

黄胜男,林志健,张冰,等. 高尿酸血症鹌鹑肠道菌群结构分析[J]. 中国实验动物学报, 2020, 28(1): 17-22.

Huang SN, Lin ZJ, Zhang B, et al. Analysis of the gut microbiota structure in quails with hyperuricemia [J]. Acta Lab Anim Sci Sin, 2020, 28(1): 17-22.

Doi:10.3969/j.issn.1005-4847.2020.01.003

# 高尿酸血症鹌鹑肠道菌群结构分析

黄胜男<sup>1</sup>,林志健<sup>2</sup>,张冰<sup>2\*</sup>,吕锦涛<sup>2</sup>,王如然<sup>1</sup>

(1. 中国中医科学院广安门医院南区,北京 102618; 2. 北京中医药大学,北京 100029)

**【摘要】** 目的 探讨高尿酸血症鹌鹑肠道菌群结构变化特点,为高尿酸血症病理机制研究提供参考。方法 将迪法克鹌鹑随机分为两组:正常组和模型组,正常组喂饲正常饲料,模型组喂饲高嘌呤饲料;PCR-DGGE法构建两组鹌鹑盲肠内容物菌群DNA指纹图谱,对图谱进行数字化处理,聚类分析法比较两组鹌鹑肠道菌群结构整体差异,logistic回归法辨别差异条带,克隆和鉴定差异条带序列;HE染色观察盲肠组织结构变化。**结果** 造模第28天,模型组鹌鹑与正常组比较,血尿酸显著升高,肠道菌群整体结构发生变化,DGGE指纹图谱上12条差异条带,序列鉴定归属于拟杆菌门、厚壁菌门、变形菌门;盲肠组织出现炎症变化。**结论** 高嘌呤饮食诱导的高尿酸血症鹌鹑肠道菌群结构发生改变。

**【关键词】** 高尿酸血症;肠道菌群;PCR-DGGE;鹌鹑

**【中图分类号】** Q95-33 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1005-4847(2020)01-0017-06

## Analysis of the gut microbiota structure in quails with hyperuricemia

HUANG Shengnan<sup>1</sup>, LIN Zhijian<sup>2</sup>, ZHANG Bing<sup>2\*</sup>, LYU Jintao<sup>2</sup>, WANG Ruran<sup>1</sup>

(1. South of Guang'anmen Hospital, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 102618, China.

2. Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100029)

Corresponding author: ZHANG Bing. E-mail: zhangbin6@263.net

**【Abstract】 Objective** To investigate the gut microbiota changes in quails with hyperuricemia and provide a reference for the pathological mechanism of hyperuricemia. **Methods** Difalk quails were randomly divided into the normal and model groups and fed a normal diet or high-purine diet, respectively. DNA fingerprinting of the intestinal flora in the cecal contents of quails was performed using the PCR-DGGE method and digitized to analyze the gut microbiota structure via clustering analysis. Logistic regression was used to discern the different bands, and the genes of the different bands were cloned and identified. The cecal tissue was observed via hematoxylin and eosin staining. **Results** The gut microbiota structure of the model group quails differed from that of the normal group quails on day 28 of the experiment. The DGGE fingerprint contained 12 bands, belonging to *Bacteroidetes*, *Firmicutes*, and *Proteobacteria*. Inflammatory changes occurred in the cecum. **Conclusions** The gut microbiota structure is altered in quails with high-purine diet-induced hyperuricemia.

**【Keywords】** hyperuricemia; gut microbiota; PCR-DGGE; quail

Conflicts of Interest: The authors declare no conflict of interest.

**【基金项目】**国家自然科学基金资助项目(81673618),国家中医药领军人才支持计划-“岐黄学者”支持项目,中国中医科学院广安门医院(南区)科研基金(Y2017-20)。

Funded by National Natural Science Foundation of China (81673618), Program for Leading Talents in State Administration of Traditional Chinese Medicine of China -“Qihuang scholars” Project, and Science Foundation of South of Guang'anmen Hospital, China Academy of Chinese Medical Sciences (Y2017-20).

