

肠道微生物代谢产物介导慢性肾脏病进展机制及治疗策略的研究进展

徐毓轲*, 赵欣蕾, 杨敏#

昆明医科大学第二附属医院肾脏内科, 云南 昆明

收稿日期: 2026年2月3日; 录用日期: 2026年2月26日; 发布日期: 2026年3月6日

摘要

慢性肾脏病(Chronic kidney disease, CKD)已成为全球性健康危机, 寻求延缓肾功能衰竭的干预靶点至至关重要。“肠-肾轴”稳态失衡及其介导的代谢紊乱是CKD进展的核心病理环节。在尿毒症微环境下, 肠道菌群失调产生的有害代谢物, 如硫酸吲哚酚(Indoxyl sulfate, IS)、硫酸对甲酚(p-Cresyl sulfate, PCS)、氧化三甲胺(Trimethylamine N-oxide, TMAO)等, 通过诱导氧化应激、炎症反应加速了肾脏纤维化进程, 与此同时, 短链脂肪酸(Short-chain fatty acids, SCFA)等保护性代谢物的匮乏则削弱了机体的抗炎免疫屏障。本文系统综述了上述代谢产物的分子机制, 通过饮食干预、益生生态制剂、粪菌移植及新型靶向药物重塑肠道稳态的治疗前景, 旨在为CKD的临床诊疗与精准干预提供理论依据。

关键词

慢性肾脏病, 肠-肾轴, 尿毒症毒素, 肾脏纤维化, 肠道微生态

Research Progress on the Mechanisms of Gut Microbiota-Derived Metabolites Mediating the Progression of Chronic Kidney Disease and Therapeutic Strategies

Yuke Xu*, Xinlei Zhao, Min Yang#

Department of Nephrology, Second Affiliated Hospital of Kunming Medical University, Kunming Yunnan

Received: February 3, 2026; accepted: February 26, 2026; published: March 6, 2026

*第一作者。

#通讯作者。

文章引用: 徐毓轲, 赵欣蕾, 杨敏. 肠道微生物代谢产物介导慢性肾脏病进展机制及治疗策略的研究进展[J]. 临床医学进展, 2026, 16(3): 1069-1077. DOI: 10.12677/acm.2026.163881

Abstract

Chronic kidney disease (CKD) has emerged as a global health crisis, making the search for intervention targets to delay renal failure of paramount importance. The homeostatic imbalance of the “gut-kidney axis” and its mediated metabolic disturbances represent core pathological links in CKD progression. Within the uremic microenvironment, deleterious metabolites generated by gut dysbiosis—such as indoxyl sulfate (IS), p-cresyl sulfate (PCS), and trimethylamine N-oxide (TMAO)—accelerate the process of renal fibrosis by inducing oxidative stress and inflammatory responses. Concurrently, the deficiency of protective metabolites, such as short-chain fatty acids (SCFAs), weakens the host’s anti-inflammatory immune barrier. This article systematically reviews the molecular mechanisms of these metabolites and explores the therapeutic prospects of remodeling intestinal homeostasis through dietary intervention, probiotic/prebiotic microecological agents, fecal microbiota transplantation, and novel targeted drugs, aiming to provide a theoretical basis for clinical diagnosis, treatment, and precision intervention in CKD.

Keywords

Chronic Kidney Disease, Gut-Kidney Axis, Uremic Toxins, Renal Fibrosis, Gut Microbiota

Copyright © 2026 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

CKD 是一类具有高发病率及高致残率的慢性非传染性疾病。2023 年数据显示，全球成年人年龄标准化患病率已达 14.2%，位列全球第九大死因[1]，对社会公共卫生系统构成了沉重负担。尽管现有的临床干预手段，如血管紧张素抑制剂(ACEI/ARB)及 SGLT2 抑制剂在一定程度上延缓了病情进展，但仍有大量患者进展至终末期肾病(End-stage renal disease, ESRD) [2]，导致了沉重的医疗经济负担。近年来，“肠-肾轴”双向调控理论的提出为解析 CKD 的发病机制提供了新视角，肾功能衰竭引发的“尿毒症微环境”不仅破坏了肠黏膜屏障，更诱导了肠道微生态失衡[3]。失调的菌群成为毒素产生的“源头”，其产生的毒素的水平与肾功能恶化风险高度正相关[4]。鉴于传统肾脏代替治疗对该类毒素的清除效果有限，深入解析肠道代谢产物介导肾损伤的分子机制，并据此制定精准干预策略，对完善 CKD 管理具有重要临床价值。本文将就此展开系统综述。

2. 肠道菌群失调与屏障破坏

2.1. 尿毒症微环境驱动的肠道菌群失调

CKD 患者的肠道常处于一种典型的“尿毒症微环境”中，诱导了肠道菌群构成的病理性重构：产毒素细菌(如肠杆菌科)显著扩增，而具有抗炎及屏障保护作用的有益菌(如粪杆菌属)则大规模缩减[5]。这种重构驱动了肠道代谢模式的转变，使其从益生性的“糖酵解发酵”转向促毒性的“蛋白质水解发酵” [6]，蛋白质在失调菌群的作用下产生大量吲哚、酚类等代谢衍生物，构成了 IS、PCS 等尿毒症毒素的关键前体。

