

本文引用: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.

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

王聪慧¹, 娄锡恩^{2*}, 卞兆祥³

1.北京中医药大学第三临床医学院,北京 100029;2.北京中医药大学第三附属医院内分泌科,北京 100029;
3.香港浸会大学深圳研究院,广东 深圳 518000

〔摘要〕 肠道菌群是人体代谢的重要参与者。肠道菌群失调与高尿酸血症(hyperuricemia, HUA)互为因果,肠道菌群结构的紊乱、肠道物质环境的改变以及肠道代谢物的变化皆可导致HUA的发生。中医“脾”之功能健运是肠道稳态的重要条件,而脾失运化则是HUA病机的核心。通过论述肠道菌群、脾与HUA三者之间的关联,探讨HUA的病机特点及科学内涵。

〔关键词〕 肠道菌群;高尿酸血症;脾主运化;病机;科学内涵

〔中图分类号〕R259 **〔文献标志码〕**A **〔文章编号〕**doi:10.3969/j.issn.1674-070X.2023.04.025

Scientific connotation of treating hyperuricemia from a TCM perspective of "spleen-based therapy" based on analysis of intestinal microbiota imbalance

WANG Conghui¹, LOU Xi'en^{2*}, BIAN Zhaoxiang³

1. The Third Clinical School of Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100029, China; 2. Department of Endocrinology, The Third Hospital of Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100029, China; 3. Shenzhen Research Institute of Hong Kong Baptist University, Shenzhen, Guangdong 518000, China

〔Abstract〕 The intestinal microbiota plays a significant role in human metabolism. The imbalance of intestinal microbiota are causally related to hyperuricemia (HUA), with disruptions in the structure of the intestinal microbiota, changes in the intestinal environment, and changes in intestinal metabolites all contributing to hyperuricemia. The healthy function of the spleen in Chinese medicine is crucial for intestinal homeostasis. However, dysfunction of the spleen in transportation and transformation is the core pathogenesis of HUA. This paper explores the pathogenesis characteristics and scientific connotations of HUA by discussing the relationship between intestinal microbiota, spleen and HUA.

〔Keywords〕 intestinal microbiota; hyperuricemia; the spleen governing transportation and transformation; pathogenesis; scientific connotation

高尿酸血症(hyperuricemia, HUA)是临床常见的代谢性疾病之一。由于饮食结构的改变以及地域的差异性,流行病学调查显示,中国居民2020—2021年HUA患病率已达15.32%^[1]。因此,研究HUA的发病机制以及中医药防治方案具有重要意义。肠道菌

群作为人体最大的微生态系统,参与人体多种代谢过程,在HUA的发生发展过程中也起着重要的作用。中医学对HUA没有确切的定义,但根据该病的临床表现以及病理转归,可认为其核心病位在脾,病机为脾失运化。因此,本文基于肠道菌群与HUA

〔收稿日期〕2023-01-06

〔基金项目〕国家重点研发计划项目(2019YFC1710403)。

〔第一作者〕王聪慧,女,硕士研究生,研究方向:中医内科学内分泌相关疾病。

〔通信作者〕* 娄锡恩,男,主任医师,教授,E-mail:louboss@126.com。

的关系,从脾探析 HUA,为揭示该病的中西医发病机制提供新的思路。

1 HUA 与肠道菌群的关系

1.1 HUA 疾病特点

HUA 是一种嘌呤代谢失衡引起的代谢性疾病,其主要成因为内源性或外源性嘌呤的增多以及嘌呤的排泄障碍。尿酸为人类氨基酸和嘌呤化合物的末端代谢产物,其蓄积体内会导致尿酸盐的析出并沉积于关节、肾脏等处,进一步发展为痛风性关节炎、关节畸形、HUA 肾病等。LIU 等^[2]研究发现,HUA 可引起氧化应激的增加,促进炎性因子的合成与释放,导致内皮功能障碍、加剧血小板黏附和聚集,促使血管收缩。因此,HUA 也是心血管疾病、肥胖、慢性肾损伤等疾病的独立危险因素。

