

“肠 - 肾轴” 在肾结石形成中的作用及干预前景

卿章辉*, 姚竣涵, 葛成国#

重庆医科大学附属第二医院泌尿外科, 重庆

收稿日期: 2026年4月9日; 录用日期: 2026年5月2日; 发布日期: 2026年5月12日

摘要

肾结石病是全球最常见的泌尿系统疾病之一, 患病率持续上升且复发率极高。近年来, “肠 - 肾轴” 理论将肠道微生物群确立为肾结石形成的核心驱动因素。本文系统综述了肠道菌群通过草酸代谢、短链脂肪酸、次级胆汁酸及非结合胆红素等代谢产物调控肾结石的多通路机制。结石患者肠道菌群呈现 α 多样性降低、草酸降解菌减少、促炎菌属富集的特征。基于肠 - 肾轴的干预策略——包括靶向益生菌、合生元、粪菌移植及工程化活体生物治疗——在动物模型中展现出显著效果, 但临床证据尚不充分。本文进一步深入评价了现有临床试验在样本量、菌株标准化、终点指标选择等方面的系统性设计缺陷, 并据此提出了基于宏基因组数据与机器学习模型的个性化干预研究框架, 以及包含草酸降解、短链脂肪酸产生和免疫调节三种功能模块的多靶点联合益生菌配方的理论设计。未来需开展大规模多组学队列研究和标准化随机对照试验, 以推动肠道靶向策略的临床转化。

关键词

肠 - 肾轴, 肠道微生物群, 肾结石, 草酸代谢, 短链脂肪酸, 益生菌, 个性化干预, 机器学习

The “Gut-Kidney Axis” in Kidney Stone Formation: Mechanisms and Intervention Prospects

Zhanghui Qing*, Junhan Yao, Chengguo Ge#

Department of Urology, The Second Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing

Received: April 9, 2026; accepted: May 2, 2026; published: May 12, 2026

*第一作者。

#通讯作者。

文章引用: 卿章辉, 姚竣涵, 葛成国. “肠-肾轴”在肾结石形成中的作用及干预前景[J]. 临床医学进展, 2026, 16(5): 661-669. DOI: 10.12677/acm.2026.1651858

Abstract

Kidney stone disease is one of the most prevalent urological disorders worldwide, with a continuously rising incidence and an extremely high recurrence rate. In recent years, the “gut-kidney axis” theory has established the gut microbiota as a core driving factor in nephrolithiasis. This review systematically summarizes the multi-pathway mechanisms by which the gut microbiota regulates stone formation through oxalate metabolism, short-chain fatty acids, secondary bile acids, and unconjugated bilirubin. Stone formers characteristically exhibit reduced α -diversity, depletion of oxalate-degrading bacteria, and enrichment of pro-inflammatory genera. Gut-kidney axis-targeted interventions—including probiotics, synbiotics, fecal microbiota transplantation, and engineered live biotherapeutics—have demonstrated remarkable efficacy in animal models, yet clinical evidence remains insufficient. This article further provides an in-depth critical appraisal of the systematic design deficiencies in existing clinical trials, such as inadequate sample sizes, lack of strain standardization, and suboptimal endpoint selection. Based on this analysis, we propose a research framework for individualized intervention that integrates metagenomic data with machine learning models to predict patient-specific responses to probiotic therapies, and we present a theoretical design for a multi-target “super probiotic” formulation comprising three functional modules: oxalate degradation, short-chain fatty acid production, and immune modulation. Future large-scale multi-omics cohort studies and standardized randomized controlled trials are urgently needed to facilitate the clinical translation of gut-targeted strategies.

Keywords

Gut-Kidney Axis, Gut Microbiota, Kidney Stone, Oxalate Metabolism, Short-Chain Fatty Acids, Probiotics, Individualized Intervention, Machine Learning

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

肾结石病(urolithiasis)是全球范围内广泛流行的泌尿系统疾病,影响全球 2%~20%的人口,且复发率极高[1]。草酸钙结石是最常见的类型,占有病例的 80%以上。更为棘手的是,约 50%的患者在 5~10 年内至少经历一次复发[2]-[4],这不仅加重了患者的躯体痛苦,还给医疗系统带来了沉重的经济负担。肾结石的病因具有多因素特征,传统危险因素包括遗传易感性、代谢紊乱和饮食习惯等。然而,近年来一个全新的视角正在重塑我们对肾结石发病机制的理解——肠道微生物群。随着高通量测序技术和培养组学的飞速发展,人体微生物组在泌尿系结石中的关键作用日益明晰。肠道菌群失调通过“肠-肾轴”(gut-kidney axis)参与结石形成,这一发现打破了泌尿系统无菌的传统观念,为结石的诊断、治疗和预后提供了全新思路[5]。

“肠-肾轴”是指肠道与肾脏之间通过微生物代谢产物、免疫信号和神经内分泌通路进行的双向交互调控。在肾结石的背景下,肠道微生物群通过多条通路影响结石形成:草酸降解菌可直接降解肠道草酸,减少其吸收进入血液并最终排泄至尿液;短链脂肪酸可维持肠黏膜屏障并调控草酸转运蛋白的表达;次级胆汁酸等微生物代谢物则通过调节肠道草酸转运、系统性炎症和肾脏晶体成核参与结石形成[6]。Li 等的最新综述系统整合了流行病学数据、宏基因组分析和机制研究,明确指出结石患者肠道菌群呈现 α

