



基于“肠肾轴”理论探讨 CKD 相关菌群变化 及其在一体化管理当中的意义

牟曾熠¹, 李志明², 相学梅¹, 李宜航¹

(1. 辽宁中医药大学, 辽宁 沈阳 110847; 2. 辽宁中医药大学附属医院, 辽宁 沈阳 110033)

摘要:随着肠肾轴的理论提出,越来越多的研究发现来自 CKD 进展与肠道菌群改变之间的相互联系,这种相互联系深远地影响着 CKD 相关并发症的发生发展,是 CKD 一体化管理中的关键一环;文章着重从 CKD 相关菌群改变对 CKD 并发症及其在一体化管理中的意义来阐述,从肠肾轴角度出发,为探寻 CKD 相关治疗新方法的研究和试验奠定理论基础。

关键词:肠肾轴;慢性肾脏病;肠道菌群;CKD 一体化管理

中图分类号:R277.5

文献标志码:A

文章编号:1671-7813(2024)04-0097-05

Exploring Changes in CKD - Related Flora and Their Significance in Integrated Management Based on "Gut - Renal Axis"

MOU Zengyi¹, LI Zhiming², XIANG Xuemei¹, LI Yihang¹

(1. Liaoning University of Traditional Chinese Medicine, Shenyang 110847, Liaoning, China;

2. The Hospital of Liaoning University of Traditional Chinese Medicine, Shenyang 110033, Liaoning, China)

Abstract: With the proposal of the gut - renal axis, more and more studies have found the correlation between the progression of chronic kidney disease (CKD) and the changes of intestinal flora, which has a profound impact on the occurrence and development of CKD - related complications and is a key link in the integrated management of CKD. This paper focuses on the CKD -

基金项目:辽宁省教育厅基金项目(L202060)

作者简介:牟曾熠(1994 -),男,四川自贡人,硕士在读,研究方向:中西医结合肾内。

通讯作者:李志明(1971 -),女,辽宁沈阳人,硕士研究生导师,博士,研究方向:中西医结合治疗原发性肾小球疾病等。E-mail:zglmzg@163.com。

中,脾为生痰之源,所以脾胃受损,化生痰湿之邪,从而出现齿痕舌。

本研究对沈阳地区 2 型糖尿病患者客观化的舌象分析及其饮食习惯调查结果表明,喜荤食者舌苔多腻,舌形多齿痕舌,因此证明舌象与饮食有着重要的相关性。根据其舌象调整其饮食结构,对后期血糖控制及治疗方案都有着重要指导价值。

参考文献

- [1] 王静,常佩芬,关静,等. 中医舌诊客观化研究[J]. 中国中医基础医学杂志,2022,28(9):1531-1534.
- [2] 中华医学会糖尿病学分会. 中国 2 型糖尿病防治指南(2020 年版)[J]. 中华糖尿病杂志,2021,13(4):315-409.
- [3] 美国糖尿病学会. 糖尿病的诊疗标准[J]. 国外医学:内分泌分册,2005,25(6):436-437.
- [4] 刘剑峰. MMC 模式对老年 2 型糖尿病患者用药依从性及血糖水平的影响[J]. 临床研究,2022,30(12):171-174.
- [5] 徐贵华,袁利,王忆勤,等. 慢性肾衰竭患者不同肾功能分期舌象客观化研究[J]. 中国中西医结合肾病杂志,2006(9):530-531.
- [6] 谢晟洁,李福凤. 2 型糖尿病患者舌、面诊图像参数变化研究[J]. 中国中医药科技,2019,26(6):819-821.

- [7] 徐洁萧,陈蕾. 标准化代谢性疾病管理应用于 2 型糖尿病患者的效果研究[J]. 中国卫生质量管理,2023,30(1):32-35.
- [8] 李贝贝,常诚. 舌诊在中风病中的应用研究概述[J]. 中医药通报,2021,20(5):68-72.
- [9] 张清梅,陈泽奇,陈大舜. 2 型糖尿病 5 类常见中医证候舌象脉象调查分析[J]. 中国医学工程,2005,13(5):513-515.
- [10] 曾凤,赵莺. 中医舌诊与糖尿病的相关性研究概述[J]. 甘肃中医,2008,21(3):52-54.
- [11] 张学杰. 辨舌象与饮食调护[J]. 齐鲁护理杂志,1999,5(3):59-60.
- [12] 张林子,周武,张洪来. 自动舌诊技术的研究进展[J]. 中国中医基础医学杂志,2023,29(5):871-876.
- [13] 祁建松,吴学会. 基于舌诊数字化的中医体检系统的研究[J]. 天津中医药大学学报,2018,37(3):202-205.
- [14] 王露,高键,王忆勤,等. 数字化舌诊对 2 型糖尿病患者血糖水平、营养状况及膳食结构的评估作用[J]. 上海中医药杂志,2011,45(6):25-27.
- [15] 周海哲,李军. 李军教授从痰论治齿痕舌经验介绍[J]. 新中医,2013,45(9):183-184.



