

· 综 述 ·

高尿酸血症肠道尿酸排泄减少相关机制及
中药干预研究进展

李 达 杨 莉 王大会 陈 军

原发性高尿酸血症 (hyperuricemia, HUA) 是我国常见的代谢性疾病, 目前将血尿酸 $>420 \mu\text{mol/L}$ 定义为 HUA。HUA 在导致痛风性关节炎、痛风石和尿酸性肾病等并发症的同时, 有越来越多的证据表明, HUA 还增加了高血压病、糖尿病、血脂异常、慢性肾脏病 (chronic kidney disease, CKD) 和心血管疾病 (cardiovascular disease, CVD) 的患病风险^[1]。尿酸是嘌呤代谢的最终产物, 约 2/3 的尿酸盐从肾脏排泄, 1/3 的尿酸盐从肠道等肾外途径排泄^[2]。有研究显示, 肾外排泄的减少是 HUA 形成的重要原因^[3]。目前治疗 HUA 的药物主要集中在减少尿酸生成及促进尿酸的肾脏排泄, 对于尿酸肠道排泄减少的机制了解较少。故深入研究 HUA 肠道排泄减少的机制, 对治疗 HUA 有重要意义。笔者总结了尿酸肠道排泄的生理及病理生理机制研究进展, 并对中药促进尿酸肠道排泄进行综述。

1 肠道排泄尿酸概述

1.1 肠道微生物群 肠道的核心菌群主要为厚壁菌门及拟杆菌门^[4]。肠道微生物参与嘌呤的氧化代谢, Yamada N 等^[5-8]比较了不同 *Lactobacillus* 属菌株摄取和利用嘌呤的能力, 发现 gasseri PA-3 菌株利用大鼠肠道嘌呤的能力最强, 可利用肌苷 5'-单磷酸、肌苷、次黄嘌呤、5'-单磷酸鸟苷和鸟苷, 并将这些化合物分别转化为三磷酸腺苷及三磷酸鸟苷, 为细菌繁殖提供能量。体外结肠模拟实验发现, gasseri PA-3 菌株干预后, 嘌呤代谢降低, 表明该菌株可能通过干扰嘌呤代谢途径从而降低血尿酸水平^[9]。*Clostridiaceae* 科的多种细菌有代谢嘌呤的能力, 可通过甘氨酸—丝氨酸—丙酮酸途径及甘氨酸还原酶途径将嘌呤代谢为乙酸盐^[10]。肠道微生物群参与尿酸分解, 例如 *Lactobacillus* 及 *Pseudomonas* 通过分泌

尿酸酶等代谢酶最终将尿酸代谢为尿素^[11]。因此肠道微生物群可通过促进嘌呤和尿酸的分解代谢减少尿酸在肠道的吸收。

1.2 肠道短链脂肪酸 肠道微生物群可产生一些影响宿主代谢的短链脂肪酸 (short chain fatty acid, SCFA), 例如 *Bifidobacterium* 属可产生乙酸盐^[12], *Faecalibacterium prausnitzii* 可产生丁酸盐^[13], SCFA 在局部为肠道提供能量, 部分结肠产生的 SCFA 进入循环, 影响外周组织的代谢, 其中乙酸盐是进入循环中的主要 SCFA^[14]。Michael OS 等^[15]发现, 将小鼠暴露于 1 mg/kg 尼古丁, 发现尼古丁暴露组小鼠表现出体重下降、胰岛素抵抗、血尿酸及心肾组织甘油三酯升高, 而尼古丁 + 乙酸盐组小鼠的血尿酸水平降低, 从而预防心脏代谢性疾病。Oyabambi AO 等^[16]发现, 果糖摄入组小鼠和对照组比较, 血浆和肝脏黄嘌呤氧化酶 (xanthine oxidase, XO) 的活性增加, 血尿酸水平升高, 同时发现给予乙酸钠可显著减少果糖摄入小鼠的血尿酸产生。Dangana EO 等^[17]推测乙酸钠的降尿酸作用可能与抑制 XO 活性有关。

