

慢性肾脏病炎症状态及靶向菌群干预策略的研究进展

寇少杰¹, 李欣², 李粉萍¹, 于小勇¹, 白小林^{2*}

¹陕西省中医医院肝病科, 陕西西安 710003; ²西安市中医医院内分泌科, 陕西西安 710021

[中图分类号] R692 [文献标志码] A [DOI] 10.11855/j.issn.0577-7402.2024.1218

[声明] 本文所有作者声明无利益冲突

[引用本文] 寇少杰, 李欣, 李粉萍, 等. 慢性肾脏病炎症状态及靶向菌群干预策略的研究进展[J]. 解放军医学杂志, 2025, 50(5): 619-631.

[收稿日期] 2023-10-23 [录用日期] 2024-07-19 [上线日期] 2024-12-18

[摘要] 慢性肾脏病(CKD)患者的炎症状态与心血管事件、感染等并发症密切相关, 是评估预后的有力指标。“肠-肾轴”学说的核心观点揭示了炎症状态、菌群失调及肾功能恶化之间的关系。肠道菌群通过结构变化及不同属性的代谢产物改变微环境, 继而造成菌群易位, 诱导炎症病变, 损伤肾脏。新近研究提出, 益生菌、益生元及合生元等靶向菌群的干预策略可整合菌群结构, 调节微环境, 缓解肾脏炎症, 并能影响肾疾病的进展, 是未来具有潜力的研究方向。本文综述了肠道菌群影响CKD炎症状态的特点, 重点梳理靶向菌群干预策略的研究进展, 旨在探讨菌群干预策略的有效性及其科学性, 以期CKD的治疗及靶向菌群研究的扩展提供一定依据, 为益生菌、益生元及合生元的临床应用提供参考。

[关键词] 慢性肾脏病; 炎症; 益生菌; 益生元; 合生元

Research progress on inflammatory status and targeted microbiota intervention strategies in chronic kidney disease

Kou Shao-Jie¹, Li Xin², Li Fen-Ping¹, Yu Xiao-Yong¹, Bai Xiao-Lin^{2*}

¹Department of Hepatology, Hospital of Shaanxi Provincial of TCM, Xi'an, Shaanxi 710003, China

²Department of Endocrinology, Xi'an Hospital of TCM, Xi'an, Shaanxi 710021, China

*Corresponding author, E-mail: doctorkkk@163.com

This work was supported by the Shaanxi Province TCM Academic School Inheritance Studio Construction Project ([2018] No. 40), the 2024 Scientific Research Capacity Improvement Project of Municipal TCM Hospital (SZY-NLTL-2024-18), the Project of Integration of Chinese and Western Medicine of Clinical Medicine Research Center for Infectious Disease of Shaanxi Province (2020LCZX-02), and the 2018 National TCM Administration Regional TCM (Liver Disease) Treatment Center Incubation Unit ([2017] No. 39)

[Abstract] The inflammatory status in patients with chronic kidney disease (CKD) is closely associated with cardiovascular events, infections, and other complications, and is a powerful indicator for prognosis assessment. The core view of the "gut-kidney axis" theory reveals the relationship among inflammatory state, microbiota dysbiosis, and deterioration of renal function. The microbiota alters the microenvironment through structural changes and metabolites with different properties, subsequently leading to microbiota translocation, inducing inflammatory lesions, and damaging the kidneys. Recent studies have proposed that targeted microbiota intervention strategies such as probiotics, prebiotics, and synbiotics can modulate the microbiota structure, regulate the microenvironment, relieve renal inflammation, and affect the progression of renal disease, representing a potentially promising research direction in the future. This review discusses the characteristics of how intestinal microbiota influence the inflammatory status in CKD, focusing on the research progress of targeted microbiota intervention, aiming to discuss the effectiveness and scientific basis of these strategies, providing a foundation for the treatment of CKD and the expansion of targeted microbiota research, as well as

[基金项目] 陕西省中医药管理局-陕西省中医学学术流派传承工作室建设项目(陕中医药发[2018]40号); 2024年度市级中医医院科研能力提升项目(SZY-NLTL-2024-18); 陕西省感染性疾病临床医学研究中心中西医结合项目(2020LCZX-02); 2018年国家中医药管理局区域中医(肝病)诊疗中心培育单位建设项目(国中医药办医政函[2017]39号)

[作者简介] 寇少杰, 主治医师, 主要从事中医药治疗感染性疾病及慢性病的临床和实验研究

[通信作者] 白小林, E-mail: doctorkkk@163.com

offering references for the clinical application of probiotics, prebiotics, and synbiotics.

[Key words] chronic kidney disease; inflammation; probiotics; prebiotics; synbiotics

慢性肾脏病(chronic kidney disease, CKD)的发病率日益增高,已成为威胁人类健康的高发疾病。研究发现,炎症状态已成为CKD患者群体的共性特征^[1-2],肠道菌群与CKD患者的炎症状态密切相关^[3-5]。CKD患者不可避免地出现肠道微环境变化,有益菌减少,产生尿毒症毒素的机会致病菌增多,加速了肠道屏障的损伤,导致菌群易位及免疫稳态失调,促炎因子大量释放,激活肾内微血管,从而使肾小管发生损伤、纤维化,肾功能下降,并加速CKD及其并发症的进展,最终导致肠-肾恶性循环^[6]。临床上,改善微环境的菌群调节策略主要采用以双歧杆菌、乳杆菌及链球菌为主的益生菌制剂^[7-8],菊粉、抗性淀粉及低聚半乳糖为代表的益生元^[9-11],此外,由益生菌与益生元结合物组成的合生元制剂也具有对抗CKD炎症的作用^[12]。它们均可靶向CKD失衡的菌群,修复肠道屏障,并抑制全身炎症反应。

1 肠道菌群介导的CKD炎症状态

肠道菌群是炎症与CKD进展的交互因素^[13-14]。肠道菌群参与了CKD的炎症过程,既可加速促炎环境的形成,推动病程进展,也可产生抗炎物质,修复失衡的微环境^[15]。这种交互作用通过肠道黏液、肠道屏障及免疫细胞直接调控CKD炎症过程,也可通过各种介质以不局限于肠道的方式调控炎症反应。

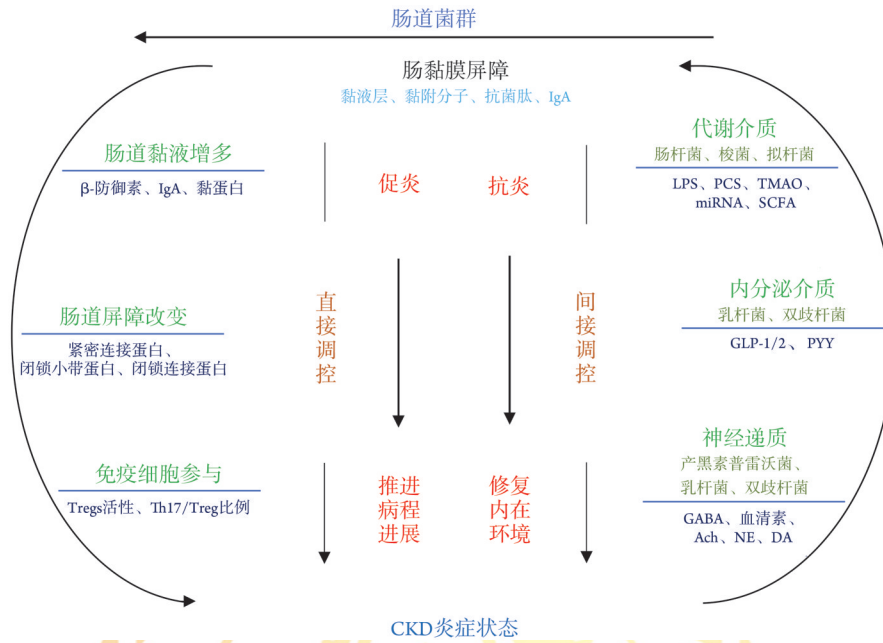
1.1 直接调控 黏液层、黏附分子、分泌型免疫球蛋白A(IgA)、抗菌肽及紧密连接蛋白等构成完整的肠黏膜屏障,可限制微生物、毒素、病原体等扩散至黏膜组织进入血液循环^[16];当肠道屏障异常或缺失后可激活免疫系统并诱发慢性炎症^[17]。肠道菌群主要通过3种方式实现对炎症状态的直接调控:(1)增加肠道黏液。肠道菌群可促进 β -防御素、IgA及黏蛋白的生成以增加黏液分泌,也可帮助生成杯状细胞,稳定上皮细胞间紧密连接(tight junction, TJ),增强屏障功能^[18]。(2)影响肠道屏障。TJ是决定黏膜屏障的重要因素,其表达与定位受肠道菌群及内在细胞因子的动态调节^[16-17]。研究发现,乳酸杆菌等多菌属减少可造成TJ破坏,加剧肠道屏障破损,从而介导炎症^[19]。(3)调节免疫细胞。脆弱拟杆菌和梭状芽孢杆菌可增强调节性T细胞(regulatory cell, Treg)活性,调节辅助性T细胞(Helper T cells, Th)17的免疫力,改变Th17/Treg比例,使促炎/抗炎细胞因子失衡,并促使免疫细胞调节抗炎环境^[20],参与CKD的炎症进展。

