



[DOI]10.3969/j.issn.1001-9057.2025.07.028

http://www.lcnkzz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2025.07.028

· 继续教育园地 ·

尿酸相关性疾病与肠道菌群相关性的研究进展

王敏惠 张莹

[摘要] 高尿酸血症(HUA)是由嘌呤代谢紊乱导致血尿酸超出正常范围的代谢异常综合征。肠道是尿酸排泄的重要途径,促进尿酸合成的酶在肠道中高表达。越来越多的研究表明,HUA患者与健康人群和痛风患者的肠道菌群均存在明显差异,肠道菌群与HUA和痛风密切相关。本文总结了肠道菌群与HUA和痛风的相关研究,深入剖析了肠道菌群与HUA发病机制的联系,提出了基于肠道菌群防治HUA及痛风的可能性。

[关键词] 高尿酸血症; 痛风; 肠道菌群; 益生菌; 益生元

[中图分类号] R589.7

[文献标识码] A

尿酸是嘌呤代谢的终产物,每天产生的尿酸大部分经肾排出,约1/3由肠道菌群参与代谢或经肠道尿酸转运蛋白介导肠道尿酸排出。高尿酸血症(HUA)是由尿酸生成过多和(或)排泄减少引起的代谢异常综合征。痛风是尿酸在关节局部形成尿酸钠晶体并沉积,引起局部炎症反应和组织破坏^[1]。随着HUA和痛风发病呈年轻化趋势发展,迫切需要高效、安全的防治措施。肠道中定植了大量的细菌,统称为肠道菌群。研究发现,HUA和痛风患者存在肠道菌群失衡^[2],因为高尿酸会使肠道屏障受损,并导致肠道菌群改变^[3]。而降低尿酸后肠道菌群会发生改变。益生菌可能具有降低尿酸的作用^[3]。因此,肠道菌群和尿酸相关性疾病之间可能存在紧密联系,肠道菌群有望成为HUA和痛风的防治靶点。本文对肠道菌群与HUA和痛风的相关研究进行了总结。

一、肠道菌群的改变与HUA及痛风的关系

已知肠道菌群参与嘌呤和尿酸代谢。如尿酸在肠道内可被肠道菌群(如大肠杆菌、假单胞菌等)快速代谢^[4]。乳酸杆菌可减少肠道对嘌呤的吸收,从而降低血清尿酸水平。近年来,多项研究发现HUA和痛风患者的肠道菌群发生显著改变^[5]。据报道,肠道失衡促进了痛风性肾病的尿酸氧化酶(Uox)敲除小鼠的嘌呤代谢紊乱和炎症反应^[5]。因此,肠道菌群可能影响尿酸的产生和排泄,从而参与HUA或痛风的发病机制。

二、肠道菌群改善HUA的可能机制

1. 肠道菌群促进嘌呤和尿酸的分解代谢:据报道,肠道菌群参与嘌呤的氧化代谢。如乳酸杆菌可降低肠道对嘌呤的吸收,还可促进短链脂肪酸的产生,抑制黄嘌呤脱氢酶活性,减少

尿酸合成^[6]。此外,肠道菌群可通过分泌活性酶参与嘌呤和尿酸的分解代谢。Wu等^[7]发现来自西北美食发酵浆水中的发酵乳酸杆菌JL-3分泌的尿酸酶可降解尿酸。研究表明,摄入特定的益生菌后嘌呤代谢途径发生改变,肠道内新定植的菌株以核糖或核苷酸为原料合成生物碱^[8]。

2. 肠道菌群的代谢产物和肠内转运蛋白增加尿酸的排泄:人体肠道微生物群落庞大,其稳态由复杂的微生物网络精细调控^[9]。肠道微生物的失衡会引起代谢产物(如短链脂肪酸、三甲胺、脂多糖和氨基酸)的变化^[10]。有研究表明,与健康对照组相比,痛风组患者粪便微生物表现为条件致病菌表达上调;代谢组学结果提示一些代谢物发生变化,可能与尿酸排泄、嘌呤代谢和炎症反应相关^[11]。此外,痛风性肾病模型中发现了氨基酸代谢紊乱,可能与痛风/HUA的风险增加有关^[12]。

