

综述

肠道菌群失调与慢性肾脏疾病相互作用的研究进展

张娟¹, 焦雅丽¹, 王振国¹, 李学文²

(武警特色医学中心, 1. 肾病学科, 2. 军人全科医学科, 天津, 300162)

摘要: 慢性肾疾病(CKD)主要表现为进行性肾小球、肾小管和间质的损害以及肾功能的进行性降低,同时多伴有高血压、促红细胞生成素合成减少和代谢性酸中毒等并发症。肠道菌群失调可能与CKD具有相关性:一方面,肠道微生物区系能够通过炎症、内分泌及神经通路影响CKD的发生和发展过程;另一方面,CKD也可显著改变肠道微生物区系组成和功能,并导致肠道菌群失调。这种相互作用表明肠道菌群失调可能是CKD潜在的治疗靶点。本研究对肠道菌群失调与CKD的相互作用关系以及恢复肠-肾轴功能的治疗方法进行综述。

关键词: 慢性肾疾病; 肠道菌群; 尿毒症毒素; 氧化三甲胺; 硫酸吲哚酚; 益生菌

中图分类号: R 459; R 572 文献标志码: A 文章编号: 1672-2353(2021)14-098-05 DOI: 10.7619/jcmp.20211608

Research progress on interaction between intestinal flora dysregulation and chronic kidney disease

ZHANG Juan¹, JIAO Yali¹, WANG Zhenguo¹, LI Xuewen²

(1. Department of Nephropathy, 2. Department of Military General Practice, Special Medical Center of Armed Police, Tianjin, 300162)

Abstract: Chronic kidney disease (CKD) is characterized by progressive glomerular, tubular and interstitial damages, and progressive decline of renal function, often accompanying by complications such as hypertension, reduced erythropoietin synthesis and metabolic acidosis. The imbalance of intestinal flora may be related to CKD. On the one hand, intestinal microflora can affect the occurrence and development of CKD through inflammatory, endocrine and neural pathways; on the other hand, CKD can also significantly change the composition and function of intestinal microflora, and lead to intestinal flora imbalance. This interaction suggests that dysregulation of intestinal flora may be a potential therapeutic target for CKD. In this study, we reviewed the interaction between intestinal flora dysregulation and CKD as well as the treatment methods to restore the function of intestinal renal axis.

Key words: chronic kidney disease; intestinal flora; uremic toxin; trimethylamine oxide; indophenol sulfate; probiotics

慢性肾脏病(CKD)主要由糖尿病、高血压和肾小球肾炎引起,可发展为终末期肾病,易导致心血管疾病^[1]。近年来,研究^[2]显示CKD还包括其他危险因素,例如慢性全身性炎症和肠道菌群,其中CKD与肠道菌群的关系被认为是新的研究热点。胃肠道微生物群由大约1万亿个微生物组成,数千个物种编码超过300万个基因(比人类基因组多150倍)。肠道菌群主要包括5个细菌门:厚壁菌门、拟杆菌门、放线菌门、疣微菌门和变形菌门^[3]。肠道菌群与CKD的作用是相互的,

一方面CKD可显著改变肠道微生物区系组成和功能,导致肠道菌群失调;另一方面,肠道微生物区系能够通过炎症、内分泌和神经通路影响CKD的发生和发展过程^[3]。这种双向关系也表明肠道菌群失调可能是CKD的病因及治疗靶点。本研究主要对肠道菌群失调与CKD的相互作用关系以及恢复肠道菌群的治疗方法进行综述。

1 CKD对肠道菌群的影响

CKD以尿毒症毒素积聚为特征,可引起肠壁

水肿或改变肠道蠕动功能,CKD 患者也常会进行饮食控制,或经常服用铁、磷结合剂和抗生素等。这些因素都会导致肠道菌群失调,并可进一步促进 CKD 发展至晚期。

1.1 CKD 尿毒症毒素对菌群失调的影响

CKD 患者的肠道微生物区系会发生明显变化,肠道菌群的多样性及稳定性也发生改变。CKD 患者肾功能下降后,可导致血液中尿毒症毒素蓄积,同时在肠上皮中也会增加,有利于表达尿素酶的细菌过度生长。临床研究^[4]显示,与健康对照组相比,CKD 患者肠道中表达尿素酶的细菌占优势,其中肠道艾克曼菌及乳酸菌属对诊断慢性肾衰竭患者具有一定的价值,且细菌属与吡啶硫酸盐和硫酸对甲酚水平具有高度的相关性。肠道微生物对尿素的水解还会导致大量氨的形成,氨使肠道 pH 值增高,可改变微生物区系的组成,导致肠道菌群失调,同时可通过破坏肠道上皮的紧密连接导致肠炎,促进内毒素血症及全身炎症^[5]。