多样性降低、草酸降解菌减少及促炎菌属富集的特征，并进一步阐述了靶向益生菌、合生元、工程化乳酸菌或粪菌移植在啮齿动物模型中可恢复草酸稳态并减轻肾结石，但人体疗效仍处于初步阶段[1]。本文围绕“肠-肾轴”的理论演进、肠道菌群调控肾结石的多通路机制、基于肠-肾轴的干预策略及其临床转化瓶颈进行系统综述。

2. “肠-肾轴”的理论演进与生物学基础

长期以来，泌尿系统被视为无菌环境。然而，近年来研究彻底颠覆了这一观念：健康人体尿液中含有丰富的微生物，且结石患者的尿液微生物群与健康个体存在显著差异[5]。与此同时，肠道微生物群作为人体最大的微生物储库，其失衡同样通过肠-肾轴参与结石形成。Pei 等的综述指出，健康人尿液微生物组以 *Lactobacillus* (乳杆菌) 和 *Streptococcus* (链球菌) 等共生菌为主，维持微环境稳态；而肾结石患者肠道和尿液微生物群多样性显著降低，草酸降解菌丰度减少[5]。Li 等在一项系统综述中提出了“肠-肾轴”的整合框架，将饮食、宿主通路、微生物代谢产物及多部位微生物群落联系在一起，为肾结石的发病机制提供了系统性的解释[1]。微生物代谢产物——包括草酸、短链脂肪酸、p-cresol 和次级胆汁酸——通过调节肠道草酸转运、系统性炎症和肾脏晶体成核等多条通路参与结石形成[1][6]。

多中心队列研究和宏基因组分析一致表明，肾结石患者的肠道菌群结构与健康对照存在显著差异。最突出的特征是 α 多样性降低，即菌群丰富度和均匀度下降，提示生态系统稳定性受损。在属水平上，草酸降解菌(如 *Oxalobacter* 草酸杆菌、*Lactobacillus* 乳杆菌、*Bifidobacterium* 双歧杆菌)的丰度显著减少，而促炎菌属(如 *Escherichia* 埃希菌、*Bacteroides* 拟杆菌)则相对富集[1][6]。值得注意的是，不同研究对特定菌属的报道存在不一致性，这可能与样本来源、饮食习惯、地域差异及测序方法学差异有关[7]。尽管如此，草酸降解菌的减少和促炎菌的富集是当前最为一致的研究发现，构成了肠-肾轴干预策略的理论基石。

3. 肠道菌群调控肾结石形成的多通路机制

肠道微生物群通过多条分子通路影响肾结石的形成，其中草酸代谢通路是研究最为经典的通路，而短链脂肪酸、次级胆汁酸及非结合胆红素等代谢产物所介导的炎症和屏障功能通路则为近年来重要的新发现。

高草酸尿症是草酸钙结石形成的关键危险因素。来源于食物摄入的草酸在肠道代谢后分别随粪便和尿液排出。*Oxalobacter formigenes* 是研究最为深入的草酸降解共生菌，其具有显著的降解膳食草酸和刺激肠黏膜分泌草酸的能力。此外，*Lactobacillus* 和 *Bifidobacterium* 等乳酸菌也具有草酸降解能力[1]。Noonin 等的研究进一步指出，富含草酸降解菌的肠道微生物群不仅可直接降解草酸，还可通过影响肠道草酸转运蛋白的表达和经肠道草酸转运来降低尿草酸水平，同时调控胆固醇水平和短链脂肪酸的产生，从而多维度降低肾结石风险[8]。SLC26 家族转运蛋白(尤其是 SLC26A6)是肠道草酸分泌的关键分子，研究表明丁酸盐等短链脂肪酸可调控 SLC26 转运蛋白在肠道中的表达，为微生物-宿主交互提供了分子纽带[9]。

短链脂肪酸(SCFAs, 包括乙酸、丙酸和丁酸)是肠道微生物发酵膳食纤维的主要产物，在维持肠道屏障完整性和调节宿主代谢中发挥关键作用。最新发表于 *Microbiome* 的研究系统探讨了草酸钙结石患者肠道菌群失调与 SCFA 产生受损及系统性代谢紊乱之间的关联。该研究发现，结石患者肠道中产 SCFA 菌(如 *Faecalibacterium prausnitzii* 和 *Eubacterium rectale*)显著减少，伴随粪便和血浆 SCFA 水平降低、24 小时尿枸橼酸减少以及广泛的代谢紊乱。血浆 SCFA 水平与尿枸橼酸排泄呈正相关，提示肠-肾轴内的调控联系。在高草酸尿症大鼠模型中，补充 *F. prausnitzii*、*E. rectale* 或丁酸钠均可减少肾脏草酸钙晶体沉积和肾脏损伤[9]。值得注意的是，该研究还发现补充 *F. prausnitzii* 后，大鼠肠道屏障功能标志物(如紧密连

