

# 微生态制剂治疗慢性肾脏病的伞状评价

赵庆雄, 沈淑艳, 和海玉\*

昆明医科大学第二附属医院消化内科, 云南 昆明

收稿日期: 2026年3月28日; 录用日期: 2026年4月22日; 发布日期: 2026年4月30日

## 摘要

目的: 本研究通过伞状meta分析方法整合证据, 系统评估微生态制剂对慢性肾脏病(CKD)的疗效并明确证据可靠性等级。方法: 系统检索PubMed、Embase、Cochrane Library、Web of Science、CNKI、Sinomed及万方数据库(建库至2025年2月), 双人独立筛选文献并提取数据。采用AMSTAR-2量表评价meta分析方法学质量, GRADE系统评定证据体质量, 通过随机效应模型计算加权均数差(WMD)及标准化均数差(SMD)效应量, 并行亚组分析及敏感性分析追溯异质性来源。结果: 共纳入15项meta分析(涉及4625例CKD患者)。meta分析表明: 氧化应激指标: MDA显著降低(WMD = -0.83, 95% CI: -0.99~-0.68), TAC (SMD = 0.55, 95% CI: 0.22~0.88)及GSH (WMD = 0.44, 95% CI: 0.30~0.59)显著升高; 炎症标志物: CRP水平下降(SMD = -0.62, 95% CI: -0.89~-0.35), IL-6无统计学差异(P = 0.23); 肾功能指标: BUN降低(SMD = -0.89, 95% CI: -1.23~-0.56), Scr无显著变化(P = 0.15), eGFR出现降低趋势(SMD = -0.34, 95% CI: -0.61~-0.07)。结论: 微生态制剂可改善CKD患者部分氧化应激及炎症指标, 但对肾功能的影响存在矛盾性证据。当前研究受限于异质性高、证据等级偏低等问题, 尚无法形成明确临床推荐。建议未来开展多中心、大样本随机对照试验, 重点探索菌株特异性效应及干预时间窗, 为精准治疗策略提供循证依据。

## 关键词

益生菌, 慢性肾脏病, 伞状评价, AMSTAR-2, GRADE

# Umbrella Review of Microecological Preparations for Chronic Kidney Disease

Qingxiong Zhao, Shuyan Shen, Haiyu He\*

Department of Gastroenterology, The Second Affiliated Hospital of Kunming Medical University, Kunming Yunnan

Received: March 28, 2026; accepted: April 22, 2026; published: April 30, 2026

\*通讯作者。

文章引用: 赵庆雄, 沈淑艳, 和海玉. 微生态制剂治疗慢性肾脏病的伞状评价[J]. 临床医学进展, 2026, 16(5): 33-48.  
DOI: 10.12677/acm.2026.1651786

## Abstract

**Objective:** This study utilizes an umbrella meta-analytic approach to synthesize evidence, systematically evaluate the efficacy of microecological preparations in chronic kidney disease (CKD), and establish the hierarchy of evidence reliability. **Methods:** Systematic searches were conducted in PubMed, Embase, Cochrane Library, Web of Science, CNKI, Sinomed, and Wanfang databases (from inception to February 2025). Two reviewers independently screened the literature and extracted data. Methodological quality of the included meta-analyses was assessed using the AMSTAR-2 tool, and the quality of the evidence body was rated using the GRADE system. Weighted mean difference (WMD) and standardized mean difference (SMD) effect sizes were calculated using random-effects models. Subgroup analyses and sensitivity analyses were performed to explore sources of heterogeneity. **Results:** A total of 15 meta-analyses (involving 4625 CKD patients) were included. The meta-analysis demonstrated that: Oxidative stress markers: Malondialdehyde (MDA) significantly decreased (WMD = -0.83, 95% CI: -0.99 to -0.68), while total antioxidant capacity (TAC) (SMD = 0.55, 95% CI: 0.22 to 0.88) and glutathione (GSH) (WMD = 0.44, 95% CI: 0.30 to 0.59) significantly increased; Inflammatory markers: C-reactive protein (CRP) levels decreased (SMD = -0.62, 95% CI: -0.89 to -0.35), but interleukin-6 (IL-6) showed no statistically significant difference (P = 0.23); Renal function markers: Blood urea nitrogen (BUN) decreased (SMD = -0.89, 95% CI: -1.23 to -0.56), serum creatinine (Scr) showed no significant change (P = 0.15), and estimated glomerular filtration rate (eGFR) exhibited a decreasing trend (SMD = -0.34, 95% CI: -0.61 to -0.07). **Conclusion:** Microecological preparations can improve certain oxidative stress and inflammatory markers in CKD patients, but evidence regarding their impact on renal function is contradictory. The current evidence is limited by high heterogeneity and low evidence quality, precluding definitive clinical recommendations. Future research should focus on conducting multicenter, large-sample randomized controlled trials to specifically investigate strain-specific effects and optimal intervention time windows, thereby providing an evidence base for precision treatment strategies.

## Keywords

Probiotics, Chronic Kidney Disease (CKD), Umbrella Review, AMSTAR-2, GRADE

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

慢性肾脏病(Chronic Kidney Disease, CKD)是严重危害公众健康的重大慢性疾病,我国成人患病率达10.8% [1],全球约为11%,在老年人群中尤为高发[2]。CKD不仅导致肾功能进行性下降,也与心血管事件、代谢紊乱及感染风险增高密切相关[3],疾病负担沉重。近年来,“肠道-肾脏轴”学说为理解CKD提供了新视角[4][5]。患者普遍存在肠道菌群失调,产脲酶菌增多而益生菌减少,促使含氮代谢物转化为硫酸吲哚酚等尿毒症毒素[6][7]。这些毒素可激活NF- $\kappa$ B (Nuclear Factor Kappa-B)通路,加剧全身炎症与氧化应激,形成“肠源性毒素-炎症-肾功能恶化”的恶性循环[8][9]。临床前研究表明,补充益生菌/益生元等微生态制剂可降低毒素水平、改善肠屏障、调节免疫平衡[10]。部分系统综述提示其可提升估算肾小球滤过率并降低炎症标志物[11][12]。然而,目前微生态制剂对CKD患者肾功能、炎症及氧化应激的确切作用仍缺乏一致的高质量证据,尚未被纳入临床管理指南。因此,本研究首次通过伞状评价整合相关meta分析证据,旨在系统评估其疗效与证据可靠性,为临床决策提供依据。

## 2. 资料和方法

该研究方案已在国际前瞻性系统评价注册中心(PROSPERO)注册, 编号为 CRD420251009842。

### 2.1. 资料检索

2位研究者分别独立以英文及中文关键词运用布尔逻辑符(AND, OR & NOT)进行各种组合检索 PubMed、Cochrane Library database、Web of Science、EMBASE、CNKI、Sinomed、万方数据库, 同时手工检索相关杂志, 以全面收集微生态制剂治疗慢性肾脏病患者有关的文献。检索时间均为从该数据库建立至 2025 年 02 月。中文检索词: 益生菌、益生元、合生元、慢性肾脏病、慢性肾功能不全、慢性肾衰竭。英文检索词: Probiotics、Prebiotics、Synbiotics、chronic renal dysfunction、chronic renal failure、chronic kidney disease。所有被确定为符合纳入标准的出版物都使用 EndNoteX9 和 Microsoft Excel 进行整理。2位作者基于标题与摘要排除不符合纳入标准的研究, 随后独立获取潜在合格文献全文, 依据预先制定的纳入/排除标准进行二次筛选。针对纳入文献的分歧点(如干预措施界定、结局指标判读), 则由第三方仲裁决定。

### 2.2. 纳入和排除标准

在评估益生菌对慢性肾脏病患者肾功能及炎症、氧化应激水平的影响时, SR/MA (系统评价/meta 分析)没有根据参与者的种族、性别、国家或地区进行区分。2位研究员独立评估文章的纳入资格。任何分歧由第三方解决。纳入标准: ① 研究必须是随机对照试验(RCTs); ② 符合本研究的 PICO 标准定义如下: 研究对象(P Patient: 符合 CKD 诊断标准, 年龄 > 18 岁, 无论男女); 干预措施(I Intervention: 补充微生态制剂治疗); 对照措施(C Comparison: 对照组, 例如安慰剂, 患者接受常规治疗或不接受微生态制剂治疗); 结局指标结果(O Outcome: 血肌酐(Serum Creatinine, Cr)、尿素氮(Blood Urea Nitrogen, BUN)、肾小球滤过率(Estimated Glomerular Filtration Rate, eGFR)、C 反应蛋白(C-Reactive Protein, CRP)和白介素 6 (Interleukin-6, IL-6)、总抗氧化能力(Total Antioxidant Capacity, TAC)、丙二醛(Malondialdehyde, MDA)、谷胱甘肽(Glutathione, GSH)并报告了相应效应量(ES)及其相应的置信区间(CI)。排除标准: ① 体外研究、病例报告、观察性研究、准实验设计、非随机对照临床试验; ② 不符合“人群/干预/比较/结局”(PICO)标准。

