

罗伊氏粘液乳杆菌 HCS02-001 缓解高尿酸血症及痛风功能的研究

余萍^{1,2}, 赵迪^{1,2}, 陈雪娇^{1,2}, 宋佳^{1,2}, 汪海涛^{1,2}, 闵祥博^{1,2}

1.江西仁仁健康微生态科技有限公司, 江西 樟树 331200;

2.仁仁微生物科技研究(沈阳)有限公司, 沈阳 110170

摘要:为探究罗伊氏粘液乳杆菌 HCS02-001 缓解高尿酸血症及痛风的功能,将罗伊氏粘液乳杆菌 HCS02-001 接种于含有肌苷、鸟苷培养液并培养一定时间后,通过测定反应液中肌苷与鸟苷含量变化来确认其体外嘌呤核苷的分解能力。将 63 例高尿酸血症患者随机分为对照组和干预组,2 组均在基础治疗上给予碱化尿液处理,干预组额外给予罗伊氏粘液乳杆菌 HCS02-001 冻干粉,疗程为 30 d。体外功能试验结果发现,添加罗伊氏粘液乳杆菌 HCS02-001 培养 1 h 后,肌苷与鸟苷的降解率分别为 62.07%、73.53%;培养 2 h 后,二者的降解率分别为 61.29% 和 67.65%。人群实验结果发现,罗伊氏粘液乳杆菌 HCS02-001 可显著提高患者临床总有效率,降低血清尿酸、炎症因子血清 C 反应蛋白(C-reactive protein, CRP)及总胆固醇(total cholesterol, TC)、甘油三酯(triglycerides, TG)和低密度脂蛋白胆固醇(low-density lipoprotein cholesterol, LDL-C)的含量,提高高密度脂蛋白胆固醇(high-density lipoprotein cholesterol, HDL-C)含量,同时改善患者关节骨侵蚀现象,且具有安全性。结果表明,罗伊氏粘液乳杆菌 HCS02-001 可有效缓解高尿酸血症及痛风,且无不良反应。

关键词:痛风;高尿酸血症;罗伊氏粘液乳杆菌;临床疗效;安全性

DOI:10.19586/j.2095-2341.2024.0018

中图分类号:Q939.9, R453

文献标志码:A

Study on Relieving Hyperuricemia and Gout Function by *Limosilactobacillus reuteri* HCS02-001

YU Ping^{1,2}, ZHAO Di^{1,2}, CHEN Xuejiao^{1,2}, SONG Jia^{1,2}, WANG Haitao^{1,2}, MIN Xiangbo^{1,2}

1.Jiangxi Renren Health Microecological Technology Co., Ltd., Jiangxi Zhangshu 331200, China;

2.Renren Microbial Technology Research (Shenyang) Co., Ltd., Shenyang 110170, China

Abstract:To explore the function of *Limosilactobacillus reuteri* HCS02-001 in relieving hyperuricemia and gout, it was inoculated in the culture medium containing inosine and guanosine for a certain period of time, and the content changes of inosine and guanosine in the reaction solution were determined to confirm its ability to decompose purine nucleosides *in vitro*. Then 63 patients with hyperuricemia were randomly divided into control group and intervention group. Both groups were treated with alkalinized urine on the basis of basic treatment, and the intervention group was treated with *Limosilactobacillus reuteri* freeze-dried powder for 30 days. The results of functional test *in vitro* showed that after 1 hour of culture with *Limosilactobacillus reuteri* HCS02-001, the degradation rate of inosine and guanosine were 62.07% and 73.53%, respectively. After 2 hours of culture, the degradation rate of inosine and guanosine were 61.29% and 67.65%, respectively. The population experiment showed that *Limosilactobacillus reuteri* HCS02-001 could significantly increased the total clinical effective rate, reduced the content of serum uric acid, inflammatory factor serum C-reactive protein (CRP), total cholesterol (TC), triglycerides (TG), and low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C), increased high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C) levels. At the same time, it is safe to improve

收稿日期:2024-02-04; 接受日期:2024-04-10

基金项目:北京伍连德公益基金会科技创新项目(WU20220018)。

联系方式:余萍 E-mail: yuping18809871495@163.com

the phenomenon of joint bone erosion in patients. In conclusion, *Limosilactobacillus reuteri* HCS02-001 can effectively relieve hyperuricemia and gout without side effects.