上述机制可使菌群丰度、多样性、比例等发生变化^[20-21],这种变化或许可直接影响慢性炎症。阿克曼氏菌与抗炎细胞因子白细胞介素(interleukin, IL)-10呈负相关^[3],前者是维持肠道完整性必需的黏液蛋白降解菌,其数量减少甚至缺失可导致杯状细胞功能障碍、黏膜屏障完整性丧失及炎症的发生^[22-23]。乳酸菌丰度与促炎细胞因子IL-6、肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF)- α 表达呈正相关,与抗炎细胞因子IL-10呈负相关^[24]。

1.2 间接调控 肠道菌群可通过代谢介质、内分泌介质及神经介质等以不局限于肠内干预的方式间接调控CKD炎症进展。代谢介质的促炎效应与肠杆菌科、梭菌科及拟杆菌科有关,使硫酸对甲酚(P-cresol sulfate, PCS)、硫酸吲哚酚(indoxyl sulfate, IS)、氧化三甲胺(trimethylamine oxide, TMAO)及脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)等对机体发挥负反馈调节效应的炎性介质参与炎症过程^[25]。LPS是革兰阴性菌细胞壁最外层的糖脂复合物,细菌从破损的肠壁处转运至血液循环并与脂多糖蛋白结合,生成重要的炎症载体,激活免疫炎症反应^[26]。代谢介质抗炎效应的发挥得益于乳杆菌科及双歧杆菌科^[27-28],依赖短链脂肪酸(short-chain fatty acid, SCFA)^[29]、 γ -氨基丁酸(γ -aminobutyric acid, GABA)^[30]及一氧化氮(nitric oxide, NO)^[31]等对机体炎症过程发挥正反馈作用的炎性介质实现。肠道菌群产生的SCFA可刺激肠道内分泌细胞产生诸如胰高血糖素样肽-1/2(glucagon-like peptide-1/2, GLP-1/2)及酪酪肽(peptide YY, PYY)等具有抗炎特性的肠道激素。乳酸杆菌、双歧杆菌可通过影响GLP-2降低肠道通透性^[32],GLP-1也可改善肾小球滤过率(glomerular filtration rate, GFR)、减少钠的重吸收,并影响参与肠道屏障管理的血管生成素-2(angiopoietin-2, Ang-2)的表达^[33],两者可通过类似激素的作用充当内分泌介质,改善肾功能^[20]。乳杆菌科、普雷沃氏杆菌科、双歧杆菌科可增加GLP-1/2及PYY的生成,合成抗炎神经递质GABA及乙酰胆碱(acetylcholine, Ach)^[20]。变形菌门及厚壁菌门家族也可产生促炎神经递质血清素。此外,肠道菌群可介导多种神经递质参与内分泌活动^[20],这些神经递质与激素均可参与调节肾功能。GABA可诱导利钠并参与肾交感神经活动;Ach可扩张肾血管,增加GFR^[20]。肠道菌群与CKD炎症间的相互作用详见图1。

2 靶向菌群干预策略——益生菌、益生元及合生元

适度的炎症可清除感染、保护机体,过度的炎



IgA. 免疫球蛋白A; LPS. 脂多糖; PCS. 硫酸对甲酚; TMAO. 氧化三甲胺; miRNA. 微RNA; SCFA. 短链脂肪酸; GLP-1/2. 胰高血糖素样肽-1/2; PYY. 酪酪肽; Tregs. 调节性T细胞; Th17/Treg比例. 辅助性T17细胞/调节性T细胞比例; GABA. γ-氨基丁酸; Ach. 乙酰胆碱; NE. 去甲肾上腺素; DA. 多巴胺; CKD. 慢性肾脏病

图1 肠道菌群与慢性肾脏病(CKD)炎症的交互作用

Fig.1 Interaction effect between gut microbiota and inflammation of chronic kidney disease (CKD)

症则会引发细胞因子风暴，造成组织器官损伤，甚至导致死亡^[34]。持续的全身炎症状态被认为是CKD进展及预后不良的独立危险因素^[35]。益生菌、益生元及合生元可作为载体作用于肠-肾轴^[36]，靶向调控肠道菌群，减少尿毒症患者的毒素蓄积，增强肠道屏障功能，调节免疫失衡，进而改善炎症状态，或许可作为尿毒症的潜在治疗手段。

2.1 基于益生菌干预CKD炎症的策略 益生菌是拥

有足够数量的有益活性微生物，其代谢活性可在补充剂加工阶段持续维持^[37]，操控菌群影响宿主的健康与生理^[38]。益生菌可介导废物分子的代谢，产生抑制病原菌生长的细菌素，释放生物活性物质^[39]，发挥修复肠黏膜屏障^[40]、抗菌^[41]及免疫调节^[42-43]的作用，从而对抗炎性环境。益生菌干预CKD炎症的临床及动物研究见表1^[7,44-63]。

表1 益生菌干预慢性肾脏病(CKD)炎症的相关研究

Tab.1 Effects of probiotics on inflammation in chronic kidney disease (CKD)

CKD模型	饮食及分组处理	周期	结果	结论	国家/地区	年度	文献
动物研究							
乳酸菌混合物对5/6肾切除小鼠肠道屏障和纤维化的影响	CKD模型组 vs. 益生菌组	8周	上升: 乳酸杆菌属多样性及种类、IL-10 下降: 热休克蛋白70、Claudin-1、Claudin-2、TNF-α、MCP-1、IL-6	益生菌部分恢复CKD小鼠的肠道生态失衡, 明显改善全身炎症和肾脏纤维化	韩国	2019	[44]
罗伊乳杆菌联合丁酸梭菌顺铂肾损伤大鼠菌群和肾脏炎症的影响	对照组 vs. 顺铂组 vs. 顺铂+丁酸梭菌联合罗伊乳杆菌组 vs. 丁酸梭菌联合罗伊乳杆菌组	24 d	上升: ZO-1 mRNA、蔗糖酶、麦芽糖酶 下降: 双歧杆菌、瘤胃梭菌属_9、瘤胃菌科、Scr、BUN、CysC、IgA、IS、MDA、Caspase-3 阳性凋亡细胞、KIM-1、炎性细胞浸润、IV型胶原阳性细胞、β-连环蛋白、黏蛋白、血清内毒素 无变化: 过氧化氢酶、GPx活性、IL-10、pH值	二者的作用部分是通过增强抗炎效应以及维持肠道屏障的完整性来介导的	中国台湾	2021	[45]

(续表)

CKD模型	饮食及分组处理	周期	结果	结论	国家/地区	年度	文献
益生菌副干酪乳杆菌对胰岛素抵抗性肾损伤的影响	常规饮食 vs. 添加益生菌的常规饮食 vs. 高脂饮食 vs. 添加益生菌的高脂饮食	12周	上升: 有机阴离子转运蛋白-3 下降: INS、HOMA-IR、三酰甘油、LDL-C、尿微量白蛋白、LPS、葡萄糖调节蛋白78、Caspase-12、促凋亡蛋白(Bax、Cleaved caspase-3) 无变化: 体重、FPG、肾脏指数、尿量、Scr、环氧合酶-2、SGLT1、SGLT2	副干酪乳杆菌可改善肥胖伴胰岛素抵抗大鼠的内毒素血症、胰岛素抵抗和高脂血症, 恢复肾功能, 改善肥胖相关炎症	泰国	2018	[46]
益生菌对肾缺血再灌注损伤(IRI)大鼠的影响	VSL#3+I/R vs. VSL#3+I/R+IL-10抗体 vs. VSL#3+I/R+GSK-3β抑制剂 vs. VSL#3+I/R+PTEN抑制剂	2周	上升: 肌酐清除率、ZO-1、Occludin、Claudin-1、重组蛋白(CD163、CD206) 下降: BUN、Scr、CysC、尿蛋白、iNOS、NGAL、IL-1β、TNF-α、IL-6	VSL#3可调节IRI炎症指标, 保护肾功能, 保持肠道有益菌数量, 抑制有害菌生长	中国	2019	[47]
植物乳杆菌和瑞士乳杆菌对果糖代谢综合征大鼠肾损伤的影响	对照组 vs. 果糖组 vs. 果糖+植物乳杆菌组 vs. 果糖+瑞士乳杆菌组	6周	下降: 植物乳杆菌、TNF-α、IL-1β、IL-6、IL-10 下降: 瑞士乳杆菌、IL-6 无变化: NF-κB	益生菌可降低果糖诱导的大鼠肾组织损伤的炎症标志物水平, 减轻胰岛素信号通路的抑制和SGLT2上调	土耳其	2019	[48]
乳杆菌对5/6肾切除自发性高血压大鼠肾功能衰竭的影响	模型组 vs. 假手术组	12周	上升: 拟杆菌属 下降: 乳杆菌属(其与尿蛋白排泄明显相关)	乳杆菌可降低尿毒症毒素水平, 改善炎症, 升高紧密连接蛋白及TLR2的表达水平, 对CKD进展发挥保护作用	日本	2016	[49]
	模型组 vs. 假手术组 vs. 益生菌治疗组	24h	上升: 紧密连接蛋白、TLR2 下降: LPS、IL-6、CRP、IS、PCS、BUN 无变化: Scr、纤维化指数				
临床研究							
透析患者口服益生菌(RD、DB、PC)	复合益生菌胶囊 vs. 麦芽糊精胶囊	6个月	上升: IL-10 下降: INF-γ、TNF-α、IL-5、IL-6、IL-17	益生菌可降低血清内毒素、促炎细胞因子(TNF-α和IL-6)、IL-5水平, 升高抗炎细胞因子(IL-10)水平, 保留残余肾功	中国	2012	[49]
3或4期CKD患者益生菌膳食补充(DB、PC、RCT)	KB益生菌胶囊 vs. 安慰剂胶囊	6个月	上升: 乳杆菌、链球菌、QOL 下降: BUN、UA、CRP 无变化: Scr	选择用于代谢含氮废物的口服益生菌可耐受长达6个月	加拿大	2009	[50]
透析患者口服特异性益生菌Renadyl制剂(DB、RD、PC)	复合益生菌胶囊 vs. 安慰剂胶囊(CKD 4期)	6个月	下降: WBC、CRP 无变化: 尿毒症毒素水平、QOL	Renadyl对血透患者安全, 可降低炎症标志物水平	美国	2011	[51]
补充益生菌对血液透析患者的影响(RD、DB、PC、RCT)	复合益生菌胶囊 vs. 安慰剂胶囊	12周	上升: TAC、QUICKI 下降: FPG、INS、HOMA-IR、HOMA-β、HbA _{1c} 、hs-CRP、MDA、SGA评分、TIBC	糖尿病血液透析患者补充益生菌对葡萄糖稳态参数及炎症和氧化应激生物标志物有积极作用	伊朗	2016	[52]

