

DOI:10.16305/j.1007-1334.2025.z20250114003

中医药调控肠道微生物干预高尿酸血症的研究进展

路晓洁^{1,2}, 赵悦彤^{1,2}, 吴 爽^{1,2}, 邢云泽^{1,2}, 方雅萱^{1,2}, 邢海涛^{1,2}, 裴 明^{1,2}, 李 洁^{1,2}, 乔延恒^{1,2}, 田永明^{1,2}, 杨 波^{1,2}

1. 天津中医药大学第一附属医院肾内科(天津 300380); 2. 国家中医针灸临床医学研究中心(天津 300380)

【摘要】 高尿酸血症是一种代谢性疾病, 中医认为其病机与肝、脾、肾有关, 并与肠道微生物群落失衡密切相关。肠道微生物通过多种途径影响尿酸代谢。基于此, 中医采用多种方法调节肠道微生物, 以治疗高尿酸血症。这些方法安全有效, 为高尿酸血症的防治提供了新思路。然而, 仍需进一步研究临床转化、个体化治疗和长期安全性等问题。综述中医药调控肠道微生物干预高尿酸血症的研究进展, 旨在为中医药防治高尿酸血症的应用提供参考。

【关键词】 高尿酸血症; 肠道菌群; 代谢性疾病; 中医药疗法

Research progress on regulation of intestinal microbiota by traditional Chinese medicine in intervention of hyperuricemia

LU Xiaojie^{1,2}, ZHAO Yuetong^{1,2}, WU Shuang^{1,2}, XING Yunze^{1,2}, FANG Yaxuan^{1,2}, XING Haitao^{1,2}, PEI Ming^{1,2}, LI Jie^{1,2}, QIAO Yanheng^{1,2}, TIAN Yongming^{1,2}, YANG Bo^{1,2}

1. Department of Nephrology, First Affiliated Hospital of Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 300380, China; 2. National Clinical Research Center for Acupuncture and Moxibustion of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 300380, China

Abstract: Hyperuricemia (HUA) is a metabolic disease. According to traditional Chinese medicine (TCM) theory, its pathogenesis is closely linked to dysfunction of the liver, spleen, and kidneys, as well as an imbalance in the intestinal microbiota. The intestinal microbiota influence uric acid metabolism via multiple pathways. Based on this understanding, TCM utilizes various approaches to modulate the intestinal microbiota to treat HUA. These methods are characterized by their safety and efficacy, offering novel insights into preventing and treating HUA. Nevertheless, further investigation is warranted regarding issues such as clinical translation, personalized treatment strategies, and long-term safety. This article reviews the research progress of TCM regulating intestinal microflora to intervene HUA, in order to provide reference for the application of TCM in the prevention and treatment of HUA.

Keywords: hyperuricemia; gut microbiota; metabolic disease; traditional Chinese medicine therapy

高尿酸血症(hyperuricemia, HUA)是一种以血清尿酸水平异常升高为特征的代谢性疾病, 指成年人在正常嘌呤饮食情况下, 非同日 2 次空腹血尿酸水平大于 $420 \mu\text{mol}^{[1]}$ 。流行病学研究^[2]显示随着人们生活方式及饮食结构改变, 我国 HUA 的患病率也逐年增高, 为 13.1%~13.3%, 并呈年轻化趋势。该病不仅是痛风的直接病因, 还与心血管疾病、慢性肾脏病等多种疾病的

发生发展密切相关, 还可能导致肾脏纤维化和肾功能衰竭, 危及生命健康。降低血尿酸至正常水平对于患者的病程进展以及预防和延缓并发症的出现具有重要意义。

人体肠道微生物群落是一个复杂的生态系统, 在成年人肠道中细菌总量可达 10^{14} 个, 主要由厚壁菌门(约 64%)和拟杆菌门(约 28%)组成, 这些微生物不仅参与营养物质的消化吸收, 还在免疫调节、代谢平衡等多个生理过程中发挥重要作用^[3]。近年来的研究^[4]发现, 肠道微生物群落通过多种途径参与尿酸(结构式见图 1)代谢的调控, 包括直接参与嘌呤和尿酸的降解代谢、调节肠道中尿酸转运蛋白的表达和功能、影响全身炎症状态和氧化应激水平、产生短链脂肪酸等代谢产

【基金项目】国家自然科学基金项目(81973799)

