

利用顺铂诱导急性肾损伤动物模式筛选肾脏保护之益生菌

蔡侑珊¹, 林诗伟¹, 吴文歆², 陈炎炼¹, 陈劲初^{3,4,5*}

¹生物工程中心, 葡萄王生技股份有限公司, 台湾 桃园

²上海葡萄王企业有限公司, 上海

³台湾大学食品科技研究所, 台湾 台北

⁴实践大学食品营养与保健生技学系, 台湾 台北

⁵中原大学生物科技学系, 台湾 桃园

收稿日期: 2021年9月24日; 录用日期: 2021年10月27日; 发布日期: 2021年11月3日

摘要

肾毒性(nephrotoxicity)是使用抗癌药物顺铂(cisplatin)常见的副作用。近年许多研究致力于找出减缓顺铂化疗时的副作用, 尤其是对肾脏的保护。因顺铂对于肾损伤的机制并非单一, 故特定机制的肾保护素材有其效果上的限制。益生菌(probiotics)有益于人的机制具多方面, 像是促进肠道健康、提升免疫等。近年也有研究关于益生菌在肠-肾轴(gut-kidney axis)的关系。因不同的益生菌菌株(strain)具有不同的功效, 故有必要筛选具有肾脏保护的菌株。实验自可食用动、植物来源素材分离乳酸菌(lactic acid bacteria)后, 利用注射单一剂量的顺铂刺激ICR小鼠诱发急性肾损伤(acute kidney injury), 并观察先于10天前喂食不同之乳酸菌菌株, 其诱发4天后对肾脏保护的效果。从分离之5株菌株中, 鼠李糖杆菌(*Lactobacillus rhamnosus*) GKLC1具有减缓因顺铂造成的血清尿素氮(BUN)与肌酐(CRE)升高。在肾脏组织病理分析上, 相较于其他组别, 菌株GKLC1也观察到较少的组织坏死。故本次筛选试验结果, 以鼠李糖杆菌GKLC1最具肾脏保护的潜力。

关键词

顺铂, 肾毒性, 血清尿素氮(BUN), 肌酐(CRE), 乳酸菌

A Screening of Probiotics for Renal Protection in the Cisplatin-Induced Acute Kidney Injury Animal Model

Youshan Tsai¹, Shihwei Lin¹, Wenshin Wu², Yenlien Chen¹, Chinchu Chen^{3,4,5*}

*通讯作者。

文章引用: 蔡侑珊, 林诗伟, 吴文歆, 陈炎炼, 陈劲初. 利用顺铂诱导急性肾损伤动物模式筛选肾脏保护之益生菌[J]. 食品与营养科学, 2021, 10(4): 330-339. DOI: 10.12677/hjfn.2021.104037

¹Bioengineering Center, Grape King Bio Ltd., Taoyuan Taiwan²Shanghai Grape King Enterprise Co., Ltd., Shanghai³Institute of Food Science and Technology, NTU, Taipei Taiwan⁴Department of Food Science, Nutrition, and Nutraceutical Biotechnology, Shih Chien University, Taipei Taiwan⁵Bioscience Technology, Chung Yuan Christian University, Taoyuan TaiwanReceived: Sep. 24th, 2021; accepted: Oct. 27th, 2021; published: Nov. 3rd, 2021

Abstract

Nephrotoxicity is a common side effect of using the anti-cancer drug, cisplatin. In recent years, many studies have been devoted to reduce the side effects of cisplatin chemotherapy, especially the protection of the kidneys. Since the mechanism of cisplatin on kidney damage is complicate, the materials with specific mechanism for renal protection had their limitations. The mechanisms by which probiotics are beneficial to humans have many aspects, such as promoting intestinal health and improving immunity. In recent years, there have also been studies on the relationship of probiotics in the gut-kidney axis. Since different probiotic strains have different effects, it is necessary to screen the strains with kidney protection. In this experiment, lactic acid bacteria were isolated from edible animal or plant materials, and then were applied to the ICR mice with acute kidney injury induced by a single dose of cisplatin. It was compared by feeding different strains 10 days before whether protecting the kidneys after 4 days of induction or not. Among the 5 isolated strains, *Lactobacillus rhamnosus* GKLC1 could slow down the increase in blood urea nitrogen and creatinine caused by cisplatin. In the pathological analysis of kidney tissue, compared with other groups, the less tissue necrosis was also observed in the GKLC1 group. The results in this screening test revealed that *L. rhamnosus* GKLC1 has the potential effects for the renal protection.

Keywords

Cisplatin, Nephrotoxicity, Blood Urea Nitrogen (BUN), Creatinine (CRE), Lactic Acid Bacteria

Copyright © 2021 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

顺铂为顺-二胺二氯铂(cisplatin, 简称 cis-DDP), 是一种常见的化疗药物。此类含铂的抗癌药物可于活体内参与反应或键结, 造成 DNA 交联(DNA crosslink), 阻碍 DNA 复制与合成, 最后引起细胞凋亡(apoptosis) [1]。目前顺铂是最广泛使用的化疗药物, 可应用于子宫颈癌、头颈癌、食道癌等。然而, 顺铂的使用也造成许多副作用, 例如恶心、呕吐、神经毒等。其中, 最严重也最受关注的是顺铂造成的肾毒性[2]。