Key words: gout; hyperuricemia; *Limosilactobacillus reuteri*; clinical effects; safety

尿酸是肝脏中嘌呤代谢的最终产物,并由肾脏排泄^[1]。当嘌呤代谢紊乱、尿酸合成增加或尿酸排泄减少就会引起血清尿酸水平升高,从而导致高尿酸血症的发生^[2]。同时,尿酸在关节和其他结缔组织中沉积尿酸晶体,引起一系列炎症反应综合征,导致关节肿痛、关节畸形等,严重影响患者的生活质量^[3]。随着人类社会的进步,精致的饮食文化导致富含嘌呤的食物的消费量增加,高尿酸血症的发病率在全球范围内呈上升趋势^[4]。尽管高尿酸血症可以通过药物控制,如别嘌醇和丙磺舒,但是这些药物没有预防作用,并具有一定的不良反应^[1],因此需要寻找替代方案。

与传统药物治疗相比,益生菌具有安全、无不良反应的天然优势^[1]。因此,越来越多的人关注益生菌在高尿酸血症治疗中的应用。研究表明,乳杆菌是改善高尿酸血症的主要益生菌类别,在预防或治疗高尿酸血症和痛风方面具有良好的效果^[1]。罗伊氏粘液乳杆菌是卫生部批准的可用于食用的乳杆菌菌种。关于罗伊氏粘液乳杆菌对宿主代谢能力的调节作用已有大量的研究,例如罗伊氏粘液乳杆菌 GMNL-263 治疗可降低体重以及脂肪组织和肝脏占体重的百分比^[5];罗伊氏乳杆菌 ADR-1 和 ADR-3 对 2 型糖尿病患者有一定的治疗作用,不同菌株的摄入对肠道菌群影响导致不同的结果^[6]。近年来,罗伊氏粘液乳杆菌在调节宿主嘌呤代谢、缓解尿酸水平上的潜力也被发掘。例如, Kuo 等^[1]筛选出罗伊氏粘液乳杆菌 TSF331 和发酵粘液乳杆菌 TSR332 在体外 30 min 内对肌苷的降解率分别为 90% 和 59%,对鸟苷的降解率分别为 78% 和 51%;饲喂高尿酸血症大鼠 8 d 后血清尿酸水平分别降低 60% 和 30%。然而,罗伊氏粘液乳杆菌在人体中的有效性和作用机制尚未得到充分研究,在广泛使用之前,还需要在临床试验中验证其有效性和安全性。本试验通过体外功能试验和临床单中心前瞻性随机对照研究的方法探究罗伊氏粘液乳杆菌 HCS02-001 缓解高尿酸血症及痛风的功能效果,以期临床治疗提供参考。

1 材料与方法

1.1 试验材料

罗伊氏粘液乳杆菌 HCS02-001 保藏于中国微生物菌种保藏管理委员会普通微生物中心,保藏编号为 CGMCC NO.19746,冻干粉由江西仁仁健康微生态科技有限公司提供,规格为 2 g·袋⁻¹,每袋含 100 亿活菌。碳酸氢钠片由天津力生制药股份有限公司生产,规格为 0.5 g·片⁻¹。

1.2 体外嘌呤核苷分解功能试验

1.2.1 菌株制备 将活化后的罗伊氏粘液乳杆菌 HCS02-001 以 5% 接种量接种于 MRS 液体培养基,37 °C 培养 24 h。取 1 mL (各菌含量均为 1.2×10^9 CFU) 培养液于 4 °C、4 000 r·min⁻¹ 离心 10 min,收集菌体,以 1 mL 生理盐水洗涤菌体,重复 3 次。

1.2.2 分解肌苷-鸟苷功能检测 添加 750 μL 肌苷-鸟苷培养液 ($0.337 \text{ g} \cdot \text{L}^{-1}$ 肌苷- $0.357 \text{ g} \cdot \text{L}^{-1}$ 鸟苷- $0.1 \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$ K_3PO_4 溶液,以 H_3PO_4 调至 pH 7.0), 37 °C、120 r·min⁻¹ 分别振荡培养 1 h 和 2 h,同时设未接种供试菌株的培养液为空白对照。4 °C、4 000 r·min⁻¹ 离心 10 min,取上清液 270 μL,加入 30 μL $0.1 \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$ HClO_4 溶液,取 20 μL 溶液用于高效液相分析。

色谱条件:仪器为 Waters E2695-2998;色谱柱为 RC5-SAmide (5 μm, 100A, 4.6 mm×150 mm, Sorb No: Dk2019110603, S/N: 19111804C);流动相 A 为乙腈,流动相 B 为 H_2O ;流速 $1 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1}$;柱温 35 °C;检测波长为紫外 254 nm;保留时间 20 min。以肌苷、鸟苷浓度为横坐标,峰面积为纵坐标绘制标准曲线,并推导计算公式,计算样品中肌苷、鸟苷浓度^[7]。

