

植物乳杆菌 UA149 的降尿酸作用

牛春华¹, 肖茹雪², 赵子健¹, 高磊¹, 崔伟东², 梁铁², 林丽², 李盛钰¹

(1. 吉林省农业科学院农产品加工研究所, 吉林长春 130033)

(2. 吉林省命之元生物科技有限公司, 吉林长春 130022)

摘要: 为了筛选具有降尿酸作用的乳酸菌新菌株, 本研究以自主分离鉴定的 5 株植物乳杆菌 (*Lactobacillus plantarum*) 为研究对象, 对其体外降解嘌呤核苷能力进行了评价, 获得植物乳杆菌 UA149 是一株降解嘌呤核苷能力较强的菌株, 并通过动物体内实验评价了该菌株降尿酸作用和机制。以尿酸钾联合果糖诱导高尿酸血症大鼠模型, 植物乳杆菌 UA149 菌液连续灌胃两周, 测定血清中尿酸、黄嘌呤氧化酶和炎症因子水平等相关生化指标, 并采用蛋白杂交技术, 探讨植物乳杆菌 UA149 降尿酸的作用机制。结果表明: 植物乳杆菌 UA149 能够显著降低高尿酸血症模型大鼠血尿酸水平 (39.71%), 降低血清黄嘌呤氧化酶活性 (15.36%), 降低白三烯 (25.81%)、血栓素 (38.40%) 和炎症因子水平 (IL-1 26.89%、IL-8 10.40%、IL-6 17.29%、IL-1 β 20.95% 和 TNF- α 23.09%)。植物乳杆菌 UA149 可以通过调节 AMPK/NF- κ B/NLRP3 信号通路来减缓高尿酸血症引起的肾脏炎症反应。说明植物乳杆菌 UA149 可作为益生菌用于高尿酸血症的预防和辅助治疗。

关键词: 乳酸菌; 植物乳杆菌; 炎症; 高尿酸血症

文章编号: 1673-9078(2020)02-1-6

DOI: 10.13982/j.mfst.1673-9078.2020.2.001

Serum Uric Acid Lowering Effect of *Lactobacillus plantarum* UA149 on Hyperuricemic Rats

NIU Chun-hua¹, XIAO Ru-xue², ZHAO Zi-jian¹, GAO Lei¹, CUI Wei-dong², LIANG Tie², LIN Li², LI Sheng-yu¹

(1. Institute of Agro-Food Technology, Jilin Academy of Agricultural Sciences, Changchun 130033, China)

(2. Jilin Mingzhiyuan Biotechnology Co. Ltd., Changchun 130022, China)

Abstract: In order to screen *Lactobacillus plantarum* with assistant uric acid-lowering function, five species of *L. plantarum* independently isolated and identified by us were evaluated its ability to degrade purine nucleosides *in vitro*. *L. plantarum* UA419, a strain with strong degradation ability of purine nucleoside, was further studied. The *L. plantarum* UA419 was given to the hyperuricemia rats (induced by potassium oxonate combined with fructose) by gavage for continuous 2 weeks. The uric acid, xanthine oxidase and inflammatory factor levels in serum were measured and western bolt was used to explore the mechanism of the strain's lowering uric acid. The results showed that *L. plantarum* UA419 could significantly reduce serum indexes, including uric acid (39.71%), xanthine oxidase (15.36%), leukotrienes (25.81%), thromboxane (38.40%) and inflammatory factor levels (IL-1 26.89%, IL-8 10.40%, IL-6 17.29%, IL-1 β 20.95% and TNF- α 23.09%). *L. plantarum* UA419 might be a promising agent for gouty treatment to inhibit renal NF- κ B/NLRP3 inflammasome activation via the AMPK/SIRT1 pathway. These results indicated that *L. plantarum* UA419 plays an assistant uric acid-lowering effect.

Key words: lactic acid bacteria; *Lactobacillus plantarum*; inflammation; hyperuricemia

痛风 (Gout) 主要是由长期嘌呤代谢障碍、体内尿酸水平异常引起组织损伤的一种异质性疾病^[1]。痛

收稿日期: 2019-08-21

基金项目: 吉林省农业科技创新工程重大项目 (CXGC2017ZD011); 吉林省农业科学院人才引进启动基金 (C7208000426); 国家现代农业 (奶牛) 产业技术体系建设专项项目 (CARS-36)