接蛋白 Occludin 和 ZO-1 的表达)显著上调,表明丁酸产生菌对肠黏膜屏障的修复作用是其保护效应的核心机制之一。此外,短链脂肪酸可通过调节肠道草酸转运蛋白 SLC26A6 的表达来减少肾脏草酸钙结石形成,揭示了 SCFAs - 转运蛋白 - 尿草酸的调控轴线[9]。另一项针对复发性肾结石患者的宏基因组研究表明,非结石对照中绝大多数显著富集的基因归属于 *F. prausnitzii* 这一主要丁酸产生菌,进一步确认了丁酸代谢不足作为肾结石复发的独立风险因素[10]。

次级胆汁酸由肠道菌群代谢初级胆汁酸产生,可激活法尼醇 X 受体和 G 蛋白偶联胆汁酸受体,调节宿主能量代谢和炎症应答。Li 等的综述指出,次级胆汁酸可通过调节肠道草酸转运和系统性炎症参与肾结石的形成[1][6]。吴文起教授团队发表于 Gut Microbes 的研究揭示,肠道菌群调控的非结合胆红素(UCB)代谢紊乱是肾结石形成的关键因素。该研究发现,结石患者及大鼠肠道中 β -葡萄糖醛酸苷酶生成相关菌群相对丰度上升,而胆红素还原酶生成相关菌群相对丰度下降,导致 UCB 含量和活性升高。UCB 进而上调肾小管上皮细胞 Slc26a6 表达,促进尿液草酸盐排泄,并诱导细胞凋亡、增强晶体与细胞黏附,进一步促进肾脏草酸钙结石形成[11]。

肠道菌群失调还可通过诱导系统性低度炎症参与肾结石形成。结石患者肠道中促炎菌属的富集可增加循环中 TNF- α 、IL-6 等炎症因子水平,进一步损伤肾小管上皮细胞,促进晶体附着和结石形成。一项基于孟德尔随机化的研究提供了“肠 - 免疫 - 肾轴”存在的因果证据。该研究发现 *Prevotella*、*Phascolarctobacterium* 和 *Ruminococcaceae* 等菌属对肾结石具有保护效应,而 *Bacteroides*、*Clostridiales* 和 *Subdoligranulum* 则增加结石风险。更重要的是,CD39⁺CD4⁺T 细胞上的 CD28 表达被鉴定为 *Prevotella* 保护肾结石通路中的中介因子,中介效应估计为 -9.019% [12]。这一发现的重要性在于,它不仅揭示了肠道菌群通过适应性免疫影响肾脏的远端器官互作机制,还精确定量了一种特异性免疫细胞亚群作为微生物 - 肾脏通路的分子中介,为免疫靶向性微生态干预提供了全新的治疗靶点。另一项孟德尔随机化研究也发现, *Rhodospirillales* 菌群通过调控 IL-18 水平降低肾结石风险,中介效应占比 15.8% [13]。此外,一项大规模双样本孟德尔随机化研究揭示了膳食习惯、肠道微生物群、循环代谢物、血清蛋白和实验室生物标志物与肾结石形成之间的因果关联,发现了九条中介通路[14]。

4. 基于“肠 - 肾轴”的干预策略

2019 随着肠 - 肾轴机制的不断阐明,靶向肠道微生物群的干预策略已成为肾结石防治领域的研究热点。当前研究主要集中在益生菌/合生元、粪菌移植及工程化活体生物治疗三个方向。

益生菌(如 *Lactobacillus*、*Bifidobacterium*)可通过直接降解草酸、竞争性抑制致病菌定植、改善肠屏障功能和调节免疫应答来降低肾结石风险。合生元则进一步通过提供益生元底物来增强其功效。在动物模型中,合生元干预展现出令人鼓舞的效果。一项发表于 BMC Microbiology 的研究开发了含 *Lactiplantibacillus plantarum*、*Lacticaseibacillus casei*、*Bifidobacterium breve* 及益生元低聚半乳糖的新型合生元配方。在乙二醇诱导的高草酸尿症大鼠模型中,该合生元不仅显著恢复了肠道菌群的丰富度和均匀度,还增加了多种产 SCFAs 有益菌属的相对丰度,并通过缓解肠道屏障损伤和调节黏膜草酸转运蛋白表达来降低系统性草酸负荷[15]。这一研究的设计亮点在于同时监测了菌群结构重建和黏膜屏障功能修复两个维度的指标,为合生元的多靶点作用机制提供了系统性证据。Li 等的综述也总结指出,靶向益生菌、益生元、工程化乳酸菌或粪菌移植可在啮齿动物模型中恢复草酸稳态并减轻肾结石[1]。

然而,益生菌/合生元的临床疗效仍存在较大争议。Bhardwaj 等于 2025 年发表于 Cureus 的系统综述纳入了 9 项研究(5 项随机对照试验和 4 项观察性研究),涵盖 *O. formigenes* 制剂、乳酸菌混合物及多菌株益生菌或合生元。结果显示,益生菌或合生元治疗在减少尿草酸排泄方面并未较安慰剂或标准治疗展现出持续一致的效果。尽管多项研究证实 *O. formigenes* 可在胃肠道成功定植,但这并未转化为有意义的生

