

# 双歧杆菌制剂对终末期肾病患者肠道菌群和微炎症状态的影响\*

张颜<sup>1</sup> 张文<sup>1</sup> 张燕芳<sup>2</sup> 周静<sup>1</sup>

(云南省第三人民医院 1. 肾病科; 2. 消化内科, 云南 昆明 650118)

**【摘要】** 目的 探讨双歧杆菌乳杆菌三联活菌片对终末期肾病(ESRD)患者微炎症状态和肠道菌群的作用。方法 选取2019年2月~2021年2月我院收治的180例ESRD患者作为研究对象,根据就诊顺序奇偶数将奇数者纳入观察组,偶数者纳入对照组,每组90例。对照组给予常规治疗和血液透析,观察组在此基础上给予口服双歧杆菌乳杆菌三联活菌片。比较两组治疗前后血浆生化指标[血尿素氮(BUN)、血肌酐(SCr)、 $\beta_2$ 微球蛋白( $\beta_2$ -MG)、尿酸、甲状旁腺激素(PTH)、胱抑素C(Cys-C)]和炎症因子[超敏C反应蛋白(hs-CRP)、白细胞介素-6(IL-6)、白细胞介素-8(IL-8)、白细胞介素-10(IL-10)、肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )、干扰素- $\gamma$ (IFN- $\gamma$ )]水平,以及粪便菌群丰富度、多样性和组成差异。结果 观察组和对照组分别有3例和5例失访,最终分别纳入87例和85例;治疗后,观察组血浆BUN、SCr、 $\beta_2$ -MG、尿酸、PTH、Cys-C水平与对照组比较,差异均无统计学意义( $P>0.05$ );治疗后,观察组IL-6和TNF- $\alpha$ 水平低于对照组,IL-10水平高于对照组(均 $P<0.05$ );治疗后,观察组Chao1、ACE、Shannon、Simpson指数均高于对照组( $P<0.05$ );观察组治疗前肠道菌群中拟杆菌属(Bacteroides)、链球菌属(Streptococcus)、瘤胃球菌科(Ruminococcaceae)、厌氧菌属(Anaerotruncus)、梭杆菌门(Fusobacteria)为主要优势,而治疗后观察组以双歧杆菌属(Bifidobacterium)、普氏菌科(Prevotellaceae)、乳酸杆菌属(Lactobacillus)、粪杆菌属(Feacalibacterium)、副拟杆菌属(Parabacteroides)为主要优势。结论 双歧杆菌乳杆菌三联活菌片可改善ESRD患者肠道菌群丰度和多样性,减轻患者的微炎症状态。

**【关键词】** 双歧杆菌;终末期肾病;肠道菌群;微炎症状态

**【中图分类号】** R692.5 **【文献标志码】** A **DOI:**10.3969/j.issn.1672-3511.2022.07.014

## Effect of bifidobacteria preparation on intestinal flora and microinflammatory status in patients with end-stage renal disease

ZHANG Yan<sup>1</sup>, ZHANG Wen<sup>1</sup>, ZHANG Yanfang<sup>2</sup>, ZHOU Jing<sup>1</sup>

(1. Department of Nephrology, The Third People's Hospital of Yunnan Province, Kunming 650118, China;

2. Department of Gastroenterology, The Third People's Hospital of Yunnan Province, Kunming 650118, China)

**【Abstract】 Objective** To explore the effect of Live Combined Bifidobacterium and Lactobacillus Tablets on the microinflammatory state and intestinal microflora in end-stage renal disease (ESRD) patients. **Methods** 180 ESRD patients treated in our hospital from February 2019 to February 2021 were employed as research subjects, the odd-numbered individuals were included in the experimental group (90 cases) and the even-numbered individuals in the control group (90 cases) according to the odd-even order of visit. Patients in control group was treated with routine treatment and hemodialysis, in the experimental group, Live Combined Bifidobacterium and Lactobacillus Tablets were added based on this. Plasma biochemical indicators and inflammatory factors in pre and post treatment of two groups, as well as richness, diversity and composition of fecal flora were comparatively analyzed. **Results** 3 cases and 5 cases were respectively lost to follow up in the experimental group and control group, finally 87 cases and 85 cases were included respectively; After treatment, there were not statistical difference between experimental group and control group in blood urea nitrogen (BUN), serum creatinine (SCr),  $\beta_2$ -microglobulin ( $\beta_2$ -MG), uric acid, parathyroid hormone, cystatin C (Cys-C) ( $P>$

基金项目:云南省教育厅科学研究项目(2021J0344)

通信作者:张文, E-mail: zhangwenwenzhi@sina.com

引用本文:张颜,张文,张燕芳,等.双歧杆菌制剂对终末期肾病患者肠道菌群和微炎症状态的影响[J].西部医学,2022,34(7):1011-1015,1020.