顺铂可激活 Fas 和肿瘤坏死因子- α (TNF- α)等死亡受体, 调控下游的半胱氨酸蛋白酶(caspases), 促使肾细胞坏死。顺铂亦可激活有丝分裂原活化蛋白(mitogen-activated protein kinase, MAPK), 影响粒线体功能与细胞凋亡[3]。除了以不同机制引起细胞死亡, 顺铂也会提升肾脏的氧化压力与发炎反应[4] [5]。目前临床上已尝试各种不同方法来减缓顺铂引起的肾毒性[6] [7]。包含使用抗氧化剂、抗炎剂、或抗细胞凋亡的药物等, 来达到减缓肾脏的损伤[8] [9] [10]。然而这些制剂多半作用机制单一, 仅可舒缓部分肾脏损

伤, 应考虑多重机制的肾保护方法。

目前已有研究发现特定食物可预防肾病发生[11]。例如绿茶内的多酚可减缓老鼠因顺铂引起的急性肾损伤(acute kidney injury, AKI); 又如菇类、芹菜等亦被研究出具有保护肾脏的作用[12] [13] [14]。另外, 近期也有研究益生菌(probiotics)或其代谢物(postbiotics)对于肾脏保护的效果[15]。益生菌是指对人体有益的细菌, 一般常见的益生菌为乳酸菌(lactic acid bacteria), 长存于人体肠道中, 其可以代谢产生不同的物质, 提供人体所需的养分[16]。部分益生菌可以抑制病原菌, 或刺激其他有益菌, 维持肠道菌相平衡与健康[17] [18]。不同菌种(species)的益生菌, 其对人体的作用也不同, 而此差异还可细分至菌株(strain), 故透过筛选益生菌在肾保护的作用有其必要性[19]。

本研究自常见食物中分离不同菌株之乳酸菌后, 利用单一剂量的顺铂刺激小鼠诱发 AKI [20]。观察先于预防性喂食不同之乳酸菌, 其对肾脏保护的效果, 借此筛选出具肾脏保护的益生菌。

2. 材料与方法

2.1. 菌株分离与鉴定

取样自桑葚、山药、黑豆、母乳等不同可食用之动、植物来源的素材, 以无菌水序列稀释后均匀涂抹于乳酸菌选择性 MRS 琼脂培养基上, 于温度 37℃ 培养 48 小时。待菌落生成, 挑选形状或大小不一样的单一菌落, 分别接种于 20 ml 的 MRS 肉汤培养基(BD Difco™ Lactobacilli MRS Broth, NJ, USA) 37℃ 培养 16 小时后, 取部分菌液以 API 细菌鉴定套组(API® 50 CH, CMP, Taipei, Taiwan)确认其菌种, 使用方法参考厂商使用手册。剩下培养液加入甘油, 使甘油最终浓度约 5%~10%, 存放于-80℃, 作为后续实验制备的种菌。

2.2. 菌株基本特性分析

分离之菌株进行基本特性分析, 包含耐酸性试验与耐胆盐试验。1) 耐酸性试验: 菌株自种菌活化两次至 MRS 肉汤培养基 37℃ 培养 16 小时后, 接种于 pH 2.4 的 MRS 肉汤培养基, 以平板计数法(plate count method)分别计算 0 分钟与 60 分钟后的菌数, 以百分比(%)表示乳酸菌的存活率: (接种菌数 - 存活菌数)/接种菌数, 即其耐酸程度。2) 耐胆盐试验: 菌株自种菌活化两次至 MRS 肉汤培养基 37℃ 培养 16 小时后, 接种于含 0.3%胆盐(bile salt)的 MRS 肉汤培养基, 以平板计数法(plate count method)分别计算 0 分钟与 60 分钟后的菌数, 以百分比(%)表示乳酸菌的存活率: (接种菌数 - 存活菌数)/接种菌数, 即其耐胆盐程度。

2.3. 菌株培养与制备

种菌先于 MRS 肉汤培养基活化两次后, 接种 5 ml 于内含 500 ml 的 MRS 之 2L 摇瓶, 静置 37℃ 培养 16 小时后, 以转速 13,000 rpm 离心 10 分钟, 收集菌泥, 并混入 5%脱脂奶粉, 先于-30℃ 冷冻 24 小时, 再进行干燥, 获取菌粉。菌粉所含活菌数以平板计数法计算, 并调整每只菌之活菌数约为 1×10^{11} CFU/g。菌粉皆保存于 4℃, 供后续动物实验使用。

2.4. 实验动物饲养

雄性 ICR 小鼠, SPF 级, 共 80 只购自乐斯科生物科技股份有限公司(BioLasco Taiwan Co., Taipei, Taiwan)。动物饲养条件符合实验动物 3R 原则, 小鼠自由饮食饮水, 于室温 24℃ ± 1℃, 湿度 55%~65%, 明暗交替 12 h 的环境中适应性饲养, 每天更换垫料, 适应性饲养 1 周。

2.5. 动物实验设计

试验动物分成 8 组, 每组 10 只, 分别为正常组(normal)、顺铂诱导组(cisplatin)、正对照 - 药物处理组(amifostine)、以及乳酸菌处理分别 5 组。试验开始前, 先秤其动物体重。试验第 1 至 14 天每日管喂小

鼠乳酸菌 500 mg/kg b.w., 正常组、顺铂诱导组、与药物处理组则以 RO 水代替。于第 11 天时, 除了正常组外, 其余所有组别皆以注射方式给予一剂 20 mg/kg b.w. 的顺铂, 引发急性肾损伤, 并于第 14 天称其体重后牺牲老鼠, 取其肾脏称重, 并收取血清与肾脏组织。药物处理组则在注射顺铂前 30 分钟, 先注射 200 mg/kg b.w. 的氨磷汀(amifostine)。