化改善。该综述的结论是：当前证据不支持将靶向草酸降解菌的益生菌或合生元作为减少尿草酸排泄或预防肾结石复发的有效治疗手段[16]。Agudelo 等也指出，尽管益生菌在机制上具有合理性且安全性良好，但其临床效用尚未得到证实[17]。

为深入解析这一“动物-临床”疗效鸿沟的深层原因，以下从试验设计层面进行系统性的批判性评价。首先，样本量与统计学效力严重不足。Bhardwaj 等系统综述纳入的 9 项研究中，样本量普遍极小——Goldfarb DS 等 2007 年发表于 *Journal of Urology* 的随机对照试验仅纳入 20 例 CaOx 结石伴高草酸尿症患者，在使用 Oxadrop® 干预 4 周后，干预组与对照组尿草酸均未出现显著变化，但由于极弱的统计学效力，无法排除假阴性结果[16][18]。Hoppe B 等 2011 年发表于 *Journal of the American Society of Nephrology* 的 Oxabact® 试验虽纳入了 42 例原发性高草酸尿症青少年患者并随访 24 周，但两组尿草酸均降低约 20% 而无组间差异[16][19]。其次，干预时长过短，无法捕捉长期结石风险。绝大多数研究的干预仅持续 4~6 周，最长的 Hoppe B 等研究也仅有 24 周。考虑到肾结石形成过程可能长达数月甚至数年，而该领域至今无任何研究以影像学确诊的结石复发作为硬终点，均依赖于尿草酸这一生化替代指标，然而替代指标的临床相关性变异度大，难以作为疗效的可靠判据[16]。再次，菌株组成与受试人群的高度异质性导致研究之间缺乏可比性。从单一 *O. formigenes* 菌株到含 4 种乳杆菌的 Oxadrop® 配方，再到含 3 种乳杆菌及 *B. infantis* 的 VSL#3 配方，菌株种类和剂量方案完全不同；受试者则从健康志愿者到肠道吸收不良的结石患者再到原发性高草酸尿症患者，基础草酸代谢状态差异极大[16][20]。这些因素共同导致了当前临床证据的整体质量有限。这一缺陷并非益生菌概念本身的理论谬误，而更可能反映了试验设计的系统性不足。

粪菌移植通过将健康供体的粪便微生物群移植至患者体内，可实现肠道菌群生态的整体重建。Hunthai 等将肾结石患者的粪便微生物群移植至大鼠体内，发现受体大鼠尿矿物排泄和结石形成均发生显著改变，证实肠道菌群失调可通过 FMT 传递给受体并促进结石形成。该研究发现，尿石症患者和尿石症-FMT 大鼠中均存在 *Bacteroidota* 的持续过度富集，与肠道屏障功能改变、高草酸尿症和肾脏炎症相关[21]。另一项发表于 *mSystems* 的研究将健康人源的 FMT 移植至高草酸饮食诱导的大鼠，发现 hFMT 通过修复 *Allobaculum* 相关的肠道屏障损伤，显著减少了肾脏草酸钙晶体沉积和肾脏损伤[22]。尽管动物实验证据令人鼓舞，但 Li 等的综述指出，FMT 在肾结石领域的临床应用仍处于高度初步阶段，人体数据极为有限且异质性大[1]。值得关注的是，目前一项里程碑式的前瞻性临床试验(NCT05516472)正在进行中，该研究计划纳入 36 例复发性高钙尿症或高草酸尿症结石患者，首先采用万古霉素联合新霉素进行肠道去污以增强供体菌群定植效率，随后给予供体粪菌胶囊或安慰剂，并以 24 小时尿参数作为主要终点，预计于 2027 年 3 月完成[23]。该研究的设计亮点在于采用了严格的肠道预处理方案，以清除原有菌群并提高供体菌株的定植成功率。然而，该试验也面临若干潜在局限：抗生素预处理本身可能对宿主代谢产生非特异性影响而混淆疗效判读；样本量仍有限(36 例)；且以 24 h 尿参数代替结石复发作为主要终点，尚未能回答 FMT 对长期结石风险的直接影响。此外，FMT 在安全性、供体筛选标准化、长期疗效评估等方面仍面临诸多挑战。

合成生物学的发展为肠-肾轴的精准干预开辟了全新路径。2025 年，斯坦福大学团队在 *Science* 发表突破性成果，开发了一种经过基因改造的肠道细菌(*Phocaeicola vulgatus*)，通过导入专门的转运蛋白和将草酸转化为甲酸的五基因代谢通路，使其具备高效降解草酸的能力。该工程化细菌在动物模型和早期人体临床试验中均成功定植于肠道微生物群并降低了草酸水平[24]。在高草酸饮食的大鼠中，补充该工程化细菌后尿草酸含量减少了高达 47%。重组 *Lactobacillus plantarum* 同样可通过组成性表达异源草酸脱羧酶，在实验大鼠中有效预防肾脏草酸钙结石沉积[1]。工程化活体生物治疗的优势在于可实现可控的肠道定植和精准的靶向代谢功能，但其长期安全性及生态影响仍需进一步评估。就临床转化而言，Whitaker 等的研究虽在 1/2a 期临床试验中证明了该工程化 *P. vulgatus* 菌株的可逆定植和尿草酸的初步降低，但也揭