2.2. 尿素循环异常与上皮细胞损伤

由于肾脏排泄功能减退，血尿素氮持续升高并弥散至肠腔。肠道内具有尿素酶活性的细菌(大肠杆菌、

克雷伯氏菌等)水解尿素,释放出高浓度的氨与 CO₂ [7]。氨诱导产生的过量活性氧可通过线粒体损伤、死亡受体通路及 DNA 损伤等多路径触发肠上皮细胞凋亡 [8]; 同时,高浓度氨引发的局部 pH 升高破坏了微生物赖以生存的酸碱稳态,抑制乳酸菌等产 SCFA 的有益菌增殖,转而促进产脲酶的有害菌定植 [9],从而形成“微生态失衡-肠屏障破坏”的恶性循环。

2.3. 紧密连接蛋白的分子解构与“漏肠”形成

肠道屏障的完整性高度依赖于由密封蛋白(Occludin)、闭合蛋白(Claudin)、闭合小带蛋白 1 (Zonula occludens-1, ZO-1)构成的紧密连接(Tight junctions, TJs)复合体。Georgopoulou 等 [10]研究证实,在 CKD 的“尿毒症微环境”状态下,菌群失调引发的促炎因子(如 IL-6、IL-8)释放及粘膜局部缺血缺氧,导致 Occludin 和 ZO-1 表达受抑。与此同时, TJs 发生显著的亚型转换:具有密封作用的 Claudin-1 表达减少,而具有成孔作用、允许小分子毒素渗透的 Claudin-2 表达上调 [11]。这种结构的解构最终导致肠道渗透性病理增加,使肠腔内的尿毒症毒素、细菌碎片甚至活菌易位进入体循环,形成“漏肠”现象。

3. 核心代谢物促进肾脏纤维化的分子机制

随着肠道屏障的瓦解与微生态失衡,大量细菌代谢前体易位至门静脉循环,并在肝脏转化为 IS、PCS 及 TMAO 等成熟尿毒症毒素,随后扩散至全身 [3],形成持续性的恶性反馈:一方面加剧肠粘膜渗透性,另一方面直接启动肾实质的炎症级联反应 [12]。与此同时,产菌受抑导致具有抗炎保护作用的 SCFAs 生成匮乏。这种“致病性毒素激增”与“保护性代谢物缺失”的失衡状态,构成了肾小球硬化与间质纤维化的核心驱动力。

3.1. IS: 驱动氧化应激-炎症级联与上皮-间质转化的分子机制

IS 是肠道菌群代谢色氨酸产生的关键毒素。其经由有机阴离子转运体 1/3 (Organic anion transporter 1/3, OAT1/3)摄取入肾小管上皮细胞(Renal tubular epithelial cell, RETCs)后,随肾功能减退而呈显著的蓄积趋势 [13],形成“毒素负荷-肾损伤恶化-排泄受阻”的恶性环路。这种持续性毒素负荷不仅直接损伤肾实质,更通过激活下游纤维化程序,将可逆的急性损伤转化为不可逆的组织重塑。

氧化还原失衡与炎症放大是 IS 介导纤维化的始动环节。IS 通过激活芳香烃受体(Aryl hydrocarbon receptor, AhR),诱导其核易位并启动下游基因 CYP1A1 和 CYP1B1 的表达;同时,活化的 AhR 抑制了核因子 E2 相关因子 2 介导的抗氧化防御,触发氧化爆发 [14]。由此产生的过量 ROS 激活 NLRP3 炎症小体信号通路,促进 IL-1 β 成熟与释放 [15],形成氧化应激与炎症的协同放大效应,为纤维化微环境的形成奠定基础。

针对上皮-间质转化这一核心病理环节,IS 通过多条通路推动纤维化进程。一方面,IS 激活 mTORC1 信号通路,显著下调上皮标志物 E-cadherin,同时上调 α -平滑肌肌动蛋白(alpha-smooth muscle actin, α -SMA)和 I 型胶原等间质组分 [13]; 另一方面,IS 以剂量依赖性方式降低整合素连接激酶表达,诱导 Snail 和 Slug 转录因子快速升高,直接驱动 RETCs 发生上皮-间质转化(Epithelial-mesenchymal transition, EMT) [16]。此外,IS 还显著增强了 TGF- β /Smad3 级联反应,进而引起细胞外基质的过度沉积 [14]。上述信号通路通过复杂的分子对话相互交织,最终加速了 CKD 进程中的肾组织结构重塑。

3.2. PCS: 诱导局部 RAAS 激活与微血管内皮损伤

PCS 由肠道菌群代谢酪氨酸生成,作为另一关键尿毒症毒素,其驱动肾脏纤维化的机制虽与 IS 存在部分重叠,但在肾内局部 RAAS 激活与微血管内皮损害方面表现出显著的病理特异性。

首先,PCS 经由 OAT1/3 转运至 RTECs 后,诱发了比 IS 更为剧烈的细胞内氧化迸发。PCS 不仅通

过激活 NADPH 氧化酶爆发式产生 ROS, 还通过下调谷胱甘肽过氧化物酶、超氧化物歧化酶的活性, 系统性地瓦解了细胞的抗氧化防御体系[17] [18]。同时, PCS 通过上调肾素、血管紧张素原及 AT1 受体表达显著激活 RAAS 系统, 异常激活的 RAAS 与 ROS 形成正反馈协同, 级联式触发核因子 κ B (Nuclear factor-kappa B, NF- κ B)介导的炎症风暴, 最终通过转化生长因子 β 1/果蝇母体抗畸足蛋白同源物 2/3 (Transforming growth factor- β 1/Sma-and mad-related protein 2/3, TGF- β 1/Smad2/3)信号通路显著增强成纤维细胞的活化与增殖[17] [19]。