1.2 肠道菌群的功能

定植于肠道的数种菌群构成了复杂且重要的微生态系统,在宿主的生命周期中参与多种生理、病理过程,是人体代谢和免疫不可或缺的一环。肠道微生态主要从以下几个方面影响人体机能:(1)参与食物的消化与吸收。益生菌群,例如类杆菌属、优杆菌属与双歧杆菌属等菌群,可提取、合成和吸收人体所需的重要营养素及分泌代谢物^[3]。(2)维持机体免疫屏障。益生菌通过与机会致病菌以及致病菌竞争营养物质和黏附部位,分泌抗菌肽保护肠道上皮表面,以抵御病原体与肠道黏膜直接接触。当肠道菌群失衡,肠道上皮通透性改变,致病菌可大量繁殖引发疾病。(3)介导免疫调节^[4]。共生菌及其代谢物可作用于免疫相关受体,活化 T 细胞,激发自身免疫反应,引发局部或特异性炎症。

1.3 肠道菌群与 HUA 的潜在关联

人体约 1/3 的尿酸由肠道排泄,肠道清除功能障碍可导致 HUA。肠道清除功能与肠道菌群分泌的多种转运蛋白的基因表达相关^[5],尿酸由多种蛋白从血液运输至肠腔,经肠腔乳杆菌属和假单胞菌属等分解或直接排出体外。因此,肠道菌群可通过调节肠道炎症反应,促进肠道上皮组织细胞的修复与再生,加速尿酸转运蛋白代谢,从而影响尿酸的肠道排泄。肠道菌群失调影响尿酸水平的潜在机制可能为以下几个方面。

1.3.1 肠道菌群结构改变是肠道菌群紊乱引起 HUA 的潜在途径 SHAO 等^[6]小样本研究发现,HUA 人群肠道菌群与健康人群有明显差别,其菌群 α 多样性指数明显下调,机会病原菌群上调,例如卟啉单胞菌科红球菌属、丹毒梭菌属和厌氧菌科等。金钊^[7]进一步研究发现,HUA 患者肠道菌群的奇异菌、乳杆菌、双歧杆菌及酪酸梭菌等益生菌属较健康人群明显缺乏。除细菌属结构失调外,真菌属也与肠道尿酸代谢相关,CHIARO 等^[8]研究发现,酿酒酵母通过增强宿主嘌呤代谢从而增加肠道屏障的通透性,导致尿酸增加。因此,肠道菌群结构的改变影响肠道的分泌以及排泄功能,必然导致嘌呤代谢紊乱和尿酸排泄障碍。

1.3.2 肠道有机环境改变是肠道菌群紊乱引起 HUA 的潜在途径 肠道作为消化器官,饮食种类的摄入对其内环境的影响最为直接。经众多研究证实,长期高嘌呤、高糖的饮食可改变肠道菌群的结构,造成外周血中黄嘌呤氧化酶的表达水平增高,从而诱发 HUA^[9-10]。黄胜男等^[11]研究发现,高嘌呤饮食可改变肠道菌群,促进肠源性内毒素的释放,诱导炎症反应,从而提高黄嘌呤氧化酶的活性,导致 HUA。DO 等^[12]从高糖因素对肠道菌群影响的方向切入研究,高葡萄糖或果糖喂养的小鼠肠道微生物多样性下降,拟杆菌比例下调,而变形杆菌的比例显著增加,增加了肠道通透性,从而影响代谢。

1.3.3 肠道代谢物改变是肠道菌群紊乱引起 HUA 的潜在途径 肠道菌群可通过调控短链脂肪酸(short-chain fatty acids, SCFAs)、脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)代谢影响尿酸。SCFAs 是肠道微生物的关键代谢产物,主要由乳酸菌株生成,研究证实其可通过抑制黄嘌呤氧化酶活性减少尿酸的生成^[13]。LI 等^[14]研究推测,SCFAs 通过抑制尿酸转运蛋白,降低尿酸的重吸收,然而 SCFAs 的菌群丰度在 HUA 大鼠中明显下降。LPS 是革兰氏阴性菌细胞壁的成分,可激活炎症通路,使机体处于慢性炎症状态。XU 等^[15]发现,HUA 大鼠中血清中 LPS 显著升高,同时肠道微生物群落的差异伴随着肠道屏障通透性的改变,导致微生物产物的易位与增加,血清内毒素升高诱发炎症。肠道菌群与 HUA 的潜在关联机制详见图 1。

