

1360-1361.

Biochem Biophys Res Commun, 2015, 458(1):82-85.

[27] ZHANG J W, LIU J X, HOU H M, et al. Effects of tetra-thiomolybdate and penicillamine on brain hydroxyl radical and free copper levels: a microdialysis study in vivo[J].

(收稿日期:2017-10-28 修回日期:2018-02-16)

• 综 述 •

肠道菌群与机体疾病及慢性肾脏疾病的研究进展

许 英¹, 王 姝¹综述, 彭俊华^{1,2Δ} 审校

(1. 泰州市中医院检验科, 江苏泰州 225300; 2. 南京金域检验所实验室, 南京 210032)

摘 要:健康人体中的肠道菌群与机体免疫状态相关, 肠道菌群失衡可引发多种疾病。该文从膳食对肠道菌群的影响、肠道菌群与机体疾病、肠道菌群失衡与慢性肾脏疾病等几个方面进行综述。

关键词:肠道菌群; 菌群失衡; 慢性肾脏疾病; 疾病

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2018.14.027

中图法分类号:R692

文章编号:1673-4130(2018)14-1759-04

文献标识码:A

健康人体肠道内定植着数目庞大(1 014 个)、结构复杂(超过 1 000 种细菌)的微生物群落(质量约 1.5 kg), 它们绝大部分是正常肠道中的寄居菌, 少量为外来侵入菌, 这些菌属细菌、真菌或病毒, 统称为肠道菌群。肠道菌群在营养消化吸收、能量供应、脂肪代谢、免疫调节、生物拮抗等诸多方面发挥着不可或缺的作用, 正常情况下保持机体的营养状态和维护机体的免疫功能。近年来, 有关肠道菌群的研究较多, 本文就肠道菌群与机体健康、慢性肾脏疾病的研究情况进行综述。

1 膳食对肠道菌群的影响

机体中的肠道菌群数量巨大, 拥有多种生物学特性。构成人类肠道菌群 90% 以上的菌属门, 主要为放线菌属、拟杆菌属、硬壁菌门、梭杆菌门、蛋白菌属、疣微细菌属、无壁细菌门等。肠道菌群通过合成微生物素、转化胆汁酸、发酵非消化性碳水化合物获取能量等方式在建立和调节机体免疫系统、改善机体条件病原体的作用中发挥重要作用, 因此, 肠道菌群作为一个“功能器官”存在于机体中^[1]。

1.1 膳食影响肠道菌群 肠道菌群通过特异性的酶代谢难消化碳水化合物(RS), 使机体获得更多的能量, 从而产生很多有益于机体的代谢产物。通过膳食可以快速调节肠道菌群的组成及相互间的比例, 富含植物来源的 RS 在肠道消化后, 可增加机体中短链脂肪酸(SCFAs)的含量, 特别是醋酸盐、丙酸盐、丁酸盐的水解产物在维持机体健康与炎症中起关键作用^[2]。THORBURN 等^[3]用富含 RS 的食物喂养小鼠 3 周, 结果发现这些小鼠比正常食物喂养或不含膳食纤维食物喂养小鼠更能对抗过敏性呼吸道疾病, 作者认为其保护作用来源于高 RS 食物喂养小鼠后, 小鼠肠道菌群中的菌种属更丰富、血中醋酸盐水平增高。进一步研究发现, 经高 RS 食物或含醋酸盐的饮水喂养的

小鼠, 其小鼠怀孕后生下的后代小鼠, 成年后也不会发生过敏性呼吸道疾病。碳水化合物和蛋白质在肠道经细菌发酵, 可产生多种生物因子, 有些对肠道有害, 如未消化的碳水化合物在肠道酵解产生甲烷及短链脂肪酸, 未消化的蛋白质在肠道酵解产生潜在的有毒产物, 如氨、含硫化物、吲哚、酚等^[4]。