### 2.3. 数据提取和质量评估

2位研究人员根据预先定义的纳入标准, 对文章进行了系统性筛选, 并独立提取了相关数据。文献纳入和排除的全面程序在流程图中进行了说明(如图 1 所示)。从符合条件的 SR/MA 中提取的数据包括以下内容: 第一作者姓名(出版年份)、研究数量(No.)、参与者数量、参与者年龄、干预措施/益生菌种类、剂量(CFU)、作者所在国家、持续时间、纳入研究类型、数据搜索来源、每项研究的患者样本量、结局指标(血肌酐(Cr)、尿素氮(BUN)、肾小球滤过率(eGFR)、C 反应蛋白(CRP)和白介素 6 (IL-6)、总抗氧化能力(TAC)、丙二醛(MDA)、谷胱甘肽(GSH)合并的 ES (Effect Size 效应量)以及相应的 95% CI (95% Confidence Interval 95%置信区间)等。所有争议分歧的问题都通过与第三方协商决定。

### 2.4. 方法学质量与证据等级评价

本研究采用 AMSTAR-2 量表对纳入的 meta 分析方法学质量进行评估。该量表包含 16 个核心条目(含研究方案可及性与偏倚风险评估等关键要素)[13], 由 2 名研究者独立完成质量评价, 采用“是”“部分是”或“否”三级判定标准。根据 AMSTAR-2 标准, 需重点关注 7 个可能显著影响研究效度的关键条目(条目 2、4、7、9、11、13 及 15): 若 meta 分析满足全部关键条目且符合 ≥ 8 个非关键条目则评定为“高”

质量；符合全部关键条目但非关键条目不足 8 个者评定为“中等”质量；存在 1 个关键条目缺陷者评定为“低”质量；存在 $\geq 2$ 个关键条目缺陷者评定为“严重缺陷”。

证据质量评估采用 GRADE 分级系统，参照《Cochrane 干预措施系统评价手册》标准执行。主要评估维度包括：(1) 偏倚风险；(2) 结果异质性；(3) 证据间接性；(4) 数据精确性；(5) 发表偏倚。最终证据强度分为高、中、低、极低 4 个等级，任一维度存在缺陷将导致证据等级降级[14]。

## 2.5. 统计分析

采用 RevMan 5.4.1 及 Stata 18.0 软件进行 meta 分析。连续性变量以均值差(MD)及其 95%置信区间(CI)表示合并效应量。研究间异质性通过 Cochrane Q 检验及  $I^2$  统计量综合评估，当  $I^2 > 50\%$  或 Q 检验  $P < 0.10$  时判定存在显著异质性[15]。发表偏倚评估采用分层策略：对纳入研究 $\geq 10$ 项的分析同时进行漏斗图视觉检验与 Egger 回归检验( $P < 0.05$  提示存在统计学意义) [16]。

依据证据强度分级标准将研究证据划分为 I 类(强证据)、II 类(高度提示性证据)及 III 类(提示性证据)。针对上述三类证据中存在显著异质性的分析结果，通过敏感性分析及预设亚组分析(按参与人数和作者国家分层)探求异质性来源，并验证结果稳健性。

## 3. 结果

### 3.1. 检索流程

从 7 个数据库中检索到 1808 篇文章，剔除 582 篇重复文章。在浏览标题及摘要后，初筛获得 39 篇文献。在阅读全文后，排除仅系统综述未进行 meta 分析的文献 8 篇，排除非随机对照实验 meta 分析的文献 4 篇，排除因实验对象、结局、干预措施不符的文献 9 篇，排除获得完整数据的文献 5 篇。随后，15 篇文章被纳入该综述。纳入/排除流程图(见图 1)。

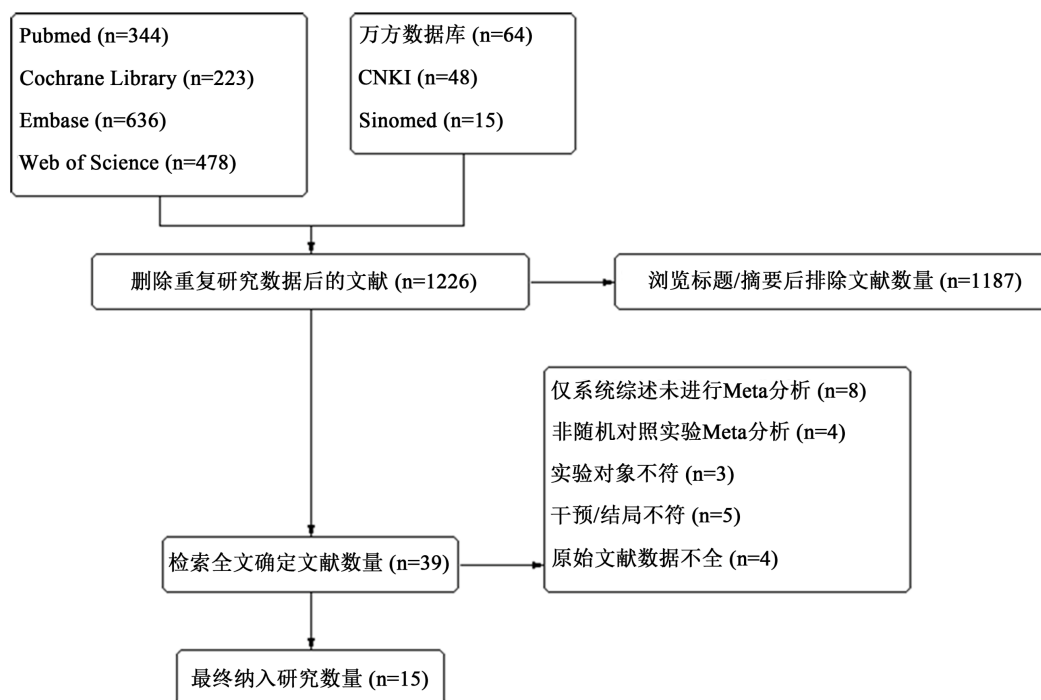


Figure 1. Literature screening flowchart

图 1. 文献筛选流程

### 3.2. 纳入 Meta 分析的一般特征

纳入符合标准的 meta 分析 15 篇[17]-[31]，共 8145 例患者，其中治疗组 4625 例，对照组 3520 例。15 篇研究中纳入人数最少为 161 人，最多为 931 人。所有人群均符合 CKD 诊断标准，无论是否透析。这 15 篇研究最早刊登于 2018 年，最晚刊登于 2024 年，观察年限从 1 周至 1 年，其中 10 篇发表国家为中国(见表 1)。

**Table 1.** General characteristics of included studies

**表 1.** 纳入研究的一般特征

第一作者 发表年份	研究 类型	文献来源	样本量 (人)	随访时 间(周)	纳入原 始研究 数量	年龄 (岁)	发表国 家	主要结局
AbdelQadir YH 2020 [18]	RCT	PubMed、Scopus、Web of Science、CENTRAL	500	8~12	8	28~74	埃及	Cr、BUN、eGFR、 MDA、GSH、TAC、 CRP
Bakhtiyari M 2021 [17]	RCT	EMBASE、Medline、Scopus、 Cochrane Central、Web of Science	584	4~12	14	50~69	伊朗	MDA、GSH、TAC、 CRP、IL-6
Jia L 2018 [19]	RCT	Pubmed, EMBASE and Cochrane Library	261	4~28	8	29~79	中国	CRP、IL-6
Tao SB 2019 [20]	RCT	PubMed、Embase 和 Cochrane	359	8~12	10	30~70	中国	CRP、Cr、eGFR
Zheng HJ 2021 [21]	RCT	PubMed、Cochrane、Web of Science	671	4~12	13	40~70	中国	CRP、MDA、GSH、 TAC
Liu J 2022 [22]	RCT	PubMed、Embase、Cochrane	842	>4	23	30~80	中国	Cr、BUN、eGFR、 MDA、GSH、TAC、 CRP、IL-6
Liu F 2023 [23]	RCT	PubMed、Embase、Cochrane	652	3~52	12	30~80	中国	Cr
Thongprayoon C 2018 [24]	RCT	MEDLINE、EMBASE Cochrane	161	4~24	5	NA	泰国	Cr、eGFR
Pisano A 2018 [25]	RCT	Ovid-MEDLINE、PubMed、 CENTRAL	701	4~24	12	40~70	中国	Cr、eGFR、IL-6、CRP
Nguyen TTU 2021 [26]	RCT	EMBASE、MEDLINE、Web of Science 和 Cochrane Library	931	4~24	20	40~70	韩国	CRP、IL-6、MDA、 TAC、GSH
Tan J 2022 [27]	RCT	Embase, CNKI, Wanfang Data、 Pubmed、Cochrane	1373	4~24	28	30~70	中国	CRP、IL-6、Cr、BUN
Liu C 2024 [28]	RCT	PubMed、Embase、Web of Science 和 Cochrane Central Register of Controlled Trials	869	4~52	21	45~76	中国	CRP、IL-6、Cr、BUN、 eGFR
Liu T 2021 [29]	RCT	PubMed, Cochrane Library, Embase, Web of Science/CNKI/CBM	605	4~24	16	30~70	中国	Cr、CRP、IL-6
McFarlane C 2019 [30]	RCT	MEDLINE, CINAHL, EMBASE, Cochrane	654	1~24	10	35~80	澳大利 亚	Cr、eGFR、BUN
Chen L 2022 [31]	RCT	PubMed、EMBASE 和 Cochrane	513	4~24	14	35~75	中国	eGFR