DOI:10.3969/j.issn.1672-3511.2022.07.014

0.05); However, the interleukin(IL-6 and tumor necrosis factor(TNF)- $\alpha$  in the experimental group were lower than those in the control group, IL-10 in the experimental group was higher than that in the control group(all  $P < 0.05$ ); After treatment, Chao1, ACE, Shannon and Simpson index in the experimental group were higher than those in the control group( $P < 0.05$ ); Bacteroides, Streptococcus, Ruminococcaceae, Anaerotruncus, Fusobacteria were predominant in the intestinal flora before treatment in both groups, Bifidobacterium, Prevotellaceae, Lactobacillus, Faecalibacterium, Parabacteroides were predominant in the intestinal flora after treatment in the experimental group. **Conclusion** Live Combined Bifidobacterium and Lactobacillus Tablets improve the abundance and diversity of intestinal flora in ESRD patients, reducing the microinflammatory state of patients.

**【Key words】** Bifidobacterium; End stage renal disease; fecal flora; microinflammatory state

终末期肾病(End stage renal disease, ESRD)是各种原发性或继发性肾脏疾病的终末阶段<sup>[1]</sup>。在我国,该病患病率增长迅速<sup>[2]</sup>, ESRD 已成为令人瞩目的公共卫生问题。微炎症状态是 ESRD 患者肾功能持续恶化的主力军,当前 ESRD 的治疗主要依靠肾脏代替疗法,虽然透析能一定程度上减轻患者微炎症状态,延长寿命,但不能从根本上治疗肾脏病、完全代替肾脏的多种功能<sup>[3-4]</sup>, ESRD 患者并不理想的预后迫使研究人员的眼光不断向新的方向展望。人体肠道中生存着庞大的菌群,影响着机体多种生理活动和许多疾病的发生发展<sup>[5]</sup>,其中许多机制并未完全明晰。近年来,不少研究表明益生菌制剂可降低慢性肾脏病(Chronic kidney disease, CKD)患者炎症因子水平和尿毒症因子,延缓了疾病进程<sup>[6-7]</sup>。但亦有学者认为益生菌治疗既不能改善包括 ESRD 的 CKD 患者肾功能,也不能降低尿酸、尿素、血肌酐及炎症因子水平<sup>[8]</sup>,益生菌对 ESRD 患者的作用还需更多研究证实。双歧杆菌制剂是临床中最常用的益生菌之一,本研究旨在探索双歧杆菌乳杆菌三联活菌片对 ESRD 患者微炎症状态和肠道菌群的作用影响,为开辟治疗新突破口提供理论依据。

## 1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2019 年 2 月~2021 年 2 月我院收治的 180 例 ESRD 患者作研究对象。根据就诊顺序奇偶数将奇数者纳入观察组,偶数者纳入对照组,每组 90 例。纳入标准:①患者符合 ESRD 诊断标准<sup>[9]</sup>。②年龄 > 18 岁。③自愿参与试验。④接受血液透析治疗,透析时间 > 3 个月,预计生存期 > 1 年。⑤患者及家属知情并签署知情同意书。排除标准:①酗酒、免疫性疾病、胃肠道手术史、慢性感染、炎症性肠病、恶性肿瘤等影响肠道菌群者。②近期应用抑酸剂、益生菌、抗生素、免疫抑制剂等药物。③不规律治疗者。本研究经医院伦理委员会审核通过。

1.2 治疗方案 两组均积极治疗原发病,控制血压、蛋白尿、血糖,纠正水电解质紊乱,限制蛋白摄入等。观察组在此基础上,口服双歧杆菌乳杆菌三联活菌片

(国药准字 S19980004,内蒙古双奇药业股份有限公司,0.5 g/片),3 片/次,3 次/d。

## 1.3 方法

1.3.1 观察指标 比较两组治疗前和治疗后 3 个月的血浆生化指标[血尿素氮(BUN)、血肌酐(SCr)、 $\beta_2$ 微球蛋白( $\beta_2$ -MG)、尿酸、甲状旁腺激素(PTH)、胱抑素 C(Cys-C)]和炎症因子[超敏 C 反应蛋白(hs-CRP)、白细胞介素-6(IL-6)、白细胞介素-8(IL-8)、白细胞介素-10(IL-10)、肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )、干扰素- $\gamma$ (IFN- $\gamma$ )]水平,以及粪便菌群丰富度、多样性和组成。