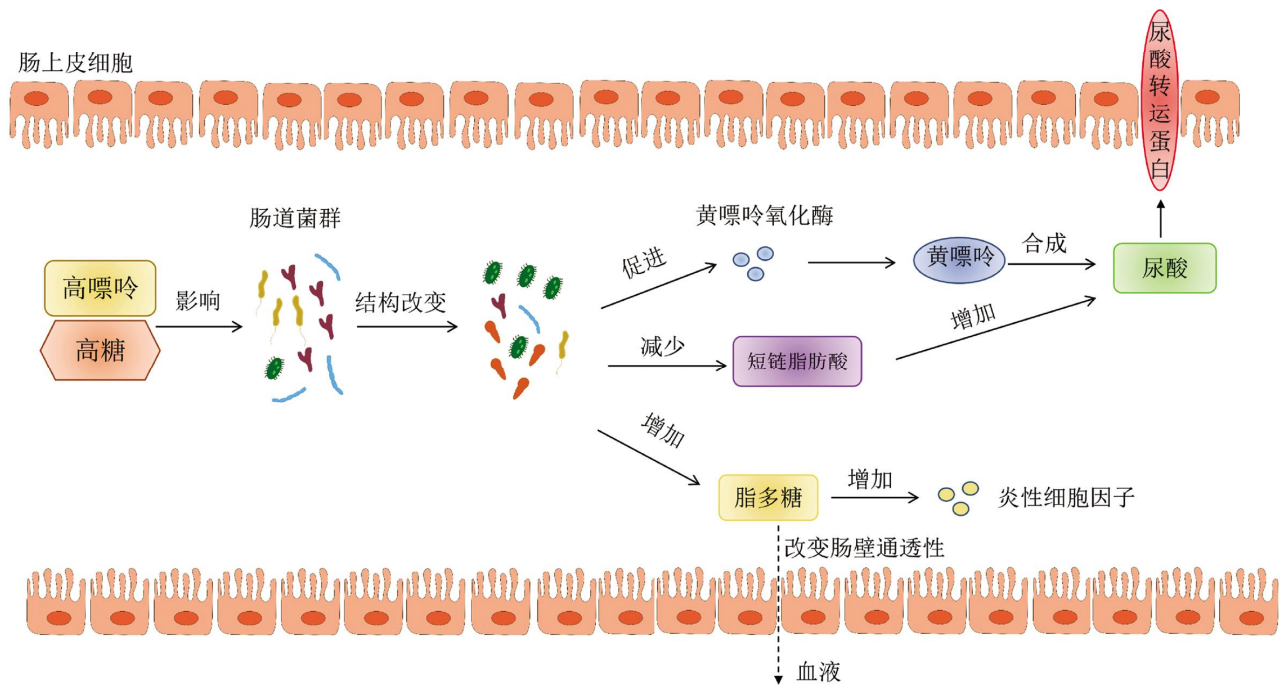


图1 肠道菌群与HUA的潜在关联机制图

2 “脾”之功能健运是维持肠道稳态的重要条件

脾居中焦,升清降浊,为运化水谷与传输精微之枢机,为后天之本;小肠为受盛之官,主受盛化物与泌别清浊;大肠为传导之官,主传化糟粕,吸收津液,三者协作促水精四布,浊液下行。《素问·六节藏象论》云:“脾胃大肠小肠三焦膀胱者,仓廩之官,营之居也,名曰器,能化糟粕,转味而出入者也。”脾与大小肠相辅相成,共同完成五谷运化与传输。脾胃为气机升降之枢纽,脾气散精,则清阳向上输布,运达四旁,滋养脏腑肌腠;胃气降浊,受纳腐熟水谷,将浊阴归于大小肠,在此分离糟粕并排出体外。因此,人体消化、吸收与排泄的过程,是以脾为核心,胃、小肠、大肠协同完成的生理过程。脾主运化主导着整个环节,脾主升清为其表现形式,大小肠之功能皆受其影响。如《素问·阴阳应象大论》云:“清气在下,则生飧泄;浊气在上,则生臌胀。”若脾失健运,则清浊不分,壅滞于肠道,导致肠道内环境紊乱,表现纳呆、脘痞、腹胀、腹泻等症状。