【作者简介】路晓洁, 女, 硕士研究生, 医师, 主要从事中医药治疗肾脏病的研究工作

【通信作者】杨波, 主任医师, 博士研究生导师; E-mail: yb8203@126.com

物调节宿主代谢。图2显示了嘌呤通过各种酶促反应转化为尿酸的过程,并描绘了肠道菌群对尿酸代谢的潜在影响。

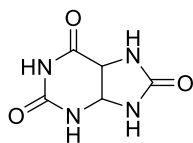
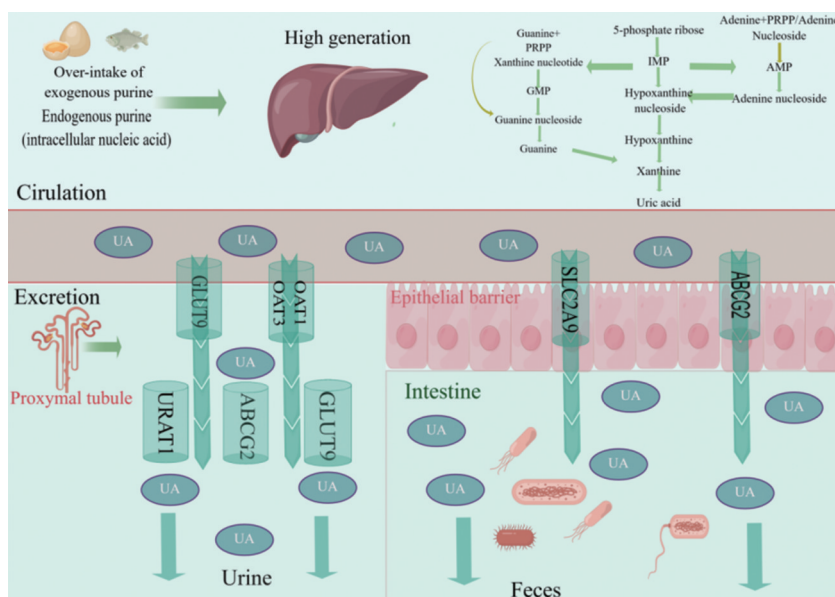


图1 尿酸结构式



注:PRPP为磷酸核糖焦磷酸、GMP为鸟苷酸、IMP为肌苷酸、AMP为腺苷酸、GLUT9为葡萄糖转运蛋白9、OAT1为有机阴离子转运蛋白1、OAT3为有机阴离子转运蛋白3、URAT1为尿酸阴离子转运体1、UA为尿酸、ABCG2为ATP结合盒转运蛋白家族G成员2、SLC2A9为溶质载体家族2成员9。

图2 尿酸代谢示意图(由BioRender.com绘制)

代饮食结构的改变(如高嘌呤、高糖、高脂饮食)、生活方式的转变,以及人口老龄化等因素均显著影响了疾病的发生和发展^[7]。这些因素不仅直接影响尿酸代谢,还可能通过改变肠道微生物群落的组成和功能间接影响血尿酸水平。这些发现不仅证实了肠道菌群与HUA发病的关联,还为疾病的防治提供了新的干预靶点。通过对肠道菌群的调节,可能为HUA的治疗开辟新途径。

现在临床上常用的治疗HUA的药物以西药为主,有别嘌醇、非布司他和苯溴马隆等化学药物,西药短期疗效好,可及时快速降低患者升高的血尿酸。但是,长期使用西药常有不良反应^[8-10],比如使用非布司他和别嘌醇引起急性肾衰竭的发生率分别是其他药物的5.7倍、3.3倍,苯溴马隆可能导致肾结石的形成,见表1。近年来,中医药也被广泛应用于HUA的治疗中,大量临床经验和体外实验证明中医药具有良好的降尿酸作用,且在缓解炎症和氧化应激方面有独特的优势作用^[11]。

因此,基于中医理论深入探讨肠道微生物群落在

宏基因组研究^[5]揭示,HUA患者的肠道菌群组成和功能存在显著异常,其肠道中拟杆菌属和变形菌门的丰度显著增加,而某些有益菌如乳酸菌属的丰度降低。引发HUA的发病机制复杂,涉及遗传和环境因素的共同作用。遗传学研究^[6]表明,溶质载体家族2成员9(SLC2A9)和ATP结合盒转运蛋白家族G成员2(ABCG2)等基因的多态性与尿酸转运和代谢密切相关,约90%的病例具有遗传易感性。环境因素方面,现

HUA发病中的作用机制,以及探索基于肠道菌群调节的中医药治疗方法,具有重要的理论意义和临床应用价值。

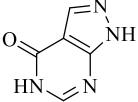
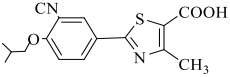
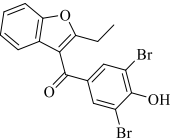
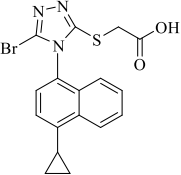
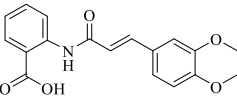
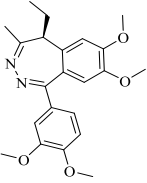
1 中医药治疗HUA的理论及机制研究

1.1 中医药治疗HUA的理论

1.1.1 中医对HUA的认识 中医学将HUA归属于“痹证”“痛风”等范畴。医家首提“痹”之名,《足臂十一脉灸经》云“足跗肿,疾界(痹)”^[12]。《黄帝内经》最早对痹的病因病机进行了论述,这也是首次有了关于痹的思想理论,《素问·痹论》曰:“风寒湿三气杂至,合而为痹也”。《诸病源候论》载:“痛风之病,此由血气虚弱,腠理开,风寒乘虚而入客于经络。”从历代医家的认识来看,本病与饮食不节、劳逸失度、禀赋不足等因素密切相关。其病机多与寒湿外袭,湿热浸淫,痰瘀互结,痹阻经络,气血不通,筋骨失养有关。其病机特点为本虚标实,本虚主要表现为脾肾两虚,标实则为湿、浊、痰、瘀互结。