其次, PCS 展现出强烈的内皮毒性, 从改善肾脏微环境的角度加速了病程演变。与 IS 主要诱导上皮表型转换不同, PCS 能直接通过诱导 TWEAK 受体 Fn14 表达引发 RTECs 凋亡[20]。Vlasschaert 等[21]通过 3D 人体血管芯片模型证实, PCS 可显著增加血管通透性并诱导内皮细胞凋亡。这种内皮损伤引起管周毛细血管稀疏, 导致肾间质长期处于慢性缺血缺氧状态, 进而成为维持和加速纤维化进程的关键病理因素。

3.3. TMAO: 介导 NLRP3 炎症小体激活与肾脏纤维化信号通路

TMAO 是肠道菌群代谢胆碱及 L-肉碱产生的另一关键尿毒症毒素。与 IS、PCS 不同, TMAO 除通过 OATs 转运进入 RTECs 外, 其致病核心更倾向于通过激活免疫炎症小体与破坏肠道远端稳态来间接驱动肾脏纤维化。

在炎症调控方面, TMAO 是 NLRP3 炎症小体的强效激活剂, 为肾脏纤维化铺平了促炎基调。Fang 等[22]研究证实, TMAO 能显著上调肾脏组织中 NLRP3、半胱氨酸天冬氨酸特异性蛋白酶-1 (Cysteinyl aspartate-specific proteinase-1, caspase-1)的表达, 促进 IL-1 β 、IL-18 等促炎因子释放, 直接驱动成纤维细胞向肌成纤维细胞表型转化。Kapetanaki 等[23]通过基因敲除实验证实, 缺失 NLRP3 或 Caspase-1 可显著阻断 TMAO 诱导的胶原合成, 这表明 NLRP3 炎症轴是其促纤维化的关键限速步骤。此外, TMAO 还能与 TNF- α 产生协同效应, 通过放大促炎细胞因子的分泌, 形成持久的系统性微炎症循环[24]。

除炎症激活外, TMAO 还通过调控经典纤维化信号通路加速肾脏结构重塑。TMAO 可激活 PERK/Akt/mTOR/ERK 信号级联反应, 显著增强纤连蛋白的释放与胶原沉积[22] [24]。尤其在糖尿病肾病等特殊尿毒症环境下, TMAO 表现出更强的促 EMT 能力, 其通过上调 α -SMA 并诱导 RTECs 表型重构[22], 将单纯的代谢损伤进一步推向不可逆的间质硬化。

3.4. SCFAs: 失衡的内源性保护制动器

SCFAs(主要包括乙酸、丙酸和丁酸)是肠道菌群发酵膳食纤维(如纤维素、抗性淀粉等)产生的代谢产物。生理状态下, SCFAs 肠上皮吸收进入体循环, 作为信号分子发挥广泛的抗炎保护作用。首先, SCFAs 通过表观遗传学修饰激活自噬通路, 发挥显著的抗纤维化作用。SCFAs 可抑制组蛋白去乙酰化酶 2 的表达, 促进组蛋白 H3 乙酰化, 这一修饰增强了自噬关键基因 ULK1 启动子的结合活性, 通过激活自噬级联反应, 促进受损蛋白与细胞器的清除[25], 从而显著减轻肾脏纤维化。另外, SCFAs 可与细胞膜表面的 G 蛋白偶联受体(GPR41/43)结合, 并特异性抑制组蛋白去乙酰化酶 3 活性, 经此双重途径激活 STAT3/HIF-1 α /IL-22 信号通路, 进一步调控巨噬细胞的自噬水平与炎性表型转换, 促进病原体清除并遏制促炎因子的过度释放[26], 发挥肾脏保护作用。

但在 CKD 病程中, 产 SCFAs 有益菌丰度的显著下降, 加之患者因饮食限制导致的纤维素摄入不足, 共同诱发了循环 SCFAs 水平的匮乏, 极大地加速了肾脏功能的恶化。

3.5. 肠源性尿毒症毒素的协同损伤效应

肠道来源的 IS、PCS 及 TMAO 在 CKD 进展中并非孤立致病, 而是通过多靶点交叉产生了显著的协

同损伤效应。这种协同作用首先表现为肠道屏障破坏与毒素易位的恶性循环：TMAO 在致病的同时，通过诱导肠道菌群失衡(如使副拟杆菌等促炎菌属富集，抑制黏螺旋菌等有益菌生长)及下调紧密连接蛋白 ZO-1 与 Occludin 表达，破坏肠道防御功能[27] [28]，进一步降低了毒素前体物质的入血门槛，导致多种毒素在体内蓄积。在此基础上，毒素间形成了氧化应激与炎症的协同效应。IS 激活 AhR 途径与 PCS 激活 NADPH 氧化酶共同促进 ROS 生成，进一步激活由 TMAO 介导的 NLRP3 炎症小体，导致肾脏局部持续炎症。更为关键的是，这种协同作用通过表观遗传修饰导致了肾脏损伤的不可逆性，Sun 等[29]研究发现，IS 和 PCS 通过激活 Ras-MEK 通路和 NF- κ B 信号，上调 DNA 甲基转移酶 1/3 的表达，导致保护性蛋白 Klotho 基因启动子发生持续性高甲基化，这种表观遗传学修饰意味着即便血清毒素水平降低，纤维化进程仍可能持续。上述病理过程在保护性代谢物 SCFAs 缺乏的背景下进一步恶化，从而加剧了肠-肾轴的恶性循环。