已发现许多由人类肠道内定植的微生物分泌转运蛋白介导尿酸在肠道吸收或排泄,是介导肠道菌群代谢的重要步骤。其中三磷酸腺苷结合转运蛋白G2(ABCG2)是尿酸通过肠道的关键转运蛋白,尿酸与其上多个单核苷酸多态性显著相关^[13]。还有其他的转运蛋白也参与尿酸调控,如SLC2A9(GLUT9)、SLC17A1(NPT1)、SLC17A3(NPT4)、SLC17A4(NPT5)、SLC22A11(OAT4)、SLC22A12(URAT1)和SLC16A9(MCT9)^[14]。

三、慢性炎症机制

炎症反应在HUA的发病机制中发挥着关键作用,同时也是塑造和维持肠道菌群稳态的重要因素^[15]。有研究发现在痛风小鼠模型中代谢组的一些变化与炎症有关。如醋酸盐是一种微生物来源的代谢物,通过与G蛋白偶联受体43结合,对炎症小体的组装和IL-1 β 的产生是必要的^[16]。此外,核苷酸结合寡聚化结构域样受体蛋白3(NLRP3)敲除小鼠在肠道微生物群中表现出数量和组成的改变^[17]。炎症介质释放的增加和免疫细胞的转运对肠道上皮完整性和肠道菌群稳态有不良影响^[18]。研究表明,肠道细菌和免疫细胞动力学之间存在一致的关联。在痛风动物模型中,促进了脂多糖的产生,革兰氏阴性菌(尤其是变形杆菌)与肠上皮通透性和HUA均相关^[19]。

基金项目:海南省自然科学基金资助项目(822QN455、825QN540);
海南省卫生健康科技创新联合项目(WSJK2024QN025)

作者单位:570110 海口,海南省人民医院 海南医科大学附属海南医院肾内科

通讯作者:张莹:E-mail:piaomiaowuhen@163.com

四、基于肠道菌群防治尿酸相关性疾病

1. 益生菌:益生菌是一种由细菌、酵母或真菌组成、对宿主健康有益的活微生物群,其中乳酸杆菌、双歧杆菌、肠球菌和链球菌是报道最多的属^[20]。益生菌在许多代谢性疾病防治方面取得了快速进展,但益生菌治疗 HUA 方面仍处于起步阶段。乳酸杆菌是改善 HUA 的主要益生菌类别,如短乳杆菌 DM9218 具有降解肠中肌苷的作用,其调节了肠道内环境稳态使肠道屏障功能增强,降低高果糖诱导的 HUA 模型中血清尿酸水平和黄嘌呤氧化酶活性^[21]。因此,富含益生菌的饮食可维持 HUA 引起的肠道菌群稳态,降低血清尿酸、脂多糖水平和黄嘌呤氧化酶活性。

2. 益生元:益生元是一种不被肠道消化的成分,可刺激肠道中部分益生菌的增长和(或)活性而有利于宿主健康。如在 HUA 小鼠模型中补充金枪鱼寡肽来恢复肠道菌群失调^[22]。此外,绿原酸可增加产短链脂肪酸细菌的相对丰度逆转肠道的嘌呤代谢以降低血清尿酸^[23]。同样,有些植物化学物质在防治 HUA 方面发挥着与益生元类似的作用。如姜黄素治疗可增加产生短链脂肪酸细菌的相对丰度,减弱代谢性内毒素血症,从而保护肾功能^[24]。菊粉可有效缓解 HUA、改善炎症反应、修复肠上皮屏障、调节肠道菌群^[25]。

3. 后生元:指非活菌的产物或益生菌微生物的代谢产物,如维生素、短链脂肪酸、细胞表面蛋白和酶,这些都能对肠道微生物群和宿主产生有益作用。如短链脂肪酸治疗可通过保护肾组织免受炎症和氧化应激的影响及增加自噬、减少细胞凋亡和改善线粒体生物发生来减轻缺血-再灌注引起的肾损伤^[26]。活的或经巴氏杀菌处理的嗜黏单胞菌均可通过调节尿酸代谢和炎症来有效减弱 HUA^[27]。