RCT: 随机对照实验; Cr: 血肌酐; BUN: 尿素氮; eGFR: 肾小球滤过率; CRP: C 反应蛋白; IL-6: 白介素 6; TAC: 总抗氧化能力; MDA: 丙二醛; GSH: 谷胱甘肽。

### 3.3. 方法学质量及证据等级评价

基于 AMSTAR-2 评分系统对纳入研究进行方法学质量评估。5 项研究被归类为“极低”置信度评分，表明存在重大的方法学问题。2 项研究被评定为“低”置信度，表明可能存在设计或执行缺陷。1 项研究获得了“中等”置信度，反映了一种令人满意但并非最佳的方法论方法。最后，7 项研究被评定为“高”置信度评级，表明其方法论稳健，偏差风险极低(见表 2)。

**Table 2.** AMSTAR-2 evaluation table  
**表 2.** AMSTER2 评价表

作者(发表年份)	Q1	Q2*	Q3	Q4*	Q5	Q6	Q7*	Q8	Q9*	Q10	Q11*	Q12	Q13*	Q14	Q15*	Q16	置信度
AbdelQadir YH 2020 [18]	Y	N	Y	PY	Y	Y	Y	Y	Y	N	Y	Y	Y	N	N	Y	极低
Bakhtiary M 2021 [17]	Y	N	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	N	Y	Y	Y	Y	N	Y	极低
Jia L 2018 [19]	Y	Y	Y	PY	Y	Y	Y	PY	Y	N	Y	Y	Y	Y	N	Y	低
Tao SB 2019 [20]	Y	Y	Y	PY	Y	Y	Y	Y	PY	N	Y	Y	Y	Y	Y	Y	高
Zheng HJ 2021 [21]	Y	Y	Y	PY	Y	Y	Y	Y	Y	N	Y	Y	Y	Y	Y	Y	高
Liu J 2022 [22]	Y	N	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	N	Y	Y	Y	Y	N	Y	极低
Liu F 2023 [23]	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	N	Y	Y	Y	Y	Y	Y	高
Thongprayoon C 2018 [24]	Y	N	Y	Y	Y	Y	Y	PY	N	N	Y	N	N	Y	Y	Y	极低
Pisano A 2018 [25]	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	PY	Y	N	Y	Y	N	N	Y	Y	低
Nguyen TTU 2021 [26]	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	N	Y	Y	Y	Y	Y	Y	高
Tan J 2022 [27]	Y	N	Y	PY	Y	Y	Y	Y	Y	N	Y	Y	Y	N	Y	Y	极低
Liu C 2024 [28]	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	PY	Y	N	Y	Y	Y	Y	Y	Y	高
Liu T 2021 [29]	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	PY	Y	N	Y	Y	Y	Y	Y	Y	高
McFarlane C 2019 [30]	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	PY	Y	N	Y	Y	Y	N	Y	Y	中度
Chen L 2022 [31]	Y	Y	Y	PY	Y	Y	Y	Y	Y	N	Y	Y	Y	Y	Y	Y	高

\*Y: 满足; PY: 部分满足; N: 不满足。

AMSTAR-2 研究团队选择了 7 个对系统评价的制作及其结果有效性至关重要的项目，即项目 2、4、7、9、11、13 和 15。高：没有或只有一个非关键项目不满足；中等：不止一个非关键项不满足；低：1 个关键项不满足且有或非关键项不满足；极低：超过 1 个关键项不满足，有或没有非关键项不满足。

Q1: 是否综述的研究问题和纳排标准符合 PICO 要求？

Q2: 是否审查报告明确说明审查方法是在进行审查之前确定的，报告是否证明与方案有任何重大偏差？

Q3: 是否综述作者解释了他们选择纳入综述的研究设计？

Q4: 是否综述作者使用了全面的文献检索策略？

Q5: 是否综述作者进行了重复的研究选择？

- Q6: 是否综述作者进行了重复的数据提取?
- Q7: 是否综述作者提供了排除研究的清单并证明排除的合理性?
- Q8: 综述作者是否对纳入的研究进行了足够详细的描述?
- Q9: 综述作者是否使用了令人满意的技术来评估纳入综述的单个研究的偏倚风险(RoB)?
- Q10: 综述作者是否报告了综述中纳入研究的资金来源?
- Q11: 如果进行了 meta 分析, 综述作者是否使用了适当的方法对结果进行统计组合?
- Q12: 如果进行了 meta 分析, 综述作者是否评估了个别研究中 RoB 对荟萃分析结果或其他证据综合的潜在影响?
- Q13: 综述作者在解释/讨论综述结果时是否考虑了个别研究中的 RoB 因素?
- Q14: 是否综述作者对综述结果中观察到的任何异质性提供了令人满意的解释和讨论?
- Q15: 如果他们进行了定量综合, 综述作者是否对发表偏倚(小研究偏倚)进行了充分的调查, 并讨论了其对综述结果的可能影响?
- Q16: 是否综述作者报告了任何潜在的利益冲突来源, 包括他们为进行综述而获得的任何资金?

采用 GRADE 分级系统对纳入研究的 8 项结局指标进行证据质量评估。MDA、eGFR、GSH 被评估“III”类证据, GRADE 等级为“中度”; TAC 为“III”类证据, GRADE 等级为“低”; BUN、CRP 为“IV”类证据, GRADE 等级为“极低”; 说明微生态制剂改善上诉指标具有提示性证据。Cr、IL-6 为“III”类证据, GRADE 等级为“无意义”。说明没有足够证据表明微生态制剂的潜在益处(见表 3)。

**Table 3.** GRADE evaluation and evidence quality grading  
**表 3.** GRADE 评价及证据质量分级

结局指标	文献数量	参与人数	指标	ES/95% CI	P	I <sup>2</sup> (P)	Egger 检验	GRADE 等级	证据质量分级
Cr	10	2845/1947	MD	-0.07 (-0.16, 0.02)	0.13	0% (0.8)	0.672	极低	无意义
BUN	8	2405/1527	MD	-1.01 (-1.79, -0.23)	0.01	84% (<0.00001)	-	极低	IV
eGFR	7	2285/1441	MD	-0.15 (-0.29, 0.00)	0.04	21% (0.27)	-	中度	IV
CRP	11	3567/2598	MD	-0.48 (-0.88, -0.08)	0.02	81% (<0.00001)	0.354	极低	IV
IL-6	7	2177/1566	MD	-0.19 (-0.49, 0.11)	0.21	67% (<0.005)	-	极低	无意义
MDA	5	1828/1700	MD	-0.83 (-0.99, -0.68)	<0.0001	0% (0.68)	-	中度	III
TAC	5	1828/1700	MD	0.55 (-0.99, -0.68)	0.001	68% (0.01)	-	低	III
GSH	4	1392/1294	MD	0.44 (-0.99, -0.68)	<0.0001	0% (0.54)	-	中度	III

注: Cr: 血肌酐; BUN: 尿素氮; eGFR: 肾小球滤过率; CRP: C 反应蛋白; IL-6: 白介素 6; TAC: 总抗氧化能力; MDA: 丙二醛; GSH: 谷胱甘肽; “-”: 无数据。

