

肠道菌群及其代谢物与痛风

卢燕^{1,2} 刘亚萍^{1,2} 罗强² 张全波^{1,2} 汪汉^{1,2}

(1. 川北医学院, 四川 南充 637000; 2. 西南交通大学附属医院 成都市第三人民医院心内科 成都市心血管病研究所, 四川 成都 610031)

【摘要】 肠道是人体内最重要的消化器官和排毒器官,而肠道菌群则是一个高度多样化的生态系统,其各种菌群及代谢物之间的相互平衡对于人体的健康至关重要。肠道菌群的种类变化、数量失调、定位转移及其代谢产物等失衡与多种疾病有关。目前关于肠道菌群及代谢物与痛风关系的研究日益成为热点。现通过从肠道菌群及其代谢物概况、痛风患者肠道菌群及其代谢物改变、肠道菌群及其代谢物引起痛风的机制及目前的相关治疗方面进行概述。

【关键词】 肠道菌群;肠道代谢产物;痛风;高尿酸血症

【DOI】10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2023.02.018

Intestinal Flora and Its Metabolites and Gout

LU Yan^{1,2}, LIU Yaping^{1,2}, LUO Qiang², ZHANG Quanbo^{1,2}, WANG Han²

(1. North Sichuan Medical College, Nanchong 637000, Sichuan, China; 2. Department of Cardiology, The Affiliated Hospital of Southwest Jiaotong University, The Third People's Hospital of Chengdu, Cardiovascular Disease Research Institute of Chengdu, Chengdu 610031, Sichuan, China)

【Abstract】 The gut is the most important digestive organ and detoxification organ in the human body, and the intestinal flora is a highly diverse ecosystem. The mutual balance between them is crucial to human health. Imbalances in the variety, quantity, location transfer and metabolites of intestinal flora are related to a variety of diseases. At present, research on the relationship between intestinal flora and metabolites and gout has become a hot topic. In this paper, the overview of intestinal flora and metabolites, the changes of intestinal flora and metabolites in patients with gout, the mechanism of intestinal flora and metabolites causing gout, and the current related treatments were reviewed.

【Key words】 Intestinal flora; Intestinal metabolites; Gout; Hyperuricemia

痛风是一种由于嘌呤代谢紊乱、尿酸排泄减少或产生过多导致体内血尿酸水平升高,尿酸结晶在关节及其他结缔组织中沉积所引起的炎症性疾病,其不仅会造成关节畸形,并且可累及肾脏损伤,引发心脑血管疾病,严重影响患者的生活质量^[1]。流行病学研究表明全球痛风的患病率为 1%~4%,发病率为 0.1%~0.3%。痛风在男性中更常见,男女比例为 3:1~10:1,在 80 岁以上人群中患病率可增加至 11%~13%,发病率也可增加至 0.4%^[3]。中国成年人中高尿酸血症和痛风的患病率分别为 17.7% 和 3.2%,男女痛风患病率均随年龄增长呈上升趋势^[2]。随着痛风的患病率和发病率的日益增高,研究者们对于痛风的发病机制、临床表现、治疗手段等研究也日益深入。痛风的发生和发展通常是多种因素的结果,如饮食、

遗传和环境因素,虽然基因和饮食被认为是主要因素,但越来越多的研究证据表明,环境因素中肠道菌群及其代谢物在痛风的发生发展中也起着重要作用^[4]。现从肠道菌群及其代谢物概况、痛风患者肠道菌群及其代谢物改变、肠道菌群及其代谢物引起痛风的机制及目前的相关治疗方面进行概述。

1 肠道菌群及其代谢物概况

人类肠道菌群是一个复杂的群落,由超过 100 万亿微生物细胞组成,包括超过 1 000 种不同的物种^[5]。肠道菌群的功能包括组成宿主的免疫系统、消化食物、营养吸收和调节代谢等^[6]。因此,肠道菌群的种类改变、数量失调、定位转移均与各种代谢性疾病(如肥胖、糖尿病、血脂异常等)的发展密切相关^[7]。此外,肠道微生物产生的代谢产物,如氧化三甲胺、短链

基金项目:四川省中医药管理局(2020JC0010);成都市卫健委医学科研课题(2021206)