**【作者简介】**黄胜男(1980—),女,副主任药师,博士研究生,研究方向:代谢性疾病中医药防治研究。Email: huangsn1112@126.com

**【通信作者】**张冰(1959—),女,主任医师,教授,博士生导师,研究方向:代谢性疾病中医药防治研究。Email: zhangbin6@263.net

高尿酸血症 (hyperuricemia, HUA) 是尿酸生成过多和/或排泄减少导致的一种代谢紊乱疾病。近年来, 研究显示它与肠道菌群结构变化有关, 例如, 新疆维吾尔族和汉族高尿酸血症患者与尿酸正常人群肠道优势菌属有显著差异, 高尿酸血症患者粪便中毛螺杆菌科 *Roseburia* 属、乳酸菌多于正常人群<sup>[1]</sup>。肠道菌群是人体不可或缺的一部分, 参与机体物质代谢和免疫调节, 菌群结构改变可引发代谢紊乱疾病<sup>[2]</sup>。本课题组前期采用高嘌呤饮食诱导鹌鹑高尿酸血症模型(禽类与人类一样缺乏尿酸酶, 嘌呤类物质在体内降解后终产物为尿酸), 研究发现高尿酸血症鹌鹑伴有肠道菌群结构变化, 广谱抗菌药物可抑制该病理过程<sup>[3]</sup>。在此基础上, 本研究采用 PCR-DGGE 技术分析高尿酸血症鹌鹑肠道菌群结构变化, 为高尿酸血症病理机制研究提供参考。

## 1 材料与方法

### 1.1 材料

#### 1.1.1 实验动物

普通级迪法克鹌鹑 20 只, 雄性, 5 周龄, 体重 (150 ± 15) g, 购自北京市种禽场德岭鹌鹑分厂【SCXK(京) 11011360218082】, 检疫合格证号: 1100546039。动物饲养于北京中医药大学普通级动物实验室【SYXK(京) 2016-0038】。饲养条件: 昼夜各半循环照明, 温度 20 ~ 25℃, 相对湿度 40% ~ 60%。所有操作均符合北京中医药大学科学实验伦理学要求(伦理审查证号: 110000010039)。

#### 1.1.2 试剂与仪器

酵母干粉(批号: 1213550, 英国 OXOID 公司生产); QIAamp DNA Stool Mini Kit(货号: 51504, 德国 Qiagen 公司生产); Poly-Gel DNA Extraction Kit(货号: D2561-02, 美国 OMEGA 公司生产)。16 s rRNA V3 区扩增引物(上游 341F: 5'-CGCCGGGGCGCGCCCCGGGGCGGGGCGGGGCACGGGGGCCTACGGGAGGCAGCAG-3'; 下游 518R: 5'-ATTACCGCGCTGCTGG-3')<sup>[4]</sup>由上海生工生物工程公司合成。变性梯度凝胶电泳仪(Bio-Rad, 美国); 全自动生化分析仪(BECKMAN, 美国); PCR 仪(Biometra, 德国)。

### 1.2 方法

#### 1.2.1 动物分组与处理

将鹌鹑按体重随机分为正常组和模型组, 每组 10 只。正常组给予普通饲料, 模型组给予高嘌呤饲料[普通饲料: 酵母 = 3 : 1, 每日喂食酵母 15 g/(kg·d)], 再补充普通饲料, 两组均自由饮

水<sup>[5]</sup>。每 7 天颈静脉取血 1 次, 分离血清, -80℃ 保存, 取血前禁食不禁水 12 h; 实验第 28 天, 取血后自由饮水饮食, 次日处死, 取盲肠内容物, -80℃ 保存; 取盲肠远端 1 cm 处小段盲肠组织, 置于 4% 多聚甲醛固定。