(续表)

CKD模型	饮食及分组处理	周期	结果	结论	国家/地区	年度	文献
益生菌补充剂对非透析患者炎症标志物和尿毒症毒素的影响(RD、DB、PC)	含革兰阳性菌的益生菌胶囊 vs. 安慰剂胶囊	3个月	上升: IL-6 无变化: CRP、LPS、尿素、Scr、UA、PCS、IS、IAA	TMAO水平与CRP呈正相关, 益生菌干预未减轻尿毒症毒素水平, 补充益生菌对炎症标志物无益	德国	2014	[53]
补充益生菌对血液透析患者炎症标志物和菌群的影响(RD、DB、PC)	含3种益生菌的胶囊 vs. 安慰剂胶囊	3个月	上升: 钾、尿素、IS 下降: 粪便pH值 无变化: 炎症指标	益生菌未能减少尿毒症毒素和炎症标志物, 血透患者应谨慎选择	巴西	2017	[54]
益生菌对血透患者肠道菌群的影响(单中心、RD、BD)	双歧杆菌三联活菌胶囊 vs. 安慰剂胶囊(只含预胶凝淀粉和乳糖)	6个月	下降: 肠球菌 上升: 瘤胃球菌科消化链球菌属、血清内毒素 无变化: 炎症指标(IL-6、TNF- α 、CRP)、内皮激活标志物、白蛋白	益生菌有助于在门诊上恢复菌群组成, 但不能显著缓解炎症水平	中国	2020	[55]
益生菌对腹膜透析患者营养不良和健康相关生活质量的影响(RCT)	复合益生菌胶囊 vs. 麦芽糊精胶囊	2个月	上升: 白蛋白、上臂周长、三头肌皮褶厚度 下降: 三酰甘油、LDL-C、IL-6、hs-CRP 无变化: BMI、血红蛋白、HDL-C	益生菌补充剂可降低腹透患者炎症水平, 改善营养不良状态和生活质量	中国	2020	[7]
添加益生菌的豆浆对DKD患者肾功能的影响	添加益生菌的豆浆 vs. 常规豆浆	8周	上升: eGFR 下降: Scr、IL-18、蛋白尿、尿白蛋白/肌酐 无变化: 体重、BMI、腰臀比	益生菌摄入可能对减少促炎细胞因子有独立影响, 但对系统炎症的重要性仍未知	伊朗	2017	[56]
益生菌补充对腹透患者血红蛋白的影响(DB、RCT)	复合益生菌胶囊 vs. 安慰剂胶囊(淀粉)	12周	上升: 血红蛋白有上升趋势 无变化: CRP	补充益生菌可减少血红蛋白波动, 但炎症因子的表达无显著改善	伊朗	2014	[57]
CKD患者益生菌研究(开放标签、随机、安慰剂对照、RCT)	复合益生菌胶囊 vs. 安慰剂胶囊(CKD患者3a期)	a: 1周 b: 2周 c: 3个月	上升: 乳杆菌目、双歧杆菌、血清铁 下降: CRP、三酰甘油、 β_2 -微球蛋白、总胆固醇 无变化: eGFR、血红蛋白	补充益生菌可减少炎症因子表达, 改善微生物失衡。在“顺序”益生菌给药方案中使用粪便大肠杆菌, 为益生菌植入创造了有利的肠道环境, 可发挥抗炎作用	意大利	2016	[58]
益生菌共生凝胶对血透患者胃肠道症状的影响(DB、PC、RCT)	干预组(共生凝胶) vs. 对照组(安慰剂)	2个月	上升: 钠、LDL-C、HDL-C 下降: 胃肠道症状、SGA评分、CRP 无变化: IL-6、TNF- α	共生补充和营养咨询显著降低了常见胃肠道症状、每月发作次数和严重程度, 并显示出减少炎症的趋势	墨西哥	2014	[59]
益生菌摄入与炎症关系的队列研究(CKD 3-5期)	不加酸奶 vs. 偶尔加酸奶 vs. 偶尔加益生 vs. 每天加酸奶 vs. 每天加益生菌	5年	未将具体指标作为主要评价标准, 观察炎症相关CRP阈值与不同干预方法间的关系	CRP阈值>6 mg/L或>7 mg/L, 摄入普通酸奶与炎症风险降低有关。食用酸奶和益生菌的有益作用仅对高水平炎症具有明显意义(CRP>6 mg/L)	法国	2017	[60]

(续表)

CKD模型	饮食及分组处理	周期	结果	结论	国家/地区	年度	文献
补充益生菌对糖尿病肾病患者的代谢和遗传反应 (RD、BD、PC)	复合益生菌胶囊 vs. 安慰剂胶囊 (淀粉)	12周	上升: QUICKI、HDL-C、总谷胱甘肽 下降: hs-CRP、FPG、INS、HOMA-IR、三酰甘油、MDA、AGEs、BUN、Scr	补充益生菌有益于糖尿病肾病患者的心脏代谢风险标志物, 应进一步评估与其他炎症标志物和氧化应激关系	伊朗	2018	[61]
补充益生菌对血液透析患者血浆TMAO的影响	复合益生菌胶囊 vs. 安慰剂胶囊	3个月	上升: 血浆甜菜碱水平 下降: 血浆胆碱水平 无变化: TMAO	补充益生菌患者的CRP无明显改善, TMAO水平也未见降低, 需要长期研究来确定益生菌是否会影响CKD患者TMAO的产生	巴西	2018	[62]
高粱早餐谷物与未发酵的益生菌牛奶联合应用对血透患者的影响	两种食品包	7周	上升: TAC、超氧化物歧化酶 下降: CRP、MDA、TNF- α 、IL-10	补充高粱早餐谷物(酚类化合物的来源)和未发酵益生菌牛奶可改善炎症进展及氧化应激反应	巴西	2017	[63]

DB. 双盲; PC. 安慰剂对照; RD. 随机双盲; RCT. 随机对照试验; TMAO. 氧化三甲胺; IL. 白细胞介素; INF- γ . γ 干扰素; TNF- α . 肿瘤坏死因子- α ; NF- κ B. 核因子- κ B; QOL. 生活质量评分表; BUN. 尿素氮; UA. 尿酸; CRP. C反应蛋白; WBC. 白细胞; TAC. 总抗氧化能力; QUICKI. 定量胰岛素敏感性检测指数; FPG. 空腹血糖; INS. 胰岛素; HOMA-IR. 胰岛素抵抗指数; HOMA- β . 胰岛 β 细胞功能指数; HbA_{1c}. 糖化血红蛋白; hs-CRP. 超敏C反应蛋白; MDA. 丙二醛; SGA. 主观整体评估; TIBC. 总铁结合能力; Scr. 血清肌酐; LPS. 脂多糖; PCS. 硫酸对甲酚; IS. 硫酸吡啶酚; IAA. 吡啶乙酸; LDL-C. 低密度脂蛋白胆固醇; BMI. 身体质量指数; HDL-C. 高密度脂蛋白胆固醇; eGFR. 估算肾小球滤过率; INS. 血清胰岛素; AGEs. 晚期糖基化终末产物; MCP. 单核细胞趋化蛋白; CysC. 胱抑素C; IgA. 免疫球蛋白A; KIM. 肾损伤分子; GPx. 谷胱甘肽过氧化物酶; SGLT. 钠-葡萄糖协同转运蛋白; iNOS. 一氧化氮合酶; NGAL. 中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白; Claudin. 闭合蛋白; ZO-1. 闭锁小带蛋白-1; Caspase. 半胱氨酸蛋白酶; Bax. 细胞凋亡调节因子; Occludin. 闭锁蛋白; TLR2. Toll样受体2