1.3 肠道尿酸转运蛋白 尿酸盐转运蛋白除在肾脏表达外, 在肠道亦有表达。腺苷三磷酸结合盒转运蛋白 G2 (ATP-binding cassette subfamily G2, ABCG2) 是一种高容量尿酸盐转运蛋白, 其在肠道上皮尿酸盐排泄中具有重要作用^[18]。Morimoto C 等^[19]发现在含氧酸盐处理后的大鼠和对照组比较, 随着血尿酸浓度的增加, 大鼠回肠组织中 ABCG2 的表达会上调。Fujit K 等^[20]使用电化学方法实时测量大鼠肠腔中尿酸的排泄率, 发现在 5/6 肾切除的大鼠肠道中观察到尿酸的排泄率增加, 与基底膜分泌有关的尿酸转运蛋白有机阴离子转运蛋白 3 (organic anion transporter 3, OAT3) 的 mRNA 表达上调, 表明 ABCG2 增加了尿酸的排泄。Bhatnagar V 等^[21]进一步研究了欧洲 CKD 人群血尿酸水平与 ABCG2 的相关性, 发现这些人群的血尿酸与 ABCG2 转运蛋白高度关联, 肠道表达的 ABCG2 在肾功能减退人群中存在远处代偿作用。上述的 ABCG2 转运蛋白表达在肠道

作者单位: 温州医科大学附属萧山医院内分泌科 (浙江 311200)

通讯作者: 陈 军, Tel: 0571-83807971, E-mail: xiaolanwink@

sina.com

DOI: 10.7661/j.cjm.20221104.327

上皮细胞的顶端膜,有研究发现 SLC2A9 基因编码的葡萄糖转运蛋白 9 (glucose transporter 9, GLUT9) 在肠道上皮细胞主要定位于基底外侧, GLUT9 缺乏的小鼠和野生小鼠比较,前者粪便中的 14C-尿酸减少,而野生小鼠肠绒毛上皮摄取的 14C-尿酸含量显著高于前者,差异有统计学意义,故认为 GLUT9 在基底膜侧调节肠上皮的尿酸清除^[22]。

2 肠道尿酸排泄减少在 HUA 发病的具体机制

2.1 肠道菌群失调 Guo Z 等^[23]对比了中国痛风患者与健康成人的肠道微生物特征,发现痛风患者的肠道微生物中富含 *Bacteroides caccae* 和 *Bacteroides xylanisolvens*, 而 *Faecalibacterium prausnitzii* 和 *Bifidobacterium pseudocatenulatum* 耗尽,进一步探究了微生物影响尿酸水平的可能机制,发现痛风患者的丁酸盐合成减少,且痛风患者肠道菌群富含黄嘌呤脱氢酶,缺乏将尿酸转化为尿素的尿囊素酶。Shao T 等^[24]亦发现 *Bacteroides* 在痛风患者中富集,并发现痛风患者粪便代谢物和健康成人存在差异,苯丙氨酸在痛风组粪便中耗尽。Lv Q 等^[25]研究发现, HUA 小鼠肠道的保护性菌群 *Lactobacillus* 及生产丁酸盐的 *Clostridium* 减少,而肠道炎症相关细菌例如 *Alistipes*、*Parabacteroides* 显著增加, *Bacteroides* 数量亦显著增加。Chu Y 等^[26]通过基因组分析探究了肠道微生物群与痛风患者的关联性,发现 *Prevotella*、*Fusobacterium*、*Bacteroides* 在痛风患者中的相对丰度增加,在功能上,痛风患者在尿酸盐降解和 SCFA 产生的基因丰度较低。