#### 1.2.2 尿酸含量检测

全自动生化仪检测实验第 0 天、第 7 天、第 14 天、第 21 天、第 28 天血清尿酸含量。

#### 1.2.3 细菌 DNA 提取

精密称取盲肠内容物 0.2 g, 按照 QIAamp DNA Stool Mini Kit 试剂盒说明书提取各样本总 DNA, -20℃ 保存。

#### 1.2.4 PCR-DGGE 电泳

PCR 扩增: 采用细菌通用引物 GC-338F 和 518R 为上、下游引物, 扩增样品 16S rRNA 基因 V3 可变区, 扩增体系(50 μL)为: 10×PCR buffer 5 μL, dNTP(2.5 mmol/L)3.2 μL, 上、下游引物(浓度均为 20 mmol/L)各 1 μL, rTaq(5 U/μL)0.4 μL, DNA 模板 1 μL, 补 ddH<sub>2</sub>O 至 50 μL。扩增条件: 预变性 94℃ 5 min; 变性 94℃ 1 min, 退火 55℃ 45 s; 延伸 72℃ 1 min, 30 个循环; 最终 72℃ 延伸 10 min。采用 8% 的聚丙烯酰胺凝胶配制 35% ~ 55% DGGE 变性梯度凝胶, 其中含化学变性剂 100% 尿素 7 mol/L、40%(V/V) 丙烯酰胺, 上样 10 μL PCR 产物, 在 1×TAE 缓冲液中 150 V 60℃ 下电泳 5 h, 银染法染色, Gel-Doc2000 凝胶成像系统拍照留图<sup>[6]</sup>。

#### 1.2.5 差异条带分析

灭菌手术刀切下 DGGE 图谱中两组差异条带, 应用 Poly-Gel DNA Extraction Kit 试剂盒回收 DNA 片段, 以回收产物为模板进行 PCR 扩增: 分别以 338F、518R 为上、下游引物; 扩增体系为 10×PCR buffer 5 μL, dNTP(2.5 mmol/L)3.2 μL, 上下游引物(20 mmol/L)各 1 μL, rTaq(5 U/μL)0.4 μL, DNA 模板 1 μL, 补 ddH<sub>2</sub>O 至 50 μL; 扩增程序为预变性 94℃ 4 min, 变性 94℃ 30 s, 退火 55℃ 30 s, 延伸 72℃ 30 s, 30 个循环, 最终 72℃ 延伸 10 min。再切胶回收 DNA 片段, 经纯化后, 连接到 Pmd18-T 载体, 转化至 DH5α 感受态细胞, 筛选阳性克隆进行序列测定, 将序列提交 GenBank 数据库, Blast 程序进行同源性比较<sup>[7]</sup>。

#### 1.2.6 盲肠组织病理

二甲苯常规脱蜡, 乙醇梯度回水, 苏木精染液染色, 流水洗去玻片上多余苏木精液, 1% 盐酸-乙醇

分色,水洗,氨水返蓝,流水冲洗,0.5%伊红液染色,蒸馏水稍洗;乙醇梯度脱水,二甲苯透明,中性树脂封片<sup>[8]</sup>。

### 1.3 统计学分析

采用统计软件 SPSS17.0 进行统计,以平均数±标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示,根据方差齐与否,采用独立样本 *t* 检验或近似 *t* 检验,以  $P < 0.05$  表示差异有统计学意义。DGGE 指纹图谱采用 Quantity One 4.6.2 (Bio-Rad Laboratory, Hercules, CA, USA) 进行处理,采用丰度(条带数)、相似性聚类分析(UPGMA 算法)样品多样性;logistic 回归方法辨别差异条带;克隆测序结果利用 MEGA 4.0 软件对细菌进行系统发育树分析,

采用 Neighbor-joining 法构建系统发育树。

## 2 结果

### 2.1 鹌鹑血尿酸水平比较

与正常组比较,模型组鹌鹑在实验第 7 天、第 14 天、第 21 天、第 28 天血尿酸水平显著升高( $P < 0.05$ )。结果见表 1。

### 2.2 盲肠内容物菌群结构分析

#### 2.2.1 细菌 16S rDNA PCR 扩增

细菌 16S rDNA PCR 扩增产物经 2% 琼脂糖凝胶电泳,得到约 200 bp 的 DNA 片段(图 1),用于 DGGE 分析。

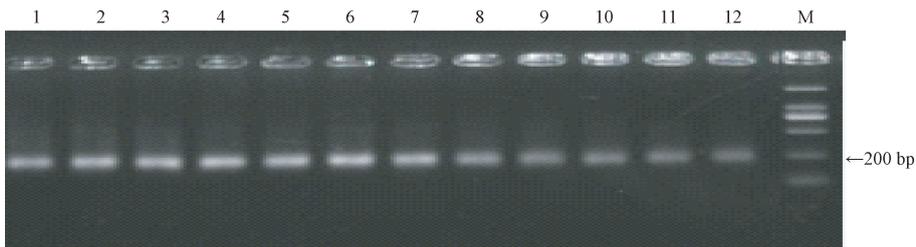
表 1 鹌鹑血尿酸水平比较( $\bar{x} \pm s, \mu\text{mol/L}$ )