2.2 基于益生元干预CKD炎症的策略 益生元是不可消化吸收的基质, 能刺激常驻微生物或菌株活性助其生长定植, 是促进宿主吸收代谢的营养素^[64], 包括菊粉、低聚糖、果聚糖、抗性淀粉等^[64-65]。低聚果糖可降低IL-6及尿素浓度, 缓解炎症反应, 改善肾脏损伤^[9]。抗性淀粉作为可溶性非黏性纤维, 可刺激菌群(如双歧杆菌、费氏杆菌属)生长^[66], 调整菌群的结构及比例, 减少尿毒症毒素且增加SCFA的产生^[67], 下调IL-6、IS水平, 减少炎症因子募集, 纠正CKD炎症^[68]。摄入膳食纤维可使梭状芽孢杆菌对肠道菌群直接产生效应, 而梭菌是调节全身与局

部炎症的关键因素^[69], 与CKD患者的炎症风险及病死率降低相关^[70], 为高纤维膳食调节炎症提供了一定依据。可发酵膳食纤维能改善肾脏的结构(肾小管损伤、组织纤维化、炎性细胞浸润等组织学异常)与功能(肌酐清除率降低, 尿素、尿肌酐下降), 下调或逆转炎症、氧化应激及促纤维化基因的表达, 恢复肠上皮紧密连接^[71]。补充益生元能调节菌株活性, 但需斟酌不同益生元纤维在体内的代谢状况, 实现个体化的干预, 从而调整菌群并缓解炎症。益生元对CKD炎症的干预研究详见表2^[9,11,23,66-68,71-79]。

表2 益生元干预慢性肾脏病(CKD)炎症的相关研究

Tab.2 Effects of prebiotics on inflammation in chronic kidney disease (CKD)

CKD模型	饮食及分组处理	周期	结果	结论	国家	年度	文献
动物研究							
0.7%腺嘌呤饲料喂养2周雄性SD大鼠	支链淀粉(低纤维对照组) vs. 直链玉米抗性淀粉(高纤维饮食HAMRS2)	3周	上升: SCFA、内源性抗氧化剂(过氧化氢酶、GPx)、紧密连接蛋白(Occludin、Claudin-1) 下降: PCS、IS、炎性介质、Nrf2、肾脏损伤和功能障碍 无变化: 体重	可发酵膳食纤维HAM-RS2能减轻炎症细胞浸润、肾小管损伤和肾实质纤维化的严重程度, 缓解肾脏异常	美国	2014	[71]

(续表)

CKD模型	饮食及分组处理	周期	结果	结论	国家	年度	文献
5/6肾切除术雄性SD大鼠	对照组饮食(AIN-93G) vs. GOS饮食	2周	下降: IS、浸润性巨噬细胞、肾小管间质损伤 无变化: 体重、食品消耗、BUN、Scr、尿蛋白/肌酐	GOS可减轻肾切除大鼠肾损伤并改变肠道微生物群	日本	2014	[72]
0.7%腺嘌呤饲料喂养2周雄性SD大鼠	低纤维饮食 vs. 高纤维饮食(HAMRS2)	3周	上升: 拟杆菌门/厚壁菌门比例(F/B)、血清草酸 下降: 肠道pH值、菌群多样性、肠道氨基酸含量	抗性淀粉相关表型部分源于肠道微生物的变化, 从而改变氮和水平衡及肠道pH值, 并通过保护肠道上皮屏障将炎症降至最低。它可为现有的临床策略提供实用的饮食辅助, 以延缓CKD进展及相关的全身炎症	美国	2016	[73]
STZ干预的雄性SD大鼠	抗性淀粉 vs. 5%抗性淀粉 vs. 10%抗性淀粉 vs. 20%抗性淀粉	4周	上升: IL-6 下降: 尿液25D-维生素D结合蛋白(DBP)值 无变化: FBG、HbA _{1c} 、INS、TNF- α 、维生素D	虽然抗性淀粉对血糖和维生素D平衡无影响, 但能以剂量依赖的方式使1型糖尿病大鼠的生长模式正常化	美国	2016	[74]
腺嘌呤诱导的CBSL/6J小鼠CKD模型	对照组 vs. 对照组+2%XOS vs. 对照组+7%XOS vs. CKD模型组 vs. CKD模型组+2%XOS vs. CKD模型组+7%XOS	3周	上升: SCFA、肾小管再生 下降: 肾功能(Scr、BUN)、间质纤维化(COL1A1、CTGF)、炎症细胞因子(IL-6)、M2巨噬细胞(Fizz-1)、菌群 α 多样性、IS、PCS、防御素 α 5 无变化: 体重、PIA2G2A、Reg3 γ	低剂量XOS可降低炎症细胞因子和M2巨噬细胞活性, 改善肾纤维化, 提高SCFA浓度, 降低尿毒症毒素水平	中国	2018	[75]
STZ诱导的小鼠和缺乏G蛋白偶联受体GPR43或GPR109A编码基因的基因敲除小鼠	抗性淀粉(RS)饮食(SF11-025)(63.6% RS) vs. 高纤维饮食[瓜尔胶和纤维素(35%粗纤维)] vs. 普通饮食 vs. 零纤维饮食	12周	上升: SCFA(普雷沃氏菌属、双歧杆菌属) 下降: 阿克曼氏菌、炎症细胞因子、趋化因子、促纤维化蛋白 无变化: 血糖	激活SCFA感受受体可重塑肠道微生物群, 有益于预防肾脏疾病	澳大利亚	2020	[23]
腺嘌呤诱导的雄性SD大鼠CKD模型	正常饮食CKD大鼠 vs. 益生元饮食CKD大鼠 vs. 正常饮食对照组大鼠 vs. 益生元饮食对照组大鼠	4周	下降: GPx、超氧化物歧化酶 上升: PCS、血清尿素浓度、IL-6 无变化: 体重、Scr、IS、IL-10、Occludin、Claudin-1	富含益生元的FOS补充剂可减少尿毒症毒素和炎症因子的表达, 增强肾组织抗炎和抗氧化活性, 以保护肾脏	土耳其	2021	[9]
临床研究							
增加膳食纤维对血液透析患者的影响(n=56)	抗性淀粉 vs. 对照组	4周	下降: IS 无变化: CRP、PCS	血透患者增加膳食纤维会降低IS和PCS水平, 没有必要加强透析治疗, 仍需进一步研究确定这种减少是否具有临床益处	美国	2014	[76]
AXOS对CKD患者尿毒症毒素分子的影响(n=40, DB、RCT)	AXOS vs. 麦芽糊精(10g/d)	4周	下降: TMAO 无变化: CRP、PCS、IS、HOMA-IR、INS、血糖	AXOS对未接受透析的CKD患者尿毒症毒素及胰岛素抵抗的影响尚不明确	比利时	2016	[77]

(续表)

CKD模型	饮食及分组处理	周期	结果	结论	国家	年度	文献
血透患者补充高直链淀粉抗性淀粉(HAM-RS2)的疗效($n=20$, RCT)	HAM-RS2饼干 vs. 安慰剂(小麦粉饼干)(第1个月20 g/d, 第2个月25 g/d)	2个月	下降: TNF- α 、IL-6、MDA、BUN、Scr 无变化: IL-1 β 、hs-CRP、总抗氧化活性	服用HAM-RS2可明显降低血透患者炎症和氧化标志物水平, 缓解便秘, 但需进行长期试验, 以探索其对终末期肾病患者的临床疗效	伊朗	2018	[67]
益生元对血透患者炎症和氧化应激影响的初步研究($n=31$, DB、PC、RCT)	抗性淀粉(16 g Hi-Maize ²⁶⁰) vs. 安慰剂(木薯粉)(饼干在透析日, 粉状在非透析日, 隔日)	4周	下降: IL-6、IS、蛋白质羰基化水平 无变化: PCS	补充益生元抗性淀粉可能通过调节肠道微生物群来改善血透CKD患者的炎症和氧化应激状态	美国	2018	[68]
补充抗直链淀粉对终末期肾病患者的影响($n=20$, RCT)	含HAM-RS2的饼干 vs. 安慰剂(小麦粉饼干)(第1个月20 g/d, 第2个月25 g/d)	2个月	上升: 粪杆菌属 下降: BUN、IL-6、TNF- α 、MDA 无变化: 双歧杆菌、普雷沃菌属、约氏副拟杆菌、瘤胃球菌属	补充抗直链淀粉可增加普拉梭菌丰度, 这可能是减轻CKD患者炎症的核心机制	伊朗	2019	[66]
FOS对非透析依赖性CKD患者的影响($n=50$, DB、PC、RCT)	FOS vs. 麦芽糊精(12 g/d)	3个月	下降: PCS、HDL-C 无变化: IS、IAA、肠通透性(zonulin)、肠道营养因子(EGF、GLP-2)、hs-CRP、IL-6、肾功、HOMA-IR、血脂	FOS可降低非透析患者PCS, 但未显示出预期效果, 可能与样本量及剂量不足有关	巴西	2019	[78]
低蛋白饮食和菊粉对CKD患者的影响($n=16$, 纵向、前瞻、对照研究)	低蛋白饮食 vs. 低蛋白饮食+菊粉	6个月	上升: 双歧杆菌科 下降: 肠杆菌科、CRP、TNF- α 、NOX2、血清尿酸	低蛋白饮食+菊粉益生元治疗策略可下调CRP和TNF- α 水平, 抑制iNOS诱导, 提高CKD患者的生活质量	意大利	2019	[79]
添加抗性淀粉饼干对血透患者尿毒症毒素和炎症的影响($n=43$, DB、RCT)	抗性淀粉(16 g Hi-Maize ²⁶⁰) vs. 安慰剂(木薯粉: 饼干+面粉)	12周	上升: Nrf2、NQO-1 下降: IS	血透患者补充抗性淀粉可增加核转录因子(Nrf2 mRNA)和靶基因(NQO1)的表达, 降低IS水平。抗性淀粉似乎是血透中减少CKD患者尿毒症毒素和炎症的一种很有前途的干预措施	巴西	2020	[11]