2.2 肠道屏障受损 既往有研究发现,炎症细胞因子水平的增加对肠道上皮细胞的完整性有负面影响^[27]。Lv Q 等^[25]进一步探究了肠道微生物影响肠上皮功能的机制,发现炎症相关的微生物使 Toll 样受体通路和炎症相关的肿瘤坏死因子 (tumor necrosis factor, TNF) 和核因子 κ B (nuclear factor κ B, NF- κ B) 信号通路显著增强, TLR2/4/5 基因的上调及 IL-1 β 和 TNF- α 因子的释放使肠道屏障受损。肠道菌群失调促进了肠道通透性增加,使脂多糖等细菌产物易位进入循环^[28],脂多糖水平的异常升高常伴随 XO 活性的增加^[29],故肠道屏障受损及细菌产物的易位是 HUA 发生发展的原因之一。

2.3 肠道尿酸转运蛋白功能障碍 Nakayama A 等^[30]研究发现, ABCG2 变异的次要等位基因数量越多,其功能障碍所致的血尿酸水平就越高。Matsuo H 等^[31]发现 ABCG2 常见功能障碍变体 Q126X (rs72552713)、Q141K (rs2231142) 会减少尿酸

的肠道排泄,促使 HUA 发生。近来有荟萃分析发现,携带 rs2231142 和 rs72552713 的 1~2 个次要等位基因型的痛风几率分别比非次要等位基因型高约 2.1~4.5 和 2.5~3.9 倍。两种 rs2231142 风险基因型的血清尿酸也较高,约为 11~18 μ mol/L^[32]。Hoque KM 等^[33]单独评估了 ABCG2 常见半功能变体 Q141K (rs2231142) 对尿酸处理的影响,发现在给予标准化嘌呤负荷后,和健康志愿者比较, Q141K 个体出现更高的血尿酸水平,两者尿中尿酸排泄分数无差异,但 Q141K 个体失去了尿酸盐排泄的肠道贡献。研究人员进一步通过生成直系同源 Q140K ABCG2 变体的小鼠模型来探索机制,发现雄性小鼠的肾脏尿酸盐排泄和 ABCG2 丰度无显著改变。相比之下,这些小鼠在肠道中的 ABCG2 丰度和功能方面表现出严重缺陷。Zhang L 等^[34]探究了 HUA 的危险因素对 rs2231142 的潜在影响,1 项纳入 39 853 例参与者的大型流行病学研究显示, rs2231142 与痛风患病率之间的关联在男性中 (OR=2.03) 明显高于女性 (OR=1.37),且 rs2231142 与女性的关联仅在绝经后的女性有统计学意义。rs2231142 与血清尿酸水平之间的关联在年龄、肥胖状态、糖尿病、高血压病或饮酒状态之间无显著差异。

3 中药促肠道尿酸排泄的作用及机制

3.1 中药单药降尿酸作用及机制 有研究表明,药用真菌桑黄的乙醇提取物能显著降低高尿酸模型小鼠的血尿酸水平,进一步观察了模型组和干预组的肠道菌群变化,发现 *Bacteroidetes* 为模型小鼠肠道菌群的优势成分,桑黄乙醇提取物能提高肠道 *Lactobacillus* 比例,推测其降尿酸作用部分可能通过调节 *Lactobacillus* 丰度来实现^[35]。朱发伟等^[36]发现,桑叶可使大鼠肠道 *Prevotella* 比例明显减低, *Lactobacillus* 比例增加,且显著降低模型大鼠血清脂多糖水平,推测桑叶降尿酸作用与调节肠道菌群结构、降低内毒素水平有关。上述研究探究了中药的降尿酸作用与其对肠道菌群影响的相关性,近来有研究使用 16s rRNA 测序发现,将大黄酸处理的小鼠粪便微生物群移植到结肠炎模型受体后,发现粪便微生物群移植导致小鼠结肠炎模型中的尿酸降低,表明大黄酸可以改变肠道微生物群组成并导致 *Lactobacillus* 丰度增加,尿酸水平降低^[37]。Wang LM 等^[38]通过代谢组学研究了荷叶碱降尿酸作用的潜在机制,发现与空白对照组比较, HUA 模型组的尿酸水平和肠道微生物的嘌呤代谢最终产物显著升高。荷叶碱干预后的尿酸水平明显降低,肠道菌群得以恢复,其肠道微

