

基础研究

酪酸梭菌对高尿酸血症大鼠血尿酸及炎症因子水平的影响

王力, 方志荣, 沈雅庭, 刘彦波, 刘丽丽

中国人民解放军第413医院内二科, 浙江舟山 316000

摘要:目的 研究酪酸梭菌干预对高尿酸血症大鼠血清尿酸、脂多糖、白介素6、肿瘤坏死因子 α 的影响。方法 将40只SD大鼠随机分为正常对照组、高尿酸模型组、苯溴马隆干预组(3 mg/kg·d)和酪酸杆菌干预组(活菌 1.5×10^7 CFU/d), 每组10只。除正常对照组外各组给予酵母膏联合氧嗪酸钾灌胃制备高尿酸血症模型, 各组药物及活菌每天灌胃1次, 连续12周。观察各组大鼠血尿酸、脂多糖、白介素6、肿瘤坏死因子 α 水平变化。结果 实验期间高嘌呤饮食大鼠血尿酸水平较正常对照组明显升高($P < 0.01$), 高尿酸血症模型建立成功且稳定。高尿酸模型组大鼠血脂多糖、白介素6、肿瘤坏死因子 α 水平与血尿酸水平呈正相关。苯溴马隆及酪酸梭菌干预处理后大鼠血尿酸、脂多糖、白介素6、肿瘤坏死因子 α 水平有明显下降($P < 0.01$), 干预时间越长, 效果越好, 其中苯溴马隆降尿酸效应更为明显, 酪酸梭菌下调脂多糖、白介素6、肿瘤坏死因子 α 等炎症因子作用更为明显($P < 0.01$)。结论 高尿酸血症大鼠可能存在慢性炎症反应, 酪酸梭菌可有效降低血尿酸水平, 同时抑制炎症细胞因子的生成, 维持肠道免疫稳态。
关键词:酪酸梭菌; 高尿酸血症; 大鼠; 炎症介质

Effects of *Clostridium butyricum* on serum uric acid and inflammatory mediators in rats with hyperuricemia

WANG Li, FANG Zhirong, SHEN Yating, LIU Yanbo, LIU Lili

Department of Internal Medicine, 413 Hospital of PLA, Zhoushan 316000, China

Abstract: Objective To investigate the effects of intragastric administration of *Clostridium butyricum* in regulating serum uric acid, lipopolysaccharides (LPS), interleukin-6 (IL-6) and tumor necrosis factor- α (TNF- α) in rats with hyperuricemia rats. **Methods** Forty SD rats were randomized into 4 equal groups, namely the normal control group, hyperuricemia model group, benzbromarone (3 mg/kg daily) intervention group and live *Clostridium butyricum* group (1.5×10^7 CFU/day). Except for those in the control group, the rats were subjected to intragastric administration of yeast extract and oteracil potassium once daily for 12 weeks to induce hyperuricemia with corresponding treatments. The changes in serum uric acid, lipopolysaccharides, IL-6 and TNF- α in each group were detected. **Results** The serum level of uric acid was significantly higher in rats fed with high-purine diet than in the control rats ($P < 0.01$), demonstrating the successful establishment of hyperuricemia models. In rats with hyperuricemia, serum uric acid level was positively correlated with the levels of LPS, IL-6 and TNF- α , and their serum levels decreased significantly and progressively with time in Benzbromarone group and *Clostridium butyricum* group. Benzbromarone was more effective in decreasing serum uric acid in the rats, while *Clostridium butyricum* produced a stronger effect in down-regulating the inflammatory mediators. **Conclusion** Chronic inflammatory reaction exists in rats with hyperuricemia. Intragastric administration of *Clostridium butyricum* can effectively decrease serum uric acid level and inhibit the inflammatory cytokines, and thus contributes to immune homeostasis in the intestines.