2.6. 血清生化分析

收集老鼠血液于 4℃ 以 2000 xg 离心 15 分钟, 可暂时保存于 -20℃ 待分析使用。血清中的血清尿素氮和肌酸酐以市售检测套组(Randox Laboratories Ltd., Antrim, UK)搭配生化分析仪(Roche Diagnostics, Cobas Mira Plus, Germany)测定。

2.7. 组织切片病理评分

肾脏组织以 10% 福尔马林缓冲液固定后, 包埋在石蜡中, 并切为约 5 μm 厚度之样品。将切片样品置于载玻片上, 以苏木精-伊红染色(hematoxylin and eosin stain, H&E stain), 于光学显微镜 400× 下观察组织。肾脏组织病理里评分依据 Shackelford 等人研究定义, 以组织病变面积 <1% 为 1 分、轻微 2 分(1%~25%)、中度 3 分(26%~50%)、中度严重 4 分(51%~75%)、以及最严重 5 分(76%~100%), 并由专业兽医师判定[21]。此次针对组织坏死(necrosis)与 Tamm-Horsfall 蛋白为基质之透明圆柱体(hyaline cast)的状况判定肾组织的健康程度。

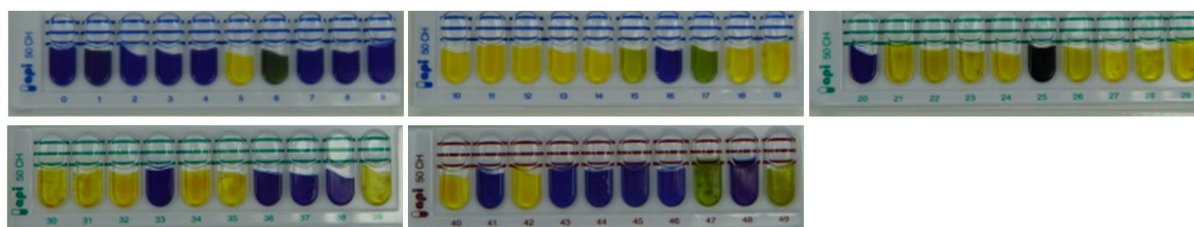
2.8. 统计分析

使用 Microsoft Excel 2010 整理数据, 图表数据皆以平均值(mean) ± 标准偏差(SD)表示, 以 Student's *t*-test 进行统计差异分析。统计 $p < 0.05$ 表示具显著性差异。

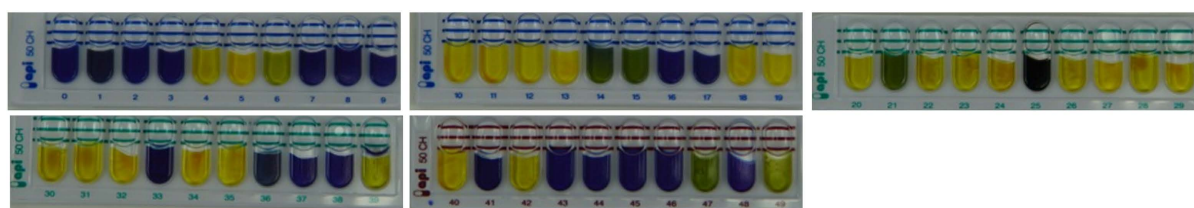
3. 结果

3.1. 分离菌株之 API 鉴定

分别自动、植物可食用之素材来源共分离 5 株乳酸菌, 经 API 鉴定结果有菌种 *Lactobacillus rhamnosus*、*L. plantarum*、*L. salivarius*、以及 *L. fermentum*。分别给予菌株代码如图 1, 除了 *L. plantarum* GKM3 和 *L. salivarius* GKLF3 外, 其余菌株鉴别度约有 95% 以上。