生物的嘌呤代谢显著降低, 肠道尿酸产生减少, 故荷叶碱的降尿酸作用可能部分由肠道微生物嘌呤代谢减少所介导。Chen M 等^[39]研究了中药单体岩白菜素降尿酸的作用及潜在机制, 岩白菜素 80 mg/kg 组和别嘌醇组小鼠的血尿酸水平无显著差异, 与 HUA 小鼠比较, 岩白菜素可使小鼠结肠中 ABCG2 mRNA 及蛋白水平呈剂量依赖性增加, 从而使肠道尿酸排泄显著上升, 体外实验发现, 岩白菜素通过激活过氧化物酶体增殖物激活受体 γ (peroxisome proliferator-activated receptor γ , PPAR γ) 来调节 ABCG2 的表达。施婉等^[40]发现虎杖桂枝药对可显著降低 HUA 大鼠的血尿酸水平, 其降尿酸机制部分与增加小肠 ABCG2 表达有关。菊苣可降低 HUA 大鼠血尿酸水平, 增加粪便尿酸排泄量^[41], 王雨等^[42]发现菊苣提取物可上调 HUA 大鼠肠道 ABCG2 mRNA 及蛋白表达, 改善肠道菌群结构, 增加 *Bifidobacterium* 的丰度, 减少血清脂多糖水平, 体内实验发现, 菊苣提取物可显著降低肠道组织脂质过氧化物丙二醛的水平, 增加肠道超氧化物歧化酶水平, 减少 IL-6、TNF- α 的表达, 从而改善氧化应激介导的肠道组织炎性损伤, 促进尿酸肠道排泄^[43]。

3.2 中药复方降尿酸作用及机制 张志明等^[44]探究了四妙散对 HUA 小鼠的作用及机制, 发现四妙散组血尿酸水平与别嘌醇组无显著差异, 四妙散能增加小鼠回肠组织 ABCG2 蛋白表达。祛浊通痹方是治疗 HUA、痛风的经验方, 由土茯苓、川草薢、玉米须、薏苡仁、片姜黄、桑寄生、延胡索、石韦、车前子组成, 具有健脾补肾, 活血泄浊之功效, 对降低血尿酸水平, 预防痛风复发有明确的临床作用^[45]。刘秋萍等^[46]用高脂饲料加酵母膏加尿酸酶抑制剂诱导高尿酸大鼠模型, 发现模型组 *Lactobacillus*、*Clostridium* 等菌属丰度下调, 经祛浊通痹方治疗后, 发现中剂量及高剂量组大鼠血尿酸显著下降, 肠道菌群中 *Collinsella*、*Bifidobacterium* 丰度上调, 而 *Gemella*、*Anaerostipes*、*Desulfovibrio* 丰度降低。Wen X 等^[47]进一步研究了祛浊通痹方在痛风小鼠中的作用及机制, 发现其还能增加乙酸盐、丙酸盐及丁酸盐 3 种主要 SCFA 水平, 并能通过增加紧密连接相关蛋白的表达、降低核苷酸结合寡聚化结构域样受体蛋白 3 (NOD-like receptor family pyrin domain containing 3, NLRP3)、IL-1 β 、TNF- α mRNA 水平来增强肠道屏障功能, 此外祛浊通痹方还能增加 ABCG2 的表达水平从而促进尿酸的肠道排泄。

4 小结与展望

肠道微生物群及其代谢物通过促进嘌呤和尿酸的分解代谢、维持肠道屏障功能来减少血尿酸水平。肠道所表达的尿酸转运蛋白促进了尿酸在粪便中的排泄。目前对肠道排泄尿酸的研究虽有一定的进展, 但肠道微生物及其代谢产物、肠道屏障之间相互影响, 且肠道尿酸转运蛋白的病理生理机制尚未明确, 需要进一步探讨肠道尿酸排泄的复杂、系统机制。