related flora changes on the complications of CKD and its significance in the integrated management from the perspective of the gut – renal axis, in order to explore the new treatment of CKD – related research and experiment to lay a theoretical foundation.

Keywords: gut – renal axis; chronic kidney disease; intestinal flora; CKD integrated management

慢性肾脏病(Chronic Kidney Disease, CKD)被定义为进行性和不可逆的肾功能丧失,表现为肾损害表现(包括肾脏形态学或提示肾损害的指标)持续3个月以上,伴有或不伴有肾小球滤过率(estimated Glomerular Filtration Rate, eGFR) $< 60 \text{ mL/min/1.73 m}^2$ 。CKD患病率在过去十年中急剧增长,最新数据显示我国CKD患病率为10.8%^[1]。CKD的进展往往是不可逆的,治疗方案有限,特别是在进入终末期肾病(End – stage Renal Disease, ESRD)阶段,只能进行肾脏替代治疗以维持生命。因此,寻找CKD相关的新治疗方法变得迫在眉睫。

随着CKD的进展,肠道微生物群组合和环境逐渐从共生状态转变为失衡状态,例如结肠中尿素、尿酸和草酸盐等物质的含量增加,从而改变肠道的生化环境^[2-3]。同时,在CKD的综合治疗中,诸如限制水果、蔬菜等高纤维饮食以预防高钾血症和草酸盐摄入过多,以及使用磷酸盐结合剂控制高磷血症等干预措施都会改变肠道环境并影响微生物菌群的结构。与此同时,菌群失衡导致肠道内宽链脂多糖的减少,以及对宿主有益的代谢产物(例如短链脂肪酸)的生成减少,蛋白质发酵增加,加速了CKD的进展,从而形成恶性循环^[4]。因此,研究以肠肾轴理论为基础,以微生物菌群为着眼点,将为探索CKD相关的新治疗方法提供理论支持。

1 肠 – 肾轴理论中医内涵

CKD在中医中可以归属于“水肿”“腰痛”“癃闭”“关格”等范畴。该疾病的病机主要涉及脾肾,同时还累及五脏。临床上常见的情况是本虚标实,其中本虚主要以脾肾虚衰为主,标实则与湿、浊、瘀、毒等因素有关,治以补肾健脾,活血通络,解毒化浊为主。肠肾分司先天和后天的功能相互依存;同时,大肠小肠负责接受和转化食物,肠道的消化吸收功能与“脾主运化”的功能密切相关,也有赖于“肾主气化”的功能才能维持水液的平衡,并使水液在五脏六腑中正常流动。此外,肠道和肾脏都属于下焦,共同负责水液的代谢,“肾主水”“小肠主液,大肠主津”等观点都体现了肠肾之间的紧密联系。

2 肠 – 肾轴理论现代内涵

肠 – 肾轴可分为代谢依赖途径和免疫依赖途径。代谢依赖性途径主要由肠道微生物产生的代谢物介导,这些代谢物具有调节宿主生理功能的能力。如在膳食纤维供应充足的情况下,蛋白质衍生物如 α – 氨基氮等几乎完全融入粪便物质中从而排出体外,而CKD状态下缺乏膳食纤维以及过多的尿素进入肠道会导致蛋白质衍生物的过度积累^[5]。进而被肠道微生物群转化为尿毒症毒素并在局部引起炎症并穿过肠壁在体内积累导致肾小管损伤,诱导氧化应激,内皮损伤并促进肾纤维化^[6]。此外,CKD进展又将导致血浆中高浓度的尿毒症毒素经胃肠道排出增加,由此产生的生态失调和局部肠道免疫反应同肾功能进行性丧失、代谢废物的积累和代谢状态的变化在正反馈环路中被不断放大^[7]。在免疫途径中,肠肾之间的联系主要通过免疫系统的成分介导,肠道微环境不仅可以激活肠道免疫细胞,还调节其在骨髓中的分布^[8]。来源于骨髓的免