4. 基于肠-肾轴临床干预策略

基于肠道微生物及其代谢产物介导 CKD 进展的核心机制，通过重塑菌群结构、修复肠道屏障、阻断毒素生成吸收来打破“肠-肾轴”恶性循环已成为 CKD 治疗的研究热点。目前临床探索主要集中于饮食干预、微生态制剂、新型吸附剂及粪菌移植四大领域，各类策略在延缓病程演变中各有侧重。

4.1. 饮食干预：调节代谢景观的基础手段

饮食管理是重塑肠道微生态、从源头减少毒素生成的首要环节，具有安全性高、经济性好及可操作性强的优势。

高膳食纤维饮食通过修正代谢模式发挥系统性保护作用。增加膳食纤维摄入可显著降低血清 PCS、IS 等的水平，并下调 IL-6、TNF- α 等炎症标志物，其核心机制在于：膳食纤维能驱动结肠微生物发酵模式从有害的“蛋白质水解型”向益生性的“糖酵解型”转变，这一转变不仅直接减少了尿毒症毒素前体的生成，更显著增加了 SCFAs 的产量，从而强化肠道屏障完整性，抑制炎症级联反应[30]。

限制蛋白摄入是阻断毒素前体生成的关键途径。实施低蛋白饮食能有效削减进入大肠的蛋白底物，从源头抑制吲哚及酚类前体的产生，显著降低血清 IS 与 PCS 负荷[31]。Chang 等[32]研究发现，若在低蛋白饮食基础上联合补充菊粉等可溶性纤维，可产生协同增效作用，在确保机体营养稳态的前提下，更深度地清除蛋白结合类毒素。此外，相比动物蛋白，植物性低蛋白饮食能显著增加布劳特氏菌等有益菌丰度，遏制致病菌扩张，减轻肠道通透性损伤[4]，通过这种饮食结构的精细调节，能够有效打破“毒素蓄积-肾脏损伤”的恶性循环，为 CKD 的长期管理奠定坚实基础。

然而，饮食干预在临床实施中仍面临严峻挑战。尽管现代证据表明植物性钾摄入与高钾血症风险无关，CKD 患者还是因为对钾、磷的过度恐惧而回避高纤维植物性食物[33]；同时，严格的低蛋白饮食若缺乏专业营养监测，极易诱发蛋白质-能量消耗(PEW) [34]，反而增加死亡风险。因此，如何在保证高膳食纤维摄入与营养稳态之间寻求精准平衡，是饮食疗法临床推广的关键瓶颈。

4.2. 益生微生态制剂：重塑肠道平衡的多维靶向手段

微生态制剂通过直接调节菌群丰度、强化肠屏障功能及阻断毒素代谢路径，已成为 CKD 临床干预的重要支柱。根据成分与作用机制的不同，临床应用主要分为益生菌、益生元与合生元三大类。

益生菌改善胃肠动力与特定代谢物的精准调控。以双歧杆菌属和乳杆菌属为代表的益生菌，其核心作用集中在胃肠道症状改善与特定尿毒症毒素调控。Yu 等[35]研究证实，益生菌可通过激活肠道局部芳香烃受体(AhR)通路及调节免疫稳态，显著缩短肠道转运时间，从而减少毒素在肠腔内的停留与吸收。在

代谢调节方面, 益生菌对吲哚-3-乙酸(IAA)具有显著的降低作用, 并能通过抑制促炎因子的分泌辅助降低系统性微炎症水平[35] [36]。

益生元(如菊粉、低聚果糖)在系统性炎症管理与毒素削减中展现出显著优势。其作为不被宿主消化但可被益生菌特异性利用的营养底物, 能选择性地促进有益菌增殖[37]。临床数据表明, 益生元在下调 IL-6、TNF- α 等核心炎症因子、降低 IS、PCS 负荷及增加 SCFAs 的生成方面表现突出[35] [37], 可很好地改善肠道屏障完整性, 减少毒素吸收。其中, 水溶性益生元因其更优的菌群富集效果, 在临床方案中常被优先推荐[31]。

合生元通过协同效应实现对“肠-肾轴”的多靶点干预。其结合了益生菌与益生元的双重优势, 通过“营养支持-定植强化”的协同机制, 显著增强了有益菌的代谢活性及毒素清除效能。Yu 等[35]的研究指出, 合生元在降低 C-反应蛋白(CRP)和内毒素水平方面具有显著疗效, 其主要通过缓解 CD14 和 Toll 样受体介导的炎症级联反应发挥作用。长期干预(≥ 3 个月)不仅能降低游离 IS 水平并改善小肠通透性, 还能进一步优化 BUN 和 CRP 降低效果, 尤其适用于合并重度慢性炎症或肠道屏障严重受损的 CKD 患者[36] [37]。

尽管微生态制剂前景广阔, 但由于不同 CKD 分期患者的菌群紊乱特征存在显著个体差异, 且临床尚缺乏标准化的菌株组合方案, 导致现有治疗策略的疗效难以在不同人群中稳定复现, 严重制约了其向临床常规应用的转化。