嘌呤代谢产生的尿酸主要通过肾脏排泄,而随着 CKD 患者肾功能下降,结肠逐渐替代肾脏成为尿酸排泄的主要部位,高浓度的尿酸也会促进含有尿素酶和尿酸酶的细菌生长,并通过同样的途径改变肠道菌群。一项针对 24 例稳定终末期肾病患者的研究^[6]显示,乳杆菌科和普氏菌科中能表达参与保护的丁酸激酶基因数量减少,且大多数微生物区系具有尿素酶、尿酸酶活性(19 个菌科中有 12 个具有脲酶活性、5 个具有尿酸酶活性)。此外,VAZIRI N D 等^[7]研究显示 CKD 的结肠黏膜中紧密连接相关蛋白如 claudin-1、occludin、zonula occludens 1 的表达显著减少。THOO L 等^[8]研究结果显示,CKD 患者肠道内会发生绒毛高度降低、隐窝加深、固有层炎性细胞浸润等组织学改变,肠道的上述病理变化有利于细菌移位和内毒素跨过肠壁进入血液,并最终导致 CKD 的全身性炎症。

1.2 其他 CKD 相关因素对菌群失调的影响

CKD 患者的特点是膳食纤维消耗减少,为减小饮食导致的不良影响,通常以低钠、钾和磷的清淡饮食为主,但这种类型的饮食减少了富含钾的食物摄入,如水果、蔬菜、坚果和高纤维产品等^[9]。难以消化的碳水化合物是肠道糖解微生物区系的必需营养物质,也是与免疫调节、糖脂代谢、肠道完整性、食欲相关的短链脂肪酸的前体,而这些底物的减少可导致这类细菌产生的短链脂肪酸

减少,增加氨基氮负荷,而氨基氮可被肠道微生物转化为尿毒症毒素。CKD 还会抑制回肠运动的收缩反应及远端结肠运动的松弛反应进而改变胃肠动力,并导致肠道菌群失调而引起便秘^[10]。

此外,CKD 患者通常需服用多种药物,包括含铁化合物、磷酸盐结合剂和抗生素,抗生素的使用会使维持肠道稳态所需的关键菌群或生物多样性丧失并改变其代谢能力,从而影响肠道微生物群;同时,磷酸盐结合剂和含铁化合物会导致胃肠道腔内环境的改变,影响常驻菌群,导致菌群失调^[11]。因此,CKD 患者长期服用大量药物可以广泛影响肠道微生物区系的组成和丰富性。

2 肠道菌群对 CKD 的影响

CKD 诱导的肠道菌群失调也可通过多种途径促进 CKD 进展以及 CKD 相关不良事件的发生,如肠道屏障的破坏、神经内分泌与免疫系统的改变等。

2.1 肠道菌群生物毒素对 CKD 的肾功能影响

尿毒症毒素根据其来源可分为内源性(新陈代谢)、外源性(饮食)及微生物性,其中硫酸吡啶酚、硫酸对甲酚和氧化三甲胺是微生物来源的尿毒症毒素,参与心血管疾病并发症、死亡及 CKD 的发生、发展。

