

· 综述 ·

益生菌改善高尿酸血症的作用研究进展

邹艳, 黄恩善, 赵栋, 黄李春, 苏丹婷 综述; 章荣华 审校

浙江省疾病预防控制中心, 浙江 杭州 310051

摘要: 高尿酸血症 (HUA) 是由于嘌呤代谢紊乱引起的代谢异常综合征, 患病率逐年上升。HUA 的发生发展伴有肠道微生物组成的改变, 益生菌成为一种潜在且安全的降低血尿酸水平的方法。益生菌改善 HUA 可能涉及 3 种机制: 与肠上皮细胞竞争吸收嘌呤, 减少尿酸合成; 调节炎性细胞因子以抑制黄嘌呤氧化酶活性, 减少嘌呤转化为尿酸; 恢复和维持肠道微生物群有序状态, 促进尿酸正常排泄。本文对益生菌改善 HUA 的作用进行综述, 为应用益生菌预防和干预 HUA 提供参考。

关键词: 益生菌; 高尿酸血症; 肠道微生物群

中图分类号: R589.7

文献标识码: A

文章编号: 2096-5087 (2025) 01-0036-04

The role of probiotics in ameliorating hyperuricemia: a review

ZOU Yan, HUANG Enshan, ZHAO Dong, HUANG Lichun, SU Danting, ZHANG Ronghua

Zhejiang Provincial Center for Disease Control and Prevention, Hangzhou, Zhejiang 310051, China

Abstract: Hyperuricemia (HUA) is a metabolic disorder syndrome caused by purine metabolism dysregulation, and its prevalence increases year by year. The development and progression of HUA are accompanied by significant alterations in the composition of intestinal microbiota, making probiotics a potential and safe method to reduce serum uric acid. Probiotics ameliorate HUA through three pathways: competing with intestinal epithelial cells for purine absorption to decrease uric acid synthesis, inhibiting xanthine oxidase activity through modulation of inflammatory cytokines to reduce the conversion of purine to uric acid, as well as restoring and maintaining an orderly state of the gut microbiota to facilitate normal uric acid excretion. This article reviews the role of probiotics in ameliorating HUA, so as to provide the reference for the application of probiotics in the prevention and intervention of HUA.

Keywords: probiotics; hyperuricemia; gut microbiota

高尿酸血症 (hyperuricemia, HUA) 是由嘌呤代谢紊乱引起的代谢异常综合征。随着人们生活水平的提高和饮食结构的变化, HUA 患病率逐年上升, 2015—2016 年我国成人 HUA 患病率为 11.1%, 2018—2019 年为 14.0%^[1], 已成为威胁人类健康的常见疾病。临床上常使用非布司他和别嘌醇治疗 HUA, 但血尿酸下降至正常水平后仍需继续使用^[2], 存在一定局限性。研究发现 HUA 的发生发展伴有多种肠道微生物组成的改变^[3], 益生菌成为一种潜在且安全的降低血尿酸水平的方法^[4]。本文通过检索 PubMed 等数据库收集 2014—2024 年的文献资料, 对 HUA 患病和干预现状、益生菌改善 HUA 的机制

及展望进行综述, 为应用益生菌预防和干预 HUA 提供参考。

1 HUA 患病和干预现状

1.1 HUA 患病情况

根据《中国高尿酸血症相关疾病诊疗多学科专家共识 (2023 年版)》, HUA 是指成人在正常嘌呤饮食情况下, 非同日 2 次空腹血尿酸 >420 $\mu\text{mol/L}$ ^[5]。美国国家健康和营养检查调查 (2007—2016) 估计, 男性和女性 HUA 患病率分别为 20.2% 和 20.0%^[6]; 我国调查发现 40 岁以上男性 HUA 患病率为 20%^[1]。HUA 已逐渐成为重要的公共卫生问题。

1.2 HUA 促进疾病发生发展

HUA 与多种疾病的发生、发展有关。血液或组织液中尿酸过量而形成并沉积的尿酸钠晶体可通过激

DOI: 10.19485/j.cnki.issn2096-5087.2025.01.008

基金项目: 浙江省科学技术厅项目 (2022C02017)

作者简介: 邹艳, 硕士, 主任医师, 主要从事营养流行病学工作

通信作者: 章荣华, E-mail: rhzhang@cdc.zj.cn

活 NLRP3 炎症小体和释放白介素 (interleukin, IL)-1 β 促使痛风发作^[7]。HUA 是慢性肾脏病的潜在危险因素,不进行早期干预可促使慢性肾脏病发展为终末期肾脏病,造成更严重的健康危害^[8]。HUA 是心血管病的独立风险因素,可增加高血压、心力衰竭和冠状动脉疾病等心血管病的发生风险^[9]。