疫细胞被肠道内失调的菌群过度激活,通过循环促进肾脏炎症从而构成正反馈环路^[9]。这些发现表明肠道微生物群与肾脏之间存在双向关系,统称为肠 – 肾轴。

3 CKD进展过程中肠道菌群的变化

随着CKD进展,共生菌群数量减少,条件致病菌增加,微生物群组成和肠道环境逐渐从共生状态转变为失调状态,从代谢产物上对其进行划分则细菌组成朝着有利于蛋白水解的方向变化,如肠道菌群相关尿毒症溶质(GDUTs)的增加和有益代谢产物短链脂肪酸(SCFAs)产生的减少^[10-11]。WONG等^[11]的发现在ESRD患者中占优势的19个菌群中,12个具有脲酶,5个有尿酸酶,3个具有吡啶和对甲酚形成酶。除了含吡啶形成酶、对甲酚形成酶、脲酶、尿酸酶等细菌的丰度增加外,与健康个体相比,ESRD患者中产SCFAs的细菌数量也有所减少。如乳杆菌属和普雷沃氏菌属的减少(它们表达编码丁酸形成酶)以及产生丁酸的细菌罗斯拜瑞氏菌属和普拉梭菌的减少^[11-12]。

从种属划分而言,菌群的变化主要集中在厚壁菌门、拟杆菌门、放线菌门、变形菌门及疣微菌门中,见表1所示。其中厚壁菌门、拟杆菌门的变化主要表现在普雷沃氏菌属,乳酸杆菌属,普拉梭菌属,罗氏菌属,毛螺菌属,芽殖菌属,拟普雷沃菌属, *Sporobacter* 属的减少及艰难梭菌,链球菌属, *Faecalicoccus* 属,帕拉普氏菌属的增加^[13-15]。动物实验表明,口服乳酸菌可纠正双侧肾缺血再灌注(I/R)诱导的肠道微生物失调,减轻肾损伤,并延缓CKD进展^[16]。同时罗氏菌属、乳酸菌属、普拉梭菌属、普雷沃氏菌属等均是常见的产丁酸盐菌,丁酸盐可通过激活G蛋白偶联受体GPR43和GPR109A等从而减轻蛋白尿、肾小球肥大、足细胞损伤和间质纤维化^[17]。丁酸钠可显著改善血管紧张素 – II诱导的肾小球硬化、肾纤维化和尿白蛋白水平,并导致肾脏炎症标志物水平降低^[18]。同时,促进产SCFA细菌生长的高纤维饮食和补充醋酸盐可明显减轻高血压模型鼠的肾纤维化^[18]。这些发现表明,SCFAs调节免疫反应并减轻肾脏病理。同时,除了对肾脏的有益作用以外,丁酸盐对结肠炎症也有抑制作用^[19],产SCFAs菌的消耗将促进肾脏损伤及CKD相关慢性炎症状态进展^[12,19]。同时,在CKD患者差异菌属中乳酸菌属、普雷沃氏菌属、梭状芽孢杆菌、毛螺菌属、脱硫弧菌的水平改变与CKD严重程度正相关^[15],其中普雷沃氏菌属、毛螺菌属在区分健康人和CKD人群方面优于使用尿蛋白/肌酐比值,即使在疾病的早期阶段也是如此,是早期识别CKD及其相关菌群失调的潜在标志物^[20-21]。但菌群变化也存在好的方面,如在数量增加的菌属中,无论是体外研究还是体内研究均提示嗜热链球菌可显著改善循环尿毒症毒素如硫酸吡啶酚的积累从而减缓肾脏损伤的进展及局部肠道的微炎症状态^[22]。

放线菌门和变形菌门的主要变化在于双歧杆菌的减少及迟缓埃格特菌、放线菌属、大肠杆菌,志贺氏菌属,脱硫弧菌的增加^[14,23]。双歧杆菌可通过酸化肠道从而抑制需氧细菌如大肠杆菌的生长进而抑制尿毒症毒素前体的产生,并使得肠道菌



