

痛风的发病和缓解机制研究 公示内容

1. 项目名称：痛风的发病和缓解机制研究

2. 推荐单位：安徽省医学会临床流行病学和循环医学分会

3. 推荐意见：

痛风是一种急性、自限性、反复关节炎发作为特征的炎性疾病。高尿酸血症是痛风患病的基础。然而，多数高尿酸血症患者不会出现痛风发病，提示除了高尿酸血症及尿酸盐晶体形成，体内必然存在其他致病信号。急性痛风具有自限性，慢性痛风患者则迁延不愈，目前缺乏对慢性痛风发病机制的认识，因此不能有效防止慢性痛风反复发作。

本项目主要任务是探究痛风的发病和缓解的新机制，主要研究成果包括：1、创新性的提出并证实了“ATP 是痛风第二致病的信号”的痛风发病新机制，为 ATP 参与痛风发病提供了直接依据。2、首次提出并证实了“Treg 细胞参与的痛风的缓解机制”，验证了 IL-2 治疗慢性难治性痛风的有效性和安全性。

该项目的完成推广极大地丰富了对痛风的认识，为深入探讨痛风发病机制、探寻痛风防治新靶点和开发新的有效治疗药物提供了理论基础和技术支持。

4. 项目简介：

痛风是一种反复发作的炎性关节病，嘌呤代谢障碍引起的高尿酸血症是痛风发病的基础。然而，多数高尿酸血症患者不会出现痛风发病，提示除了高尿酸血症及尿酸盐晶体形成，体内必然存在其他致病信号。嘌呤能信号是一种古老的细胞信号机制，机体的炎症反应受细胞外核苷酸的调节，特别是作为信号分子的 ATP。目前缺乏 ATP 相关嘌呤能信号参与痛风发病的有力证据，不能明确抑制嘌呤能信号防治痛风的有效靶点和干预策略。

急性痛风具有自限性，慢性痛风患者则迁延不愈。尽管痛风治疗已经达到

生物制剂治疗的水平，IL-1 拮抗剂治疗痛风效果明显，但这种药物主要起抗炎作用，不能纠正慢性痛风缓解机制的缺陷，因此不能有效防止慢性痛风反复发作。聚焦上述瓶颈问题，本项目组从痛风发病和缓解两方面入手，深入探讨了嘌呤能信号在痛风发病中的机制、Treg 细胞在痛风缓解中的作用，取得了一系列创新性成果：

（1）通过构建“自发性大鼠痛风模型”及后续功能实验的验证，证实了 ATP 相关嘌呤能信号在痛风发病中作用及机制。

（2）通过对痛风动物模型及人群队列的 P2X7R 基因多态性分析，确定了 ATP 相关嘌呤能信号参与痛风发病的干预策略。

（3）通过分子对接的虚拟筛选方式，筛选出靶向 ATP 作用受体 P2X7 的变构抑制剂，并在动物模型中取得治疗痛风有效性的验证。

（4）通过分析急慢性痛风人群 Treg 细胞，证实了 Treg 细胞在急慢性痛风转换中起关键作用，慢性痛风缓解机制的缺陷主要与 Treg 细胞减少相关。

（5）通过慢性痛风队列研究，证实了靶向 Treg 细胞的 IL-2 治疗对慢性难治性痛风的有效性和安全性。

综上，本项目为 ATP 参与痛风发病提供了直接依据，确定了 P2X7R 是介导嘌呤能信号参与痛风发病的主要受体，验证了变构抑制 P2X7R 防治痛风的有效性和变构抑制剂的筛选策略。为 Treg 细胞参与慢性痛风发病提供了直接依据，证实了调控 Treg 细胞分化（IL-2）治疗慢性难治性痛风的有效方法。为深入探讨痛风发病及缓解机制、探寻痛风防治新靶点和开发新的有效治疗药物提供了理论基础和技术支持。

通过本项目的实施，共发表痛风相关科研文章 10 余篇，获得三项发明专利，培养毕业 10 余位硕、博士生研究生。项目研究成果多次参加了全国风湿病年会、全国临床流行病学年会的壁报交流和会议发言，取得过优秀壁报奖。在国际交流中，参加了 2019 年欧洲风湿病学大会（EULAR）和东亚风湿年会（EAGOR）会议交流。在 2019 第 20 届 EULAR 会议上，“ATP is the second key signal of gout

flare besides MSU”、“Effect of cholesterol and triglyceride on the frequency of gout attacks”、“P2X7R Promote the Attack of Acute Gouty Arthritis in Rats from Clinical to Pathology” 3 项痛风创新性成果被遴选为壁报交流，其中 “P2X7R Promote the Attack of Acute Gouty Arthritis in Rats from Clinical to Pathology” 还被遴选选为大会壁报巡讲。