示了该技术面临的重大挑战：在部分受试者中，该菌株发生了导致持续定植的基因突变，以及显著的水平基因转移事件，致使菌株的治疗功能受损[24]。这些发现凸显了工程化活体生物治疗从实验室走向临床必须克服的三个核心障碍：1) 遗传稳定性——在无抗生素选择压力下，导入的外源代谢通路是否会在肠道复杂环境中发生丢失或突变；2) 水平基因转移风险——外源基因是否可能通过接合或转化转移至肠道其他微生物，引发非预期的生态后果；3) 长期定植的代谢影响——草酸的过度降解是否会影响宿主正常的草酸生理功能。目前尚无针对工程化菌株在肾结石患者中超过 6 个月的长期安全性随访数据，这是监管审批的关键缺口。

5. 基于宏基因组与机器学习的个体化干预研究框架

现有微生物生态干预的“一刀切”模式忽视了不同个体肠道菌群的巨大异质性，这是导致临床疗效不一致的关键原因之一。近期，Gibbons 团队在 PLOS Biology 发表了一项具有里程碑意义的概念验证研究，利用微生物群落尺度代谢模型(MCMMs)——即“数字肠道孪生”(digital gut twin)技术——在个体层面预测特定益生菌菌株在宿主肠道中的定植成功率，准确率达 75%~80%，并可模拟干预措施对短链脂肪酸产生的影响[25]。该研究利用来自两项干预试验的纵向数据测试 MCMMs 的预测效能，发现模型不仅能高度准确预测益生菌的定植结局(在 2 型糖尿病合生元干预队列中准确率达 84%，在复发性艰难梭菌感染八菌株益生菌干预队列中准确率达 75%)，还可定量预测益生菌或膳食干预对宿主健康相关的短链脂肪酸产量的影响[25]。Gibbons 指出：“通过结合纵向数据、机制建模和日益丰富的生物传感工具，我们开始描绘真正个体化的微生物组医学的可能图景——不是盲目尝试并希望干预起效，而是提前知道什么方案可能成功。”[25]不过需要指出的是，该研究仅捕获了短期定植数据，而长期定植的预测需要新的数据集来验证[25]。

基于上述技术基础，可构建一个系统的个体化菌群干预响应度预测的研究框架：首先，对目标肾结石患者群体进行大规模多组学基线采集，包括宏基因组测序(获取菌群物种与功能基因组组成)、非靶向代谢组学(定量粪便与血浆 SCFA、次级胆汁酸、非结合胆红素等微生物代谢产物)以及临床生化指标(24 h 尿草酸、枸橼酸、钙排泄量及结石成分分析)。其次，提取多维特征变量并建立训练集：以菌种相对丰度、关键功能基因(如草酸脱羧酶基因 *oxdC*、草酰辅酶 A 脱羧酶基因 *frc*、胆盐水解酶基因 *bsh*、 β -葡萄糖醛酸苷酶基因 *uidA*)的拷贝数、基线 SCFA 与尿草酸水平、膳食模式等作为输入特征；以干预后 24 h 尿草酸变化幅度或影像学确认的结石复发作为结局标签进行模型训练。再次，构建集成机器学习模型(如梯度提升机与 MCMMs 的混合框架)，通过交叉验证筛选最优算法。该模型不仅能预测个体对特定益生菌/合生元配方的响应概率，还可模拟不同菌株组合在给定膳食背景下的代谢协同效应，从而为每位患者推荐最优干预方案。这一框架的核心在于将微生物群落代谢模型这一机制性工具与数据驱动的机器学习算法相结合——MCMMs 提供了对微生物间及微生物-饮食相互作用的透明机制理解，而机器学习则通过高效的模式识别和特征筛选提高了个体化预测的精度[25]。与“黑箱”式的纯机器学习方法不同，MCMMs 包含数万种代谢物和数十种酶的相互作用信息，可追溯预测结果的生物学基础，这一透明性是临床决策所必需的条件。

6. 多靶点“超级益生菌”配方的理论设计

肾结石的形成涉及多条致病通路(草酸代谢障碍、SCFA 产生不足、肠道屏障损伤和慢性炎症等)，单一机制靶向的干预可能不足以阻断所有关键环节。基于上述通路研究的最新机制成果，本文提出一种包含三种功能互补菌株的理论性多靶点联合益生菌配方，其设计逻辑和协同作用基础如下：