硫酸吡啶酚是一种蛋白质结合的尿毒症毒素,是微生物来源的代谢物之一,由膳食中的色氨酸通过细菌发酵合成,并通过尿液排出。硫酸吡啶酚是芳香烃受体激活的主要靶点,可导致炎症级联反应的激活,激活 B 细胞的核因子 κ 轻链增强子,增加白细胞介素黏附分子的表达,肠道中硫酸吡啶酚通过减少紧密连接成分来增加通透性^[12]。硫酸吡啶酚还参与自由基的产生,研究^[13]显示硫酸吡啶酚与动脉粥样硬化性疾病的发生有关,可增高心血管疾病的发生风险,且其浓度随肾功能降低而升高。CKD 患者心脏对硫酸吡啶酚的摄取还通过有机阴离子转运蛋白介导,增加活性氧簇(ROS)生成,降低还原型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸(NADPH)活性。ROS 的升高导致丝裂原活化蛋白激酶(MAPK) p38 和 p42/p44 的激活,从而导致促炎和促纤维化细胞因子的释放,如转化生长因子 β 和 α -平滑肌肌动蛋白,从而导致肾小管间质纤维化^[14]。

足细胞是肾小球滤过屏障的重要组成部分,但足细胞不能自我复制,再生能力有限。因此,足

细胞的任何损伤和缺陷都会导致大量蛋白尿和肾病综合征的发展。在正常情况下,硫酸吡啶酚(芳烃受体)水平可以调节足细胞功能,但在肠道菌群失调的情况下,芳烃受体会因大量暴露于硫酸吡啶酚而被激活,从而导致足细胞和肾小球的进行性损伤,括细胞形态改变、促炎细胞因子和趋化因子的表达增加,以及足细胞分化和细胞骨架蛋白水平的降低^[15]。研究^[16]表明,肾足细胞暴露于硫酸吡啶酚后出现促炎表型,肌动蛋白细胞骨架紊乱,足细胞特异性基因表达降低,细胞活力降低。

硫酸对甲酚是肠道厌氧菌分解酪氨酸和苯丙氨酸的发酵产物。对甲酚被吸收后,会在肝脏中与其他物质结合,并加入硫酸盐基团。在 CKD 大鼠模型中,对硫酸对甲酚增加活性氧的产生,激活烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸氧化酶和增加 caspase-3 活性,进而促进凋亡^[17]。在一项对切除半肾的小鼠的实验研究^[18]中,硫酸对甲酚可激活肾内肾素-血管紧张素-醛固酮系统(RAAS),并诱导间质纤维化和肾小球硬化。

氧化三甲胺由食物中的胆碱、磷脂酰胆碱和 L-肉碱合成。临床研究^[19]显示,中国 CKD 患者血浆中氧化三甲胺的浓度(30.33 mol/L)显著高于健康对照组(2.08 mol/L)($P < 0.05$)。研究^[20]显示,CKD 患者血清氧化三甲胺浓度与肾小球滤过率呈负相关,且氧化三甲胺水平的升高与动物模型中肾小管间质纤维化的程度以及 CKD 患者的总生存期较差具有相关性。另外,氧化三甲胺还可增加 SMAD3(纤维化的重要调节因子)的磷酸化,从而增强动脉粥样硬化和促进血栓形成,导致冠状动脉疾病的发病率增加。因此,氧化三甲胺被认为是检测 CKD 患者早期心血管风险的潜在替代标志物,增加微生物来源的代谢物是导致 CKD 发展和进展的明确危险因素,而减少微生物来源的尿毒症毒素或可有效治疗 CKD 患者。

2.2 菌群失调对 CKD 的免疫影响

肠道微生物区系可提供大量具有免疫刺激性的细菌产物,导致宿主免疫功能障碍,影响患者免疫球蛋白的表达^[21]。CKD 患者肠道通透性增加可促进微生物区的代谢产物进入肝门脉系统或体循环。脂多糖来源于革兰氏阴性细菌的细胞壁成分,而脂多糖可通过一系列炎症反应诱导全身炎症。脂质 A 是脂多糖的成分之一,是与免疫细胞(单核/巨噬细胞)表面受体复合物结合的微生物

特异性分子信号,包括 Toll 样受体-4(TLR4)和髓样分化因子-2(MyD2)。TLR4-MyD2-脂多糖复合物的形成激活了控制炎症基因表达的信号通路,导致 IL-1 β 、IL-6 和肿瘤坏死因子 α 等促炎细胞因子的过度产生^[22]。TLR4 在血管内皮细胞、血管平滑肌细胞和外膜成纤维细胞中也有高表达,激活的 TLR4 通过核因子- κ B 和丝裂原激活蛋白激酶介导的细胞内炎症途径促进单核细胞的募集、巨噬细胞向泡沫细胞的转化以及黏附分子、ROS 升高和促凝血活性,最终促进动脉粥样硬化形成。研究^[22]显示,肠道来源的循环内毒素水平在 CKD 各个发展阶段均升高,其中透析患者最高,提示全身炎症也是 CKD 死亡率的独立预测因子,且内毒素血症与全身炎症、营养不良标志物、心脏损伤和存活率降低有关。