(a) Identify as *Lactobacillus rhamnosus* (% ID: 99.9%); strain name: GKLC1



(b) Identify as *Lactobacillus plantarum* (% ID: 95.6%); strain name: GKLC2

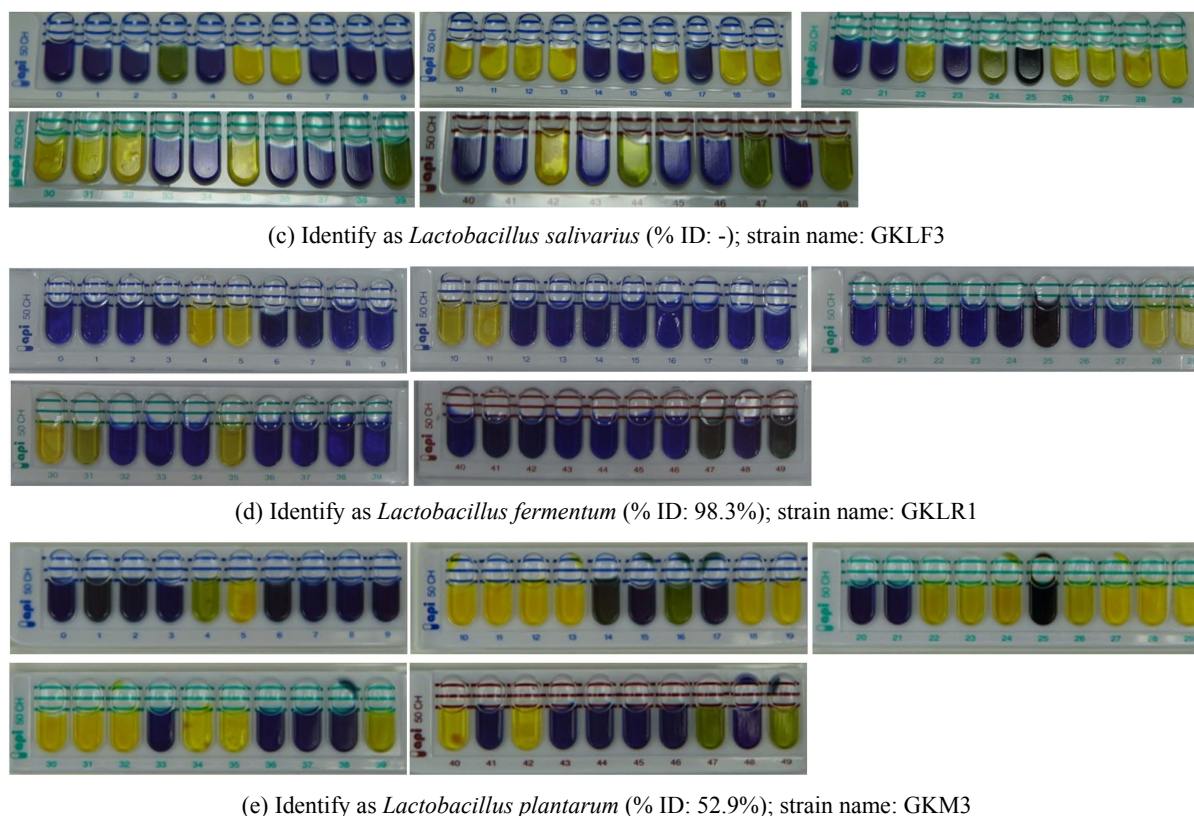


Figure 1. Identification of isolated lactic acid bacteria by API: (a) *Lactobacillus rhamnosus*; (b) *L. plantarum*; (c) *L. salivarius*; (d) *L. fermentum*; (e) *L. plantarum*

图 1. 分离之乳酸菌 API 鉴定结果: (a) 鼠李糖乳杆菌; (b) 植物乳杆菌; (c) 唾液乳杆菌; (d) 发酵乳杆菌; (e) 植物乳杆菌

3.2. 分离菌株之基本特性

作为益生菌潜力之特性，需有耐胃酸与耐胆盐的能力，较能在未来应用中达到人体肠胃道作用。本实验的 5 株分离株，除了菌株 GKLR1 耐酸程度较低外，其余 4 株皆有 80% 以上的菌株存活率，又以 GKLC1、GKLF3、GKM3 为佳(图 2(a))。耐胆盐上，菌株 GKLC2 和 GKLR1 表现效果相对差，以 GKLC1、GKLF3 为最佳(图 2(b))。

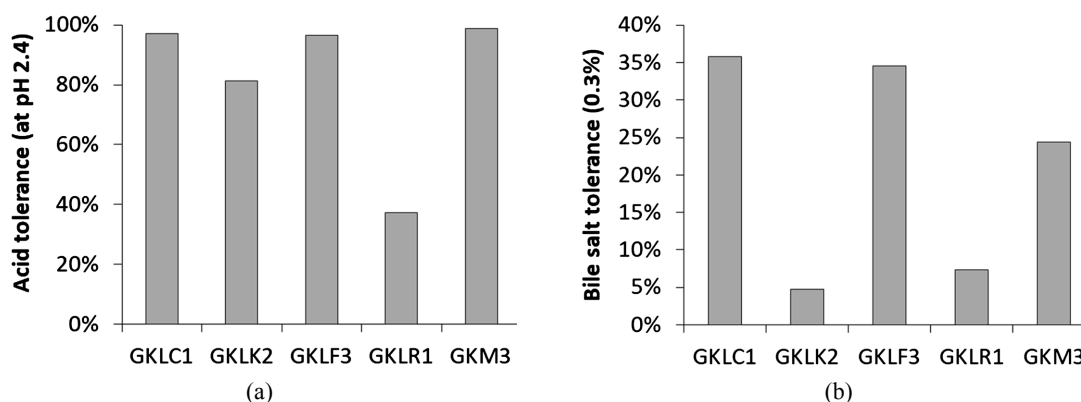


Figure 2. Basic characteristics of isolated lactic acid bacteria: (a) Acid tolerance; (b) Bile salt tolerance

图 2. 分离之乳酸菌基本特性: (a) 耐酸性试验; (b) 耐胆盐试验

3.3. 动物体重变化与肾脏重量

正常小鼠体重随着时间而增加, 然而经顺铂诱导之小鼠组别, 其两周后体重明显下降, 正对照 - 药物处理组则可以减缓体重下降。对比喂食乳酸菌的组别, 除了乳酸菌 GKM3 外, 其余组别的小鼠体重皆有下降缓和的情形(图 3(a))。其中以喂食菌株 GKLC1 的效果最佳。肾脏重量方面, 则以顺铂诱导组明显造成肾脏肿大, 有重量增加的现象; 而药物处理组与乳酸菌 GKLC1 组皆可以降低肾脏肿大的影响, 维持与正常组相近的肾脏重量(图 3(b))。