Keywords: *Clostridium butyricum*; hyperuricemia; inflammatory mediators

高尿酸血症是一种嘌呤代谢障碍性疾病, 目前临床针对高尿酸血症的药物治疗主要从减少尿酸生成及促进肾脏尿酸代谢两条途径进行, 药物虽可在一定时期内有效降低血尿酸水平, 但长期服用多有肝肾功能受损、胃肠道反应、骨髓抑制、过敏等一系列副作用, 且与其他多种药物相互作用, 不利于联合应用, 在痛风急性期使用, 甚至有诱发痛风性关节炎等病情加重的风险^[1]。

研究报道^[2-3]肠道丁酸含量与人体尿酸代谢密切相关,

肠道丁酸补充有望成为高尿酸血症治疗的又一有效手段。但丁酸属于短链脂肪酸, 气味难闻, 经口补充后易被分解代谢。酪酸梭菌作为一种临床常用的肠道微生物制剂, 其生物稳定性好, 对多种抗生素有较强的耐受性, 在人体内不受胃酸、胆汁酸等影响, 在肠道内通过发酵膳食纤维可产生大量丁酸, 是一种理想的丁酸补充剂^[4-6]。前尚未有酪酸梭菌对血尿酸水平干预的可行性与有效性研究的报道, 本研究对高尿酸血症大鼠模型进行酪酸梭菌活菌胶囊灌胃实验, 观察大鼠血尿酸水平变化, 同时观察脂多糖(LPS)、白介素6(IL-6)、肿瘤坏死因子 α (TNF- α)等炎症因子的变化, 以探讨酪酸梭菌对血尿酸水平干预的可行性与有效性。

收稿日期: 2016-11-13

作者简介: 王力, 医学硕士, 主治医师, E-mail: wangli1985_2000@163.com

通信作者: 方志荣, 主任医师, E-mail: fzrfrfq@126.com

1 材料和方法

1.1 实验动物及试剂

4周龄清洁级健康雄性SD大鼠40只,由宁波大学实验动物中心提供,饲养1周后称体质量 151 ± 6 g。实验所用酪酸梭菌活菌胶囊为阿泰宁(青岛东海药业有限公司,菌株类型CGMC0313.1, 1.5×10^7 CFU/g),灌胃前采用灭菌蒸馏水溶解。苯溴马隆片(立加利仙,德国赫曼,50 mg/片)灌胃前采用灭菌蒸馏水溶解。酵母膏(北京奥博星生物技术有限公司),按质量分数20%酵母膏+80%基础饲料配制成高酵母颗粒饲料,模拟高嘌呤饮食。氧嗪酸钾盐(OA, Sigma-Aldrich)溶于0.5%的羧甲基纤维素钠(南京化学试剂有限公司)溶液中备用。尿酸检测试剂盒购于南京建成生物工程研究所, LPS、IL-6、TNF- α 检测试剂盒均购于武汉博士德生物工程有限公司。

1.2 实验分组及给药方法

将40只SD大鼠随机分为4组,分别为正常对照组、高尿酸模型组、苯溴马隆干预组、酪酸杆菌干预组,每组10只大鼠,各组大鼠体质量差异无统计学意义($F=0.3$, $P>0.05$)。正常对照组采用基础饲料正常喂食,另外3组采用高酵母饲料喂食,同时给予OA溶液200 mg/kg·d灌胃,灌胃量为0.5 mL/100 g,每天灌胃1次。苯溴马隆干预组在模型组基础上给予苯溴马隆3 mg/kg·d灌胃,酪酸杆菌干预组在模型组基础上每只大鼠给予酪酸梭菌 1.5×10^7 CFU/d灌胃。对照组给予同等灌胃量的羧甲基纤维素钠溶液。各组大鼠每日给予同等重量的饲料,自由饮水。大鼠每周称质量1次,并根据体重变化调整给药量,连续给药12周。

1.3 检测方法

各组大鼠分别于实验前1 d,第4、8、12周末从眼眶后静脉丛采血3 mL,4℃静置凝血30 min后,4℃离心(3000 r/min, 10 min),分离上层血清于-80℃冻存用于尿酸、LPS、IL-6和TNF- α 水平测定。尿酸根据磷钨酸还原法,采用Beckman生化分析仪进行检测。LPS、IL-6和TNF- α 根据ELISA原理,采用Thermo MK3型酶标仪进行检测。具体操作步骤参照ELISA试

