

本文引用格式:孔凯丽,乔小梅,方敬爱,等.“肠-肾轴”与免疫检查点抑制剂相关肾损伤的研究进展[J].安徽医学,2023,44(8):997-1001.DOI:10.3969/j.issn.1000-0399.2023.08.026

## “肠-肾轴”与免疫检查点抑制剂相关肾损伤的研究进展

孔凯丽 乔小梅 方敬爱 张晓东

**[摘要]** 随着免疫检查点抑制剂(ICIs)的广泛应用,ICIs相关肾损伤的发病率逐年上升,目前其发病机理尚未完全阐明。随着对肠道与肾脏相互作用研究的深入,研究认为,“肠-肾轴”串扰机制在ICIs相关肾损伤的发生发展中可能发挥了重要作用,并有望成为干预ICIs相关肾损伤进展的新靶点。本文拟从“肠-肾轴”角度出发,阐述其在ICIs相关肾损伤中的相互作用,探讨基于“肠-肾轴”干预ICIs相关肾损伤的可能机制,并对该领域的研究进展进行综述。

**[关键词]** 免疫检查点抑制剂;肾损伤;肠-肾轴;肠道微生态

doi:10.3969/j.issn.1000-0399.2023.08.026

免疫检查点抑制剂(immune checkpoint inhibitors, ICIs)在肿瘤治疗方面取得广泛获益的同时,其免疫相关副作用之一 ICIs相关肾损伤也引起了不少学者的关注。目前,人们对于ICIs相关肾损伤发病机制的认识主要涉及自身免疫反应、炎症反应、部分药物影响等方面。近年来,随着对肠道与肾脏相互作用研究的深入,人们发现肠道与肾脏疾病的发生发展密切相关,且二者相互作用,因而有学者<sup>[1]</sup>提出了“肠-肾轴”的概念。目前认为“肠-肾轴”可能参与ICIs及其相关肾损伤的发病机制。本文拟针对“肠-肾轴”与ICIs相关肾损伤的作用机制进行综述,旨在为其治疗提供新的思路。

### 1 “肠-肾轴”理论

肠道是人体最大的免疫器官,肠道微生态和肠系膜淋巴组织可释放细胞因子,增强肠黏膜屏障功能,保护机体免受肠道内毒素及其代谢产物和病原微生物的侵害。人体肠道中有百万亿细菌,在生理条件下,肠道菌群与宿主“共存”,以维持机体健康。由各种原因引起的肠道内环境平衡的破坏和肠道菌群组成的改变称为“肠道失调”<sup>[2]</sup>。2011年Ritz<sup>[3]</sup>发现血液透析患者出现一过性血流灌注不足,肠道缺血再灌注损伤,肠黏膜屏障受损,导致毒素与细胞因子入血损伤心、脑、肾等多个器官,由此提出“肠-肾轴”的概念。目前“肠-肾轴”理论主要是指肠道与肾脏之间相互影响、相互作用的关系<sup>[4]</sup>。

**1.1 肠道病变导致肾脏病变** 当肠道发生肠源性病变或微生态失调时,肠黏膜屏障被破坏,导致肠道功能受损,甚至引起肾脏损伤。研究<sup>[5]</sup>表明,肠黏膜淤血水肿时,肾血流量下降,肾小球滤过率降低,尿素、肌酐等代谢物在体内积聚,对肾脏造成损害。当肠道发生炎症时,肠道IgA分泌减少,肠黏膜通透性增加

致抗原暴露,为了清除多余的抗原,脾、骨髓等大量分泌IgA,与IgA抗体免疫复合物相结合,沉积在肾脏中,引起肾脏损害。相关研究<sup>[6]</sup>表明,炎症性肠病患者IgA肾病的发病率较正常组明显增高。此外,肠道菌群失调患者,尿素在肠道细菌尿素酶的作用下经肝肠循环入肝,再次合成为尿素,经肾脏排出,从而加重肾脏的负担。肠道微生态紊乱时,肠道产生的苯酚、吲哚、细菌内毒素等有毒物质通过受损的肠黏膜屏障进入体内,从而诱发肾脏病患者的一系列氧化应激反应,并产生各种炎症因子,引起肾小管间质纤维化,促进肾脏疾病的进展<sup>[7]</sup>。