水谷精微的运化与传输类似于人体营养物质及其代谢产物的吸收与排泄,其中,该过程与肠道微生物参与人体诸多代谢活动相一致。生理上,脾胃为肠道的上游,功能上脾之功能的健运也直接或间接

影响着肠道的功能。多项研究表明,脾之健运与肠道稳态关系密切。脾之生理功能受损可破坏肠道稳态,吴三明等^[16]研究发现,脾虚患者肠道球杆菌比值倒置是肠道菌群失调的重要表现。卢林等^[17]通过对脾虚患者的肠道菌群进行定量研究发现,脾虚患者的肠道厌氧菌减少,肠道菌群明显失衡。孟良艳等^[18]研究发现,脾虚大鼠肠道拟杆菌属比例增加,而乳杆菌属的比例明显减少,经四君子汤灌胃后,小鼠肠球菌属的比例明显增加。因此,脾之功能健运是维持肠道稳态的重要条件。

3 “脾失健运”为HUA的病机之本

HUA诊断主要依靠实验室检查,中医学中并无HUA病名,因此,根据临床特点以及病程发展,HUA可归属于“痹病”“痛风”“历节病”等范畴。中医学认为,人体内代谢产物的蓄积会影响气机的运行、血脉的通畅、津液的输布,进而演化成痰湿、瘀血、内热、浊毒等病理产物,此类病理产物停滞于人体各部,进一步影响气血津液的运行,形成恶性循环。因而,基于中医学理论进行解析,脾胃为气血之源。“脾禀气于胃,而灌溉四旁,营养气血者也”(《脾胃论·脾胃胜衰论》),“脾受胃禀,乃能熏蒸腐熟五谷者也”(《脾胃论·脾胃虚则九窍不通论》),即脾胃受纳五谷,将五谷之气转化为诸气,再由脾胃升降功能输布全身,清

阳在上,浊阴在下,则阴阳平衡,从而代谢平衡。若脾土失固,脾胃运化失司则可出现一系列代谢紊乱。

3.1 诸湿肿满,皆属于脾

湿邪为水液代谢异常的产物,中医学认为湿邪为 HUA 的诱因,亦为 HUA 进展的病理基础。湿性趋下、重浊、黏滞,正如《张氏医通·痛风(历节)》记载“肥人肢节痛,多因风湿痰饮流注”,湿邪缠绵难化,易蒙困脏腑,停滞筋肉关节之处,诱发疾病。《景岳全书·肿胀》云“凡水肿等证,其本在肾,其标在肺,其制在脾”,说明脾为水液代谢之要脏,脾失健运,则津液输布失常,湿浊内生。《温病条辨·中焦》云“在人身湿郁本身阳气,久而生热也”,湿邪易热化,热化成痰,痰热郁闭,碍于脉道、经络、关节,发为“痹病”。脾失健运非一蹴而就,长期的高糖、高脂、高嘌呤饮食以及情志因素所致的内分泌功能障碍,都可导致尿酸代谢失常,作为代谢产物稽留于体内,阻碍气机升降,久之则与痰湿相融,清阳不升,阳气不可归原,则灼烁津液,痰湿之邪逐渐演变为浊毒、瘀血、结石等病理产物。现代中医学家也认为脾虚湿蕴为 HUA 病机之根本:张智龙认为脾虚浊盛是 HUA 的核心病机,应以运脾泄浊为该病辨证论治的基础^[19];胡荫奇认为脾虚及肾,脾肾两虚,是 HUA 病机之核心,恢复脾肾之功能才能祛除湿浊^[20];邓铁涛认为 HUA 为内外湿邪杂合所致,饮食寒凉、居所潮湿皆为外湿,外湿伤脾,脾不化湿,内湿乃生^[21]。