1.3 HUA 干预

降低尿酸水平治疗和管理 HUA 对减轻因尿酸水平升高引起的健康问题的影响至关重要^[10]。HUA 干预可分为饮食干预和药物干预。《成人高尿酸血症与痛风食养指南(2024 年版)》^[11]提出了“食物多样,限制嘌呤;蔬奶充足,限制果糖;足量饮水,限制饮酒;科学烹饪,少食生冷;吃动平衡,健康体重;辨证辨体,因人施膳;因地因时,择膳相宜”的建议。但饮食干预无法代替药物干预,常用的降尿酸药物有别嘌醇、非布司他和苯溴马隆。然而,既往研究发现别嘌醇可能引发超敏反应,非布司他可能增加伴有心血管病患者死亡风险,苯溴马隆可能导致严重肝损伤,临床应用存在一定限制^[12]。因此,寻找安全、有效改善 HUA 的手段对管理 HUA 有重要意义。

2 益生菌改善 HUA 的机制

尿酸是人体内嘌呤代谢的最终产物,是 HUA 的独立标志物。黄嘌呤氧化酶 (xanthine oxidase, XO) 是尿酸生产的关键酶,是催化嘌呤分解代谢的最后一步。降尿酸药物别嘌醇和非布司他的主要成分为 XO 抑制剂,可以通过抑制 XO 减少尿酸合成;益生菌如植物乳杆菌 DM9218 株和 X7022 株也可以通过有效抑制 XO 活性降低血尿酸水平^[13-14]。人体主要通过 2 种途径清除尿酸,2/3 的尿酸由肾脏代谢排出,其他的由肠道清除^[15]。肠道途径中尿酸的清除主要通过尿酸转运蛋白调节尿酸的吸收和排泄,以及肠道微生物群降解。苯溴马隆是一种尿酸排泄促进剂,能抑制尿酸再吸收;尿酸氧化酶的重组酶疗法可以将血尿酸代谢为尿囊素,从而降低血尿酸水平^[16]。益生菌可以定植在人体消化系统的各个部位,主要在消化道下端,即小肠中下段和大肠,在调节脂质代谢、葡萄糖代谢和尿酸代谢方面具有重要作用,通过影响与嘌呤代谢相关的酶,产生功能性活性因子,从而调节肠道微生物群的组成。肠道微生物群具有将尿酸转化为高溶解度尿囊素的能力,并产生短链脂肪酸 (short-chain fatty acids, SCFA) 和脂多糖 (lipopolysaccharide, LPS) 等代谢产物,在调节尿酸代谢中发挥重要作用^[17]。基于此,本研究探讨肠道途径中益生菌

改善 HUA 的可能机制。

2.1 与肠上皮细胞竞争吸收嘌呤

益生菌与肠上皮细胞竞争吸收嘌呤,减少肠上皮细胞吸收嘌呤,从而减少尿酸合成。乳杆菌菌株可以降低由饮食嘌呤转化的尿酸,是目前治疗 HUA 研究中主要的益生菌种类。加氏乳杆菌是第一种被成功引入功能性食品的益生菌,可用于预防 HUA。有研究发现添加了加氏乳杆菌 PA-3 株的酸奶能显著降低边缘 HUA 患者的血尿酸水平^[18]。然而,来源于食物的嘌呤大部分在小肠被吸收至血液,只有小部分到达大肠;一些益生菌仅将嘌呤降解为次生代谢物,但仍可能会进一步转化为尿酸^[19]。因此,益生菌竞争吸收嘌呤的作用有限,可能不是改善 HUA 的主要机制。

2.2 调节炎性细胞因子以抑制 XO 活性

益生菌可通过调节炎性细胞因子抑制 XO 活性,从而改善 HUA。由于肠道微生物紊乱,HUA 患者通常会出现高水平的 LPS,诱导炎性细胞因子(如 γ 干扰素和 IL-1 β)的生成,增加 XO 活性,导致尿酸合成增加^[20]。既往研究发现,采用胃内探针治疗可提升 HUA 小鼠的肠道益生菌数量至基线水平以上,并显著降低血清中尿酸、LPS 浓度和 XO 活性^[21]。益生菌介导免疫系统调节炎性细胞因子并抑制 XO 活性,以减少嘌呤向尿酸的转化。此外,天然来源的各种生物活性化合物,包括多酚、肽和生物碱,对炎性细胞因子有抑制作用。生物活性化合物通过调节尿酸转运蛋白的产生促进尿酸的排泄,并通过抑制 XO 活性减少尿酸的产生^[22]。

