

探討益生質在慢性腎臟病中的潛力： 現有證據與未來方向

劉文治^{1,2} 方德昭^{3,4}

¹ 安泰醫療社團法人安泰醫院腎臟科

² 美和科技大學

³ 台北醫學大學附設醫院腎臟科

⁴ 台北醫學大學

摘要

慢性腎臟病(Chronic Kidney Disease, CKD)是高併發症發生率及死亡率的進行性疾病，心血管疾病(Cardiovascular disease, CVD)是CKD的主要致病和致死原因之一。CKD破壞腸道微生物叢，導致腸道微生物叢組成和數量的失衡，改變腸道的代謝功能：過多的腸源性尿毒素破壞腸道壁的緊密連接(tight junction)，誘發全身性發炎反應，導致CVD；另一方面，異常的腸道微生物叢藉由增加的氧化壓力及發炎反應，再次惡化腎功能，形成腸-腎軸的惡性循環。因此供給適當的益生質(益生菌及益生元)，能增進腸道微生物叢的健康而提升對腎臟的保護力，防止CKD的惡化。本篇綜論擬討論腸道微生物叢失調與CKD間如何相互影響及益生質在減緩腎臟惡化所扮演的角色，作為CKD新的輔助治療策略。

關鍵詞：慢性腎臟病(Chronic Kidney Disease, CKD)

腸道微生物叢失調(Gut Microbiota Dysbiosis)

腸腎軸(Gut-Kidney Axis)

益生質(Synbiotics)

益生菌(Probiotics)

益生元(Prebiotics)

一、前言

慢性腎臟病(Chronic Kidney Disease, CKD)是漸進惡化的疾病，影響大約10%的成年人口¹，為日益嚴重的全球性公衛問題。CKD患者早期的症狀不明顯，隨著疾病的進展，日常生活受到腎功能受損症狀(如：疲倦、食慾不

振、電解質不平衡)的影響，將越來越嚴重，病情發展到末期腎臟病時，患者只能依靠腎臟替代療法(透析方式或腎移植)來維持生命。心血管疾病，是CKD高罹病率及高致死率的主要併發症之一，CKD患者心血管疾病的發生，除了傳統的危險因子，如：高血壓、糖尿病、血脂異常、抽菸外，CKD患者還帶有其他非傳統的

危險因子，如：尿毒素的堆積及慢性發炎反應等，能引發體內的病生理變化²，如：血管內皮的慢性發炎、氧化壓力的增加和心臟細胞功能的障礙等，直接或間接促使了 CKD 患者心血管合併症的高死亡率及罹病率。

尿毒素中能與蛋白質結合的稱為親蛋白尿毒素 (Protein-bound uremic toxins)，如：硫酸吲哚酚 (Indoxyl sulfate; IS)，對硫甲酚 (*p*-cresyl sulfate; *p*-CS)，酚類 (phenols) 等，主要來自於腸道中的蛋白質，代謝分解成氨基酸後，再經由肝臟的硫酸化後所形成³。此類親蛋白尿毒素在腎功能健全時，可由腎小管排出體外，但若腎臟受到損傷，親蛋白尿毒素將堆積在體內，更加重腎功能的破壞。大多數親蛋白尿毒素與血液白蛋白結合，難以透析方式去除這些毒素，造成此類尿毒素在體內的累積⁴。減緩尿毒素造成心臟血管疾病的併發症，是治療 CKD 的主要目標之一，且最好是在 CKD 初期階段開始積極介入，而不是造成併發症後才開始處理。

CKD 患者受到尿毒素的影響，延長蛋白質通過腸道的時間，加上飲食限制（限磷及限鉀等）和藥物使用（磷結合劑及抗生素等），均導致腸道菌群組成的異常，進而改變腸道本身的環境。腸道微菌叢的異常造成蛋白質發酵的變異，產生尿毒素前驅物，進而促使 CKD 的惡化。這種發現闡明了腸道微菌叢與腎臟之間有雙向的關係，因而有學者將其稱為腸 - 腎軸 (Gut-Kidney Axis)⁵。人類腸道微菌叢擁有超過 100 兆個微生物，顯示腸道有多樣化且複雜的微生物物種⁶。這些腸道微菌叢，在維持人體的健康上扮演重要的角色，如：腸道黏膜的完整性和功能、調節免疫發炎反應、營養物質的吸收和代謝，以及排除尿毒素等方面⁷。本篇綜論探討腸道微菌叢系統在 CKD 中的角色，及益生質（益生菌和益生元）的補充在 CKD 狀況下，可作輔助治療的方式，為患者提供更多治療上的選擇。

