

肠道菌群与痛风的相关性研究进展

王悦琦^{1*}, 杨森¹, 李乔惠², 万明霞¹, 冯传芮¹, 高秀峰^{1#}

¹四川大学华西基础医学与法医学院, 四川 成都

²南京农业大学, 信息管理学院, 江苏 南京

收稿日期: 2021年12月15日; 录用日期: 2022年1月12日; 发布日期: 2022年1月19日

摘要

痛风作为一种代谢性疾病, 严重地威胁人类健康。肠道菌群作为人类的第二基因组与人类疾病之间的相互关系逐渐被发现, 痛风与肠道菌群的相关性也倍受研究者的关注。本文拟从痛风患者肠道菌群特点、肠道菌群及代谢产物与痛风的关系等多个方面探讨痛风的发病机制, 为痛风的诊断和有效治疗以及预防提供依据。

关键词

肠道菌群, 痛风, 高尿酸血症, 代谢产物, 炎症

Research Progress on the Relationship between Gut Microbiota and Gout

Yueqi Wang^{1*}, Sen Yang¹, Qiaohui Li², Mingxia Wan¹, Chuanrui Feng¹, Xiufeng Gao^{1#}

¹West China School of Basic Medical Sciences & Forensic Medicine, Sichuan University, Chengdu Sichuan

²College of Information Management, Nanjing Agricultural University, Nanjing Jiangsu

Received: Dec. 15th, 2021; accepted: Jan. 12th, 2022; published: Jan. 19th, 2022

Abstract

As a metabolic disease, gout threatens human health seriously. The gut microbiota, as the second human genome, has gradually been found to be related to human diseases. The correlation between gout and gut microbiota has also attracted much attention from researchers. This article intends to explore the pathogenesis of gout from the characteristics of gout patients' intestinal flora, the relationship between gut microbiota, metabolites and gout, and provide a basis for the diagnosis, effective treatment and prevention of gout.

*第一作者。

#通讯作者

文章引用: 王悦琦, 杨森, 李乔惠, 万明霞, 冯传芮, 高秀峰. 肠道菌群与痛风的相关性研究进展[J]. 生物医学, 2022, 12(1): 48-53. DOI: 10.12677/hjbm.2022.121006

Keywords

Gutmicrobiota, Gout, Hyperuricemia, Metabolites, Inflammation

Copyright © 2022 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

痛风是由于嘌呤分解生成的尿酸盐浓度升高，其在血中的溶解度较低，易在关节或肾小球基底膜处沉积，从而导致多脏器损害[1]。据世界流行病学统计，痛风的患病率约为 14% [2]，且趋于年轻化。

人体内的尿酸主要是在黄嘌呤氧化酶的催化下由嘌呤转化生成，体内嘌呤有两个来源，内源性嘌呤及外源性嘌呤。血液尿酸 2/3 经肾脏由尿液排出，1/3 经肠道由粪便排出。

自 2007 年的人类宏基因组学计划启动以来，肠道菌群成为研究热点，肠道菌的巨大临床价值也不断地被发现。肠道微生物群存在的稳态一旦失衡，菌群就会借助脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)、短链脂肪酸(short-chain fatty acids, SCFAs)等通过肠脑轴和肠肝轴影响宿主的健康。目前已有研究发现肠道菌群与体内各种疾病具有相关性，如 II 型糖尿病[3]、精神疾病[4]、肝癌[5]等。由此可见，肠道菌群已经成为疾病诊断和治疗的靶点。而肠道菌群与痛风疾病的相关性也引起研究者的高度重视。