### 3.4. Meta 分析结果

#### 3.4.1. 血肌酐(Cr)

基于固定效应模型, 10 项 Meta 分析汇总结果显示, 与对照组相比无统计学意义, 提示使用微生态制剂不能降低肌酐水平(ESWMD = -0.07, 95% CI: -0.16 至 0.02, P = 0.13; n = 10) (图 2)。研究之间不存在异质性( $I^2 = 0\%$ , P = 0.80)。证据被归类为“无意义”和 GRADE 评级为“极低”(表 3), 表明没有足够的证据支持益生菌治疗的有效性, 因此未对此研究进行亚组及敏感性分析。绘制漏斗图, 目视对称(图 3), 且 Egger 检验(P = 0.672 > 0.05) (图 4), 说明无发表偏倚。

#### 3.4.2. 尿素氮(BUN)

基于随机效应模型, 8 项 meta 分析汇总结果显示, 与对照组相比有显著统计学差异, 提示使用微生态制剂可降低 BUN 水平(ESWMD = -1.01, 95% CI: -1.79 至 -0.23, p = 0.01; n = 8) (图 5)。研究之间存在显著异质性( $I^2 = 84\%$ , P < 0.00001)。证据被归类为“IV”和 GRADE 评级为“极低”(见表 3), 弱证据表明支持益生菌治疗的有效性, 且 n < 10, 因此未对此研究进行绘制漏斗图及进行 Egger 检验、亚组及敏感性分析。

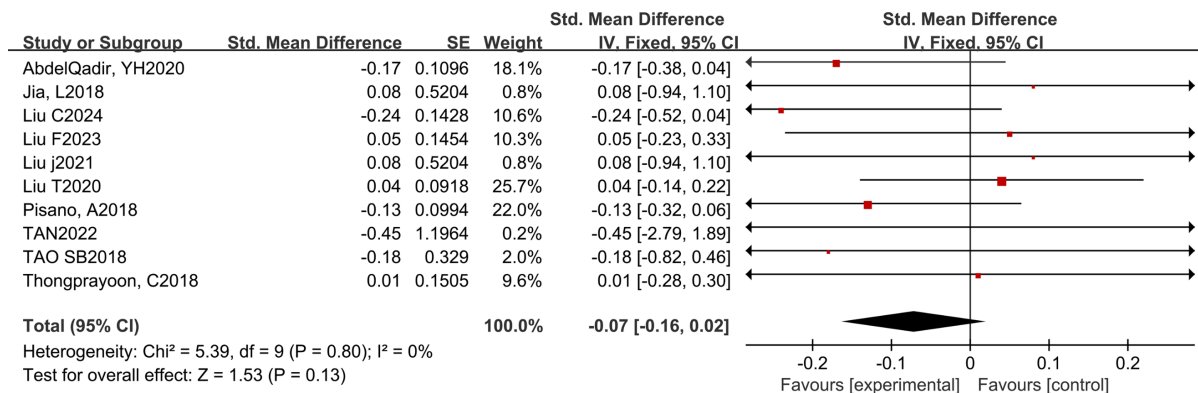


Figure 2. Forest plot of Cr  
图 2. 血肌酐(Cr)森林图

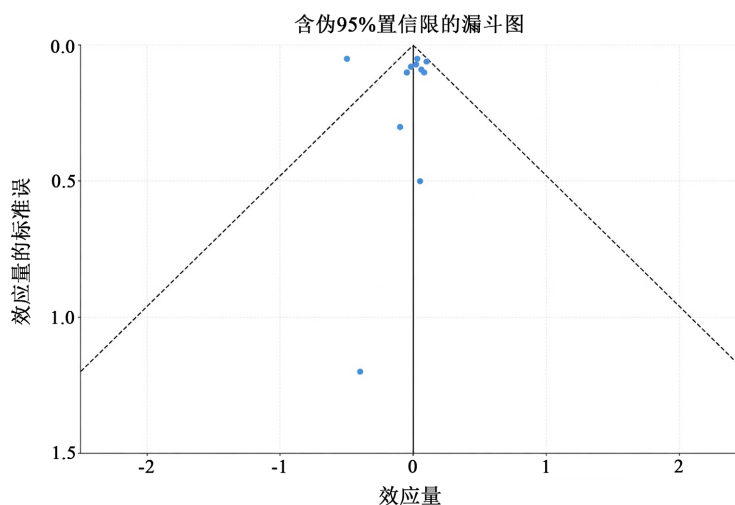


Figure 3. Funnel plot of Cr  
图 3. 血肌酐(Cr)漏斗图

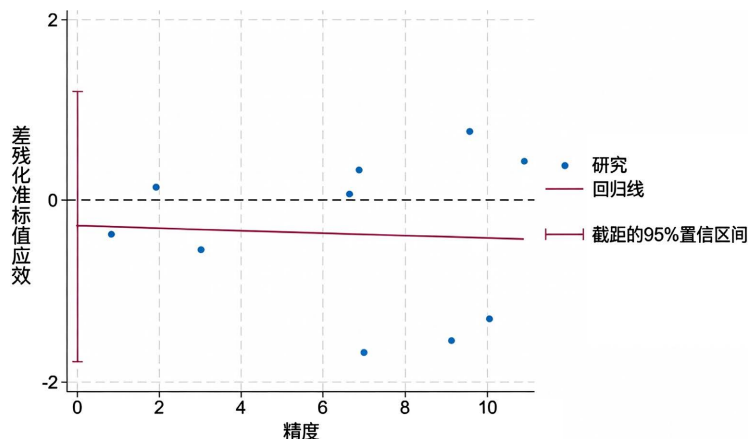


Figure 4. Egger test of Cr  
图 4. 血肌酐(Cr) Egger 检验

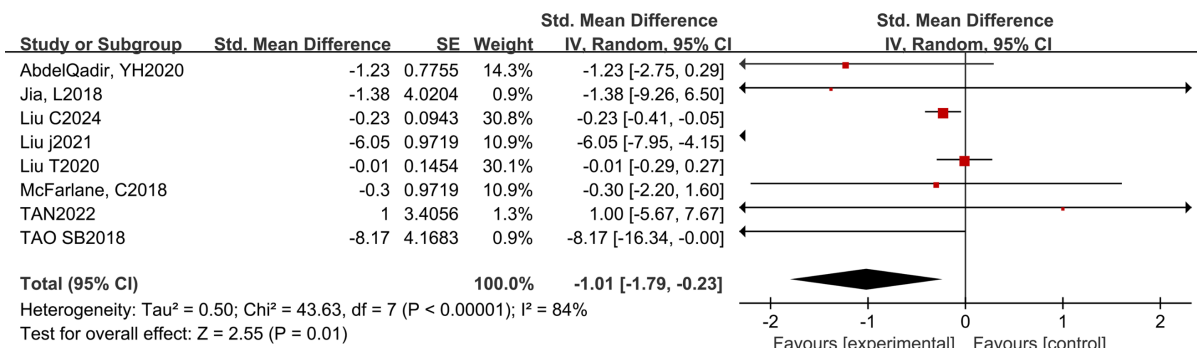


Figure 5. Forest plot of BUN  
图 5. 尿素氮(BUN)森林图

### 3.4.3. 估算肾小球滤过率(eGFR)

基于固定效应模型，7项 meta 分析汇总结果显示，与对照组相比有显著统计学差异，提示使用微生物制剂可降低 eGFR 水平(EWWMD = -0.15, 95% CI: -0.29 至 0.00, P = 0.04; n = 7) (图 6)。研究之间不存在显著异质性(I<sup>2</sup> = 21%, P = 0.27)。证据被归类为“IV”和 GRADE 评级为“中等”(见表 3)，弱证据表明支持益生菌治疗的有效性，且 n < 10，因此未对此研究进行绘制漏斗图及进行 Egger 检验、亚组及敏感性分析。

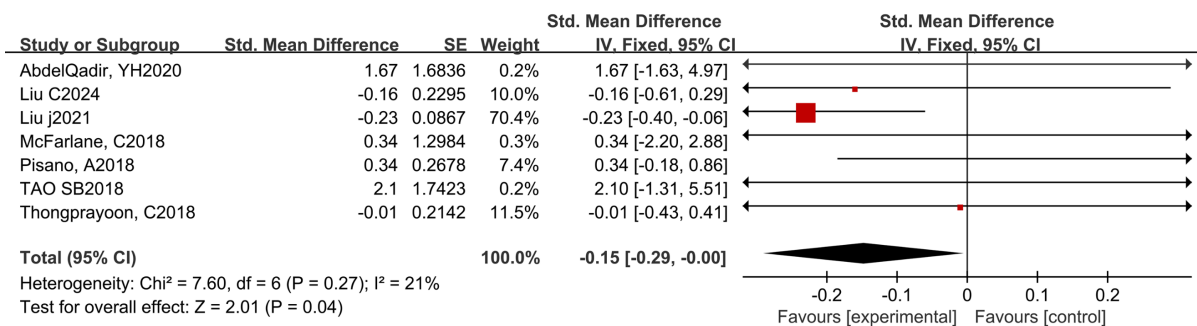


Figure 6. Forest plot of eGFR  
图 6. 肾小球滤过率(eGFR)森林图

### 3.4.4. C-反应蛋白(CRP)

基于随机效应模型, 11 项 meta 分析汇总结果显示, 与对照组相比有显著统计学差异, 提示使用微生态制剂可降低 CRP 水平(ESSMD = -0.48, 95% CI: -0.88 至 -0.08, P = 0.02; n = 11)(图 7)。研究存在显著异质性(I<sup>2</sup> = 81%, P < 0.00001)。证据被归类为“IV”和 GRADE 评级为“极低”(见表 3), 弱证据表明支持益生菌治疗的有效性, 因此未对此研究进行亚组及敏感性分析。对研究进行绘制漏斗图, 目视对称(图 8), 且 Egger 检验(P = 0.354 > 0.05)(图 9), 说明无发表偏倚。