1.3 一般资料

本次研究采用单中心前瞻性随机对照研究的方法进行试验设计。选取就诊于中国中医科学院西苑医院门诊的 63 例高尿酸血症患者,伴或不伴痛风,采用随机数字表法按 1:2 比例分为对照组 21 例,干预组 42 例。本研究经中国中医科学院西苑医院医学伦理委员会审核批准(编号: 2023XLA018-2)。

1.3.1 纳入标准 高尿酸血症患者纳入标准为:

①符合高尿酸血症的诊断标准;②伴或不伴痛风;③符合高脂血症诊断标准;④性别不限,年龄 18~60 岁;⑤BMI 指数 18~24 kg·m⁻²;⑥感染、酸中毒、电解质紊乱、高血压、血糖等加重因素得到有效控制且病情稳定的非透析患者;⑦自愿接受本项研究,签署知情同意书。

1.3.2 排除标准 高尿酸血症患者排除标准为:

①血尿酸≥480 μmol·L⁻¹;②妊娠期或者哺乳期女性;③合并严重影响其生存的心、脑、肝、肾以及造血系统等疾病;④存在用药禁忌证者;⑤精神疾患无法配合者。

1.3.3 治疗方案 对照组与干预组均在基础治疗上给予碱化尿液治疗,参照《中国高尿酸血症及痛风诊疗指南(2019)》,使用碳酸氢钠片碱化尿液,预防尿液中尿酸浓度过高,降低尿酸性肾结石的发生风险并促进尿酸性肾结石的溶解。

1.3.4 基础治疗 维持痛风膳食:①限制总能量以帮助患者保持适宜体质量;②控制食物中嘌呤摄入量;③限制果糖及酒精的摄入;④保持适度运动。

控制血压膳食:对于血压增高的患者,参照《中国高尿酸血症及痛风诊疗指南(2019)》,高尿酸血症与痛风患者合并高血压时首选氯沙坦和(或)钙通道阻滞剂进行降压治疗。

控制血脂膳食:参照《中国高尿酸血症及痛风诊疗指南(2019)》,高尿酸血症与痛风患者合并高三酰甘油血症时,调脂药物首选非诺贝特,合并胆固醇血症时,调脂药物首选阿托伐他汀钙。

控制血糖膳食:参照《中国高尿酸血症及痛风诊疗指南(2019)》,合并糖尿病时优先选择兼有降尿酸作用的降糖药物,如α-糖苷酶抑制剂、胰岛素增敏剂、二肽基肽酶 4 (dipeptidyl peptidase-4, DPP-4) 抑制剂、钠-葡萄糖协同转运蛋白 2 (sodium glucose co transporter protein-2, SGLT-2) 抑制剂和二甲双胍等。次选不升高血尿酸的药物,如胰升糖素样肽 (glucagon like peptide, GLP1) 受体激动剂。

1.3.5 分组设置 对照组:碳酸氢钠片,口服,每日 3 次,每次 1 片,连续服用 30 d。

干预组:在服用碳酸氢钠片的基础上额外给予罗伊氏粘液乳杆菌 HCS02-001 冻干粉,每日 1 袋,饭后 0.5~1 h 服用,冲调水温不高于 42 °C,连续服用 30 d。期间禁止服用其他乳酸菌类制剂。

与抗酸药、抗菌药合用时,应分开服用(间隔 3 h)。禁止合用铋剂、鞣酸、药用炭、酞剂。

1.4 诊断标准、观察指标及疗效评价

1.4.1 诊断标准 参照《中国高尿酸血症及痛风诊疗指南(2019)》中高尿酸血症的诊断标准:无论性别,非同日 2 次血尿酸水平超过 420 μmol·L⁻¹。

参照美国风湿病学会/欧洲抗风湿病联盟 2015 年痛风分类标准。亚临床痛风指无症状高尿酸血症患者,关节超声、双能 CT 或 X 线发现尿酸钠晶体沉积和(或)痛风性骨侵蚀;难治性痛风指具备以下三条中至少一条:①单用或联用常规降尿酸药物足量、足疗程,血尿酸仍>360 μmol·L⁻¹;②接受规范化治疗,痛风仍发作>2 次/年;③存在多发性和(或)进展性痛风石。

参照《中国成人高脂血症防治指南(2016 年修订版)》中高脂血症的诊断标准。在不改变受试者生活饮食习惯的前提下,1 周内出现 2 次以上下列情况之一者,即可诊断为高脂血症:①TG>1.70 mmol·L⁻¹;②TC>5.18 mmol·L⁻¹;③LDL-C>3.37 mmol·L⁻¹;④HDL-C<1.04 mmol·L⁻¹。