1.3.2 粪便样本采集 采集患者新鲜粪便 5 g 置于无菌冷冻试管中,1 h 内送检,保存于-80℃冰箱中。

1.3.3 肠道菌群基因组 DNA 提取 应用德国产 Qiagen DNA 提取试剂盒对粪便样本进行总 DNA 提取,操作遵说明书,经过微生物细胞破碎、DNA 抽提、纯化提取出微生物 DNA。

1.3.4 文库构建 提取粪便微生物总 DNA 后,根据保守区设计引物,引物末端添加测序接头,行 PCR 扩增,再进行纯化、定量、均一化建立测序文库。应用 Qubit 和 Agilent 2100 行文库质检,对合格的文库用 Illumina Hiseq 2500 平台进行高通量测序。

1.3.5 16S rDNA 高通量测序 在 Hiseq 上进行簇生成和测序,对 DNA 样本行 16S rDNA V3V4 区基因扩增与测序,扩增引物序列为 5'-GTGTGYCAGC-MGCCGCGGTAA-3'和 5'-CCGACTACNVGGGT-WTCTAAT-3'。

1.3.6 数据分析 测序所得原始数据经过质量控制测序接头序列、低质量序列、低复杂度序列,应用重叠关系进行序列拼接。去除嵌合体序列,应用 Usearch 10.0 软件在 97% 相似度下进行聚类分析,得到操作分类单元(OTU)。在 Greengene 数据库基础上对 OTU 代表序列行比对和物种注释,获取物种分类信息。根据 OTU 结果,对样品微生物行  $\alpha$  多样性分析,得到样品菌群丰富度和多样性,前者通过 Chao1 指数和 ACE 指数反映,后者通过 Shannon 指数和 Simpson

指数反映。Chao1 指数和 ACE 指数:可估计微生物物种 OTU 数目,二者数值越大,说明该物种 OTU 越多; Simpson 指数:可定量描述一个区域的生物多样性,指数越大,说明群落多样性越高; Shannon 指数:可估算样本中微生物多样性,指数越大说明群落多样性越高。

1.4 统计学分析 采用 SPSS 25.0 统计学软件分析,计量资料以均数±标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示,组间比较采用独立样本 *t* 检验,计数资料用率(%)表示;应用线性判别分析(Linear discriminant analysis, LDA)和 LDA 效应尺寸分析(LDA effect size, LEfSe)对粪便微生物进行组成和群落结构分析; $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 两组一般资料比较 随访至 2021 年 5 月 31 号,观察组和对照组分别有 3 例和 5 例失访,最终分别纳入 87 例和 85 例,两组年龄、性别、原发病及合并症及透析龄等一般资料比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),见表 1。

表 1 两组一般资料比较[ $(\bar{x} \pm s)$ ,  $n(\times 10^{-2})$ ]

Table 1 Comparison of clinical data between the experimental group and the control group

因素	观察组( $n=90$ )	对照组( $n=90$ )	$t/\chi^2$	$P$
年龄(岁)	51.46±6.73	53.07±5.90	-1.707	0.090
男性(例)	50(55.56)	54(60.00)	0.364	0.546
原发病(例)				3.096 0.377
慢性肾小球肾炎	66(73.33)	61(67.78)		
糖尿病肾病	16(17.78)	17(18.89)		
高血压肾病	6(6.67)	5(5.56)		
其他	2(2.22)	7(7.78)		
合并症(例)				
高血压	77(85.56)	71(78.89)	1.368	0.242
糖尿病	22(24.44)	21(23.33)	0.031	0.861
冠心病	14(15.56)	11(12.22)	0.418	0.518
透析龄(月)	19.54±5.51	21.18±6.05	-1.901	0.059

2.2 两组治疗前后血浆生化指标比较 治疗后,观察组血浆 BUN、SCr、 $\beta_2$ -MG、尿酸、PTH、Cys-C 水平与对照组比较,差异均无统计学意义( $P > 0.05$ );治疗后,两组血浆上述指标与治疗前比较,差异均无统计学意义( $P > 0.05$ ),见表 2。

表 2 两组治疗前后血浆生化指标比较( $\bar{x} \pm s$ )

Table 2 Comparison of plasma biochemical indicators pre and post treatment between the two groups

