性各有不同。别嘌醇通过抑制黄嘌呤氧化酶（XO）减少尿酸合成，其整体安全性良好，但需警惕罕见却严重的皮肤不良反应（severe cutaneous adverse reactions，SCAR）。研究证实别嘌醇的 SCAR 与 HLA-B*5801 等位基因有一定的相关性[30]，该基因在东亚人群（如中国汉族）中高表达[29]。2012 年美国风湿病学会（ACR）指南建议，对高危人群（包括东亚裔）用药前必须进行 HLA-B*5801 筛查，阳性者应避免使用别嘌醇[31]。非布司他是一种非嘌呤类 XOI，通过抑制黄嘌呤氧化酶活性减少尿酸生成[32]。其心血管安全性存在争议：CARES 研究（多中心、双盲、非劣效性试验）显示，在 6 190 例合并心血管疾病的痛风患者中，尽管非布司他相对于别嘌醇主要不良心血管事件发生率满足非劣效性（HR=1.03；95%CI 0.87~1.23），但是非布司他组全因死亡率（7.8% *vs.* 6.4%）与心血管死亡率（4.3% *vs.* 3.2%）均高于别嘌醇组[33]。苯溴马隆通过阻断肾近端小管尿酸重吸收促进排泄。2022 年随机对照试验研究证实[34]，在年轻、健康的肾尿酸排泄不足型痛风患者中，苯溴马隆 3 个月血清尿酸达标率显著优于非布司他，而总体安全性相近。然而，该药与暴发性肝炎等严重肝损伤相关[35]，其机制与代谢物诱导线粒体膜通透性改变相关[36]。多替诺雷作为新一代促尿酸排泄

Tab.1 Major clinical trials' results of Dotinurad in treatment of Hyperuricemia with/without gout

Clinical Trial	Phase	Sample Size	Population	Interventions	Outcomes
NCT02344875	Ⅰ	*n*=24	Healthy volunteers (stratified by age/sex)	Dotinurad 1 mg (single dose)	PK/PD: No clinically meaningful effects of age/sex. Safety: Well-tolerated.
NCT02344862	Ⅱ	*n*=80	Hyperuricemia with/without gout (aged 20-64 years)	Dotinurad (1, 2, 4 mg) *vs.* Placebo	Efficacy: Significant serum uric acid reduction. Safety: No serious adverse events (AEs) reported.
NCT02416167	Ⅱ	*n*=200	Hyperuricemia with/without gout	Dotinurad (0.5, 1, 2, 4 mg) *vs.* Placebo	Efficacy: Dose-dependent uric acid-lowering effect. Safety: Favorable safety profile with no dose-related increase in AEs.
NCT03006445	Ⅲ	*n*=330	Hyperuricemia with/without gout	Dotinurad (2 or 4 mg)	Efficacy: Sustained and sufficient long-term serum uric acid control. Safety: Long-term safety profile confirmed.
NCT03100318	Ⅲ	*n*=201	Hyperuricemia with/without gout	Dotinurad (2 mg) *vs.* Benzbromarone (50 mg)	Efficacy: Non-inferior to benzbromarone in uric acid lowering. Safety: Comparable safety profile.
NCT03372200	Ⅲ	*n*=203	Hyperuricemia with/without gout	Dotinurad (2 mg) *vs.* Febuxostat (40 mg)	Efficacy: Non-inferior to febuxostat in uric acid-lowering effect. Safety: No noteworthy safety concerns.