项目负责人陶金辉利用担任全国医师协会痛风学组委员、安徽省医师协会痛风学组组长的身份，多次利用和创造各种学术讲座的机会，普及项目成果。陶金辉连续 3 年在全国风湿病学会风湿病分会年会上做了“痛风是能量的宣泄”、“慢性痛风的缓解机制缺陷”、“浅谈痛风的免疫异常”等讲座；连续多年举办“痛风及疑难炎症性关节病诊治新进展”国家级继教班，宣讲痛风最新研究成果；每年 4 月 20 日痛风日主办 420 大型义诊，普及痛风的最新防治理念。项目组在微信上注册了“安徽痛风论坛”公众号，努力打造一个交流痛风的专业学术平台，定期更新痛风学术进展，宣传痛风的发病机制和防治措施。

5. 代表性论文目录

序号	论文名称	刊名	年，卷(期)及页码	影响因子	全部作者	通讯作者	检索数据库	他引总次数	通讯作者单位是否含外单位
1	Single nucleotide polymorphisms Associated with P2X7R function Regulate the onset of gouty arthritis	PLoS One	2017 Aug 10;12(8).	3.7	陶金辉，程苗，唐江平，代小娟，李向培，	陶金辉	Web of science	31	否
2	Changes of Treg/Th17 Ratio in Spleen of Acute Gouty Arthritis Rat Induced by MSU Crystals	Inflammation	2018 Oct;41(5): 1955-1964	5.1	代小娟，陶金辉，方璇，夏媛，厉小梅，王怡平，李向培	李向培	Web of science	28	否

3	启动急性痛风发作炎症细胞因子的研究	医学理论与实践	2021,34(12):2002-2004	/	陆群群,张永,李琳	陶金辉	知网	5	否
4	三磷酸腺苷-嘌呤受体 P2X 配体门控离子通道 7 介导核苷酸结合寡聚化结构域样受体 3 炎症小体在痛风性关节炎中的机制研究进展	中华风湿病学杂志	2018,22(4):274-277	/	代晓娟,陶金辉,李向培	陶金辉	知网	8	否
5	腺嘌呤核苷三磷酸-嘌呤受体 P2X 配体门控离子通道 7-白细胞介素-1 β 通路参与痛风性关节炎发病的初步研究	中华风湿病学杂志	2015,19(5):302-305	/	张永,陶金辉,李向培	陶金辉	知网	16	否
6	P2X7R 基因 rs1621388 多态性与痛风易感性的关联研究	中华疾病控制杂志	2017,21(7):698-701,736	/	陶金辉,唐江平,程苗	陶金辉	知网	9	否
7	急、慢性痛风患者外周血 CD4 ⁺ T 细胞 Foxp3 mRNA 表达与调节性 T 细胞变化的关联	临床医学研究与实践	2020,5(18):11-13,22	/	李琳,程苗,李晓玲,陶金辉	陶金辉			否
8	调节性 T 细胞在急慢性痛风患者中的变化及意义	中华风湿病学杂志	2019,23(6):406-409.	/	陶金辉,程苗,刘勤	陶金辉	知网	6	否

6. 知识产权证明目录

序号	类别	国别	专利号	授权时间	知识产权具体名称	全部发明人	专利权人
1	发明专利	中国	ZL 2021 11127805.9	2023 年 06 月 16 日	一种小分子抑制剂在制备靶向 P2X7 受体中的用途	陶金辉;李晓玲	陶金辉
2	发明专利	中国	ZL 2019 10593330.9	2019 年 7 月 3 日	一种痛风模型的构建方法及临床应用	陶金辉,张宏亮,朱子文,唐玉洁,李心亚	安徽省立医院

3	发 明 专 利	中 国	ZL 2022 1 0196836.8	2024 年 5 月 14 日	PD-L1 中和抗体对 痛风炎症作用机理 的研究方法	陶金辉,张宏亮, 高洁	安徽省立 医院（中 国科学技 术大学附 属第一医 院）
---	------------	--------	------------------------	--------------------	----------------------------------	----------------	--

7. 完成人情况，包括姓名、排名、职称、行政职务、工作单位、对本项目的贡献

陶金辉，排名第 1，主任医师，变态反应科主任，博士后导师，中国科学技术大学附属第一医院（安徽省立医院）。对本项目的贡献：主持项目的申请、研发、实施。

李晓玲，排名第 2，主治医师，妇产科医师，临床医学博士，中国科学技术大学附属第一医院（安徽省立医院）。对本项目的贡献：负责申请书的撰写，临床资料的收集、治疗随访，实验开展，文章撰写。

万安，排名第 3，主治医师，国际医疗部医师，临床医学博士，中国科学技术大学附属第一医院（安徽省立医院）。对本项目的贡献：负责临床资料的收集、治疗随访，文章撰写。

代小娟，排名第 4，住院医师，风湿免疫科，中国科学技术大学附属第一医院（安徽省立医院）。对本项目的贡献：负责实验开展，文章撰写。

方璇，排名第 5，主管检验师，检验科，中国科学技术大学附属第一医院（安徽省立医院）。对本项目的贡献：负责实验开展。

8. 完成单位情况，包括单位名称、排名，对本项目的贡献

完成单位为中国科学技术大学附属第一医院（安徽省立医院），是项目知识产权和标准等所有权单位，是项目论文的第一完成单位，为本项目的申报、实施、完成提供平台支持、人员支持、宣传支持、政策支持等。