益生菌及其代谢产物 SCFA 在调节可溶性尿酸及尿酸盐晶体所致的炎症反应中起重要作用。益生菌可以调节肠道炎症和免疫功能,防止伴随肠道屏障功能破坏产生的肠道通透性增加和细菌移位,减少炎症肠道中自身抗体的产生和关节中促炎免疫细胞的聚集^[23]。SCFA 如丁酸、醋酸和丙酸都具有抗炎作用:丁酸盐通过抑制组蛋白脱乙酰酶及减少尿酸单钠诱导产生的 IL-1 β 、IL-6 和 IL-816,抑制急性痛风性关节炎的发生发展;醋酸和丙酸可降低 LPS 诱导的单核细胞中肿瘤坏死因子和一氧化氮合酶的表达^[24]。研究发现,SCFA 灌胃给予大鼠可能抑制 XO 活性及 XO 诱导的促炎介质,降低大鼠血尿酸水平^[25]。

2.3 恢复和维持肠道微生物群有序状态

人类肠道微生物群是一个复杂的微生态系统,通过产生丰富的代谢产物,利用宿主同源受体传递生理信号调节宿主代谢。当肠道微生物群失调时会干扰尿酸的正常排泄,引发血尿酸水平异常升高,导致

HUA。益生菌可以通过发酵膳食纤维产生大量的 SCFA, 维持肠道健康和免疫功能。SCFA 会影响宿主代谢, 大肠中由肠道微生物产生的 SCFA 通过肠系膜上静脉或肠系膜下静脉输送到门静脉和肝脏, 可能参与人体更复杂的代谢过程, 如乳酸菌和假单胞菌产生 SCFA 促进尿酸在肠道内分解和排泄^[25]。益生菌还可以通过增加有益细菌的丰度和加强肠道屏障功能调节肠道微生物群状态, 从而抑制有害细菌生长、繁殖及有害物质产生。嗜黏蛋白阿克曼菌是一种重要的肠道益生菌, 可用于调节尿酸代谢和促进尿酸排泄, 其活菌对肠道微生物群也表现出额外的有益作用^[26]。

3 益生菌改善 HUA 展望

乳杆菌、双歧杆菌和酵母菌已成为益生菌安全、有效使用的范例^[27]。近年来, 关于益生菌菌株筛选的研究成果逐渐增多, 如来源于中国传统发酵乳的罗伊黏液乳杆菌 HCS02-001 株, 可以增强胃肠道屏障功能, 抑制尿酸合成, 或上调尿酸盐转运蛋白促进尿酸排泄, 为开发靶向肠道微生物群的益生菌制剂奠定基础^[28]。从发酵食品中分离的副干酪乳杆菌 MJM60396 株可以通过吸收嘌呤、抑制 XO 活性、减少尿酸合成和调节尿酸盐转运蛋白增加尿酸排泄, 以多种方式预防 HUA^[29]。益生菌菌株筛选应关注嘌呤和核苷的降解及菌株的胃肠道耐受性, 并通过临床试验评估选出的益生菌菌株是否在人体中发挥类似的有益作用及其潜在作用机制。

罗伊乳杆菌 TSR332 株和发酵乳杆菌 TSF331 株是酸奶、发酵乳制品和食品补充剂中的常见益生菌, 具有影响 HUA 发展的潜在功能^[30]。从天然发酵枸杞中筛选的乳酸双歧杆菌 GQ01 株及其 GIPB 后生元可作为治疗 HUA 的功能性食品或药物材料^[31]。随着益生菌研究的深入, 应开发更多针对性的益生菌制剂/产品用于改善 HUA。此外, 益生菌可以对抗胃液并成功定植在肠道, 发挥有益作用。有研究认为益生菌具有修复肠黏膜、减轻炎症和降低尿酸水平的功能, 对 HUA 的预防作用一定程度上优于治疗作用^[32]。应进一步探索益生菌的肠道定植与存活, 并构建协同关系, 促进尿酸代谢或肠道微生物群的稳态, 从而降低 HUA 发生。益生菌种类繁多, 具有不同的肠道定植能力、作用机制甚至潜在的致病性, 须全面了解其遗传差异、耐药性和安全性, 再考虑纳入改善 HUA 的临床应用中。今后应从菌株的筛选与临床试验验证、相关制剂开发应用、益生菌肠道定植与协同等方面, 进一步探索益生菌对 HUA 的预防、干