1.4.2 临床疗效判定标准 参照《高尿酸血症和痛风治疗的中国专家共识》,显效标准:临床症状、体征明显好转,血尿酸降幅≥30%;有效标准:临床症状、体征明显好转,20%≤血尿酸降幅<30%;无效标准:临床症状、体征未显著改善,血尿酸降幅<20%。总有效率按公式(1)计算。

$$\text{总有效率}(\%) = \frac{\text{显效例数} + \text{有效例数}}{\text{总例数}} \times 100\% \quad (1)$$

1.4.3 血尿酸水平 采用自动生化分析仪测定患者治疗第 0、30 天的血尿酸水平。

1.4.4 血清 CRP 水平 采用自动生化分析仪测定患者治疗第 0、30 天的血清 CRP 水平。

1.4.5 骨侵蚀评分 记录患者治疗第 0、30 天的骨侵蚀症状评分。症状体征评分标准如下,①关节肿胀:3 分为皮肤紧,关节重度肿胀,骨标志消失;2 分为骨标志不明显、关节中度肿;1 分为皮肤纹理变浅、关节轻度肿、关节的骨标志仍明显;0 分为无肿胀。②关节疼痛:采用视觉模拟评分法,使用一面标有 10 个刻度的游动标尺,分别对应 0~10 分,“0”分表无痛,“10”分表剧烈疼痛,医师根据患者标出的位置评估分数。0 级表无痛为 0 分;1~3 级表轻度疼痛计 1 分;4~6 级表中度疼痛计 2 分;7~9 级表严重疼痛计 3 分;10 级表剧烈疼痛

计4分。③关节压痛:3分为压挤关节时严重疼痛,痛不可触,重度压痛;2分为患者尚能忍受,中度压痛,皱眉不适等;1分为患者称有痛、轻度压痛;0分为无压痛。

1.4.6 血脂水平 采用自动生化分析仪测定患者治疗第0、30天的血清TC、TG、HDL-C和LDL-C水平。

1.4.7 安全性指标 记录患者治疗第0、30天的血常规、肝功能、肾功能等不良事件的发生情况^[8]。

1.5 统计方法

采用SPSS 19.0统计软件进行数据分析。计量资料用均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示,组内治疗前后比较采用配对样本 t 检验,组间比较采用两独立样本 t 检验。计数资料用率或构成比表示,组间比较采用 χ^2 检验。以上均采用双侧检验,以 $P<0.05$ 为具有统计学意义。

2 结果与分析

2.1 体外功能试验结果

实验所用肌苷定量标准曲线为 $Y=4\ 009\ 575.746\ 6X, R^2=0.999\ 5$;鸟苷定量标准曲线为 $Y=5\ 288\ 706.606\ 3X, R^2=0.999\ 3$ 。如表1所示,添加罗伊氏粘液乳杆菌HCS02-001培养1 h后,肌苷、鸟苷的浓度分别为 $0.11、0.09\ g\cdot L^{-1}$,空白对照中肌苷、鸟苷的浓度分别为 $0.29、0.34\ g\cdot L^{-1}$,所述的肌苷的降解率为62.07%,鸟苷的降解率为73.53%。培养2 h后,肌苷、鸟苷的浓度分别为 $0.12、0.11\ g\cdot L^{-1}$,空白对照中肌苷、鸟苷的浓度分别为 $0.31、0.34\ g\cdot L^{-1}$,所述肌苷的降解率为61.29%,所述鸟苷的降解率为67.65%。结果提示罗伊氏粘液乳杆菌HCS02-001具备强大的嘌呤核苷分解能力,且在作用1 h内就显示出良好的效果。

2.2 患者纳入情况

本试验共纳入63人,采用随机数字表法按1:2比例分为对照组20例、干预组43例。试验过程中

对照组脱落1人、干预组脱落2人。最终共60人完成试验,其中对照组19人,干预组41人。

对照组包括高尿酸血症患者15例,痛风患者4例,干预组包括高尿酸血症患者32例,痛风患者9例。2组患者在年龄、性别、尿酸、TC、TG、HDL-C、LDL-C、血清CRP、血肌酐、尿素氮、丙转氨酶、谷草转氨酶、白蛋白、白细胞、红细胞、血红蛋白和血小板等指标基线上均无统计学意义,具有可比性。

2.3 临床疗效比较

表2结果显示,对照组临床总有效率为52.6%(10/19);干预组临床总有效率为80.5%(33/41),组间比较发现干预组的临床总有效率明显优于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。这说明在服用碳酸氢钠片的基础上额外给予罗伊氏粘液乳杆菌HCS02-001冻干粉能够显著提高治疗效果。