药，在保留强效 URAT1抑制活性的同时[11]，具有两大优势：在安全性方面，多替诺雷对线粒体呼吸链酶复合物Ⅰ/Ⅲ的抑制活性（IC_{50}=38 μmol/L）仅为苯溴马隆（IC_{50}=4.8 μmol/L）的 1/8[37]，显著降低药源性肝损伤风险；在选择性方面，对包括 ABCG2 和 OAT1/3 在内的尿酸分泌转运体影响较小。现有研究表明，与其他促尿酸排泄药物相比，多替诺雷在降低血浆尿酸水平方面具有高效性[11]。

6 小结

多替诺雷作为选择性尿酸重吸收抑制剂，通过选择性抑制肾近端小管顶膜的 URAT1 发挥治疗作用，促进尿酸排泄。该药具有低分布容积与高血浆蛋白结合率的药代动力学特性，可较长时间维持稳态血药浓度。其主要经葡萄糖醛酸结合/硫酸结合反应代谢，轻中度肝肾功能不全患者无需调整剂量。药代动力学参数无显著年龄/性别差异。临床证据证实多替诺雷可有效降低高尿酸血症合并痛风患者的血尿酸水平，安全性较好。本文综述其药理特性、临床前及临床研究数据，表明该药通过选择性抑制 URAT1，为当前临床问题提供新解决方案，为临床实践提供一定参考。

参考文献

[1] 中华医学会内分泌学分会. 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.

[2] Dalbeth N, Gosling AL, Gaffo A, et al. Gout [J]. Lancet, 2021, 397(10287): 1843-1855.

[3] Zhang M, Zhu X, Wu J, et al. prevalence of hyperuricemia among Chinese adults: findings from two nationally representative cross-sectional surveys in 2015-16 and 2018-19 [J]. Front Immunol, 2022, 12: 791983.

[4] 程伟刚, 李浩林, 杨娟娟, 等. 基于 TLR4/Myd88/NF-κB 信号通路探讨清热散浊饮治疗高尿酸血症合并痛风性关节炎的作用机制 [J]. 中国临床药理学与治疗学, 2025, 30(4): 456-463.

[5] Omura K, Miyata K, Kobashi S, et al. Ideal pharmacokinetic profile of dotinurad as a selective urate reabsorption inhibitor [J]. Drug Metab Pharmacokinet, 2020, 35(3): 313-320.

[6] Xue X, Yuan X, Han L, et al. Effect of clinical typing on serum urate targets of benzbromarone in Chinese gout

patients: a prospective cohort study [J]. Front Med (Lausanne), 2022, 8: 806710.

[7] Xu S, Liu X, Ming J, et al. A phase 3, multicenter, randomized, allopurinol-controlled study assessing the safety and efficacy of oral febuxostat in Chinese gout patients with hyperuricemia [J]. Int J Rheum Dis, 2015, 18(6): 669-678.

[8] Huang X, Du H, Gu J, et al. An allopurinol-controlled, multicenter, randomized, double-blind, parallel between-group, comparative study of febuxostat in Chinese patients with gout and hyperuricemia [J]. Int J Rheum Dis, 2014, 17(6): 679-686.

[9] 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): 1283-1294.

[10] Japanese Society of Gout and Nucleic Acid Metabolism. Guideline for the management of hyperuricemia and gout [M]. 3rd ed. Tokyo: Japanese Society of Gout and Nucleic Acid Metabolism, 2019.

[11] Taniguchi T, Ashizawa N, Matsumoto K, et al. Pharmacological evaluation of dotinurad, a selective urate reabsorption inhibitor [J]. J Pharmacol Exp Ther, 2019, 371(1): 162-170.

[12] Nakatani H, Fushimi M, Sasaki T, et al. Clinical pharmacological study of dotinurad administered to male and female elderly or young subjects [J]. Clin Exp Nephrol, 2020, 24(Suppl 1): 8-16.

[13] Hou Z, Ma A, Mao J, et al. Overview of the pharmacokinetics and pharmacodynamics of URAT1 inhibitors for the treatment of hyperuricemia and gout [J]. Expert Opin Drug Metab Toxicol, 2023, 19(12): 895-909.

[14] Yanai H, Adachi H, Hakoshima M, et al. A possible exquisite crosstalk of urate transporter 1 with other urate transporters for chronic kidney disease and cardiovascular disease induced by dotinurad [J]. Cardiol Res, 2023, 14(2): 158-160.

[15] Yanai H, Adachi H, Hakoshima M, et al. A possible therapeutic application of the selective inhibitor of urate transporter 1, dotinurad, for metabolic syndrome, chronic kidney disease, and cardiovascular disease [J]. Cells, 2024, 13(5): 450.