通信作者:汪汉, E-mail: wanghan@swjtu.edu.cn; 张全波, E-mail: quanbozhang@126.com

脂肪酸 (short-chain fatty acids, SCFAs) 和氨基酸 (amino acids, AAs) 等, 也参与宿主的各种生理活动。

2 肠道菌群及其代谢物与痛风的关系

2.1 痛风患者肠道菌群及其代谢物情况

最新的大量研究发现, 痛风患者肠道内存在着显著的菌群失调和菌群丰度的变化。如痛风患者肠道中志贺氏杆菌属、普氏菌属、梭杆菌属和拟杆菌属等相比于健康组更加丰富。双歧杆菌属、丁酸球菌和颤螺菌属则更加缺乏^[4,8]。也有研究^[9-11]表明, 粪拟杆菌、小杆菌属、罗氏菌属、普拉梭菌属等的丰度在痛风患者中显著富集, 而普拉梭菌、双歧杆菌属、克雷伯氏杆菌属、梭菌属等丰度则下降。此外, 研究者比较痛风患者急性期及恢复期的肠道菌群变化, 发现痛风患者急性期肠杆菌科数量显著增加, 并且肠杆菌科中沙门氏菌、志贺氏菌、大肠杆菌等条件致病菌丰度增加^[12]。总之, 痛风患者肠道菌群变化主要是生理性菌群 (如双歧杆菌、乳酸杆菌等)、丁酸菌、梭菌属等细菌的减少, 以及普氏菌属、拟杆菌属、肠杆菌科等机会致病菌的增多。

痛风患者肠道菌群的主要代谢产物包括必需及条件必需氨基酸、SCFAs、脂多糖 (lipopolysaccharide, LPS) 等, 涉及嘌呤合成及代谢、尿酸排泄与代谢、炎症反应等。Song 等^[13] 发现在尿酸氧化酶基因敲除 (urate oxidase-knockout, Uox-KO) 的小鼠模型 (模拟自发产生明显的高尿酸血症和高尿酸血症肾病) 中, 异亮氨酸、色氨酸、缬氨酸、精氨酸和谷氨酰胺相对丰度显著积累。这几种氨基酸属于必需及条件必需氨基酸, 不能合成或人体能合成却不能满足正常需要, 主要依赖于肠道菌群产生。这也提示了 Uox-KO 小鼠尿酸浓度的变化极有可能是氨基酸代谢紊乱所致。研究者们发现罗氏菌属和普拉梭菌属等是能产生 SCFAs 的细菌^[11]。并且通过对比痛风患者急性期和恢复状态下肠道菌群代谢产物 SCFAs 的差异, 得出恢复状态下 SCFAs 中尤其是乙酸水平与急性状态相比显著增加, 丙酸和丁酸水平也有升高的趋势^[12]。此研究结果和前文所述在痛风患者肠道菌群中这两类菌群丰度属于上升的状态, 能产生更多的 SCFAs 的结果不一致, 推测在痛风患者体内这类菌群丰度上升是一种代偿性增加, 在疾病中发挥促进尿酸排泄及消炎作用。而 LPS 则是革兰氏阴性细菌 (如肠杆菌属) 细胞壁的成分, 痛风患者肠道菌群组成中革兰氏阴性菌丰度升高也就可导致 LPS 的增加。实验^[14] 发现 LPS 主要通过调节转录来增加黄嘌呤氧化酶 (xanthine oxidase, XOD) 的酶活性, 以致产生更多的尿酸。

2.2 肠道菌群及其代谢物调控痛风的机制

肠道菌群及其代谢物通过以下机制导致尿酸的增高, 从而促进高尿酸血症及痛风的发生发展。首先, 肠道菌群及其代谢物通过一定的途径产生过多的尿酸, 如必需及条件必需氨基酸的增加导致嘌呤合成及代谢紊乱; 同时也产生更多的 XOD 和 LPS, 导致大量尿酸的产生^[13-17]。其次, 肠道菌群及其代谢物通过相应的途径导致尿酸排泄或分解代谢减少, 如菌群产生 SCFAs 障碍以致于肠道上皮细胞产生尿酸转运体及水解酶、尿酸酶等代谢产物减少, 从而使尿酸的转运、排泄和代谢困难, 导致血尿酸增多^[18-24]。最后, 菌群及其代谢物 (如 SCFAs) 通过巩固肠道屏障、调节肠道的炎症反应和调控促炎因子的释放来影响痛风患者的炎症反应^[25-31]。

