

· 综述 · doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2026.03.033

网络首发 [https://link.cnki.net/urlid/50.1097.R.20251113.1320.010\(2025-11-13\)](https://link.cnki.net/urlid/50.1097.R.20251113.1320.010(2025-11-13))

CKD-MBD 肠道环境变化及潜在治疗方法的研究进展*

谭涵悦 凡奎 余渊[△]

(重庆医科大学附属第二医院肾内科, 重庆 400010)

[摘要] 慢性肾脏病(CKD)-矿物质与骨代谢紊乱(MBD)是一种由 CKD 引发的全身性疾病,表现为一系列生化指标紊乱、骨骼病变及骨外钙化,明显降低 CKD 患者的生活质量,增加致残率及死亡率。CKD 患者肾功能下降、饮食改变及相关治疗,易导致肠道环境失调,包括肠道屏障破坏、肠道微生物及其代谢组的失调等。随着临床对 CKD-MBD 认识的不断深入,肠道环境在该疾病发病机制中的作用逐渐受到重视。该文从骨质疏松及血管钙化两个方面综述了肠道环境失调加重 CKD-MBD 的潜在机制,并探索了通过调节肠道环境治疗 CKD-MBD 的可能策略。

[关键词] CKD-MBD; 肠道环境; 炎症; 骨免疫学

[中图分类号] R692.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2026)03-0669-06

Research progress on intestinal environment changes and potential therapeutic approaches of CKD-MBD*

TAN Hanyue, FAN Kui, YU Yuan[△]

(Department of Nephrology, the Second Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400010, China)

[Abstract] Chronic kidney disease (CKD)-mineral and bone disorder (CKD-MBD) is a systemic disease induced by CKD, characterized by a series of biochemical disorders, bone lesions and extraosseous calcification. It markedly reduces the quality of life of CKD patients and increases the rate of disability and mortality. The decline in renal function, dietary changes and related treatments in CKD patients often lead to intestinal environmental disorders, including intestinal barrier disruption, gut microbiota dysbiosis, and alterations in the metabolome. As the deepening clinical understanding of CKD-MBD, the role of intestinal environment in the pathogenesis of this disease has gradually attracted attention. This article reviews the potential mechanisms by which intestinal environmental disorders exacerbate CKD-MBD from the perspectives of osteoporosis and vascular calcification, and explores possible therapeutic strategies targeting the intestinal environment.

[Key words] CKD-MBD; intestinal environment; inflammation; osteoimmunology

慢性肾脏病(chronic kidney disease, CKD)-矿物质与骨代谢紊乱(mineral and bone disorder, MBP)是 CKD 患者矿物质与骨代谢异常导致的全身性疾病,是以一系列生化指标紊乱、骨骼病变及骨外钙化(如心血管、软组织)为表现的临床综合征。CKD-MBD 是 CKD 常见并发症,其发生率随着 CKD 的进展而提高。在透析患者中,CKD-MBD 发生率几乎达到 100%,增加了 CKD 患者的致残及死亡风险。对比中国透析预后与实践模式研究(dialysis outcomes and practice patterns study, DOPPS)和其他地区 DOPPS 中 CKD-MBD 相关指标的测量频率及控制不佳发生率,结果显示严重高磷血症、继发性甲状旁腺功能亢进(secondary hyperparathyroidism, SHPT)的发生率

分别为 27% 和 21%^[1]。血钙、血磷及全段甲状旁腺激素(parathyroid hormone, PTH)水平紊乱会增加维持性血液透析患者的全因死亡及心血管死亡风险;积极纠正上述指标紊乱有望提高维持性血液透析患者的生存率,改善其预后^[2]。因此,探索 CKD-MBD 的影响因素及发病机制,对于有效预防和治疗 CKD-MBD、改善 CKD 患者生活质量、延长其预期寿命具有重要意义。

1 CKD-MBD 的病理生理机制

既往研究表明,CKD-MBD 的病理生理机制主要受血钙、血磷、PTH、成纤维细胞生长因子 23(fibroblast growth factor 23, FGF23)及维生素 D 的系统调控,涉及的靶器官包括肾脏、肠道、甲状旁腺及骨