### 3.4.5. 白细胞介素-6 (IL-6)

基于随机效应模型, 7 项 meta 分析汇总结果显示, 与对照组相比有无统计学意义, 提示使用微生态制剂不能降低 IL-6 水平(ESSMD = -0.19, 95% CI: -0.49 至 0.11, P = 0.21; n = 7)(图 10)。研究之间存在显著异质性(I<sup>2</sup> = 67%, P = 0.005)。证据被归类为“无意义”和 GRADE 评级为“极低”(见表 3), 表明没有足够的证据支持益生菌治疗的有效性, 且 n < 10, 因此未对此研究进行绘制漏斗图及进行 Egger 检验、亚组及敏感性分析。

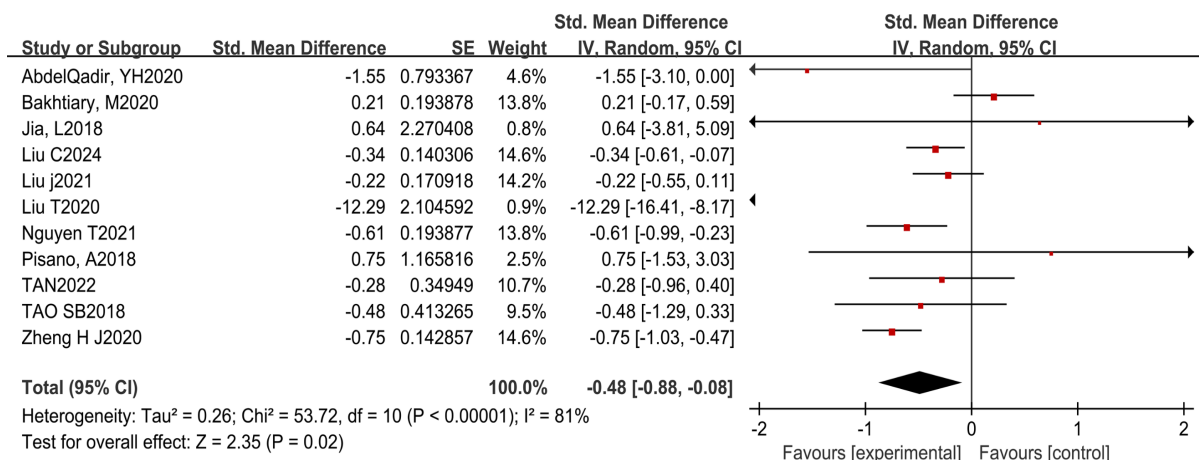


Figure 7. Forest plot of CRP  
 图 7. C-反应蛋白(CRP)森林图

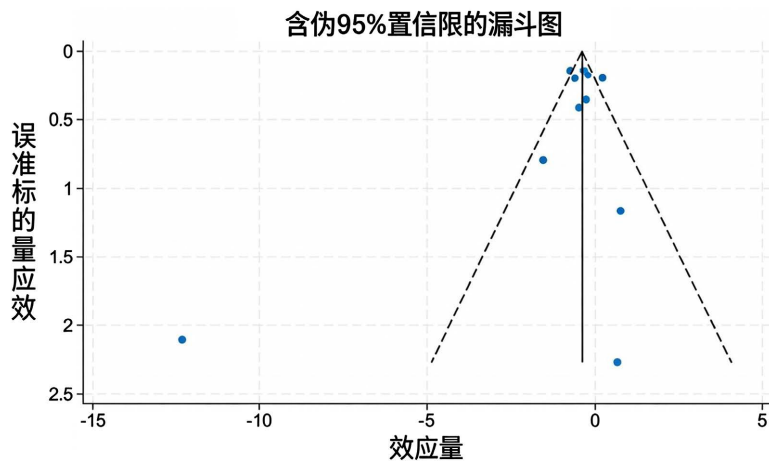


Figure 8. Funnel plot of CRP  
 图 8. C-反应蛋白(CRP)漏斗图

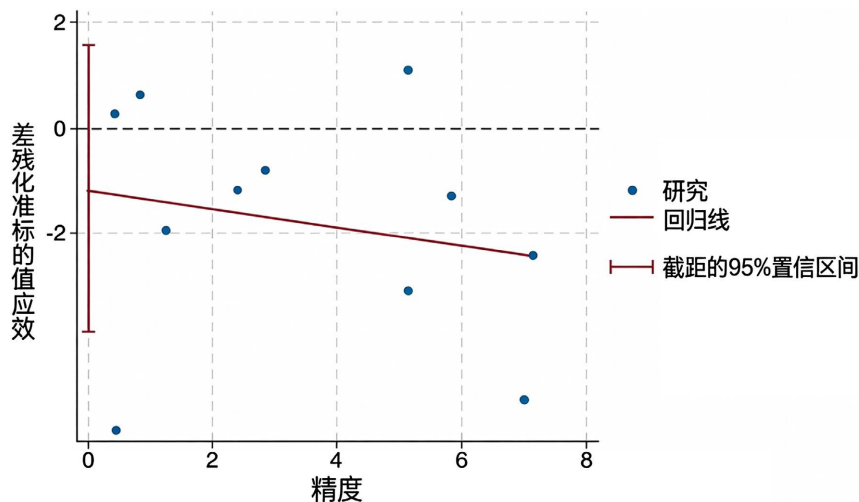


Figure 9. Egger test of CRP  
图 9. C-反应蛋白(CRP) Egger 检验

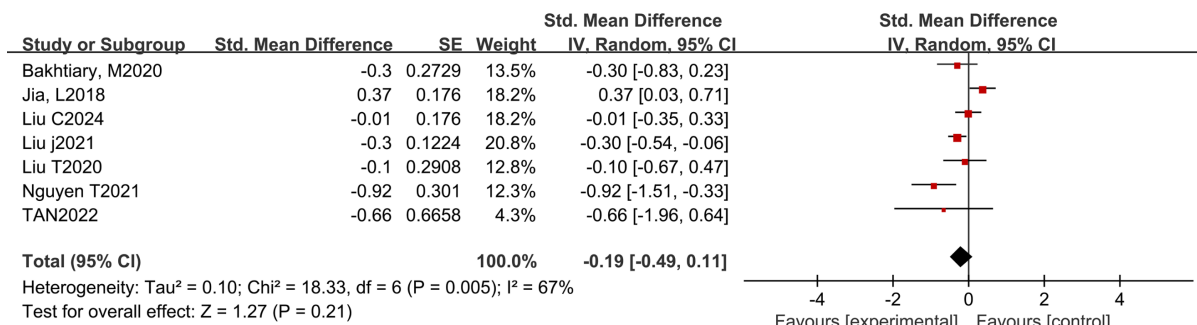


Figure 10. Forest plot of IL-6  
图 10. 白细胞介素-6 (IL-6)森林图

### 3.4.6. 丙二醛(MDA)

基于固定效应模型, 5项 meta 分析汇总结果显示, 与对照组相比有显著统计学差异, 提示使用微生物制剂可提高 MDA 水平(ESWMD = -0.83, 95% CI: -0.99 至 -0.68, P = <0.00001; n = 7) (图 11)。研究之间不存在显著异质性(I<sup>2</sup> = 0%, P = 0.68)。证据被归类为“III”和 GRADE 评级为“中等”(见表 3), 这提供了益生菌可能降低 MDA 的潜在益处的提示性证据, 但 n < 10, 无显著异质性, 因此未对此研究进行绘制漏斗图及进行 Egger 检验、亚组及敏感性分析。