2.2.1 肠道菌群参与嘌呤的合成与代谢并影响尿酸水平

通过分析 Uox-KO 小鼠的粪便氨基酸, 发现在 Uox-KO 小鼠粪便中异亮氨酸、色氨酸、缬氨酸、精氨酸和谷氨酰胺显著积累^[13]。而 Liu 等^[17] 研究发现谷氨酰胺是能量代谢中三羧酸循环的主要代谢物和嘌呤合成的必需氨基酸及尿酸盐合成的前体, 谷氨酰胺增加极有可能导致尿酸的合成增加。由此推测肠道菌群的失衡可能会促进 AAs 的运输和代谢, 提高嘌呤核苷酸循环和代谢, 产生更多的尿酸。

XOD 是一种关键的氧化酶, 在嘌呤分解代谢途径中将次黄嘌呤和黄嘌呤氧化为尿酸。产生 XOD 的细菌广泛分布于哺乳动物肠道中, 尤其是梭菌属中的乳酸发酵梭菌和解嘌呤环梭菌^[15]。研究^[9,11] 已证实, 梭菌属在痛风患者的肠道菌群中的丰度下降, 这也就推测在痛风患者体内产生 XOD 的菌群丰度降低是患者机体代偿反应的结果。此外, 革兰氏阴性菌 (如大肠埃希菌) 的细胞壁成分 LPS 对于 XOD 有促进其合成和提高其活性的作用^[14,16]。Park 等^[12] 研究发现在痛风患者体内大肠杆菌等条件致病菌丰度增加, 其将会导致 LPS 的增多, 产生更多尿酸, 进而引起痛风。

2.2.2 肠道菌群产生的代谢产物影响尿酸排泄与分解

肠道菌群产生影响宿主尿酸排泄的代谢物, 如 SCFAs。研究发现, SCFAs 通过调节肠道慢性炎症而加快肠道上皮组织细胞的修复及再生, 促使肠道上皮细胞产生更多的尿酸转运蛋白^[18]。而尿酸转运蛋白可将血液中的尿酸转运到肠腔, 通过肠腔排出体外或再经过肠道菌群中的某些细菌及其产生的代谢物 (水解酶、尿酸酶等) 对其进行分解代谢。肠道中确定的尿酸转运蛋白有溶质载体 (solute carrier, SLC) 转运蛋

白包括 GLUT9、MCT9、NPT4、NPT5 和 OAT10;ATP 结合盒(ATP-binding cassette, ABC)转运蛋白包括 ABCG2(BCRP)、MRP2 和 MRP4^[19]。尿酸转运蛋白中 ABCG2 是一种高容量尿酸转运蛋白。越来越多的研究^[20]发现 ABCG2 在肠道尿酸排泄和高尿酸血症发病机制中发挥重要作用,其功能障碍会造成肠道尿酸排泄减少,导致血尿酸水平升高。同样大量研究^[21]发现 SLC2A9 与尿酸水平也有很强的相关性,参与尿酸的再吸收以及介导肠道中尿酸的排泄。这些研究可能有助于进一步了解尿酸在肠道中排泄的方式和引起高尿酸血症及痛风的机制,并对未来研究新的治疗途径有参考价值。

对于肠道菌群及其代谢物在尿酸分解代谢方面的研究^[22]表明,肠道内的一些细菌可代谢 1/3 的每日内源性尿酸和来自饮食嘌呤的外源性尿酸。例如 Lim 等^[23]研究发现拟杆菌属产生 5-羟基酸水解酶能分解肠道内的尿酸。乳酸杆菌可合成尿酸酶和尿囊素酶,依次将尿酸降解为 5-羟基异戊酸、尿囊素和尿囊酸,最终降解为尿素^[24]。因此,笔者认为痛风患者肠道菌群及尿酸水平变化可能是一个负反馈调节,痛风患者体内过多的尿酸排入肠腔,引起相应的菌群丰度变化,导致分泌更多相关代谢物来调控肠道内尿酸水平。