* 基金项目:重庆市自然科学基金面上项目(CSTB2023NSCQ-MSX0398)。 [△] 通信作者, E-mail: yuyuan@cqmu.edu.cn。

骼^[3]。肾功能下降及肾实质萎缩可致肾脏合成维生素 D 不足,同时 CKD 患者肠道钙吸收减少,两者共同引发低钙血症。此外,肾脏排泄功能减弱可诱发高磷血症;低钙血症与高磷血症共同刺激 PTH 的合成与释放,一方面作用于肾脏近端小管减少磷酸盐重吸收,促进尿磷排泄,另一方面可激活肾近端小管细胞中的 1α -羟化酶,增加骨化三醇合成,进而增强小肠及肾远端小管对钙的吸收^[3]。在 CKD 早期,上述调节机制可维持钙磷稳态。随着肾功能持续恶化,血钙降低、血磷升高,该调节机制失代偿,甲状旁腺受持续增生刺激,进而引发严重 SHPT 伴腺体增生。此外,钙敏感受体、维生素 D 受体及 FGF 受体/Klotho 复合物表达减少,可导致甲状旁腺对血钙、维生素 D 受体激动剂及 FGF23 的应答能力下降,增加 SHPT 的治疗难度。PTH 在钙稳态维持及骨重塑中同样发挥了重要作用。持续暴露于循环高水平 PTH 时,骨吸收会增强,骨分解代谢占主导;间歇暴露则可使骨量净增加^[4]。上述机制共同导致 CKD 患者出现骨质疏松、高转换性骨病及血管钙化等病变,但目前尚不明确是否存在其他参与 CKD-MBD 发生、发展的因素。

基于目前已阐明的病理生理机制,通过饮食控制、降磷药物、维生素 D 类似物、拟钙剂等维持钙磷平衡,控制 SHPT、防治骨质疏松及血管钙化的现有治疗方案效果有限,需进一步探索其他影响因素及发病机制,以开发新的治疗方案用于 CKD-MBD 的防治。而近年来,肠道环境参与 CKD-MBD 发病机制的相关研究日益受到关注。

2 CKD 与肠道环境

肾功能减退、严格饮食控制、药物应用及肠道缺血等因素均可导致 CKD 患者肠道环境破坏,主要表现为肠道微生物组成及代谢产物改变、肠道上皮屏障受损。CKD 患者肠道环境破坏会导致细菌及其 DNA 片段、毒性代谢产物入血,加速 CKD-MBD 的进展。

2.1 肠道微生物及其代谢组

婴儿出生时通过与母体阴道微生物群接触启动肠道微生物定植,该过程在生命早期持续演变,最终形成细菌种类多样的肠道微生态环境^[5]。基于 16S rRNA 测序技术的研究显示,人类肠道中拟杆菌门与厚壁菌门占已知细菌类别的 90%,且在远端肠道菌群中占据主导地位^[6]。拟杆菌门与厚壁菌门是肠道内碳水化合物的主要发酵菌群,可大量产生短链脂肪酸(short-chain fatty acids, SCFA),为结肠细胞提供能量。此外,依据拟杆菌属与普雷沃氏菌属的丰度水平,可将成人肠道菌群分为两大肠型: I 型以拟杆菌属为优势菌群,与动物蛋白、多种氨基酸及饱和脂肪酸高度相关; II 型以普雷沃氏菌属为优势菌群,与碳水化合物密切相关^[7]。肠道微生物可代谢食物中的碳水化合物、蛋白质及脂肪,生成多种代谢产物。食物中的植物多糖、抗性淀粉、黏蛋白等抵达结肠后,可