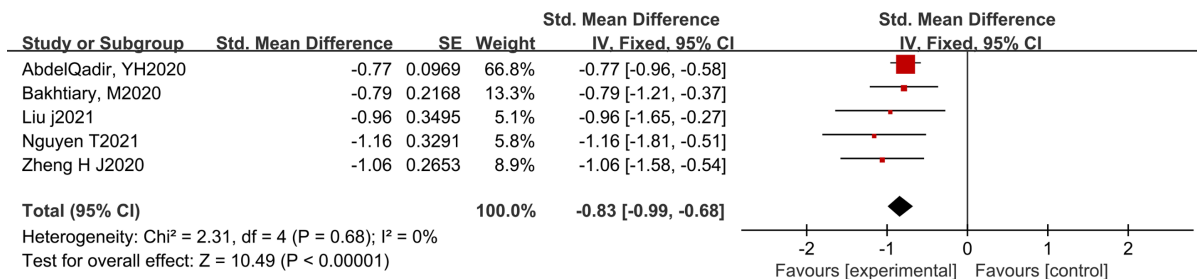


Figure 11. Forest plot of MDA  
图 11. 丙二醛(MDA)森林图

### 3.4.7. 总抗氧化能力(TAC)

基于随机效应模型, 5 项 meta 分析汇总结果显示, 与对照组相比有显著统计学差异, 提示使用微生物制剂可提高 TAC (ESSMD = 0.55, 95% CI: 0.22 至 0.88,  $P = 0.001$ ;  $n = 5$ ) (图 12)。研究之间不存在显著异质性( $I^2 = 0.01\%$ ,  $P = 0.68$ )。证据被归类为“III”和 GRADE 评级为“低”(见表 3), 这提供了益生菌可能提高 TAC 的潜在益处的提示性证据, 进行亚组分析未发现异质性来源(图 12)。敏感性分析提示稳健(图 13)。但  $n < 10$ , 因此未对此研究进行绘制漏斗图及进行 Egger 检验。

### 3.4.8. 谷胱甘肽(GSH)

基于固定效应模型, 4 项 meta 分析汇总结果显示, 与对照组相比有显著统计学差异, 提示使用微生物制剂可提高 GSH 水平(ESWMD = 0.44, 95% CI: 0.30 至 0.59,  $P < 0.00001$ ;  $n = 4$ ) (见图 10)。研究之间不存在显著异质性( $I^2 = 0\%$ ,  $P = 0.54$ ) (图 14)。证据被归类为“III”和 GRADE 评级为“中等”(见表 3), 这提供了益生菌可能提高 GSH 的潜在益处的提示性证据, 但  $n < 10$ , 且无显著异质性, 因此未对此研究进行绘制漏斗图及进行 Egger 检验、亚组及敏感性分析。