2.3 菌群失调对 CKD 的神经内分泌影响

肠道是人体第 2 大受神经支配的器官,肠道微生物群可通过产生多种激素与神经递质及神经系统进行信号传递。中枢和外周神经系统则通过调节交感神经系统、RAAS 和垂体激素的释放来进一步调节循环系统。

研究^[6]表明肠道微生物群可激活下丘脑-垂体-肾上腺轴,增加血清素等神经递质的分泌,其中双歧杆菌科、乳酸菌科、普氏菌科可以合成 γ -氨基丁酸、乙酰胆碱等神经递质,促进肠促胰岛素、胰高血糖素样肽、胃肠道激素肽的产生。 γ -氨基丁酸具有利钠、抑制肾交感神经活动的作用,而乙酰胆碱、胰高血糖素样肽则可促进肾血管扩张和降低血管紧张素 II 增加肾小球滤过率^[23]。

因此,CKD 患者中双歧杆菌科和乳酸杆菌科等细菌种类减少可导致肠道菌群失衡,导致 RAAS 激活,交感神经兴奋,最终导致 CKD 进展。此外,胰高血糖素样肽、胃肠道激素肽的变化可通过减少能量消耗、脂肪分解、胰岛素分泌等影响能量稳态,导致肥胖、高胆固醇血症、胰岛素抵抗、糖尿病等,这些都是 CKD 发展的重要危险因素。

3 针对肠道菌群的靶向治疗

3.1 高纤维及低蛋白饮食

膳食纤维是肠道细菌微生物生长的关键底物,纤维的一个重要作用是对肠上皮细胞的营养作用。而膳食纤维对 CKD 进展、降低微生物多样性和增加类杆菌与菌丝比率均具有有益影响,且可显著降低氧化应激和炎症反应,并恢复肠上皮

紧密连接。研究^[24]显示,总纤维摄入量每增加 10 g/d,无肾病和有肾脏疾病的人血清 C 反应蛋白水平升高的概率分别降低 11% 和 38%,膳食纤维在降低 CKD 人群炎症方面的作用更强,这可能是高膳食纤维与低死亡率之间关联的潜在机制。目前 CKD 人群的平均膳食纤维摄入量约为 15.4 g/d,远远低于推荐的摄入量(25~35 g/d)^[25],且尽管高纤维饮食具有上述潜在的肾脏保护作用,但高纤维饮食因钾和磷的含量低而对晚期 CKD 患者的营养疗法存在局限性。

BLACK A P 等^[26]则探讨了低蛋白饮食对 CKD 患者尿毒症毒素及肠道菌群的影响,结果显示,与干预前比较,坚持 6 个月低蛋白饮食[0.7 g/(kg·d)]的患者肾功能明显改善,总胆固醇和低密度脂蛋白胆固醇均显著下降(183.9:155.7 mg/dL, 99.4:76.4 mg/dL, $P=0.01$),且患者血清硫酸对甲酚水平也显著降低(19.3:15.5 mg/L, $P<0.01$),而未坚持低蛋白饮食的患者血清硫酸对甲酚水平显著升高(13.9:24.3 mg/L, $P=0.004$)。此外,2 组患者肠道菌群的变化与蛋白质摄入量呈正相关($r=0.44$, $P=0.04$),表明低蛋白饮食是减少非透析的 CKD 患者肠道微生物区系改变及尿毒症毒素产生的有效方法。LAI S 等^[27]进一步评估了低蛋白饮食[0.6 g/(kg·d)]加或不加益生元菊粉(19 g/d)对 CKD 患者微生物群和临床参数的影响,结果显示低蛋白饮食伴口服菊粉摄入时,双歧杆菌属显著增加,且患者血清尿酸和 C 反应蛋白显著降低,身体功能和一般健康认知也显著改善,但血清碳酸氢盐显著增加。此外,血浆中肿瘤坏死因子 α 和血浆烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸氧化酶(NADPH-2)水平也显著下降,但 2 组血浆中 IL-1 β 和 IL-6 水平差异无统计学意义($P>0.05$),表明低蛋白饮食联合菊粉可进一步改善 CKD 患者的临床检测指标。