作者简介: 牛春华 (1964-), 女, 副研究员, 研究方向: 益生菌筛选和功能评价

通讯作者: 李盛钰 (1977-), 男, 博士, 研究员, 研究方向: 发酵食品及功能性益生菌

风的生化标志是高尿酸血症, 指细胞外液的尿酸盐呈超饱和状态, 一般认为血尿酸 $\geq 416 \mu\text{mol/L}$ 时为高尿酸血症^[2]。约 5%~12% 高尿酸血症患者会发展成为痛风。痛风不仅易导致尿酸结晶并沉积在关节和肾脏, 引发一系列炎症反应, 而且还容易累及肾脏和心血管系统, 诱导引发肥胖症、高血脂症、高血压病、糖尿病、动脉粥样硬化等疾病^[3]。因此, 痛风是危害人类健康的一种严重的代谢性疾病。

流行病学调查显示, 随着人民生活水平的提高和生活节奏的加快, 痛风患病率与日俱增, 我国痛风的

发病率高于世界平均水平^[4]。常用于治疗痛风的药物包括抗炎类药,如秋水仙碱、非甾体类抗炎药(NSAIDs)、糖皮质激素和抑制尿酸生成药等^[5]。但这些药物长期使用会造成严重不良反应,因此寻找安全且无副作用预防和缓解痛风的方法十分必要^[6]。

乳酸菌作为一种安全的食品级微生物,在预防和治疗代谢调控类疾病中发挥重要作用,如改善肠道功能、降血脂、降胆固醇、抗动脉粥样硬化、降血糖等^[7,8]。最新研究发现,乳酸菌具有体外降解嘌呤核苷酸和动物体内降尿酸作用^[9-11]。但关于益生菌降尿酸和抗痛风的作用机制研究还不深入。本研究采用体外方法和动物体内模型,从本实验室前期分离并鉴定的5株植物乳杆菌中筛选出具有降尿酸和抗痛风作用的新菌株,并通过蛋白杂交技术,探讨植物乳杆菌降尿酸、抗痛风的作用机制,为寻找预防和缓解痛风的新策略提供了理论基础。

1 材料与amp;方法

1.1 菌株和培养基

菌株:植物乳杆菌(*Lactobacillus plantarum*)DR11、PC1、GL9、MSZ9R和UA149均为吉林省命之元生物科技有限公司自主分离鉴定的乳酸菌新菌株。

MRS液体培养基(1L):蛋白胨10.0g、牛肉膏10.0g、酵母浸粉5.0g、葡萄糖20.0g、乙酸钠5.0g、柠檬酸三钠5.0g、吐温-80 1.0mL、磷酸氢二钾2.0g、硫酸镁0.2g、硫酸锰0.05g,加水至1L调pH 6.6±0.2。

1.2 主要试剂

肌昔、鸟昔标准品,上海阿拉丁生化科技股份有限公司;氧嗪酸钾,合肥博美生物科技有限责任公司;尿酸、黄嘌呤氧化酶、肌酐、尿素氮试剂盒,南京建成生物工程研究所;大鼠肿瘤坏死因子(TNF- α)、白介素1(IL-1)、白介素1 β (IL-1 β)、白介素6(IL-6)、白介素8(IL-8)、白三烯、血栓素ELISA试剂盒,江苏酶标公司; β -actin抗体、兔抗NF- κ B p65多克隆抗体、兔抗I κ B- α 多克隆抗体、兔抗AMPK多克隆抗体、兔抗SIRT1多克隆抗体、兔抗NLRP3多克隆抗体、兔抗ASC多克隆抗体,山羊抗兔IgG二抗,美国Abcam公司;其余试剂均为国产分析纯。

1.3 仪器与设备

高效液相色谱仪1260LC,安捷伦科技有限公司;低温冷冻离心机,Thermo赛默飞离心机;酶标仪,美国伯腾仪器有限公司;数显电热恒温培养箱,上海一

恒科技有限公司;蛋白质垂直电泳槽,美国Bio-Rad伯乐Mini-PROTEAN® Tetra电泳槽。

1.4 方法

1.4.1 体外利用嘌呤核苷植物乳杆菌的筛选^[9]

标准曲线制备。配制2.52、3.78、5.04、6.30、7.56、8.82mmol/L肌昔-鸟昔中性K₃PO₄缓冲溶液,0.22 μ m滤器过滤后,依次取20 μ L混合液进样,HPLC色谱条件:色谱柱Cosmosil-5C₁₈-AR-II(4.6 \times 250mm);流速1mL/min;柱温30 $^{\circ}$ C;保留时间15min;波长254nm;流动相0.1 μ mol/L NaClO₄-0.187mol/L H₃PO₄-ddd H₂O。测定肌昔与鸟昔保留时间,以溶液浓度和峰面积进行线性回归,得标准曲线方程:A_{鸟昔}=461837C_{鸟昔}-747.74,R²=0.993;A_{肌昔}=426579C_{肌昔}-564.24,R²=0.995。