1.1.2 核心病机与中医脏腑理论 脾主运化是人体代谢的核心。《素问·太阴阳明论》曰:“脾胃者,仓廪之官,

表 1 常见降尿酸药物

化学结构式	药物	机制	剂量	副作用
	别嘌醇	黄嘌呤氧化酶抑制剂	常规剂量为 300 mg/d, 最大剂量为 600 mg/d	皮疹伴随嗜酸性粒细胞增多、白细胞增多、发热、肝炎和进行性肾功能衰竭
	非布司他	黄嘌呤氧化酶抑制剂	初始剂量为 20 mg/d, 最大剂量为 40 mg/d	头痛、腹痛和腹泻, 以及肝功能异常, 心血管事件的发生率高于别嘌醇
	苯溴马隆	增加尿酸排泄	初始剂量为 25 mg/d, 常用剂量为 50 mg/d	肝功能异常、胃肠症状、皮肤过敏
	雷西纳德	选择性尿酸重吸收抑制剂尿酸盐转运蛋白 1 (URAT1) 抑制剂	必须与一种黄嘌呤氧化酶抑制剂 (包括别嘌醇或非布司他) 联合使用, 推荐最大剂量为 200 mg/d	肝肾功能障碍 (第三阶段临床研究阶段, 总体安全且耐受良好)
—	RLBN1001 KUX-1511	两者均可同时抑制尿酸转运蛋白 1, 促进尿酸排泄, 并抑制黄嘌呤氧化酶的功能以降低尿酸产生	处于研究阶段但未上市	肾损伤处于研究阶段
	曲尼司特	抑制肾脏转运蛋白 URAT1 和葡萄糖转运蛋白 9	每次 100 mg, 每日 3 次	最明显的副作用是头痛
—	贝戈洛酸酶	重组尿酸氧化酶在哺乳动物中可诱导血清尿酸水平急剧下降	每 2 周静脉滴注 1 次, 共 12 次, 每次 8 mg	输注反应如恶心、皮肤潮红和呼吸困难
	Levotofisopam	未知的降尿酸机制, 可能通过尿酸排泄起作用	目前处于第二阶段临床研究阶段, 未知	目前处于第二阶段临床研究阶段, 未知
—	拉布立酶	促进尿酸分解并帮助其从肾脏排泄	成人剂量为 0.2 mg/(kg·d), 滴注前加入 50 mL 的 0.9% 氯化钠注射液约 30 min	常见副作用包括发热、恶心、呕吐、皮疹、免疫原性输注反应、高铁血红蛋白血症、溶血和过敏反应

注:“—”表示无。

五味出焉。”脾主运化水谷精微,为气血生化之源。脾失健运则水湿内停,痰浊互结,生湿化热,故临床高尿酸患者多有脾虚或兼湿兼热之证,这与现代医学所述的代谢紊乱相对应。研究^[13]发现,脾的运化功能与肠道菌群对维持尿酸水平具有重要影响,因此脾失健运被认为是HUA发病的核心病机。肾主水液代谢,主司二便,《素问·灵兰秘典论》云“肾者,作强之官,伎巧出焉”,肾虚则水液代谢障碍,代谢产物排泄不畅,进一步加重病情。

1.1.3 现代名医观点与辨证分型 现代名医对HUA的认识各有侧重,但普遍从脾胃论治。朱良春教授认为本病责之于脾,治当以健脾为主;路志正教授强调脾虚湿困为本病关键;李振华教授则重视脾胃升降失常与痰瘀互结的病机;专家们一致认为,先天或后天所致的脾胃功能异常是HUA发病的重要因素。^[14]吕仁和教授根据临床经验将本病分为5个证型,即脾虚湿阻证、痰湿蕴结证、湿热蕴结证、气滞血瘀证和肝肾阴虚证;每个证型均有其特征性表现,如脾虚湿阻证见面色萎黄、肢体困重、纳呆腹胀,痰湿蕴结证见胸闷痰多、舌苔厚腻,湿热蕴结证则见关节红肿热痛、口苦便干等。^[15]

1.1.4 治疗原则与常用药物 HUA在治疗上遵循“标本兼顾,扶正祛邪”的原则。以“健脾化浊”为基本法则,配合“清热利湿”“活血化瘀”等。针对脾失健运这一核心病机^[16],常用茯苓、白术、陈皮等健脾药物,方中茯苓健脾利水,白术补气健脾,陈皮理气化湿。针对湿热内蕴证,选用绵萆薢、土茯苓、薏苡仁等,绵萆薢善降浊利湿,土茯苓清热解毒,薏苡仁健脾渗湿;针对血瘀证,采用丹参、赤芍、川芎等活血化瘀药;针对肾虚证,

选用淫羊藿、杜仲等补肾助阳之品。

1.2 中医药治疗 HUA 的机制研究

1.2.1 中药单味药的作用机制 现代研究^[17]表明,中药通过多靶点、多途径发挥降尿酸作用。实验研究^[18]证实,草蓼皂苷以剂量依赖方式抑制黄嘌呤氧化酶活性,半数抑制浓度(IC₅₀)值为 28.5 mg/L。土茯苓总皂苷能显著降低尿酸盐转运体 1(URAT1)和葡萄糖转运蛋白 9(GLUT9)的蛋白和 mRNA 表达水平,其 50 mg/kg 剂量组可使血清尿酸水平降低 45.6%^[19]。丹参酮 II A 通过上调有机阴离子转运体 1(OAT1)和有机阴离子转运体 3(OAT3)表达促进尿酸排泄,同时具有抗炎和保护肾功能的作用^[20]。黄芪皂苷、绿原酸、槲皮素等天然活性成分也被证实具有良好的降尿酸作用^[21-23]。