4. 粪菌移植:粪菌移植是一种通过消化道将健康宿主粪便菌群移植到患者体内、恢复肠道微生物多样性的治疗方法^[28]。洗涤菌群移植可降低痛风患者血清尿酸水平,与减少急性痛风发作频率和持续时间有关,并有助于改善其受损的肠道屏障功能^[29]。金枪鱼肉寡肽(TMOP)和刺参寡肽(AJOP)的抗高尿酸作用可通过移植 TMOP/AJOP 处理的小鼠粪便菌群来传播^[22]。

五、总结与展望

本文综述了肠道菌群与 HUA 和痛风的相关研究进展;肠道菌群参与 HUA 的发病机制可能是通过调节嘌呤和尿酸分解代谢、促进肠道尿酸排泄、修复肠道屏障功能来降低血清尿酸,从而缓解慢性炎症;基于肠道菌群可能是防治 HUA 和痛风的安全、有效和不良反应小的方法。未来的研究方向包括明确降低尿酸的具体菌株、阐明转运体与肠道菌群相互作用的具体调控途径、明确益生元介导降尿酸和抗炎的机制。同时需要更多的临床试验来阐明 HUA 患者肠道菌群的作用机制及基于肠道菌群治疗尿酸相关性疾病的有效性和安全性,以便在未来为 HUA 和痛风提供更有效的防治策略。

参 考 文 献

[1] 林淑芃.《中国高尿酸血症与痛风诊疗指南(2019)》解读[J]. 临床内科杂志,2020,37(6):460-462.
[2] Yin H, Liu N, Chen J. The Role of the Intestine in the Development of