3.2 脾虚湿蕴,肝肾失健,痛风即现

痛风是 HUA 最常见的临床表征,HUA 是痛风发作的生化基础,也是痛风迁延难愈的重要因素。痛风发作规律常表现为脾经循行之处受累。《灵枢·经脉》记载:“脾足太阴之脉,起于大指之端,循指内侧白肉际,过核骨后,上内踝前廉……上膝股内前廉……膝内肿厥,足大趾不用。”可知脾经循行以足大趾为起点,过踝、膝等大关节处,正如临床 HUA 所致痛风发作,常以第一跖趾关节红肿热痛为首发症状,随着病情反复,可累及足背、足跟、踝、膝等大关节。许璧瑜^[22]研究发现,针刺脾经五俞穴可以明显降低 HUA 患者尿酸水平,减缓痛风发作。

历代医家对于痛风的病机争议不断,痛风虽可归属于“痹病”范畴,但其临床表现如夜间骤然起病、红肿剧痛、关节结构受损,非单一风寒湿热等外邪所致。朱丹溪首次提出痛风之内因为血热,《格致余论·

痛风》记载:“彼痛风者,大率因血受热……夜则痛甚,行于阴也”。国医大师吕仁和认为,痛风发作责于肝脾二脏,脾虚湿胜,肝失疏泄,湿热下注于肝脾二经,即为痛风急性期发作之征,临床可见关节肿胀疼痛或伴有灼热难耐,疼痛局限,夜间加重^[23],如《诸病源候论·风湿痹候》所言:“久不瘥,入于经络。搏于阳经,亦变令身体手足不遂”。国医大师朱良春^[24]提出,应以“浊瘀痹”为痛风病名,强调其发病机制为脾肾失健,清浊代谢紊乱,湿浊痰瘀损及脏腑,客于经脉,以致关节肿痛、畸形,甚至破溃,如痛风慢性迁延期可见关节隐痛不适或冷痛,红肿不显,关节喜温恶寒,屈伸不利,或结节、畸形、破溃伴随白粉屑样分泌物,经久不愈。综上所述,脾虚湿蕴贯穿痛风发病的始终。

3.3 内伤脾胃,百病由生

《素问·阴阳应象大论》云:“谷气通于脾。六经为川,肠胃为海,九窍为水注之气。”九窍为五脏主之,五脏受胃气充盈才能通利。若脾失健运,不能为胃行其津液,则五脏九窍失养,即出现“脾胃一伤,五乱互作”。《脾胃论·脾胃虚实传变论》言:“元气之充足,皆由脾胃之气无所伤,而后能滋养元气;若胃气之本弱,饮食自倍,则脾胃之气既伤,而元气亦不能充,而诸病之所由生也。”元气为血液循环、津液充盈、脏腑功能正常运行的原动力,即《金匱要略方论·脏腑经络先后病脉证》所言“五脏元真通畅,人即安和”。因此,脾气滋养元气,从而充养五脏九窍;反之,脾气损伤,则五脏失养,脾失运化为诸病之源。

现代营养物质的摄入与消耗的失衡;社会生活、环境压力造成的长期焦虑抑郁状态;先天禀赋不足,后天正气不充,六淫邪气侵袭脾脏,皆可导致脾胃之气虚损,进而出现五脏元气不充,脾病及五脏。清代医家黄元御提出脾胃之气为中土之气,为其余四脏气机升降的枢纽,中气左旋上升化为肝木和心火;中气右旋下降化为肺金和肾水。四脏之气赖脾气推动,合抱阴阳,循环无端。HUA 为代谢综合征的一环,始发无明显症状,而尿酸为水谷精微运化的产物之一,赖脾胃运化,但漫长的尿酸代偿期使脾胃虚损,枢机不利,导致心肺肝肾气机升降失序,出现一系列并发症。