样品测定:将活化的供试菌株3%接种量接种到MRS液体培养基中静置培养17h,混匀取6mL培养液离心(4000r/min,4 $^{\circ}$ C,10min),收集获得菌体,灭菌生理盐水洗涤菌体,离心(4000r/min,4 $^{\circ}$ C,10min)。向洗净的菌体中添加2.4mL肌昔-鸟昔溶液(0.2025g/L肌昔-0.2139g/L鸟昔-0.1mol/L K₃PO₄,pH=7.0),混匀后37 $^{\circ}$ C静置培养,分别于30min和60min吸取1.0mL,离心(4000r/min,4 $^{\circ}$ C,10min),收集上清液,加入反应终止剂(0.1mol/L HClO₄,上清液:终止液=9:1)混匀,0.45 μ m微孔滤膜过滤,取20 μ L用于HPLC分析。基于HPLC色谱图与标准曲线,测定上清液中肌昔和鸟昔浓度。按如下公式计算菌株对核苷利用率:利用率=(C_{母液}-C_{残留})/C_{母液} \times 100%,C为质量浓度(g/L)。

1.4.2 实验动物及处理^[12]

30只6~8周龄雄性SD大鼠,体重180~200g,随机分成对照组、模型组和植物乳杆菌组。模型组和植物乳杆菌组按200mg/kg体重腹腔注射氧嗪酸钾CMC-Na溶液,自由饮用10%果糖水,连续14d;对照组腹腔注射等剂量灭菌生理盐水,正常饮水。植物乳杆菌组氧嗪酸钾给药后1h,灌胃2mL浓度为1.0 \times 10⁹CFU/mL的菌液,对照组和模型组灌胃等剂量灭菌生理盐水。实验结束后,乙醚麻醉并心脏取血,离心(3000r/min,4 $^{\circ}$ C,10min),收集血清保存于-80 $^{\circ}$ C备用;取肾脏组织,液氮速冻,保存于-80 $^{\circ}$ C用于Western blot实验。

1.4.3 血清生化指标测定

按试剂盒说明书操作,分别测定血清中血尿酸(UA)、血清尿素氮(BUN)、肌酐(Cr)、黄嘌呤氧化酶(XOD)、IL-1、IL-8、IL-6、IL-1 β 、TNF- α 、白

三烯、血栓素水平。

1.4.4 Western blot 检测

取 0.5 g 大鼠肾脏组织, 加入 RIPA 裂解液中充分匀浆 (置于冰上), 提取总蛋白, 参照 BCA 试剂盒说明书检测总蛋白浓度。样品蛋白变性处理后, 用 10% 十二烷基硫酸钠-聚丙烯酰胺凝胶电泳分离胶分离蛋白, 并转移至硝酸纤维素膜上, 3% BSA 封闭液封闭 2 h, 在 1:1000 稀释的一抗 (NF- κ b、I κ B- α 、AMPK、SIRT1、NLRP3 和 ASC) 中 4 °C 条件下孵育过夜, 0.1% TBST 洗膜 3 次, 每次 15 min, 再用 1:2000 稀释的 HRP 标记的二抗室温孵育 2 h, 0.1% TBST 洗膜 3 次, 每次 15 min, 加入化学发光 HRP 底物, 采用化学发光成像系统观察结果并拍照。使用 Clina Image Analysis 图像分析软件对硝酸纤维素膜上的条带进行灰度值比较分析。

1.5 数据统计分析

应用 SPSS 21.0 软件, 数据用均值 \pm 标准差 ($\bar{x} \pm S$) 表示, 组间比较采用 t 检验。 $p < 0.01$ 为差异极显著, $p < 0.05$ 为差异显著。