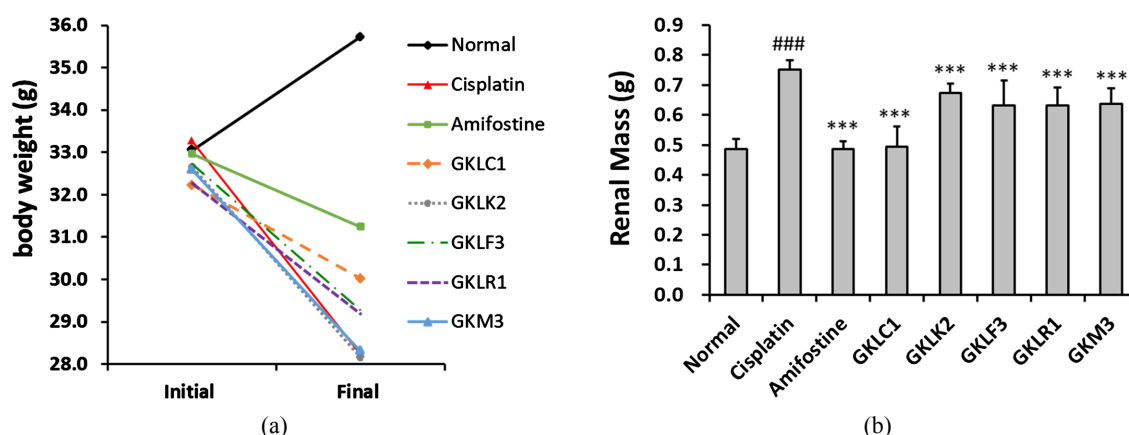


Figure 3. (a) Weight changes and (b) Renal mass in cisplatin-induced ICR male mice. *** presented a significant difference when probiotics groups compared with the cisplatin group ($p < 0.001$); ### presented a significant difference when the cisplatin group compared with the normal control ($p < 0.001$)

图 3. 顺铂诱导之 ICR 小鼠(a) 体重变化与(b) 肾脏重量。肾脏重量以平均值(mean) $\pm$ 标准偏差(SD)表示, 以 Student's t -test 进行统计差异分析。乳酸菌组与顺铂诱导组(cisplatin-induced group)相比具统计差异者, 以 *** $p < 0.001$ 表示; 顺铂诱导组与正常组(normal group)相比具统计差异者, 以 ### $p < 0.001$ 表示

3.4. 血清中 BUN 与 CRE 含量

血清尿素氮(BUN)和肌酐(CRE)是评估肾脏健康的指标, 是一般代谢会产生的物质, 经过肾脏排除, 故肾脏受损时, 血清中 BUN 和 CRE 会升高。图 4 为小鼠血清中 BUN 和 CRE 含量分析。顺铂会造成肾

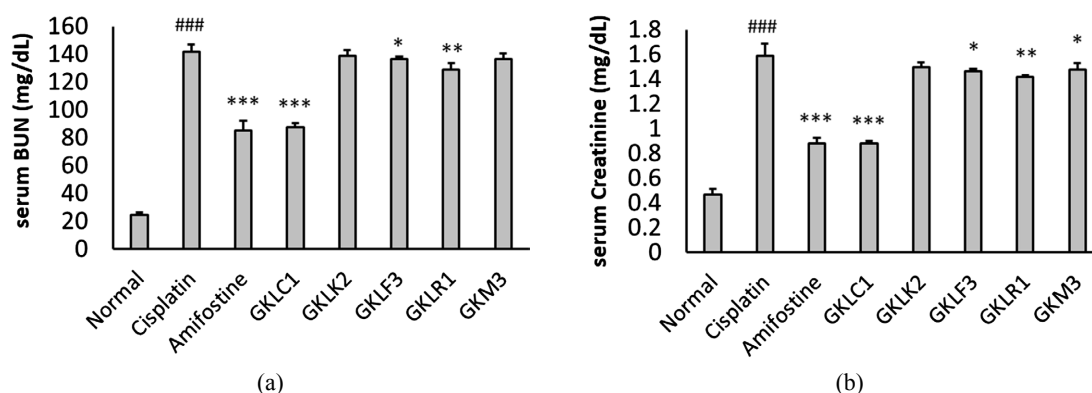


Figure 4. Levels of (a) Blood urea nitrogen and (b) Creatinine in cisplatin-induced ICR male mice. Significant differences when probiotics groups compared with the cisplatin group were presented as * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, and *** $p < 0.001$; ### presented a significant difference when the cisplatin group compared with the normal control ($p < 0.001$)

图 4. 顺铂诱导之 ICR 小鼠(a) 血清尿素氮与(b) 肌酐含量。结果数值以平均值(mean) $\pm$ 标准偏差(SD)表示, 以 Student's t -test 进行统计差异分析。乳酸菌组与顺铂诱导组(cisplatin-induced group)相比具统计差异者, 以 * $p < 0.05$ 、** $p < 0.01$ 、*** $p < 0.001$ 表示; 顺铂诱导组与正常组(normal group)相比具统计差异者, 以 ### $p < 0.001$ 表示