临床上降尿酸药物的机制目前集中在减少尿酸生成及促进肾脏尿酸排泄, 尚无针对肠道排泄尿酸的药物。中药单药及组方可能通过调节肠道菌群、增加 SCFA 水平、减轻肠道炎症损伤、上调肠道转运蛋白表达等多环节促进肠道排泄尿酸, 但目前研究偏少, 且集中在动物实验及体外实验, 缺乏临床试验的证实, 未来需要大样本的临床研究进一步明确其应用于 HUA 的疗效。肠道排泄尿酸的深入研究也将为中医药防治 HUA 的作用机制提供新的靶点。

利益冲突: 无。

参 考 文 献

- [1] Francis-Sedlak M, LaMoreaux B, Padnick-Silver L, et al. Characteristics, comorbidities, and potential consequences of uncontrolled gout: an insurance-claims database study[J]. *Rheumatol Ther*, 2021, 8 (1): 183-197.
- [2] So A, Thorens B. Uric acid transport and disease[J]. *J Clin Invest*, 2010, 120 (6): 1791-1799.
- [3] Ichida K, Matsuo H, Takada T, et al. Decreased extra-renal urate excretion is a common cause of hyperuricemia[J]. *Nat Commun*, 2012, 3: 764.
- [4] Eckburg PB, Bik EM, Bernstein CN, et al. Diversity of the human intestinal microbial flora[J]. *Science*, 2005, 308 (5728): 1635-1638.
- [5] Kano H, Yamada N, Saito C, et al. *Lactobacillus gasseri* PA-3, but not *L. gasseri* OLL2996, reduces the absorption of purine nucleosides in rats[J]. *Nucleosides Nucleotides Nucl Acids*, 2018, 37 (6): 353-360.
- [6] Yamada N, Iwamoto C, Kano H, et al. Evaluation of purine utilization by *Lactobacillus gasseri* strains with potential to decrease the absorption of food-derived purines in the human intestine[J]. *Nucleosides Nucleotides Nucl Acids*, 2016, 35 (10-12): 670-676.