2 结果与讨论

2.1 具有降尿酸作用植物乳杆菌的初步筛选

嘌呤核苷酸是生成尿酸的前体物质, 如肌苷、鸟苷等主要在肠道吸收入血。在本研究中, 基于 5 株供试菌株色谱图和标准曲线, 计算核苷利用率, 发现 5 株菌均具有一定的核苷利用能力, 但不同菌株之间在核苷利用能力上有明显差异。由表 1 可知, 培养 60 min 时, 植物乳杆菌 UA149 对肌苷和鸟苷利用率可达 60.64% 和 57.25%; 与培养 30 min 相比, 肌苷和鸟苷利用率增长了 56.69% 和 65.94%; 菌株 DR11、PC1、GL9、MSZ9R 培养 30 min 和 60 min 时, 肌苷和鸟苷利用率无明显变化。有研究表明, 乳酸菌是一类能在宿主肠道定植的微生物, 而嘌呤类核苷酸可被一些乳酸菌利用, 减少吸收入血, 降低血尿酸的生成, 这也是乳酸菌降尿酸的重要机制^[12-14]。Li 等^[9]发现在肠道中, 益生菌 DM9218 具有与上皮细胞竞争吸收核苷进

而减少尿酸生成的能力; Naruomi Y 等^[10]认为益生菌 PA-3 可以减少肠道对腺苷、腺苷酸的吸收, 从而达到降尿酸的作用。因此我们推测植物乳杆菌 UA149 主要通过与肠道上皮细胞竞争核苷, 降低肠道对嘌呤的吸收量, 减少嘌呤吸收入血, 继而降低血尿酸水平。

表 1 不同菌株利用鸟苷、肌苷的能力

Table 1 The abilities of different strains to assimilate inosine and guanosine

菌株	反应时间	鸟苷利用率/%	肌苷利用率/%
<i>L. plantarum</i> DR11	30 min	32.31 \pm 1.13	28.47 \pm 1.17
	60 min	33.20 \pm 1.06	30.23 \pm 0.87
<i>L. plantarum</i> PC1	30 min	30.73 \pm 1.33	27.97 \pm 1.51
	60 min	32.38 \pm 1.36	28.18 \pm 1.85
<i>L. plantarum</i> GL9	30 min	29.75 \pm 1.97	27.78 \pm 0.69
	60 min	30.34 \pm 1.66	28.49 \pm 1.27
<i>L. plantarum</i> MSZ9R	30 min	27.36 \pm 0.90	34.72 \pm 1.33
	60 min	29.64 \pm 1.53	35.33 \pm 1.11
<i>L. plantarum</i> UA149	30 min	38.70 \pm 0.93	34.50 \pm 1.06
	60 min	60.64 \pm 0.76	57.25 \pm 1.07

2.2 植物乳杆菌 UA149 对高尿酸血症大鼠血

尿酸 (UA)、血清尿素氮 (BUN)、肌酐 (Cr)、

黄嘌呤氧化酶 (XOD) 含量的影响

黄嘌呤氧化酶在调控尿酸生成过程中占有重要地位, 降低黄嘌呤氧化酶含量, 能有效抑制黄嘌呤形成尿酸过程或减少次黄嘌呤形成黄嘌呤的氧化过程, 从而减少尿酸生成^[15]。由表 2 可知, 植物乳杆菌 UA149 具有明显降低高尿酸血症大鼠血尿酸含量的作用 ($p < 0.01$); 同时植物乳杆菌 UA149 可显著降低黄嘌呤氧化酶含量 ($p < 0.01$)。这与 Chau 等人的结果一致^[16], 通过降低黄嘌呤氧化酶含量来达到治疗高尿酸血症的作用。邓英^[17]发现短乳杆菌也可通过降低黄嘌呤氧化酶的表达和活性, 影响血清尿酸的水平。血清尿素氮和肌酐值是传统的反应肝肾功能的指标, 结果显示, 植物乳杆菌 UA149 对大鼠肾脏损伤具有一定的修复作用, 能明显改善肾功能。

表 2 植物乳杆菌 UA149 对高尿酸血症大鼠 UA、BUN、Cr、XOD 含量影响

Table 2 The effects of *L. plantarum* UA149 on UA, BUN, Cr and XOD contents in hyperuricemia rats

组别	尿酸 UA(μ mol/L)	黄嘌呤氧化酶 XOD(U/L)	血清尿素氮 BUN(mmol/L)	肌酐 Cr(μ mol/L)
对照组	74.78 \pm 19.45**	189.96 \pm 7.79**	1.08 \pm 0.34**	58.55 \pm 3.04**
模型组	154.10 \pm 10.76	228.95 \pm 19.58	3.01 \pm 0.46	69.63 \pm 7.14
UA 149 组	92.90 \pm 36.97**	193.78 \pm 13.05**	1.19 \pm 0.38**	60.80 \pm 5.07*

注: *与模型组相比, ** $p < 0.01$, * $p < 0.05$ 。下表同。

表 3 植物乳杆菌 UA149 对高尿酸血症大鼠血清中炎症因子影响

Table 3 The effects of *L. plantarum* UA149 on serum inflammatory factors in hyperuricemia rats