西方社会进食含高热量、高脂肪、高碳水化合物、低 RS 的膳食, 导致肠道菌群发生改变, 机体自我动态平衡也发生改变^[5]。一项调查研究发现, 非洲儿童进食富含膳食纤维、低脂肪的食物, 其肠道菌群谱中呈多形杆状菌, 肠道菌群中包含数量丰富的能消化膳食纤维、产生短链脂肪酸的普雷沃菌属和 Xylanibacter 菌属等, 但几乎没有硬壁菌属细菌。欧洲儿童进食高热量、高脂肪、低纤维食物, 其肠道菌群中富含杆菌属细菌, 特别是志贺菌和埃希菌属较多, 肠道菌群中消化纤维的细菌几乎不存在。这些肠道菌群的变化导致非洲儿童哮喘、炎症的发病率低于欧洲儿童^[5]。生活在非洲的美国人肠道菌群中富含多形杆状菌、能消化糖的细菌数量减少^[6]。

SCFAs 来源于食物中 RS, SCFAs 经肠道菌群代谢产生, 主要有乙酸、丙酸和丁酸等。SCFA 在肠道内能发挥平衡电解质、抗炎症、抗病原微生物、改善肠道功能和抗肿瘤等多种作用。SCFAs 是供给肠道上皮细胞营养的一种主要来源物, 它促进 T 淋巴细胞的分化, 调节 T 淋巴细胞的功能和肠道功能, 因此, SCFAs 也是一种肠道动态平衡的调节因子^[7]。

1.2 益生菌调节肠道菌群 正常肠道中的寄居菌可以通过促进淋巴样组织成熟, 维持促炎因子和抗炎因子的平衡, 保证肠道的屏障功能。正常肠道中的寄居菌还可以促进肠黏膜上皮细胞的更新, 促进黏膜形成, 这些寄居菌也称之为益生菌。益生菌在体外可经过人工合成, 批量生产, 制成微生态制剂, 现已用于肠

Δ 通信作者, E-mail: junhua_p@126.com.

本文引用格式: 许英, 王姝, 彭俊华, 等. 肠道菌群与机体疾病及慢性肾脏疾病的研究进展[J]. 国际检验医学杂志, 2018, 39(14): 1759-

道多种疾病的治疗^[8]。如低聚果糖口服液具有改善肠道菌群的作用,有利于调节人体微生态平衡,增强机体免疫力。

用双歧杆菌治疗缺血/再灌注小鼠,发现细菌位移减少、血中内毒素水平降低、促炎症因子分泌减少,SCFAs 水平增高^[9]。在慢性肾脏病(CKD)中,膳食中补充嗜酸乳酸菌、长双歧杆菌、嗜热链球菌等益生菌,CKD 患者血液中尿素水平明显降低,患者好转,好转的原因部分归结于机体醋酸盐水平的增加^[10]。

2 肠道菌群与机体疾病

肠道菌群的自我稳定在维持肠道乃至机体免受细菌、病毒或其他致病物质侵袭方面发挥重大作用。当机体中肠道菌群失衡,主要是菌群间比例失调和菌群易位时,机体肠道的动态平衡及全身的生态平衡被打乱,引起组织细胞代谢、生理功能及免疫功能的改变,导致机体多种器官的疾病易感性,如肠道、大脑、肝脏、肾脏等。临床上的疾病表现主要有炎症性肠病(IBD)、慢性炎症脂代谢异常、糖尿病、过敏性疾病、心血管疾病、肿瘤、肥胖等。