Table 1 Serum uric acid in quails( $\bar{x} \pm s, \mu\text{mol/L}$ )

| 组别<br>Groups        | 例数<br>Number of animals | 第 0 天<br>Day 0 | 第 7 天<br>Day 7   | 第 14 天<br>Day 14 | 第 21 天<br>Day 21 | 第 28 天<br>Day 28 |
|---------------------|-------------------------|----------------|------------------|------------------|------------------|------------------|
| 正常组<br>Normal group | 10                      | 196.54 ± 62.81 | 182.23 ± 53.37   | 198.77 ± 75.86   | 231.90 ± 45.85   | 217.03 ± 52.33   |
| 模型组<br>Model group  | 10                      | 195.09 ± 52.68 | 272.35 ± 106.43* | 281.31 ± 69.21*  | 330.99 ± 124.45* | 271.16 ± 53.03*  |

注:与对照组比较,\* $P < 0.05$ 。

Note. Compared with the normal group, \* $P < 0.05$ .



注:1-6 为正常组;7-12 为模型组;M 为 DNA marker。

图 1 16S rDNA V3 区通用引物 GC-338F/518R 扩增产物电泳图

Note. 1-6, Normal group. 7-12, Model group. M, DNA marker.

Figure 1 Electropherogram of amplification products of universal primers GC-338F/518R in V3 region of 16S rDNA

#### 2.2.2 PCR 产物的 DGGE 电泳分析

DGGE 电泳图谱见图 2, Quantity One 软件对条带位置和亮度进行数据化处理和 UPGMA 相似性聚类分析。与正常组比较,正常组 1-6 号样品丰度分别为 38、40、36、35、38、34;模型组 7-12 号丰度分别为 34、29、28、31、36、32,模型组丰度小于正常组;UPGMA 相似性聚类分析结果显示,正常组 1、3、5 可以聚为一类,相似系数为 61%,2、4、6 聚为一类,相似系数为 66%;模型组 7、8、10、11、12 可以聚为一类,相似系数为 66%。说明正常组和模型组各样品中菌群结构有较大的差异,除了 9 号样品,其余样品可根据菌群结构相似性区别出正常组和模型组。

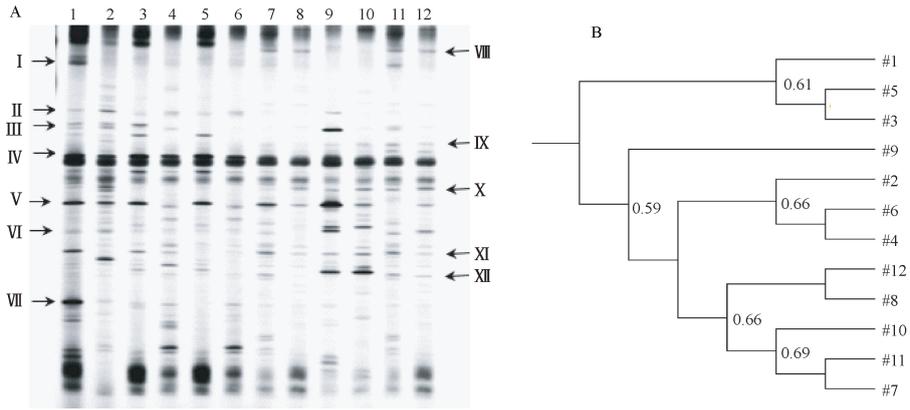
#### 2.2.3 差异条带序列分析

采用 logistic 回归分析方法筛选出两组鹌鹑 DGGE

电泳图谱 12 条差异性条带,切胶、回收、克隆测序,测序结果与 GenBank 数据库中微生物同源性进行比对,结果见表 2。利用 MEGA 6.0 软件对差异条带进行系统发育学分析:差异条带归属于拟杆菌门(*Bacteroidetes*)、厚壁菌门(*Firmicutes*)、变形菌门(*Proteobacteria*) 三大类,见图 3。有 7 种同源性大于 93% 的细菌,分别为厚壁菌门 *Megamonas rupellensis*、*Megamonas hypermegale*、*Faecalibacterium prausnitzii*、*Clostridium populeti*,拟杆菌门 *Bacteroides coprocola*、*Prevotella histicola* 和变形菌门 *Anaerobiospirillum succiniciproducens*。

### 2.3 盲肠组织病理分析

40 倍镜下可见模型组鹌鹑盲肠皱襞变平,隐窝结构紊乱,200 倍镜下可见隐窝内炎细胞分布,提示炎性变化(如箭头所示),见图 4。



注:1-6 为正常组;7-12 为模型组。

图 2 细菌 16S rDNA PCR 产物 DGGE 电泳图谱(A)和 UPGMA 相似性聚类分析(B)

Note. 1-6, Normal group. 7-12, Model group.