组别	$n$	BUN(mmol/L)				SCr( $\mu$ mol/L)				$\beta_2$ -MG(mg/L)			
		治疗前	治疗后	$t$	$P$	治疗前	治疗后	$t$	$P$	治疗前	治疗后	$t$	$P$
观察组	87	28.54±6.73	27.75±6.88	0.766	0.445	822.47±74.53	808.93±69.46	1.240	0.217	21.52±4.26	20.34±4.11	1.859	0.065
对照组	85	29.10±8.09	29.62±7.42	-0.437	0.663	836.14±78.05	830.32±73.54	0.500	0.617	22.45±5.63	21.08±5.13	1.658	0.099
$t$		-0.494	-1.714			-1.175	-1.961			-1.223	-1.045		
$P$		0.622	0.088			0.242	0.051			0.223	0.297		
组别	$n$	尿酸( $\mu$ mol/L)				PTH(ng/L)				Cys-C(mg/L)			
		治疗前	治疗后	$t$	$P$	治疗前	治疗后	$t$	$P$	治疗前	治疗后	$t$	$P$
观察组	87	456.23±42.14	444.73±48.21	1.675	0.096	347.73±62.34	339.26±69.42	0.847	0.398	5.73±1.42	5.68±1.30	0.242	0.809
对照组	85	448.02±51.52	455.29±48.37	-0.948	0.344	341.15±58.09	350.56±55.87	-1.076	0.283	5.65±1.10	5.32±1.17	1.895	0.060
$t$		1.145	-1.434			0.716	-1.174			0.412	1.908		
$P$		0.254	0.153			0.475	0.242			0.681	0.058		

2.3 两组治疗前后微炎症状态比较 治疗后,观察组 IL-6 和 TNF- $\alpha$  水平低于对照组,IL-10 水平高于对照组(均  $P < 0.05$ ),两组其余指标比较差异均无统计学意义( $P > 0.05$ );治疗后,观察组 IL-6 和 TNF- $\alpha$  水

平低于治疗前,IL-10 水平高于治疗前(均  $P < 0.05$ ),两组治疗后其余指标与治疗前比较差异均无统计学意义( $P > 0.05$ ),见表 3。

表 3 两组治疗前后微炎症状态比较( $\bar{x} \pm s$ )

Table 3 Comparison of microinflammatory status between the two groups before and after treatment

组别	$n$	hs-CRP(mg/L)				IL-6(pg/mL)				TNF- $\alpha$ (pg/mL)			
		治疗前	治疗后	$t$	$P$	治疗前	治疗后	$t$	$P$	治疗前	治疗后	$t$	$P$
观察组	87	7.45±2.23	7.95±2.14	-1.509	0.133	22.31±4.56	19.73±3.48	4.195	0.000	46.30±10.07	43.49±8.34	2.005	0.047
对照组	85	8.10±2.51	8.43±1.98	-0.952	0.343	21.53±3.67	21.86±4.44	-0.528	0.598	45.54±9.37	46.92±9.12	-0.973	0.332
$t$		-1.796	-1.526			1.234	-3.506			0.512	-2.575		
$P$		0.074	0.129			0.219	0.001			0.609	0.011		
组别	$n$	IL-10(pg/mL)				IL-8(pg/mL)				IFN- $\gamma$ (pg/mL)			
		治疗前	治疗后	$t$	$P$	治疗前	治疗后	$t$	$P$	治疗前	治疗后	$t$	$P$
观察组	87	19.78±5.57	21.39±5.12	-1.985	0.049	18.16±5.35	19.11±4.89	-2.223	0.223	77.46±10.52	75.84±9.78	1.052	0.294
对照组	85	18.65±4.88	17.91±5.30	0.947	0.345	17.74±5.41	18.32±5.62	-0.685	0.494	78.34±12.62	78.93±11.75	-0.315	0.753
$t$		1.414	4.380			0.512	0.984			-0.497	-1.876		
$P$		0.159	<0.001			0.609	0.326			0.620	0.062		

2.4 两组治疗前后肠道菌群丰富度和多样性比较  
治疗前,两组 Chao1、ACE、Shannon、Simpson 指数比较,差异均无统计学意义( $P>0.05$ );治疗后,观察组 Chao1、ACE、Shannon、Simpson 指数均高于治疗前,

且高于对照组治疗后(均  $P<0.05$ );对照组治疗前后 Chao1、ACE、Shannon、Simpson 指数比较,差异均无统计学意义( $P>0.05$ ),表 4。

表 4 两组治疗前后肠道菌群丰富度和多样性比较( $\bar{x}\pm s$ )

Table 4 Comparison of intestinal flora richness and diversity between two groups before and after treatment