2.1 肠道菌群与机体感染 正常肠道菌群对病原菌的感染具有很好的防御作用。肠道菌群失衡,菌群间比例失调和菌群易位时,机体可产生多种疾病。分析婴儿及其随后 5 年的大便,结果发现早期肠道菌群失衡儿童的肺部感染发病增加,肠道菌群中富含能减少短链脂肪酸产生的毛螺菌属、韦荣球菌属、梭菌属和罗氏菌属,这些细菌能明显减少婴儿最初 100 d 内哮喘的发生。以哮喘患者的大便作为疫苗,注射给无菌小鼠的肠道,结果发现这些小鼠成年后的呼吸道炎症发生减少^[11]。有研究发现病毒感染与肠道菌群相关^[12],在 H7N9 患者肠道中富集屎肠球菌和产芽胞梭状芽胞杆菌,而对照组肠道中富集的有产丁酸菌和罗斯氏菌属。BUFFIE 等^[13]通过改变肠道中胆汁酸的成分抑制艰难梭菌的感染。通过移植大便中肠道菌群的方法可以治疗艰难梭状芽胞杆菌感染及其他疾病^[14]。进食富含膳食纤维和短链脂肪酸的膳食,能加速进展性大肠炎的修复。IL-10 缺乏的小鼠喂养高纤维膳食,能明显改善小鼠自发性大肠炎的发生,这些保护作用主要来自肠道产丁酸盐细菌,这些细菌能降低 IL-1 β 、TNF、IL-23 的产生,具有调节肠道菌群、对抗炎症的效果^[15]。

2.2 肠道菌群与消化系统疾病 在酒精性脂肪性肝炎患者肠道中产酒精细菌增加,提高了患者血中的乙醇水平。肝硬化患者内毒素血症与肠道菌群失衡、特别是与肠道中革兰阴性兼性厌氧菌过度生长相关^[16]。炎症性肠病(IBD)患者肠道菌群中有益菌数量减少,菌群间的结构比发生改变,导致肠黏膜改变。激活 Th 细胞,机体失去免疫耐受功能,从而导致发病^[17]。肥胖引起肠道菌群间结构比发生改变,脱氧胆酸增多,促进机体形成肝癌^[18]。

2.3 肠道菌群与代谢性病症相关 越来越多的研究表明肠道菌群是机体中的一种因子,肠道菌群改变会

引发代谢性疾病如肥胖、糖尿病、冠心病的发生。KARLSSON 等^[19]从宏基因组分析区出发建立了 II 型糖尿病模型。Swiss-Wester 小鼠给予低剂量抗生素可引发肠道菌群的改变,从而建立了肥胖动物模型^[20]。富含 RS 的膳食对机体有益,如提高机体胰岛素的敏感性,降低肥胖发生,减少 II 型糖尿病的餐后高血糖,这些效果部分与肠道分泌两种抗肥胖激素,即糖原样多肽-1、多肽-YY 相关。膳食中的卵磷脂通过肠道菌群作用可产生氧化三甲胺(TMAO),而血液中 TMAO 水平与心血管疾病的发生密切相关^[21]。以肥胖者大便、体瘦者大便分别注入无菌小鼠肠道,结果发现注入肥胖者大便的小鼠体脂增加、体质量增加,表明肠道菌群能影响机体的胖瘦^[22]。

2.4 肠道菌群与免疫性疾病 肠道菌群紊乱最初引发肠道功能紊乱,导致机体全身免疫系统发生改变,最终出现自身免疫性疾病。ZHANG 等^[23]研究发现机体肠道菌群及口腔菌群的改变与类风湿性关节炎(RA)相关,通过分析机体肠道菌群及口腔菌群的构成可诊断 RA,并判断 RA 的愈后,如唾液乳杆菌在肠道、口腔中增多,会导致 RA 的活动性。I 型糖尿病是一种自身免疫性疾病,研究发现调控肠道菌群可以影响 I 型糖尿病的发生^[24]。肠道菌群的变化还与过敏性疾病如过敏性哮喘、过敏性鼻炎等发病相关。幼年小鼠给予万古霉素,引起肠道菌群的改变,会导致小鼠易感过敏性疾病如哮喘的发病率增加^[25]。