先后经拟杆菌属及其他肠道细菌转化为乙醇与 SCFA 等;食物蛋白质中的含硫氨基酸则可代谢生成 SCFA、酚类化合物(吲哚、对甲酚)及亚硝胺前体等^[6]。

与健康人群比较,终末期肾病(end-stage renal disease, ESRD)人群中的 190 种细菌操作分类单元(operational taxonomic unit, OTU)的相对丰度升高,其中放线菌门、梭菌亚门及 γ -变形菌门的升高最为明显,但肠道菌群总丰度降低^[8];具备 SCFA 合成酶的细菌数量减少,而产脲酶、对甲酚生成酶及吲哚酚生成酶的细菌类群丰度增加,提示 CKD 患者体内 SCFA 生成减少,肠型由 II 型向 I 型转变,肠道菌群代谢模式从复杂碳水化合物酵解转向蛋白质酵解^[9]。胆碱与氨基酸可经肠道菌群代谢为尿毒症毒素前体,随后进入肝脏转化为氧化三甲胺(trimethylamine oxide, TMAO)、吲哚硫酸盐(indoxyl sulfate, IS)、对甲酚硫酸盐(p-cresyl sulfate, PCS)等尿毒症毒素。CKD 患者血浆 TMAO 水平升高,肠道菌群中参与三甲胺生成的 3 种基因表达明显增加。将 CKD 患者与健康对照组的粪便标本进行粪菌移植至经抗菌药物处理的小鼠体内后发现,接受 CKD 患者粪菌移植的小鼠血浆 TMAO 水平明显升高,且其肠道菌群组成与健康对照组小鼠存在差异^[10],上述结果提示肠道菌群失调在 CKD 患者血浆 TMAO 水平升高过程中发挥重要作用。

2.2 肠道上皮屏障

肠道上皮屏障由肠上皮细胞、紧密连接、黏液层、免疫细胞等组成^[11],其中紧密连接由 occludin、claudin 家族等黏附性跨膜蛋白构成,可对肠道黏膜与黏膜下层形成物理隔离。研究显示,肠道黏膜是微生物群最具活性的储存库;紧密连接蛋白可封闭上皮层,阻止细菌及其代谢产物进入循环;免疫细胞则可监测肠道环境,及时维持肠道稳态^[12]。

基础与临床研究均表明,CKD 患者常存在肠道上皮屏障破坏。有研究发现,尿毒症患者可在无临床感染的状态下出现内毒素血症,且随着 CKD 病情进展,循环中内毒素、细菌 DNA 片段等细菌成分水平升高^[11]。研究人员采用非致病性绿色荧光标记的大肠杆菌菌株喂养尿毒症动物数日后,可从其肝脏中培养出绿色荧光细菌菌落^[13]。对 CKD、ESRD 患者及健康受试者行十二指肠活检发现,与健康受试者比较,CKD、ESRD 患者血清内毒素、IL-6、IL-8、IL-10 水平明显升高,肠道紧密连接蛋白表达明显减少^[14]。由此考虑,肠道上皮屏障破坏的可能机制是尿毒症毒素蓄积、SCFA 水平降低,进而导致紧密连接蛋白受损。

2.3 CKD-MBD 相关肠道环境

目前尚缺乏直接对比 CKD-MBD 与 CKD 非 MBD 患者肠道环境的研究,但证据显示,随着 CKD 病情加重,CKD-MBD 发生率升高,血管钙化程度亦随之加重,提示肠道菌群的组成及功能与 CKD 严重

程度相关。未来有必要开展针对 CKD-MBD 与 CKD 非 MBD 患者的肠道微生物组学、代谢组学的对比研究。

3 肠道环境失调在 CKD-MBD 发生、发展中的作用

肠道环境失调可加重 CKD 患者的机体炎症反应,介导 CKD-MBD 的发生;同时,肠道微生物代谢产物紊乱及维生素 K 缺乏会促进血管钙化与骨质疏松的发生。

3.1 炎症在肠道环境失调介导 CKD-MBD 中的关键作用

肠道环境失调会加重 CKD 患者的机体炎症反应。炎症可通过诱导 DNA 损伤应答(DNA damage response,DDR)、影响骨免疫,进而促进血管钙化及骨质疏松的发生,在 CKD-MBD 的介导过程中发挥关键作用。