**1.2 肾脏疾病影响肠道功能** 在肾脏病患者中,肾小球滤过率下降导致的代谢产物蓄积可削弱肠黏膜屏障的保护功能,从而增加肠道通透性。此外,肾功能不全可引起水钠潴留,进而导致肠壁水肿,蓄积的尿素被肠道细菌脲酶代谢成氨,氨进一步转化为氢氧化铵,从而使桥接上皮间隙的紧密连接蛋白遭到破坏,肠黏膜屏障的完整性受损,肠道变得“更渗漏”,并加剧细菌、炎症因子和毒素的易位,导致生态失调。Yang等<sup>[8]</sup>发现,IL-17A<sup>+</sup>T细胞、中性粒细胞和CX3Cr1<sup>+</sup>中间巨噬细胞的数量增加可造成肠道通透性增高,内毒素增多,进而加重肾损伤。肠黏膜屏障受损,还可促使肠道菌群移位及变化,最终导致肠道微生态失调。肠道菌群在多样性和丰富性上发生显著改变,可引起益生菌的数量的下降和致病菌的过多繁殖<sup>[9]</sup>。

**1.3 肠道与肾脏病变相互作用** 肠道与肾脏病变可相互作用,进而影响机体。Ritz<sup>[3]</sup>发现终末期肾脏病(end stage kidney disease, ESRD)患者进行血液透析时,其有效循环血量不足,从而引起肠道缺血或肠黏膜受损,毒素或细胞因子穿透肠黏膜屏障,进入血液循环而影响心脏。此外,肠、肾病变还可影响某些微量元素吸收,导致相关激素合成障碍,进而引起全身症状。

基金项目:山西省国际合作项目(编号:201803D421063)

作者单位:030001 山西太原 山西医科大学第一临床医学院(孔凯丽,乔小梅)

030001 山西太原 山西医科大学第一医院肾内科(方敬爱,张晓东)

通信作者:张晓东, zxdspl@163.com

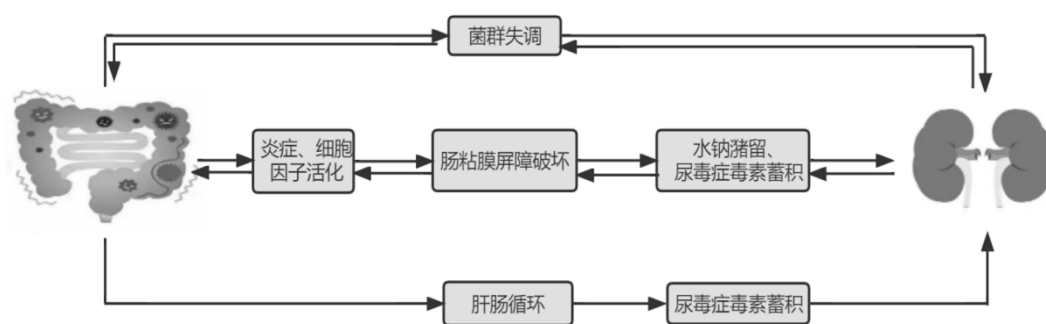


图1 “肠-肾轴”理论示意图

## 2 ICI相关肾损伤

ICIs 的治疗显著改善了一些实体肿瘤患者的预后,提高了恶性肿瘤患者的生存率<sup>[10-12]</sup>。然而,ICIs 在抗肿瘤的同时,也会引起肾脏损伤<sup>[13]</sup>。一项队列研究表明,接受 ICIs 治疗的患者急性肾损伤(acute kidney injury, AKI)的发生率约为 16.5%,发病时间中位数为 14 (6, 37)周<sup>[14]</sup>。Cortazar 等<sup>[15]</sup>发现,ICI 单一疗法引起的肾损伤发病率为 3%,在结合双重 ICIs 治疗的患者中,其发病率可增加至 5%。目前,ICIs 相关肾损伤的检测方法有限,且缺乏有效的临床指标。因此,积极开发有效的检测手段并寻找相关生物标志物至关重要。研究<sup>[16]</sup>发现,IL-6、IL-17 在肾损伤中明显升高,且与 ICIs 副反应相关。细胞周期蛋白 p53/p21 的升高与肾脏保护因子 klotho 蛋白的减少有关<sup>[17]</sup>。据此推测 IL-17、IL-6、p53/p21 有望成为监测 ICIs 相关肾损伤的潜在标志物。