3 肠道菌群与慢性肾脏疾病

慢性肾脏病(CKD)主要表现为进行性的肾小球、肾小管的损伤,它包括由各种因素引起的原发性肾病和继发性肾脏疾病。高血压、糖尿病、肾小球肾炎都可导致 CKD,CKD 发病呈上升趋势,全球发病率为 8%~16%,在我国的发病率约为 10.8%^[26]。近年来的大量研究表明,CKD 的发生发展伴随肠道菌群的失衡,肠道菌群的失衡反过来又会加速慢性肾脏病的进展,二者间互为因果关系。

3.1 CKD 中肠道菌群的改变 近年来,肠道菌群失衡和食物中缺乏膳食纤维与慢性肾病发展相关,通过比较分析终末期肾病患者(ESRD)与健康人大便中 190 多种细菌的 DNA 谱,发现 ESRD 大便中绝大多数细菌为假单胞菌属细菌,而在健康人的大便中则以类杆菌、乳杆菌、伯克霍尔德菌属细菌含量丰富。在 CKD 的大鼠实验中,在肾切除术后大鼠的大便中,以类杆菌和硬壁菌门菌为主,特别是乳杆菌、普氏菌含量较高^[27]。

与进食正常膳食或低纤维膳食的 CKD 患者比较,供给高纤维膳食 CKD 患者,其血液中 C 反应蛋白(CRP)水平降低,机体存在炎症状态较低,患者的病死率低,进食高纤维膳食还能明显降低肾脏肿瘤的危险性^[28]。在 ESRD 中,肠道代谢含氮化合物的细菌如产尿素细菌、产尿酸细菌、产对甲酚细菌、产吡啶细菌,如果这些细菌过度生长,会导致肠道中能将膳食纤维转变为 SCFAs 的细菌数量减少。研究还发现,

存在于 ESRD 中的 19 个细菌家系中, 12 个含尿素酶, 5 个含尿酸酶, 4 个含产甲酚或产吡啶酶, 2 个含产丁酸酶的细菌家系却明显低于对照组^[29]。

3.2 CKD 高含氮化合物对肠道菌群的影响 正常情况下, 嘌呤代谢产物如尿素、尿酸、甲酸盐通过肾小球滤过、分泌作用, 再经肾小管重吸收, 以尿的形式排出体外。当肾功能受损, 血中这些物质浓度增高, 机体为维护自身稳定, 出现肠道排泄。CKD 时, 高尿素血症导致肠道管腔中的尿素水平增高, 引发细菌分解尿素, 产生氨及其水解产物, 提高肠道 pH 值, 刺激肠黏膜, 改变了肠道屏障结构, 最终导致生理学发生改变, 出现肠道菌群的移位及内毒素血症, 这些又进一步加重肾脏的炎症^[5, 29]。ESRD 肠道中过多的尿素、尿酸改变肠道微环境, 引起代谢含氮化合物的细菌过度生长^[29]。

CKD 患者因肾小球过滤及肾小管分泌功能的异常, 导致机体中含氮化合物如尿素、尿酸浓度的增高, 这些含氮化合物经血液进入肠道, 通过发酵作用促进肠道中能产生尿素毒性的细菌种类过度生长, 抵制保护性细菌如乳杆菌属细菌的生长。肾脏功能受损时, 结肠代替肾脏排泄尿素、尿酸这些代谢物, 减少肠道中产甲酸杆菌(一种能分解甲酸盐的厌氧菌)的定植, 引起小肠中甲酸盐分解减少, 导致机体甲酸盐吸收增加及结石增加。