3.2 益生菌、益生元及合生元

益生元是一种不可消化的食品成分,可以刺激结肠中特定或有限数量的细菌生长。菊粉、低聚果糖、低聚半乳糖、低聚大豆糖、低聚木糖都是常用的益生元,可促进双歧杆菌和乳杆菌种类的生长,同时抑制其他种类的细菌,如类杆菌、梭状芽孢杆菌和肠杆菌。口服富含低聚果糖的菊糖可显著降低血清硫酸对甲酚浓度。在腺嘌呤诱导的 10 周龄 CKD 雄性大鼠中,益生元乳果糖还通过改变肠道微生物群、抑制尿毒症毒素的产生来改

善肾功能,此外乳果糖还可降低血清肌酐和尿素氮水平,并通过抑制肾小管间质纤维化抑制 CKD 进展^[28]。

益生菌是一种给予适量时对宿主健康有益的活微生物,通常由双歧杆菌、乳酸菌和链球菌等活菌组成。一项针对 CKD 3 期和 4 期患者的初步临床试验^[29]显示,使用由嗜酸乳杆菌、嗜热链球菌和长双歧杆菌组成的 Renadyl 制剂治疗 6 个月后,尿素氮显著下降,生活质量改善。益生菌可产生细菌素,抑制病原菌的增殖,增加废物分子的降解,通过阻断受体减少炎症反应,并参与免疫反应,从而改善肠道屏障功能及肠道菌群失衡,最终肾功能得到有效的改善^[30]。

3.3 粪便微生物区系移植

粪便微生物区系移植也被称为粪移植,是改变肠道微生物区系的另一种方法。XU K Y 等^[19]将 CKD 患者和健康对照组的粪便样本转移到接受抗生素治疗的 C57BL/6 小鼠身上,发现接受 CKD 患者肠道菌群的小鼠的血浆氧化三甲胺水平和肠道微生物区系组成显著高于对照组,表明 CKD 患者血浆氧化三甲胺水平升高是由于肾功能受损和肠道微生物区系失调所致。然而,除使用粪便微生物区系移植治疗艰难梭菌感染(CKD 血液透析患者的常见并发症)外,关于粪便微生物区系移植治疗 CKD 的相关临床数据很少,还需要进一步的研究。

3.4 吸附法

克里美净(AST-120)是一种口服活性炭吸附剂,被用于吸附肠道微生物群产生的尿毒症毒素前体(如硫酸吡啶酚),进而治疗 CKD。动物研究^[31]表明,除了改变微生物区系的组成,AST-120 还可以降低血清硫酸吡啶酚水平,减少内皮细胞产生 ROS,并抑制氧化应激反应和炎症。临床研究^[32]还表明,AST-120 可显著减轻 CKD 患者的尿毒症症状,并降低蛋白尿和缩短透析时间,还可显著降低血清硫酸对甲酚,但对肾功能和全因死亡率无明显改善。

Sevelamer 是一种聚磷酸盐结合剂,可结合尿毒症毒素,临床耐受性很好。临床研究^[33]显示,CKD 患者服用 Sevelamer 3 个月后的尿蛋白水平与对照组(不服用 Sevelamer)无显著差异,且可显著减少尿磷排泄而不影响血清磷水平,但服用 Sevelamer 可显著降低 C 反应蛋白、糖化血红蛋白、低密度脂蛋白水平,并增加高密度脂蛋白水

平,表明 Sevelamer 可改善炎症和血脂异常,可能对 CKD 患者具有一定的治疗疗效。进一步研究^[34]显示,Sevelamer 联合 Tenapanor(钠/氢交换异构体 3 抑制剂)可进一步显著减少肠道毒素的吸收,从而提高 Sevelamer 对 CKD 的治疗效果。