组别	IL-1/(pg/mL)	IL-8/(pg/mL)	IL-6/(pg/mL)	IL-1β/(pg/mL)	TNF-α/(pg/mL)
对照组	23.78±7.19**	11.28±0.68**	106.32±5.34**	12.98±1.45**	74.13±9.06**
模型组	53.22±4.85	16.45±1.22	138.76±16.18	16.61±2.54	105.33±9.32
UA149 组	38.91±5.63**	14.74±0.63**	114.77±7.15**	13.13±1.82**	81.01±7.51**

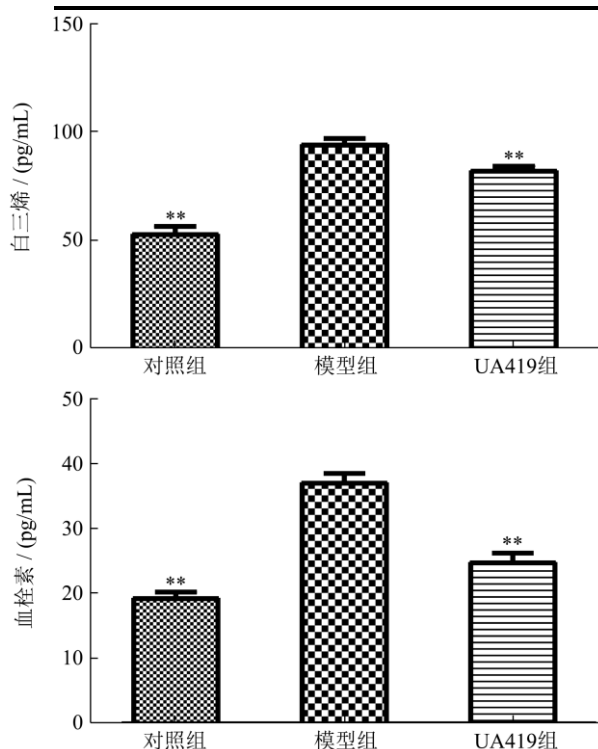


图 1 植物乳杆菌 UA149 对高尿酸血症大鼠血清中白三烯和血栓素含量影响

Fig.1 The effects of *L. plantarum* UA149 on serum leukotrienes, thromboxane in hyperuricemia rats

注: *与模型组相比, ** $p < 0.01$, * $p < 0.05$ 。下图同。

2.3 植物乳杆菌 UA149 对高尿酸血症大鼠炎症因子的影响

在高尿酸血症和痛风的病理发展过程中, 会伴随炎症因子的大量释放。当尿酸浓度超过其溶解度时, 尿酸以其钠盐形式沉积在血管壁、关节滑膜和肾脏中, 导致炎性损害, 释放大量炎症因子的同时引起组织细胞损伤的加重^[18]。由表 3 可见, 同模型组相比, 植物乳杆菌 UA149 大鼠血清中炎症因子 IL-1、IL-8、IL-6、IL-1β 和 TNF-α 水平分别降低 26.89%、10.40%、17.29%、20.95% 和 23.09% ($p < 0.01$)。有研究表明, 植物乳杆菌在预防和治疗其他代谢调控类疾病中发挥重要作用, 姚芳芳^[19]研究发现, 副干酪乳杆菌主要通过减少炎症因子生产, 降低高脂饮食诱导的小鼠血清和肝脏炎症反应, 从而达到治疗的目的; 陈丽华^[20]发

现嗜酸乳杆菌主要通过其抗炎效果来缓解大鼠动脉粥样硬化症状。因此推测植物乳杆菌 UA149 的抗高尿酸血症水平可能与其抗炎生物活性有关。

2.4 植物乳杆菌 UA149 对高尿酸血症大鼠血清中白三烯和血栓素的影响

白三烯和血栓素是由中性粒细胞介导的重要炎症介质, 由花生四烯酸经 5-脂氧酶的代谢产物, 在多种疾病的病理过程中起重要作用, 尤其是多种炎症性疾病^[21]。灌胃植物乳杆菌 UA149 的大鼠血清中白三烯和血栓素水平分别为 70.05 pg/mL 和 22.01 pg/mL, 与模型组相比显著降低了 25.81% 和 38.40% ($p < 0.01$) (图 1)。王一飞等发现可以通过减少白三烯、血栓素等炎症介质的释放, 进而缓解炎症反应, 达到抗痛风作用^[22]。因此表明植物乳杆菌 UA149 治疗痛风可能是通过拮抗由中性粒细胞介导的炎症介质代谢过程而起效的, 通过降低其释放, 从而减轻中性粒细胞大量涌入关节, 减少红肿、痛、热等症状。