模块一：高效草酸降解——选用经过合成生物学改造的 *Phocaeicola vulgatus* 菌株。Whitaker 等在

Science 发表的研究表明,该工程化菌株被导入了专门的草酸转运蛋白和将草酸转化为甲酸的五基因代谢通路,可将肠道草酸转化为可被宿主代谢利用的甲酸,从根本上降低肠道草酸池并减少其吸收入血[24]。与传统草酸降解菌 *O. formigenes* 相比, *P. vulgatus* 作为工业化人群肠道核心菌群成员(拟杆菌科),天然具备更强的生态适应性和竞争定植能力,其定植动力学已在动物模型和 1/2a 期临床试验中得到验证[24]。若因安全性原因考虑替代选择,可选用组成性表达异源草酸脱羧酶的重组 *Lactocaseibacillus casei* 菌株,其同样具有在实验大鼠中预防草酸钙结石沉积的草酸降解能力[1]。

模块二:短链脂肪酸产生与肠屏障修复——纳入 *Faecalibacterium prausnitzii*。该菌是健康人肠道中含量最丰富的丁酸产生菌之一,且已被 Liu 等发表于 Microbiome 的多中心研究证实为结石患者肠道中显著减少的关键菌种。该研究的多组学分析显示,结石患者肠道 *F. prausnitzii* 和 *E. rectale* 显著减少,与粪便和血浆 SCFA 水平降低、24 h 尿枸橼酸减少以及广泛的代谢紊乱相关联。在高草酸尿症大鼠模型中,补充 *F. prausnitzii* 可显著减少肾脏 CaOx 晶体沉积和肾脏损伤,其机制涉及促进丁酸产生、上调肠道 SLC26A6 转运蛋白表达以及修复肠黏膜屏障[9]。此外,一项针对复发性肾结石患者的宏基因组研究进一步从基因组层面证实,在非结石对照中显著富集的基因大多归属于 *F. prausnitzii*,暗示其丁酸代谢功能是抵御结石形成的独立保护因素[10]。需要客观指出的是,该菌为严格厌氧菌,其大规模培养、制剂化和长期活性保持仍是产业化重要瓶颈。

模块三:免疫调节与抗炎——纳入 *Prevotella* 属菌株。Guo 等发表于 Urolithiasis 的两步骤孟德尔随机化研究利用全基因组关联研究汇总数据发现, *Prevotella* 对肾结石具有独立的保护效应,更重要的是,该通路部分由 CD39⁺CD4⁺T 细胞上的 CD28 表达介导(中介效应约-9.019%, P = 0.044),提供了肠-免疫-肾轴的精确量化因果证据[12]。*Prevotella* 是健康人肠道中常见的普雷沃氏菌属成员,这一保护通路提示该菌可通过上调 CD28 在特定免疫细胞亚群中的表达来调节宿主适应性免疫应答,从而抑制肾脏局部炎症和结石形成。与模块一、二从代谢和屏障功能角度切入不同,该模块从免疫调控维度提供独立于草酸代谢的额外抗炎保护层。

上述三菌株组合可形成三个维度的协同效应: *P. vulgatus* (草酸降解)降低肾小管腔草酸负荷,从代谢底物层面直接减少结晶前体; *F. prausnitzii* (SCFA 产生与屏障修复)通过丁酸产生强化肠黏膜完整性以减少草酸的旁细胞吸收,同时通过丁酸上调 SLC26A6 的表达以促进肠道草酸主动分泌,与模块一在“肠道草酸池缩减”层面产生协同放大效应; *Prevotella* (免疫调节)通过 CD28-CD39⁺CD4⁺T 细胞轴降低肾脏局部炎症微环境,减少晶体-上皮细胞黏附的炎性底物,对前两个模块的代谢保护效应形成“免疫协同”。该配方的各组分分配比、长期安全性和临床疗效尚需在动物模型和临床试验中进行系统验证。

7. 临床转化瓶颈与未来方向

尽管动物实验中微生态干预策略展现出显著的保护效应,但临床转化的关键瓶颈依然突出。Li 等的综述明确指出:“靶向益生菌、益生元、工程化乳酸菌或粪菌移植可在啮齿动物模型中恢复草酸稳态并减轻肾结石,但人体疗效仍处于初步阶段”[1]。综合上述对现有临床试验设计的批判性评价,造成这一“机制-临床”鸿沟的原因可归纳为五个层面:1) 样本量与效力不足——所有纳入研究样本量均极小(2~42 例),远不足以检测尿草酸的中等效应变化,且以统计效力而言无法排除假阴性结果;2) 菌株组成与剂量方案的高度异质性——从单一菌株到多菌株复合配方,菌株种类、配比和剂量方案完全不同,导致研究之间缺乏可比性;3) 干预时长过短——绝大多数研究仅持续 4~6 周,不足以捕捉长期结石形成过程或益生菌定植后的生态适应效应;4) 个体间肠道微生物群基线差异巨大——干预应答存在显著个体差异,但既往研究未依据基线菌群进行分层分析;5) 终点指标的选择偏离临床核心需求——至今无任何研究以影像学确诊的结石复发作为硬终点,均以生化替代指标为评估标准,临床相关性不足[16]。