1.2.2 中药复方的协同增效作用 四妙勇安汤(黄柏、苍术、薏苡仁、牛膝)通过调节肠道菌群结构,使拟杆菌属、普氏菌属等有益菌显著增加,同时降低内毒素水平和炎症因子表达;该方可使模型大鼠血尿酸水平降低 31.2%,并显著改善肠道屏障功能。^[24]独活寄生汤(独活、桑寄生、杜仲等)能抑制肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素(IL)-1 β 等炎症因子的表达,其作用与核因子 κ B(NF- κ B)通路的调控有关^[25]。当归拈痛汤(当归、川芎、红花等)不仅改善肠道屏障功能,还能通过调节雷帕霉素作用靶点(mTOR)信号通路促进自噬,增加尿酸排泄^[26-27]。

1.2.3 中医“脾主运化”理论与肠道菌群研究的契合

在上述中药复方治疗的基础上,近年来研究^[28]进一步发现,中医“脾主运化”理论与现代肠道菌群研究高度契合。脾胃功能正常,则气机调畅,水湿运化正常。现代研究^[29]证实,健脾中药能显著改善肠道菌群的多样性指数,茯苓多糖可选择性促进双歧杆菌和乳杆菌的生长,白术提取物能抑制大肠杆菌的过度繁殖。脾胃功能失调,则气机郁滞,水湿内停,表现为肠道菌群失调。

1.2.4 中药调节肠道菌群降尿酸的机制研究 在改善肠道菌群结构方面,研究^[10]发现健脾化湿类中药能增加厚壁菌门和拟杆菌门的比例,减少变形菌门的丰度。在调节代谢产物方面,中药干预可显著增加短链脂肪酸特别是丁酸的产生,丁酸能促进肠道上皮细胞能量代谢和屏障功能的维持,中药还能降低内毒素水平,某些中药复方可使血清脂多糖(LPS)水平降低超过 50%;在维护肠道屏障方面,中药能上调闭合蛋白-1、锥连接蛋白-1 等紧密连接蛋白的表达,减少 IL-6、TNF- α 等炎症因子的释放。^[30]

2 肠道微生物群影响 HUA 的机制

2.1 肠道微生物群落参与血尿酸降解 在一项研究^[3]

中,研究者在人类肠道细菌库中进行了筛选,利用稳定同位素追踪技术,鉴定了 46 种能够降解尿酸的细菌,涵盖了 4 个门:放线菌门、厚壁菌门、梭菌门和变形菌门。位于肠道上皮细胞的血尿酸转运蛋白能促进血尿酸从血液中运输到肠腔。这一过程中涉及的关键转运蛋白包括 ABCG2 和 SLC2A9^[7]。升高的血尿酸水平可以通过酶受体 4(TLR4)/NLR 家族含有热蛋白域的蛋白 3(NLRP3)信号通路诱导炎症,对肠道上皮细胞产生不利影响。这种炎症导致线粒体功能障碍和 NF- κ B 信号通路的激活,导致紧密连接蛋白表达降低和肠道黏膜屏障完整性受损。因此,肠道上皮细胞中血尿酸转运蛋白的功能受损,导致肠道血尿酸排泄障碍。

2.2 肠道微生物群落参与嘌呤的氧化代谢 大肠杆菌、变形杆菌等细菌分泌黄嘌呤氧化酶参与嘌呤氧化代谢的机制^[30],肠道微生物失衡可能影响黄嘌呤氧化酶和尿囊素酶相关微生物的丰度,进而改变肠道血尿酸水平。短链脂肪酸的减少与这种失衡相关。肠道微生物通过嘌呤能受体和细胞外腺苷三磷酸及核苷代谢产物调节系统代谢。菌群失调还可能增加肠道通透性,使 LPS 进入血液,从而增加痛风风险。

2.3 肠道微生物群落影响肠道屏障功能 正常情况下,肠道屏障能够有效阻止有害物质从肠腔进入血液,维持肠道内环境的稳定,这对于血尿酸的正常代谢也起着重要作用。肠道屏障由肠上皮细胞、紧密连接蛋白、黏液层和免疫细胞组成,共同防止病原体 and 有害物质进入血液循环。肠道微生物群失衡会导致肠道屏障功能受损,会让有益菌(如乳杆菌和双歧杆菌)的丰度降低,而有害菌(如拟杆菌属)的丰度增加,导致短链脂肪酸生成减少^[31]。短链脂肪酸是维持肠道屏障功能的重要代谢产物,其减少会导致肠道通透性增加,使得内毒素(如 LPS)更容易穿过肠黏膜进入血液循环,进而引发全身性炎症反应。慢性炎症会进一步影响尿酸代谢相关酶的活性,进而影响尿酸的代谢和排泄,血尿酸不能正常排泄到肠道,进而在体内蓄积,引发 HUA^[32-33]。