2.5 植物乳杆菌 UA149 对大鼠肾脏组织蛋白表达的影响

大鼠肾脏组织蛋白(NF-κB、IκB-α、AMPK、SIRT1、NLRP3 和 ASC)表达如图 2 所示, 植物乳杆菌 UA149 可显著上调 AMPK、SIRT1 蛋白表达, 降低 NF-κB、IκB-α、NLRP3 和 ASC 表达。与模型组相比, 植物乳杆菌 UA149 大鼠肾脏 AMPK 和 SIRT1 蛋白表达量分别增加了 4.08% 和 25.00%, NF-κB、IκB-α、NLRP3 和 ASC 蛋白表达量分别降低了 8.7%、14.29%、22.34% 和 17.35%。

研究证明, NLRP3 炎性小体在高尿酸血症和痛风患者肾脏炎症损伤中的作用越来越受到重视, IL-1β 的成熟和 NF-κB 信号通路的激活受到 NLRP3 炎性体的直接调控^[23,24]。NLRP3 炎性体是由 NLRP3、ASC 和 pro-caspase-1 形成的炎性复合物, NLRP3 经尿酸盐刺激后活化, 形成 NLRP3 蛋白寡聚体, 随后 ASC 作为重要的衔接蛋白连接 NLRP3 和 pro-caspase-1, 形成炎性体, 最终释放 IL-1β 并激活 NF-κB 信号通路^[25,26]。

Martinon 等^[27]研究发现敲除小鼠体内 NLRP3 和 ASC 后,小鼠腹膜炎明显减轻,IL-1 β 释放受到明显抑制;Li 等^[28]同样证实 NLRP3 炎性小体在调控 NF- κ B 信号通路表达方面发挥重要作用。本研究中氧嗪酸钾可以激活 NLRP3 炎性体和 ASC 适配器,而灌服植物乳杆菌 UA149 后,NLRP3 和 ASC 蛋白表达降低,IL-1 β 水平也明显降低。NF- κ B 作为炎症反应中重要的转录因子,其被激活后,可与细胞核内多种炎症因子启动子区域的序列结合,释放大量的炎症因子,加重炎症反应^[29];同时越来越多的证据表明,AMPK 和 SIRT1 都参与调节促炎细胞因子的释放。作为传感器和细胞能量代谢的监管者,AMPK 已被证实能调节 SIRT1,并影响 NF- κ B 信号通路^[30]。在炎症反应激活后,AMPK 磷酸化增加,促进 SIRT1 表达,导致 NF- κ B p65 乙酰化作用减少,从而减少释放相关炎症细胞因子,如 IL-6、IL-1 β 和 TNF- α 等^[31]。进而推测植物乳杆菌 UA149 可通过调节相关炎症通路来达到缓解痛风炎症的作用。