[16] Hosoya T, Sano T, Sasaki T, et al. Clinical efficacy and safety of dotinurad, a novel selective urate reabsorption inhibitor, in Japanese hyperuricemic patients with or without gout: an exploratory, randomized, multicenter, double-blind, placebo-controlled, parallel-group early phase 2 study [J]. Clin Exp Nephrol, 2020, 24(Suppl 1): 44-52.

[17] Hosoya T, Sano T, Sasaki T, et al. Clinical efficacy and safety of dotinurad, a novel selective urate reabsorption inhibitor, in Japanese hyperuricemic patients with or without gout: randomized, multicenter, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, confirmatory phase 2 study [J]. Clin Exp Nephrol, 2020, 24(Suppl 1): 53-61.

[18] Hosoya T, Fushimi M, Okui D, et al. Open-label study of long-term administration of dotinurad in Japanese hyperuricemic patients with or without gout [J]. Clin Exp Nephrol, 2020, 24(Suppl 1): 80-91.

[19] Furihata K, Nagasawa K, Hagino A, et al. A drug-drug interaction study of a novel, selective urate reabsorption inhibitor dotinurad and the non-steroidal anti-inflammatory drug oxaprozin in healthy adult males [J]. Clin Exp Nephrol, 2020, 24(Suppl 1): 36-43.

[20] Motoki K, Igarashi T, Omura K, et al. Pharmacokinetic/pharmacodynamic modeling and simulation of dotinurad, a novel uricosuric agent, in healthy volunteers [J]. Pharmacol Res Perspect, 2019, 7(6): e00533.

[21] Fukase H, Okui D, Sasaki T, et al. Effects of mild and moderate renal dysfunction on pharmacokinetics, pharmacodynamics, and safety of dotinurad: a novel selective urate reabsorption inhibitor [J]. Clin Exp Nephrol, 2020, 24(Suppl 1): 17-24.

[22] Kumagai Y, Sakaki M, Furihata K, et al. Dotinurad: a clinical pharmacokinetic study of a novel, selective urate reabsorption inhibitor in subjects with hepatic impairment [J]. Clin Exp Nephrol, 2020, 24(Suppl 1): 25-35.

[23] Omura K, Motoki K, Kobashi S, et al. Identification of human UDP-glucuronosyltransferase and sulfotransferase as responsible for the metabolism of dotinurad, a novel selective urate reabsorption inhibitor [J]. Drug Metab Dispos, 2021, 49(11): 1016-1024.

[24] Okui D, Sasaki T, Fushimi M, et al. The effect for hyperuricemia inpatient of uric acid overproduction type or in combination with topiroxostat on the pharmacokinetics, pharmacodynamics and safety of dotinurad, a selective urate reabsorption inhibitor [J]. Clin Exp Nephrol, 2020, 24(Suppl 1): 92-102.

[25] McAdams-DeMarco MA, Maynard JW, Baer AN, et al. A urate gene-by-diuretic interaction and gout risk in participants with hypertension: results from the ARIC study [J]. Ann Rheum Dis, 2013, 72(5): 701-706.

[26] Takahashi T, Beppu T, Hidaka Y, et al. Uric acid-lowering effect of dotinurad, a novel selective urate reabsorption inhibitor, in hypertensive patients with gout or asymptomatic hyperuricemia: a pooled analysis of individual participant data in phase II and III trials [J]. Clin Exp Hypertens, 2021, 43(8): 730-741.