二、CKD 與腸道微菌叢失調—兼論腸 - 腎軸（見圖一）

在一般健康的成年人，腸道微菌叢大致

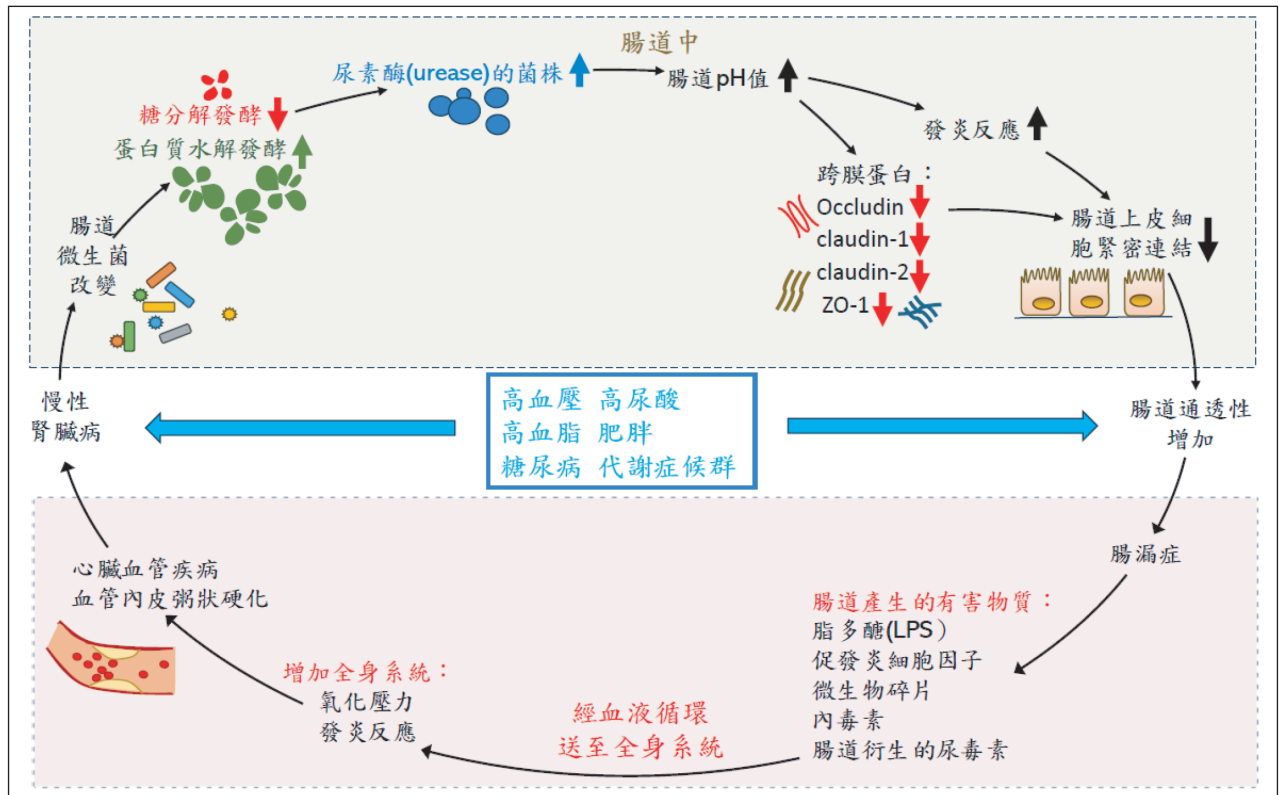
可分成五門；厚壁菌門 (Firmicutes)、擬桿菌門 (Bacteroidetes)、放線菌門 (Actinobacteria)、變形菌門 (Proteobacteria)、及疣微菌門 (Verrucomicrobia)⁸。在 CKD 患者的腸道微菌叢組成已異常，這種異常使腸道菌從共生 (symbiotic) 狀態變成到失調 (dysbiosis) 狀態⁵。腸道微菌叢失調亦加重 CKD 的進展，因此腸道微菌叢與 CKD 之間的互動是雙向的。至於兩者之間如何交互影響，討論如下：