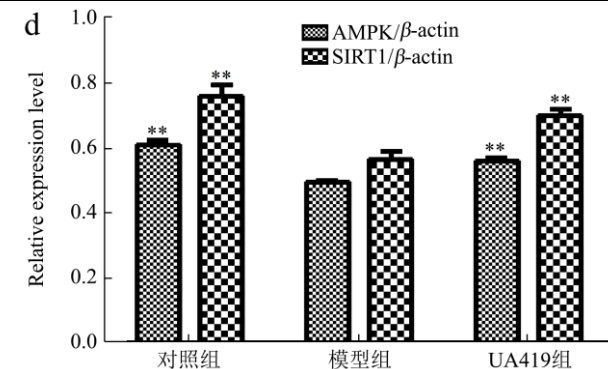
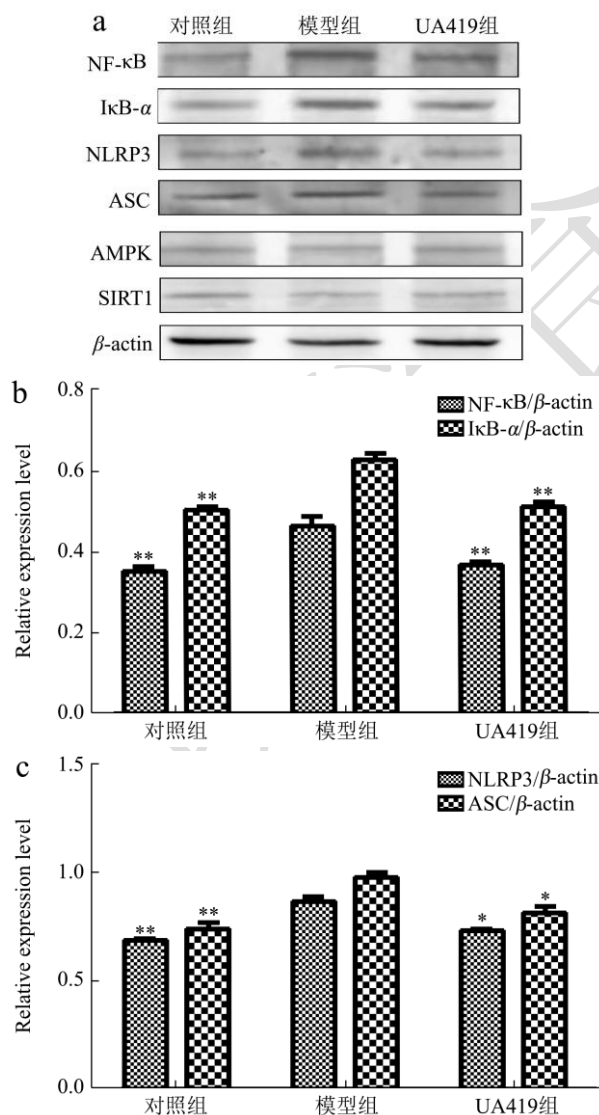


图2 植物乳杆菌 UA149 对高尿酸血症大鼠肾脏组织蛋白表达的影响

Fig.2 The effects of *L. plantarum* UA149 on renal tissue protein expression in hyperuricemia rats

3 结论

结果发现植物乳杆菌 UA149 能够减轻氧嗪酸钾引起的高尿酸血症大鼠症状,降低血清黄嘌呤氧化酶活性,降低白三烯、血栓素和炎症因子水平,并通过调节 AMPK/NF- κ B/NLRP3 信号通路来减缓炎症反应。因此推测植物乳杆菌 UA149 可以用于高尿酸血症的预防和辅助治疗。

参考文献

- [1] 朱君,余俊文.高尿酸血症和痛风的流行病学及其危险因素的研究进展[J].现代生物医学进展,2008,8(1):191-195
ZHU Jun, YU Jun-wen. Epidemiology and risk factors of hyperuricemia and gout [J]. Advances in Modern Biomedicine, 2008, 8(1): 191-195
- [2] 金沈锐,秦旭华.痛风及高尿酸血症动物模型的研究现状和评价[J].中国实验动物学报,2005,13(1):55-58
JIN Shen-ru, QIN Xu-hua. Research status and evaluation of animal models of gout and hyperuricemia [J]. Chinese Journal of Experimental Animals, 2005, 13(1): 55-58
- [3] Vidula B, Eswar K. Gout and the heart [J]. Rheumatic Disease Clinics of North America, 2014, 40(1): 125-143
- [4] 马卓,龚书识,苏林冲,等.痛风现状及其患者依从性情况[J].世界最新医学信息文摘,2018,18(45):99-103
MA Zhuo, GONG Shu-shi, SU Lin-chong, et al. Gout status and patient compliance [J]. World Latest Medical Information Digest, 2008, 18(45): 99-103
- [5] 江瀛,徐领域.痛风的药物治疗进展[J].海峡药学,2010,22(1): 100-102
JIANG Ying, XU Ling-cheng. Progress in drug treatment of gout [J]. Straits Pharmacy, 2010, 22(1): 100-102
- [6] Zhang N, Zhang Z, Yang Y, et al. Ticagrelor-related gout: An