FOS. 低聚果糖; GPx. 谷胱甘肽过氧化物酶; PCS. 硫酸对甲酚; IS. 硫酸吡喹啉; GOS. 低聚半乳糖; STZ. 链脲佐菌素; XOS. 低聚木糖; PIA2G2A. II A组磷脂酶A2; Reg3 γ . 再生胰岛衍生蛋白3 γ ; AXOS. 阿拉伯木聚糖低聚糖; NOX2. 还原型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸氧化酶2; Nrf2. 核因子-E2相关因子2; mRNA. 信使核糖核酸; NQO-1. 醌氧化还原酶-1; Scr. 血清肌酐; FBG. 空腹血糖; INS. 胰岛素; TNF- α . 肿瘤坏死因子- α ; HbA_{1c}. 糖化血红蛋白; BUN. 尿素氮; Fizz-1. 炎症区域分子-1; SCFA. 短链脂肪酸; COL1A1. I型胶原 α 1; CTGF. 结缔组织生长因子; IL. 白细胞介素; claudin. 闭合蛋白; occludin. 闭锁蛋白; CRP. C反应蛋白; HOMA-IR. 胰岛素抵抗指数; hs-CRP. 超敏C反应蛋白; TMAO. 氧化三甲胺; MDA. 丙二醛; HDL-C. 高密度脂蛋白胆固醇; zonulin. 连蛋白; EGF. 表皮生长因子; GLP-2. 胰高血糖素样肽-2; NOX2. NADPH氧化酶2抗体; iNOS. 一氧化氮合酶; IAA. 吡喹啉; n. 数量; GPR. G蛋白偶联受体; DB. 双盲; PC. 安慰剂对照; RCT. 随机对照研究

2.3 基于合生元干预CKD炎症的策略 益生菌、益生元组合形成合生元, 协同作用于肠道, 可减少有害菌, 增加双歧杆菌等有益菌数量, 弥补菌株活性难以维持等缺陷, 改变碳水化合物/蛋白质比例, 为争取SCFA发酵, 甚至转变宿主菌群状态提供有利环境, 是改善CKD炎症的潜在策略^[80]。近期一项单中

心、随机双盲安慰剂对照试验纳入22例患者, 以嗜酸乳杆菌、副干酪乳杆菌及乳双歧杆菌联合菊粉干预12周, 结果显示, 合生元能下调hs-CRP, 降低尿毒症患者的毒素水平, 增加双歧杆菌等有益菌的丰度, 营造良好的微生物环境, 进而得出结论: 合生元可能是降低CKD患者微炎症及尿毒症毒素水平的

安全有效策略^[12]。合生元干预CKD炎症的相关研究详见表3^[12,59,81]。

3 益生菌、益生元及合生元对CKD炎症的作用机制

益生菌、益生元及合生元的潜在作用机制在于竞争性排斥病原体定植,产生SCFA有益菌,提高酶活性,降解未消化纤维及促进肠道细胞再生^[79],保

障肠屏障完整性及肠内环境稳定,维持菌群比例与数量(拟杆菌门、厚壁菌门、变形菌门),达到免疫稳态^[82],限制炎症反应的过度形成。靶向菌群的干预策略的目标是帮助菌群结构趋于平衡,这不仅要求改善菌群的失衡状态,还要实现免疫增强或抑制调节,并通过内分泌调节效应,使机体产生生物活性物质,以恢复微环境稳态^[83]。益生菌、益生元及合生元调节CKD炎症的可能机制见图2。

表3 合生元干预慢性肾脏病(CKD)炎症的相关研究

Tab.3 Effects of synbiotics on inflammation in chronic kidney disease (CKD)

CKD模型	饮食及分组处理	周期	结果	结论	国家	年度	文献
共生凝胶对血液透析患者胃肠道的影 响(42例血液透析 患者)	营养咨询+共生凝胶(嗜酸乳 杆菌+乳双歧杆菌+菊粉) vs. 营养咨询+安慰剂	2个月	下降: TNF- α 、IL-6	合生元结合营养咨询可 明显减轻胃肠道症状及 炎症,保持营养状态和 饮食摄入	墨西哥	2014	[59]
合生元改善肠道微 生物、缓解肾衰竭 (37例4或5期CKD 非透析患者)	合生元补充剂(高分子量菊 粉、FOS、GOS、乳杆菌、双 歧杆菌、链球菌属等9种菌 属) vs. 安慰剂(麦芽糊精)	6周,剂 量递增	上升: Alb 下降: PCS 无变化: IS、IL- β 、 TNF- α 、IL-6、IL-10	合生元未明显改善炎症 指标,但能有效降低 中、重度CKD患者的 血清PCS浓度	澳大利亚	2022	[81]
合生元干预对CKD 患者炎症和肠道微 生物的影响(34例非 透析患者)	合生元补充剂(嗜酸乳杆菌、 干酪乳杆菌、乳双歧杆菌) vs. 安慰剂	12周	上升: eGFR、双歧 杆菌、乳杆菌、罕见 小球菌属 下降: IS、hs-CRP	合生元是安全有效的日 常治疗策略,可降低 CKD患者的尿毒症毒 素及微炎症水平	塞尔维亚	2023	[12]

FOS. 低聚果糖; GOS. 低聚半乳糖; TNF- α . 肿瘤坏死因子- α ; IL. 白细胞介素; Alb. 白蛋白; PCS. 硫酸对甲酚; IS. 硫酸吡啶酚; eGFR. 估算肾小球滤过率; hs-CRP. 超敏C反应蛋白

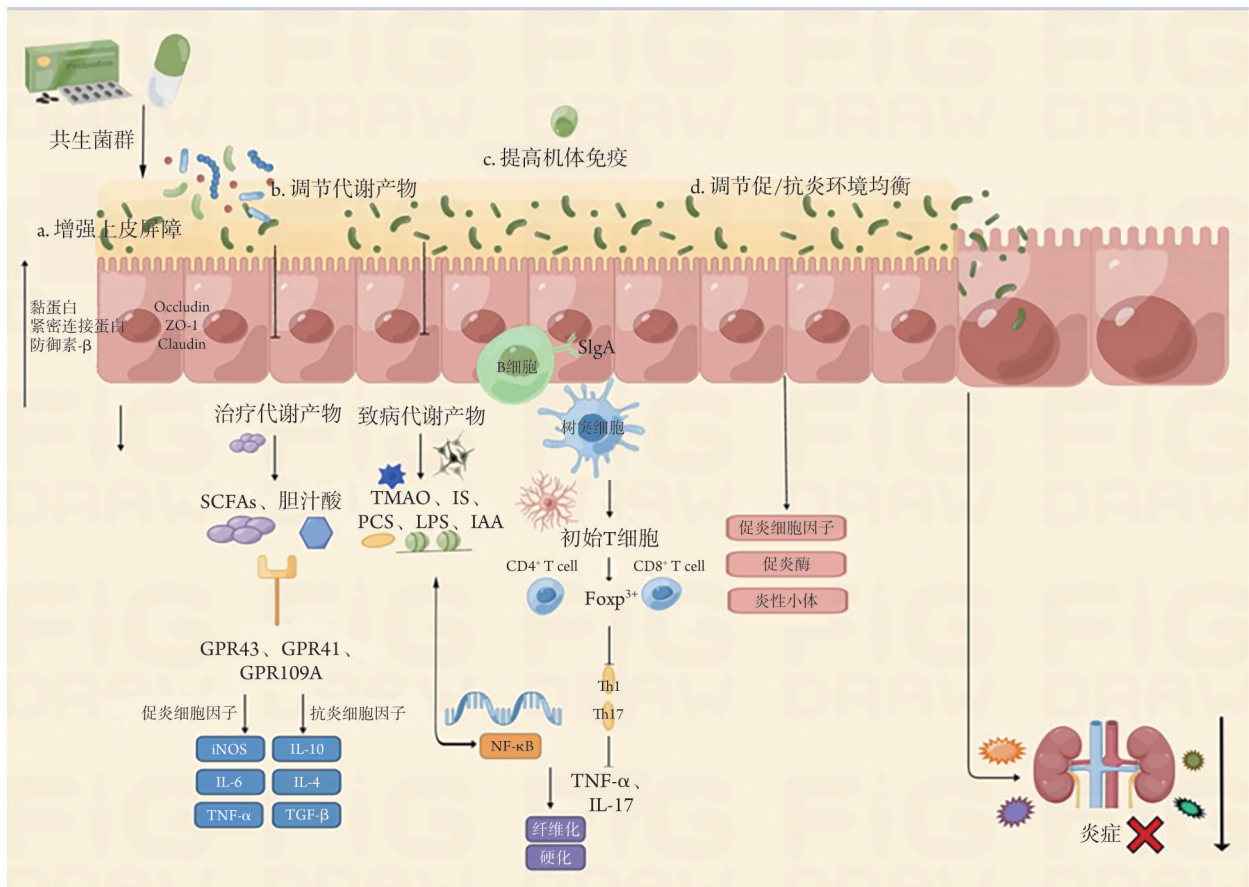
微生态制剂临床干预可明显降低CRP、IL-1 β 等炎性指标水平^[84]。有研究收集2000年1月1日—2019年5月15日发表的随机对照试验研究数据,进行系统回顾和荟萃分析,结果显示,益生菌、益生元在改善肾脏疾病炎症、氧化应激及CKD患者脂质谱方面均具有潜在作用^[85]。也有研究报道了不一致的结果,通过对645项研究进行荟萃分析发现,益生菌(乳酸杆菌、双歧杆菌)、益生元或合生元干预CKD管理的临床证据有限^[85]。对于重症或严重免疫低下的患者,益生菌干预可加剧菌群易位^[86],益生元也可能对肠道灌注带来负面影响,甚至促进器官衰竭及死亡^[87]。因此针对危重患者菌群调节的空肠给药途径难以在临床应用。有研究显示,靶向菌群虽能明显下调hs-CRP水平,但对IL-6和CRP无明显改善^[88],提示同菌株或合生元得到的结果可能不一致,存在争议性及异质性结论^[7,54-62]。