2. 痛风患者肠道菌群的特点

目前已有多个研究报道痛风与肠道菌群之间存在着显著的相关性，痛风患者肠道菌群构成与正常人相比存在一定的差异性。

Xing 等[6]选取 90 例原发性痛风患者和 94 例正常对照组的粪便样本，通过 16S rDNA-PCR/DGGE 技术分析发现原发性痛风患者中拟杆菌和梭状芽孢杆菌的多样性及与正常人有差异，发现原发性痛风引起了患者肠道内拟杆菌和梭状芽孢杆菌的结构变化，特别是梭状芽孢杆菌的条带数和 Shannon-Weaver (H') 显著下降。Guo 等[7]通过 PCR/16S rRNA 的方法，分析了 35 名痛风患者和 33 名健康人的粪菌，发现痛风患者的肠道菌群多样性显著下降，且富含粪便拟杆菌和木糖降解拟杆菌，缺失普氏粪杆菌和假链双歧杆菌。该研究还发现痛风患者肠道菌群构成的改变早于外周血血清尿酸值的改变，这提示肠道菌群可能作为新的痛风诊断指标。Shao 等[8]通过 ¹HNMR 光谱和 IlluminaMiseq 测序分析了 26 名痛风患者和 26 名健康人的肠道菌群，发现痛风患者的肠道菌群多样性下降，且拟杆菌、紫单胞菌科、厌氧绳菌科等条件致病菌含量增加。Yu 等[9]通过 IlluminaMiSeq 测序法分析雄性高尿酸血症模型大鼠的肠道菌群，发现高尿酸血症模型大鼠中的肠道微生物相比于正常大鼠丰富度降低。并且经过别嘌呤醇和苯溴马酮药物治疗后，高尿酸血症大鼠肠道内双歧杆菌属和柯梭菌属增加，琥珀色属和厌氧菌属减少，进而提示这种肠道微生物群的变化可以被认为是药物治疗有效性的指标。随着生物信息学不断发展，有研究[10]对 58 例原发性痛风患者和 53 例正常对照组的粪便样本进行 16S rRNA 测序，发现痛风患者肠道中变形菌门和志贺杆菌属相比于对照组更丰富。之后通过生物信息学分析发现痛风患者核心的微生物群：锥拟杆菌、胸拟杆菌 ATCC43183 和锥拟杆菌 DSM17136 可能具有与单碳代谢、核苷酸结合、氨基酸生物合成和嘌呤生物合成相关的功能。除此之外，Chu 等[11]对来自 102 名痛风患者和 86 名健康对照组的 307 份粪便样本进行了宏基因组分析，显示痛风患者普雷沃菌、梭杆菌和拟杆菌的相对丰度增加，而肠杆菌科和丁酸盐生产种的相对丰度降低。

由此可见，痛风患者肠道菌群的多样性显著下降，而以拟杆菌、梭杆菌等为代表的肠道菌群相对丰度增加。

3. 肠道菌群参与痛风形成的机制

肠道菌除了可以为肠上皮提供能量，还可以分解肠道内复杂的碳水化合物，产生大量 SCFAs，如丁酸等，可降低肠道 pH，减少致病菌[10]。代谢综合征是由于肠道微生物群与宿主代谢之间的相互作用而产生的一系列疾病，其中包括肠道黏膜免疫屏障缺陷引起的炎症、短链脂肪酸代谢的异常改变等[12]。

血清尿酸水平与肠道菌群的组成和功能谱有着密切关系。痛风患者肠道菌群失衡主要表现在条件致病菌的增加和产生抗炎因子细菌的减少。功能谱具体表现在肠道菌群代谢产物和肠道内酶水平的变化比如黄嘌呤氧化酶(XO)、尿酸酶、尿囊素酶等。此外炎症因子 LPS、TNF- α 和 IL-6 水平的变化也和尿酸的水平有一定关系。