2.2.3 肠道菌群构成肠道屏障及参与免疫炎症调节

在正常生理条件下,肠道屏障是一种防止有害物质(如细菌和内毒素)穿透肠壁进入人体组织、器官和微循环的结构。肠道微生物是肠道屏障的重要组成部分,有助于维持正常的肠道屏障功能^[25]。肠道益生菌(双歧杆菌、乳酸杆菌等)有着影响肠道上皮细胞的更新、促进紧密连接蛋白和黏蛋白产生、参与免疫炎症调节、竞争性抑制致病菌和恢复肠道屏障等作用^[26-27]。痛风患者肠道内紊乱的菌群会产生有毒物质(硫化氢、活性氧、活性氮等)损伤肠上皮细胞,降低肠上皮细胞的保护屏障作用^[28],从而增加了痛风患者炎症反应及患并发症的风险。痛风患者炎症反应的机制主要是由于 SCFAs(醋酸盐、丙酸盐、丁酸盐等)生成减少,造成肠上皮细胞中的 G 蛋白偶联受体激活下降,最终导致抗炎活性减弱、促炎因子释放增加从而产生炎症^[29-31]。这些研究均提示,肠道菌群及其代谢物在肠道屏障的构成及与巨噬细胞、中性粒细胞等细胞活化引起的痛风炎症反应中均起着重要的调节作用。

3 肠道菌群及其代谢物治疗痛风

目前使用别嘌呤醇或非布索坦抑制黄嘌呤氧化酶来降尿酸是治疗痛风的主要手段,但这类药物有着良好的治疗效果的同时,又有严重的副作用,如患者

患心血管疾病的风险及死亡率增加^[32]。所以寻求其他有效的治疗方法及药物是研究者们研究的热点,目前通过中药治疗、益生元益生菌治疗和粪菌移植(fecal microbiota transplantation, FMT)治疗来改善痛风患者肠道菌群及其代谢物的研究越来越多,这些均为研究者们寻求更有效、更方便的治疗方法提供了新的研究方向。

3.1 中药治疗

随着医学的进步,通过中药治疗高尿酸血症及痛风的研究越来越多。其机制主要是通过上调双歧杆菌、乳酸杆菌等菌群的丰度,降低变形杆菌、厚壁菌门等菌群的丰度来恢复肠道微生物群,进一步导致其代谢物变化,从而起到降低炎症反应、上调尿酸转运蛋白基因表达、抑制黄嘌呤氧化酶活性等作用,最终降低尿酸水平并修复肠黏膜损伤^[33-35]。如通过对比服用与未服用桂枝芍药知母汤的高尿酸血症患者的血尿酸水平,发现服用中药的患者血尿酸水平明显下降^[36]。Kang 等^[37]研究草本牡丹花对高尿酸血症模型大鼠的作用,发现其可调节尿酸转运蛋白来降低血清尿酸水平和减轻与高尿酸血症相关的肾脏损伤。

3.2 益生元或益生菌治疗

益生元对宿主肠道健康有着积极影响,主要包括免疫刺激、肠道屏障增强和胃肠道微生物群的改变,而这些影响主要通过细菌组成和 SCFAs 的改变来实现^[38]。例如菊粉是一种可发酵的膳食纤维,可通过调节肠道微生物来改善代谢功能。研究^[39]表明它可通过增强 Uox-KO 小鼠肠道微生物多样性及 SCFAs 的产生、提高肠道 ABCG2 的表达、下调肝脏 XOD 的表达和活性来有效缓解 Uox-KO 小鼠的高尿酸血症及痛风。

益生菌对于痛风的治疗方面有着和益生元相似的效果。研究^[40]发现提高小鼠模型体内的乳酸菌菌株的数量能有效降低尿酸在血清和尿液中的浓度和 XOD 活性水平、增加 SCFAs 的生产、逆转 LPS 浓度的升高,从而治疗痛风。也有研究^[41]表明小鼠体内的发酵乳酸杆菌 JL-3 菌株可调节高尿酸血症引起的肠道菌群失调,具有良好的尿酸降解能力,还降低了与高尿酸血症相关的部分炎症标志物和氧化应激指标。因此益生元或益生菌均能通过相应机制有效管理和治疗高尿酸血症和痛风。