2.4 尿酸水平的比较

如表3所示,与治疗前相比,对照组和干预组治疗后的尿酸水平均显著降低;与对照组治疗后相比,干预组治疗后尿酸水平下降更为明显($P<0.05$)。

2.5 血清CRP水平的比较

表4结果表明,对照组治疗前后血清CRP水平差异无统计学意义。与治疗前相比,干预组治疗后血清CRP水平显著降低($P<0.01$)。然而,2组患者治疗后血清CRP水平差异无统计学意义($P>0.05$)。

2.6 骨侵蚀评分的比较

干预组有9例患者伴随有关节红肿疼痛症状,对照组有4例痛风患者伴随有关节红肿疼痛症状。如表5所示,2组患者治疗前骨侵蚀评分差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。与治疗前相比,干预组治疗后骨侵蚀评分有下降的趋势,且低于治疗后的对照组,但差异未达到统计学水平($P>0.05$)。结果表明额外补充罗伊氏粘液乳杆

表1 罗伊氏粘液乳杆菌HCS02-001体外降解肌苷和鸟苷含量结果

Table 1 Results of in vitro degradation of inosine and guanosine by *Limosilactobacillus reuteri* HCS02-001

类别	组别	培养1 h后浓度/($g\cdot L^{-1}$)	降解率/%	培养2 h后浓度/($g\cdot L^{-1}$)	降解率/%
肌苷	空白对照组	0.29		0.31	
	HCS02-001组	0.11	62.07	0.12	61.29
鸟苷	空白对照组	0.34		0.34	
	HCS02-001组	0.09	73.53	0.11	67.65

表 2 2 组患者临床有效率的比较

Table 2 Comparison of clinical efficiency between the two groups

分组	显效/例	有效/例	无效/例	总有效率/%
对照组	2	8	9	52.6
干预组	6	27	8	80.5*

注:*表示与对照组相比在 $P<0.05$ 水平上具有统计学意义。

表 3 2 组患者血尿酸水平的比较

Table 3 Comparison of serum uric acid level between the two groups

分组	时间点	血尿酸($\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$)
对照组($n=19$)	治疗前	453.74 \pm 20.20
	治疗后	411.53 \pm 68.95*
干预组($n=41$)	治疗前	452(440.5, 473.05)
	治疗后	369.27 \pm 68.93**#

注:*与同组治疗前相比在 $P<0.05$ 水平上具有统计学意义;**与同组治疗前相比在 $P<0.01$ 水平上具有统计学意义;#与对照组治疗后相比在 $P<0.05$ 水平上具有统计学意义; n 表示病例数;符合正态分布的数据采用均数 \pm 标准差表示,不满足正态分布的数据采用中位数(第三四分位数,第一四分位数)表示,后面同样表达方式同理。

菌 HCS02-001 对骨侵蚀评分的效果有限。

2.7 血脂水平的比较

如表 6 所示,对照组治疗后 LDL-C 水平显著降低($P<0.05$),但 TC、TG 和 HDL-C 水平差异无统计学意义($P>0.05$);干预组治疗后 TC、TG 和 LDL-C 水平均显著降低($P<0.01$),HDL-C 水平显著升高($P<0.05$)。2 组患者治疗后 TC、TG、HDL-C 和

表 4 2 组患者血清 CRP 水平的比较

Table 4 Comparison of serum CRP levels between the two groups

分组	时间点	血清 CRP 水平/($\text{mg}\cdot\text{L}^{-1}$)
对照组($n=19$)	治疗前	3.87 \pm 1.78
	治疗后	3.56 \pm 1.40
干预组($n=41$)	治疗前	3.73 \pm 1.78
	治疗后	2.67 \pm 1.59**

注:**表示与治疗前相比在 $P<0.01$ 水平上具有统计学意义。

表 5 2 组患者骨侵蚀评分的比较

Table 5 Comparison of bone erosion score between the two groups

分组	时间点	骨侵蚀评分
对照组($n=4$)	治疗前	3.50 \pm 1.29
	治疗后	3.25 \pm 1.40
干预组($n=9$)	治疗前	3.89 \pm 1.27
	治疗后	3.00 \pm 1.12