3 基于肠道微生物群落缓解 HUA 的治疗方法

3.1 生活方式与传统治疗的影响 在急性痛风的传统治疗中,因显著的疗效,非甾体抗炎药常被用于缓解疼痛和减少炎症,然而,重要的是要意识到,这些药物可能会改变肠道微生物群落的稳态,促进革兰氏阴性菌的过度生长,同时抑制肠道生态系统中革兰氏阳性菌的丰度,正如 CARES 试验所揭示的结果^[34]。相反,生活方式的改变,包括定期体育和活动,饮食调整以限制酒精、富含嘌呤的食物和高脂肪产品,是维持血尿酸水平在健康范围内的主要管理策略。

药物治疗是临床治疗有症状 HUA 的主要手段,可

提供快速的症状缓解和血尿酸控制。目前治疗 HUA 的药物选择多样,其针对发病机制的不同环节,如酶抑制、促进血尿酸排泄或具有双重抑制作用。然而,这些治疗方法通常需要长期甚至终身用药,并伴有潜在的严重副作用和停药后血尿酸水平反弹的风险。因此,探索更安全、更有效的替代治疗方案显得尤为重要。例如,在尿酸氧化酶缺陷的小鼠模型中,去除微生物群落会导致引发严重的 HUA 状态^[35]。临床观察表明,针对人类厌氧菌的抗生素治疗与痛风发病风险的增高有关。这些发现强调了针对微生物群落的干预在治疗 HUA 中的潜在价值。目前,肠道菌群已被确认为 HUA 治疗的新靶点,多项研究^[36-37]报道了肠道菌群在中药防治 HUA 作用机制中发挥着中介桥梁的作用。中医药在治疗慢性、多基因复杂性疾病方面具有独特的临床治疗优势,其“多组分-多靶点-多通路”的作用特性与网络药理学的核心理念高度契合。

3.2 基于肠道菌群调节的中医治疗方法

3.2.1 中医内治方法

3.2.1.1 健脾化湿类 以参苓白术散为代表方剂,其组方精妙,人参大补元气、补脾益肺,为君药,能鼓舞脾胃之气,增强运化功能;白术补气健脾、燥湿利水,与人参相伍,健脾之力倍增,为臣药;茯苓利水渗湿、健脾宁心,协助白术运化水湿;山药补脾养胃、生津益肺、补肾涩精,与人参、白术协同,共奏健脾之效;莲子补脾止泻、益肾涩精、养心安神,辅助诸药增强健脾止泻之功。现代研究^[38-40]为参苓白术散治疗 HUA 提供了有力支撑。有研究者通过动物实验,给予 HUA 模型小鼠参苓白术散灌胃,利用高通量测序技术分析小鼠肠道菌群结构变化,发现其能显著增加有益菌如双歧杆菌、乳杆菌的相对丰度,降低有害菌如肠杆菌科细菌的比例,调节肠道微生态平衡;检测小鼠血尿酸水平,结果显示给药组血尿酸含量较模型对照组明显降低。^[40]从中医理论角度剖析,脾主运化水谷和水液,若脾失健运,则水湿内生,湿浊蕴结,阻碍气血运行,影响尿酸排泄,发为 HUA。参苓白术散通过健脾益气,增强脾胃运化功能,使得水湿得以正常代谢,减少湿浊内生,从而调节肠道菌群,改善肠道微环境,促进尿酸排泄,降低血尿酸水平,达到治疗 HUA 的目的。

3.2.1.2 利湿泄浊类 萆薢渗湿汤组方中,萆薢泄浊解毒,通利关节,为君药,对风湿痹痛、腰膝酸痛等有良好疗效;黄柏清热燥湿、泻火解毒,偏于清下焦湿热,牡丹皮清热凉血、活血化瘀,二者共为臣药,协助萆薢清热解毒、活血化瘀;薏苡仁利水渗湿、健脾止泻、除痹、清热排脓,茯苓利水渗湿、健脾宁心,泽泻利水渗湿、泄热,滑石利尿通淋、清热解暑,通草清热利尿、通气下乳,这 5 味药共为佐使药,增强利湿泄浊之力。有研究

者利用 HUA 小鼠模型,给予萆薢渗湿汤干预,并采用 16S rRNA 基因测序技术分析其肠道菌群结构,发现该方能显著调节肠道菌群组成,增加有益菌如拟杆菌属、普氏菌属的相对丰度,减少有害菌如变形菌门的比例;结果显示小鼠血尿酸水平明显降低,血清中炎症因子如 TNF- α 、IL-6 含量下降,氧化应激水平改善。^[40-42]从作用机制来看,萆薢渗湿汤清热解毒、疏风通络、活血化瘀,一方面通过调节肠道菌群,改善肠道微生态环境,促进肠道对尿酸的排泄;另一方面,减轻体内炎症反应和氧化应激损伤,调节尿酸代谢相关酶活性,从而降低血尿酸水平,治疗 HUA。