4.3. 肠道吸附剂: 源头拦截与毒素直接清除的有效工具

肠道吸附剂通过物理拦截毒素前体或直接吸附肠源性毒素, 有效减少了进入体循环的有害负荷, 是目前临床上阻断“肠-肾轴”恶性循环的手段之一。

AST-120 通过特异性拦截毒素前体, 实现对肾功能的间接保护。作为经典的口服球形碳质吸附剂, AST-120 的核心功能在于在肠腔内高效结合吲哚, 阻断其进入肝脏转化为 IS, 从而通过降低血清 IS 浓度遏制由其诱导的炎症级联反应、氧化应激及肾间质纤维化[38]。此外, AST-120 还表现出多维的肾脏保护效应, 包括抑制 NF- κ B/ICAM-1 促炎信号轴、减少细胞凋亡, 并可能通过调节肠道微生态促进 SCFAs 的生成, 从而构建起“肠道减毒-肾脏护航”的防御链条[38] [39]。

新型活性炭 ABC(活化竹炭)借多靶点吸附能力展现出更优的临床潜力。相比传统活性炭, ABC 具有更大的孔隙率和表面积, 能直接捕获肠道内已生成的 IS、PCS 及 TMAO 等多种毒素[40]。其表面的-COOH 和-OH 功能基团增强毒素结合能力, 且经钠藻酸盐涂层处理形成微球结构, 避免了对肠粘膜的物理刺激, 大幅提升了吸附效率[40]。Hung 等[40]研究证实, CKD3 期患者在接受 ABC 治疗 3 个月后, 血清 IS 水平下降达 23.9%~29.3%, 且在改善 eGFR 方面优于 AST-120, 更具临床意义的是, ABC 还能减少毒素诱导的肾组织铁蓄积与脂质过氧化, 为防治肾脏氧化损伤提供了新途径。

值得注意的是, 肠道吸附剂的临床依从性常受到胃肠道不良反应的限制。AST-120 等吸附剂常见便秘、腹胀等副作用[41], 而便秘本身又会加剧肠道菌群失调与毒素蓄积, 产生治疗矛盾。因此, 开发高选择性、低副作用的新型吸附材料, 是未来改良的重点。

4.4. 粪菌移植(FMT): 重塑肠道生态的整体干预手段

FMT 通过移植健康供体粪便菌群至受体肠道, 实现对肠道微生态平衡的深度重建。作为重塑肠道生态的“终极手段”, FMT 能够从源头阻断尿毒症毒素的产生, 其病理生理干预机制主要涵盖以下三个维度: 第一, 实现肠道菌群多样性与稳定性的结构性恢复。研究表明, 为 CKD 模型鼠行 FMT 后, 乳酸杆菌等有益菌富集, 拟杆菌等产毒菌收到抑制[42]。Zhong 等[43]在临床研究中亦发现, FMT 后患者肠道厌氧棒状菌等益生菌丰度大幅提升, 菌群结构向健康表型趋近, 为肾脏保护构建了稳固的微生态屏障。第

二，阻断毒素生成路径并强化代谢排泄。健康菌群可抑制色氨酸、酪氨酸代谢通路，减少 IS、PCS 等毒素的合成[42]，同时，FMT 展现出促进毒素排泄的独特潜力。Zhong 等[43]观察到，FMT 后患者尿液中吡啶等代谢废物含量升高，动物实验中也证实了其能加速体循环中毒素的周转[44]，从而减轻毒素对肾组织的损伤。第三，驱动免疫微环境的稳态重构。FMT 不仅局限于肠腔，还可重塑全身免疫平衡，增加外周血及肾脏中单核细胞源性抑制细胞积累，下调 TNF- α 等促炎因子，上调 IL-10 等抗炎因子[45]，这种免疫表型的转换显著遏制了肾间质的炎症瀑布反应，从而在根本上减缓了纤维化的演进进程。

尽管 FMT 在重建生态方面优势独特，但安全性隐患是其临床转化的主要障碍。FDA 关于多重耐药菌传播的警示，叠加 CKD 患者肠屏障受损与免疫抑制的病理特征，显著增加了医源性菌血症风险。此外，供体筛选标准的缺乏、移植途径(如口服胶囊、结肠镜)的标准化难题以及患者对粪便治疗的心理接受度，均限制了 FMT 从实验室走向临床常规应用的步伐。

5. 总结与展望

“肠-肾轴”理论的兴起深刻改变了我们对 CKD 进展机制的认知。肠道微生态失衡介导的代谢紊乱，不仅是肾功能受损的伴随现象，更是驱动肾实质炎症与间质纤维化的核心动因。然而，鉴于前述的临床转化障碍及目前缺乏大样本 RCT 对硬终点获益的确证，基于“肠-肾轴”的干预策略距离广泛的临床常规应用仍有差距。未来，随着多组学技术的整合应用及对肠源性毒素“代谢记忆”机制的深入解析，基于“肠-肾轴”的干预策略有望突破现有瓶颈，从目前的辅助手段转变为 CKD 综合管理的核心体系，为延缓肾功能衰竭、改善患者生活质量提供全新的路径。