LDL-C 水平差异无统计学意义。结果表明额外补充罗伊氏粘液乳杆菌 HCS02-001 能够改善高尿酸血症及痛风病人的血脂异常情况。

2.8 安全性指标的比较

2.8.1 血常规指标的比较 由表 7 结果可知,干预组与对照组患者治疗前后白细胞、红细胞、血红蛋白和血小板均无明显变化($P>0.05$)。

2.8.2 肝功能指标的比较 根据表 8 结果显示,干预组与对照组患者治疗前后的谷丙转氨酶、谷草转氨酶和白蛋白水平均无明显显著变化($P>0.05$)。

表 6 2 组患者血脂水平的比较

Table 6 Comparison of blood lipid levels between the two groups

分组	时间点	TC/($\text{mmol}\cdot\text{L}^{-1}$)	TG/($\text{mmol}\cdot\text{L}^{-1}$)	HDL-C/($\text{mmol}\cdot\text{L}^{-1}$)	LDL-C/($\text{mmol}\cdot\text{L}^{-1}$)
对照组($n=19$)	治疗前	5.38 \pm 1.59	2.13 \pm 0.88	1.36 \pm 0.38	3.56 \pm 1.07
	治疗后	5.26 \pm 1.41	1.84 \pm 0.70	1.37 \pm 0.32	3.18 \pm 1.14*
干预组($n=41$)	治疗前	5.38 \pm 1.53	1.83(1.46, 2.31)	1.28(1.12, 1.52)	3.28 \pm 1.25
	治疗后	4.90 \pm 1.41**	1.48(1.10, 2.09)**	1.33(1.13, 1.69)*	2.82 \pm 1.15**

注:*、**表示与治疗前相比在 $P<0.05$ 、 $P<0.01$ 水平上具有统计学意义。

表 7 2 组患者血常规指标的比较

Table 7 Comparison of blood routine indexes between the two groups

分组	时间点	白细胞($\times 10^9$ 个 $\cdot\text{L}^{-1}$)	红细胞($\times 10^9$ 个 $\cdot\text{L}^{-1}$)	血红蛋白($\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$)	血小板($\times 10^9$ 个 $\cdot\text{L}^{-1}$)
对照组($n=19$)	治疗前	6.58 \pm 1.28	4.56(4.25, 5.23)	143.16 \pm 11.69	231.16 \pm 45.67
	治疗后	6.28 \pm 1.15	4.73(4.28, 5.31)	144.63 \pm 16.19	212.63 \pm 62.23
干预组($n=41$)	治疗前	6.42(5.72, 7.19)	4.73 \pm 0.103	140.63 \pm 2.84	231.88 \pm 46.12
	治疗后	6.32(5.65, 6.07)	4.75 \pm 0.096	138.85 \pm 2.81	235.46 \pm 48.33

表8 两组患者肝功能指标的比较

Table 8 Comparison of liver function indexes between the two groups

分组	时间点	丙转氨酶/(U·L ⁻¹)	谷草转氨酶/(U·L ⁻¹)	白蛋白/(g·L ⁻¹)
对照组 (n=19)	治疗前	18.4(12.8, 27.1)	20(17.0, 25.2)	39.89±4.94
	治疗后	19.5(14.6, 24.1)	17(15.8, 25.0)	40.48±5.26
干预组 (n=41)	治疗前	22(17.5, 29.0)	20.1(16.85, 28.5.0)	42.06(37.48, 44.60)
	治疗后	20(15.95, 25.16)	20.3(17.90, 25.98)	42.00(36.83, 44.34)

2.8.3 肾功能指标的比较 如表9所示,干预组与对照组患者治疗前后的血肌酐和尿素氮水平均无显著变化($P>0.05$)。

表9 2组患者肾功能指标的比较

Table 9 Comparison of renal function indexes between the two groups

分组	时间点	血肌酐/($\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$)	尿素氮/($\text{mmol}\cdot\text{L}^{-1}$)
对照组 (n=19)	治疗前	90.74±28.49	6.38(5.4, 8.6)
	治疗后	94.67±30.22	6.90(5.1, 7.8)
干预组 (n=41)	治疗前	88.18±24.45	6.70(4.66, 7.65)
	治疗后	88.90±24.51	5.69(4.41, 7.83)

3 讨论

高尿酸血症的发展是一个循序渐进的代谢紊乱过程,采用益生菌作为常规食物补充,或长期服用益生菌,对于预防高血尿酸和治疗高尿酸血症引起的相关损伤具有重要意义^[9]。降低血尿酸浓度是益生菌策略改善高尿酸血症的核心目的^[10]。本研究发现,罗伊氏粘液乳杆菌 HCS02-001 具备强大的嘌呤核苷分解能力,1 h 内便能降解 62.07% 的肌苷和 73.53% 的鸟苷,2 h 后降解率反而略有降低,这可能是因为色谱柱检测存在浮动偏差所致,1 h 后降解效果已经稳定,到 2 h 时降解率并没有提高。在将罗伊氏粘液乳杆菌 HCS02-001 用于临床干预治疗后可显著提高 30% 的临床总有效率。与对照组治疗后相比,罗伊氏粘液乳杆菌 HCS02-001 干预组治疗后血尿酸水平下降也更为明显($411.53 \text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 与 $369.27 \text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}$)。与本研究结果类似的是,Rodríguez 等^[11]发现唾液联合乳杆菌 CECT 30632 可显著减少痛风病人痛风发作的次数和痛风相关药物的使用。Yamanaka 等^[12]发现含格氏乳杆菌 PA-3 的酸奶能降低患者的血尿酸水平。Zhao 等^[13]发现含有发酵粘液乳杆菌 GR-3 的益生菌酸奶有助于降低高尿酸血症