（一）CKD 促進腸道微菌叢的失衡

CKD 患者腸道嗜氧細菌將增多，如厚壁菌門、放線菌門和變形菌門，相對的厭氧細菌數量則減少，如乳桿菌科 (Lactobacillaceae)、擬桿菌科 (Bacteroidaceae)、蘇氏菌科 (Sutterellaceae)⁹。CKD 患者常因膳食纖維攝取減少、腸道蠕動減緩，導致腸道中缺乏具有糖分解發酵 (saccharolytic fermentation) 功能的菌種，因而減少產生對宿主有益的代謝物，如短鏈脂肪酸；但具有蛋白水解發酵 (proteolytic fermentation) 功能的菌種相對增多，若此時仍未設限蛋白質的攝取，腸道將大量衍生出尿毒症相關的毒素^{9,10}。

（二）CKD 誘發腸胃道黏膜的破壞及腸道通透性的改變

CKD 患者因血中尿素氮濃度的上升，分泌入腸道中；同時，腸道微菌叢中具有尿素酶 (urease) 的菌株的比例升高，使血液分泌到腸道中的尿素被分解為氨類產物，經水解為鹼性氫氧化銨 (NH₄OH) 而提高腸道 pH 值，引發腸道內發炎反應、導致腸道上皮細胞緊密連結 (tight junction) 的 occludin、claudin-1、claudin-2、ZO-1 等跨膜蛋白的消耗¹¹，降低腸道上皮電阻，並破壞腸道屏障而增加腸壁的通透性¹²，形成「腸漏症」¹³。由於腸道通透性增加，將促使脂多醣 Lipopolysaccharide (LPS)、促炎細胞因子 (proinflammatory cytokines)、微生物碎片 (microbial fragments)、內毒素、腸道衍生的尿毒素 (gut-derived uremic toxins) 等轉移到全身循環中，並進一步誘發氧化壓力 (oxidative stress)



圖一 腸-腎軸

糖尿病、高血壓、代謝症候群等慢性炎症，常造成腎功能的惡化。CKD 患者常因膳食纖維攝取減少、腸道蠕動減緩，導致腸道中缺乏具有糖分解發酵 (saccharolytic fermentation) 的菌種，相對增多蛋白水解發酵 (proteolytic fermentation) 的菌種，因此腸道衍生出尿毒症的毒素。同時由於腸道 pH 值提高，加上腸道內發炎反應導致消耗腸道上皮細胞緊密連接 (tight junction) 的 occludin、claudin-1、claudin-2、ZO-1 等跨膜蛋白。從而破壞腸道屏障，增加腸壁的通透性，形成「腸漏症」。腸道內將釋放大量免疫刺激物，包括脂多醣 (LPS) 和肽聚糖 (peptidoglycans)，將活化腸黏膜免疫系統並更加破壞腸道通透性，使微生物碎片、促發炎細胞因子、內毒素等進入宿主的循環系統，加重血管內皮粥狀硬化，更惡化腎功能，形成「腸-腎軸」。

及發炎反應的增加。簡而言之，CKD 的病患是處在一種長期發炎的狀態¹³，導致腎臟纖維化、血管粥狀硬化、心臟血管疾病¹⁴、及腎性骨病變¹⁵等狀況。

(三) 腸道微生物叢失調加重 CKD 的惡化

近年來研究證實，慢性全身性炎症在引發腸道微生物叢失調中扮演著重要角色，如：糖尿病、高血壓、代謝症候群、肥胖等慢性病常會造成腸道微生物叢失調異常，而引起系統性的發炎反應。然而，在腸道微生物叢失調的情況下，腸道內將釋放大量免疫刺激物，包括 LPS 和肽聚糖 (peptidoglycans)，將活化腸黏膜免疫系統並破壞腸道通透性，使細菌產物進入宿主的循環系統，從而促進炎症介質的產生，如：白介

素-6 (IL-6)、干擾素 γ (IFN- γ) 和腫瘤壞死因子 α (TNF- α)¹⁶，而惡化腎功能。

有研究發現第 2 型糖尿病腎病變患者 (第 4 期和 5 期，尚未透析) 的糞便，分析其腸道微生物叢樣本，發現革蘭氏陰性菌，如：變形菌門 (Proteobacteria)、疣微菌門 (Verrucomicrobia) 和梭桿菌門 (Fusobacteria) 等顯著增加。革蘭氏陰性菌外膜上的 LPS，可被免疫細胞表面的受體 (Toll-like receptor 4) 所識別，進而經由 NF- κ B 途徑誘發促發炎細胞因子的生成¹⁷。另研究發現，相對於健康人，CKD 患者的血中 LPS 濃度顯著上升，並且與 TNF α 、IL-6 和 C 反應蛋白 (CRP) 等發炎指標的升高成正相關¹⁸。另外，腸道微生物叢失調可能導致內皮功能障礙、血管收縮反應增強，最後導致高血壓，而加重 CKD 的風險