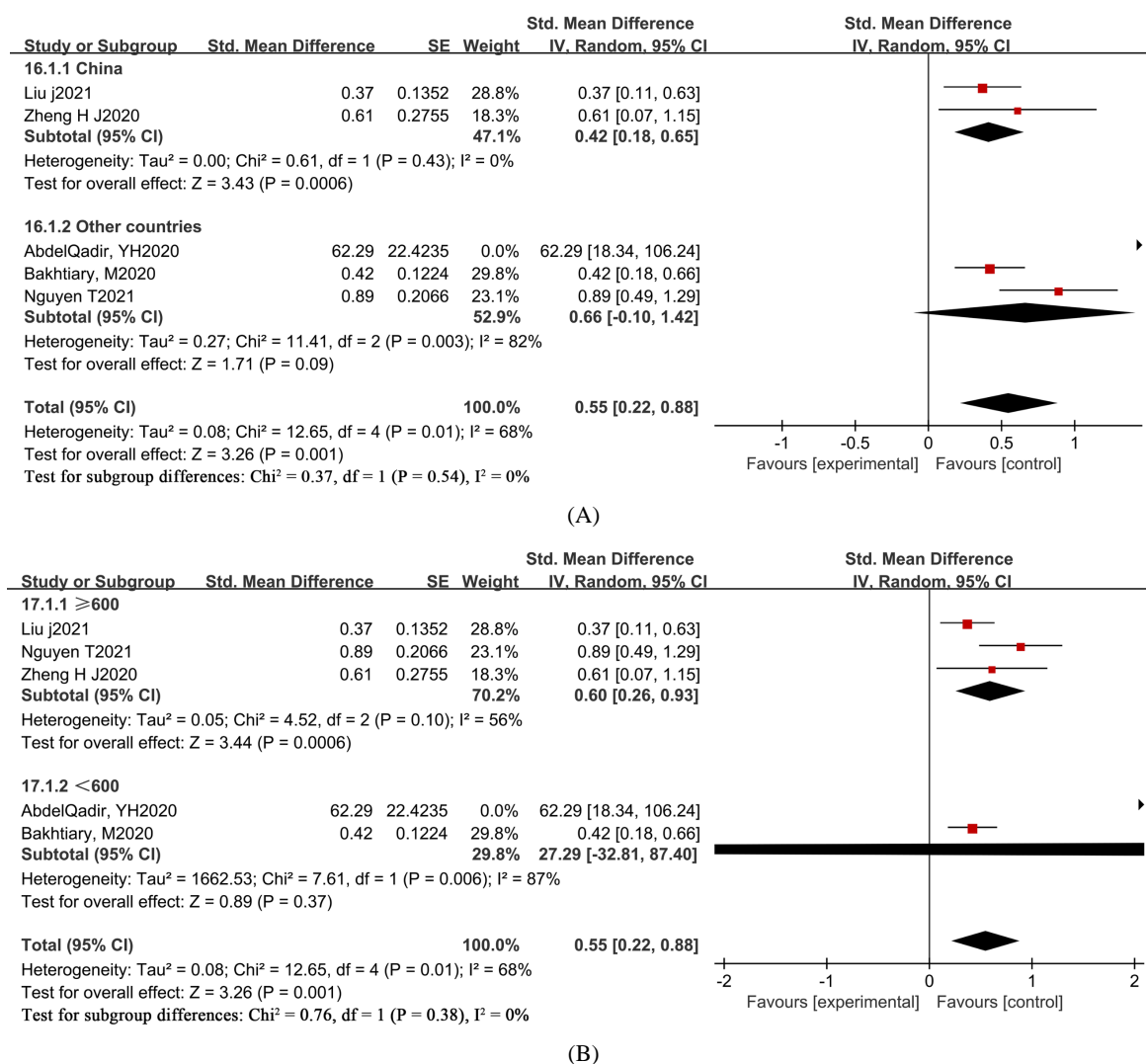


Figure 12. Total antioxidant capacity (TAC). (A) Country; (B) Participants

图 12. 总抗氧化能力(TAC)。(A) 发表国家; (B) 参与人数

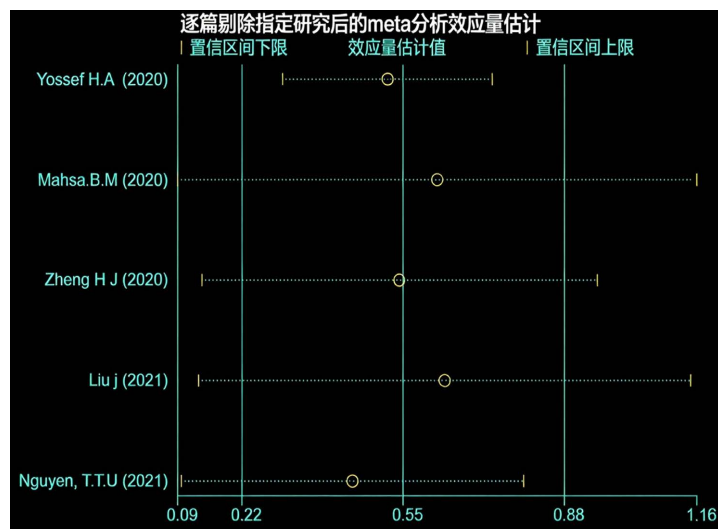


Figure 13. Sensitivity analysis of TAC  
图 13. 总抗氧化蛋白(TAC)敏感性分析

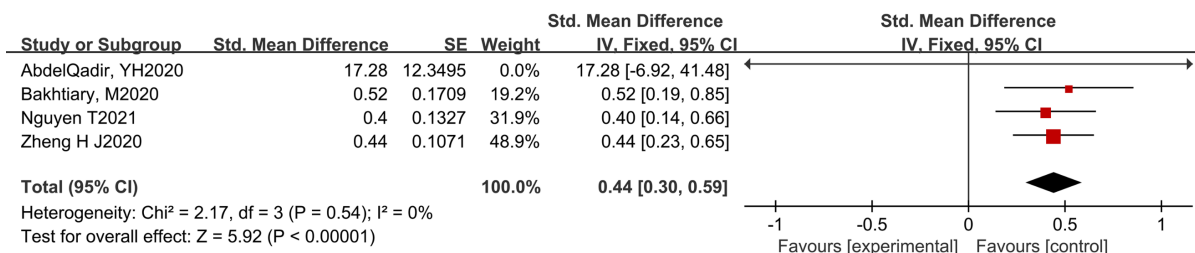


Figure 14. Forest plot of GSH  
图 14. 谷胱甘肽(GSH)森林图

## 4. 讨论

本研究通过伞状评价整合了 15 项 meta 分析(共涉及 4625 例 CKD 患者), 系统评估了微生态制剂(益生菌、益生元及合生元)对 CKD 患者肾功能、炎症及氧化应激的影响。结果显示, 微生态制剂可降低尿素氮(BUN)和 C 反应蛋白(CRP)水平, 并改善氧化应激指标, 表现为丙二醛(MDA)显著降低, 总抗氧化能力(TAC)与谷胱甘肽(GSH)显著升高。然而, 其对血肌酐(Cr)及白细胞介素-6(IL-6)无显著影响, 估算肾小球滤过率(eGFR)甚至呈下降趋势。本伞状评价提示微生态制剂可能作为 CKD 管理的潜在辅助干预手段, 其降低 BUN 及 CRP、改善氧化应激的作用具有临床应用价值。但现有证据尚不足以支持其在肾功能保护中的核心地位, 建议开展高质量大样本随机对照试验进一步验证。

在氧化应激方面, 本研究提示微生态制剂可能具有一定改善作用, 与 Kwak 等[32]及 Koppe 等[33]报道一致。其潜在机制涉及调节肠道菌群、减少尿毒症毒素积累, 并可能通过 Nrf2、MAPKs、NF- $\kappa$ B 等信号通路发挥作用[33]-[35]。然而, TAC 指标存在较高异质性, 且受纳入研究数量所限, 未能通过亚组分析明确异质性来源。未来研究应进一步从菌株类型、剂量、干预时长及 CKD 分期等维度进行分层探讨。在炎症指标方面, 本研究观察到微生态制剂可降低 CRP, 而对 IL-6 无显著影响, 与 Zirker [36]部分一致, 但与 Zuercher 等[37]存在差异, 可能与人群特征、干预剂量等因素有关。其抗炎机制可能与促进短链脂肪酸(如丁酸盐)产生、调节免疫反应相关[37]-[39], 但仍需更多研究明确其具体作用路径。关于肾功能指标, 本研究发现 BUN 下降而 Scr 无变化, 与 Yang 等[40]结果一致。eGFR 的意外降低可能与肌酐代谢受影响

有关[41], 未来建议采用胱抑素 C 等更为稳定的指标进行评估。此外, 研究间存在异质性及潜在偏倚, 证据质量普遍为低或极低, 限制结果的可靠性。安全性方面, 尽管多数研究未报告严重不良事件, 但 McFarlane 等[30]提及胃肠道反应等风险, 提示需关注益生菌使用的个体化安全性。

本研究存在若干局限性: 纳入 meta 分析的方法学质量不一, 部分存在偏倚风险; 原始研究之间存在重叠可能; 未能就菌株、剂量与疗程等因素进行亚组分析, 限制了结果的精确解读。因此, 未来应开展设计严谨、大样本、多中心的随机对照试验, 聚焦特定 CKD 人群与微生态制剂类型, 进一步明确其疗效与安全性。

## 5. 结论

现有研究证据虽等级较低, 但提示微生态制剂干预在改善慢性肾脏病(CKD)患者 MDA、TAC、GSH、BUN、CRP 关键指标方面具有潜在价值。然而, 目前针对菌株特异性选择、干预时机(分期)、疗程优化及长期安全性等核心问题仍缺乏高质量证据支持。本研究通过伞状 meta 分析方法系统整合现有随机对照试验证据, 旨在阐明益生菌疗法对 CKD 患者肾功能、氧化代谢及炎症调控的临床效应, 为制定基于循证医学的临床实践指南提供数据支撑, 助力临床决策的科学化进程。

## 声明

所有作者均声明无利益冲突。

## 基金项目

云南省科技厅科技计划项目(202401AY070001-077)。

## 参考文献

- [1] Zhang, L., Wang, F., Wang, L., Wang, W., Liu, B., Liu, J., *et al.* (2012) Prevalence of Chronic Kidney Disease in China: A Cross-Sectional Survey. *The Lancet*, **379**, 815-822. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(12\)60033-6](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(12)60033-6)
- [2] Liu, X., Gao, W., Yang, J., Mao, G., Lu, H. and Xing, W. (2022) Association between Probiotic, Prebiotic, and Yogurt Consumption and Chronic Kidney Disease: The NHANES 2010-2020. *Frontiers in Nutrition*, **9**, Article ID: 1058238. <https://doi.org/10.3389/fnut.2022.1058238>
- [3] Zoccali, C., Vanholder, R., Massy, Z.A., Ortiz, A., Sarafidis, P., Dekker, F.W., *et al.* (2017) The Systemic Nature of CKD. *Nature Reviews Nephrology*, **13**, 344-358. <https://doi.org/10.1038/nrneph.2017.52>
- [4] Alobaidi, S. (2025) The Gut-Kidney Axis in Chronic Kidney Disease: Mechanisms, Microbial Metabolites, and Microbiome-Targeted Therapeutics. *Frontiers in Medicine*, **12**, Article ID: 1675458. <https://doi.org/10.3389/fmed.2025.1675458>
- [5] Pahl, M.V. and Vaziri, N.D. (2015) The Chronic Kidney Disease—Colonic Axis. *Seminars in Dialysis*, **28**, 459-463. <https://doi.org/10.1111/sdi.12381>
- [6] Poesen, R., Meijers, B. and Evenepoel, P. (2013) The Colon: An Overlooked Site for Therapeutics in Dialysis Patients. *Seminars in Dialysis*, **26**, 323-332. <https://doi.org/10.1111/sdi.12082>
- [7] Anders, H., Andersen, K. and Stecher, B. (2013) The Intestinal Microbiota, a Leaky Gut, and Abnormal Immunity in Kidney Disease. *Kidney International*, **83**, 1010-1016. <https://doi.org/10.1038/ki.2012.440>
- [8] 李惠, 牛聪, 张威, 等. 高通量血液透析和常规血液透析对终末期肾病患者内生肌酐清除率、微炎症状态和营养状态的影响[J]. 中国实用医刊, 2021, 48(18): 5-8.
- [9] Li, X., Shan, Q., Wu, X., Miao, H. and Zhao, Y. (2024) Gut Microbiota Regulates Oxidative Stress and Inflammation: A Double-Edged Sword in Renal Fibrosis. *Cellular and Molecular Life Sciences*, **81**, Article No. 480. <https://doi.org/10.1007/s00018-024-05532-5>
- [10] Kazemi, A., Soltani, S., Ghorabi, S., Keshtkar, A., Daneshzad, E., Nasri, F., *et al.* (2020) Effect of Probiotic and Synbiotic Supplementation on Inflammatory Markers in Health and Disease Status: A Systematic Review and Meta-Analysis of Clinical Trials. *Clinical Nutrition*, **39**, 789-819. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2019.04.004>
- [11] Lopes, R.C.S.O., Balbino, K.P., Jorge, M.P., *et al.* (2018) Modulation of Intestinal Microbiota, Control of Nitrogen