剂盒说明书。

1.4 统计方法

应用SPSS 17.0软件进行数据统计分析。计量资料以均数 \pm 标准差表示,单个时间点的多组数据间比较,若符合正态分布且方差齐性采用单因素方差分析,两两比较采用LSD- t 法检验,否则采用多个样本比较的Kruskal-Wallis H检验(非参数检验)。重复测量资料的多组数据间比较采用重复测量资料的方差分析,两两比较采用LSD- t 法检验。采用Pearson简单相关系数进行直线回归分析,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 实验前后各组大鼠血尿酸水平的变化

实验前各组大鼠血尿酸水平无明显差异($P>0.05$),提示实验基线平衡(表1)。从组内比较来看,对照组各时间点血尿酸水平差异无统计学意义($F=0.88$, $P>0.05$);高尿酸模型组在整个实验周期内血尿酸水平呈进行性上升趋势,各时间点血尿酸水平差异有统计学意义($F=199.4$, $P<0.01$);苯溴马隆干预组及酪酸梭菌干预组各时间点血尿酸水平差异有统计学意义($F=15.54$, $P<0.01$; $F=38.52$, $P<0.01$),其中8周时尿酸水平达高峰(表1)。从组间比较来看,各组血尿酸水平在不同时间点变化趋势不同($F=38.26$, $P<0.01$)。除实验前外,对照组实验4周、8周、12周时大鼠血尿酸水平均明显高于其他各组($P<0.01$),提示高尿酸血症大鼠造模有效。苯溴马隆干预组从4周开始血尿酸水平显著低于高尿酸模型组($P<0.01$),提示该药物促尿酸排泄效果明显。同时,酪酸梭菌干预组从8周开始血尿酸水平显著低于高尿酸模型组($P<0.01$),但高于苯溴马隆干预组,提示长期外源性补充酪酸梭菌可在一定程度上降低大鼠血尿酸水平(表1)。

2.2 实验前后各组大鼠LPS水平的变化

实验前各组大鼠LPS水平无明显差异($P>0.05$,表2)。从组内比较来看,对照组各时间点LPS水平无明显差异($F=1.34$, $P>0.05$);高尿酸模型组及苯溴马隆干预组LPS水平均呈进行性上升趋势,但前者各时间点LPS

表1 实验前后各组大鼠血尿酸水平的变化

Tab.1 Changes of serum uric acid in each group during the experiment ($\mu\text{mol/L}$, Mean \pm SD, $n=10$)

Group	0 week	4 weeks	8 weeks	12 weeks
Normal control	63.5 \pm 5.03	60.6 \pm 4.03	65.7 \pm 4.77	70.8 \pm 4.46
Model	69.5 \pm 4.05	149.1 \pm 6.97 ⁽¹⁾	214 \pm 6.02 ⁽¹⁾	247.4 \pm 4.71 ⁽¹⁾
Benzbromarone	63.9 \pm 4.06	79.4 \pm 7.32 ⁽¹⁾⁽²⁾	117.6 \pm 5.9 ⁽¹⁾⁽²⁾	91.5 \pm 5.25 ⁽¹⁾⁽²⁾
Clostridium butyricum	67.5 \pm 4.76	114.5 \pm 5.55 ⁽¹⁾⁽³⁾	149.2 \pm 6.41 ⁽¹⁾⁽²⁾⁽³⁾	125.2 \pm 5.26 ⁽¹⁾⁽²⁾⁽³⁾

⁽¹⁾ $P<0.01$ compared with normal control group; ⁽²⁾ $P<0.01$ compared with the model group; ⁽³⁾ $P<0.01$ compared with Benzbromarone group.