Figure 2 DGGE electrophoretogram of bacterial 16S rDNA PCR products (A) and UPGMA similarity cluster analysis (B)

表 2 DGGE 图谱中差异条带的序列分析

Table 2 Sequence analysis of differential bands in DGGE diagram

| 条带编号<br>Band Number | GenBank 数据库相似菌种名称<br>GenBank database similar species names | 登录号<br>GenBank ID | 相似性(%)<br>Similarity (%) |
|---------------------|---|-------------------|--------------------------|
| I                   | <i>Megamonas rupellensis</i> strain FM1025                  | NR_044473.1       | 97                       |
| II                  | <i>Bacteroides coprocola</i> strain M16                     | NR_041278.1       | 98                       |
| III                 | <i>Bacteroides barnesiae</i> strain BL2                     | NR_041446.1       | 93                       |
| IV                  | <i>Prevotella maculosa</i> strain W1609                     | NR_044270.1       | 93                       |
| V                   | <i>Faecalibacterium prausnitzii</i> strain ATCC 27768       | NR_028961.1       | 96                       |
| VI                  | <i>Megamonas hypermegale</i> strain DSM 1672                | NR_025514.1       | 100                      |
| VII                 | <i>Anaerobiospirillum succiniciproducens</i> strain S411    | NR_026075.1       | 98                       |
| VIII                | <i>Clostridium populeti</i> strain 743 A                    | NR_026103.1       | 100                      |
| IX                  | <i>Prevotella buccae</i> strain ATCC 33574                  | NR_044631.1       | 91                       |
| X                   | <i>Prevotella histicola</i> strain T05-04                   | NR_044407.1       | 94                       |
| XI                  | <i>Dialister succinatiphilus</i> strain YIT 11850           | NR_041666.1       | 92                       |
| XII                 | <i>Prevotella stercorea</i> strain CB35                     | NR_041364.1       | 92                       |

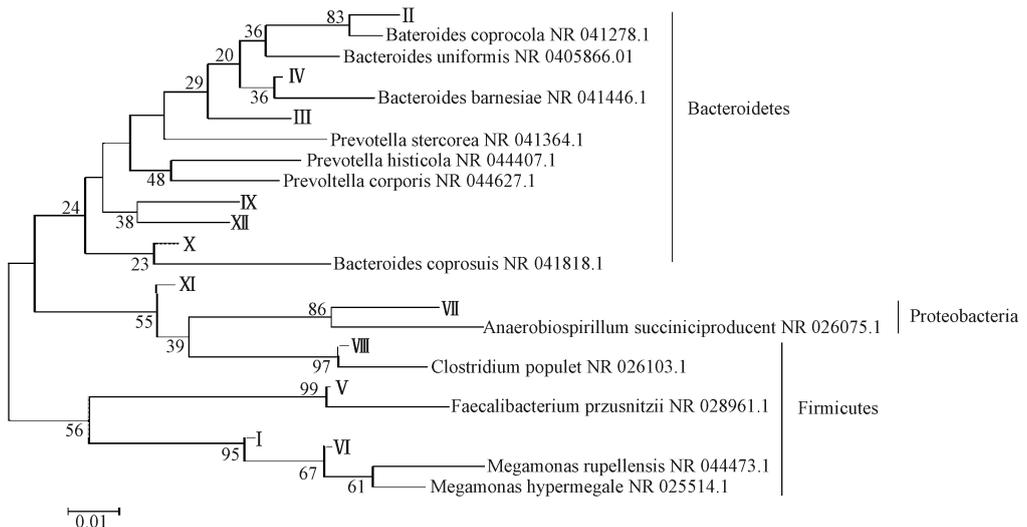
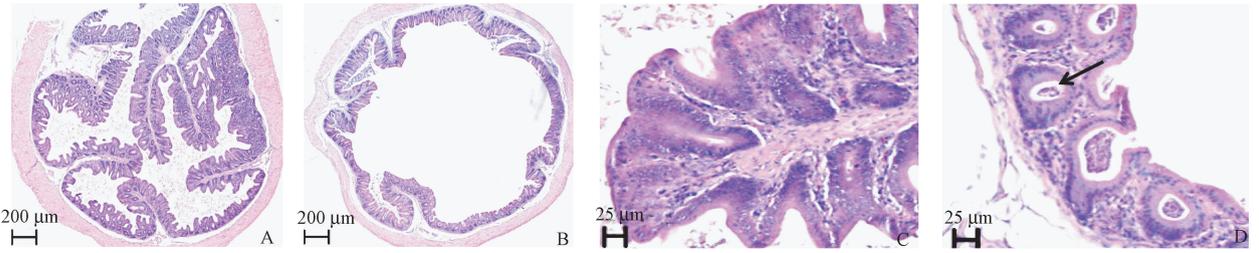