群趋于正常化^[24]。临床研究提示在CKD患者日常饮食中补充双歧杆菌可降低血清肌酐、尿素氮和对甲酚硫酸盐水平进而延缓CKD进展^[25]，而迟缓埃格特菌与大肠杆菌则恰恰相反^[26]。同时大肠杆菌还与CKD患者营养状态有关，透析患者握力、中上臂围、中上臂肌围、体质指数等均与条件性病原体（大肠杆菌属）呈负相关^[27]。变形菌门中脱硫弧菌，志贺氏菌属，大肠杆菌的增加还将增加肠道Th17细胞与T调节细胞的比例进而促进炎症反应，增加肠黏膜通透性，并最终促进内毒素移位^[28]。

阿克曼氏菌属是新一代肠道益生菌，其降解黏蛋白的特性使其成为维持肠道黏膜屏障的关键微生物，它编码黏蛋白降解酶，通过增加肠道黏液的厚度来保护肠道屏障。此外，黏蛋白降解导致碳、能量和氮的产生增加从而支持产丁酸盐细菌（其通常不能降解黏蛋白）生长^[15]。动物实验表明，嗜黏蛋白-阿克曼氏菌能够改善小鼠的肠炎和肝损伤^[29-30]。此外，它还可以通过产生SCFAs等从而调节宿主生理功能^[31]并且与炎症因子IL-10的产生显著负相关^[15]。菌群种属关系改变及应用价值见表1所示。

表1 CKD相关菌群种类的变化及其应用价值

菌门	发生变化的菌群	潜在应用价值
厚壁菌门	罗氏菌属、普雷沃氏菌属、芽殖菌属、乳酸杆菌属，毛螺菌属，及Sporobacter属减少。链球菌属、艰难梭菌，Faecalicoccus属增加。	1.纠正双侧肾缺血再灌注（I/R）诱导的肠道微生物失调，减轻肾损伤，并延缓CKD进展。 2.通过激活G蛋白偶联受体GPR43和GPR109A等减轻蛋白尿、肾小球肥大、足细胞损伤和间质纤维化，并抑制结肠炎症状态。 3.其水平改变与CKD严重程度正相关且普雷沃氏菌属、毛螺菌属是早期识别CKD及其相关菌群失调的潜在标志物。
拟杆菌门	拟普雷沃菌属及帕拉普氏菌属改变	4.改善循环尿毒症毒素如硫酸吡啶酚的积累从而减缓肾脏损伤的进展及局部肠道的微炎症状态。
放线菌门	双歧杆菌减少迟缓埃格特菌、放线菌属增加	1.抑制需氧细菌的生长、抑制尿毒症毒素前体的产生，并最终使得肠道菌群趋于正常化。
变形菌门	大肠杆菌，志贺氏菌属，脱硫弧菌增加	2.辅助判断及改善CKD患者营养状态。
疣微菌门	阿克曼氏菌属减少	1.增加肠道黏液的厚度并抑制IL-10的产生进而减轻肠道炎症状态保护肠道屏障。 2.促进产丁酸盐细菌的生长。

4 菌群改变在一体化治疗当中的意义

4.1 肠道菌群变化在肾性高血压中的意义

大量的证据表明，肠道微生物群的变化与血压水平密切相关。正常小鼠移植了高血压小鼠的肠道菌群后会导致高血压的发生^[32-33]。一般而言，高血压患者肠道菌群的多样性降低^[32]，但厚壁菌门与拟杆菌门的比例会增加^[34]。具体而言，普氏菌属、脱硫弧菌属、乳球菌属、韦荣球菌科、卟啉单胞菌属、放线菌属、链球菌属、Turicibacter属、克雷伯氏菌属、粪杆菌属增加，而瘤胃球菌属、罗氏菌属、双歧杆菌属、丁酸弧菌属、假丁酸弧菌属、粪球菌属、Faecalibacterium属、颤螺旋菌属和梭状芽

孢杆菌减少^[33]。同时高血压相关的菌群改变又将促进肠道黏膜通透性增加，如CKD和高血压模型中增加的克雷伯氏菌、脱硫弧菌等可产生硫化氢从而加剧肠黏膜屏障功能障碍^[35]。此外，克雷伯氏菌、普雷沃氏菌、脱硫弧菌等又可通过LPS介导的慢性炎症促进高血压的发生发展^[35]。另一方面，抑制肠道LPS水平和保护肠道屏障功能的双歧杆菌^[32]在高血压和CKD中减少。高血压患者的肠道微生物群还显示出向较低的SCFA和较高的乳酸生成表型^[36]变化的趋势，而SCFA具有抗高血压特性，乳酸则与高血压发生有关，这种特征性微生物群功能的改变同样也发生在CKD患者肠道中。同时，双歧杆菌还可产生强效血管扩张剂NO^[37]从而减缓CKD过程中高血压的发展。此外，肠道菌群失调还通过增加交感神经兴奋性而促进高血压的发生，如产生抗高血压神经递质γ-氨基丁酸（GABA）的双歧杆菌的减少及产生促高血压神经递质去甲肾上腺素（NE）和5-羟色胺的变形杆菌的增加导致CKD人群的血压升高^[38]。因此，肠道菌群失调可通过炎症、代谢、内分泌和神经通路促进高血压的发展。