SCFA 是肠道细胞的主要能量来源,可上调缺氧诱导因子-1(hypoxia-inducible factor-1, HIF-1)介导的紧密连接相关基因表达^[15];SCFA 生成减少可加重 CKD 患者的炎症反应。此外,肠源性尿毒症毒素、细菌及其碎片进入体循环,是激活宿主炎症反应的关键因素。内毒素通过肠道上皮屏障入血可引发内毒素血症,后者与 Toll 样受体 4(Toll-like receptor 4, TLR4)结合,在炎症反应中发挥核心作用。内毒素介导的 TLR4 通路可通过髓样分化初级反应基因及髓样分化蛋白 2 激活 IL-1 受体相关激酶,进而募集肿瘤坏死因子受体相关因子 6,最终诱导核因子- κ B(nuclear factor- κ B, NF- κ B)活化及多种促炎细胞因子的释放^[16]。此外,PCS、IS 可上调参与炎症调控的 NF- κ B 水平,下调参与抗氧化调控的核因子 E2 相关因子 2(nuclear factor erythroid 2-related factor 2, Nrf2)水平^[17];TMAO 可通过激活 NOD 样受体家族含 pyrin 结构域 3(NOD-like receptor family pyrin domain containing 3, NLRP3)炎症小体及 NF- κ B 通路促进血管钙化^[18]。

炎症对血管钙化的调控机制复杂多样,其诱导的 DNA 损伤、细胞死亡及炎症恶性循环,是血管平滑肌细胞(vascular smooth muscle cells, VSMCs)骨软骨分化的主要驱动因素^[19]。尿毒症毒素可诱导氧化应激并激活 DDR,参与血管钙化的发生。共济失调毛细血管扩张突变基因(ataxia telangiectasia-mutated gene, ATM)通路和多聚 ADP-核糖聚合酶(poly ADP-ribose polymerase, PARP)通路参与了 VSMCs 的成骨分化。ATM 抑制剂可有效阻断体外 VSMCs 钙化;PARP 参与多种 DNA 损伤修复相关蛋白的翻译后修饰及炎症调控、转录调控等过程,其作用靶点包括 Runt 相关转录因子 2(runt-related transcription factor 2, Runx2)和 Nrf2^[20]。

炎症也是 CKD 骨骼疾病的重要致病因素,其诱导骨质流失的机制主要与辅助性 T 细胞(helper T

cell, Th 细胞)/调节性 T 细胞(regulatory T cell, Tregs)比例失衡及 NF- κ B 受体活化因子配体(receptor activator of nuclear factor- κ B ligand, RANKL)表达上调有关^[21]。CKD 患者肠道微生态失调,肠道屏障功能受损,细菌、内毒素及肠源性尿毒症毒素入血,激活固有免疫,引发全身炎症反应,使 Th17 细胞/Tregs 比值升高,形成恶性循环^[22]。Tregs 可分泌 IL-4、IL-10,通过介导 Wnt 家族成员相关的细胞信号传导,抑制破骨细胞生成并促进成骨细胞分化^[23];而 CKD 患者处于慢性炎症状态时,Tregs 数量减少,进而诱导骨质流失。Th17 细胞可通过多种机制促进 CKD 患者骨质流失。一方面,肠道通透性增加及 PTH 水平升高,使 Th17 细胞在肠壁激活并扩增。该细胞表达 1-磷酸鞘氨醇受体 1,受循环中 1-磷酸鞘氨醇趋化进入血液循环,在特定趋化因子驱动下迁移至骨髓并分泌 IL-17^[24]。IL-17 可刺激成骨细胞分泌 RANKL,并上调 RANKL 活性以增强破骨细胞活性^[21];同时,IL-17 抑制成骨细胞特异性基因表达,促进破骨细胞前体增殖、分化为成熟破骨细胞^[25]。另一方面,Th17 细胞可分泌肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF),后者既可促进破骨细胞前体增殖,也可通过 RANK/RANKL 通路激活已分化的破骨细胞,进而促进破骨细胞生成^[26]。

炎症可直接促进血管钙化及骨骼疾病发生。VI-AENE 等^[27]研究表明,炎症标志物与主动脉钙化、低骨面积独立相关,并强调了炎症在 CKD 骨-血管轴中的作用。炎症细胞因子可直接作为钙化诱导剂促进血管钙化;炎症反应还可使降钙素原及降钙素水平升高,进而抑制钙离子吸收,导致 PTH 升高及肾性骨病发生^[28]。