图 3 DGGE 差异条带系统发育树

Figure 3 Phylogenetic tree of DGGE differential bands



注:A: 正常组( $\times 40$ ); B: 模型组( $\times 40$ ); C: 正常组( $\times 200$ ); D: 模型组( $\times 200$ )。箭头: 隐窝内炎细胞。

图 4 鹌鹑盲肠病理切片

Note. A, Normal Group( $\times 40$ ). B, Model Group( $\times 40$ ). C, Normal Group( $\times 200$ ). D, Model Group( $\times 200$ ). The arrow: Inflammatory cells in the crypt.

Figure 4 Pathological sections of the cecum of quail

### 3 讨论

肠道菌群是人体不可或缺的一部分,早在上世纪初就有肠道菌群益生作用的记载,它参与人体代谢和免疫调节。近年来研究报道,痛风患者(以血尿酸升高为生化基础)与健康对照人群比较,其肠道菌群组成和分布上存在显著差异<sup>[9]</sup>;维吾尔族、汉族人群中正常人与高尿酸血症患者肠道优势菌属有显著差异<sup>[1]</sup>;实验研究显示,外源性补充酪酸梭菌可在一定程度上降低大鼠血尿酸<sup>[10]</sup>;酿酒酵母菌影响宿主自身免疫促进嘌呤分解,使尿酸生成增多<sup>[11]</sup>,这些研究提示高尿酸血症的发生可能跟某些肠道菌群有关。本研究采用高嘌呤饮食诱导鹌鹑高尿酸血症,模拟临床上饮食不节导致血尿酸水平升高,探讨该状态下肠道菌群结构变化特点,为从调节肠道菌群视角治疗高尿酸血症提供参考。

研究结果显示,高嘌呤饮食喂饲鹌鹑,在造模第 7 天、第 14 天、第 21 天、第 28 天,其血尿酸水平较正常组鹌鹑显著升高( $P < 0.05$ ),造模第 28 天,盲肠内容物中菌群丰度降低;从 DGGE 图谱及其差异条带序列分析可以看出,发生改变的菌群主要是拟杆菌门、厚壁菌门、变形菌门,模型组鹌鹑 *Bacteroides coprocola*、*Prevotella maculosa*、*Clostridium populeti*、*Prevotella histicola* 等 12 种细菌优势度改变。*Bacteroides coprocola*、*Prevotella maculosa*、*Prevotella histicola* 归属于拟杆菌门,革兰阴性厌氧杆菌,可参与降解多糖,产生乙酸、丁酸和琥珀酸<sup>[12]</sup>; *Clostridium populeti* 归属于厚壁菌门,革兰阳性厌氧菌,也是肠道内常见的纤维降解菌,产生乙酸和丁酸<sup>[13]</sup>。研究表明,菌群代谢产物乙酸、丁酸等短链脂肪酸(short-chain fatty acid, SCFA)参与能量代谢,抑制炎症因子释放,增强黏膜屏障及免疫功能,增

加尿酸肠道排泄<sup>[14-15]</sup>。拟杆菌属对机体也有致病性,其代谢产生内毒素(endotoxin, LPS)可诱导炎症反应,往往伴有尿酸生成关键酶黄嘌呤氧化酶(xanthine oxidase, XO)活性增加,使尿酸产生增多<sup>[16-17]</sup>。本研究中,观察到模型组鹌鹑盲肠隐窝结构紊乱及炎性改变,肠道屏障受损,该病理过程可能跟肠道菌群结构改变有关,是影响尿酸肠道排泄的因素之一<sup>[14]</sup>。