4.2 肠道菌群变化在慢性肾脏病-矿物质和骨异常（CKD-MBD）中的意义

CKD进展过程中常常出现低钙血症、高磷血症、继发性甲状旁腺功能亢进等矿物质代谢紊乱表现和骨疾病，其大大增加了透析患者死亡风险。临床研究发现ESRD患者肠道中厌氧弧菌属、Bergeriella菌属、梭状芽孢杆菌属、Georgenia菌属、Hydrogenophilus菌属、纤毛菌属、默多克菌属、月形单胞菌、链球菌属与ESRD患者血磷水平呈正相关，Proteiniborus菌属、Robinsoniella菌属与血磷水平负相关^[39]；肠道中的磷酸盐可某些类型的细菌中储存，并用作代谢的能量或磷源而被消耗从而降低血磷浓度；如在饲喂高剂量磷酸盐的猪的回肠末端，梭状芽孢杆菌的数量增加^[40]。因此，进一步研究肠道微生物与CKD-MBD的关系在CKD一体化管理中具有巨大潜力。除了对血磷水平的影响外，肠道菌群还可通过影响SCFAs、降钙素、雌激素等的生理作用或通过免疫反应来影响体内钙的代谢。如通过增加单链脂肪酸的产生进而促进肠道钙的吸收^[41]。此外，肠道菌群的改变还将诱发炎症反应的发生或加重，导致降钙素原异常升高进而抑制钙的吸收，降低血钙浓度，影响血钙平衡。但目前关于菌群与降钙素之间关系的相关研究还不多，两者相互影响的机制有待探索。同时，肠道微生物还参与了雌激素的代谢，如临床研究发现粪便微生物群的多样性和梭状芽孢杆菌的相对丰度与尿液中的雌激素水平呈正相关^[42]。而雌激素可通过影响破骨细胞和成骨细胞的数量和功能进而调节血钙水平^[43]。

4.3 菌群变化在CKD相关脂代谢异常中的意义

根据肠道菌群利用的底物类型，肠道微生物群衍生的代谢物主要有两类。一种来自碳水化合物（包括短链脂肪酸和乙醇），另一种来自蛋白质发酵（包括氨、吡啶、硫化氢和支链脂肪酸）^[44]。肠道微生物则可通过这些代谢产物调节脂代谢紊乱，如在饮食中补充SCFAs可以显著增加脂质氧化和刺激肠源性激素来调节葡萄糖稳态并促进能量消耗^[44]。体内研究表明，直肠注射SCFAs混合物可降低肥胖个体的游离甘油浓度^[45]。其他一些代谢产物如色氨酸代谢物、脂多糖等同样也具有巨大潜力。如色氨酸代谢物犬尿酸（KNA）可刺激脂肪组



织中脂肪代谢和产热相关基因的表达^[46]。脂多糖可调节局部脂肪组织炎症。如大肠杆菌衍生的 LPS 入血往往引起内毒素血症并引发慢性低度炎症^[47]。然而 *R. sphaeroides* 菌属产生的脂多糖却能抵消等剂量大肠杆菌脂多糖带来的低度炎症,同时还能改善胰岛素信号传导,并减轻肥胖小鼠脂肪组织中的血糖异常^[48]。