3.2.2 中医外治方法 在针灸调节肠道菌群治疗 HUA 方面,已有部分高质量研究成果涌现^[43-45]。针灸治疗组选取足三里、三阴交、太冲等穴位进行针刺治疗,足三里为足阳明胃经合穴,具有健脾和胃、扶正培元、通经活络之效,刺激该穴位可增强脾胃运化功能,促进水谷精微吸收与水湿代谢,为气血生化之源;三阴交为足太阴脾经、足少阴肾经、足厥阴肝经交会穴,能滋补肝肾、健脾益血,调节肝、脾、肾 3 脏功能,改善人体整体代谢;太冲为足厥阴肝经原穴,可疏肝理气、平肝熄风,调节肝经气血。研究^[46-47]表明,运用宏基因组测序技术检测患者治疗前后肠道菌群结构变化,同时检测血尿酸水平、内分泌激素及炎症因子等指标,结果显示,针灸治疗组患者肠道菌群多样性增加,有益菌如双歧杆菌、乳杆菌等丰度上升,有害菌如肠杆菌等丰度下降,肠道微生态环境得到改善;血尿酸水平较治疗前显著降低,且血清中与尿酸代谢相关的内分泌激素如胰岛素样生长因子-1 (IGF-1) 水平升高,炎症因子如 C 反应蛋白 (CRP) 水平降低。从作用机制分析,针灸通过刺激特定穴位,激发经络气血运行,调节人体内分泌系统,使机体代谢功能恢复平衡。内分泌系统的调节可影响肠道神经系统,进而改变肠道蠕动、分泌及免疫功能,调节肠道菌群生长与分布,经络气血通畅有助于改善组织器官血液循环,为尿酸代谢相关酶提供适宜环境,促进尿酸分解与排泄,达到调节肠道菌群、治疗 HUA 的目的。

4 小结与展望

肠道微生物群落通过参与血尿酸降解、嘌呤氧化代谢以及影响肠道屏障功能等多种途径,深度介入尿酸代谢过程。肠道微生物群落失衡成为 HUA 发病的重要因素^[40]。这为 HUA 的防治开拓了全新的视野,提示通过调节肠道微生物群落来控制尿酸水平、预防 HUA 具备可行性与较大潜力。基于中医理论,HUA 的核心病机与脾失健运、肾虚等密切相关。中医通过健脾化湿、清热利湿、活血化瘀等治法,运用中药内治以

及中医外治(如针灸)等手段,能够多途径、多靶点地调节肠道菌群,改善肠道微生态环境,促进尿酸排泄,减轻炎症反应和氧化应激损伤,从而有效治疗 HUA。并且,中医药治疗安全性高、不良反应少,在慢性疾病的调理方面具有显著优势。

目前,西医治疗 HUA 主要依赖别嘌醇、苯溴马隆、秋水仙碱等药物,这些药物虽能在一定程度上改善症状,但也存在明显的局限性,如疾病复发率较高、患者需长期服药以及不良反应较为常见。近年来,中西医结合治疗 HUA 逐渐受到临床关注,并取得了显著的疗效。中西医结合治疗通过发挥中药复方的整体调理作用和西药的快速起效优势,弥补了单一治疗的不足。例如,张卓君等^[31]研究发现萆薢分清丸联合别嘌醇治疗痛风患者,不仅能显著提高降尿酸治疗的达标率,还减少了不良事件的发生率。研究^[48]显示,中药汤剂联合秋水仙碱治疗痛风性关节炎,在降低患者尿酸水平方面较单独使用秋水仙碱更佳,并且更为安全。

然而,临床实践中,HUA 急性期中医治疗受到一定限制,中药起效相对较慢,难以迅速缓解急性发作期的症状。中药的煎服方式、携带便利性和保存问题也影响患者依从性。西医治疗虽能快速控制症状,但药物不良反应常见,复发率高,患者需长期服药。尽管中西医结合治疗已初见成效,显示出优于单一治疗的优势,但仍需要临床工作者进一步深入研究,根据 HUA 的不同分期,精准优化西药与中药的配伍方案。

目前的研究主要局限于动物实验,临床验证数据相对有限。现代医学背景下,中药质量不明确,中药毒理学及药效学无法得到科学分析,中药成分之间是否发生拮抗或协同作用尚未得知等问题均阻碍了中药及其复方在 HUA 治疗中的应用。这些问题制约了中药及其复方在 HUA 治疗中的广泛应用。未来,亟待开展更多高质量的临床研究,深入阐明肠道微生物群落对 HUA 的具体作用机制,全面验证基于肠道菌群调节的中医治疗方法的临床实用性和安全性。例如,需要进一步明确哪些具体菌属或菌群对尿酸代谢起关键作用,以及它们如何受到中药干预的影响。同时,需要建立更完善的中药质量控制体系,以及更深入地研究中药的毒理学和药效学,明确中药成分间的相互作用。此外,还需要针对 HUA 的不同分期,探索更加精准的中西医结合治疗方案。例如,在急性发作期,可以探讨如何优化西药控制症状的同时,配合中药减轻西药的不良反应;在慢性缓解期,可以进一步研究如何利用中药复方调节肠道菌群,改善代谢功能,预防复发。

总之,肠道微生物群落作用靶点的发现为 HUA 的防治提供了新的思路,而中西医结合治疗也为 HUA 患者带来了新的希望。通过深入研究和临床实践,有望

为 HUA 患者提供更为有效、安全、个性化的治疗方案,推动该领域的研究与临床实践不断向前发展。

参考文献:

- [1] 中国民族卫生协会重症代谢疾病分会,高尿酸血症相关疾病诊疗多学科共识专家组. 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.
- [2] MALOBERTI A, QUALLIU E, OCCHI L, et al. Hyperuricemia prevalence in healthy subjects and its relationship with cardiovascular target organ damage[J]. Nutr Metab Cardiovasc Dis, 2021, 31(1): 178-185.
- [3] ZHANG M, ZHU 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]. Front Immunol, 2022, 12: 791983.
- [4] TERKELTAUB R, DODD D. The gut microbiome in hyperuricemia and gout[J]. Arthritis Rheumatol, 2025, 77(8): 955-965.
- [5] MARTINEZ-NAVA G A, MENDEZ-SALAZAR E O, VAZQUEZ-MELLADO J, et al. Metatranscriptomic analysis reveals gut microbiome bacterial genes in pyruvate and amino acid metabolism associated with hyperuricemia and gout in humans [J]. Sci Rep, 2025, 15(1): 9981.
- [6] BUTLER F, ALGHUBAYSHI A, ROMAN Y. The epidemiology and genetics of hyperuricemia and gout across major racial groups: A literature review and population genetics secondary database analysis [J]. J Pers Med, 2021, 11(3): 231.
- [7] MARTINEZ-NAVA G A, MENDEZ-SALAZAR E O, VAZQUEZ-MELLADO J, et al. The impact of short-chain fatty acid-producing bacteria of the gut microbiota in hyperuricemia and gout diagnosis[J]. Clin Rheumatol, 2023, 42(1): 203-214.
- [8] MENDEZ-SALAZAR E O, VAZQUEZ-MELLADO J, CASIMIRO-SORIGUER C S, 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] LIU Y, JARMAN J B, LOW Y S, et al. A widely distributed gene cluster compensates for uricase loss in hominids[J]. Cell, 2023, 186(16): 3400-3413.
- [10] CICERO A F G, FOGACCI F, KUWABARA M, et al. Therapeutic strategies for the treatment of chronic hyperuricemia: an evidence-based update[J]. Medicina (Kaunas), 2021, 57(1): 58.
- [11] 高鹏博,霍晶晶,于世家. 中医药治疗高尿酸血症作用机制的研究进展[J]. 实用中医内科杂志, 2025, 39(6): 18-22.
- [12] 张冰,胥亦,林志健,等. 痛风病中医认识源流考[J]. 世界中医药, 2024, 19(13): 1875-1880, 1888.
- [13] 王聪慧,娄锡恩,卞兆祥. 基于肠道菌群失调探析中医从脾论治高尿酸血症的科学内涵[J]. 湖南中医药大学学报, 2023, 43(4): 729-734.
- [14] 张峻韶,肖明芝,庞欣欣,等. 基于相火学说探讨高尿酸血症的中医治疗[J/OL]. 中医学报, 2025 [2025-08-27]. <http://kns.cnki.net/kcms/detail/41.1411.R.20250312.1459.010.html>.
- [15] 李娜,王世东,邵凡,等. 基于数据挖掘的吕仁和教授治疗高尿酸血症医案用药经验研究[J]. 世界中医药, 2021, 16(17): 2640-2643, 2647.
- [16] 顾成娟,赵晓华,赖杏荣,等. 土茯苓、威灵仙、萆薢治疗高尿酸血