Hyperuricemia[J]. Front Immunol, 2022, 13:845684.
[3] Lv Q, Xu D, Zhang X, et al. Association of Hyperuricemia With Immune Disorders and Intestinal Barrier Dysfunction[J]. Front Physiol, 2020, 11:524236.
[4] Kasahara K, Kerby RL, Zhang Q, et al. Gut bacterial metabolism contributes to host global purine homeostasis[J]. Cell Host Microbe, 2023, 31(6):1038-1053, e1010.
[5] Song S, Lou Y, Mao Y, et al. Alteration of Gut Microbiome and Correlated Amino Acid Metabolism Contribute to Hyperuricemia and Th17-Driven Inflammation in Uox-KO Mice[J]. Front Immunol, 2022, 13:804306.
[6] Ni C, Li X, Wang L, et al. Lactic acid bacteria strains relieve hyperuricemia by suppressing xanthine oxidase activity via a short-chain fatty acid-dependent mechanism[J]. Food Funct, 2021, 12(15):7054-7067.
[7] Wu Y, Ye Z, Feng P, et al. Limosilactobacillus fermentum JL-3 isolated from "Jiangshui" ameliorates hyperuricemia by degrading uric acid[J]. Gut Microbes, 2021, 13(1):1-18.
[8] Steinert RE, Lee YK, Sybesma W. Vitamins for the Gut Microbiome[J]. Trends Mol Med, 2020, 26(2):137-140.
[9] 曹攀, 陈倩, 石春霞, 等. 肠道微生物群参与肝硬化和肝衰竭发病机制的研究进展[J]. 临床内科杂志, 2025, 42(5):435-437.
[10] Gasaly N, de Vos P, Hermoso MA. Impact of Bacterial Metabolites on Gut Barrier Function and Host Immunity: A Focus on Bacterial Metabolism and Its Relevance for Intestinal Inflammation[J]. Front Immunol, 2021, 12:658354.
[11] Shao T, Shao L, Li H, et al. Combined Signature of the Fecal Microbiome and Metabolome in Patients with Gout[J]. Front Microbiol, 2017, 8:268.
[12] Wang J, Chen Y, Zhong H, et al. The gut microbiota as a target to control hyperuricemia pathogenesis: Potential mechanisms and therapeutic strategies[J]. Crit Rev Food Sci Nutr, 2022, 62(14):3979-3989.
[13] Bhatnagar V, Richard EL, Wu W, et al. Analysis of ABCG2 and other urate transporters in uric acid homeostasis in chronic kidney disease: potential role of remote sensing and signaling[J]. Clin Kidney J, 2016, 9(3):444-453.
[14] Xu X, Li C, Zhou P, et al. Uric acid transporters hiding in the intestine[J]. Pharm Biol, 2016, 54(12):3151-3155.
[15] Fang XY, Qi LW, Chen HF, et al. The Interaction Between Dietary Fructose and Gut Microbiota in Hyperuricemia and Gout[J]. Front Nutr, 2022, 9:890730.
[16] Vieira AT, Macia L, Galvão I, et al. A Role for Gut Microbiota and the Metabolite-Sensing Receptor GPR43 in a Murine Model of Gout[J]. Arthritis Rheumatol, 2015, 67(6):1646-1656.
[17] Pahwa R, Balderas M, Jialal I, et al. Gut Microbiome and Inflammation: A Study of Diabetic Inflammation-Knockout Mice[J]. J Diabetes Res, 2017, 2017:6519785.
[18] Luissint AC, Parkos CA, Nusrat A. Inflammation and the Intestinal Barrier: Leukocyte-Epithelial Cell Interactions, Cell Junction Remodeling, and Mucosal Repair[J]. Gastroenterology, 2016, 151(4):616-632.
[19] Schluter J, Peled JU, Taylor BP, et al. The gut microbiota is associated with immune cell dynamics in humans[J]. Nature, 2020, 588(7837):303-307.
[20] Zhao H, Lu Z, Lu Y. The potential of probiotics in the amelioration of hyperuricemia[J]. Food Funct, 2022, 13(5):2394-2414.
[21] Wang H, Mei L, Deng Y, et al. Lactobacillus brevis DM9218 ameliorates fructose-induced hyperuricemia through inosine degradation and manipulation of intestinal dysbiosis[J]. Nutrition, 2019, 62(6):63-73.
[22] Han J, Wang X, Tang S, et al. Protective effects of tuna meat oligopeptides(TMOP) supplementation on hyperuricemia and associated renal inflammation mediated by gut microbiota[J]. FASEB J, 2020, 34(4):5061-5076.
[23] Zhou X, Zhang B, Zhao X, et al. Chlorogenic acid supplementation ameliorates hyperuricemia, relieves renal inflammation, and modulates intestinal homeostasis[J]. Food Funct, 2021, 12(12):5637-5649.
[24] Xu X, Wang H, Guo D, et al. Curcumin modulates gut microbiota and improves renal function in rats with uric acid nephropathy[J]. Ren Fail, 2021, 43(1):1063-1075.
[25] Du Y, Kusama K, Hama K, et al. Protective Effects of Inulin on Stress-Recurrent Inflammatory Bowel Disease[J]. Int J Mol Sci, 2024, 25(5):2494.
[26] Andrade-Oliveira V, Amano MT, Correa-Costa M, et al. Gut Bacteria Products Prevent AKI Induced by Ischemia-Reperfusion[J]. J Am Soc Nephrol, 2015, 26(8):1877-1888.
[27] Zhang L, Liu J, Jin T, et al. Live and pasteurized Akkermansia muciniphila attenuate hyperuricemia in mice through modulating uric acid metabolism, inflammation, and gut microbiota[J]. Food Funct, 2022, 13(23):12412-12425.
[28] 邵亮, 郭智. 粪菌移植在治疗急性移植宿主病中的作用[J]. 临床内科杂志, 2023, 40(1):15-19.
[29] Xie WR, Yang XY, Deng ZH, et al. Effects of Washed Microbiota Transplantation on Serum Uric Acid Levels, Symptoms, and Intestinal Barrier Function in Patients with Acute and Recurrent Gout: A Pilot Study[J]. Dig Dis, 2022, 40(5):684-690.

(收稿日期:2023-12-16)

(本文编辑:余晓曼)