基金项目

昆明医科大学研究生创新基金项目(2025S091)。

参考文献

- [1] Mark, P.B., Stafford, L.K., Grams, M.E., Aalruz, H., Abd ElHafeez, S., Abdelgalil, A.A., *et al.* (2025) Global, Regional, and National Burden of Chronic Kidney Disease in Adults, 1990-2023, and Its Attributable Risk Factors: A Systematic Analysis for the Global Burden of Disease Study 2023. *The Lancet*, **406**, 2461-2482. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(25\)01853-7](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(25)01853-7)
- [2] Kitaoka, K., Yano, Y., Nagasu, H., Kanegae, H., Chishima, N., Akiyama, H., *et al.* (2024) Kidney Outcomes of SGLT2 Inhibitors among Older Patients with Diabetic Kidney Disease in Real-World Clinical Practice: The Japan Chronic Kidney Disease Database Ex. *BMJ Open Diabetes Research & Care*, **12**, e004115. <https://doi.org/10.1136/bmjdr-2024-004115>
- [3] Rusu, M., Ichim, C., Anderco, P., Pălășteanu, A. and Boiceanu, A. (2026) Gut-Kidney Axis: Unraveling the Role of the Microbiome in Chronic Kidney Disease. *Biomedicine*, **14**, Article 109. <https://doi.org/10.3390/biomedicine14010109>
- [4] Laiola, M., Koppe, L., Larabi, A., Thirion, F., Lange, C., Quinquis, B., *et al.* (2025) Toxic Microbiome and Progression of Chronic Kidney Disease: Insights from a Longitudinal CKD-Microbiome Study. *Gut*, **74**, 1624-1637. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2024-334634>
- [5] Wang, H., Ainiwaer, A., Song, Y., Qin, L., Peng, A., Bao, H., *et al.* (2023) Perturbed Gut Microbiome and Fecal and Serum Metabolomes Are Associated with Chronic Kidney Disease Severity. *Microbiome*, **11**, Article No. 3. <https://doi.org/10.1186/s40168-022-01443-4>
- [6] Serrano, M., Srivastava, A., Buck, G., Zhu, B., Edupuganti, L., Adegbulugbe, E., *et al.* (2022) Dietary Protein and Fiber Affect Gut Microbiome and Treg/Th17 Commitment in Chronic Kidney Disease Mice. *American Journal of Nephrology*, **53**, 646-651. <https://doi.org/10.1159/000526957>
- [7] Ni, J., Shen, T.D., Chen, E.Z., Bittinger, K., Bailey, A., Roggiani, M., *et al.* (2017) A Role for Bacterial Urease in Gut Dysbiosis and Crohn's Disease. *Science Translational Medicine*, **9**, eaah6888. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.aah6888>
- [8] Huang, Y., Mo, S., Jin, Y., Zheng, Z., Wang, H., Wu, S., *et al.* (2022) Ammonia-Induced Excess ROS Causes Impairment and Apoptosis in Porcine IPEC-J2 Intestinal Epithelial Cells. *Ecotoxicology and Environmental Safety*, **243**, Article ID: 111111. <https://doi.org/10.1016/j.ecoenv.2022.111111>