- [7] Yamada N, Saito C, Murayama-Chiba Y, et al. *Lactobacillus gasseri* PA-3 utilizes the purines GMP and guanosine and decreases their absorption in rats[J]. *Nucleosides Nucleotides Nucl Acids*, 2018, 37 (5): 307–315.
- [8] Yamada N, Saito-Iwamoto C, Nakamura M, et al. *Lactobacillus gasseri* PA-3 uses the purines IMP, inosine and hypoxanthine and reduces their absorption in rats[J]. *Microorganisms*, 2017, 5 (1): 10.
- [9] Xiang S, Fu J, Ye K, et al. Effect of *Lactobacillus gasseri* PA3 on gut microbiota in an *in vitro* colonic simulation[J]. *Food Sci Nutr*, 2019, 7 (12): 3883–3891.
- [10] Hartwich K, Poehlein A, Daniel R. The purine-utilizing bacterium *Clostridium acidurici* 9a: a genome-guided metabolic reconsideration[J]. *PLoS One*, 2012, 7 (12): e51662.
- [11] 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, 64 (14): 3979 – 3989.
- [12] Musilova S, Modrackova N, Hermanova P, et al. Assessment of the synbiotic properties of human milk oligosaccharides and *Bifidobacterium longum* subsp. *infantis* *in vitro* and in humanised mice[J]. *Benef Microbes*, 2017, 8 (2): 281–289.
- [13] Blatchford P, Stoklosinski H, Eady S, et al. Consumption of kiwifruit capsules increases *Faecalibacterium prausnitzii* abundance in functionally constipated individuals: a randomised controlled human trial[J]. *J Nutr Sci*, 2017, 6: e52.
- [14] Boets E, Gomand SV, Deroover L, et al. Systemic availability and metabolism of colonic-derived short-chain fatty acids in healthy subjects: a stable isotope study[J]. *J Physiol*, 2017, 595 (2): 541–555.
- [15] Michael OS, Dibia CL, Soetan OA, et al. Sodium acetate prevents nicotine-induced cardiorenal dysmetabolism through uric acid/creatinine kinase-dependent pathway[J]. *Life Sci*, 2020, 257: 118127.
- [16] Oyabambi AO, Olaniyi KS, Soladoye AO, et al. Suppression of uric acid and lactate production by sodium acetate ameliorates hepatic triglyceride accumulation in fructose-insulin resistant pregnant rats[J]. *Environ Toxicol Pharmacol*, 2020, 80: 103452.
- [17] Dangana EO, Omolekulo TE, Areola ED, et al. Sodium acetate protects against nicotine-induced excess hepatic lipid in male rats by suppressing xanthine oxidase activity[J]. *Chem Biol Interact*, 2020, 316: 108929.
- [18] Matsuo H, Takada T, Ichida K, et al. Common defects of ABCG2, a high-capacity urate exporter, cause gout: a function-based genetic analysis in a Japanese population[J]. *Sci Transl Med*, 2009, 1(5): 5ra11.
- [19] Morimoto C, Tamura Y, Asakawa S, et al. ABCG2 expression and uric acid metabolism of the intestine in hyperuricemia model rat[J]. *Nucleosides Nucleotides Nucl Acids*, 2020, 39 (5): 744–759.
- [20] Fujita K, Yamada H, Iijima M, et al. Electrochemical analysis of uric acid excretion to the intestinal lumen: effect of serum uric acid-lowering drugs and 5/6 nephrectomy on intestinal uric acid levels[J]. *PLoS One*, 2019, 14 (12): e0226918.
- [21] 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.
- [22] DeBosch BJ, Kluth O, Fujiwara H, et al. Early-onset metabolic syndrome in mice lacking the intestinal uric acid transporter SLC2A9[J]. *Nat Commun*, 2014, 5: 4642.
- [23] Guo Z, Zhang J, Wang Z, et al. Intestinal microbiota distinguish gout patients from healthy humans[J]. *Sci Rep*, 2016, 6: 20602.
- [24] 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.
- [25] Lv Q, Xu D, Zhang X, et al. Association of hyperuricemia with immune disorders and intestinal barrier dysfunction[J]. *Front Physiol*, 2020, 11: 524236.
- [26] Chu Y, Sun S, Huang Y, et al. Metagenomic analysis revealed the potential role of gut