4 总 结

CKD 主要表现为进行性肾小球、肾小管和间质的损害,以及肾功能的进行性降低,同时常伴有高血压、促红细胞生成素合成减少和代谢性酸中毒等并发症。但 CKD 没有明显的临床症状,较难诊断,因此 CKD 被认为是一种诊断较晚的隐匿性疾病,通常预后较差。CKD 以肾功能逐渐丧失和肾结构不可逆改变为特征,可导致心血管并发症及死亡。肠道微生物区系一直被认为是人体健康状况的重要参与者,因为其可通过消化吸收过程来增加能量来源,并为宿主提供矿物质、蛋白质等营养物质。

CKD 可引起肠道菌群的变化,而肠道菌群失调又可导致 CKD 进展及并发症的发生,从而导致恶性循环。因此,恢复肾-肠轴失衡的临床干预措施可能是 CKD 患者的有效治疗选择,例如高纤维与低蛋白饮食、益生菌、吸附剂等,但这些新方法在改善 CKD 患者疾病结局和存活率方面的安全性和有效性仍需通过进一步的研究来证实。

参 考 文 献

[1] SCHRAUBEN S J, SHOU H, ZHANG X, *et al.* Association of multiple plasma biomarker concentrations with progression of prevalent diabetic kidney disease: findings from the chronic renal insufficiency cohort (CRIC) study[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2021, 32(1): 115 - 126.

[2] 吴晨悦, 张树明. 根据“肠-肾轴”理论治疗慢性肾脏病的研究进展[J]. *中国微生态学杂志*, 2020, 32(3): 364 - 368.

[3] 朱美冬, 宋福晨, 袁佳沁, 等. 肠道菌群与糖尿病慢性并发症的关系[J]. *实用临床医药杂志*, 2020, 24(24): 125 - 127, 132.

[4] 王美红, 张雅琼, 李荣山, 等. 慢性肾衰竭患者肠道菌群变化及其与肾功能的相关性[J]. *中华肾脏病杂志*, 2019, 35(5): 359 - 366.

[5] KANBAY M, ONAL E M, AFSAR B, *et al.* The crosstalk of gut microbiota and chronic kidney disease: role of inflammation, proteinuria, hypertension, and diabetes mellitus[J]. *Int Urol Nephrol*, 2018, 50(8): 1453 - 1466.

[6] JAZANI N H, SAVOJ J, LUSTGARTEN M, *et al.* Impact of gut dysbiosis on neurohormonal pathways in chronic kidney disease[J]. *Diseases*, 2019, 7(1): E21.

[7] VAZIRI N D, WONG J, PAHL M, *et al.* Chronic kidney disease alters intestinal microbial flora[J]. *Kidney Int*, 2013, 83(2): 308 - 315.

[8] THOO L, NOTI M, KREBS P. Keep calm: the intestinal barrier at the interface of peace and war[J]. *Cell Death Dis*, 2019, 10(11): 849.

[9] STEINBERG D, BENNETT G G, SVETKEY L. The DASH diet, 20 years later[J]. *JAMA*, 2017, 317(15): 1529 - 1530.

[10] NISHIYAMA K, AONO K, FUJIMOTO Y, *et al.* Chronic kidney disease after 5/6 nephrectomy disturbs the intestinal microbiota and alters intestinal motility[J]. *J Cell Physiol*, 2019, 234(5): 6667 - 6678.

[11] LAVILLE S M, GRAS-CHAMPEL V, MORAGNY J, *et al.* Adverse drug reactions in patients with CKD[J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2020, 15(8): 1090 - 1102.

[12] 卢棉, 杨发奋. 硫酸吡啶酚及硫酸对甲酚在慢性肾功能衰竭中的作用研究进展[J]. *右江医学*, 2020, 48(11): 863 - 867.

[13] KIM H Y, YOO T H, HWANG Y, *et al.* Indoxyl sulfate (IS)-mediated immune dysfunction provokes endothelial damage in patients with end-stage renal disease (ESRD)[J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 3057.

[14] SUMMERS S C, QUIMBY J M, ISAIAH A, *et al.* The fecal microbiome and serum concentrations of indoxyl sulfate and p-cresol sulfate in cats with chronic kidney disease[J]. *J Vet Intern Med*, 2019, 33(2): 662 - 669.