4.4 菌群变化在 CKD 相关贫血中的意义

肠道微生物群在造血功能的调节中也起着重要作用。与 SPF 小鼠相比,无菌小鼠的造血干细胞和祖细胞明显减少^[49]。同时,口服抗生素消耗肠道细菌则能抑制造血功能甚至出现贫血^[8]。肠道菌群可能通过调节缺氧诱导因子(HIF)信号、铁代谢和炎症状态对肾性贫血产生影响。目前肾性贫血的治疗主要依赖红细胞生成刺激素(ESA)和铁剂等;然而,多达 10% 的接受 ESA 治疗的肾病患者会出现 EPO 低反应性(EH),EPO 低反应性的原因尚不清楚,可能与 CKD 患者的甲状旁腺功能亢进、炎症和造血原料缺少有关^[50]。研究表明,PTH 与 Hb 水平呈负相关^[51],并且 PTH 水平升高与血液透析患者 EH 发生显著相关^[64]。临床试验发现链球菌和 *Rothia* 菌属可能与 iPTH 增加有关,从而促进 EH 的发生。此外,链球菌的相对丰度增加还可以预测 EH;除了链球菌以外,奈瑟菌属、卟啉单胞菌、梭杆菌、普雷沃氏菌属、罗氏菌属、纤毛菌、放线菌属丰度增加都预示着 EH 发生率的上升,其中奈瑟菌丰度与 EH 发生的相关性最显著。而普拉梭菌、柠檬酸杆菌属、双歧杆菌属、埃希氏菌-志贺氏菌属、拟杆菌属则与 EH 的发生负相关。此外,维生素 B₁₂、叶酸和铁都是造血的重要原料。而普氏菌与维生素 B₁₂ 呈负相关,同时普氏菌丰度增加还与微炎症状态有关。其丰度同普拉梭菌属和拟杆菌属与 CRP 呈负相关^[52]。

5 结语

“肠肾轴”理论是由 Meijers 于 2011 年提出的。该理论为 CKD 的科学研究和临床治疗提供了新的思路。CKD 的进展与肠道菌群变化之间存在相互联系,通过代谢和免疫途径等方式来放大作用,形成正反馈回路。随着共生菌群数量的减少和条件致病菌的增加,肠道微生物群组成和环境逐渐从共生状态转变为失调状态,从而对 CKD 相关并发症的发生和发展产生深远影响。了解不同菌属在不同并发症中的意义,有助于制定个性化的 CKD 整体管理策略,并弥补当前治疗方案的不足之处。生物制剂具有低成本、低不良反应和高耐受性等特点,表明它们在作为辅助治疗策略方面具有巨大潜力。然而,关于生物制剂在 CKD 中的疗效,仍需要更多的随机对照试验研究来证实。

参考文献

- [1] YANG C, WANG H, ZHAO X, et al. CKD in China: Evolving Spectrum and Public Health Implications[J]. Am J Kidney Dis, 2020, 76(2): 258–264.
- [2] HATCH M, FREEL RW, VAZIRI ND. Intestinal excretion of oxalate in chronic renal failure [J]. J Am Soc Nephrol, 1994, 5(6): 1339–1343.
- [3] VAZIRI ND, FREEL RW, HATCH M. Effect of chronic experimental renal insufficiency on urate metabolism[J]. J Am Soc Nephrol, 1995, 6(4): 1313–1317.
- [4] VAZIRI ND, ZHAO YY, PAHL MV. Altered intestinal microbial flora and impaired epithelial barrier structure and function in CKD: the nature, mechanisms, consequences and potential treatment[J]. Nephrol