因而,以脾元亏虚为始因,肝、肺、肾等脏腑的相继虚损是 HUA 进展的病理过程。脾病及肝肾,则肝

失疏泄,经脉筋节失于濡养;肾失气化开阖,蒸腾无力,水液蓄于下焦,正如李东垣所言“脾病则下流承肾,土克水,则骨乏力,是为骨浊,令人骨髓空虚”,从而出现寒湿、浊毒流注关节,筋骨失养,肢体废用,严重可发为关格危象。现代研究亦表明,HUA可累及肾脏,为膜性肾病进展和预后的独立危险因素^[25],也是慢性肾病的潜在危险因素^[26],其发病机制可能与激活炎症通路以及内皮功能障碍相关。肺为水之上源,脾不升清,脾病及肺,则肺失清阳充养,宣发肃降失序,水液敷布不畅,水饮痰湿停滞于肺脏。刘洋等^[27]研究发现,HUA与呼吸系统疾病有潜在的联系,其发病机制可能与缺血、缺氧、氧化应激以及炎症反应等方面有关。

4 基于肠道菌群从脾论治 HUA

生理状态下,肠道菌群参与人体消化吸收、能量转化、水电解质平衡等多种生理过程,与脾主运化、升清、统血等功能相应。其中,“脾主运化”为脾功能的核心,现代科学阐释“运”即传输、转运之功能;“化”即物质吸收、分解、转化之功能。“运化”是古代医家对于肠道菌群参与人体物质交换和能量转化的宏观理解和高度概括。病理状态下,脾失运化,则膏粱肥甘不可化为精微,转为痰湿之邪,正如肠道菌群紊乱而导致蛋白质合成障碍、糖脂代谢异常及炎症介质增加等疾病征兆^[28]。因此,肠道微生物稳态为脾生理功能的重要生物学表现。脾虚为许多代谢性疾病的病因以及证型,可通过肠道菌群稳态失调的具象表现影响疾病的发展。

从中药的研究中可以发现,诸如菊苣、党参、茺菘、桑黄、桑叶等可以通过改善肠道菌群结构降低尿酸。其中,菊苣入脾、肝、膀胱经,具有清肝利胆、健胃消食、利尿消肿功效。BIAN等^[29]研究发现菊苣可以通过增加益生菌群,同时减少致病菌群来改善肠道菌群,经菊苣干预后的HUA 鹌鹑尿酸的水平明显降低。党参入脾、肺经,有健脾益肺、养血生津之效,为临床治疗脾胃虚弱证常用药。现代药理学研究表明,党参具有调节胃肠运动、抗溃疡、增强机体免疫力等广泛药理作用。对党参有效成分党参总皂苷研究^[30]发现,其可明显降低尿酸水平,潜在机制为促进肠道微生态正常化,且对短链脂肪酸代谢正向性调控。吴菲虹等^[31]临床研究发现,对HUA患者证

型进行聚类分析,证型分布主要为脾虚痰湿证、湿热蕴结证、气滞血瘀证、肾阳亏虚证;高频症状为倦怠乏力、头晕、口干、纳呆、四肢重、腹胀等。由此可知,脾胃虚损是HUA的基本病机,肠道菌群失调是HUA的病理特征。

因此,治疗上应以恢复脾主运化之功能为目标,贯穿HUA治疗全过程。无症状期HUA应以健运脾胃,调畅中焦为主,可选取六君子汤、参苓白术散^[32]为基础方,常用豆蔻、生薏苡仁、茯苓、苍术等健脾燥湿之药。王灿晖认为,无症状HUA在调畅中焦气机之时,也应兼顾上、下二焦,将湿邪从三焦逐步分解,以期达到运达中焦之目的,方可选用三仁汤合胃苓汤加减化裁^[33]。HUA进展为痛风期,应根据其证候进行辨证论治,若见湿热蟠灼,则应清热祛湿、健脾泄浊,选四妙散加减;若见湿热挟瘀,则应清热祛湿、活血化瘀,可在四妙散的基础上加用丹参、牛膝、桃仁、红花等活血化瘀药,同时可用川芎、威灵仙等行气通络之药,使气行则血行,气行而浊泄。HUA慢性期以及并发症期可见肝脾肾三脏亏虚,则应固护脾胃的同时,补益肝肾,以调和阴阳,扶正补虚为要,临证用药可选取附子、桂枝、白术、黄芪、熟地黄、陈皮等。若见下肢肿满者,可酌加加茯苓皮、薏苡仁等利水渗湿;若见手足逆冷、腰膝酸软、小便清长者,加鹿茸、肉苁蓉、杜仲等温补肾阳;若见烦热盗汗、骨蒸潮热者,加当归、生地黄、知母等滋阴清热。HUA证候复杂多样,病位变化由浅入深,故临证治疗需以调理脾胃为核心,化湿祛浊,尽早截断其进程,若待尿酸瘀阻脉络,久耗肝肾元阴,则应补益肝肾,兼顾通络散瘀。