未来的研究需从以下几方面突破：开展大规模多中心纵向队列研究，整合宏基因组学、代谢组学和蛋白质组学数据，全面描绘结石患者肠道微生态的动态变化规律[1]；以影像学确诊的结石复发作为硬终点，开展充分把握的标准化随机对照试验，采用标准化菌株配方并确保足够的样本量和随访时间[16]；构建基于 MCMMs 和机器学习的个性化响应度预测模型，在试验设计阶段即依据患者基线菌群特征进行分层纳入和响应者分析，并在模型预测指导下为每位患者匹配最优的菌株组合方案[25]；探索本文提出的多靶点联合干预策略，整合草酸降解、SCFAs 产生与屏障修复、免疫调节三种功能模块，实现协同干预[9][12][24]；推进工程化活体生物治疗的临床转化，系统评估其长期安全性和定植动力学[24]；基于基线菌群特征开展个性化菌群干预，识别患者的特定代谢缺陷，选择针对性的益生菌或合生元组合。

8. 结语

“肠-肾轴”理论为肾结石的发病机制研究和防治策略开发提供了全新视角。现有证据明确表明，肠道菌群失调是肾结石形成的重要驱动因素，其机制涉及草酸代谢紊乱、短链脂肪酸产生受损、胆汁酸及胆红素代谢异常、以及肠道屏障损伤和系统性炎症激活等多条通路。靶向肠-肾轴的微生态干预策略在动物模型中展现出显著的保护效应，为肾结石防治带来了新希望。然而，从机制研究到临床转化仍存在显著鸿沟。对现有临床试验的系统性批判性评价揭示了样本量不足、菌株标准化缺失、干预时长过短和终点指标偏离临床核心需求等关键设计缺陷。本文提出的基于宏基因组数据与机器学习模型的个性化干预研究框架，以及包含草酸降解、SCFA 产生与免疫调节三种功能模块的多靶点联合益生菌配方，为跨越这一鸿沟提供了新的研究思路。当前临床证据尚不支持将益生菌或合生元作为肾结石预防的有效手段，粪菌移植和工程化活体生物治疗的人体数据更是极为有限。未来的研究需要在将 MCMMs 等前沿计算工具引入微生态干预试验设计的基础上，开展标准化、长期随访的随机对照试验，并积极探索多靶点联合干预和个性化菌群调控策略。重要的是，在推进这些新策略的过程中，学术界与临床界应保持审慎的科学态度：动物模型的积极结果不可简单外推至人类，替代生化指标与硬终点之间的关联需要大规模验证，工程化菌株的长期安全性需要系统评估。只有严格遵循从机制阐明到概念验证、从动物实验到标准化临床试验的科学逻辑，“肠-肾轴”理论才能真正转化为造福肾结石患者的精准防治手段。

参考文献

- [1] Li, D., Li, Z. and Liu, W. (2025) The Gut-Kidney Axis in Urolithiasis: Roles of Gut Microbiota, Metabolites, and Therapeutic Implications. *Frontiers in Microbiology*, **16**, Article 1655808. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2025.1655808>
- [2] Somani, B. and Seitz, C. (2023) Editorial: Future of Kidney Stone Management. *Current Opinion in Urology*, **33**, 71-72. <https://doi.org/10.1097/mou.0000000000001067>
- [3] Peerapen, P. and Thongboonkerd, V. (2023) Kidney Stone Prevention. *Advances in Nutrition*, **14**, 555-569. <https://doi.org/10.1016/j.advnut.2023.03.002>
- [4] Siener, R. (2021) Nutrition and Kidney Stone Disease. *Nutrients*, **13**, Article 1917. <https://doi.org/10.3390/nu13061917>
- [5] Pei, X., Liu, M. and Yu, S. (2025) How Is the Human Microbiome Linked to Kidney Stones? *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, **15**, Article 1602413. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2025.1602413>
- [6] Pang, S., Zhang, Z., Ma, Q., Liu, Y., Wang, S., Wang, J., et al. (2026) The Gut-Kidney Microbiome-Oxalate Axis in Calcium Oxalate Nephrolithiasis: Mechanisms and Microbiome-Based Interventions. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, **16**, Article 1804800. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2026.1804800>
- [7] Hong, S., Xia, Q., Yang, Y., Li, C., Zhang, J., Xu, J., et al. (2022) The Role of Microbiome: A Novel Insight into Urolithiasis. *Critical Reviews in Microbiology*, **49**, 177-196. <https://doi.org/10.1080/1040841x.2022.2045899>
- [8] Noonin, C. and Thongboonkerd, V. (2024) Beneficial Roles of Gastrointestinal and Urinary Microbiomes in Kidney Stone Prevention via Their Oxalate-Degrading Ability and Beyond. *Microbiological Research*, **282**, Article ID: 127663. <https://doi.org/10.1016/j.micres.2024.127663>
- [9] Chen, X., Zhang, F., Cheng, L., Niu, D., Hu, J., Huang, S., et al. (2025) Dysbiosis of the Gut Microbiota in Calcium