- Dial Transplant, 2016, 31(5): 737–746.
- [5] 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.
- [6] DE ALMEIDA DUARTE JB, DE AGUILAR – NASCIMENTO JE, NASCIMENTO M, et al. Bacterial translocation in experimental uremia[J]. Urol Res, 2004, 32(4): 266–270.
- [7] 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.
- [8] JOSEFSDOTTIR KS, BALDRIDGE MT, KADMON CS, et al. Antibiotics impair murine hematopoiesis by depleting the intestinal microbiota[J]. Blood, 2017, 129(6): 729–739.
- [9] HAHM E, WEI C, FERNANDEZ I, et al. Bone marrow – derived immature myeloid cells are a main source of circulating suPAR contributing to proteinuric kidney disease [J]. Nat Med, 2017, 23(1): 100–106.
- [10] VAZIRI ND, WONG J, PAHL M, et al. Chronic kidney disease alters intestinal microbial flora[J]. Kidney Int, 2013, 83(2): 308–315.
- [11] WONG J, PICENO YM, DESANTIS TZ, et al. Expansion of urease – and uricase – containing, indole – and p – cresol – forming and contraction of short – chain fatty acid – producing intestinal microbiota in ESRD[J]. Am J Nephrol, 2014, 39(3): 230–237.
- [12] JIANG S, XIE S, LV D, et al. A reduction in the butyrate producing species *Roseburia* spp. and *Faecalibacterium prausnitzii* is associated with chronic kidney disease progression[J]. Antonie Van Leeuwenhoek, 2016, 109(10): 1389–1396.
- [13] CHEN YJ, WU H, WU SD, et al. *Parasutterella*, in association with irritable bowel syndrome and intestinal chronic inflammation [J]. Gastroenterol Hepatol, 2018, 33(11): 1844–1852.
- [14] ZHAO J, NING X, LIU B, et al. Specific alterations in gut microbiota in patients with chronic kidney disease: an updated systematic review [J]. Ren Fail, 2021, 43(1): 102–112.
- [15] LI F, WANG M, WANG J, 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.
- [16] TSAI YS, CHEN YP, LIN SW, et al. *Lactobacillus rhamnosus* GKLC1 ameliorates cisplatin – induced chronic nephrotoxicity by inhibiting cell inflammation and apoptosis [J]. Biomed Pharmacother, 2022, 147: 112701.
- [17] 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.
- [18] WANG L, ZHU Q, LU A, et al. Sodium butyrate suppresses angiotensin II – induced hypertension by inhibition of renal (pro) renin receptor and intrarenal renin – angiotensin system [J]. J Hypertens, 2017, 35(9): 1899–1908.
- [19] CORRÊA – OLIVEIRA R, FACHI JL, VIEIRA A, et al. Regulation of immune cell function by short – chain fatty acids [J]. Clin Transl Immunology, 2016, 5(4): 73.
- [20] LUN H, YANG W, ZHAO S, et al. Altered gut microbiota and microbial biomarkers associated with chronic kidney disease [J]. Microbiologyopen, 2019, 8(4): 678.