ICIs 相关肾损伤最常见的病理类型是急性间质性肾炎(acute tubulointerstitial nephritis, AIN)。ICIs 导致的 AIN 患者可能出现微量血尿、蛋白尿、无菌脓尿和罕见的嗜酸性粒细胞增多<sup>[18]</sup>。已报道的其他病理类型包括各种肾小球肾炎,微小病变和狼疮性肾炎<sup>[19-21]</sup>。在对 45 例 ICIs 相关肾损伤患者资料的系统回顾中,少免疫复合物肾小球肾炎/血管炎(27%)、微小病变性肾小球肾炎(20%)和 C3 肾小球病变(11%)是最常见的病变类型<sup>[22]</sup>。ICIs 相关肾损伤的表现多种多样,包括高血压恶化、电解质失衡、尿量改变或肌酐升高等,严重时可能出现容量超负荷,甚至尿毒症脑病<sup>[20]</sup>。

目前,关于 ICIs 相关肾损伤机制的假说大多来自肾外相关不良事件或小鼠模型,其相关机制主要有以下几点:①ICIs 诱导产生自身抗体,攻击肾脏<sup>[16]</sup>。Fadel 等<sup>[23]</sup>发现接受易普利姆玛

(ipilimumab)治疗的患者检测抗核抗体及抗双链 DNA 抗体呈阳性并伴有尿蛋白,停用单抗 3 月后,抗体及尿蛋白转阴。②正常组织和肿瘤组织的抗原可能有一定的同源性<sup>[16]</sup>。由于自身反应性 T 细胞在健康人中大量存在,用 ICIs 阻断 PD-1 或 CTLA-4 可能会打破自我耐受,并触发针对特定自身抗原的自身免疫反应,如肾脏等器官<sup>[24-25]</sup>。③ICIs 通过促进 T 细胞活化,释放细胞因子(IL-6、IL-17 等),诱发炎症反应,从而损伤肾脏<sup>[26]</sup>。在小鼠模型中,单克隆抗体可阻断 PD-L1/PD-L2 配体,促进炎症反应,降低 Treg 介导的保护作用,加剧肾脏损伤<sup>[27]</sup>。接受 ICIs 治疗的患者,血清 TNF- $\alpha$  明显升高,进一步增加了巨噬细胞向肾间质的浸润,最终导致肾间质纤维化<sup>[26]</sup>。此外,ICIs 可重新激活肾毒性药物(如质子泵抑制剂、非甾体抗炎药)的效应 T 细胞,导致其失去耐受性<sup>[28]</sup>。同时,ICIs 相关肾损伤还与肠道菌群失调、细胞衰老等有关<sup>[16]</sup>。因此,调控肠道菌群、抑制衰老可能为治疗 ICIs 相关肾损伤提供新策略。

## 3 “肠-肾轴”与 ICIs

随着 ICIs 在肿瘤患者治疗中的广泛应用,其耐药现象也引起了人们的关注,如何从“肠-肾轴”角度出发,选择最佳候选患者以及避免耐药性等问题,对于临床提高 ICIs 疗效显得至关重要。

研究<sup>[29]</sup>发现,肠道微生态会影响 ICIs 对肿瘤的治疗效果。多项研究<sup>[30-31]</sup>表明,肠道微生物组成与 PD-1/PD-L1 和 CTLA-4 免疫反应相关,双歧杆菌可增加肿瘤淋巴细胞浸润,促进树突状细胞成熟和细胞因子的产生,增强 CD8<sup>+</sup> T 细胞的抗肿瘤活性,加强 PD-L1 功效。肠道微生物组的特定亚群富集,如乳酸杆菌和梭菌,可能会引发 T 细胞动员到肿瘤,从而增强 ICIs 的治疗效

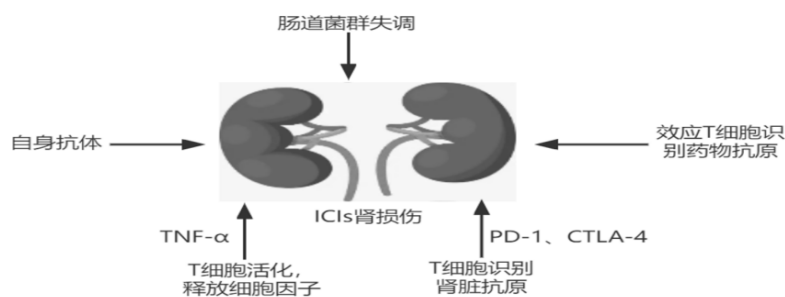


图2 “肠-肾轴”与 ICIs 相关肾损伤机制示意图

果。国内一项研究<sup>[32]</sup>表明,ICIs相关性结肠炎患者中乳酸杆菌的数量明显低于正常人,口服乳酸杆菌可以缓解ICIs引起的副反应,并抑制结肠炎的发生发展。因此,我们推测调节肠道微生物对增强肿瘤患者ICIs的治疗效果具有积极意义。目前通过肠道菌群干预及治疗ICIs副反应的研究有限,仍需要大量的试验进一步验证。