- Oxalate Nephrolithiasis Is Associated with Impaired Short-Chain Fatty Acid Production and Systemic Metabolomic Disruptions. *Microbiome*, **14**, Article No. 35. <https://doi.org/10.1186/s40168-025-02224-5>
- [10] Lin, F. and Xu, Z. (2024) Deficient Butyrate Metabolism in the Gut Microbiome: An Emerging Risk Factor for Recurrent Kidney Stone Disease. *Urolithiasis*, **52**, Article No. 47. <https://doi.org/10.1007/s00240-024-01558-3>
- [11] Li, S.J., *et al.* (2025) Gut Microbiota-Regulated Unconjugated Bilirubin Metabolism Drives Renal Calcium Oxalate Crystal Deposition. *Gut Microbes*, **17**, Article ID: 2546158.
- [12] Hou, J., Li, J., Wu, Y., Wang, Y., Liao, G. and Dong, R. (2025) Unraveling the Gut-Immune-Kidney Axis in Kidney Stone Disease: A Two-Step Mendelian Randomization Investigation. *Urolithiasis*, **53**, Article No. 160. <https://doi.org/10.1007/s00240-025-01830-0>
- [13] Guo, L., Lan, Q., Zhou, M. and Liu, F. (2024) From Gut to Kidney: Microbiota Modulates Stone Risk through Inflammation—A Mediated Mendelian Randomization Study. *Mammalian Genome*, **36**, 250-261. <https://doi.org/10.1007/s00335-024-10094-9>
- [14] Wang, R., Jiang, M., Li, Z., Xu, C., Liang, H., Shen, J., *et al.* (2025) Causal Relationships between Dietary Habits, Gut Microbiota, Metabolites, Serum Proteins and Laboratory Biomarkers in Kidney Stone Formation: A Mendelian Randomisation Study. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*, **29**, e70698. <https://doi.org/10.1111/jcmm.70698>
- [15] Li, X., Amier, Y., Wan, W., Wang, Y., Lyu, G., Lu, J., *et al.* (2025) A Novel Synbiotic Formulation Prevents Calcium Oxalate Stones by Restoring Gut Microbiota Homeostasis. *BMC Microbiology*, **25**, Article No. 673. <https://doi.org/10.1186/s12866-025-04408-3>
- [16] Bhardwaj, M., Singhal, A., Bhardwaj, G. and Dukic, I. (2025) Probiotic and Synbiotic Interventions Targeting Oxalate-Degrading Gut Bacteria for the Prevention of Kidney Stones: A Systematic Review. *Cureus*, **17**, e98728. <https://doi.org/10.7759/cureus.98728>
- [17] Agudelo, J., Mukherjee, S., Suryavanshi, M., Ljubetic, B., Lindenbaum, M.M. and Miller, A.W. (2024) Mechanism of Nephrolithiasis: Does the Microbiome Play a Role? *European Urology Focus*, **10**, 902-905. <https://doi.org/10.1016/j.euf.2024.11.010>
- [18] Goldfarb, D.S., Modersitzki, F. and Asplin, J.R. (2007) A Randomized, Controlled Trial of Lactic Acid Bacteria for Idiopathic Hyperoxaluria. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, **2**, 745-749. <https://doi.org/10.2215/cjn.00600207>
- [19] Hoppe, B., Groothoff, J.W., Hulton, S., Cochat, P., Niaudet, P., Kemper, M.J., *et al.* (2011) Efficacy and Safety of *Oxalobacter formigenes* to Reduce Urinary Oxalate in Primary Hyperoxaluria. *Nephrology Dialysis Transplantation*, **26**, 3609-3615. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfr107>
- [20] Okombo, J. and Liebman, M. (2010) Probiotic-Induced Reduction of Gastrointestinal Oxalate Absorption in Healthy Subjects. *Urological Research*, **38**, 169-178. <https://doi.org/10.1007/s00240-010-0262-9>
- [21] Hunthai, S., Usawachintachit, M., Taweewisit, M., Srisa-Art, M., Anegkamol, W., Tosukhowong, P., *et al.* (2024) Unraveling the Role of Gut Microbiota by Fecal Microbiota Transplantation in Rat Model of Kidney Stone Disease. *Scientific Reports*, **14**, Article No. 21924. <https://doi.org/10.1038/s41598-024-72694-4>
- [22] Zhou, Y., Lei, M., Cai, W., Chang, Z., An, L., Zhang, S., *et al.* (2025) Human Fecal Microbiota Transplantation Attenuates High Dietary Oxalate-Induced Renal Calcium Oxalate Crystal Depositions in Rats via Repairing *Allobaculum*-Related Gut Barrier Damage. *mSystems*, **10**, e00810-25. <https://doi.org/10.1128/msystems.00810-25>
- [23] Stern, J., *et al.* (2022) Fecal Microbiota Transplantation in Kidney Stone Patients (FMT IND) [NCT05516472]. <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05516472>
- [24] Whitaker, W.R., Russ, Z.N., Stanley Shepherd, E., Popov, L.M., Louie, A., Lam, K., *et al.* (2025) Controlled Colonization of the Human Gut with a Genetically Engineered Microbial Therapeutic. *Science*, **389**, 303-308. <https://doi.org/10.1126/science.adu8000>
- [25] Quinn-Bohmann, N., Carr, A.V. and Gibbons, S.M. (2026) Metabolic Modeling Reveals Determinants of Prebiotic and Probiotic Treatment Efficacy across Multiple Human Intervention Trials. *PLOS Biology*, **24**, e3003638. <https://doi.org/10.1371/journal.pbio.3003638>