有综述文献指出,有临床研究采用多因素分析确定益生菌、益生元及合生元干预对缓解炎症存在确切作用,然而,也有部分基础研究由于有限的样本量、研究设计的变量、干预方式多样性及干预时间长短,与临床研究目标人群的内环境(自身菌群、并发症)存在固有差异及菌群门、属不同等原因,从

而导致了不一致的结果^[89]。结果的差异性可能与菌株不依赖相同模式识别受体,各自存在特异性抗炎方式有关^[90]。如短双歧杆菌可通过Toll样受体2(TLR2)/髓样分化因子88(MyD88)信号诱导产生IL-10的Th1细胞发育以预防局部炎症^[91],另外也存在整合素 αE 亚单位(integrin αE subunit, CD103)依赖性的益生菌抗炎方式^[90],因此应谨慎分析既得的研究结果,并开展进一步分层研究。

4 总结与展望

目前的研究显示了肠道菌群的可塑性,并提示其作为治疗靶点的可行性。除与菌群结构差异相关的出生方式及年龄等先天性因素外,饮食组成、膳食习惯、抗生素等药物干预及益生菌多元化摄入等后天性因素均参与了菌群的组成及结构。因此,科学调控饮食、开展合理的抗生素治疗对胰岛素抵抗等慢性炎症疾病可产生积极的干预效果,期望能突破目前初期研究的瓶颈,开发出具有特质属性的窄谱抗生素,使之能对抗与炎性疾病相关的菌群。益生菌对肠道菌群的调控作用不容小觑,分析提取CKD患者缺失的菌种及数量,可为疾病的防治提供正向调节。此外,针对性地阻断菌群引起的肥胖相



Occludin. 闭锁蛋白; ZO-1. 闭锁小带蛋白-1; Claudin. 闭合蛋白; SCFAs. 短链脂肪酸; PCS. 硫酸对甲酚; IS. 硫酸吡啶酚; TMAO. 氧化三甲胺; LPS. 脂多糖; IAA. 吡啶乙酸; CD4⁺ T cell. CD4⁺ T 淋巴细胞; CD8⁺ T cell. CD8⁺ T 淋巴细胞; Foxp3⁺. Foxp3⁺ 调节性 T 细胞; GPR. G 蛋白偶联受体; iNOS. 一氧化氮合酶; IL. 白介素; TNF- α . 肿瘤坏死因子- α ; TGF- β . 转化生长因子; NF- κ B. 核转录因子; Th. 辅助性 T 细胞; SIgA. 分泌型免疫球蛋白 A

图2 益生菌、益生元及合生元调节慢性肾脏病炎症的可能机制

Fig.2 Mechanisms of probiotics, prebiotics, and synbiotics regulating inflammation in chronic kidney disease

关信号通路也是可探索的干预方式。鉴于此，研发恢复宿主健康的新型益生菌、益生元及合生元具有重要意义，可能拥有较佳的效果，但其临床应用仍任重道远。

益生菌、益生元及合生元干预是 CKD 炎症管理的潜在微生物调节疗法，对包括炎症在内的氧化应激、脂质代谢等机制具有理想的干预效果^[84]。因为菌群的多样性及致病机制的复杂性，目前掌握的证据难以形成临床诊疗指南。多数研究集中于菌群对机体的正向调控，欠缺不同菌株对肾脏的作用，且缺乏足够的证据确定最佳菌群干预方案，未来需进一步扩大样本量，设计严谨的临床试验，构建适当的微生物靶向辅助制剂。为进一步确认菌株生存率、定植率、存活时间及抗菌效应，需要深入挖掘炎症相关的优势菌株，改进菌株资源分离技术。此外，动态评估菌株在病程进展中的变化趋势，以及干预后菌群功能及微环境的变化也尤为重要，是评价菌群临床干预实施的可能性及具体指导方案的前提。

【参考文献】

- [1] 黄惠, 王倩, 骆雅咏, 等. 慢性肾脏病患者的膳食评估[J]. 解放军医学杂志, 2024, 49(8): 946-951.
- [2] 龚丽苏, 刘锋, 尹敏, 等. 慢性肾脏病微炎症状态与肠道菌群失调的研究进展[J]. 中国实验诊断学, 2022, 26(6): 927-930.
- [3] Li FX, Wang MH, Wang JP, *et al.* Alterations to the gut microbiota and their correlation with inflammatory factors in chronic kidney disease[J]. *Front Cell Infect Microbiol*, 2019, 9: 206.
- [4] 雍晨, 黄国顺, 葛宏伟, 等. 中药调节肠道菌群代谢产物氧化三甲胺干预慢性肾脏病及其并发症的研究进展[J]. 中国中药杂志, 2023, 48(2): 321-328.
- [5] 牛洁, 朱琳, 王羽晴, 等. 改变肠道微生态对慢性肾脏病的影响[J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2023, 24(4): 375-376.
- [6] 王媛媛, 周华. 慢性肾脏病微炎症与肠道菌群的研究进展[J]. 中国实用内科杂志, 2022, 42(5): 423-426.
- [7] Pan YB, Yang LY, Dai BB, *et al.* Effects of probiotics on malnutrition and health-related quality of life in patients undergoing peritoneal dialysis: a randomized controlled trial[J]. *J Ren Nutr*, 2021, 31(2): 199-205.
- [8] Tan JX, Zhou H, Deng JX, *et al.* Effectiveness of microecological preparations for improving renal function and metabolic profiles in patients with chronic kidney disease[J]. *Front Nutr*, 2022, 9:

- 850014.
- [9] Melekoglu E, Cetinkaya MA, Kepekci-Tekkeli SE, *et al.* Effects of prebiotic oligofructose-enriched inulin on gut-derived uremic toxins and disease progression in rats with adenine-induced chronic kidney disease[J]. *PLoS One*, 2021, 16(10): e258145.
- [10] Armani RG, Carvalho AB, Ramos CI, *et al.* Effect of fructooligosaccharide on endothelial function in CKD patients: a randomized controlled trial[J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2021, 37(1): 85-91.
- [11] Esgalhado M, Kemp JA, Paiva BR, *et al.* Resistant starch type-2 enriched cookies modulate uremic toxins and inflammation in hemodialysis patients: a randomized, double-blind, crossover and placebo-controlled trial[J]. *Food Funct*, 2020, 11(3): 2617-2625.
- [12] Mitrovic M, Stankovic-Popovic V, Tolinacki M, *et al.* The impact of synbiotic treatment on the levels of gut-derived uremic toxins, inflammation, and gut microbiome of chronic kidney disease patients—a randomized trial[J]. *J Ren Nutr*, 2023, 33(2): 278-288.
- [13] Rukavina Mikusic-NL, Kouyoumdzian NM, Choi MR. Gut microbiota and chronic kidney disease: evidences and mechanisms that mediate a new communication in the gastrointestinal-renal axis [J]. *Pflugers Arch*, 2020, 472(3): 303-320.
- [14] Ebert T, Pawelzik SC, Witasp A, *et al.* Inflammation and premature ageing in chronic kidney disease[J]. *Toxins (Basel)*, 2020, 12(4): 227.
- [15] Zhu H, Cao C, Wu Z, *et al.* The probiotic *L. casei Zhang* slows the progression of acute and chronic kidney disease[J]. *Cell Metab*, 2021, 33(10): 2091-2093.
- [16] Hung TV, Suzuki T. Dietary fermentable fibers attenuate chronic kidney disease in mice by protecting the intestinal barrier[J]. *J Nutr*, 2018, 148(4): 552-561.
- [17] Suzuki T. Regulation of intestinal epithelial permeability by tight junctions[J]. *Cell Mol Life Sci*, 2013, 70(4): 631-659.
- [18] Saez A, Gomez-Bris R, Herrero-Fernandez B, *et al.* Innate lymphoid cells in intestinal homeostasis and inflammatory bowel disease[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(14): 7618.
- [19] Yan F, Liu L, Cao H, *et al.* Neonatal colonization of mice with LGG promotes intestinal development and decreases susceptibility to colitis in adulthood[J]. *Mucosal Immunol*, 2017, 10(1): 117-127.
- [20] Onal EM, Afsar B, Covic A, *et al.* Gut microbiota and inflammation in chronic kidney disease and their roles in the development of cardiovascular disease[J]. *Hypertens Res*, 2019, 42(2): 123-140.
- [21] Wilkins LJ, Monga M, Miller AW. Defining dysbiosis for a cluster of chronic diseases[J]. *Sci Rep*, 2019, 9(1): 12918.
- [22] Saad MJ, Santos A, Prada PO. Linking gut microbiota and inflammation to obesity and insulin resistance[J]. *Physiology (Bethesda)*, 2016, 31(4): 283-293.
- [23] Li YJ, Chen X, Kwan TK, *et al.* Dietary fiber protects against diabetic nephropathy through short-chain fatty acid-mediated activation of G protein-coupled receptors GPR43 and GPR109A [J]. *J Am Soc Nephrol*, 2020, 31(6): 1267-1281.
- [24] Jung MJ, Lee J, Shin NR, *et al.* Chronic repression of mTOR complex 2 induces changes in the gut microbiota of diet-induced obese mice[J]. *Sci Rep*, 2016, 6: 30887.
- [25] Calvo-Barreiro L, Zhang L, Abdel-Rahman SA, *et al.* Gut microbial-derived metabolites as immune modulators of T helper 17 and regulatory T cells[J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(2): 1806.
- [26] Ghosh SS, Wang J, Yannie PJ, *et al.* Intestinal barrier dysfunction, LPS translocation, and disease development[J]. *J Endocr Soc*, 2020, 4(2): bvz039.
- [27] Kikuchi M, Ueno M, Itoh Y, *et al.* Uremic toxin-producing gut microbiota in rats with chronic kidney disease[J]. *Nephron*, 2017, 135(1): 51-60.
- [28] Sampaio-Maia B, Simões-Silva L, Pestana M, *et al.* The role of the gut microbiome on chronic kidney disease[J]. *Adv Appl Microbiol*, 2016, 96: 65-94.
- [29] Yang H, Zhang Z, Peng R, *et al.* RNA-Seq analysis reveals critical transcriptome changes caused by sodium butyrate in DN mouse models[J]. *Biosci Rep*, 2021, 41(4): BSR20203005.
- [30] Duthey B, Hübner A, Diehl S, *et al.* Anti-inflammatory effects of the GABA(B) receptor agonist baclofen in allergic contact dermatitis [J]. *Exp Dermatol*, 2010, 19(7): 661-666.
- [31] Sobko T, Huang L, Midtvedt T, *et al.* Generation of NO by probiotic bacteria in the gastrointestinal tract[J]. *Free Radic Biol Med*, 2006, 41(6): 985-991.
- [32] Watson AJ, Duckworth CA. Gut microbiota control gut permeability through GLP-2[J]. *Gastroenterology*, 2010, 138(2): 779-781.
- [33] Skov J, Dejgaard A, Frøkiær J, *et al.* Glucagon-like peptide-1 (GLP-1): effect on kidney hemodynamics and renin-angiotensin-aldosterone system in healthy men[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2013, 98(4): E664-E671.
- [34] Karki R, Kanneganti TD. The 'cytokine storm': molecular mechanisms and therapeutic prospects[J]. *Trends Immunol*, 2021, 42(8): 681-705.
- [35] Tinti F, Lai S, Noce A, *et al.* Chronic kidney disease as a systemic inflammatory syndrome: update on mechanisms involved and potential treatment[J]. *Life (Basel)*, 2021, 11(5): 419.
- [36] Mafra D, Borges N, Alvarenga L, *et al.* Dietary components that may influence the disturbed gut microbiota in chronic kidney disease[J]. *Nutrients*, 2019, 11(3): 496.
- [37] Santacrose L, Charitos IA, Bottalico L. A successful history: probiotics and their potential as antimicrobials[J]. *Expert Rev Anti Infect Ther*, 2019, 17(8): 635-645.
- [38] Zhao HY, Lu ZX, Lu YJ. The potential of probiotics in the amelioration of hyperuricemia[J]. *Food Funct*, 2022, 13(5): 2394-2414.
- [39] Plata C, Cruz C, Cervantes LG, *et al.* The gut microbiota and its relationship with chronic kidney disease[J]. *Int Urol Nephrol*, 2019, 51(12): 2209-2226.
- [40] Dahiya D, Nigam PS. The gut microbiota influenced by the intake of probiotics and functional foods with prebiotics can sustain wellness and alleviate certain ailments like gut-inflammation and colon-cancer[J]. *Microorganisms*, 2022, 10(3): 665.
- [41] Chen YT, Hsieh PS, Ho HH, *et al.* Antibacterial activity of viable and heat-killed probiotic strains against oral pathogens[J]. *Lett Appl Microbiol*, 2020, 70(4): 310-317.
- [42] Ashaolu TJ. Immune boosting functional foods and their mechanisms: a critical evaluation of probiotics and prebiotics[J]. *Biomed Pharmacother*, 2020, 130: 110625.
- [43] 王艳萍, 王德华, 何江业, 等. 肠道微生态与慢性肾脏疾病研究进展[J]. *中国酿造*, 2022, 41(6): 1-5.
- [44] Yang J, Lim SY, Ko YS, *et al.* Intestinal barrier disruption and dysregulated mucosal immunity contribute to kidney fibrosis in chronic kidney disease[J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2019, 34(3):