研究方法上,由于肠道细菌以厌氧菌为主,传统的细菌培养方法需专门的厌氧培养环境,实验操作繁琐,且传统微生物培养计数技术仅能反映肠道菌群数目变化,不能反映肠道菌群结构的多样性和种群变化。本研究采用 PCR-DGGE 方法可简单快速研究菌群结构及种群变化<sup>[18-19]</sup>,具有灵敏度高、重复性好等优点。当然,该方法只能鉴别出数量大于 1% 的优势菌群的存在,而肠道还存在其他很多微生物,数量占比虽小(如双歧杆菌),但对机体产生了重要作用<sup>[20]</sup>。因此,在后续的研究中,需采用 16 s 测序或宏基因组测序法对肠道菌群进行深度分析,明确肠道菌群与高尿酸血症之间的关联关系及可能机制。

### 参 考 文 献 (References)

- [1] 玛依娜·卡哈尔,孙玉萍,孜来古丽·米吉提,等. 维吾尔族与汉族人群肠道菌群与高尿酸血症关系的研究[J]. 新疆医科大学学报, 2014, 37(4): 419-422.  
Mzyila Kahaer, Sun YP, Zilaiti Mijit, et al. A research on the relationship between hyperuricemia and fecal microbiota in two ethnic populations [J]. J Xinjiang Med Univ, 2014, 37(4): 419-422.
- [2] Patterson E, Ryan PM, Cryan JF, et al. Gut microbiota, obesity and diabetes [J]. Postgrad Med J, 2016; 92(1087): 286-300.
- [3] 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.