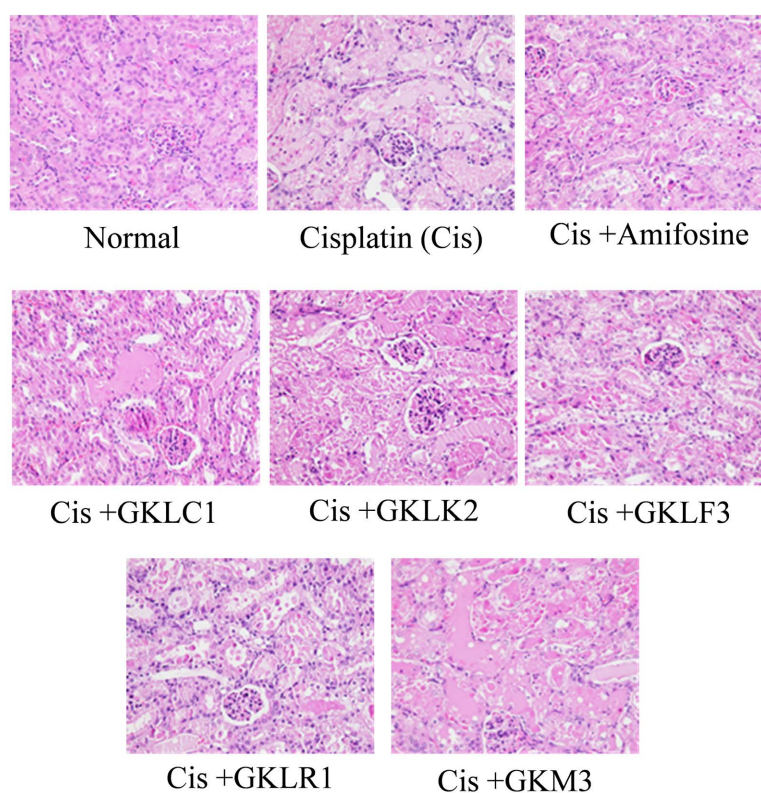
损伤,故血清中 BUN 含量明显提高,而药物处理组或乳酸菌 GKLC1、GKLR1、GKLF3 明显具减缓 BUN 的提升。血清中 CRE 含量的减缓,与顺铂组相比,则以 GKLC1、GKLR1、GKLF3、以及 GKM3 皆有显著差异。

3.5. 肾组织病理分析

在顺铂诱导的组别,其肾组织的坏死程度明显,而药物组与乳酸菌组皆可以减缓肾组织的病变(图 5(a))。以病理评分来看,顺铂皆可以造成严重的坏死与透明圆柱体(Hyaline cast)的出现。以坏死程度改善来说,药物处理组与乳酸菌 GKLC1 组相比顺铂诱导组最具显著性差异;其次是乳酸菌 GKLF3、GKLR1、以及 GKM3。Hyaline cast 评分上,亦是药物处理组与乳酸菌 GKLC1 组相比顺铂诱导组最具显著性改善(图 2(b))。而摄食 GKLC2 皆没有改善病理分数。

4. 讨论

本次试验分别自动、植物来源分离 5 株乳酸菌菌株(图 1)。明显可以发现这 5 株菌株的特性差异甚大;其中菌株 GKLC2 和 GKLR1 在耐酸性和耐胆盐的效果差于其他菌株,而这两株菌株为自动物来源分离的(图 2)。一般来说,动物来源的乳酸菌虽然在人体肠道的吸附力较佳,但对于环境的耐受性较差;相反的,植物来源的乳酸菌因生长环境较为严苛,被认为对于环境的耐受性较佳,可通过人体胃酸及胆盐环境,像是自植物来源的菌株 GKLF3 和 GKM3 确实有较佳的耐酸与耐胆盐效果[22] [23]。值得注意的是,菌株 GKLC1 虽然分离自动物来源,却依然表现不错的耐酸与耐胆盐特性,是值得关注且具益生菌潜力的菌株。



小鼠肾脏组织以苏木精-伊红染色(hematoxylin and eosin stain, H&E stain), 于显微镜 400×下观察组织病理结构。

(a)

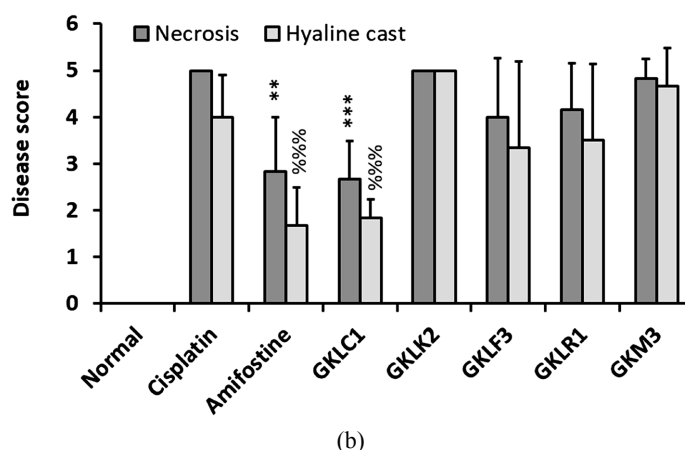


Figure 5. (a) Kidneys tissue sections of cisplatin-induced ICR male mice; (b) Disease score of the kidneys tissue in cisplatin-induced ICR male mice. Significant differences with cisplatin group in necrosis were presented as ** $p < 0.01$ and *** $p < 0.001$; a significant difference with cisplatin group in hyaline cast was presented as *** $p < 0.001$

图 5. (a) 顺铂诱导之 ICR 小鼠肾脏组织切片; (b) 顺铂诱导之 ICR 小鼠肾脏组织病理评分。疾病分数依照组织病变面积, 分别给予分数 1 = 少许(<1%)、2 = 轻微(1%~25%)、3 = 中等(26%~50%)、4 = 中度严重(51%~75%)、以及 5 = 严重(76%~100%)。结果数值以平均值(mean) ± 标准偏差(SD)表示, 以 Student's *t*-test 进行统计差异分析。各乳酸菌组之组织坏死(necrosis)总分与顺铂诱导组(cisplatin-induced group)相比具统计差异者, 以** $p < 0.01$ 、*** $p < 0.001$ 表示; 分析项目为透明圆柱体(hyaline cast), 则以*** $p < 0.001$ 表示乳酸菌组与顺铂诱导组的显著差异