组别	n	Chao1 指数				ACE 指数			
		治疗前	治疗后	t	P	治疗前	治疗后	t	P
观察组	87	268.73±71.42	295.88±86.05	-2.265	0.025	278.13±83.63	327.83±87.67	-3.826	<0.001
对照组	85	253.29±64.23	244.64±69.71	0.841	0.401	292.57±77.39	285.05±73.28	0.651	0.516
t		1.490	4.285			-1.175	3.468		
P		0.138	<0.001			0.242	0.001		

组别	n	Shannon 指数				Simpson 指数			
		治疗前	治疗后	t	P	治疗前	治疗后	t	P
观察组	87	3.11±0.76	3.44±0.87	-2.664	0.008	0.84±0.08	0.87±0.08	-2.473	0.014
对照组	85	3.34±0.82	3.17±0.91	1.280	0.202	0.86±0.07	0.84±0.10	1.511	0.133
t		-1.908	1.989			-1.743	2.175		
P		0.058	0.048			0.083	0.031		

2.5 观察组治疗前后肠道菌群组成比较 16S rDNA 测序结果显示,观察组治疗前肠道菌群中拟杆菌属(Bacteroides)、链球菌属(Streptococcus)、瘤胃球菌科(Ruminococcaceae)、厌氧菌属(Anaerotruncus)、梭杆菌门(Fusobacteria)为主要优势,而治疗后观察组以双歧杆菌属(Bifidobacterium)、普氏菌科(Prevotellaceae)、乳酸杆菌属(Lactobacillus)、粪杆菌属(Faecalibacterium)、副拟杆菌属(Parabacteroides)为主要优势,见图 1。

程度的变化<sup>[12]</sup>。相关研究报道 ESRD 患者不论是否接受透析治疗,都存在肠道菌群失调,导致致病菌增多、有害代谢产物蓄积,加速了肾脏疾病病程<sup>[13]</sup>。Briskey 等<sup>[14]</sup>观察到补充益生菌不仅能减少尿毒症毒素,还能减轻全身微炎症状态,为 ESRD 患者健康助力。本研究基于此点,探讨双歧杆菌制剂对 ESRD 患者肠道菌群和炎症因子水平的影响,为 ESRD 患者行益生菌治疗的有效性增添佐证。

韩文贝等<sup>[15]</sup>报道双歧杆菌可从多种途径改善 CKD 患者肾功能。本研究中,治疗后观察组血浆 BUN、SCr、 $\beta$ 2-MG、尿酸、PTH、Cys-C 水平与对照组比较,差异均无统计学意义( $P>0.05$ )。表明双歧杆菌制剂对 ESRD 患者肾功能等生化指标水平无明显影响效果,这可能与 ESRD 患者病情较重以及不同研究纳入标准不一有关,类似的结论在 Shariaty 等<sup>[16]</sup>学者研究中亦有报道。

ESRD 患者普遍存在肠道菌群紊乱<sup>[17]</sup>。本研究结果显示,治疗后,观察组 Chao1、ACE、Shannon、Simpson 指数均高于对照组,观察组以双歧杆菌属、普氏菌科、乳酸杆菌属为主要优势。Alpha 多样性分析是评估微生物多样性的常用方法,Chao1 指数和 ACE 指数常用于描述菌群丰度,Shannon 指数和 Simpson 指数常用于评价菌群多样性。ESRD 患者由于消化道功能减退和抗生素频繁使用等原因造成菌群多样性降低、益生菌菌群占比减少。而在本研究中,应用双歧杆菌制剂的 ESRD 患者肠道菌群组成发生改变,菌群丰富度和多样性提高,这可能是由于益生菌菌群的增多所致。益生菌的增多能改变肠道微生态环境,限

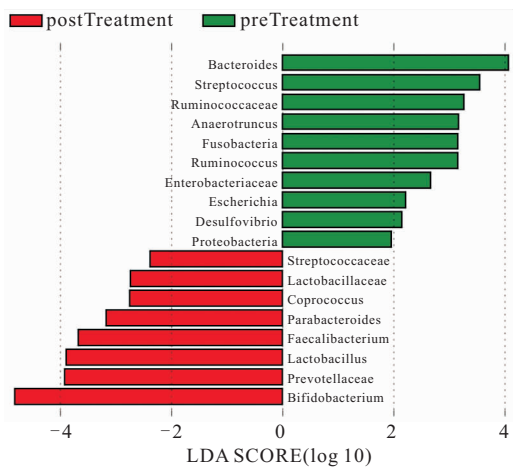


图 1 两组粪便菌群 LDA 值分布柱状图

Figure 1 Histogram of the distribution of LDA values of fecal flora in two groups