3.1. 肠道菌群与嘌呤的摄入代谢

目前，不同饮食条件可以通过改变肠道微生物多样性引起痛风。

高果糖饮食可在短期内引起宿主肠道微生物多样性降低，厚壁菌与拟杆菌增加[13]。目前，利用果糖饲喂的方法可以构建高尿酸血症模型。其原因在于：果糖在肝脏的代谢过程中无限速酶和负反馈作用。当它被肝脏吸收时，ATP 会迅速减少。因为磷酸盐以一种易于转化为脂质前体的形式转移到果糖中，且 AMP 和 IMP 水平增高能够激活核苷酸降解形成尿酸的途径，因此果糖摄入会增强脂肪和尿酸的产生[14]。此外，高嘌呤饮食不仅可以通过从头合成途径和补救合成途径生成尿酸，引起血尿酸水平升高，还可导致双歧杆菌、拟杆菌和乳杆菌减少，变形菌和厚壁菌门细菌增加[15]，也会引起炎症因子 LPS 升高和 XO 活性增加。

嘌呤核苷的降解主要依靠肠道菌群所产生的肌苷水解酶，2019 年 Wang 等自酸菜中提取出乳杆菌 DM9218，后经生物特性筛选驯化，在高尿酸血症模型鼠体内异源表达，发现该菌通过降解肌苷和加强肠道屏障功能，可以较明显地降低血尿酸水平[16]。

3.2. 肠道菌群与尿酸的生成

血中 XO 是人体内尿酸生成的关键酶。痛风患者 XO 活性增加，可能与肠道菌群改变和丁酸含量下降有关。酿酒酵母菌和变形杆菌能使血中 XO 活性增加，血中尿酸生成增多，具体机制不详[17]。

高尿酸血症鹌鹑[15]模型肠道丰度发生变化的菌群主要为拟杆菌门、厚壁菌门、变形菌门。拟杆菌属的增加往往伴有肠道 XO 活性明显升高，从而可以使食物中的嘌呤在肠道降解。除此之外，以 XO 活性为研究指标，酪酸梭菌活菌能通过某种途径降低 XO 活性和减少炎症因子产生，从而减少急性关节炎再次发作。酪酸梭菌还可以促进肠道菌群重建，调节肠道稳态。有研究[16]显示经过短乳杆菌 DM9218 干预后，高果糖诱导痛风模型小鼠血浆 XO 浓度、活性和肝脏 XODmRNA 的相对表达水平明显下调，乳杆菌作为厚壁菌门较常见的一种益生菌可以借助降低 XO 表达从而缓解高尿酸血症。

3.3. 肠道菌群与尿酸的降解、排泄

在尿酸降解方面，尿酸酶和尿囊素酶是尿酸降解代谢的关键酶。肠道乳酸菌和假单胞菌中尿酸酶和尿囊素酶活性较高，能够促进肠道尿酸分解为尿素。目前已有多种具有分解尿酸能力的活性菌药物被开发，例如 Li 等[18]最早开发的益生菌制剂 DM9218，就是利用其产生的尿酸酶和尿囊素酶，促进肠道中的尿酸分解。Wu, Ying 等[19]从中国发酵食品“浆水”中分离的发酵乳杆菌 JL-3 菌株可调节高尿酸血症引起的肠道微生物群失调，并可有效降低小鼠尿酸水平。

在尿酸排泄方面, 血液中尿酸的肠道排泄主要是借助肠道上皮细胞上多种尿酸转运蛋白, 将尿酸从血液转移到肠道。尿酸转运蛋白主要有 ATP 结合盒超家族 G2 (ATP-binding cassette superfamily G member 2, ABCG2)、葡萄糖转运体 9 (glucose transporter 9, GLUT9)、可溶性载体蛋白 2 家族 9 (the solute carrier protein 2 family 9, SLC2A9) 等[20]。

目前, ABCG2 是研究最深入的尿酸转运蛋白。尽管 ABCG2 在包括肠道, 肝脏和肾脏的多个组织中表达良好, 但 ABCG2 功能障碍往往是通过肠道途径减少尿酸的排泄, 从而促进高尿酸血症的发生[21] [22]。且经单核苷酸多态性(SNP)相关研究发现, ABCG2 基因 Q141K 位点突变与痛风疾病的相关性尤为突出[23] [24]。