3.3 FMT 治疗

FMT 是将健康人粪便中有功能的肠道菌群转移到患者胃肠道中,重建功能正常的肠道菌群的治疗手段^[42]。其通过个性化和精准配型粪菌移植技术,利用靶向调控有效重构肠道内竞争型菌群,是目前临床上的研究热点。目前,动物实验研究^[43]发现 FMT 有增

加有益菌群丰度、抑制致病菌生长、提高肠道 SCFAs 等抗炎代谢物水平、调节促炎因子和抗炎因子平衡等作用,可改善痛风患者的肠道菌群紊乱,调节炎症反应来缓解和治疗痛风的发生发展。并且也有研究^[44]发现粪便洗涤菌群移植可通过降低痛风患者血清尿酸水平,减少急性痛风发作的频率和持续时间,降低二胺氧化酶和内毒素水平,并有助于改善肠道屏障功能等机制来治疗痛风。虽然对于粪便微生物移植治疗高尿酸血症和痛风的具体机制及效果的研究仍不足,但这也为痛风的缓解与治疗提供了更多的探索角度。

4 总结与展望

总之,本研究通过从肠道菌群概况出发,进一步总结了痛风患者肠道菌群及其代谢物改变和其改变与痛风的关系及可能的作用机制,概括了目前通过恢复和改善肠道菌群及其代谢物来治疗高尿酸血症及痛风的方法。但由于相关研究较少且肠道菌群在个体间存在明显差异,肠道菌群及其代谢物是否可诊断和治疗痛风,还需进一步的研究。