### 3 讨论

人体肠道中遍布着百亿个微生物,它们的丰富度、组成和多样性都影响着机体的代谢、免疫和消化吸收功能<sup>[10-11]</sup>,在机体罹患急慢性疾病时可发生不同

制致病菌繁殖,继而减少致病菌产生的能激活肠黏膜免疫系统的肠源性尿毒素<sup>[18]</sup>。同时,双歧杆菌制剂中的双歧杆菌参与组成抑制致病菌易位的肠黏膜生物屏障<sup>[19]</sup>,乳酸杆菌能降低血清中胺类、硫酸吡啶酚、甲酚等尿毒症毒素水平,进而减轻微炎症状态<sup>[20]</sup>,这些功能一定程度上能助力患者健康。

微炎症状态与 ESRD 患者发生心血管事件、认知功能障碍、脑血管并发症等不良临床结局相关,是患者病死率升高的重要原因之一<sup>[21]</sup>。IL-6 和 TNF- $\alpha$  水平能有效反映微炎症状态<sup>[22-23]</sup>,而 IL-10 是反向调节炎症反应的细胞因子,可抑制前两者的作用。本研究中,治疗后观察组 IL-6 和 TNF- $\alpha$  水平低于对照组,IL-10 水平高于对照组。双歧杆菌制剂能调节 ESRD 患者炎症因子水平,减轻微炎症状态,这可能是由于益生菌的细胞功能和产物影响着机体多条代谢通路<sup>[14]</sup>,间接影响了免疫系统的功能。ESRD 患者肠道中有益细菌减少,有害菌群的增多改变了肠道黏膜功能、促进致病菌易位,同时还导致肠源性尿毒素增多,进一步加剧微炎症状态、损伤残余肾功能<sup>[24-26]</sup>。而双歧杆菌制剂能提升肠道有益菌含量,缓解微炎症,阻碍了肾功能减退和肠道菌群紊乱之间的恶性循环。金晓倩<sup>[27]</sup>报道在接受血液透析治疗的 ESRD 患者中,双歧杆菌、粪杆菌、乳杆菌与血清 IL-6 和 TNF- $\alpha$  水平呈负相关。该结果支持了本文结论,但该试验研究方法与本文不同,本研究未探索不同菌种与炎症因子的相关性,这也是后续进一步的研究方向。

#### 4 结论

双歧杆菌乳杆菌三联活菌片能改善 ESRD 患者的肠道微生态环境,减轻微炎症状态,未来可能成为延缓 CKD 进展的新兴着手方向。但本研究存在不足之处,未探讨双歧杆菌乳杆菌三联活菌片对 ESRD 患者微炎症状态作用的具体机制,后期有待进一步扩大样本并丰富研究内容。

#### 【参考文献】

[1] 金刚,董倩兰,梁衍,等.左卡尼汀联合血液透析对终末期肾病患者临床疗效及安全性评价[J].西部医学,2018,30(2):197-200,204.

[2] 黄盈.终末期肾病血液透析常见并发症及防护的研究进展[J].护理研究,2019,33(5):828-831.

[3] GOH Z S, GRIVA K. Anxiety and depression in patients with end-stage renal disease: impact and management challenges—a narrative review[J]. Int J Nephrol Renovasc Dis, 2018, 11: 93-102.

[4] QUEELEY G L, CAMPBELL E S. Comparing Treatment Modalities for End-Stage Renal Disease: A Meta-Analysis[J]. Am Health Drug Benefits, 2018, 11(3): 118-127.

[5] NALLU A, SHARMA S, RAMEZANI A, *et al.* Gut microbiome in chronic kidney disease: challenges and opportunities[J]. Transl Res, 2017, 179: 24-37.

[6] 杨波,哈小琴.益生菌、益生元对慢性肾脏疾病治疗的研究进展[J].中国微生态学杂志,2018,30(5):608-612.

[7] ONAL E M, AFSAR B, COVIC A, *et al.* Gut microbiota and inflammation in chronic kidney disease and their roles in the development of cardiovascular disease[J]. Hypertens Res, 2019, 42(2): 123-140.

[8] TAO S, TAO S, CHENG Y, *et al.* Effects of probiotic supplements on the progression of chronic kidney disease: A meta-analysis[J]. Nephrology(Carlton), 2019, 24(11): 1122-1130.