预和治疗作用。

参考文献

- [1] ZHANG M, ZHU X X, WU J, et al. Prevalence of hyperuricemia among Chinese adults: findings from two nationally representative cross-sectional surveys in 2015–16 and 2018–19 [J/OL]. *Front Immunol*, 2022, 12 [2024-12-13]. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.791983>.
- [2] BORGHI C, DOMIENIK-KARŁOWICZ J, TYKARSKI A, et al. Expert consensus for the diagnosis and treatment of patient with hyperuricemia and high cardiovascular risk: 2021 update [J]. *Cardiol J*, 2021, 28 (1): 1–14.
- [3] YANG H T, XIU W J, LIU J K, et al. Gut microbiota characterization in patients with asymptomatic hyperuricemia: probiotics increased [J]. *Bioengineered*, 2021, 12 (1): 7263–7275.
- [4] 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.
- [5] 方宇远, 吕力为, 吕晓希, 等. 中国高尿酸血症相关疾病诊疗多学科专家共识 (2023 年版) [J]. *中国实用内科杂志*, 2023, 43 (6): 461–480.
FANG N Y, LYU L W, LYU X X, et al. China multi-disciplinary expert consensus on diagnosis and treatment of hyperuricemia and related diseases (2023 edition) [J]. *Chin J Pract Intern Med*, 2023, 43 (6): 461–480. (in Chinese)
- [6] CHEN-XU M, YOKOSE C, RAI S K, et al. Contemporary prevalence of gout and hyperuricemia in the United States and decadal trends: the National Health and Nutrition Examination Survey, 2007–2016 [J]. *Arthritis Rheumatol*, 2019, 71 (6): 991–999.
- [7] 中华医学会内分泌学分会. 中国高尿酸血症与痛风诊疗指南 (2019) [J]. *中华内分泌代谢杂志*, 2020, 36 (1): 1–13.
Chinese Society of Endocrinology. Guideline for the diagnosis and management of hyperuricemia and gout in China (2019) [J]. *Chin J Endocrinol Metab*, 2020, 36 (1): 1–13. (in Chinese)
- [8] WAHEED Y, YANG F, SUN D. Role of asymptomatic hyperuricemia in the progression of chronic kidney disease and cardiovascular disease [J]. *Korean J Intern Med*, 2021, 36 (6): 1281–1293.
- [9] BORGHI C, PIANI F. Uric acid and risk of cardiovascular disease: a question of start and finish [J]. *Hypertension*, 2021, 78: 1219–1221.
- [10] SOSA F, SHABAN M, LOPEZ J, et al. Impact of hyperuricemia and urate-lowering agents on cardiovascular diseases [J/OL]. *Clin Med Insights Cardiol*, 2024, 18 [2024-12-13]. <https://doi.org/10.1177/11795468241239542>.
- [11] 中华人民共和国国家卫生健康委员会办公厅. 成人高尿酸血症与痛风食养指南 (2024 年版) [EB/OL]. [2024-12-13]. <http://www.nhc.gov.cn/sps/s7887k/202402/4a82f053aa78459bb88e35f812d184c3/files/6c8afb3b8981447c8e96a65143eeffdd.pdf>.
- [12] 王昱, 张卓莉. 新型降尿酸药物多替诺雷治疗高尿酸血症研究进展 [J]. *中华风湿病学杂志*, 2024, 28 (6): 422–426.
WANG Y, ZHANG Z L. Research progress on the treatment of hy-