目前,ICIs与肾脏病的关系一直是人们关注的问题。虽然ICIs已获批用于治疗肿瘤合并ESRD患者,但最新研究<sup>[33]</sup>发现,在慢性肾脏病(chronic kidney disease, CKD)患者中,ICIs的使用可能导致免疫相关不良事件发生率升高,这提示改善患者肾功能对于提高ICIs的疗效可能具有一定的临床价值。

#### 4 “肠-肾轴”与ICIs相关肾损伤

目前关于“肠-肾轴”与ICIs相关肾损伤的直接研究尚不多见。基于目前有关“肠-肾轴”参与AKI的机制研究,笔者推测“肠-肾轴”相关的肠源性尿毒症毒素、短链脂肪酸(short-chain fatty acids, SCFAs)产生不足等参与ICIs相关肾损伤的病理生理过程。

4.1 肠源性尿毒症毒素 肠道病变及肠道微生态失调可引起肠源性尿毒症毒素蓄积,如硫酸吲哚酚(indoxylsulfate, IS)、硫酸对甲酚(p-cresylsulfate, PCS)、三甲胺-N-氧化物(trimethylamine N-oxide, TMAO)等,进而损伤肾脏。

IS是吲哚在肝脏代谢的产物,主要通过增强氧化应激、诱导炎症反应、促进纤维化等损害肾小管,加速肾衰竭。在人类近端小管细胞(human kidney-2, HK-2)中,IS激活NF- $\kappa$ B抑制细胞增殖,并作用于p53加速细胞衰老,同时诱导TGF- $\beta$ 1和PAI-1的表达促进肾小管纤维化<sup>[34]</sup>。IS还可诱导细胞因子的表达,如:细胞粘附分子1、转化生长因子 $\beta$ 1等,从而促进炎症细胞在肾脏的浸润<sup>[35]</sup>。此外,IS通过激活NF- $\kappa$ B诱导体内外的Klotho蛋白减少<sup>[36]</sup>。Klotho蛋白是一种抗衰老基因,通过抑制p53/p21信号保护肾脏,被认为是ICIs相关肾损伤的潜在标志物<sup>[17]</sup>,这为ICI肾损伤的治疗提供了新思路。PCS与IS具有相似的毒性作用,可诱导氧化应激、炎症反应和肾脏纤维化。体外研究<sup>[37]</sup>发现,PCS处理的HK-2细胞存活率下降,NADPH氧化酶活性增加,转化生长因子 $\beta$ 1、TIMP-1和 $\alpha$ 1(I)前胶原基因表达增加。对肾切除的大鼠使用PCS可导致肾小管细胞中Klotho蛋白的表达降低<sup>[38]</sup>。TMAO是一种低分子尿毒症毒素,通过激活TGF- $\beta$ 1/Smad3途径,促进肾脏纤维化<sup>[39]</sup>。合理饮食、使用胆碱类似物可抑制TMAO的作用,预防肾功能障碍和纤维化,这有望成为ICIs相关肾损伤治疗的潜在方法<sup>[40]</sup>。

4.2 SCFAs产生不足 AKI患者发生肠道病变或肠道菌群失调时,SCFAs产生不足可能导致ICIs相关肾损伤恶化。研究<sup>[41]</sup>发现,肠道菌群从难以消化的膳食纤维中产生的SCFAs,如乙酸盐、丙酸盐和丁酸盐,是机体的能量来源,也与炎症反应有关。SCFAs可抑制AKI患者体内的炎症反应,增强细胞的抗氧化活性,改善肾功能<sup>[42]</sup>。在小鼠模型中,给予乙酸盐可增加SCFAs受体(GPR43)在肾脏中的表达,这有助于降低T细胞组蛋白脱乙酰酶活性和活性氧,改善肾功能,减少肾小管损伤<sup>[43]</sup>。一项单中心试验中,ESRD患者外源性补充SCFAs后,IL-17、IS、PCS显著下降,IL-6和IFN- $\gamma$ 轻度降低<sup>[44]</sup>。而IL-17可在ICIs副反