[27] Hosoya T, Sano T, Sasaki T, et al. Dotinurad versus benzbromarone in Japanese hyperuricemic patient with or without gout: a randomized, double-blind, par-

allel-group, phase 3 study [J]. Clin Exp Nephrol, 2020, 24(Suppl 1): 62-70.
[28] Hosoya T, Furuno K, Kanda S. A non-inferiority study of the novel selective urate reabsorption inhibitor dotinurad versus febuxostat in hyperuricemic patients with or without gout [J]. Clin Exp Nephrol, 2020, 24(Suppl 1): 71-79.
[29] 朱楠, 侯杰, 李洁, 等. 降尿酸药物别嘌醇、非布司他和苯溴马隆的严重不良反应综述 [J]. 中国合理用药探索, 2021, 18(6): 6-9.
[30] 曾大勇, 王长连, 黄品芳, 等. 福建汉族人群服用别嘌醇引起严重皮肤不良反应与 HLA-B*5801 关联性 [J]. 中国医院药学杂志, 2015, 35(12): 1119-1121.
[31] Khanna D, Khanna PP, Fitzgerald JD, et al. 2012 American College of Rheumatology guidelines for management of gout. Part 2: therapy and antiinflammatory prophylaxis of acute gouty arthritis [J]. Arthritis Care Res, 2012, 64(10): 1447-1461.
[32] Schumacher HR, Becker MA, Wortmann RL, et al. Effects of febuxostat versus allopurinol and placebo in reducing serum urate in subjects with hyperuricemia and gout: a 28-week, phase III, randomized, double-blind, parallel-group trial [J]. Arthritis Rheum, 2008, 59(11): 1540-1548.
[33] White WB, Saag KG, Becker MA, et al. Cardiovascular safety of febuxostat or allopurinol in patients with gout [J]. N Engl J Med, 2018, 378(13): 1200-1210.
[34] Yan F, Xue X, Lu J, et al. Superiority of low-dose benzbromarone to low-dose febuxostat in a prospective, randomized comparative effectiveness trial in gout patients with renal uric acid underexcretion [J]. Arthritis Rheumatol, 2022, 74(12): 2015-2023.
[35] Zhang MY, Niu JQ, Wen XY, et al. Liver failure associated with benzbromarone: A case report and review of the literature [J]. World J Clin Cases, 2019, 7(13): 1717-1725.
[36] Sun P, Zhu JJ, Wang T, et al. Benzbromarone aggravates hepatic steatosis in obese individuals [J]. Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis, 2018, 1864(6): 2067-2077.
[37] Ishikawa T, Takahashi T, Taniguchi T, et al. Dotinurad: a novel selective urate reabsorption inhibitor for the treatment of hyperuricemia and gout [J]. Expert Opin Pharmacother, 2021, 22(11): 1397-1406.

Research progress on dotinurad in the treatment of hyperuricemia and gout

ZHENG Yuanyuan[1,2], BU Yulu[1,2], WU Huizhen[1,2]

[1] Graduate School, Hebei Medical University, Shijiazhuang 050017, Hebei, China; [2] Department of Pharmacy, Hebei General Hospital, Hebei Key Laboratory of Clinical Pharmacology, Shijiazhuang 050051, Hebei, China

ABSTRACT Hyperuricemia, a metabolic disorder syndrome caused by dysregulation of purine metabolism, exhibits a significantly rising prevalence rate in China and has become a major public health concern. Currently available urate-lowering drugs face limitations in safety profiles, necessitating novel therapeutic options. Dotinurad, as a new-generation selective inhibitor of uric acid reabsorption, exerts its therapeutic effect by precisely targeting the urate transporter 1 (URAT1) on the apical membrane of renal proximal tubules. Its molecular mechanism involves the selective inhibition of the URAT1-mediated uric acid Cl^-/organic anion exchange reabsorption pathway, thereby promoting uric acid excretion. This agent possesses pharmacokinetic characteristics including low volume of distribution and high plasma protein binding, ensuring long-lasting stable blood concentrations. It is primarily metabolized via glucuronidation/sulfation conjugation. Dosage adjustment is not required for patients with mild-to-moderate hepatic or renal impairment. Age and sex differences do not significantly affect its pharmacokinetics, and it carries a low risk of drug-drug interactions. This article reviews the fundamental profile, pharmacological research, clinical efficacy, and safety of dotinurad, aiming to provide expanded perspectives and alternatives for managing hyperuricemia with gout.

KEYWORDS dotinurad; SURI; URAT1; hyperuricemia; gout