- 419-428.
- [45] Hsiao YP, Chen HL, Tsai JN, *et al.* Administration of *Lactobacillus reuteri* combined with *Clostridium butyricum* attenuates cisplatin-induced renal damage by gut microbiota reconstitution, increasing butyric acid production, and suppressing renal inflammation[J]. *Nutrients*, 2021,13(8): 2792.
- [46] Wanchai K, Yasom S, Tunapong W, *et al.* Probiotic *Lactobacillus paracasei* HIII01 protects rats against obese-insulin resistance-induced kidney injury and impaired renal organic anion transporter 3 function[J]. *Clin Sci (Lond)*, 2018,132(14): 1545-1563.
- [47] Ding CG, Han F, Xiang HL, *et al.* Probiotics ameliorate renal ischemia-reperfusion injury by modulating the phenotype of macrophages through the IL-10/GSK-3 β /PTEN signaling pathway [J]. *Pflugers Arch*, 2019, 471(4): 573-581.
- [48] Korkmaz OA, Sumlu E, Koca HB, *et al.* Effects of *Lactobacillus plantarum* and *Lactobacillus helveticus* on renal insulin signaling, inflammatory markers, and glucose transporters in high-fructose-fed rats[J]. *Medicina*, 2019, 55(5): 207.
- [49] Yoshifuji A, Wakino S, Irie J, *et al.* Gut *Lactobacillus* protects against the progression of renal damage by modulating the gut environment in rats[J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2016, 31(3): 401-412.
- [50] Ranganathan N, Friedman EA, Tam P, *et al.* Probiotic dietary supplementation in patients with stage 3 and 4 chronic kidney disease: a 6-month pilot scale trial in Canada[J]. *Curr Med Res Opin*, 2009, 25(8): 1919-1930.
- [51] Natarajan R, Pechenyak B, Vyas U, *et al.* Randomized controlled trial of strain-specific probiotic formulation (Renadyl) in dialysis patients[J]. *Biomed Res Int*, 2014, 2014: 568571.
- [52] Soleimani A, Zarrati Mojarrad M, Bahmani F, *et al.* Probiotic supplementation in diabetic hemodialysis patients has beneficial metabolic effects[J]. *Kidney Int*, 2017, 91(2): 435-442.
- [53] Pawelec G, Goldeck D, Derhovannessian E. Inflammation, ageing and chronic disease[J]. *Curr Opin Immunol*, 2014, 29: 23-28.
- [54] Borges NA, Carmo FL, Stockler-Pinto MB, *et al.* Probiotic supplementation in chronic kidney disease: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial[J]. *J Ren Nutr*, 2018, 28(1): 28-36.
- [55] Liu SX, Liu H, Chen L, *et al.* Effect of probiotics on the intestinal microbiota of hemodialysis patients: a randomized trial[J]. *Eur J Nutr*, 2020, 59(8): 3755-3766.
- [56] Abbasi B, Ghiasvand R, Mirolohi M. Kidney function improvement by soy milk containing *Lactobacillus plantarum* A7 in type 2 diabetic patients with nephropathy: a double-blinded randomized controlled trial[J]. *Iran J Kidney Dis*, 2017, 11(1): 36-43.
- [57] Shariaty Z, Mahmoodi Shan GRM, Farajollahi M, *et al.* The effects of probiotic supplement on hemoglobin in chronic renal failure patients under hemodialysis: a randomized clinical trial[J]. *J Res Med Sci*, 2017, 22: 74.
- [58] Simeoni M, Citraro ML, Cerantonio A, *et al.* An open-label, randomized, placebo-controlled study on the effectiveness of a novel probiotics administration protocol (ProbiotiCKD) in patients with mild renal insufficiency (stage 3a of CKD) [J]. *Eur J Nutr*, 2019, 58(5): 2145-2156.
- [59] Viramontes-Hörner D, Márquez-Sandoval F, Martín-del-Campo F, *et al.* Effect of a symbiotic gel (*Lactobacillus acidophilus* + *Bifidobacterium lactis* + inulin) on presence and severity of gastrointestinal symptoms in hemodialysis patients[J]. *J Ren Nutr*, 2015, 25(3): 284-291.
- [60] Wagner S, Merklings T, Metzger M, *et al.* Probiotic intake and inflammation in patients with chronic kidney disease: an analysis of the CKD-REIN cohort[J]. *Front Nutr*, 2022, 9: 772596.
- [61] Mafi A, Namazi G, Soleimani A, *et al.* Metabolic and genetic response to probiotics supplementation in patients with diabetic nephropathy: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial [J]. *Food Funct*, 2018, 9(9): 4763-4770.
- [62] Borges NA, Stenvinkel P, Bergman P, *et al.* Effects of probiotic supplementation on trimethylamine-N-oxide plasma levels in hemodialysis patients: a pilot study[J]. *Probiotics Antimicrob Proteins*, 2019, 11(2): 648-654.
- [63] Lopes RCSO, de Lima SLS, da Silva BP, *et al.* Evaluation of the health benefits of consumption of extruded tannin *Sorghum* with unfermented probiotic milk in individuals with chronic kidney disease[J]. *Food Res Int*, 2018, 107: 629-638.
- [64] Cremon C, Barbaro MR, Ventura M, *et al.* Pre- and probiotic overview[J]. *Curr Opin Pharmacol*, 2018, 43: 87-92.
- [65] Koppe L, Fouque D. Microbiota and prebiotics modulation of uremic toxin generation[J]. *Panminerva Med*, 2017, 59(2): 173-187.
- [66] Laffin MR, Tayebi Khosroshahi H, Park H, *et al.* Amylose resistant starch (HAM-RS2) supplementation increases the proportion of *Faecalibacterium* bacteria in end-stage renal disease patients: microbial analysis from a randomized placebo-controlled trial[J]. *Hemodial Int*, 2019, 23(3): 343-347.
- [67] Tayebi Khosroshahi H, Vaziri ND, Abedi B, *et al.* Effect of high amylose resistant starch (HAM-RS2) supplementation on biomarkers of inflammation and oxidative stress in hemodialysis patients: a randomized clinical trial[J]. *Hemodial Int*, 2018, 22(4): 492-500.
- [68] Esgalhado M, Kemp JA, Azevedo R, *et al.* Could resistant starch supplementation improve inflammatory and oxidative stress biomarkers and uremic toxins levels in hemodialysis patients? A pilot randomized controlled trial[J]. *Food Funct*, 2018, 9(12): 6508-6516.
- [69] Sokol H, Pigneur B, Watterlot L, *et al.* *Faecalibacterium prausnitzii* is an anti-inflammatory commensal bacterium identified by gut microbiota analysis of Crohn disease patients[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2008, 105(43): 16731-16736.
- [70] Krishnamurthy VM, Wei G, Baird BC, *et al.* High dietary fiber intake is associated with decreased inflammation and all-cause mortality in patients with chronic kidney disease[J]. *Kidney Int*, 2012, 81(3): 300-306.
- [71] Vaziri ND, Liu SM, Lau WL, *et al.* High amylose resistant starch diet ameliorates oxidative stress, inflammation, and progression of chronic kidney disease[J]. *PLoS One*, 2014, 9(12): e114881.
- [72] Furuse SU, Ohse T, Jo-Watanabe A, *et al.* Galacto-oligosaccharides attenuate renal injury with microbiota modification[J]. *Physiol Rep*, 2014, 2(7): e12029.
- [73] Kieffer DA, Piccolo BD, Vaziri ND, *et al.* Resistant starch alters gut microbiome and metabolomic profiles concurrent with amelioration of chronic kidney disease in rats[J]. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2016, 310(9): F857-F871.
- [74] Koh GY, Rowling MJ, Schalinke KL, *et al.* Consumption of dietary resistant starch partially corrected the growth pattern despite hyperglycemia and compromised kidney function in streptozotocin-

- induced diabetic rats[J]. *J Agric Food Chem*, 2016, 64(40): 7540-7545.
- [75] Yang JP, Li Q, Henning SM, *et al*. Effects of prebiotic fiber xylooligosaccharide in adenine-induced nephropathy in mice[J]. *Mol Nutr Food Res*, 2018, 62(15): e1800014.
- [76] Sirich TL, Plummer NS, Gardner CD, *et al*. Effect of increasing dietary fiber on plasma levels of colon-derived solutes in hemodialysis patients[J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2014, 9(9): 1603-1610.
- [77] Poesen R, Evenepoel P, de Loor H, *et al*. The influence of prebiotic arabinoxylan oligosaccharides on microbiota derived uremic retention solutes in patients with chronic kidney disease: a randomized controlled trial[J]. *PLoS One*, 2016, 11(4): e0153893.
- [78] Ramos CI, Armani RG, Canziani MEF, *et al*. Effect of prebiotic (fructooligosaccharide) on uremic toxins of chronic kidney disease patients: a randomized controlled trial[J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2019, 34(11): 1876-1884.
- [79] Lai S, Molfino A, Testorio M, *et al*. Effect of low-protein diet and inulin on microbiota and clinical parameters in patients with chronic kidney disease[J]. *Nutrients*, 2019, 11(12): 3006.
- [80] Iwashita Y, Ohya M, Yashiro M, *et al*. Dietary changes involving *Bifidobacterium longum* and other nutrients delays chronic kidney disease progression[J]. *Am J Nephrol*, 2018, 47(5): 325-332.
- [81] Rossi M, Johnson DW, Morrison M, *et al*. Synbiotics easing renal failure by improving gut microbiology (SYNERGY): a randomized trial[J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2016, 11(2): 223-231.
- [82] Clarke SF, Murphy EF, Nilaweera K, *et al*. The gut microbiota and its relationship to diet and obesity: new insights[J]. *Gut Microbes*, 2012, 3(3): 186-202.
- [83] McFarlane C, Ramos CI, Johnson DW, *et al*. Prebiotic, probiotic, and synbiotic supplementation in chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis[J]. *J Ren Nutr*, 2019, 29(3): 209-220.
- [84] 沈菲, 蒋伟萍, 梅小斌, 等. 微生态制剂干预对社区糖尿病肾病患者肠道菌群的影响研究[J]. *中国全科医学*, 2023, 26(9): 1112-1117.
- [85] Zheng HJ, Guo J, Wang Q, *et al*. Probiotics, prebiotics, and synbiotics for the improvement of metabolic profiles in patients with chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials[J]. *Crit Rev Food Sci Nutr*, 2021, 61(4): 577-598.
- [86] Knopp RH, Paramsothy P. Oxidized LDL and abdominal obesity: a key to understanding the metabolic syndrome[J]. *Am J Clin Nutr*, 2006, 83(1): 1-2.
- [87] Ackland G, Grocott MP, Mythen MG. Understanding gastrointestinal perfusion in critical care: so near, and yet so far[J]. *Crit Care*, 2000, 4(5): 269-281.
- [88] Bakhtiary M, Morvaridzadeh M, Agah S, *et al*. Effect of probiotic, prebiotic, and synbiotic supplementation on cardiometabolic and oxidative stress parameters in patients with chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis[J]. *Clin Ther*, 2021, 43(3): e71-e96.
- [89] Liu J, Zhong JY, Yang HC, *et al*. Biotic supplements in patients with chronic kidney disease: meta-analysis of randomized controlled trials[J]. *J Ren Nutr*, 2022, 32(1): 10-21.
- [90] Llewellyn A, Foey A. Probiotic modulation of innate cell pathogen sensing and signaling events[J]. *Nutrients*, 2017, 9(10): 1156.
- [91] Jeon SG, Kayama H, Ueda Y, *et al*. Probiotic *Bifidobacterium breve* induces IL-10-producing Tr1 cells in the colon[J]. *PLoS Pathog*, 2012, 8(5): e1002714.

(责任编辑: 张小利)



解放军医学杂志®