应及AKI中过度释放,并与不良结果相关。因此,通过饮食调控或增加SCFAs的摄入可能有助于防治ICIs相关肾损伤。

#### 5 ICIs相关肾损伤的潜在治疗

随着对“肠-肾轴”理论相关研究的深入,通过调控“肠-肾轴”治疗疾病引起了人们的重视。益生菌、益生元、粪菌移植等逐渐进入大众视野。Zhu等<sup>[45]</sup>发现,口服乳杆菌可纠正患者双侧肾脏缺血再灌注诱导的肠道微生物失调,减轻肾损伤,并延缓肾脏疾病的进展。在小鼠模型中,将健康的供体小鼠的粪便微生物群转移到给予顺铂治疗的受体小鼠中,17天后,受体小鼠尿素氮水平明显降低,炎性细胞募集减少,肾功能改善,提示肠道微生物菌群移植可能是治疗ICIs相关肾损伤的潜在策略<sup>[46]</sup>。AST-120吸附剂可降低IS水平,削弱肾脏损伤相关标志物mRNA的表达<sup>[42]</sup>,但应用于ICIs相关肾损伤仍需大量实验证明。胆碱类似物可减少尿毒症毒素的积累,从而减轻肾损伤,因此可作为ICIs相关肾损伤潜在的治疗手段<sup>[40]</sup>。

#### 6 小结

综上所述,随着ICIs在临床肿瘤患者中的广泛应用,ICIs相关肾损伤的发病率也在逐渐增加。目前有关ICIs相关肾损伤的发病机制尚不明确,且缺乏有效的治疗手段。随着对“肠-肾轴”相关的肠源性尿毒症毒素、SCFAs产生不足等与ICIs相关肾损伤的认识的不断深入,“肠-肾轴”理论成为目前的研究热点及靶点。相信随着研究的进一步深入,必将为ICIs相关肾损伤的发病机制及其防治带来新的见解。

#### 参考文献

- [1] EMAL D, RAMPANELLI E, STROO I, et al. Depletion of gut microbiota protects against renal ischemia-reperfusion injury [J]. J Am Soc Nephrol, 2017, 28(5): 1450-1461.
- [2] 彭丽华, 杨云生. 肠道微生物与非消化道疾病 [J]. 中华消化杂志, 2013, 33(12): 819-821.
- [3] RITZ E. Intestinal-renal syndrome: mirage or reality? [J]. Blood Purif, 2011, 31(1/3): 70-76.
- [4] 徐蕾, 马晓燕. 基于“肠-肾轴”理论治疗慢性肾脏病研究进展 [J]. 陕西中医药大学学报, 2022, 45(3): 114-119.
- [5] MICHELL A R, DEBNAM E S, UNWIN R J. Regulation of renal function by the gastrointestinal tract: potential role of gut-derived peptides and hormones [J]. Annu Rev Physiol, 2008, 70: 379-403.
- [6] STROBEL T, AHMED W, DE LA SANCH A C, et al. IgA nephropathy in the setting of anti-TNF- $\alpha$  therapy for inflammatory bowel disease[DB/OL]. (2020-09-29) [2023-02-14]. <https://doi.org/10.14309/crj.0000000000000462>.
- [7] ZAKY A, GLASTRAS S J, WONG M Y W, et al. The role of the gut microbiome in diabetes and obesity-related kidney disease [J]. Int J Mol Sci, 2021, 22(17): 9641.
- [8] YANG J, KIM C J, GO Y S, et al. Intestinal microbiota control acute kidney injury severity by immune modulation [J]. Kid-