参考文献

- [1] Molla MD, Bekele A, Melka DS, et al. Hyperuricemia and its associated factors among adult staff members of the ethiopian public health institute, ethiopia[J]. *Int J Gen Med*, 2021, 14: 1437-1447.
- [2] Singh JA, Gaffo A. Gout epidemiology and comorbidities[J]. *Semin Arthritis Rheum*, 2020, 50(3S): S11-S16.
- [3] Song J, Jin C, Shan Z, et al. Prevalence and risk factors of hyperuricemia and gout: a cross-sectional survey from 31 provinces in mainland China[J]. *J Transl Int Med*, 2022, 10(2): 134-145.
- [4] 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.
- [5] de Sordi L, Khanna V, Debarbieux L. The gut microbiota facilitates drifts in the genetic diversity and infectivity of bacterial viruses[J]. *Cell Host Microbe*, 2017, 22(6): 801-808. e3.
- [6] Nicholson JK, Holmes E, Kinross J, et al. Host-gut microbiota metabolic interactions[J]. *Science*, 2012, 336(6086): 1262-1267.
- [7] Stanford J, Charlton K, Stefoska-Needham A, et al. The gut microbiota profile of adults with kidney disease and kidney stones: a systematic review of the literature[J]. *BMC Nephrol*, 2020, 21(1): 215.
- [8] Méndez-Salazar EO, Vázquez-Mellado J, Casimiro-Soriguer CS, et al. Taxonomic variations in the gut microbiome of gout patients with and without tophi might have a functional impact on urate metabolism[J]. *Mol Med*, 2021, 27(1): 50.
- [9] Guo Z, Zhang J, Wang Z, et al. Intestinal microbiota distinguish gout patients from healthy humans[J]. *Sci Rep*, 2016, 6: 20602.
- [10] 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.
- [11] Yang HT, Xiu WJ, Liu JK, et al. Gut microbiota characterization in patients with asymptomatic hyperuricemia: probiotics increased[J]. *Bioengineered*, 2021, 12(1): 7263-7275.
- [12] Park HK, Lee SJ. Treatment of gouty arthritis is associated with restoring the gut microbiota and promoting the production of short-chain fatty acids[J]. *Arthritis Res Ther*, 2022, 24(1): 51.
- [13] 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.
- [14] Kurosaki M, Li Calzi M, Scanziani E, et al. Tissue- and cell-specific expression of mouse xanthine oxidoreductase gene in vivo: regulation by bacterial lipopolysaccharide[J]. *Biochem J*, 1995, 306(Pt 1): 225-234.
- [15] Srivastava M, Mallard C, Barke T, et al. A selenium-dependent xanthine dehydrogenase triggers biofilm proliferation in *Enterococcus faecalis* through oxidant production[J]. *J Bacteriol*, 2011, 193(7): 1643-1652.
- [16] Shu S, Mi W. Regulatory mechanisms of lipopolysaccharide synthesis in *Escherichia coli*[J]. *Nat Commun*, 2022, 13(1): 4576.
- [17] Liu Y, Yu P, Sun X, et al. Metabolite target analysis of human urine combined with pattern recognition techniques for the study of symptomatic gout[J]. *Mol Biosyst*, 2012, 8(11): 2956-2963.
- [18] Vadakedath S, Kandi V. Probable potential role of urate transporter genes in the development of metabolic disorders[J]. *Cureus*, 2018, 10(3): e2382.
- [19] Xu X, Li C, Zhou P, et al. Uric acid transporters hiding in the intestine[J]. *Pharm Biol*, 2016, 54(12): 3151-3155.
- [20] Yin H, Liu N, Chen J. The role of the intestine in the development of hyperuricemia[J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 845684.
- [21] Merriman TR. An update on the genetic architecture of hyperuricemia and gout[J]. *Arthritis Res Ther*, 2015, 17(1): 98.
- [22] Maiuolo J, Oppedisano F, Gratteri S, et al. Regulation of uric acid metabolism and excretion[J]. *Int J Cardiol*, 2016, 213: 8-14.
- [23] Lim MY, Rho M, Song YM, et al. Stability of gut enterotypes in Korean monozygotic twins and their association with biomarkers and diet[J]. *Sci Rep*, 2014, 4: 7348.
- [24] Pan L, Han P, Ma S, et al. Abnormal metabolism of gut microbiota reveals the possible molecular mechanism of nephropathy induced by hyperuricemia[J]. *Acta Pharm Sin B*, 2020, 10(2): 249-261.
- [25] Ratajczak W, Rył A, Mizerski A, et al. Immunomodulatory potential of gut microbiome-derived short-chain fatty acids (SCFAs) [J]. *Acta Biochim Pol*, 2019, 66(1): 1-12.
- [26] Gou HZ, Zhang YL, Ren LF, et al. How do intestinal probiotics restore the intestinal barrier? [J]. *Front Microbiol*, 2022, 13: 929346.
- [27] Balaguer F, Enrique M, Llopis S, et al. Lipoteichoic acid from *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* BPL1: a novel postbiotic that reduces fat deposition via IGF-1 pathway[J]. *Microb Biotechnol*, 2022, 15(3): 805-816.
- [28] Chen M, Lin W, Li N, et al. Therapeutic approaches to colorectal cancer *via* strategies based on modulation of gut microbiota[J]. *Front Microbiol*, 2022, 13: 945533.
- [29] Sun M, Wu W, Liu Z, et al. Microbiota metabolite short chain fatty acids, GPCR, and inflammatory bowel diseases[J]. *J Gastroenterol*, 2017, 52(1): 1-8.
- [30] Puertollano E, Kolida S, Yaqoob P. Biological significance of short-chain fatty acid metabolism by the intestinal microbiome[J]. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*, 2014, 17(2): 139-144.
- [31] Vieira AT, Galvão I, Macia LM, et al. Dietary fiber and the short-chain fatty acid acetate promote resolution of neutrophilic inflammation in a model of gout in mice[J]. *J Leukoc Biol*, 2017, 101(1): 275-284.
- [32] Weissshaar S, Litschauer B, Reichardt B, et al. Cardiovascular risk and mortality in patients with hyperuricemia treated with febuxostat or allopurinol: a retrospective nation-wide cohort study in Austria 2014-2017[J]. *Rheumatol Int*, 2022, 42(9): 1597-1603.
- [33] Liu ZQ, Sun X, Liu ZB, et al. Phytochemicals in traditional Chinese medicine can treat gout by regulating intestinal flora through inactivating NLRP3 and inhibiting XOD activity[J]. *J Pharm Pharmacol*, 2022, 74(7): 919-929.