- Products and Inflammation by Pre/probiotics in Chronic Kidney Disease: A Systematic Review. *Nutrición Hospitalaria*, **35**, 722-730. <https://doi.org/10.20960/nh.1642>
- [12] Fagundes, R.A.B., Soder, T.F., Grokoski, K.C., Benetti, F. and Mendes, R.H. (2018) Probiotics in the Treatment of Chronic Kidney Disease: A Systematic Review. *Brazilian Journal of Nephrology*, **40**, 278-286. <https://doi.org/10.1590/2175-8239-jbn-3931>
- [13] Shea, B.J., Reeves, B.C., Wells, G., Thuku, M., Hamel, C., Moran, J., *et al.* (2017) AMSTAR 2: A Critical Appraisal Tool for Systematic Reviews That Include Randomised or Non-Randomised Studies of Healthcare Interventions, or Both. *BMJ*, **358**, j4008. <https://doi.org/10.1136/bmj.j4008>
- [14] Guyatt, G.H., Oxman, A.D., Vist, G.E., Kunz, R., Falck-Ytter, Y., Alonso-Coello, P., *et al.* (2008) GRADE: An Emerging Consensus on Rating Quality of Evidence and Strength of Recommendations. *BMJ*, **336**, 924-926. <https://doi.org/10.1136/bmj.39489.470347.ad>
- [15] Chen, Y., Peng, Y., Niu, Q., Jiang, Y., Ni, H., Chen, L., *et al.* (2025) The Impact of Probiotics Therapy on Cognitive and Metabolic Characteristics in Patients with Cognitive Impairment: An Umbrella Review of Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *European Journal of Pharmacology*, **994**, Article 177326. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2025.177326>
- [16] Demurtas, J., Celotto, S., Beaudart, C., Sanchez-Rodriguez, D., Balci, C., Soysal, P., *et al.* (2020) The Efficacy and Safety of Influenza Vaccination in Older People: An Umbrella Review of Evidence from Meta-Analyses of Both Observational and Randomized Controlled Studies. *Ageing Research Reviews*, **62**, Article 101118. <https://doi.org/10.1016/j.arr.2020.101118>
- [17] Bakhtiary, M., Morvaridzadeh, M., Agah, S., Rahimlou, M., Christopher, E., Zadro, J.R., *et al.* (2021) 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. *Clinical Therapeutics*, **43**, e71-e96. <https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2020.12.021>
- [18] AbdelQadir, Y.H., Hamdallah, A., Sibaey, E.A., Hussein, A.S., Abdelaziz, M., AbdelAzim, A., *et al.* (2020) Efficacy of Probiotic Supplementation in Patients with Diabetic Nephropathy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Clinical Nutrition ESPEN*, **40**, 57-67. <https://doi.org/10.1016/j.clnesp.2020.06.019>
- [19] Jia, L., Jia, Q., Yang, J., Jia, R. and Zhang, H. (2018) Efficacy of Probiotics Supplementation on Chronic Kidney Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Kidney and Blood Pressure Research*, **43**, 1623-1635. <https://doi.org/10.1159/000494677>
- [20] Tao, S., Tao, S., Cheng, Y., Liu, J., Ma, L. and Fu, P. (2019) Effects of Probiotic Supplements on the Progression of Chronic Kidney Disease: A Meta-Analysis. *Nephrology*, **24**, 1122-1130. <https://doi.org/10.1111/nep.13549>
- [21] Zheng, H.J., Guo, J., Wang, Q., Wang, L., Wang, Y., Zhang, F., *et al.* (2021) 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. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, **61**, 577-598. <https://doi.org/10.1080/10408398.2020.1740645>
- [22] Liu, J., Zhong, J., Yang, H., Wang, D., Zhang, Y., Yang, Y., *et al.* (2022) Biotic Supplements in Patients with Chronic Kidney Disease: Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Journal of Renal Nutrition*, **32**, 10-21. <https://doi.org/10.1053/j.jrn.2021.08.005>
- [23] Liu, F., Liu, Y., Lv, X. and Lun, H. (2023) Effects of Prebiotics, Probiotics and Synbiotics on Serum Creatinine in Non-Dialysis Patients: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Renal Failure*, **45**, Article 2152693. <https://doi.org/10.1080/0886022x.2022.2152693>
- [24] Thongprayoon, C., Hatch, S.T., Kaewput, W., Sharma, K., Ungprasert, P., Wijarnpreecha, K., *et al.* (2018) The Effects of Probiotics on Renal Function and Uremic Toxins in Patients with Chronic Kidney Disease: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Journal of Nephrology*, **7**, 106-114. <https://doi.org/10.15171/jnp.2018.25>
- [25] Pisano, A., D'Arrigo, G., Coppolino, G. and Bolignano, D. (2018) Biotic Supplements for Renal Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients*, **10**, 1224. <https://doi.org/10.3390/nu10091224>
- [26] Nguyen, T.T.U., Kim, H.W. and Kim, W. (2021) Effects of Probiotics, Prebiotics, and Synbiotics on Uremic Toxins, Inflammation, and Oxidative Stress in Hemodialysis Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Journal of Clinical Medicine*, **10**, Article 4456. <https://doi.org/10.3390/jcm10194456>
- [27] Tan, J., Zhou, H., Deng, J., Sun, J., Zhou, X., Tang, Y., *et al.* (2022) Effectiveness of Microecological Preparations for Improving Renal Function and Metabolic Profiles in Patients with Chronic Kidney Disease. *Frontiers in Nutrition*, **9**, Article ID: 850014. <https://doi.org/10.3389/fnut.2022.850014>
- [28] 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 ID: 1434613. <https://doi.org/10.3389/fnut.2024.1434613>

- [29] Liu, T., Wang, X., Li, R., Zhang, Z.Y., Fang, J. and Zhang, X. (2021) Effects of Probiotic Preparations on Inflammatory Cytokines in Chronic Kidney Disease Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Current Pharmaceutical Biotechnology*, **22**, 1338-1349. <https://doi.org/10.2174/1389201021666201119124058>
- [30] McFarlane, C., Ramos, C.I., Johnson, D.W. and Campbell, K.L. (2019) Prebiotic, Probiotic, and Synbiotic Supplementation in Chronic Kidney Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of Renal Nutrition*, **29**, 209-220. <https://doi.org/10.1053/j.jrn.2018.08.008>
- [31] Chen, L., Shi, J., Ma, X., Shi, D. and Qu, H. (2022) Effects of Microbiota-Driven Therapy on Circulating Indoxyl Sulfate and P-Cresyl Sulfate in Patients with Chronic Kidney Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Advances in Nutrition*, **13**, 1267-1278. <https://doi.org/10.1093/advances/nmab149>
- [32] Kwak, J.H., Paik, J.K., Kim, H.I., Kim, O.Y., Shin, D.Y., Kim, H., *et al.* (2012) Dietary Treatment with Rice Containing Resistant Starch Improves Markers of Endothelial Function with Reduction of Postprandial Blood Glucose and Oxidative Stress in Patients with Prediabetes or Newly Diagnosed Type 2 Diabetes. *Atherosclerosis*, **224**, 457-464. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2012.08.003>
- [33] Koppe, L., Mafra, D. and Fouque, D. (2015) Probiotics and Chronic Kidney Disease. *Kidney International*, **88**, 958-966. <https://doi.org/10.1038/ki.2015.255>
- [34] Jin, X., He, Y., Liu, Z., Zhou, Y., Chen, X., Wang, G., *et al.* (2020) Lactic acid Bacteria Exhibit Similar Antioxidant Capacities in *Caenorhabditis elegans*- and *Campylobacter jejuni*-Infected Mice. *RSC Advances*, **10**, 3329-3342. <https://doi.org/10.1039/c9ra06105c>
- [35] Miao, H., Liu, F., Wang, Y., Yu, X., Zhuang, S., Guo, Y., *et al.* (2024) Targeting *Lactobacillus Johnsonii* to Reverse Chronic Kidney Disease. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, **9**, Article No. 195. <https://doi.org/10.1038/s41392-024-01913-1>
- [36] Zirker, L. (2014) Probiotic Use in Chronic Kidney Disease Patients. *Journal of Renal Nutrition*, **24**, e47-e49. <https://doi.org/10.1053/j.jrn.2014.08.004>
- [37] Zuercher, M.D., Harvey, D.J., Au, L.E., Shadyab, A.H., Santiago-Torres, M., Liu, S., *et al.* (2024) Energy-Adjusted Dietary Inflammatory Index and Diabetes Risk in Postmenopausal Hispanic Women. *Journal of the Academy of Nutrition and Dietetics*, **124**, 1431-1439. <https://doi.org/10.1016/j.jand.2023.08.002>
- [38] Facchin, S., Bertin, L., Bonazzi, E., Lorenzon, G., De Barba, C., Barberio, B., *et al.* (2024) Short-Chain Fatty Acids and Human Health: From Metabolic Pathways to Current Therapeutic Implications. *Life*, **14**, Article 559. <https://doi.org/10.3390/life14050559>
- [39] Xu, X., Huang, Z., Huang, Z., Lv, X., Jiang, D., Huang, Z., *et al.* (2024) Butyrate Attenuates Intestinal Inflammation in Crohn's Disease by Suppressing Pyroptosis of Intestinal Epithelial Cells via the cGSA-STING-NLRP3 Axis. *International Immunopharmacology*, **143**, Article 113305. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2024.113305>
- [40] Yang, H., Feng, P., Xu, Y., Hou, Y., Ojo, O. and Wang, X. (2021) The Role of Dietary Fiber Supplementation in Regulating Uremic Toxins in Patients with Chronic Kidney Disease: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Journal of Renal Nutrition*, **31**, 438-447. <https://doi.org/10.1053/j.jrn.2020.11.008>
- [41] Lempert, K.D. (2019) Probiotics and CKD Progression: Are Creatinine-Based Estimates of GFR Applicable? *American Journal of Kidney Diseases*, **74**, 429-431. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2019.02.003>