- ney Int, 2020, 98(4): 932–946.
- [9] 王斐倩. 慢性肾脏病与“肠肾综合征”[J]. 肾脏病与透析肾移植杂志, 2012, 21(4): 363–365.
- [10] CALLAHAN M K, KLUGER H, POSTOW M A, et al. Nivolumab plus ipilimumab in patients with advanced melanoma: updated survival, response, and safety data in a phase I dose-escalation study [J]. *J Clin Oncol*, 2018, 36(4): 391–398.
- [11] MASSARI F, DI NUNNO V, CUBELLI M, et al. Immune checkpoint inhibitors for metastatic bladder cancer [J]. *Cancer Treat Rev*, 2018, 64: 11–20.
- [12] MOTZER R J, ESCUDIER B, MCDERMOTT D F, et al. Nivolumab versus everolimus in advanced renal-cell carcinoma [J]. *N Engl J Med*, 2015, 373(19): 1803–1813.
- [13] 庄永泽. 肿瘤相关性急性肾损伤的研究进展 [J]. 中华肾病研究电子杂志, 2019, 8(4): 150–154.
- [14] MERAZ-MUÑOZ A, AMIR E, NG P, et al. Acute kidney injury associated with immune checkpoint inhibitor therapy: incidence, risk factors and outcomes [J]. *J Immunother Cancer*, 2020, 8(1): e000467.
- [15] CORTAZAR F B, MARRONE K A, TROXELL M L, et al. Clinicopathological features of acute kidney injury associated with immune checkpoint inhibitors [J]. *Kidney Int*, 2016, 90(3): 638–647.
- [16] FRANZIN R, NETTI G S, SPADACCINO F, et al. The use of immune checkpoint inhibitors in oncology and the occurrence of AKI: where do we stand? [J]. *Front Immunol*, 2020, 11: 574271.
- [17] GIFFORD C C, LIAN F, TANG J, et al. PAI-1 induction during kidney injury promotes fibrotic epithelial dysfunction via deregulation of klotho, p53, and TGF- $\beta$ 1-receptor signaling [DB/OL]. (2022-01-01) [2023-02-14]. <https://doi.org/10.1096/fj.202002652RR>.
- [18] SHIRALI A C, PERAZELLA M A, GETTINGER S. Association of acute interstitial nephritis with programmed cell death 1 inhibitor therapy in lung cancer patients [J]. *Am J Kidney Dis*, 2016, 68(2): 287–291.
- [19] MAMLOUK O, SELAMET U, MACHADO S, et al. Nephrotoxicity of immune checkpoint inhibitors beyond tubulointerstitial nephritis: single-center experience [J]. *J Immunother Cancer*, 2019, 7(1): 2.
- [20] WANCHOO R, KARAM S, UPPAL N N, et al. Adverse renal effects of immune checkpoint inhibitors: a narrative review [J]. *Am J Nephrol*, 2017, 45(2): 160–169.
- [21] GALLAN A J, ALEXANDER E, REID P, et al. Renal vasculitis and pauci-immune glomerulonephritis associated with immune checkpoint inhibitors [J]. *Am J Kidney Dis*, 2019, 74(6): 853–856.
- [22] KITCHLU A, JHAVERI K D, WADHWANI S, et al. A systematic review of immune checkpoint inhibitor-associated glomerular disease [J]. *Kidney Int Rep*, 2021, 6(1): 66–77.
- [23] FADEL F, EL KAROUI K, KNEBELMANN B. Anti-CTLA4 antibody-induced lupus nephritis [J]. *N Engl J Med*, 2009, 361(2): 211–212.
- [24] DARVIN P, TOOR S M, SASIDHARAN NAIR V, et al. Immune checkpoint inhibitors: recent progress and potential biomarkers [J]. *Exp Mol Med*, 2018, 50(12): 1–11.
- [25] 李恺昕, 叶志斌. 免疫检查点抑制剂相关肾损害研究进展 [J]. 老年医学与保健, 2022, 28(4): 934–938.
- [26] MURAKAMI N, MOTWANI S, RIELLA L V. Renal complications of immune checkpoint blockade [J]. *Curr Probl Cancer*, 2017, 41(2): 100–110.
- [27] JAWORSKA K, RATAJCZAK J, HUANG L, et al. Both PD-1 ligands protect the kidney from ischemia reperfusion injury [J]. *J Immunol*, 2015, 194(1): 325–333.
- [28] BLANK M L, PARKIN L, PAUL C, et al. A nationwide nested case-control study indicates an increased risk of acute interstitial nephritis with proton pump inhibitor use [J]. *Kidney Int*, 2014, 86(4): 837–844.
- [29] CHAPUT N, LEPAGE P, COUTZAC C, et al. Baseline gut microbiota predicts clinical response and colitis in metastatic melanoma patients treated with ipilimumab [J]. *Ann Oncol*, 2017, 28(6): 1368–1379.
- [30] KATAYAMA Y, YAMADA T, SHIMAMOTO T, et al. The role of the gut microbiome on the efficacy of immune checkpoint inhibitors in Japanese responder patients with advanced non-small cell lung cancer [J]. *Transl Lung Cancer Res*, 2019, 8(6): 847–853.
- [31] SIVAN A, CORRALES L, HUBERT N, et al. Commensal bifidobacterium promotes antitumor immunity and facilitates anti-PD-L1 efficacy [J]. *Science*, 2015, 350(6264): 1084–1089.
- [32] WANG T, ZHENG N, LUO Q, et al. Probiotics lactobacillus reuteri abrogates immune checkpoint blockade-associated colitis by inhibiting group 3 innate lymphoid cells [J]. *Front Immunol*, 2019, 10: 1235.
- [33] MIN J W, LIM J U. Immune checkpoint inhibitors in patients with chronic kidney disease: assessing their ability to cause acute kidney injury and informing their proper use [J]. *Semin Oncol*, 2022, 49(2): 141–147.
- [34] MOTOJIMA M, HOSOKAWA A, YAMATO H, et al. Uremic toxins of organic anions up-regulate PAI-1 expression by induction of NF- $\kappa$ B and free radical in proximal tubular cells [J]. *Kidney Int*, 2003, 63(5): 1671–1680.
- [35] LARA-PRADO J I, PAZOS-PÉREZ F, MÉNDEZ-LANDA C E, et al. Acute kidney injury and organ dysfunction: what is the role of uremic toxins? [J]. *Toxins (Basel)*, 2021, 13(8): 551.
- [36] LV J, CHEN J, WANG M, et al. Klotho alleviates indoxyl