3.2 肠道微生物代谢产物

除了可诱发炎症反应外,肠道微生物代谢产物紊乱还可直接促进血管钙化及骨质疏松发生。PCS 和 IS 可抑制内皮细胞增殖,促进氧化应激反应及内皮细胞衰老,还可通过激活炎症、凝血通路,以及诱导 VSMCs 向成骨细胞样细胞转化、内皮细胞向间充质干细胞转化等途径促进血管钙化^[29]。基质 γ -羧基谷氨酸蛋白(matrix gla protein, MGP)是血管钙化的抑制剂,未羧化 MGP(uncarboxylated MGP, ucMGP)则与血管钙化密切相关;CKD 患者血清 IS 水平升高与 ucMGP 水平呈独立相关性^[30]。蛋白结合型尿毒症毒素蓄积可导致 CKD-MBD 伴骨密度降低,其机制包括加剧氧化应激、抑制成骨细胞活性、诱导细胞凋亡、降低碱性磷酸酶活性、损伤 I 型胶原蛋白及骨连接蛋白,进而阻碍骨形成^[31]。此外,IS 可通过抑制骨钙素、骨形态发生蛋白 2(bone morphogenetic protein 2, BMP2)的 mRNA 表达,抑制矿化骨结节形成^[32];还可通过芳香烃受体通路抑制 Runx2、BMP2、骨钙素及碱性磷酸酶的表达,进而抑制骨髓间充质干细胞的

早期成骨分化^[33]。

TMAO 以剂量依赖方式促进大鼠及人的 VSMCs 钙化,主要机制为上调 Runx2、BMP2 等骨相关分子表达;还可通过激活 NLRP3 炎症小体及 NF- κ B 通路促进血管钙化^[18],并通过 NF- κ B 通路调控骨髓间充质干细胞功能,促进其脂肪分化、抑制成骨分化,打破骨代谢平衡,加速骨质丢失^[34]。

3.3 肠道环境的其他改变

因限制高钾饮食、肠道菌群紊乱等因素,CKD 患者可能出现维生素 K 缺乏^[35]。维生素 K 会影响血管钙化及骨骼强度^[36],其作用主要与维生素 K 依赖性蛋白相关,例如骨钙素、MGP 是骨矿化的重要调节因子,而充足的维生素 K 正是此类蛋白羧化的必要条件^[37]。

4 基于肠道环境的 CKD-MBD 潜在治疗方法

目前,CKD-MBD 的主流治疗方案疗效尚不理想,改善肠道微环境或可成为其潜在治疗策略,具体包括医学营养治疗、益生菌/益生元、口服活性炭吸附剂等。

医学营养治疗旨在通过饮食调整、膳食补充剂应用等手段实现疾病的治疗与控制。由于存在高钾血症风险,CKD 患者常被限制摄入水果、蔬菜等富含膳食纤维的食物。然而,近期研究显示^[38],与动物性膳食比较,植物性饮食中含硫氨基酸及生物可利用磷水平更低,可减少尿毒症毒素生成、提升 SCFA 水平,且能更有效地控制高磷血症;纯素食饮食不仅可提供丰富的膳食纤维与维生素 K1,还具有极低的酸负荷,对血管钙化及骨病具有潜在益处。膳食补充剂可发挥抗炎效应,减轻血液透析患者的全身炎症状态,进而有利于 CKD-MBD 的防治。进一步研究证实,CKD 患者补充姜黄素后,肠道乳酸菌属数量明显增加,血浆炎症细胞因子(CC 趋化因子配体 2、干扰素- γ 、IL-4)水平明显降低,且未观察到明显不良反应^[39]。

动物研究表明,膳食菊粉可能通过调节肠道菌群组成、减少肠源性尿毒症毒素蓄积,降低 CKD 大鼠血清磷酸盐及 PTH 水平,减少异常骨重塑,延缓主动脉与心脏钙化进程,进而改善 CKD-MBD 预后^[40]。一项单中心、双盲、安慰剂对照临床试验探讨了低蛋白饮食联合新型益生菌制剂对晚期 CKD 患者传统尿毒素、肠源性尿毒素及促动脉粥样硬化毒素的清除效果^[41],结果显示,益生菌联合组肠源性尿毒症毒素水平降低,且降压药及利尿剂用量减少。