同时, 研究证明肠道代谢产物丁酸可通过调节在肠道中炎症因子的释放, 修复肠上皮, 维稳肠道免疫黏膜屏障, 使肠上皮细胞表达更多的尿酸转运蛋白, 从而促进尿酸的排泄[25] [26]。痛风患者的血尿酸在肠道转运在一定限度内代偿性增加。肠道菌群代谢产物醋酸盐和葡萄糖增加, 可为尿酸转运蛋白提供能量[8] [27], 代偿性增加排泄[28]。

4. 肠道菌群代谢产物与痛风的相关性

肠道微生态的异常是导致多种免疫代谢性疾病的原因之一。王力等[26]通过给高酵母饲喂 HUA 小鼠模型酪酸梭菌, 测得 LPS、TNF- α 和 IL-6 下降, 小鼠的痛风炎症症状和血尿酸水平得以缓解, 得出血尿酸水平与炎症因子水平变化呈正相关的结论。LPS 进入循环系统引起炎症反应是由于痛风患者肠道菌群的变化降低了肠粘膜的紧密连接, 肠道的通透性增加。除此之外, 乙酸、丁酸等 SCFAs 抑制炎症因子释放, 并作为肠道菌群的中间介质影响机体的生理和免疫能力。在痛风模型中, SCFAs 和肠上皮 GPR43 受体减少。通过抑制 SCFAs-GPR43 的信号传导过程使得痛风关节炎动物模型的炎症症状难以缓解[29]。醋酸盐可以使 HUA 模型小鼠的 MSU 结晶减轻, 通过 GPR43 抑制炎症小体的激活和 IL-1 β 的生成, 还可以通过诱导嗜中性粒细胞的半胱天冬酶依赖性细胞凋亡和增加抗炎介质的产生来减轻对 MSU 晶体的炎症反应[30]。除此之外, 痛风人群肠道中与含硫氨基酸代谢相关的部分代谢物合成率下降, 包括对人类宿主具有抗炎作用的 L-半胱氨酸和降解产物 H₂S [31]。

5. 总结与展望

肠道微生态与体内代谢是相互影响的过程。持续的高尿酸状态会导致肠道慢性炎症, 肠道的慢性炎症进一步引起肠道菌群构成改变。由此可导致肠内某些氨基酸盐及尿酸转运蛋白等发生变化, 这些改变可以影响炎症因子的释放并发肠道炎症, 肠黏膜免疫屏障受到损害导致尿酸转运体受损减少, 尿酸无法正常排泄, 引起尿酸升高, 形成恶性循环, 最终彻底的破坏肠道微生态。

综上所述, 未来有望通过粪便微生物菌群移植(FMT)调节肠道代谢产物水平和调整肠道菌优势菌群构成降低血尿酸以治疗痛风。目前, 相关详细机制研究较少, 深入研究后将会对痛风的治疗产生一定的指导性。

参考文献

- [1] Dalbeth, N., Choi, H.K., Joosten, L., *et al.* (2019) Gout. *Nature Reviews Disease Primers*, **5**, Article No. 69. <https://doi.org/10.1038/s41572-019-0115-y>
- [2] Singh, J.A. and Gaffo, A. (2020) Gout Epidemiology and Comorbidities. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*, **50**, S11-S16. <https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2020.04.008>
- [3] Wang, H., Lu, Y., Yan, Y., *et al.* (2019) Promising Treatment for Type 2 Diabetes: Fecal Microbiota Transplantation Reverses Insulin Resistance and Impaired Islets. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, **9**, Article No. 455. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2019.00455>