114006. <https://doi.org/10.1016/j.ecoenv.2022.114006>
- [9] Ahmet, R.A.M., Nascu, A.G., Camen, G.C., Oblega, C.V., Popa, D.G. and Mirea, C.S. (2025) Unveiling the Microbiota: A New Frontier in Breast Cancer Pathogenesis—A Single-Center Preliminary Study. *Diagnostics*, **15**, Article 2147. <https://doi.org/10.3390/diagnostics15172147>
- [10] Georgopoulou, G., Papsotiriou, M., Bosgana, P., de Lastic, A., Koufou, E., Papachristou, E., *et al.* (2024) Altered Expression of Intestinal Tight Junctions in Patients with Chronic Kidney Disease: A Pathogenetic Mechanism of Intestinal Hyperpermeability. *Biomedicines*, **12**, Article 368. <https://doi.org/10.3390/biomedicines12020368>
- [11] Vaziri, N.D., Yuan, J., Rahimi, A., Ni, Z., Said, H. and Subramanian, V.S. (2011) Disintegration of Colonic Epithelial Tight Junction in Uremia: A Likely Cause of CKD-Associated Inflammation. *Nephrology Dialysis Transplantation*, **27**, 2686-2693. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfr624>
- [12] Suzuki, T. and Abe, T. (2024) Organ Correlation and Antiaging Medicine: Intestinal-Kidney Correlation and Antiaging. In: Yamada, H. and Naito, Y., Eds., *Anti-Aging Medicine*, Springer, 219-221. https://doi.org/10.1007/978-981-97-8514-8_55
- [13] Nakano, T., Watanabe, H., Imafuku, T., Tokumaru, K., Fujita, I., Arimura, N., *et al.* (2021) Indoxyl Sulfate Contributes to mTORC1-Induced Renal Fibrosis via the OAT/NADPH Oxidase/Ros Pathway. *Toxins*, **13**, Article 909. <https://doi.org/10.3390/toxins13120909>
- [14] Nanto-Hara, F. and Ohtsu, H. (2024) In Laying Hens, Chronic Heat Stress-Induced Renal Fibrosis Is Potentially Promoted by Indoxyl Sulfate. *Scientific Reports*, **14**, Article No. 23213. <https://doi.org/10.1038/s41598-024-75066-0>
- [15] Hung, T., Hsieh, Y., Lee, H., Ting, Y., Lin, C. and Chao, W. (2024) Renoprotective Effect of Rosmarinic Acid by Inhibition of Indoxyl Sulfate-Induced Renal Interstitial Fibrosis via the NLRP3 Inflammasome Signaling. *International Immunopharmacology*, **135**, Article ID: 112314. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2024.112314>
- [16] Delgado-Marin, M., Sánchez-Esteban, S., Cook-Calvete, A., Jorquera-Ortega, S., Zaragoza, C. and Saura, M. (2024) Indoxyl Sulfate-Induced Valve Endothelial Cell Endothelial-to-Mesenchymal Transition and Calcification in an Integrin-Linked Kinase-Dependent Manner. *Cells*, **13**, Article 481. <https://doi.org/10.3390/cells13060481>
- [17] Watanabe, H., Miyamoto, Y., Honda, D., Tanaka, H., Wu, Q., Endo, M., *et al.* (2013) P-Cresyl Sulfate Causes Renal Tubular Cell Damage by Inducing Oxidative Stress by Activation of NADPH Oxidase. *Kidney International*, **83**, 582-592. <https://doi.org/10.1038/ki.2012.448>
- [18] 陈铖, 邓真真. 维持性血液透析患者硫酸对甲酚水平与微炎症、氧化应激的关系[J]. 实用临床医学, 2023, 24(3): 5-8, 12.
- [19] Sun, C., Chang, S. and Wu, M. (2012) Uremic Toxins Induce Kidney Fibrosis by Activating Intrarenal Renin-Angiotensin-Aldosterone System Associated Epithelial-to-Mesenchymal Transition. *PLOS ONE*, **7**, e34026. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0034026>
- [20] Poveda, J., Sanchez-Niño, M.D., Glorieux, G., Sanz, A.B., Egido, J., Vanholder, R., *et al.* (2013) P-Cresyl Sulphate Has Pro-Inflammatory and Cytotoxic Actions on Human Proximal Tubular Epithelial Cells. *Nephrology Dialysis Transplantation*, **29**, 56-64. <https://doi.org/10.1093/ndt/gft367>
- [21] Mankhong, S., Den-Udom, T., Tanawattanasuntorn, T., Suriyun, T., Muta, K., Kitiyakara, C., *et al.* (2024) The Microbial Metabolite P-Cresol Compromises the Vascular Barrier and Induces Endothelial Cytotoxicity and Inflammation in a 3D Human Vessel-on-a-Chip. *Scientific Reports*, **14**, Article No. 18553. <https://doi.org/10.1038/s41598-024-69124-w>
- [22] Fang, Q., Zheng, B., Liu, N., Liu, J., Liu, W., Huang, X., *et al.* (2021) Trimethylamine N-Oxide Exacerbates Renal Inflammation and Fibrosis in Rats with Diabetic Kidney Disease. *Frontiers in Physiology*, **12**, Article 682482. <https://doi.org/10.3389/fphys.2021.682482>
- [23] Kapetanaki, S., Kumawat, A.K., Persson, K. and Demirel, I. (2021) The Fibrotic Effects of TMAO on Human Renal Fibroblasts Is Mediated by NLRP3, Caspase-1 and the PERK/Akt/mTOR Pathway. *International Journal of Molecular Sciences*, **22**, Article 11864. <https://doi.org/10.3390/ijms222111864>
- [24] Stefania, K., Ashok, K.K., Geena, P.V., Katarina, P. and Isak, D. (2024) TMAO Enhances TNF- α Mediated Fibrosis and Release of Inflammatory Mediators from Renal Fibroblasts. *Scientific Reports*, **14**, Article No. 9070. <https://doi.org/10.1038/s41598-024-58084-w>
- [25] Ma, X. and Wang, Q. (2022) Short-Chain Fatty Acids Attenuate Renal Fibrosis and Enhance Autophagy of Renal Tubular Cells in Diabetic Mice through the HDAC2/ULK1 Axis. *Endocrinology and Metabolism*, **37**, 432-443. <https://doi.org/10.3803/enm.2021.1336>
- [26] Zhang, J., Wang, W., Liang, S., Zhou, X., Rekha, R.S., Gudmundsson, G.H., *et al.* (2023) Butyrate Induces Stat3/Hif-1 α /IL-22 Signaling via GPCR and HDAC3 Inhibition to Activate Autophagy in Head Kidney Macrophages from Turbot (*Scophthalmus maximus* L.). *Fish & Shellfish Immunology*, **143**, Article ID: 109214. <https://doi.org/10.1016/j.fsi.2023.109214>
- [27] Tain, Y., Chang-Chien, G., Lin, S., Hou, C. and Hsu, C. (2023) Iodomethylcholine Inhibits Trimethylamine-N-Oxide