人群的尿酸水平,并促进粪便和尿液中尿酸的排泄。猜测罗伊氏粘液乳杆菌 HCS02-001 对高尿酸血症的改善原理是益生菌能够通过竞争肠道细胞中的代谢前体(如嘌呤或果糖)来降低人体对嘌呤的吸收,从而显著降低血清尿酸浓度。此外,在尿酸排泄系统中,益生菌可以调节肠道和肾脏的转运蛋白活性,从而增加排泄率^[10]。

持续性高尿酸水平会导致关节和肾脏中发生尿酸盐沉积,引发一系列炎症反应,其中血清 CRP 是重要的炎症标志物,也是痛风病情变化的重要观察指标,对治疗效果具有参考价值^[14]。而骨侵蚀则表现为受累关节骨皮质破坏、边界硬化或边缘悬挂突出^[15]。本研究结果发现,罗伊氏粘液乳杆菌 HCS02-001 治疗后血清 CRP 水平显著降低,表明其能改善血清高尿酸水平引起的炎症反应。此外,罗伊氏粘液乳杆菌 HCS02-001 治疗后骨侵蚀评分虽然有下降的趋势,但差异并不显著,这可能与关节骨侵蚀具有“滞后性”有关。在试验期间,罗伊氏粘液乳杆菌 HCS02-001 虽然显著降低了尿酸水平和炎症反应,但还需更长时间的治疗才能显示出在关节骨侵蚀上的治疗效果差异。

血脂异常与高尿酸血症存在密切关联,较高的基线尿酸水平和 5 年内尿酸升高是发生 LDL-C 血症和 HDL-C 血症的独立危险因素,且尿酸水平和 5 年间血脂异常的累积发病率呈正相关^[16]。本研究发现,罗伊氏粘液乳杆菌 HCS02-001 干预组治疗后 TC、TG 和 LDL-C 水平均显著降低, HDL-C 水平显著升高。Wang 等^[17]也得到了相似的结果,将 *Lactobacillus brevis* DM9218 与高果糖同时饲喂 BALB/c 小鼠后,可以改善高果糖引起的高尿酸血症,其中血清 TC、TG 水平可恢复至对照组水平。这提示益生菌对高尿酸血症具有一定的预防作用,并与血脂代谢改善有关。

与传统药物治疗相比,益生菌具有安全、无不良反应的天然优势^[10]。Wu 等^[18]分离得到的发酵粘液乳杆菌 JL-3 菌株可恢复高尿酸血症模型小

鼠IL-1 β 、丙二醛、肌酐、血尿素氮水平。Cao等^[19]研究发现口服植物乳杆菌Q7可降低高尿酸血症小鼠血清中尿酸、血尿素氮、肌酐水平。本研究结果表明,罗伊氏粘液乳杆菌HCS02-001对高尿酸血症和痛风患者的肝功能、肾功能及血常规无影响,具有安全性。

综上所述,罗伊氏粘液乳杆菌HCS02-001具备强大的嘌呤核苷分解能力,1 h内便能降解62.07%肌苷和73.53%鸟苷。服用罗伊氏粘液乳杆菌HCS02-001冻干粉30 d后,可显著提高临床疗效;显著降低高尿酸血症及痛风患者的血尿酸水平,同时显著降低血清中炎症因子CRP水平及TC、TG和LDL-C含量,这在一定程度上能够改善痛风患者关节骨侵蚀现象,且具有安全性。结果表明,罗伊氏粘液乳杆菌HCS02-001对高尿酸血症及痛风患者具有显著的改善作用,且无不良反应。目前,益生菌在治疗高尿酸血症方面的应用还处于初级阶段,未来仍需要做大量研究工作来了解益生菌如何影响疾病的发展及其在体内的代谢途径。