- [4] Dehlin, M., Jacobsson, L. and Roddy, E. (2020) Global Epidemiology of Gout: Prevalence, Incidence, Treatment Patterns and Risk Factors. *Nature Reviews Rheumatology*, **16**, 380-390. <https://doi.org/10.1038/s41584-020-0441-1>
- [5] Schwabe, R.F. and Greten, T.F. (2020) Gut Microbiome in HCC-Mechanisms, Diagnosis and Therapy. *Journal of Hepatology*, **72**, 230-238. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2019.08.016>
- [6] Xing, S.C., Meng, D.M., Chen, Y., et al. (2015) Study on the Diversity of Bacteroides and Clostridium in Patients with Primary Gout. *Cell Biochemistry and Biophysics*, **71**, 707-715. <https://doi.org/10.1007/s12013-014-0253-5>
- [7] Guo, Z., Zhang, J.C., Wang, Z.L., et al. (2016) Intestinal Microbiota Distinguish Gout Patients from Healthy Humans. *Scientific Reports*, **6**, Article No. 20602. <https://doi.org/10.1038/srep20602>
- [8] Shao, T.J., Shao, L., Li, H.C., et al. (2017) Combined Signature of the Fecal Microbiome and Metabolome in Patients with Gout. *Frontiers in Microbiology*, **8**, Article No. 268. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2017.00268>
- [9] Yu, Y.R., Liu, Q.P., Li, H.C., et al. (2018) Alterations of the Gut Microbiome Associated with the Treatment of Hyperuricaemia in Male Rats. *Frontiers in Microbiology*, **9**, Article No. 2233. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2018.02233>
- [10] Mendez-Salazar, E.O., Vazquez-Mellado, J., Casimiro-Soriguer, C.S., et al. (2021) Taxonomic Variations in the Gut Microbiome of Gout Patients with and without Tophi Might Have a Functional Impact on Urate Metabolism. *Molecular Medicine*, **27**, Article No. 50. <https://doi.org/10.1186/s10020-021-00311-5>
- [11] Chu, Y.L., Sun, S.L., Huang, R.Y., et al. (2021) Metagenomic Analysis Revealed the Potential Role of Gut Microbiome in Gout. *npj Biofilms and Microbiomes*, **7**, Article No. 66. <https://doi.org/10.1038/s41522-021-00235-2>
- [12] Wang, P.X., Deng, X.R., Zhang, C.H., et al. (2020) Gut Microbiota and Metabolic Syndrome. *Chinese Medical Journal*, **133**, 808-816. <https://doi.org/10.1097/CM9.0000000000000696>
- [13] 聂秀玲. 长期果糖摄入与代谢综合征[J]. 国际内分泌代谢杂志, 2018, 38(5): 339-342.
- [14] Bray, G.A. (2013) Energy and Fructose from Beverages Sweetened with Sugar or High-Fructose Corn Syrup Pose a Health Risk for Some People. *Advances in Nutrition*, **4**, 220-225. <https://doi.org/10.3945/an.112.002816>
- [15] 黄胜男, 林志健, 张冰, 等. 高尿酸血症鹤鹑肠道菌群结构分析[J]. 中国实验动物学报, 2020, 28(1): 17-22.
- [16] Wang, H.N., Mei, L., Deng, Y., et al. (2019) *Lactobacillus brevis* DM9218 Ameliorates Fructose-Induced Hyperuricemia through Inosine Degradation and Manipulation of Intestinal Dysbiosis. *Nutrition*, **62**, 63-73. <https://doi.org/10.1016/j.nut.2018.11.018>
- [17] Chiaro, T.R., Soto, R., Stephens, W.Z., et al. (2017) A Member of the Gut Mycobiota Modulates Host Purine Metabolism Exacerbating Colitis in Mice. *Science Translational Medicine*, **9**, 380. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.aaf9044>
- [18] Li, M., Yang, D.B., Mei, L., et al. (2014) Screening and Characterization of Purine Nucleoside Degrading Lactic Acid Bacteria Isolated from Chinese Sauerkraut and Evaluation of the Serum Uric Acid Lowering Effect in Hyperuricemic Rats. *PLoS ONE*, **9**, e105577. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0105577>
- [19] Wu, Y., Ye, Z., Feng, P., et al. (2021) *Limosilactobacillus fermentum* JL-3 Isolated from “Jiangshui” Ameliorates Hyperuricemia by Degrading Uric Acid. *Gut Microbes*, **13**, Article ID: 1897211. <https://doi.org/10.1080/19490976.2021.1897211>
- [20] Nigam, S.K. and Bhatnagar, V. (2018) The Systems Biology of Uric Acid Transporters. *Current Opinion in Nephrology and Hypertension*, **27**, 305-313. <https://doi.org/10.1097/MNH.0000000000000427>
- [21] Fujita, K. and Ichida, K. (2018) ABCG2 as a Therapeutic Target Candidate for Gout. *Expert Opinion on Therapeutic Targets*, **22**, 123-129. <https://doi.org/10.1080/14728222.2018.1420167>
- [22] Wrigley, R., Phipps-Green, A.J., Topless, R.K., et al. (2020) Pleiotropic Effect of the ABCG2 Gene in Gout: Involvement in Serum Urate Levels and Progression from Hyperuricemia to Gout. *Arthritis Research & Therapy*, **22**, Article No. 45. <https://doi.org/10.1186/s13075-020-2136-z>
- [23] Eckenstaler, R. and Benndorf, R.A. (2021) The Role of ABCG2 in the Pathogenesis of Primary Hyperuricemia and Gout-An Update. *International Journal of Molecular Sciences*, **22**, Article No. 6678. <https://doi.org/10.3390/ijms22136678>
- [24] Hoque, K.M., Dixon, E.E., Lewis, R.M., et al. (2020) The ABCG2 Q141K Hyperuricemia and Gout Associated Variant Illuminates the Physiology of Human Urate Excretion. *Nature Communications*, **11**, Article No. 2767. <https://doi.org/10.1038/s41467-020-16525-w>
- [25] Wang, Y., Lin, Z.J., Zhang, B., et al. (2017) *Cichorium intybus* L. Promotes Intestinal Uric Acid Excretion by Modulating ABCG2 in Experimental Hyperuricemia. *Nutrition & Metabolism*, **14**, Article No. 38. <https://doi.org/10.1186/s12986-017-0190-6>
- [26] 周蓓蓓, 魏华. 高尿酸血症与肠道菌群的相关性[J]. 中华临床免疫和变态反应杂志, 2020, 14(1): 76-80.