- Huang SN, Lin ZJ, Zhang B, et al. Correlation between structural shifts of gut microbiota and hyperuricemia in quails [J]. *J Beijing Univ Trad Chin Med*, 2015, 38(7):452-456.
- [ 4 ] 吴曼曼,王佳,李娜,等. 大蒜素对急性酒精性肝损伤小鼠肠道菌群失调的预防作用[J]. *中国微生态学杂志*, 2018, 30(4):409-413.
- Wu MM, Wang J, Li N, et al. The preventive effects of allicin on the intestinal microflora imbalance in acute alcohol-induced hepatic injury mice [J]. *Chin J Microecol*, 2018, 30(4): 409-413.
- [ 5 ] 朱春胜,张冰,林志健,等. 菊苣降尿酸药效验证[J]. *中华中医药杂志*, 2018, 33(11):4933-4936.
- Zhu CS, Zhang B, Lin ZJ, et al. Pharmacodynamics authentication research on uric acid-lowering active ingredients of *Cichorium intybus* L [J]. *Chin J Trad Chin Med*, 2018, 33(11): 4933-4936.
- [ 6 ] 高倩,王友明,吴旧生. 肠道菌群变化对实验小鼠肠黏膜免疫的影响 [J]. *中国实验动物学报*, 2012, 20(5):45-49.
- Gao Q, Wang YM, Wu JS. Impact of intestinal flora changes on the intestinal mucosal immunity in laboratory mice [J]. *Acta Lab Anim Sci Sin*, 2012, 20(5): 45-49.
- [ 7 ] 于江明,王秋菊,刘勃麟,等. 不同饲养密度对笼养蛋鸡十二指肠肠道菌群的影响 [J]. *动物营养学报*, 2016, 28(3): 899-907.
- Yu JM, Wang QJ, Liu BL, et al. Effects of different stocking density on microbial flora of duodenum for caged layer [J]. *Chin J Anim Nutr*, 2016, 28(3): 899-907.
- [ 8 ] 付春卉,柯愈诗,宋铭晶,等. 野罂粟碱对哮喘和溃疡性结肠炎模型大鼠肺及结肠组织相同差异表达基因的干预作用 [J]. *中国比较医学杂志*, 2019, 29(3):7-13.
- Fu QH, Ke YS, Song MJ, et al. Effect of intervention with *Papaver nudicaule* L. on the same differentially expressed genes in lung and colon tissues of asthmatic and ulcerative colitis rats [J]. *Chin J Comp Med*, 2019, 29(3): 7-13.
- [ 9 ] Guo Z, Zhang J, Wang Z, et al. Intestinal microbiota distinguish gout patients from healthy humans [J]. *Sci Rep*, 2016, 6: 20602.
- [ 10 ] 王力,方志荣,沈雅庭等. 酪酸梭菌对高尿酸血症大鼠血尿酸及炎性因子水平的影响 [J]. *南方医科大学学报*, 2017, 37(5):678-682.
- Wang L, Fang ZR, Shen YT, et al. Effects of *Clostridium butyricum* on serum uric acid and inflammatory mediators in rats with hyperuricemia [J]. *J South Med Univ*, 2017, 37(5): 678-682.
- [ 11 ] Chiaro TR, Soto R, Zac Stephens W, et al. A member of the gut mycobiota modulates host purine metabolism exacerbating colitis in mice [J]. *Sci Transl Med*, 2017, 9(380): eaaf9044.
- [ 12 ] 陈婷. 口腔细菌的新种属及其生物学特性 [J]. *国际口腔医学杂志*, 2011, 38(2):181-184.
- Chen T. Novel genera and its biological characteristics of oral bacteria [J]. *Int J Stomatology*, 2011, 38(2): 181-184.
- [ 13 ] Onrust L, Petzoldt D, Eeckhaut V, et al. *Caecibacterium sporiformans* gen. nov., sp. nov., an anaerobic, butyrate-producing, spore-forming bacterium isolated from chicken caecum [J]. *Int J Syst Evol Microbiol*, 2017, 67(11):4589 - 4594.
- [ 14 ] 王雨,林志健,边猛,等. 维药菊苣提取物对高尿酸血症状态下肠道屏障的影响 [J]. *中华中医药杂志*, 2018, 33(5):1718-1723.
- Wang Y, Lin ZJ, Bian M, et al. Effects on intervention of intestinal barrier with uyghur medicine *Cichorium intybus* Linn in hyperuricemia [J]. *Chin J Trad Chin Med*, 2018, 33(5):1718-1723.
- [ 15 ] Luo Q, Cheng D, Huang C, et al. Improvement of colonic immune function with soy isoflavones in high-fat diet-induced obese rats [J]. *Molecules*, 2019, 24(6):E1139.
- [ 16 ] 黄胜男,林志健,张冰,等. 菊苣干预高尿酸血症鹌鹑尿酸及相关代谢酶活性研究 [J]. *中药新药与临床药理*, 2015, 26(1):9-13.
- Huang SN, Lin ZJ, Zhang B, et al. Effect of Chicory on uric acid and uricopoiesis metabolic enzymes activities of hyperuricemia quail [J]. *Trad Chin Drug Res Clin Pharmacol*, 2015, 26(1): 9-13.
- [ 17 ] Xu MX, Wang M, Yang WW, et al. Gold-querectin nanoparticles prevent metabolic endotoxemia-induced kidney injury by regulating TLR4/NF- $\kappa$ B signaling and Nrf2 pathway in high fat diet fed mice [J]. *Int J Nanomedicine*. 2017, 14: 327 - 345.
- [ 18 ] Miragoli F, Federici S, Ferrari S, et al. Impact of cystic fibrosis disease on archaea and bacteria composition of gut microbiota [J]. *FEMS Microbiol Ecol*, 2017, 93(2):1-13.
- [ 19 ] 刘凯,王凡,李祥,等. 利用 PCR-DGGE 分析有机物对厌氧氨氧化菌群的影响 [J]. *基因组学与应用生物学*, 2019, 38(1): 205-211.
- Liu K, Wang F, Li X, et al. Analysis of the Effects of organics on anammox microbial community by PCR-DGGE [J]. *Genom Appl Biol*, 2019, 38(1): 205-211.
- [ 20 ] 郑华龙,王胜猛,文志远,等. 双歧杆菌四联活菌联合多烯磷脂酰胆碱对非酒精性脂肪肝患者糖、脂、尿酸代谢的影响 [J]. *广西医科大学学报*, 2018, 35(10):1406-1410.
- Zheng HL, Wang SM, Wen ZY, et al. Effects of *Bifidobacterium tetravaccine* tablet combined with polyenyolphosphatidy alcholine on blood sugar, blood lipids and uric acid levels in patients with non-alcoholic fatty liver disease [J]. *J Guangxi Med Univ*, 2018, 35(10): 1406-1410.