参 考 文 献

- [1] KUO Y W, HHSIEH S, 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: e11209[2024-04-15]. <https://doi.org/10.7717/peerj.11209>.
- [2] LEE Y, WERLINGER P, WSUH J, *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, 10(5): 851[2024-04-15]. <https://doi.org/10.3390/microorganisms10050851>.
- [3] ZENG L, 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: 961325[2024-04-15]. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.961325>.
- [4] WANG Z, SONG L, LI X, *et al.* *Lactiplantibacillus pentosus* P2020 protects the hyperuricemia and renal inflammation in mice[J/OL]. *Front. Nutr.*, 2023, 10: 1094483[2024-04-15]. <https://doi.org/10.3389/fnut.2023.1094483>.
- [5] HSIEH F C, LAN C C, HUANG T Y, *et al.* Heat-killed and live *Lactobacillus reuteri* GMNL-263 exhibit similar effects on improving metabolic functions in high-fat diet-induced obese rats[J]. *Food Funct.*, 2016, 7(5): 2374-2388.
- [6] HSIEH M C, TSAI W H, JHENG Y P, *et al.* The beneficial effects of *Lactobacillus reuteri* ADR-1 or ADR-3 consumption on type 2 diabetes mellitus: a randomized, double-blinded, placebo-controlled trial[J/OL]. *Sci. Rep.*, 2018, 8(1): 16791[2024-04-15]. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-35014-1>.
- [7] 余萍,闵祥博,汪海涛,等.罗伊氏粘液乳杆菌HCS02-001降尿酸应用及产品:CN116585362A[P].2023-08-15.
- [8] 周启蒙,赵晓悦,孔德文,等.桑色素对高尿酸血症模型小鼠肝肾功能及血糖和血脂水平的影响及其机制[J]. *中国药理学与毒理学杂志*, 2021, 35(8): 595-601.
- [9] ZHOU Q M, ZHAO X Y, KONG D W, *et al.* Effect and mechanism of morin on liver and kidney function, blood glucose and lipids in hyperuricemia model mice[J]. *Chin. J. Pharmacol. Toxicol.*, 2021, 35(8): 595-601.
- [10] XIAO Y, ZHANG C, ZENG X, *et al.* Microecological treatment of hyperuricemia using *Lactobacillus* from pickles[J/OL]. *BMC Microbiol.*, 2020, 20(1): 195[2024-04-15]. <https://doi.org/10.1186/s12866-020-01874-9>.
- [11] ZHAO H, LU Z, LU Y. The potential of probiotics in the amelioration of hyperuricemia[J]. *Food Funct.*, 2022, 13(5): 2394-2414.
- [12] RODRÍGUEZ J M, GARRANZO M, SEGURA J, *et al.* A randomized pilot trial assessing the reduction of gout episodes in hyperuricemic patients by oral administration of *Ligilactobacillus salivarius* CECT 30632, a strain with the ability to degrade purines[J/OL]. *Front. Microbiol.*, 2023, 14: 1111652[2024-04-15]. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2023.1111652>.
- [13] YAMANAKA H, TANIGUCHI A, TSUBOI H, *et al.* Hypouricaemic effects of yoghurt containing *Lactobacillus gasseri* PA-3 in patients with hyperuricaemia and/or gout: a randomised, double-blind, placebo-controlled study[J]. *Mod. Rheumatol.*, 2019, 29(1): 146-150.
- [14] ZHAO S, FENG P, HU X, *et al.* Probiotic *Limosilactobacillus fermentum* GR-3 ameliorates human hyperuricemia via degrading and promoting excretion of uric acid[J/OL]. *iScience*, 2022, 25(10): 105198[2024-04-15]. <https://doi.org/10.1016/j.isci.2022.105198>.
- [15] 黄金时,肖永深,梁逸仙.祛瘀清热汤治疗痛风的疗效及对血清C反应蛋白 白细胞介素6及肿瘤坏死因子 α 水平的影响[J]. *实用医技杂志*, 2021, 28(10): 1174-1177.
- [16] HUANG J S, XIAO Y S, LIANG Y X. Curative effect of Quyu Qingre Decoction in treating gout and its influence on serum C-reactive protein interleukin-6 and tumor necrosis factor- α levels[J]. *J. Pract. Med. Tech.*, 2021, 28(10): 1174-1177.
- [17] 吴冕.高尿酸血症动物模型构建及相关并发症研究[D].上海:上海交通大学,2019.
- [18] 孙萌璐.高尿酸血症的影响因素及血尿酸与血清学指标间的关联性研究[D].锦州:锦州医科大学,2021.
- [19] WANG H, 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.
- [20] WU Y, YE Z, FENG P, *et al.* *Limosilactobacillus fermentum* JL-3 isolated from "Jiangshui" ameliorates hyperuricemia by degrading uric acid[J]. *Gut Microbes*, 2021, 13(1): 1-18.
- [21] CAO J, BU Y, HAO H, *et al.* Effect and potential mechanism of *Lactobacillus plantarum* Q7 on Hyperuricemia *in vitro* and *in vivo*[J/OL]. *Front. Nutr.*, 2022, 9: 954545[2024-04-15]. <https://doi.org/10.3389/fnut.2022.954545>.