[9] 上海慢性肾脏病早发现及规范化诊治与示范项目专家组,高翔,梅长林.慢性肾脏病筛查诊断及防治指南[J].中国实用内科杂志,2017,37(1):28-34.

[10] CHUNG S, BARNES J L, ASTROTH K S. Gastrointestinal Microbiota in Patients with Chronic Kidney Disease: A Systematic Review[J]. Adv Nutr, 2019, 10(5): 888-901.

[11] THONGPRAYOON C, KAEWPUT W, HATCH S T, *et al.* Effects of Probiotics on Inflammation and Uremic Toxins Among Patients on Dialysis: A Systematic Review and Meta-Analysis[J]. Dig Dis Sci, 2019, 64(2): 469-479.

[12] SUMIDA K, LAU W L, KOVESDY C P, *et al.* Microbiome modulation as a novel therapeutic approach in chronic kidney disease[J]. Curr Opin Nephrol Hypertens, 2021, 30(1): 75-84.

[13] LI Y, SU X, ZHANG L, *et al.* Dysbiosis of the gut microbiome is associated with CKD5 and correlated with clinical indices of the disease: a case-controlled study[J]. J Transl Med, 2019, 17(1): 228.

[14] BRISKEY D, TUCKER P, JOHNSON D W, *et al.* The role of the gastrointestinal tract and microbiota on uremic toxins and chronic kidney disease development[J]. Clin Exp Nephrol, 2017, 21(1): 7-15.

[15] 韩文贝,刘莹露,万毅刚,等.慢性肾脏病肠道菌群失调的病理机制、治疗策略及中药的干预作用[J].中国中药杂志,2017,42(13):2425-2432.

[16] SHARIATY Z, MAHMOODI SHAN G R, FARAJOLLAHI M, *et al.* The effects of probiotic supplement on hemoglobin in chronic renal failure patients under hemodialysis: A randomized clinical trial[J]. J Res Med Sci, 2017, 22: 74.

[17] MEIJERS B, JOURET F, EVENEPOEL P. Linking gut microbiota to cardiovascular disease and hypertension: Lessons from chronic kidney disease[J]. Pharmacol Res, 2018, 133: 101-107.

[18] XU K Y, XIA G H, LU J Q, *et al.* Impaired renal function and dysbiosis of gut microbiota contribute to increased trimethylamine-N-oxide in chronic kidney disease patients[J]. Sci Rep, 2017, 7(1): 1445.

[19] TAYEBI-KHOSROSHAHI H, HABIBZADEH A, NIKNAFS B, *et al.* The effect of lactulose supplementation on fecal microflora of patients with chronic kidney disease: a randomized clinical trial[J]. J Renal Inj Prev, 2016, 5(3): 162-167.

[8] TAYDAS O, UNAL E, KARAOSMANOGLU A D, *et al.* Accuracy of early CT findings for predicting disease course in patients with acute pancreatitis[J]. *Jpn J Radiol*, 2018, 36(2): 151-158.

[9] 刘世洲, 姚佳柔, 莫绍剑, 等. 腹膜后入路腹腔镜辅助手术清除感染性胰周坏死的临床观察[J]. *中华胰腺病杂志*, 2020, 20(1): 60-63.

[10] 曹锋, 李昂, 刘殿刚, 等. 腹腔镜辅助经网膜囊胰腺坏死组织清除治疗感染性胰腺坏死疗效分析[J]. *中国实用外科杂志*, 2018, 38(1): 97-100.

[11] BOXHOORN L, VOERMANS R P, BOUWENSE S A, *et al.* Acute pancreatitis[J]. *Lancet*, 2020, 396(10252): 726-734.

[12] BARON T H, DIMAIO C J, WANG A Y, *et al.* American Gastroenterological Association Clinical Practice Update: Management of Pancreatic Necrosis[J]. *Gastroenterology*, 2020, 158(1): 67-75.

[13] RASHID M U, HUSSAIN I, JEZHANZEB S, *et al.* Pancreatic necrosis: Complications and changing trend of treatment[J]. *World J Gastrointest Surg*, 2019, 11(4): 198-217.

[14] GOMATOS I P, HALLORAN C M, GHANEH P, *et al.* Outcomes From Minimal Access Retroperitoneal and Open Pancreatic Necrosectomy in 394 Patients With Necrotizing Pancreatitis[J]. *Ann Surg*, 2016, 263(5): 992-1001.

[15] 吕新建, 李乐, 孔瑞, 等. 急性胰腺炎扩散途径的解剖学研究进展[J]. *中华外科杂志*, 2018, 56(3): 237-240.