AST-120 为口服球形碳吸附剂,动物实验已证实其可减少尿毒症毒素的组织蓄积,并降低产对甲酚相关菌群丰度;在临床人群中,该药可降低血清 IS、TNF 及全段 PTH 水平^[42]。另有研究显示,AST-120 可部分恢复 CKD 患者肠道菌群结构,并可能调控短链与中链脂肪酸代谢^[43]。此外,AST-120 可通过降低血浆 IS 水平,改善 CKD 所致骨异常、心血管病变,并延

缓 CKD 疾病进展。一项回顾性研究证实,透析前 CKD 患者使用 AST-120 与腹主动脉钙化程度减轻独立相关^[44]。

5 小结与展望

肾功能下降、饮食及治疗方式改变均可导致 CKD 患者肠道微生态失调。肠道微生态失调可能通过炎症介导 CKD-MBD,还可直接促进血管钙化及骨质疏松。现有研究证实,医学营养疗法、益生菌补充、AST-120 等可通过调节肠道微生态使 CKD-MBD 患者获益,但上述干预措施仍存在若干问题。例如,当前提出的植物性饮食虽可通过改善肠道微生态、调节维生素 K 等机制改善骨质疏松及血管钙化,但可能增加 CKD 患者发生高钾血症的风险。此外,目前尚无充足证据支持益生菌可改善硬性临床结局,可能原因包括研究样本量较小、随访时间较短、益生菌的使用种类及剂量存在差异、不同个体肠道菌群具有异质性等。因此,未来需开展更多研究,探讨植物性饮食获益与高钾血症风险的平衡问题,明确益生菌治疗 CKD-MBD 的有效性与安全性,并确定其最佳配方及剂量。

利益冲突:所有作者声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] WANG J, BIEBER B A, HOU F F, et al. Mineral and bone disorder and management in the China Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study[J]. Chin Med J (Engl), 2019, 132(23): 2775-2782.
- [2] ZHAN Y, HE X, HONG D Q, et al. The current status of chronic kidney disease-mineral and bone disorder management in China[J]. Sci Rep, 2022, 12(1): 16694.
- [3] YAMADA S, NAKANO T. Role of chronic kidney disease (CKD)-mineral and bone disorder (MBD) in the pathogenesis of cardiovascular disease in CKD[J]. J Atheroscler Thromb, 2023, 30(8): 835-850.
- [4] EVENEPOEL P, JØRGENSEN H S. Skeletal parathyroid hormone hyporesponsiveness: a neglected, but clinically relevant reality in chronic kidney disease[J]. Curr Opin Nephrol Hypertens, 2024, 33(4): 383-390.
- [5] DONALD K, FINLAY B B. Early-life interactions between the microbiota and immune system: impact on immune system development and atopic disease[J]. Nat Rev Immunol, 2023, 23(11): 735-748.
- [6] TOUROUNTZIS T, LIOULIOS G, FYLAKT-