3.3 肠道菌群代谢产物对 CKD 的影响 CKD 患者的肠道动力降低, 引起蛋白质及氨基酸在肠道滞留, 肠道中致病菌如大肠杆菌等大量地繁殖并酵解滞留的蛋白质及氨基酸, 从而产生大量的代谢性毒性因子, 如硫酸吡啶酚、对甲酰基硫酸酯等。CKD 患者血液中高浓度的硫酸吡啶酚、对甲酰基硫酸酯与机体肾脏功能呈负相关, 这是导致 CKD 患者发生全身感染、心脏疾病、甚至死亡的一个基本因素^[30]。硫酸吡啶酚、对甲酰基硫酸酯引起血管硬化、心脏病死亡率增高, 这两种物质被认为是一种氧化应激时内皮细胞的血管毒素因子。目前, 硫酸吡啶酚、对甲酰基硫酸酯不能完全被透析去除, 当两种物质在体内积聚较多时, 就会干扰机体的多种生理功能, 如激活核转录因子 κ B (NF- κ B) 途径, 激活机体中前炎症因子, 引发细胞因子、黏附分子的分泌。血液中高对甲酰基硫酸酯水平能损伤肾脏的管状细胞和足状细胞^[31]。

正常情况下, 肾脏中足状细胞包裹在肾小球外围, 但不能复制。相邻足状细胞间通过足形成结构, 构成肾小球的裂孔隔膜, 裂孔隔膜带负电荷, 排斥血液中的高分子蛋白质, 从而保持肾小球的滤过。过度激活芳香烃受体(一种硫酸吡啶酚的配体), 就会降低肾脏足状细胞的生存能力和足状细胞的修复功能。如肾脏长期暴露于硫酸吡啶酚的环境中, 就会导致足状细胞的足形成能力不足或消失, 诱发肾脏中足状细胞发生炎症。通过对敲除小鼠足状细胞芳香烃受体模型的研究, 发现小鼠肾脏中裂孔隔膜的部分功能可以修复^[32]。

3.4 SCFAs 与 CKD 的关系 SCFAs 是一种细胞功能调节因子, 通过进食富含 RS 膳食可以提高肠道 SCFAs 的含量。SCFAs 通过限制 CD4⁺ T 细胞增殖, 影响外周 T 细胞功能。如 SCFAs 存在时, 机体中巨噬细胞减少, 引起促炎症因子如 NO、IL-6、IL-12 等产生减少。SCFAs 还能改善肠道的转运功能, 维持管腔中 pH 值稳定, 保持排便习性等^[33]。

SCFAs 可以直接作用于肾小球细胞, 它通过调节肾小管的分泌作用调节机体的血压, 因此, 提高肠道中 SCFAs 水平可以改善 CKD 的病程。SCFAs 还具有对抗肾小管细胞的氧化应急作用、改善线粒体功能, 来减弱肾脏损伤。在阿霉素诱导局灶性肾小球硬化症的动物模型中, 给予一种 SCFAs 相似结构物丙戊酸处理小鼠, 结果发现丙戊酸能减少小鼠肾脏的损伤和蛋白尿的发生。SCFAs 能调节肠道及其肠道外的全身炎症反应, 降低树突状细胞的成熟, 减少 CD4⁺、CD8⁺ T 细胞的增殖, 最终调节肾脏组织的炎症反应^[30]。给予益生元治疗 CKD, 患者血液中对甲酰基硫酸酯水平明显降低, 大便中双歧杆菌增多、瘤胃菌科菌减少^[30]。用产乙酸细菌进行治疗, 能提高肠道和血液中乙酸的水平, 发现能缓解对肾脏的损伤。

4 小 结

肠道菌群与膳食有关, 高热量、高脂肪、高碳水化合物、低 RS 的膳食, 导致肠道菌群改变, 容易引发机体出现代谢性疾病, 如糖尿病、高血压、高血脂等。益生菌通过改善肠道菌群, 调节机体免疫力, 降低疾病的发生。肠道菌群失衡, 引起多种器官如肠道、大脑、肝脏、肾脏疾病的易感性, 主要表现为炎症性肠病、脂代谢异常、糖尿病、过敏性疾病、心血管疾病、肿瘤、肥胖等。肠道菌群失衡加重 CKD 的发生、发展。肠道菌群的代谢产生如高浓度的硫酸吡啶酚、对甲酰基硫酸酯与机体肾脏功能呈负相关。肠道菌群十分庞大, 但如何能有效地调控肠道菌群, 减少或延缓疾病的发生、特别是减少 CKD 的产生, 尚需进行大量的研究。