[15] ICHII O, OTSUKA-KANAZAWA S, NAKAMURA T, *et al.* Podocyte injury caused by indoxyl sulfate, a uremic toxin and aryl-hydrocarbon receptor ligand[J]. *PLoS One*, 2014, 9(9): e108448.

[16] ZHOU D, FU H Y, HAN Y, *et al.* Sonic hedgehog connects podocyte injury to mesangial activation and glomerulosclerosis[J]. *JCI Insight*, 2019, 4(22): 130515.

[17] REISS A B, MIYAWAKI N, MOON J, *et al.* CKD, arterial calcification, atherosclerosis and bone health: Inter-relationships and controversies[J]. *Atherosclerosis*, 2018, 278: 49 - 59.

[18] CHANG J F, HSIEH C Y, LU K C, *et al.* Therapeutic targeting of aristolochic acid induced uremic toxin retention, SMAD 2/3 and JNK/ERK pathways in tubulointerstitial fibrosis: nephroprotective role of Propolis in chronic kidney disease[J]. *Toxins (Basel)*, 2020, 12(6): E364.

[19] XU K Y, XIA G H, LU J Q, *et al.* Impaired renal function and dysbiosis of gut microbiota contribute to increased trimethylamine-N-oxide in chronic kidney disease patients[J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 1445.

[20] SWARNA S S, AZIZ K, ZUBAIR T, *et al.* Pruritus associated with chronic kidney disease: a comprehensive literature review[J]. *Cureus*, 2019, 11(7): e5256.

[21] 李玉玺, 孔玉科, 孙辉, 等. 肾病患者的血清 IgA 质量浓度与肠道菌群相关性研究[J]. *兰州大学学报: 医学版*, 2021, 47(1): 1 - 7.

- lower urinary tract symptoms in women undergoing prolapse surgery[J]. *Climacteric*, 2020, 23(2): 201–205.
- [25] MILANDRI R, MALTAGLIATI M, BOCCHIALINI T, *et al.* Effectiveness of D-mannose, Hibiscus sabdariffa and Lactobacillus plantarum therapy in prevention of infectious events following urodynamic study[J]. *Urologia*, 2019, 86(3): 122–125.
- [26] GENOVESE C, DAVINELLI S, MANGANO K, *et al.* Effects of a new combination of plant extracts plus d-mannose for the management of uncomplicated recurrent urinary tract infections[J]. *J Chemother*, 2018, 30(2): 107–114.
- [27] 冯峰. 针对 UPEC-FimH 抗尿路感染的抗生素研究[D]. 兰州: 兰州大学, 2020.
- [28] SHARMA V, SMOLIN J, NAYAK J, *et al.* Mannose alters gut microbiome, prevents diet-induced obesity, and improves host metabolism[J]. *Cell Rep*, 2018, 24(12): 3087–3098.
- [29] ZHAO L, ZHANG Q, MA W N, *et al.* A combination of quercetin and resveratrol reduces obesity in high-fat diet-fed rats by modulation of gut microbiota[J]. *Food Funct*, 2017, 8(12): 4644–4656.
- [30] HOU Y P, HE Q Q, OUYANG H M, *et al.* Human gut microbiota associated with obesity in Chinese children and adolescents[J]. *Biomed Res Int*, 2017, 2017: 7585989.
- [31] LEY R E, TURNBAUGH P J, KLEIN S, *et al.* Microbial ecology: human gut microbes associated with obesity[J]. *Nature*, 2006, 444(7122): 1022–1023.
- [32] YAN S K, SHI R J, LI L, *et al.* Mannan oligosaccharide suppresses lipid accumulation and appetite in western-diet-induced obese mice via reshaping gut microbiome and enhancing short-chain fatty acids production[J]. *Mol Nutr Food Res*, 2019, 63(23): e1900521.
- [33] WANG H S, ZHANG X J, WANG S S, *et al.* Mannan-oligosaccharide modulates the obesity and gut microbiota in high-fat diet-fed mice[J]. *Food Funct*, 2018, 9(7): 3916–3929.
- [34] 张梦军, 韩清娟, 陈晓晓, 等. NOD 小鼠人源化后 CD4⁺ Tregs 和 CD8⁺ Tregs 频率和功能变化及意义[J]. *免疫学杂志*, 2018, 34(1): 19–26.
- [35] ZHANG D F, CHIA C, JIAO X, *et al.* D-mannose induces regulatory T cells and suppresses immunopathology[J]. *Nat Med*, 2017, 23(9): 1036–1045.
- [36] CHEN W, JIN W, HARDEGEN N, *et al.* Conversion of peripheral CD4⁺ CD25⁻ naive T cells to CD4⁺ CD25⁺ regulatory T cells by TGF-beta induction of transcription factor Foxp3[J]. *J Exp Med*, 2003, 198(12): 1875–1886.
- [37] 陈海红. 葡甘聚糖的抗糖尿病作用及其潜在机制探究[D]. 南昌: 南昌大学, 2020.
- [38] 马妹月. 甘露糖调节内质网应激减轻 I 型糖尿病早期胰岛炎症研究[D]. 重庆: 中国人民解放军陆军军医大学, 2019.
- [39] 史湘铃, 夏惠, 许登峰, 等. 枸杞多糖主要组分甘露糖及其潜在靶标代谢物肌醇对小鼠胰岛 β-TC6 细胞的影响[J]. *卫生研究*, 2020, 49(3): 458–462.
- [40] ZHENG J L, LI H, ZHANG X J, *et al.* Prebiotic mannan-oligosaccharides augment the hypoglycemic effects of metformin in correlation with modulating gut microbiota[J]. *J Agric Food Chem*, 2018, 66(23): 5821–5831.