[16] LEE P J, PAPACHRISTOU G I. New insights into acute pancreatitis[J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2019, 16(8): 479-496.

[17] 邱进, 高鹏. 经腹膜后入路胰腺坏死组织清除引流术治疗胰腺坏死感染[J]. *中国普通外科杂志*, 2016, 25(3): 327-332.

[18] SHAH R J, SHAH J N, WAXMAN I, *et al.* Safety and efficacy of endoscopic ultrasound-guided drainage of pancreatic fluid collections with lumen-apposing covered self-expanding metal stents[J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2015, 13(4): 747-52.

[19] WALLER A, LONG B, KOYFMAN A, *et al.* Acute Pancreatitis: Updates for Emergency Clinicians[J]. *J Emerg Med*, 2018, 55(6): 769-779.

[20] 胥清蓉, 陈晓梅, 石宝春, 等. 不同血液净化对重症急性胰腺炎全身炎症综合征的临床疗效评价[J]. *西部医学*, 2018, 30(2): 238-241.

[21] 申鼎成, 刘志勇, 黄耿文, 等. 微创入路腹膜后胰腺坏死组织清除术治疗感染性胰腺坏死的近期疗效[J]. *中国微创外科杂志*, 2018, 18(3): 277-280.

[22] GOMATOS I P, HALLORAN C M, GHANEH P, *et al.* Outcomes From Minimal Access Retroperitoneal and Open Pancreatic Necrosectomy in 394 Patients With Necrotizing Pancreatitis[J]. *Ann Surg*, 2016, 263(5): 992-1001.

[23] 蔡阳, 陆贝, 万亚锋, 等. 腹腔镜联合经皮肾镜胰腺周围坏死组织清除术八例报告[J]. *中华肝胆外科杂志*, 2018, 24(5): 325-328.

[24] 李思齐, 陈翰博, 张力, 等. 后腹腔镜胰腺坏死组织清除术治疗老年重症急性胰腺炎的效果[J]. *中国老年学杂志*, 2017, 37(19): 4849-4850.

[25] WUNDSAM H V, SPAUN G O, BRÄUER F, *et al.* Evolution of Transluminal Necrosectomy for Acute Pancreatitis to Stent in Stent Therapy: Step-Up Approach Leads to Low Mortality and Morbidity Rates in 302 Consecutive Cases of Acute Pancreatitis[J]. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A*, 2019, 29(7): 891-899.

[26] SHEN D, NING C, HUANG G, *et al.* Outcomes of infected pancreatic necrosis complicated with duodenal fistula in the era of minimally invasive techniques[J]. *Scand J Gastroenterol*, 2019, 54(6): 766-772.

(收稿日期: 2021-07-15; 修回日期: 2022-05-06; 编辑: 刘灵敏)

(上接第 1015 页)

[20] 王美红, 张雅琼, 李荣山, 等. 慢性肾衰竭患者肠道菌群变化及其与肾功能的相关性[J]. *中华肾脏病杂志*, 2019, 35(5): 359-366.

[21] WU J, GUO N, CHEN X, *et al.* Coexistence of micro-inflammatory and macrophage phenotype abnormalities in chronic kidney disease[J]. *Int J Clin Exp Pathol*, 2020, 13(2): 317-323.

[22] 王力. 糖尿病肾病患者微炎症状态与营养不良的相关性研究[J]. *内科急危重症杂志*. 2018, 24(3): 223-225, 258.

[23] 许琴, 赵焯, 徐煜, 等. 血液透析、腹膜透析 2 种透析方式对慢性肾衰竭尿毒症患者微炎症状态的影响[J]. *现代中西医结合杂志*, 2017, 26(2): 155-156.

[24] 裴明, 杨洪涛. 从肠道微生态看中医肾病学的发展机遇[J]. *中华中医药杂志*, 2019, 34(6): 2336-2341.

[25] 李晓燕, 姜飞, 俞东容. 慢性肾脏病患者肠道微生态的改变和干预[J]. *中国中西医结合肾病杂志*, 2018, 19(9): 829-831.

[26] 罗丹, 张俊, 赵文波等. 血液透析和腹膜透析对终末期肾脏病患者肠道菌群的影响[J]. *新医学*, 2019, 50(6): 419-426.

[27] 金晓倩. 维持性血液透析终末期肾病患者肠道优势菌群多样性变化研究[J]. *中国微生态学杂志*, 2015, 27(5): 513-516.

(收稿日期: 2021-07-21; 修回日期: 2022-04-09; 编辑: 刘灵敏)