- underestimated side effect [J]. International Journal of Cardiology, 2015, 192(8): 11-13
- [7] Seminario-Amez M, López-López J, Estrugo-Devesa A, et al. Probiotics and oral health: A systematic review [J]. Med Oral Patol Oral Cir Bucal, 2017, 22(3): 282-288
- [8] Seddik H A, Bendali F, Gancel F, et al. *Lactobacillus plantarum* and its probiotic and food potentialities [J]. Probiotics Antimicrob Proteins, 2017, 9(2): 111-122
- [9] Li M, Yang D, 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
- [10] Yamada N, Saito-Iwamoto C, Nakamura M, et al. *Lactobacillus gasseri* PA-3 uses the purines IMP, inosine and hypoxanthine and reduces their absorption in rats [J]. Microorganisms, 2017, 5(1):10
- [11] 白运焕,焦闻文,邬国军.鼠李糖乳酸杆菌降解肌酐和尿酸的活力研究[J].中南药学,2018,16(1):60-64
BAI Yun-huan, JIAO Wen-wen, WU Guo-jun. Study on the degradation of creatinine and uric acid by *Lactobacillus rhamnoides* [J]. Zhongnan Pharmacy, 2018, 16(1): 60-64
- [12] 李琴,刘杰,刘先俊,等.果糖联合氧嗪酸钾建立高尿酸血症大鼠模型[J].第三军医大学学报,2018,40(7):569-576
LI Qin, LIU Jie, LIU Xian-jun, et al. Establishment of hyperuricemia rat model by fructose combined with potassium oxinate [J]. Journal of the Third Military Medical University, 2018, 40(7): 569-576
- [13] Ma C, Cheng G, Liu Z, et al. Determination of the essential nutrients required for milk fermentation by *Lactobacillus plantarum* [J]. LWT Food Science and Technology, 2016, 65: 884-889
- [14] Kilstrup M, Hammer K, Jensen P R, et al. Nucleotide metabolism and its control in lactic acid bacteria [J]. FEMS Microbiology Reviews, 2010, 29(3): 555-590
- [15] Li L, Zhou G, Li J, et al. Compounds containing trace element copper or zinc exhibit as potent hyperuricemia inhibitors via xanthine oxidase inactivation [J]. Journal of Trace Elements in Medicine and Biology, 2018, 49: 72-78
- [16] Chau Y, Chen H, Lin P, et al. Preventive effects of fucoidan and fucoxanthin on hyperuricemic rats induced by potassium oxonate [J]. Marine Drugs, 2019, 17(6): 1-14
- [17] 邓英,何春阳,唐艳,等.短乳杆菌 DM9218 对高果糖饮食诱导的小鼠尿酸血症的缓解作用及机制研究[J].中国微生物生态学杂志,2017,29(12):1387-1390
DENG Ying, HE Chun-yang, TANG Yang, et al. Study on the relieving effect and mechanism of *Lactobacillus Brevis* DM9218 on hyperuricemia induced by high-fructose diet in mice [J]. Chinese Journal of Microecology, 2017, 29(12): 1387-1390
- [18] 贺斐,高建东,何立群.中医药减轻尿酸性肾病炎症损伤的机制研究进展[J].中国中西医结合肾病杂志,2014,15(12): 1110- 1112
HE Fei, GAO Jian-dong, HE Li-qun. Research progress on the mechanism of traditional Chinese medicine reducing inflammatory injury in uric acid nephropathy [J]. Chinese Journal of Nephropathy of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, 2014, 15(12): 1110-1112
- [19] 姚芳芳.益生菌联合益生元防治小鼠非酒精性脂肪肝的作用及机制研究[D].郑州:郑州大学,2017
YAO Fang-fang. Effect and mechanism of probiotics combined with prebiotics in the prevention and treatment of non-alcoholic fatty liver disease in mice [D]. Zhengzhou: Zhengzhou University, 2017
- [20] 陈丽华.乳酸杆菌对 ApoE^{-/-}小鼠动脉粥样硬化形成的影响及机制研究[D].长沙:中南大学,2013
CHEN Li-hua. Study on the effect and mechanism of *Lactobacillus* on the formation of atherosclerosis in ApoE^{-/-} mice [D]. Changsha: Central South University, 2013
- [21] 王林丽,孟德胜,张瑶.中西药物治疗痛风的研究进展[J].中国药业, 2009, 18(17):79-80
WANG Lin-li, MENG De-sheng, ZHANG Yao. Research progress of Chinese and western drugs for gout [J]. China Pharmaceutical, 2009, 18(17):79-80
- [22] 王一飞,吴文静,张明,等.从环氧化酶和 5-脂氧化酶途径探讨虎杖痛风颗粒的抗炎机制[J].中西医结合学报,2009, 7(10):963-968
WANG Yi-fei, WU Wen-jing, ZHANG Ming, et al. Study on the anti-inflammatory mechanism of huzengtongfeng granule from the perspective of cyclooxygenase and 5-lipoxygenase [J]. Journal of Integrated Chinese and Western Medicine, 2009, 7(10):963-968
- [23] Yang G, Yeon S H, Lee H E, et al. Suppression of NLRP3 inflammasome by oral treatment with sulforaphane alleviates acute gouty inflammation [J]. Rheumatology, 2018, 57(4): 727-736
(下转第 217 页)