- [21] WU IW, LIN CY, CHANG LC, et al. Gut Microbiota as Diagnostic Tools for Mirroring Disease Progression and Circulating Nephrotoxin Levels in Chronic Kidney Disease: Discovery and Validation Study [J]. *Int J Biol Sci*, 2020, 16(3): 420–434.
- [22] VITETTA L, LLEWELLYN H, Oldfield D; Gut Dysbiosis and the Intestinal Microbiome: *Streptococcus thermophilus* a Key Probiotic for Reducing Uremia [J]. *Microorganisms*, 2019, 7(8): 228.
- [23] WEHEDY E, SHATAT IF, AL KHODOR S; The Human Microbiome in Chronic Kidney Disease: A Double-Edged Sword [J]. *Front Med (Lausanne)*, 2021, 8: 790783.
- [24] TAKAYAMA F, TAKI K, NIWA T; Bifidobacterium in gastro-resistant seamless capsule reduces serum levels of indoxyl sulfate in patients on hemodialysis [J]. *Am J Kidney Dis*, 2003, 41(3 Suppl 1): 142–145.
- [25] 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.
- [26] WANG X, YANG S, LI S, et al. Aberrant gut microbiota alters host metabolome and impacts renal failure in humans and rodents [J]. *Gut*, 2020, 69(12): 2131–2142.
- [27] HU J, ZHONG X, LIU Y, et al. Correlation between intestinal flora disruption and protein-energy wasting in patients with end-stage renal disease [J]. *BMC Nephrol*, 2022, 23(1): 130.
- [28] KANBAY M, ONAL EM, 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.
- [29] WU W, LV L, SHI D, et al. Protective Effect of Akkermansia muciniphila against Immune-Mediated Liver Injury in a Mouse Model [J]. *Front Microbiol*, 2017, 8: 1804.
- [30] OTTMAN N, GEERLINGS SY, AALVINK S, et al. Action and function of Akkermansia muciniphila in microbiome ecology, health and disease [J]. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*, 2017, 31(6): 637–642.
- [31] HÄNNINEN A, TOIVONEN R, PÖYSTI S, et al. Akkermansia muciniphila induces gut microbiota remodelling and controls islet autoimmunity in NOD mice [J]. *Gut*, 2018, 67(8): 1445–1453.
- [32] LI J, ZHAO F, WANG Y, et al. Gut microbiota dysbiosis contributes to the development of hypertension [J]. *Microbiome*, 2017, 5(1): 14.
- [33] DURGAN DJ, GANESH BP, COPE JL, et al. Role of the Gut Microbiome in Obstructive Sleep Apnea-Induced Hypertension [J]. *Hypertension*, 2016, 67(2): 469–474.
- [34] ADNAN S, NELSON JW, AJAMI NJ, et al. Alterations in the gut microbiota can elicit hypertension in rats [J]. *Physiol Genomics*, 2017, 49(2): 96–104.
- [35] KOHN FR, KUNG AH. Role of endotoxin in acute inflammation induced by gram-negative bacteria; specific inhibition of lipopolysaccharide-mediated responses with an amino-terminal fragment of bactericidal/permeability-increasing protein [J]. *Infect Immun*, 1995, 63(1): 333–339.
- [36] YANG T, SANTISTEBAN MM, RODRIGUEZ V, et al. Gut dysbiosis is linked to hypertension [J]. *Hypertension*, 2015, 65(6): 1331–1340.
- [37] 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.
- [38] BARRETT E, ROSS RP, OTOOLE PW, et al. γ -Aminobutyric acid production by culturable bacteria from the human intestine [J]. *J Appl Microbiol*, 2012, 113(2): 411–417.
- [39] MIAO YY, XU CM, XIA M, et al. Relationship between Gut Microbiota and Phosphorus Metabolism in Hemodialysis Patients: A Preliminary Exploration [J]. *Chin Med J (Engl)*, 2018, 131(23): 2792–2799.
- [40] METZLER-ZEBELI BU, VAHJEN W, BAUMGÄRTEL T, et al. Ileal microbiota of growing pigs fed different dietary calcium phosphate levels and phytase content and subjected to ileal pectin infusion [J]. *J Anim Sci*, 2010, 88(1): 147–158.
- [41] PRYDE SE, DUNCAN SH, HOLD GL, et al. The microbiology of butyrate formation in the human colon [J]. *FEMS Microbiol Lett*, 2002, 217(2): 133–139.
- [42] FUHRMAN BJ, FEIGELSON HS, FLORES R, et al. Associations of the fecal microbiome with urinary estrogens and estrogen metabolites in postmenopausal women [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2014, 99(12): 4632–4640.
- [43] HLAING TT, COMPSTON JE. Biochemical markers of bone turnover—uses and limitations [J]. *Ann Clin Biochem*, 2014, 51(Pt 2): 189–202.
- [44] CANFORA EE, MEEX RCR, VENEMA K, et al. Gut microbial metabolites in obesity, NAFLD and T2DM [J]. *Nat Rev Endocrinol*, 2019, 15(5): 261–273.
- [45] OHIRA H, FUJIOKA Y, KATAGIRI C, et al. Butyrate attenuates inflammation and lipolysis generated by the interaction of adipocytes and macrophages [J]. *J Atheroscler Thromb*, 2013, 20(5): 425–442.
- [46] AGUDELO LZ, FERREIRA DMS, CERVENKA I, et al. Kynurenic Acid and Gpr35 Regulate Adipose Tissue Energy Homeostasis and Inflammation [J]. *Cell Metab*, 2018, 27(2): 378–392, 375.
- [47] CANI PD, BIBILONI R, KNAUF C, et al. Changes in gut microbiota control metabolic endotoxemia-induced inflammation in high-fat diet-induced obesity and diabetes in mice [J]. *Diabetes*, 2008, 57(6): 1470–1481.
- [48] ANHÊFF, BARRA NG, CAVALLARI JF, et al. Metabolic endotoxemia is dictated by the type of lipopolysaccharide [J]. *Cell Rep*, 2021, 36(11): 109691.
- [49] RIBEIRO CDE M, ZORGI NE, MEIRELES LR, et al. CD19 LYMPHOCYTE PROLIFERATION INDUCED BY Bifidobacterium animalis subsp. lactis IN C57BL/6 MICE EXPERIMENTALLY INFECTED WITH Toxoplasma gondii [J]. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo*, 2016, 58: 26.
- [50] WEIR MR. Managing Anemia across the Stages of Kidney Disease in Those Hyporesponsive to Erythropoiesis-Stimulating Agents [J]. *Am J Nephrol*, 2021, 52(6): 450–466.
- [51] SLIEM H, TAWFIK G, MOUSTAFA F, et al. Relationship of associated secondary hyperparathyroidism to serum fibroblast growth factor-23 in end stage renal disease: a case-control study [J]. *Indian J Endocrinol Metab*, 2011, 15(2): 105–109.
- [52] KALANTAR-ZADEH K, LEE GH, MILLER JE, et al. Predictors of hyporesponsiveness to erythropoiesis-stimulating agents in hemodialysis patients [J]. *Am J Kidney Dis*, 2009, 53(5): 823–834.