- Production and Averts Maternal Chronic Kidney Disease-Programmed Offspring Hypertension. *International Journal of Molecular Sciences*, **24**, Article 1284. <https://doi.org/10.3390/ijms24021284>
- [28] Fang, L., Shen, J., Xiao, N. and Tan, Z. (2025) TMAO Activates the NLRP3 Inflammasome, Disrupts Gut-Kidney Interaction, and Promotes Intestinal Inflammation. *International Journal of Molecular Sciences*, **26**, Article 7441. <https://doi.org/10.3390/ijms26157441>
- [29] Sun, C., Chang, S. and Wu, M. (2012) Suppression of Klotho Expression by Protein-Bound Uremic Toxins Is Associated with Increased DNA Methyltransferase Expression and DNA Hypermethylation. *Kidney International*, **81**, 640-650. <https://doi.org/10.1038/ki.2011.445>
- [30] Wathanavasin, W., Cheungpasitporn, W., Thongprayoon, C. and Fülöp, T. (2025) Effects of Dietary Fiber Supplementation on Modulating Uremic Toxins and Inflammation in Chronic Kidney Disease Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Toxins*, **17**, Article 57. <https://doi.org/10.3390/toxins17020057>
- [31] Di Iorio, B.R., Rocchetti, M.T., De Angelis, M., Cosola, C., Marzocco, S., Di Micco, L., et al. (2019) Nutritional Therapy Modulates Intestinal Microbiota and Reduces Serum Levels of Total and Free Indoxyl Sulfate and P-Cresyl Sulfate in Chronic Kidney Disease (Medika Study). *Journal of Clinical Medicine*, **8**, Article 1424. <https://doi.org/10.3390/jcm8091424>
- [32] Chang, L., Tian, R., Guo, Z., et al. (2023) Low-Protein Diet Supplemented with Inulin Lowers Protein-Bound Toxin Levels in Patients with Stage 3b-5 Chronic Kidney Disease: A Randomized Controlled Study. *Nutricion Hospitalaria*, **40**, 819-828.
- [33] Trigueros-Flores, X., Luna-Hernández, G., Santos-Lopez, M., Pérez-Galván, L., Flores-Camacho, K., Díaz-Canchola, L., et al. (2025) Barriers and Facilitators to Adherence to a Healthy Diet across the Spectrum of Chronic Kidney Disease. *Patient Preference and Adherence*, **19**, 123-137. <https://doi.org/10.2147/ppa.s494390>
- [34] Noce, A., Vidiri, M.F., Marrone, G., Moriconi, E., Bocedi, A., Capria, A., et al. (2016) Is Low-Protein Diet a Possible Risk Factor of Malnutrition in Chronic Kidney Disease Patients? *Cell Death Discovery*, **2**, Article No. 16026. <https://doi.org/10.1038/cddiscovery.2016.26>
- [35] Yu, Z., Zhao, J., Qin, Y., Wang, Y., Zhang, Y. and Sun, S. (2022) Probiotics, Prebiotics, and Synbiotics Improve Uremic, Inflammatory, and Gastrointestinal Symptoms in End-Stage Renal Disease with Dialysis: A Network Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Frontiers in Nutrition*, **9**, Article 850425. <https://doi.org/10.3389/fnut.2022.850425>
- [36] Liu, C., Yang, L., Wei, W. and Fu, P. (2024) Efficacy of Probiotics/Synbiotics Supplementation in Patients with Chronic Kidney Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Frontiers in Nutrition*, **11**, Article 1434613. <https://doi.org/10.3389/fnut.2024.1434613>
- [37] Cedillo-Flores, R., Cuevas-Budhart, M.A., Cavero-Redondo, I., Kappes, M., Ávila-Díaz, M. and Paniagua, R. (2025) Impact of Gut Microbiome Modulation on Uremic Toxin Reduction in Chronic Kidney Disease: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. *Nutrients*, **17**, Article 1247. <https://doi.org/10.3390/nu17071247>
- [38] Altunkaynak, H.O., Karaismailoglu, E. and Massy, Z.A. (2024) The Ability of AST-120 to Lower the Serum Indoxyl Sulfate Level Improves Renal Outcomes and the Lipid Profile in Diabetic and Nondiabetic Animal Models of Chronic Kidney Disease: A Meta-Analysis. *Toxins*, **16**, Article 544. <https://doi.org/10.3390/toxins16120544>
- [39] Shen, W., Chou, Y., Shi, L., Chen, Z., Tu, H., Lin, X., et al. (2021) AST-120 Improves Cardiac Dysfunction in Acute Kidney Injury Mice via Suppression of Apoptosis and Proinflammatory NF- κ B/ICAM-1 Signaling. *Journal of Inflammation Research*, **14**, 505-518. <https://doi.org/10.2147/jir.s283378>
- [40] Hung, K., Lee, M., Hung, S., Sun, C., Wu, C. and Lin, C. (2025) Efficacy of Novel Activated Bamboo Charcoal in Reducing Uremic Toxins and Enhancing Kidney Function in Chronic Kidney Disease Patients: A Pilot Randomized Controlled Trial. *PeerJ*, **13**, e19007. <https://doi.org/10.7717/peerj.19007>
- [41] Cha, R., Kang, S.W., Park, C.W., Cha, D.R., Na, K.Y., Kim, S.G., et al. (2016) A Randomized, Controlled Trial of Oral Intestinal Sorbent AST-120 on Renal Function Deterioration in Patients with Advanced Renal Dysfunction. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, **11**, 559-567. <https://doi.org/10.2215/cjn.12011214>
- [42] Liu, X., Zhang, M., Wang, X., Liu, P., Wang, L., Li, Y., et al. (2022) Fecal Microbiota Transplantation Restores Normal Fecal Composition and Delays Malignant Development of Mild Chronic Kidney Disease in Rats. *Frontiers in Microbiology*, **13**, Article 1037257. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2022.1037257>
- [43] Zhong, H., Xie, X., Chen, W., Zhuang, Y., Hu, X., Cai, Y., et al. (2023) Washed Microbiota Transplantation Improves Renal Function in Patients with Renal Dysfunction: A Retrospective Cohort Study. *Journal of Translational Medicine*, **21**, Article No. 740. <https://doi.org/10.1186/s12967-023-04570-0>
- [44] Barba, C., Soulage, C.O., Caggiano, G., Glorieux, G., Fouque, D. and Koppe, L. (2020) Effects of Fecal Microbiota Transplantation on Composition in Mice with CKD. *Toxins*, **12**, Article 741. <https://doi.org/10.3390/toxins12120741>
- [45] Wang, Y., Chen, Y., Xiao, Z., Shi, Y., Fu, C. and Cao, Y. (2025) Fecal Microbiota Transplantation Modulates Myeloid-Derived Suppressor Cells and Attenuates Renal Fibrosis in a Murine Model. *Renal Failure*, **47**, Article ID: 2480749. <https://doi.org/10.1080/0886022x.2025.2480749>