差异均有统计学意义($F=35.79, P<0.01$),而后者实验前与4周、4周时与8周时LPS差异无统计学意义($P>0.05$),12周时明显升高($P<0.01$);酪酸梭菌干预组LPS于4周时达高峰($P<0.05$),其他各时间点无明显差异($P>0.05$,表2)。从组间比较来看,各组LPS水平在不同

时间点变化趋势不同($F=18.41, P<0.01$),其中高尿酸模型组在4周后,苯溴马隆干预组在8周后LPS显著高于对照组及酪酸梭菌干预组($P<0.01$);酪酸梭菌干预组除4周时高于对照组($P<0.05$),其他时间点与对照组LPS水平无明显差异($P>0.05$,表2)。

表2 实验前后各组大鼠LPS水平的变化

Tab.2 Changes of LPS level in each group during the experiment (ng/L, Mean±SD, n=10)

Group	0 week	4 weeks	8 weeks	12 weeks
Normal control	32.66±1	33.44±1.18	32.83±1.44	32.45±0.94
Model	33.32±1.2	34.84±1.27 ⁽¹⁾	37.00±1.19 ⁽¹⁾	38.35±1.06 ⁽¹⁾
Benzbromarone	33.03±1.03	33.8±1.31	34.87±1.06 ⁽¹⁾⁽³⁾	37.38±1.33 ⁽¹⁾
Clostridium butyricum	32.85±1.33	34.71±0.82 ⁽²⁾⁽³⁾	33.18±1.07 ⁽³⁾⁽⁴⁾	32.27±0.82 ⁽³⁾⁽⁴⁾

⁽¹⁾ $P<0.01$ compared with normal control group; ⁽²⁾ $P<0.05$ compared with normal control group; ⁽³⁾ $P<0.01$ compared with the model group; ⁽⁴⁾ $P<0.01$ compared with Benzbromarone group.

2.3 实验前后各组大鼠TNF-α和IL-6水平变化

实验前各组大鼠TNF-α水平无明显差异($P>0.05$,表3)。从组内比较来看,对照组各时间点TNF-α水平无明显差异($F=0.75, P>0.05$);高尿酸模型组TNF-α水平呈进行性上升趋势,各时间点TNF-α差异均有统计学意义($F=76.36, P<0.01$);苯溴马隆干预组TNF-α在8周时达高峰($P<0.01$),12周时有所回落,但无统计学意义($P>0.05$);酪酸梭菌干预组TNF-α在4周时达高峰($P<$

0.01),之后明显下降(表3)。从组间比较来看,各组TNF-α水平在不同时间点变化趋势不同($F=22.07, P<0.01$),其中高尿酸模型组及苯溴马隆干预组在4周后TNF-α显著高于对照组($P<0.01$),8周后显著高于酪酸梭菌干预组($P<0.01$);酪酸梭菌干预组除4周时高于对照组($P<0.01$),其他时间点与对照组TNF-α水平无明显差异($P>0.05$,表3)。

表3 实验前后各组大鼠TNF-α水平变化

Tab.3 Changes of TNF-α in each group during the experiment (ng/L, Mean±SD, n=10)

Group	0 week	4 weeks	8 weeks	12 weeks
Normal control	20.04±1.11	19.57±1.12	20.28±0.95	20.08±1.19
Model	20.16±1.19	23.87±1.41 ⁽¹⁾	25.8±1.38 ⁽¹⁾	28.5±1.06 ⁽¹⁾
Benzbromarone	20.18±1.2	21.56±0.92 ⁽¹⁾	24.63±1.46 ⁽¹⁾	23.9±1.12 ⁽¹⁾⁽²⁾
Clostridium butyricum	20.07±1.05	22.3±0.97 ⁽¹⁾	21.18±0.95 ⁽²⁾⁽³⁾	20.21±1.21 ⁽²⁾⁽³⁾

⁽¹⁾ $P<0.01$ compared with normal control group; ⁽²⁾ $P<0.01$ compared with the model group; ⁽³⁾ $P<0.01$ compared with Benzbromarone group.