- OU A, et al. Microbiome in chronic kidney disease[J]. *Life (Basel)*, 2022, 12(10):1513.
- [7] WU G D, CHEN J, HOFFMANN C, et al. Linking long-term dietary patterns with gut microbial enterotypes[J]. *Science*, 2011, 334(6052):105-108.
- [8] VAZIRI N D, WONG J, PAHL M, et al. Chronic kidney disease alters intestinal microbial flora[J]. *Kidney Int*, 2013, 83(2):308-315.
- [9] WONG J, PICENO Y M, DESANTIS T Z, et al. Expansion of urease-and uricase-containing, indole-and p-cresol-forming and contraction of short-chain fatty acid-producing intestinal microbiota in ESRD[J]. *Am J Nephrol*, 2014, 39(3):230-237.
- [10] 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.
- [11] MEIJERS B, EVENEPOEL P, ANDERS H J. Intestinal microbiome and fitness in kidney disease[J]. *Nat Rev Nephrol*, 2019, 15(9):531-545.
- [12] YANG T, RICHARDS E M, PEPINE C J, et al. The gut microbiota and the brain-gut-kidney axis in hypertension and chronic kidney disease[J]. *Nat Rev Nephrol*, 2018, 14(7):442-456.
- [13] WEI M, WANG Z G, LIU H, et al. Probiotic *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* Bi-07 alleviates bacterial translocation and ameliorates microinflammation in experimental uraemia[J]. *Nephrology (Carlton)*, 2014, 19(8):500-506.
- [14] GEORGOPOULOU G A, PAPASOTIRIOU M, BOSGANA P, et al. Altered expression of intestinal tight junctions in patients with chronic kidney disease: a pathogenetic mechanism of intestinal hyperpermeability[J]. *Biomedicines*, 2024, 12(2):368.
- [15] KORSTEN S, VROMANS H, GARSSSEN J, et al. Butyrate protects barrier integrity and suppresses immune activation in a caco-2/PBMC co-culture model while HDAC inhibition mimics butyrate in restoring cytokine-induced barrier disruption[J]. *Nutrients*, 2023, 15(12):2760.
- [16] SUMIDA K, PIERRE J F, YUZEFPOLSKAYA M, et al. Gut microbiota-targeted interventions in the management of chronic kidney disease[J]. *Semin Nephrol*, 2023, 43(2):151408.
- [17] ARANDA-RIVERA A K, CRUZ-GREGORIO A, PEDRAZA-CHAVERRI J, et al. Nrf2 activation in chronic kidney disease: promises and pitfalls[J]. *Antioxidants (Basel)*, 2022, 11(6):1112.
- [18] ZHANG X L, LI Y N, YANG P Z, et al. Trimethylamine-N-oxide promotes vascular calcification through activation of NLRP3 (nucleotide-binding domain, leucine-rich-containing family, pyrin domain-containing-3) inflammasome and NF- κ B (nuclear factor- κ B) signals[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2020, 40(3):751-765.
- [19] DUER M, COBB A M, SHANAHAN C M. DNA damage response: a molecular lynchpin in the pathobiology of arteriosclerotic calcification[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2020, 40(7):193-202.
- [20] EVENEPOEL P, STENVINKEL P, SHANAHAN C, et al. Inflammation and gut dysbiosis as drivers of CKD-MBD[J]. *Nat Rev Nephrol*, 2023, 19(10):646-657.
- [21] HUANG F, WONG P, LI J L, et al. Osteoimmunology: the correlation between osteoclasts and the Th17/Treg balance in osteoporosis[J]. *J Cell Mol Med*, 2022, 26(13):3591-3597.
- [22] ANDERS H J, ANDERSEN K, STECHER B. The intestinal microbiota, a leaky gut, and abnormal immunity in kidney disease[J]. *Kidney Int*, 2013, 83(6):1010-1016.
- [23] INDRIO F, SALATTO A. Gut Microbiota-Bone Axis[J]. *Ann Nutr Metab*, 2025, 81(Suppl. 1):47-56.
- [24] LI J Y, CHASSAING B, TYAGI A M, et al. Sex steroid deficiency-associated bone loss is microbiota dependent and prevented by probiotics[J]. *J Clin Invest*, 2016, 126(6):2049-2063.
- [25] SHEN J L, CHEN Y H, ZHANG Y Q, et al. Multifaceted roles of IL-17 in bone and tendon health[J]. *Int J Biol Macromol*, 2025, 294:139498.
- [26] REN L Y, LIU G J, BAI Y, et al. NLRC3 attenuates osteoclastogenesis by limiting TNF α + Th17 cell response in osteoporosis[J]. *J Mol Med (Berl)*, 2024, 102(5):655-665.
- [27] VIAENE L, BEHETS G J, HEYE S, et al. Inflammation and the bone-vascular axis in end-