- microbiome in gout[J]. NPJ Biofilms Microbiomes, 2021, 7 (1): 66.
- [27] 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.
- [28] Xu D, Lv Q, Wang X, et al. Hyperuricemia is associated with impaired intestinal permeability in mice[J]. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol, 2019, 317 (4): G484–G492.
- [29] Cani PD, Amar J, Iglesias MA, et al. Metabolic endotoxemia initiates obesity and insulin resistance[J]. Diabetes, 2007, 56 (7): 1761–1772.
- [30] Nakayama A, Matsuo H, Takada T, et al. ABCG2 is a high-capacity urate transporter and its genetic impairment increases serum uric acid levels in humans[J]. Nucleosides Nucleotides Nucl Acids, 2011, 30 (12): 1091–1097.
- [31] Matsuo H, Takada T, Nakayama A, et al. ABCG2 dysfunction increases the risk of renal overload hyperuricemia[J]. Nucleosides Nucleotides Nucl Acids, 2014, 33 (4-6): 266–274.
- [32] Lukkunaprasit T, Rattanasiri S, Turongkaravee S, et al. The association between genetic polymorphisms in ABCG2 and SLC2A9 and urate: an updated systematic review and meta-analysis[J]. BMC Med Genet, 2020, 21 (1): 210.
- [33] Hoque KM, Dixon EE, Lewis RM, et al. The ABCG2 Q141K hyperuricemia and gout associated variant illuminates the physiology of human urate excretion[J]. Nat Commun, 2020, 11 (1): 2767.
- [34] Zhang L, Spencer KL, Voruganti VS, et al. Association of functional polymorphism rs2231142 (Q141K) in the ABCG2 gene with serum uric acid and gout in 4 US populations: the PAGE Study[J]. Am J Epidemiol, 2013, 177 (9): 923–932.
- [35] 李醒, 褚夫江, 蒋诗林, 等. 桑黄乙醇提取物对大鼠尿酸代谢及肠道微生物影响的初步研究 [J]. 中国中药杂志, 2021, 46 (1): 177–182.
- [36] 朱发伟, 楼招欢. 桑抹茶对高尿酸血症模型大鼠血尿酸水平及肠道菌群的影响 [J]. 中国现代应用药学, 2017, 34 (8): 1084–1088.
- [37] Wu J, Wei Z, Cheng P, et al. Rhein modulates host purine metabolism in intestine through gut microbiota and ameliorates experimental colitis[J]. Theranostics, 2020, 10 (23): 10665–10679.
- [38] Wang LM, Wang P, Teka T, et al. ¹H NMR and UHPLC/Q-Orbitrap-MS-based metabolomics combined with 16S rRNA gut microbiota analysis revealed the potential regulation mechanism of nuciferine in hyperuricemia rats[J]. J Agric Food Chem, 2020, 68 (47): 14059–14070.
- [39] Chen M, Ye C, Zhu J, et al. Bergenin as a novel urate-lowering therapeutic strategy for hyperuricemia[J]. Front Cell Dev Biol, 2020, 8: 703.
- [40] 施琬, 李钟, 顾祖莲, 等. 虎杖 - 桂枝药对配伍对大鼠慢性高尿酸血症和肾、肠尿酸转运体表达的影响 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2016, 22 (2): 107–112.
- [41] Wang Y, Lin Z, Zhang B, et al. *Cichorium intybus* L. promotes intestinal uric acid excretion by modulating ABCG2 in experimental hyperuricemia[J]. Nutr Metab (Lond), 2017, 14: 38.
- [42] 王雨, 林志健, 边猛, 等. 维药菊苣提取物对高尿酸血症状态下肠道屏障的影响 [J]. 中华中医药杂志, 2018, 33 (5): 1718–1723.
- [43] 王雨, 林志健, 张冰. 中药菊苣改善氧化应激性炎症介导的“肠 - 肾”尿酸排泄研究 [J]. 中华中医药杂志, 2020, 35 (5): 2552–2557.
- [44] 张志明, 高碧珍, 齐张, 等. 基于肠道上皮细胞相关转运子探讨四妙散对高尿酸血症小鼠的祛湿机制 [J]. 风湿病与关节炎, 2020, 9 (1): 1–4, 20.
- [45] 谢志军, 温成平, 孙静, 等. 祛浊通痹方对高尿酸模型大鼠血尿酸及黄嘌呤氧化酶的影响 [J]. 中华中医药杂志, 2011, 26 (6): 1398–1400.
- [46] 刘秋萍, 余怡然, 李海昌, 等. 祛浊通痹方对尿酸代谢异常模型大鼠肠道菌群的调节作用 [J]. 中华中医药杂志, 2019, 34 (4): 1722–1726.
- [47] Wen X, Lou Y, Song S, et al. Qu-Zhuo-Tong-Bi Decoction alleviates gouty arthritis by regulating butyrate-producing bacteria in mice[J]. Front Pharmacol, 2021, 11: 610556.

(收稿: 2022-05-19 在线: 2022-12-06)

责任编辑: 段碧芳
英文责编: 张晶晶