5 结语

综上所述,脾失运化是HUA的本因,肠道菌群失调而出现的诸如倦怠、脘痞、腹胀、便溏等症状为HUA的标症。由于HUA可长期处于无明显临床表现的阶段,且由于个人体质差异而出现中医证型的多样性,中医药治疗普遍倾向于清热解毒、祛湿化浊的治法,但相关研究疗程较短,鲜有长期随访结果。从理论而言,通过健运脾胃,重塑肠道稳态,可改善尿酸的代谢,但临床从治疗脾胃着手进一步研究HUA人群肠道菌群研究较少。因此,以“脾主运化”为理论基础,肠道微生态为中西医研究契合点,肠道

菌群可能为 HUA 治疗的潜在靶点及预后评估指标,为临床中西医结合治疗该病提供新的思路。

参考文献

- [1] 王小花,盛敏阳,许云峰,等.农村社区居民高尿酸血症与代谢综合征及其组分的相关性分析[J].中国卫生检验杂志,2023,33(2):228-231.
- [2] LIU F, DU G L, SONG N, et al. Hyperuricemia and its association with adiposity and dyslipidemia in Northwest China: Results from cardiovascular risk survey in Xinjiang (CRS 2008—2012)[J]. *Lipids in Health and Disease*, 2020, 19(1): 58.
- [3] BRESTOFF J R, ARTIS D. Commensal bacteria at the interface of host metabolism and the immune system[J]. *Nature Immunology*, 2013, 14(7): 676-684.
- [4] LIN L, ZHANG J Q. Role of intestinal microbiota and metabolites on gut homeostasis and human diseases[J]. *BMC Immunology*, 2017, 18(1): 2.
- [5] WRIGLEY R, PHIPPS-GREEN A J, TOPLESS R K, et al. Pleiotropic effect of the ABCG2 gene in gout: Involvement in serum urate levels and progression from hyperuricemia to gout[J]. *Arthritis Research & Therapy*, 2020, 22(1): 45.
- [6] SHAO T J, SHAO L, LI H C, et al. Combined signature of the fecal microbiome and metabolome in patients with gout[J]. *Frontiers in Microbiology*, 2017, 8: 268.
- [7] 金 钗.体检人群高尿酸血症患病率及其与肠道菌群的相关性研究[D].杭州:浙江大学,2020.
- [8] CHIARO T R, SOTO R, ZAC STEPHENS W, et al. A member of the gut mycobiota modulates host purine metabolism exacerbating colitis in mice[J]. *Science Translational Medicine*, 2017, 9(380): eaaf9044.
- [9] NAKAGAWA T, LANASPA M A, JOHNSON R J. The effects of fruit consumption in patients with hyperuricaemia or gout[J]. *Rheumatology*, 2019, 58(7): 1133-1141.
- [10] AIHEMAITIJIANG S, ZHANG Y Q, ZHANG L, et al. The association between purine-rich food intake and hyperuricemia: A cross-sectional study in Chinese adult residents[J]. *Nutrients*, 2020, 12(12): 3835.
- [11] 黄胜男,林志健,张 冰,等.肠道菌群结构变化与高尿酸血症发生的关系[J].北京中医药大学学报,2015,38(7):452-456.
- [12] DO M H, LEE E, OH M J, et al. High-glucose or-fructose diet cause changes of the gut microbiota and metabolic disorders in mice without body weight change[J]. *Nutrients*, 2018, 10(6): 761.