- 症——全小林三味小方撷萃[J]. 吉林中医药, 2020, 40(12): 1556-1558.
- [17] WANG Y B, JIN C Z. Roles of traditional Chinese medicine extracts in hyperuricemia and gout treatment: Mechanisms and clinical applications[J]. World J Gastroenterol, 2024, 30(47): 5076-5080.
- [18] 邓旭坤, 余惠凡, 刘钊, 等. 绵萆薢化学成分研究(Ⅱ)[J]. 中南民族大学学报(自然科学版), 2019, 38(3): 411-414.
- [19] CHENG S, SUN H, LI X, et al. Effects of alismatis rhizoma and rhizoma smilacis glabrae decoction on hyperuricemia in rats [J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2019: 4541609.
- [20] LI Y, WU T, LI H, et al. Tanshinone II A promoted autophagy and inhibited inflammation to alleviate podocyte injury in diabetic nephropathy[J]. Diabetes Metab Syndr Obes, 2024, 17: 2709-2724.
- [21] 刘琪, 赵恒侠, 楚淑芳. 荷叶饮治疗痛风性关节炎间歇期高尿酸血症患者的疗效观察[J]. 广州中医药大学学报, 2022, 39(6): 1280-1284.
- [22] 柳璇, 庞彩霞, 何秋婷, 等. 中医药治疗高尿酸血症及相关疾病病机与研究进展[J]. 亚太传统医药, 2025, 21(3): 251-256.
- [23] LI Y J, CHEN L R, YANG Z L, et al. Comparative efficacy and safety of uricosuric agents in the treatment of gout or hyperuricemia: a systematic review and network meta-analysis [J]. Clin Rheumatol, 2023, 42(1): 215-224.
- [24] 刘亚飞, 陈哲, 涂胜豪. 加味四妙方对高尿酸血症合并急性痛风性关节炎模型大鼠踝关节组织 *NLRP3* mRNA 及 IL-1 β 、TNF- α 表达的影响[J]. 中医杂志, 2020, 61(14): 1268-1272.
- [25] 梁霄, 李娅兰, 张筠昊, 等. 基于 TLR2/p38 MAPK/NF- κ B 信号通路探讨独活寄生汤对类风湿性关节炎大鼠的抗炎作用及机制[J]. 中国实验方剂学杂志, 2023, 29(11): 43-52.
- [26] 吴霜, 袁立霞, 廖晴, 等. 基于 16S rDNA 测序研究当归拈痛汤对膝关节炎小鼠肠道菌群的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2024, 30(11): 9-17.
- [27] 马世伟. 当归拈痛汤加减治疗高尿酸血症的效果及对炎症因子水平影响[J]. 中医临床研究, 2022, 14(23): 64-66.
- [28] CANI P D, AMAR J, IGLESIAS M A, et al. Metabolic endotoxemia initiates obesity and insulin resistance [J]. Diabetes, 2007, 56(7): 1761-1772.
- [29] ZHANG Z, CAO H, SHEN P, et al. Ping weisan alleviates chronic colitis in mice by regulating intestinal microbiota composition [J]. J Ethnopharmacol, 2020, 255: 112715.
- [30] 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.
- [31] 张卓君, 孙颖, 杨晓凌, 等. 萆薢分清丸联合别嘌醇治疗痛风患者高尿酸血症的临床疗效和安全性[J]. 复旦学报(医学版), 2020, 47(2): 245-250.
- [32] 涂裕鼎, 王燕. 土茯苓萆薢汤治疗痛风性关节炎疗效观察[J]. 世界最新医学信息文摘, 2019, 19(A0): 354, 356.
- [33] 樊明媛, 袁久术, 谢红艳, 等. 肠道微生态在高尿酸血症中的作用机制及中医药干预研究进展[J]. 中国实验方剂学杂志, 2025, 31(5): 329-338.
- [34] MASEDA D, RICCIOTTI E. NSAID-gut microbiota interactions [J]. Front Pharmacol, 2020, 11: 1153.
- [35] FAN M D, LIU J, ZHAO B C, et al. Comparison of efficacy and safety of urate-lowering therapies for hyperuricemic patients with gout: a meta-analysis of randomized, controlled trials [J]. Clin Rheumatol, 2021, 40(2): 683-692.
- [36] 袁一顺, 刘中勇, 刘言薇, 等. 中药调节肠道菌群的物质基础及用药规律研究[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2024, 22(16): 2889-2895.
- [37] LIN T L, LU C C, LAI W F, et al. Role of gut microbiota in identification of novel TCM-derived active metabolites [J]. Protein Cell, 2021, 12(5): 394-410.
- [38] YANAI H, ADACHI H, HAKOSHIMA M, et al. Molecular biological and clinical understanding of the pathophysiology and treatments of Hyperuricemia and its association with metabolic syndrome, cardiovascular diseases and chronic kidney disease [J]. Int J Mol Sci, 2021, 22(17): 9221.
- [39] LYU Q, ZHOU J, WANG C, et al. Corrigendum: A dynamics association study of gut barrier and microbiota in hyperuricemia [J]. Front Microbiol, 2024, 15: 1358594.
- [40] 郎吉瑞, 曾瑾, 陈世龙, 等. 中医经典方剂治疗痛风的研究进展[J]. 中药药理与临床, 2023, 39(1): 104-111.
- [41] WEI J, ZHANG Y, DALBETH N, et al. Association between gut microbiota and elevated serum urate in two independent cohorts [J]. Arthritis Rheumatol, 2022, 74(4): 682-691.
- [42] 钱爱, 黄传兵, 李明, 等. 基于多元数据挖掘探析专利中药复方治疗痛风性关节炎的用药规律[J]. 上海中医药杂志, 2024, 58(12): 16-21.
- [43] 刘旭峰, 陈虹屹, 王菁, 等. 针刺“肾俞”“太溪”穴对高尿酸血症大鼠尿酸的影响及其机制研究[J]. 针刺研究, 2019, 44(5): 319-323, 328.
- [44] 陈虹屹. 针刺“肝俞”-“太冲”穴对高尿酸血症模型大鼠肝脏 XOD、ADA、GD 的影响[D]. 北京: 北京中医药大学, 2019.
- [45] YU L L, LI C N, FANG M Y, et al. Evaluating the effectiveness and safety of acupuncture on serum uric acid in asymptomatic hyperuricemia population: a randomized controlled clinical trial study protocol [J]. Front Endocrinol (Lausanne), 2023, 14: 1218546.
- [46] 孙军刚, 何曦萌, 袁红, 等. 针灸“足三里”对高尿酸血症小鼠肠道菌群的影响[J]. 四川中医, 2023, 41(1): 52-57.
- [47] YU Z, LIU R, SU K, et al. Acupuncture ameliorates breast cancer-related fatigue by regulating the gut microbiota-gut-brain axis [J]. Front Endocrinol (Lausanne), 2022, 13: 921119.
- [48] 黄河, 王镁, 李可月, 等. 中药汤剂对急性痛风性关节炎疗效及安全性的 Meta 分析[J]. 山西中医, 2020, 36(1): 47-51.

编辑: 杨轶舜

收稿日期: 2025-01-14