

---

# 降尿酸药物苯溴马隆在肥胖个体中具有独特肝毒性机制

作者：writer 来源：中国科学院上海药物研究所

本文原地址：<https://www.iikx.com/news/progress/809.html>

**本文仅供学习交流之用，版权归原作者所有，请勿用于商业用途！**

苯骈咪喃衍生物类药物苯溴马隆是目前临床仅有的几种降尿酸药物之一，应用于高尿酸血症及痛风的治疗。

苯溴马隆能够抑制肾小管对尿酸的再吸收，从而促进尿酸排泄，有效降低血中尿酸浓度作用。但由于苯溴马隆长期用药易导致患者肝毒性，近年来在欧美被限制使用。而苯溴马隆在中国、日本等高尿酸血症及痛风发病率较高的亚洲国家应用仍较为广泛。因此，苯溴马隆导致的肝毒性机制有必要进一步明确。已报道的苯溴马隆肝毒性机制是由于苯溴马隆通过CYP2C9肝药酶代谢为1'-或6'-OH代谢物进而诱导肝细胞线粒体损伤。中国科学院上海药物研究所研究人员研究发现，在肥胖糖尿病db/db小鼠，或高脂诱导肥胖小鼠长期给予苯溴马隆时，小鼠肝实质细胞脂质聚集显著增加，肝脏炎细胞浸润增多，血清转氨酶水平显著升高，提示苯溴马隆加剧了肥胖小鼠肝损伤。而正常对照小鼠同样给予苯溴马隆却并未表现出类似肝毒性表现。进一步研究显示，在肥胖导致的高血脂小鼠中，苯溴马隆能够促进肝脏细胞脂代谢基因表达，使得肝脏脂质大量聚集，加剧脂肪肝及脂肪性肝炎。体外细胞实验同样证实，在高浓度脂肪酸培养的HepG2肝细胞中加入苯溴马隆，脂质聚集显著增加，细胞凋亡率升高。

而在正常培养的肝细胞中，苯溴马隆的毒性仍然维持在较低水平。进一步调研临床资料发现，应用苯溴马隆治疗的高尿酸血症患者肝功能与其肥胖指数负相关，且苯溴马隆用药时间较长的肥胖患者更易发生肝损伤。鉴于高尿酸血症患者多由高嘌呤饮食导致，这些患者往往伴随肥胖。因此，除经由CYP2C9代谢导致的肝毒性外，加剧肥胖患者脂肪肝及脂肪性肝炎可能同样是苯溴马隆易导致肝损伤的重要原因。该研究为高尿酸血症患者的降尿酸药物治疗提供了新的注意事项，即在临床给肥胖或高脂血症患者应用苯溴马隆时应更加严格的监测患者肝功能，符合精准医疗及个体化用药这一治疗理念。

该研究工作由上海药物所王贺瑶课题组完成，论文共同第一作者为孙鹏及朱敬杰，通讯作者为王贺瑶。研究成果于3月8日在线发表在Biochim Biophys Acta-Molecular Basis of Disease上。

4月30日，上述论文获得国际学术论文评估机构F1000 Prime的推荐，认为在高尿酸血症发病率逐年增加的大背景下，该论文对发掘已有药物的潜能，促进降尿酸个体化用药具有重要意义。（来源：中国科学院上海药物研究所）

---

更多 科学进展 请访问 <https://www.iikx.com/news/progress/>

本文版权归原作者所有，请勿用于商业用途，[爱科学iikx.com](http://www.iikx.com)转发