实验前各组大鼠IL-6水平无明显差异($P>0.05$,表4)。从组内比较来看,对照组各时间点IL-6水平无明显差异($F=0.46, P>0.05$);高尿酸模型组IL-6水平在8~12周逐渐升高,较实验前及4周差异有统计学意义($F=25.29, P<0.01$);苯溴马隆干预组IL-6水平在0~8周时较为平稳,12周时出现轻度升高($F=3.66, P<0.05$);酪酸梭菌干预组IL-6水平在整个实验周期较为平稳,12周时稍下降,但与其他时间点差异无明显意义($F=1.4, P>0.05$,表4)。从组间比较来看,各组IL-6水平在不同时

间点变化趋势不同($F=7.08, P<0.01$),8周后高尿酸模型组IL-6水平高于其他三组($P<0.05$),12周时苯溴马隆干预组IL-6水平显著高于对照组及酪酸梭菌干预组($P<0.05$,表4)。

2.4 高尿酸模型组大鼠血尿酸水平与炎症因子直线相关分析

综合高尿酸模型组4个时间点数据,血清LPS($r=0.85, P<0.01$)、TNF-α($r=0.87, P<0.01$)、IL-6($r=0.7, P<0.01$)水平变化与血清尿酸水平变化呈明显正相关。

表4 实验前后各组大鼠IL-6水平变化

Tab.4 Changes of IL-6 in each group during the experiment (ng/L, Mean±SD, n=10)

Group	0 week	4 weeks	8 weeks	12 weeks
Normal control	18.36±1.06	17.94±0.87	18.43±1.06	18.36±1.23
Model	18.35±1.1	18.71±1.08	19.68±1.08 ⁽¹⁾	22.17±1.08 ⁽¹⁾
Benzbromarone	18.26±1.2	18.82±0.99	18.81±1.19 ⁽²⁾	19.95±1.3 ⁽²⁾
Clostridium butyricum	18.12±1.33	18.58±1.16	18.66±0.62 ⁽²⁾	17.79±1.13 ⁽²⁾⁽³⁾

⁽¹⁾P<0.05 compared with normal control group; ⁽²⁾P<0.05 compared with the model group; ⁽³⁾P<0.05 compared with Benzbromarone group.

3 讨论

早在1952年,Buzard等^[7]通过体外抑菌实验发现,肠道细菌对尿酸具有分解作用。近年来,Li等用从中国泡菜中分离的乳酸菌DM9218灌胃高尿酸血症模型大鼠,结果显示DM9218组大鼠血尿酸水平较模型组显著降低^[8]。人体内近1/3的尿酸经肠道代谢,肠道菌群参与了嘌呤及尿酸的分解代谢^[2]。因此,人为改变肠道菌群结构与数量,有可能提高肠道的尿酸代谢率,从而有效降低血尿酸水平。本实验中,大鼠经高嘌呤饮食灌胃后,体内嘌呤类物质含量升高,次黄嘌呤及黄嘌呤在黄嘌呤氧化酶的催化作用下生成过多的尿酸及过氧化氢。结果显示,模型组大鼠血尿酸水平较对照组明显升高,呈进行性上升,提示高尿酸血症模型建立成功且稳定。两个干预组血尿酸水平高于对照组,但低于同时期模型组,提示干预有效。其中,苯溴马隆干预组降尿酸效果更为明显,考虑与体内约2/3的尿酸经肾脏排泄有关。两个干预组血尿酸水平在8周达高峰后开始出现明显下降,提示大鼠血尿酸水平在苯溴马隆及酪酸梭菌长期干预下可明显下降,且干预时间越长,效果越佳。

关于肠道菌群参与尿酸代谢的机制,主要包括通过促进尿酸分解和促进尿酸排泄两条途径^[9]。Hsieh等发现人体内的乳酸杆菌属、假单胞菌属均可通过分泌有活性的尿酸酶、尿囊酸酶、尿囊素酶参与嘌呤代谢^[10]。肠道菌群还可通过调控肠道上皮三磷酸腺苷结合盒转运蛋白G2(the ATP-binding cassette superfamily G member 2, ABCG2)、尿酸盐转运子可溶性载体蛋白2家族成员9(the solute carrier protein 2 family member 9, SLC2A9)等尿酸转运蛋白进而影响尿酸代谢^[11-12]。Guo等人的实验发现痛风患者肠道内黄嘌呤脱氢酶含量增加,而尿酸酶、尿囊素酶水平下降明显,与肠道菌群改变及丁酸含量下降存在密切关联^[2]。在本实验中,酪酸梭菌在高尿酸血症大鼠肠道内可促进肠道有益菌群(双歧杆菌、乳酸杆菌等)的增殖,抑制肠道内有害菌的生长^[4],从而调控肠道内黄嘌呤脱氢酶与尿酸酶及尿囊素酶的比例,提高尿酸代谢率。另一方面,酪酸梭菌通过产生大量丁酸促进肠道上皮组织细胞再生和修复^[13-15],