- [13] Gu J, Luo L, Wang Q, et al. Maresin 1 attenuates mitochondrial dysfunction through the ALX/cAMP/ROS pathway in the cecal ligation and puncture mouse model and sepsis patients[J]. *Lab Invest*, 2018, 98(6):715-733.
- [14] Li D, Wang M, Ye J, et al. Maresin 1 alleviates the inflammatory response, reduces oxidative stress and protects against cardiac injury in LPS-induced mice[J]. *Life Sci*, 2021, 277:119467.
- [15] Pari L, Sivasankari R. Effect of ellagic acid on cyclosporine A-induced oxidative damage in the liver of rats[J]. *Fundam Clin Pharmacol*, 2008, 22(4):395-401.
- [16] Feng J, Liu Z, Chen H, et al. Protective effect of cynaroside on sepsis-induced multiple organ injury through Nrf2/HO-1-dependent macrophage polarization[J]. *Eur J Pharmacol*, 2021, 911:174522.
- [17] Altamimi JZ, Alfaris NA, Aljabryn DH, et al. Ellagic acid improved diabetes mellitus-induced testicular damage and sperm abnormalities by activation of Nrf2[J]. *Saudi J Biol Sci*, 2021, 28(8):4300-4310.
- [18] Xiao Y, Huang R, Wang N, et al. Ellagic acid alleviates oxidative stress by mediating Nrf2 signaling pathways and protects against paraquat-induced intestinal injury in piglets[J]. *Antioxidants (Basel)*, 2022, 11(2):252.
- [19] Alfaris NA, Alshammari GM, Altamimi JZ, et al. Ellagic acid prevents streptozotocin-induced hippocampal damage and memory loss in rats by stimulating Nrf2 and nuclear factor- κ B, and activating insulin receptor substrate/PI3K/Akt axis[J]. *J Physiol Pharmacol*, 2021, 72(4):503-515.
- [20] Wei YZ, Zhu GF, Zheng CQ, et al. Ellagic acid protects dopamine neurons from rotenone-induced neurotoxicity via activation of Nrf2 signalling[J]. *J Cell Mol Med*, 2020, 24(16):9446-9456.
- [21] Gu L, Deng WS, Liu Y, et al. Ellagic acid protects Lipopolysaccharide/D-galactosamine-induced acute hepatic injury in mice[J]. *Int Immunopharmacol*, 2014, 22(2):341-345.
- [22] Yüce A, Ateşşahin A, Çeribaşı AO, et al. Ellagic acid prevents cisplatin-induced oxidative stress in liver and heart tissue of rats[J]. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*, 2007, 101(5):345-349.

收稿日期:2022-07-17

(上接第 180 页)

- [34] Wang LM, Wang P, Tekka 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.
- [35] Bian M, Wang J, Wang Y, et al. Chicory ameliorates hyperuricemia via modulating gut microbiota and alleviating LPS/TLR4 axis in quail[J]. *Biomed Pharmacother*, 2020, 131:110719.
- [36] Yang Q, Zhang J, Li J. Clinical effect of the Guizhi Shaoyao Zhimu Decoction in the treatment of hyperuricemia[J]. *Biomed Res Int*, 2022, 2022:5186210.
- [37] Kang L, Miao JX, Cao LH, et al. Total glucosides of herbaceous peony (*Paeonia lactiflora* Pall.) flower attenuate adenine- and ethambutol-induced hyperuricaemia in rats[J]. *J Ethnopharmacol*, 2020, 261:113054.
- [38] Gao J, Azad MAK, Han H, et al. Impact of prebiotics on enteric diseases and oxidative stress[J]. *Curr Pharm Des*, 2020, 26(22):2630-2641.
- [39] Guo Y, Yu Y, Li H, et al. Inulin supplementation ameliorates hyperuricemia and modulates gut microbiota in Uox-knockout mice[J]. *Eur J Nutr*, 2021, 60(4):2217-2230.
- [40] Ni C, Li X, Wang L, et al. Lactic acid bacteria strains relieve hyperuricaemia by suppressing xanthine oxidase activity via a short-chain fatty acid-dependent mechanism[J]. *Food Funct*, 2021, 12(15):7054-7067.
- [41] 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.
- [42] Xie YC, Jing XB, Chen X, et al. Fecal microbiota transplantation treatment for type 1 diabetes mellitus with malnutrition: a case report[J]. *Ther Adv Chronic Dis*, 2022, 13:20406223221117449.
- [43] Zhang L, Ma X, Liu P, et al. Treatment and mechanism of fecal microbiota transplantation in mice with experimentally induced ulcerative colitis[J]. *Exp Biol Med (Maywood)*, 2021, 246(13):1563-1575.
- [44] 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:2022-09-01