参考文献

- [1] MARCHEST J R, ADAMS D H, FAVA F, et al. The gut microbiota and host health: a new clinical frontier [J]. *Gut*, 2015, 65(2): 330-339.
- [2] MACFARLANE G T, MACFARLANE S. Fermentation in the human large intestine its physiologic consequences and the potential contribution of prebiotics [J]. *J Clin Gastroenterol*, 2011, 45(1): 120-127.
- [3] THORBURN A N, MCKENZIE C I, SHEN S, et al. Evidence that asthma is a developmental origin disease influenced by maternal diet and bacterial metabolites [J]. *Nat Commun*, 2015, 6(1): 7320.
- [4] EVENEPOELE P, MEIJERS B K, BAMMENS B R. Uremic toxins originating from colonic microbial 6metabolism [J]. *Kidney Int*, 2009, 76(Suppl 114): S12-S19.
- [5] THORBURN A N, MACIA L, MACKAY C R. Diet, metabolites, and "western-lifestyle" inflammatory diseases [J]. *Immunity*, 2014, 40(1): 833-842.

- [6] OU J, CARBONERO F, ZOETENDAL E G, et al. Diet, microbiota, and microbial metabolites in colon cancer risk in rural Africans and African Americans[J]. *Am J of Clin Nutr*, 2013, 98(1):111-120.
- [7] PARK J, KIM M, KANG S G, et al. Short-chain fatty acids induce both effector and regulatory T cells by suppression of histone deacetylases and regulation of the mTOR-S6K pathway[J]. *Mucosal Immunol*, 2015, 8(1):80-93.
- [8] 龙晓蕾, 李梓民, 周月婵, 等. 低聚果糖口服液对人体肠道菌群的影响[J]. *应用预防医学*, 2016, 22(3):227-229.
- [9] ANDRADE-OLIVEIRA V, AMANO M T, CORREA-COSTA M, et al. Gut bacteria products prevent AKI induced by Ischemia-Reperfusion[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2015, 26(8):1877-1888.
- [10] RANGANATHAN N, RANGANATHAN P, FRIEDMAN E A, et al. Pilot study of probiotic dietary supplementation for promoting healthy kidney function in patients with chronic kidney disease [J]. *Adv Ther*, 2010, 27(9):634-647.
- [11] ARRIETA M C, STIEMSMA L T, DIMITRIU P A, et al. Early infancy microbial and metabolic alterations affect risk of childhood asthma [J]. *Sci Transl Med*, 2015, 7(307):307152.
- [12] LU H, ZHANG C, QIAN G, et al. An analysis of microbiota targeted therapies in patients with avian influenza virus subtype H7N9 infection[J]. *BMC Infect Dis*, 2014, 14(1):359.
- [13] BUFFIE C G, BUCCI V, STEIN R R, et al. Precision microbiome reconstitution restores bile acid mediated resistance to *Clostridium difficile*[J]. *Nature*, 2015, 517(7533):205-208.
- [14] JUSZCZUK K, GRUDLEWSKA K, MIKUCKA A, et al. Fecal microbiota transplantation-methods of treatment of recurrent *Clostridium difficile* infections and other diseases[J]. *Postpy Hig Med Dosw (online)*, 2017, 71(1):220-226.
- [15] VALCHEVA R, HOTTE N, GILLEVET P, et al. Soluble dextrin fibers alter the intestinal microbiota and reduce proinflammatory cytokine secretion in male IL-10-Deficient mice[J]. *J Nutr*, 2015, 145(9):2060-2066.
- [16] ZHU L X, BARKER S S, GILL C, et al. Characterization of gut microbiomes in nonalcoholic steatohepatitis (NASH) patients; a connection between endogenous alcohol and NASH [J]. *Hepatology*, 2013, 57(2):601-609.