进而促进肠道上皮组织细胞生成更多的ABCG2、SLC2A9等尿酸转运蛋白来调控血尿酸水平。此外,酪酸梭菌可能通过合成上述酶的配体来促进尿酸代谢过程。

黄嘌呤代谢增多不仅产生过多的尿酸,伴随产生的过氧化氢可诱发肠道氧化应激反应,引起炎症细胞浸润,同时肠道中的过多的尿酸晶体本身可诱发白细胞趋化并黏附于晶体表面,诱发肠道慢性炎症反应^[16-17]。在肠道慢性炎症状态下,肠道微环境失衡,肠道菌群构成发生变化^[18-20],其中革兰阴性菌死亡时胞壁裂解产生大量LPS,被巨噬细胞、中性粒细胞等免疫细胞识别后激活免疫反应,促进IL-1 β 、IL-6、TNF- α 等多种炎症因子分泌^[2]。丁酸盐在维护肠道免疫稳态方面具有重要作用,在炎症性肠病大鼠模型中可有效抑制肠道炎症因子^[21-23]。Shang等在高脂饮食的肥胖小鼠模型上发现,额外补充酪酸梭菌(CGMCC0313.1)可通过提高以丁酸为主的肠道短链脂肪酸(SCFAs)水平降低血清内毒素,减少结肠内TNF- α 、IL-10、IL-22等炎症因子分泌,从而实现调节肠道免疫稳态^[15]。本实验结果显示,模型组大鼠血LPS、TNF- α 和IL-6水平随血尿酸水平升高而明显升高,呈正相关关联,而其他三组LPS、TNF- α 和IL-6水平均明显低于模型组。苯溴马隆干预组较酪酸梭菌干预组降尿酸效果明显,但其LPS、TNF- α 和IL-6水平却明显高于后者,尤其是实验中后期。酪酸梭菌干预组随着实验的推进,LPS、TNF- α 和IL-6水平较实验前期明显下降,且基本与对照组水平接近。进一步分析作用机制,一方面,酪酸梭菌可通过调节肠道菌群结构与比例,增加肠道益生菌数量,缓解肠道炎症状态;另一方面,酪酸梭菌在肠道内产生的大量丁酸,可促进炎症状态下肠道上皮组织细胞修复与再生,抑制肠道炎症细胞因子的生成,维持肠道免疫稳态^[4, 24]。

本研究结果表明,酪酸梭菌虽在降血尿酸效应方面虽不及苯溴马隆,但可有效抑制肠道内毒素及炎症细胞因子的生成,改善肠道慢性炎症状态,是一种非常具有临床应用前景的肠道微生态制剂^[5, 25]。本研究受实验条件所限,未能进一步检测实验大鼠肠道内丁酸含量及肠道菌群构成变化,进而更加清晰地展示酪酸梭菌调节血

尿酸水平的分子机制,在今后的研究中,有待在细胞及分子水平进一步阐明其药理机制,拓宽临床应用范围。

参考文献:

- [1] 中华医学会内分泌学分会.高尿酸血症和痛风治疗中国专家共识[C].中华医学会第十二次全国内分泌学学术会议, 2013.
- [2] Guo Z, Zhang J, Wang Z, et al. Intestinal microbiota distinguish gout patients from healthy humans[J]. *Sci Rep*, 2016, 6: 20602.
- [3] Hamer HM, Jonkers DM, Bast A, et al. Butyrate modulates oxidative stress in the colonic mucosa of healthy humans[J]. *Clin Nutr*, 2009, 28(1): 88-93.
- [4] 李碧云, 傅思武, 王金丰. 酪酸梭菌的研究进展[J]. *中国微生态医学杂志*, 2013, 25(1): 112-4.
- [5] 熊祖明, 袁杰利. 酪酸梭菌的研究与应用进展[J]. *中国微生态学杂志*, 2011, 23(12): 1143-5.
- [6] Dwidar M, Park JY, Mitchell RJ, et al. The future of butyric acid in industry[J]. *Scientific World J*, 2012: 471417.
- [7] Buzard J, Bishop C, Talbott JH. Recovery in humans of intravenously injected isotopic uric acid[J]. *J Biol Chem*, 1952, 196(1): 179-84.
- [8] Li M, Yang DB, Mei L, et al. 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[J]. *PLoS One*, 2014, 9(9): e105577.
- [9] 平凡, 晏婷婷, 汪悦. 尿酸在肠道代谢机制中的研究进展[J]. *医学研究生学报*, 2015, 28(7): 763-6.
- [10] Hsieh CY, Lin HJ, Chen CH, et al. Chronic kidney disease and stroke[J]. *Lancet Neurol*, 2014, 13(11): 1071.
- [11] Hosomi A, Nakanishi T, Fujita T, et al. Extra-Renal elimination of uric acid via intestinal efflux transporter BCRP/ABCG2[J]. *PLoS One*, 2012, 7(2): e30456.
- [12] Debusch 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.
- [13] Donohoe DR, Garge N, Zhang X, et al. The microbiome and butyrate regulate energy metabolism and autophagy in the mammalian colon[J]. *Cell Metab*, 2011, 13(5): 517-26.
- [14] Ichikawa H, Kuroiwa T, Inagaki A, et al. Probiotic bacteria stimulate gut epithelial cell proliferation in rat[J]. *Dig Dis Sci*, 1999, 44(10): 2119-23.
- [15] Shang H, Sun J, Chen YQ. Clostridium butyricum CGMCC0313.1 modulates lipid profile, insulin resistance and colon homeostasis in obese mice[J]. *PLoS One*, 2016, 11(4): e0154373.
- [16] Crane JK, Naeher TM, Broome JE, et al. Role of host xanthine oxidase in infection due to enteropathogenic and Shiga-toxicogenic Escherichia coli[J]. *Infect Immun*, 2013, 81(4): 1129-39.
- [17] Crane JK, Mongiardo KM. Pro-inflammatory effects of uric acid in the gastrointestinal tract[J]. *Immunol Invest*, 2014, 43(3): 255-66.
- [18] Boulangé CL, Neves AL, Chilloux J, et al. Impact of the gut microbiota on inflammation, obesity, and metabolic disease[J]. *Genome Med*, 2016, 8(1): 42.
- [19] Janssen AW, Kersten S. The role of the gut microbiota in metabolic health[J]. *FASEB J*, 2015, 29(8): 3111-23.
- [20] 张婷, 陈烨, 王中秋, 等. 炎症性肠病患者肠道菌群结构的变化及其与炎性指标的关系[J]. *南方医科大学学报*, 2013, 33(10): 1474-7.
- [21] Sartor RB. Genetics and environmental interactions shape the intestinal microbiome to promote inflammatory bowel disease versus mucosal homeostasis[J]. *Gastroenterology*, 2010, 139(6): 1816-9.
- [22] 张锦涛, 伊曼, 李志嘉, 等. 丁酸盐在炎症反应中作用机制的研究进展[J]. *免疫学杂志*, 2015, 33(12): 1101-4.
- [23] Shi Y, Xu LZ, Peng K, et al. Specific immunotherapy in combination with Clostridium butyricum inhibits allergic inflammation in the mouse intestine[J]. *Sci Rep*, 2015, 5: 17651.
- [24] 熊祖明, 袁杰利. 酪酸梭菌的研究与应用进展[J]. *中国微生态学杂志*, 2011, 29(12): 1143-5.
- [25] Imase K, Takahashi M, Tanaka A, et al. Efficacy of Clostridium butyricum preparation concomitantly with Helicobacter pylori eradication therapy in relation to changes in the intestinal microbiota[J]. *Microbiol Immunol*, 2008, 52(3): 156-61.

(编辑:吴锦雅)