- [13] NI C X, LI X, WANG L L, et al. Lactic acid bacteria strains relieve hyperuricaemia by suppressing xanthine oxidase activity via a short-chain fatty acid-dependent mechanism[J]. *Food & Function*, 2021, 12(15): 7054-7067.
- [14] LI Y M, LI L, TIAN J H, et al. Insoluble fiber in barley leaf attenuates hyperuricemic nephropathy by modulating gut microbiota and short-chain fatty acids[J]. *Foods*, 2022, 11(21): 3482.
- [15] XU D X, LV Q L, WANG X F, et al. Hyperuricemia is associated with impaired intestinal permeability in mice[J]. *American Journal of Physiology Gastrointestinal and Liver Physiology*, 2019, 317(4): G484-G492.
- [16] 吴三明,张万岱.脾虚泄泻患者肠道微生物学的初步研究[J].中国中西医结合脾胃杂志,1996,4(4):203-204.
- [17] 卢 林,杨景云,李丹红.脾虚湿盛泄泻患者肠道微生态及舌部菌群变化的临床观察[J].中国微生态学杂志,2007,19(4):333-334.
- [18] 孟良艳,陈秀琴,石达友,等.四君子汤对脾虚大鼠肠道菌群多样性的影响[J].畜牧兽医学报,2013,44(12):2029-2035.
- [19] 王 漫,丁娅杰,张智龙教授运脾泄浊方治疗高尿酸血症经验探析[J].天津中医药,2022,39(2):147-150.
- [20] 杨怡坤,胡 悦,连智华,等.胡荫奇从脾湿论治高尿酸血症经验[J].北京中医药,2020,39(3):244-246.
- [21] 杨水浩,董倩影,刘小斌,等.邓铁涛基于岭南脾胃观辨治高尿酸血症经验[J].中国中医药信息杂志,2022,29(10):147-149.
- [22] 许璧瑜.针刺脾经五俞穴配合中医特色健康管理模式对高尿酸血症患者的影响[J].实用临床护理学电子杂志,2019,4(35):173, 179.
- [23] 傅 强,吴 双,孙瑞茜,等.吕仁和从肝论治预防痛风复发经验[J].中医杂志,2022,63(23):2213-2217.
- [24] 朱良春.朱良春医论集[M].北京:人民卫生出版社,2009:51-53.
- [25] 连宇航,余胡燕,田志霞,等.高尿酸血症对特发性膜性肾病患者肾小管萎缩/间质纤维化的预测价值[J].天津医科大学学报,2022,28(4):403-408,427.
- [26] KANBAY M, YILMAZ M I, SONMEZ A, et al. Serum uric acid independently predicts cardiovascular events in advanced nephropathy[J]. *American Journal of Nephrology*, 2012, 36(4): 324-331.
- [27] 刘 洋,华 毛,冯喜英.高尿酸血症与呼吸系统疾病的研究进展[J].临床肺科杂志,2019,24(2):357-359,371.
- [28] 温永天,王凤云,唐旭东,等.从肠道菌群探讨“内伤脾胃,百病由生”的科学内涵[J].中华中医药杂志,2022,37(8):4334-4337.
- [29] BIAN M, WANG J, WANG Y, et al. Chicory ameliorates hyperuricemia via modulating gut microbiota and alleviating LPS/TLR4 axis in quail[J]. *Biomedicine & Pharmacotherapie*, 2020, 131: 110719.
- [30] 张惠琴.党参配方颗粒剂的制备工艺及其对高尿酸大鼠作用的研究[D].西安:西北大学,2020.
- [31] 吴菲虹.基于聚类分析的无症状高尿酸血症中医证候规律研究[D].福州:福建中医药大学,2021.
- [32] 汪永辉,萧 冈,李 瑛,等.参苓白术散调节 AMPK,ABCG2 改善高尿酸血症模型小鼠尿酸的实验研究[J].湖南中医药大学学报,2022,42(12):1982-1987.
- [33] 苏 奔,王灿晖,朱晓琳,等.王灿晖教授辨治无症状高尿酸血症思想摘要[J].时珍国医国药,2022,33(12):3005-3006.