- [17] MANICHANA C, BORRUEL N, CASELLAS F A. The gut microbiota in IBD[J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2012, 9(10):599-608.
- [18] YOSHIMOTO S, LOO T M, ATARASHI K, et al. Obesity-induced gut microbial metabolite promotes liver cancer through senescence secretome [J]. *Nature*, 2013, 499(7456):97-101.
- [19] KARLSSON F H, TREMAROLI V, NOOKAEW I, et al. Gut metagenome in European women with normal, impaired and diabetic glucose control[J]. *Nature*, 2013, 498(7452):99-103.
- [20] COX L M, YAMANISHI S, SOHN J, et al. Altering the intestinal microbiota during a critical developmental window has lasting metabolic Consequences[J]. *Cell*, 2014, 158(4):705-721.
- [21] TANG W H, WANG Z N, LEVISON B S, et al. Intestinal microbial metabolism of phosphatidylcholine and cardiovascular risk [J]. *N Engl J Med*, 2013, 368(17):1575-1584.
- [22] RIDAURAI V K, FAITH J J, REY F E, et al. Gut microbiota from twins discordant for obesity modulate metabolism in mice [J]. *Science*, 2013, 341(6150):1069-1070.
- [23] ZHANG X A, ZHANG D Y, JIA H J, et al. The oral and gut microbiomes are perturbed in rheumatoid arthritis and partly normalized after treatment[J]. *Nat Med*, 2015, 21(8):895-905.
- [24] MARKLE J G, FRANK D N, MORTIN-TOTH S A, et al. Sex differences in the gut microbiome drive Hormone-Dependent regulation of autoimmunity[J]. *Science*, 2013, 339(6123):1084-1088.
- [25] RUSSELL S L, GOLD M J, WILLING B P, et al. Perinatal antibiotic treatment affects murine microbiota, immune responses and allergic asthma[J]. *Gut Microbes*, 2013, 4(2):158-164.
- [26] JHA V, GARCIA G, ISEKI K, et al. Chronic kidney disease: global dimension and perspectives[J]. *Lancet*, 2013, 382(9888):260-272.
- [27] VAZIRI N D, WONG J, PAHL M, et al. Chronic kidney disease alters intestinal microbial flora[J]. *Kidney Int*, 2013, 83(2):308-315.
- [28] DANIEL C R, PARK Y, CHOW W H, et al. Intake of fiber and fiber-rich plant foods is associated with a lower risk of renal cell carcinoma in a large US cohort [J]. *American J Clin Nutrition*, 2013, 97(5):1036-1043.
- [29] WONG J, PICENO Y M, DESANTIS T Z, et al. Expansion of urease- and uricase-containing, indole- and p-cresol-forming and contraction of shortchain fatty acid-producing intestinal microbiota in ESRD [J]. *Am J Nephrol*, 2014, 39(1):230-237.
- [30] BARRETO F C, BARRETO D V, LIABEUF S A, et al. Serum indoxyl sulfate is associated with vascular disease and mortality in chronic kidney disease patients[J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2009, 4(10):1551-1558.
- [31] NEIRYNCK N, VANHOLDER R, SCHEPERS E, et al. An update on uremic toxins[J]. *Int Urol Nephrol*, 2013, 45(1):139-150.
- [32] GRAHAMMER F, SCHELL C, HUBER T B. The podocyte slit diaphragm—from a thin grey line to a complex signalling hub [J]. *Nat Rev Nephrol*, 2013, 9(1):587-598.
- [33] CHANG P V, HAO L M, OFFERMANN S, et al. The microbial metabolite butyrate regulates intestinal macrophage function via histone deacetylase inhibition[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2014, 111(6):2247-2252.