- peruricemia with the novel uric acid-lowering drug dotinorex [J]. Chin J Rheumatol, 2024, 28 (6): 422-426. (in Chinese)
- [13] WANG H N, 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: 63-73.
- [14] ZOU Y, RO K S, JIANG C, et al. The anti-hyperuricemic and gut microbiota regulatory effects of a novel purine assimilatory strain, *Lactiplantibacillus plantarum* X7022 [J]. Eur J Nutr, 2024, 63 (3): 697-711.
- [15] DALBETH N, GOSLING A L, GAFFO A, et al. Gout [J]. Lancet, 2021, 397 (10287): 1843-1855.
- [16] TANIGUCHI T, OMURA K, MOTOKI K, et al. Hypouricemic agents reduce indoxyl sulfate excretion by inhibiting the renal transporters OAT1/3 and ABCG2 [J/OL]. Sci Rep, 2021, 11 (1) [2024-12-13]. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-86662-9>.
- [17] YIN H, LIU N, CHEN J. The role of the intestine in the development of hyperuricemia [J/OL]. Front Immunol, 2022, 13 [2024-12-13]. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.845684>.
- [18] HAMADA T, HISATOME I, WAKIMIZU T, et al. *Lactobacillus gasseri* PA-3 reduces serum uric acid levels in patients with marginal hyperuricemia [J]. Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids, 2022, 41 (4): 361-369.
- [19] NI C X, LI X, WANG L 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.
- [20] SINGH D, KUMAR V, SINGH C. IFN- γ regulates xanthine oxidase-mediated iNOS-independent oxidative stress in maneb- and paraquat-treated rat polymorphonuclear leukocytes [J]. Mol Cell Biochem, 2017, 427: 133-143.
- [21] CAO J Y, WANG T, LIU Y S, et al. *Lactobacillus fermentum* F40-4 ameliorates hyperuricemia by modulating the gut microbiota and alleviating inflammation in mice [J]. Food Funct, 2023, 14 (7): 3259-3268.
- [22] WANG H, ZHENG Y X, YANG M F, et al. Gut microecology: effective targets for natural products to modulate uric acid metabolism [J/OL]. Front Pharmacol, 2024, 15 [2024-12-13]. <https://doi.org/10.3389/fphar.2024.1446776>.
- [23] ZENG L T, DENG Y, HE Q, et al. Safety and efficacy of probiotic supplementation in 8 types of inflammatory arthritis: a systematic review and meta-analysis of 34 randomized controlled trials [J/OL]. Front Immunol, 2022, 13 [2024-12-13]. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.961325>.
- [24] HE J, ZHANG P W, SHEN L Y, et al. Short-chain fatty acids and their association with signalling pathways in inflammation, glucose and lipid metabolism [J/OL]. Int J Mol Sci, 2020, 21 (17) [2024-12-13]. <https://doi.org/10.3390/ijms21176356>.
- [25] OLANIYI K S, AMUSA O A, AKINNAGBE N T, et al. Acetate ameliorates nephrotoxicity in streptozotocin-nicotinamide-induced diabetic rats: involvement of xanthine oxidase activity [J/OL]. Cytokine, 2021, 142 [2024-12-13]. <https://doi.org/10.1016/j.cyt.2021.155501>.
- [26] ZHANG L H, LIU J X, 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.
- [27] SANDERS M E, MERENSTEIN D J, REID G, et al. Probiotics and prebiotics in intestinal health and disease: from biology to the clinic [J]. Nat Rev Gastroenterol Hepatol, 2019, 16 (10): 605-616.
- [28] HUSSAIN A, RUI B Q, ULLAH H, et al. *Limosilactobacillus reuteri* HCS02-001 attenuates hyperuricemia through gut microbiota-dependent regulation of uric acid biosynthesis and excretion [J/OL]. Microorganisms, 2024, 12 (4) [2024-12-13]. <https://doi.org/10.3390/microorganisms12040637>.
- [29] LEE Y, WERLINGER P, SUH J W, et al. Potential probiotic *Lactocaseibacillus paracasei* MJM60396 prevents hyperuricemia in a multiple way by absorbing purine, suppressing xanthine oxidase and regulating urate excretion in mice [J/OL]. Microorganisms, 2022 [2024-12-13]. <https://doi.org/10.3390/microorganisms10050851>.
- [30] KUO Y W, HSIEH S H, CHEN J F, et al. *Lactobacillus reuteri* TSR332 and *Lactobacillus fermentum* TSF331 stabilize serum uric acid levels and prevent hyperuricemia in rats [J/OL]. PeerJ, 2021, 9 [2024-12-13]. <https://doi.org/10.7717/peerj.11209>.
- [31] REN L, WANG S S, LIU S T, et al. Postbiotic of *Pediococcus acidilactici* GQ01, a novel probiotic strain isolated from natural fermented wolfberry, attenuates hyperuricaemia in mice through modulating uric acid metabolism and gut microbiota [J/OL]. Foods, 2024 [2024-12-13]. <https://doi.org/10.3390/foods13060923>.
- [32] LIANG L Z, MENG Z H, ZHANG F, et al. *Lactobacillus gasseri* LG08 and *Leuconostoc mesenteroides* LM58 exert preventive effect on the development of hyperuricemia by repairing antioxidant system and intestinal flora balance [J/OL]. Front Microbiol, 2023, 14 [2024-12-13]. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2023.1211831>.

收稿日期: 2024-07-19 修回日期: 2024-12-13 本文编辑: 高碧玲