-
- [27] Luo, Q.H., Cheng, D.J., Huang, C., *et al.* (2019) Improvement of Colonic Immune Function with Soy Isoflavones in High-Fat Diet-Induced Obese Rats. *Molecules*, **24**, Article No. 1139. <https://doi.org/10.3390/molecules24061139>
- [28] 金钊, 徐明智. 肠道菌群与高尿酸血症及痛风的相关性研究[J]. 中国微生态学杂志, 2019, 31(8): 980-984.
- [29] Maslowski, K.M., Vieira, A.T., Ng, A., *et al.* (2009) Regulation of Inflammatory Responses by Gut Microbiota and Chemoattractant Receptor GPR43. *Nature*, **461**, 1282-1286. <https://doi.org/10.1038/nature08530>
- [30] Vieira, A.T., Galvao, I., Macia, L.M., *et al.* (2017) Dietary Fiber and the Short-Chain Fatty Acid Acetate Promote Resolution of Neutrophilic Inflammation in a Model of Gout in Mice. *Journal of Leukocyte Biology*, **101**, 275-284. <https://doi.org/10.1189/jlb.3A1015-453RRR>
- [31] Henson, M.A. (2021) Interrogation of the Perturbed Gut Microbiota in Gouty Arthritis Patients through *in Silico* Metabolic Modeling. *Engineering in Life Sciences*, **21**, 489-501. <https://doi.org/10.1002/elsc.202100003>