氨磷汀(amifostine)是一个含磷酸硫(thiophosphate)的细胞保护剂, 可减少癌症化学治疗引起的毒性作用[24]。故本试验以氨磷汀作为顺铂诱导 AKI 之动物模式正对照组。可发现经单一剂量之顺铂处理一周, 小鼠的肾脏体重明显增加; 而先于注射氨磷汀的小鼠, 其肾脏体重上升最趋缓(图 3)。说明本试验顺铂成功地诱导肾损伤, 以下菌株对于肾脏保护的效果方可讨论。

肾脏主要功能包含代谢物的排除、水分调节、电解质平衡、稳定血液酸碱值等[25]。临床上, AKI 的诊断方式有两种。一种是量测一天的尿量, 若 6 小时内的尿量少于 0.5 c.c./kg/hr, 则可能有肾脏相关的问题。另一种检测是看血清肌酐酞(CRE)来判读, 定义 48 小时内 CRE 值大于或等于 0.3 mg/dL 则判定为 AKI [26]。在本次试验中, 顺铂处理一周的小鼠 CRE 明显比正常组高出许多, 透过药物氨磷汀的预防处理可以缓和升高的 CRE (图 4)。与顺铂诱导组相比, 菌株 GKLC1 最具显著降低 CRE, 说明菌株 GKLC1 可以预防药物引起的 AKI, 达肾脏保护的效果。呼应肾组织病变的改善结果, 未来菌株 GKLC1 很有可能发展为肾脏保护的益生菌(图 5)。

关于肠道菌与肾脏功能的研究是息息相关的[27]。在肾病变的患者中, 其肠道菌相(gut microbiota)与健康人是有显著差异的[28]。当肠道菌群失调, 坏菌产生大量尿素素, 例如硫酸吲哚酚(indoxyl sulfate)、硫酸对甲酚(p-cresyl sulfate)、三甲胺-N-氧化物(trimethylamine oxide, TMAO)等, 造成肠道屏障被破坏, 从而让毒素进入血液, 在全身循环, 最后造成肾损伤[29]。以 TMAO 为例, 特定菌株之乳酸菌可以调节肠道菌平衡, 抑制肠道中与产生 TMA (TMAO 前驱物)有关的菌, 藉此减少肠道中或血液中的 TMAO [30]。透过益生菌疗法来调节肠道、避免肾脏受损速度等, 是一个有愿景的方法[31]。而本次试验中, 初步筛选到有肾脏保护潜力的鼠李糖杆菌 GKLC1, 后续需再进行 GKLC1 与肾保护的相关机制研究, 才有利于应用上的实施。

5. 结论

本文研究自可食用动、植物素材中分离 5 株乳酸菌菌株, 并做基本特性分析后, 制备成菌粉。分别喂食小鼠两周, 于第 11 天利用注射 20 mg/kg b.w.的一剂顺铂诱发小鼠急性肾损伤, 并观察注射 4 天后小

鼠肾脏状况。鼠李糖杆菌 GKLC1 除了基本特性上具备良好的耐酸性与耐胆盐能力外, 动物试验结果也具有减缓因顺铂造成的小鼠血清尿素氮与肌酐升高。故本次筛选结果, 以鼠李糖杆菌 GKLC1 最具肾功能保护的潜力。