(本文编辑: 周冬梅)

(上接第 102 面)

- [22] KASEDA R, TSUCHIDA Y, YANG H C, *et al.* Chronic kidney disease alters lipid trafficking and inflammatory responses in macrophages: effects of liver X receptor agonism[J]. *BMC Nephrol*, 2018, 19(1): 17.
- [23] YANG T, RICHARDS E M, PEPINE C J, *et al.* The gut microbiota and the brain-gut-kidney axis in hypertension and chronic kidney disease[J]. *Nat Rev Nephrol*, 2018, 14(7): 442–456.
- [24] 谢小慧, 代思源, 戴艳玲, 等. 基于肠-肾轴理论浅析膳食纤维对慢性肾病的影响[J]. *中南大学学报: 医学版*, 2020, 45(2): 193–197.
- [25] 常立阳, 王超, 田荣荣, 等. 住院慢性肾脏病患者膳食纤维摄入量调查及相关因素分析[J]. *中国慢性病预防与控制*, 2019, 27(12): 948–952.
- [26] BLACK A P, ANJOS J S, CARDOZO L, *et al.* Does low-protein diet influence the uremic toxin serum levels from the gut microbiota in nondialysis chronic kidney disease patients[J]. *J Ren Nutr*, 2018, 28(3): 208–214.
- [27] 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): E3006.
- [28] SUEYOSHI M, FUKUNAGA M, MEI M, *et al.* Effects of lactulose on renal function and gut microbiota in adenine-induced chronic kidney disease rats[J]. *Clin Exp Nephrol*, 2019, 23(7): 908–919.
- [29] WANG X F, YANG S T, LI S H, *et al.* Aberrant gut microbiota alters host metabolome and impacts renal failure in humans and rodents[J]. *Gut*, 2020, 69(12): 2131–2142.
- [30] 胡文兴, 刘敏. 益生菌对维持性血液透析慢性肾脏病患者肠道菌群失调的影响[J]. *中国微生态学杂志*, 2020, 32(11): 1323–1326.
- [31] 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.
- [32] TAKKAVATAKARN K, WUTTIPUTINUN T, PHANAJIT J, *et al.* Protein-bound uremic toxin lowering strategies in chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis[J]. *J Nephrol*, 2021, 23(1): 237.
- [33] RUGGIERO B, TRILLINI M, TARTAGLIONE L, *et al.* Effects of Sevelamer Carbonate in Patients With CKD and Proteinuria: The ANSWER Randomized Trial[J]. *Am J Kidney Dis*, 2019, 74(3): 338–350.
- [34] KING A J, KOHLER J, FUNG C, *et al.* Combination treatment with tenapanor and sevelamer synergistically reduces urinary phosphorus excretion in rats[J]. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2021, 320(1): 133–144.

(本文编辑: 梁琥)