- stage renal disease[J]. *Osteoporos Int*, 2016, 27(2):489-497.
- [28] WANG J L, WU S, ZHANG Y S, et al. Gut microbiota and calcium balance[J]. *Front Microbiol*, 2022, 13:1033933.
- [29] ARCIDIACONO T, MACRINA L, PREMACHI S, et al. Serum concentrations of free indoxyl and p-cresyl sulfate are associated with mineral metabolism variables and cardiovascular risk in hemodialysis patients[J]. *J Nephrol*, 2022, 35(5):1457-1465.
- [30] TANG X F, LIU D, XIA M, et al. Associations of indoxyl sulfate and p-cresyl sulfate with serum uncarboxylated matrix γ -carboxyglutamate protein in chronic kidney disease patients[J]. *Curr Med Chem*, 2025, 32(6):1223-1232.
- [31] YIANG G T, SU W L, ZHENG C M, et al. The influence of uremic toxins on low bone turnover disease in chronic kidney disease[J]. *Tzu Chi Med J*, 2024, 36(1):38-45.
- [32] WATANABE K, TOMINARI T, HIRATA M, et al. Indoxyl sulfate, a uremic toxin in chronic kidney disease, suppresses both bone formation and bone resorption[J]. *FEBS Open Bio*, 2017, 7(8):1178-1185.
- [33] HSIEH C W, CHANG L H, WANG Y H, et al. Indoxyl sulfate inhibits osteogenesis in bone marrow mesenchymal stem cells through the AhR/Hes1 pathway[J]. *Int J Mol Sci*, 2024, 25(16):8770.
- [34] LIN H, LIU T F, LI X, et al. The role of gut microbiota metabolite trimethylamine N-oxide in functional impairment of bone marrow mesenchymal stem cells in osteoporosis disease[J]. *Ann Transl Med*, 2020, 8(16):1009.
- [35] SIRACUSA C, CARABETTA N, MORANO M B, et al. Understanding vascular calcification in chronic kidney disease: pathogenesis and therapeutic implications[J]. *Int J Mol Sci*, 2024, 25(23):13096.
- [36] 黄文渊, 詹璐. 身材偏矮儿童维生素 K2 与骨代谢指标的相关性分析[J]. *重庆医学*, 2024, 53(3):442-444.
- [37] AASETH J O, FINNES T E, ASKIM M, et al. The importance of vitamin K and the combination of vitamins K and D for calcium metabolism and bone health: a review[J]. *Nutrients*, 2024, 16(15):2420.
- [38] MICHAEL A, ANDREOU E. A plant-dominant low-protein diet in chronic kidney disease management: a narrative review with considerations for cyprus[J]. *Nutrients*, 2025, 17(6):970.
- [39] PIVARI F, MINGIONE A, PIAZZINI G, et al. Curcumin supplementation (Meriva[®]) modulates inflammation, lipid peroxidation and gut microbiota composition in chronic kidney disease[J]. *Nutrients*, 2022, 14(1):231.
- [40] BIRUETE A, CHEN N X, METZGER C E, et al. The dietary fiber inulin slows progression of chronic kidney disease-mineral bone disorder (CKD-MBD) in a rat model of CKD[J]. *JBMR Plus*, 2023, 7(12):e10837.
- [41] DE MAURI A, CARRERA D, BAGNATI M, et al. Probiotics-supplemented low-protein diet for microbiota modulation in patients with advanced chronic kidney disease (ProLowCKD): results from a placebo-controlled randomized trial[J]. *Nutrients*, 2022, 14(8):1637.
- [42] WU C C, TIAN Y C, LU C L, et al. AST-120 improved uremic pruritus by lowering indoxyl sulfate and inflammatory cytokines in hemodialysis patients[J]. *Aging (Albany NY)*, 2024, 16(5):4236-4249.
- [43] HSU C K, SU S C, CHANG L C, et al. Oral absorbent AST-120 is associated with compositional and functional adaptations of gut microbiota and modification of serum short and medium-chain fatty acids in advanced CKD patients[J]. *Biomedicines*, 2022, 10(9):2234.
- [44] GOTO S, KITAMURA K, KONO K, et al. Association between AST-120 and abdominal aortic calcification in predialysis patients with chronic kidney disease[J]. *Clin Exp Nephrol*, 2013, 17(3):365-371.

(收稿日期:2025-05-19 修回日期:2025-10-10)

(编辑:张芃捷)