- sulfate-induced heart failure and kidney damage by promoting M2 macrophage polarization [J]. *Aging* (Albany NY), 2020, 12(10): 9139–9150.
- [37] WATANABE H, MIYAMOTO Y, HONDA D, et al. p-Cresyl sulfate causes renal tubular cell damage by inducing oxidative stress by activation of NADPH oxidase [J]. *Kidney Int*, 2013, 83(4): 582–592.
- [38] CHEN C, XIE C, XIONG Y, et al. Damage of uremic myocardium by p-cresyl sulfate and the ameliorative effect of Klotho by regulating SIRT6 ubiquitination [J]. *Toxicol Lett*, 2022, 367: 19–31.
- [39] SUN G, YIN Z, LIU N, et al. Gut microbial metabolite TMAO contributes to renal dysfunction in a mouse model of diet-induced obesity [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2017, 493(2): 964–970.
- [40] GUPTA N, BUFFA J A, ROBERTS A B, et al. Targeted inhibition of gut microbial trimethylamine N-Oxide production reduces renal tubulointerstitial fibrosis and functional impairment in a murine model of chronic kidney disease [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2020, 40(5): 1239–1255.
- [41] 申金付, 王卓群, 李茂, 等. 肠道菌群与2型糖尿病关系的研究进展[J]. *安徽医学*, 2019, 40(9): 1069–1071.
- [42] CHOU Y T, KAN W C, SHIAO C C. Acute kidney injury and gut dysbiosis: a narrative review focus on pathophysiology and treatment [J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(7): 3658.
- [43] AL-HARBI N O, NADEEM A, AHMAD S F, et al. Short chain fatty acid, acetate ameliorates sepsis-induced acute kidney injury by inhibition of NADPH oxidase signaling in T cells [J]. *Int Immunopharmacol*, 2018, 58: 24–31.
- [44] MARZOCCO S, FAZELI G, DI MICCO L, et al. Supplementation of short-chain fatty acid, sodium propionate, in patients on maintenance hemodialysis: beneficial effects on inflammatory parameters and gut-derived uremic toxins, a pilot study (plan study) [J]. *J Clin Med*, 2018, 7(10): 315.
- [45] ZHU H, CAO C, WU Z, et al. The probiotic *L. casei* Zhang slows the progression of acute and chronic kidney disease [J]. *Cell Metab*, 2021, 33(10): 1926–1942.
- [46] ZOU Y T, ZHOU J, ZHU J H, et al. Gut microbiota mediates the protective effects of traditional chinese medicine formula Qiong-Yu-Gao against cisplatin-induced acute kidney injury [DB/OL]. (2022-04-28)[2023-02-14]. <https://doi.org/10.1128/spectrum.00759-22>.  
(2022-09-30收稿)  
(本文编校:朱岚,张迪)