参考文献

- [1] 林佑贤, 林胜丰, 萧惠桦, 刘益昌, 杨文祺, 黄道扬, 洪启智, 黄尚志, 顾进裕, 陈鸿钧. 顺铂造成急性肾损伤之最新进展[J]. 内科学志, 2011, 22(6): 416-422.
- [2] 段建春. 铂类抗肿瘤药物相关肾损伤作用机制的研究进展[J]. 中国肺癌杂志, 2015, 18(9): 580-585.
- [3] 尹连红, 张一萌, 彭金咏. 顺铂诱导肾毒性的分子机制及中药干预研究进展[J]. 中国药理学通报, 2020, 36(1): 13-17.
- [4] 李贞, 高丽萍. 氧化应激在顺铂肾毒性中的作用[J]. 广东医学, 2010, 31(19): 2600-2602.
- [5] 李月强, 刘晓琴, 张炯, 杨娟, 陈美雪, 张春秀. Akt 介导炎症反应参与顺铂诱导的急性肾损伤[J]. 临床肾脏病杂志, 2014, 14(5): 308-311.
- [6] 李颖. 妇科顺铂化疗病人预防肾毒性的护理[J]. 中华护理杂志, 2011, 36(12): 919-921.
- [7] 赖萃屏. Vitamin C 对 Quercetin 代谢及抗 Cisplatin 引起的肾毒性之影响[D]: [硕士学位论文]. 台中: 中山医学大学营养学研究所, 2020.
- [8] 何鸾. 白头翁皂苷 B4 通过抑制 ROS/MAPKs 信号通路缓解肾脏损伤[D]: [硕士学位论文]. 苏州: 苏州大学药学院研究所, 2020.
- [9] 黄素慧. 黄耆成分之含量分析及黄耆与黄耆皂苷在顺氯氨铂引发之肾毒性于纯系小鼠的药效评估定量分析黄耆提取物黄耆 IV 和黄耆及黄耆皂苷 IV 对顺铂引起的肾毒性的近交系小鼠[D]: [硕士学位论文]. 台北: 台北医学大学药学院研究所, 2010.
- [10] 任春霞, 朱李飞, 余自成. 羟苯磺酸钙对顺铂诱导的 HK-2 细胞凋亡的抑制作用及其机制[J]. 药学报, 2020, 55(8): 1830-1835.
- [11] Fang, C.Y., Lou, D.Y., Zhou, L.Q., Wang, J.C., Yang, B., He, Q.J., Wang, J.J. and Weng, Q.J. (2021) Natural Products: Potential Treatments for Cisplatin-Induced Nephrotoxicity. *Acta Pharmacologica Sinica*, 1-19. <https://doi.org/10.1038/s41401-021-00620-9>
- [12] 刘义聪. 绿茶多酚减缓大鼠以 cisplatin 引发之急性肾衰竭[D]: [硕士学位论文]. 高雄: 国立中央大学生物科学系研究所, 2010.
- [13] 周斌, 陶明煊, 程光宇, 郭永月, 赵云霞, 潘海静. 姬菇多糖对酒精所致急性肝损伤小鼠肾脏保护的研究[J]. 食品科技, 2012(9): 197-200.
- [14] 杨杰, 胡亚丽, 杨晓媛. 芹菜素对腺嘌呤所致慢性肾功能衰竭大鼠肾保护作用及机制探索[J]. 中国中医急症, 2019, 28(2): 216-219.
- [15] 白忆欣. 潜力益生菌株降低尿素氮硫酸吡啶酚于顺铂诱发急性肾损伤大鼠之研究[D]: [硕士学位论文]. 台北: 国立台湾大学动物科学系研究所, 2014.
- [16] 阿热爱巴合提, 武瑞赞, 肖梦圆, 李平兰, 谭春明. 益生菌的生理功能及作用机理研究进展[J]. 食品与发酵工业, 2020, 46(22): 270-275.
- [17] 刘延国, 张琳, 冯香安, 李杰. 益生菌在消化道中的抑菌作用[J]. 中国饲料, 2014(16): 9-12.
- [18] Lee, I.C., Caggianiello, G., van Swam, I.I., Taverne, N., Meijerink, M., Bron, P.A., Spano, G. and Kleerebezem, M. (2016) Strain-Specific Features of Extracellular Polysaccharides and Their Impact on *Lactobacillus Plantarum*-Host Interactions. *Applied and Environmental Microbiology*, **82**, 3959-3970. <https://doi.org/10.1128/AEM.00306-16>
- [19] Sanders, M.E. (2008) Probiotics: Definition, Sources, Selection, and Uses. *Clinical Infectious Diseases*, **46**, S58-S61. <https://doi.org/10.1086/523341>
- [20] Sharp, C.N. and Siskind, L.J. (2017) Developing Better Mouse Models to Study Cisplatin-Induced Kidney Injury. *American Journal of Physiology-Renal Physiology*, **313**, F835-F841. <https://doi.org/10.1152/ajprenal.00285.2017>
- [21] Shackelford, C., Long, G., Wolf, J., Okerberg, C. and Herbert, R. (2002) Qualitative and Quantitative Analysis of Nonneoplastic Lesions in Toxicology Studies. *Toxicologic Pathology*, **30**, 93-96. <https://doi.org/10.1080/01926230252824761>
- [22] 谢馨仪. 乳酸菌经模拟胃肠道条件之酸与胆盐作用后的基础益生特性探讨[D]: [硕士学位论文]. 台中: 中国医药

- 大学营养学研究所, 2007.
- [23] 邱雪惠. 植物来源乳酸菌之特性评估及抑制沙门氏菌于肠道侵入性与激活巨噬细胞之能力分析[D]: [硕士学位论文]. 台中: 国立中兴大学食品暨应用生物科技学研究所, 2014.
- [24] 韩国荣, 叶银英, 余敏敏, 何道伟. 氨磷汀对顺铂和环磷酰胺诱导正常细胞毒性的保护作用[J]. 东南大学学报(医学版), 2004, 23(5): 314-316.
- [25] 魏明刚. 肾脏病病机的理论探讨[J]. 中国中医基础医学杂志, 2011, 17(11): 1188-1191.
- [26] 郭锦辑, 周钰翔, 李柏荭, 陈昶旭, 王介立, 蔡壁如, 吴允升, 林水龙, 陈永铭, 吴宽墩, 蔡敦仁, 柯文哲, 吴明修. 急性肾损伤与重症透析之最新进展[J]. 内科学志, 2009, 20: 320-334.
- [27] Evenepoel, P., Poesen, R. and Meijers, B. (2017) The Gut-Kidney Axis. *Pediatric Nephrology*, **32**, 2005-2014.
<https://doi.org/10.1007/s00467-016-3527-x>
- [28] Jiang, S., Xie, S., Lv, D., Wang, P., He, H., Zhang, T., *et al.* (2017) Alteration of the Gut Microbiota in Chinese Population with Chronic Kidney Disease. *Scientific Reports*, **7**, Article No. 2870.
<https://doi.org/10.1038/s41598-017-02989-2>
- [29] Mahmoodpoor, F., Rahbar Saadat, Y., Barzegari, A., Ardalan, M. and Zununi Vahed, S. (2017) The Impact of Gut Microbiota on Kidney Function and Pathogenesis. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, **93**, 412-419.
<https://doi.org/10.1016/j.biopha.2017.06.066>
- [30] Qiu, L., Tao, X., Xiong, H., Yu, J. and Wei, H. (2018) *Lactobacillus plantarum* ZDY04 Exhibits a Strain-Specific Property of Lowering TMAO via the Modulation of Gut Microbiota in Mice. *Food & Function*, **9**, 4299-4309.
<https://doi.org/10.1039/C8FO00349A>
- [31] 吴红莲. 益生源与益生菌对慢性肾脏病病人的重要性及应用[J]. 肾脏与透析, 2016, 28(2): 92-96.