因子^{19,20}。Wilck N 等人研究發現，相對於正常飲食的小鼠，餵食高鹽飲食的小鼠，其腸道微生物叢異常；這些變化與 T 淋巴細胞的活化和血壓上升有關²¹。此外，腸道微生物叢失調將加重蛋白質的發酵水解後，產生更多的親蛋白尿毒素如硫酸吲哚酚 (Indoxyl Sulfate, IS)，更增加炎症的反應及腎臟的纖維化，惡化腎臟的功能。這種腸道微生物叢失調與 CKD 之間的惡性循環，有學者稱之為腸 - 腎軸 (Gut-Kidney Axis)^{5,22} 失調。

三、腸道微生物叢失調所衍生的腸源性尿毒素

CKD 患者腸道微生物叢的改變將增加腸道源性尿毒素的產生²³，這類尿毒素大都為親蛋白尿毒素，如：硫酸吲哚酚 (Indoxyl Sulfate; IS)、對硫甲酚 (*p*-Cresyl Sulfate; *p*-CS)、3-吲哚乙酸 (Indole-3-acetic acid; IAA)，但氧化三甲胺 (Trimethylamine-N-oxide; TMAO) 並非親蛋白尿毒素²⁴。這些親蛋白尿毒素通常在 CKD 初期即刺激系統性的發炎反應和增加氧化壓力，加速腎臟損傷的進展，增進 CKD 患者心血管病的風險。以下分別討論腸源性尿毒素中最常見的三種：

(一) 硫酸吲哚酚

硫酸吲哚酚 (IS) 是一種親蛋白尿毒素，90% 與血漿蛋白結合，主要是從色胺酸 (tryptophan) 經過腸道菌代謝後，產生吲哚 (indole)，經腸道吸收後，在肝臟硫酸化後，形成 IS 進入血液中，當腎功能不良無法排出體外時，開始在身上累積。IS 可透過誘導促炎細胞因子、產生自由基、抑制內皮細胞的修復、加速血管平滑肌細胞增生，而使內皮細胞的功能喪失，促使誘發腎小管間質細胞纖維化和腎絲球硬化，腎功能惡化和 CKD 進展²⁵。

當 IS 進入細胞，和細胞內芳香烴受體 (Aryl hydrocarbon Receptor; AhR) 結合後，進入細胞核影響去氧核糖核酸 (DNA)，產生一連串的變化。AhR 是一種轉錄因子，與配體結合時，會由細胞質中易位至核內，並調整基因的表現，引發癌病變；此外，配體與 AhR 結合後，也可活化

非基因的方式 (nongenomic pathway) 的發炎，因而活化其他轉錄因子，如 NF- κ B 和 AP-1，而促進發炎反應。IS 被認為是內源性 AhR 配體，因此，CKD 患者的 IS 與 AhR 結合後，將加速 CKD 的惡化²⁶。

(二) 對硫甲酚

對硫甲酚 (*p*-CS) 主要為酪胺酸 (tyrosine) 及苯丙胺酸 (phenylalanine) 經過腸道代謝後，經肝臟硫酸化所形成，正常情況下，也是由腎臟排出體外²⁷。如 IS 一般，*p*-CS 的濃度隨著 CKD 的進展而增加。但一般血液透析方式，不易將 *p*-CS 透析出體外。*p*-CS 可促發 CKD 患者的發炎和免疫抑制作用。Schepers et al 等人首次發現 *p*-CS 能透過增加自由基的方式，促進發炎作用²⁸。*p*-CS 能促進腎素 - 血管張力素 - 醛固酮系統 (RAAS) 活化及上皮間質轉化 (epithelial-mesenchymal transition)，導致腎間質纖維化和腎硬化²⁹。也有實驗證明，*p*-CS 濃度的高低和 CKD 的癒後指標，包括住院率 (如因感染造成的住院機率)、尿毒症的臨床症狀、死亡率、和心血管疾病息息相關³⁰。另外，在 CKD 第 2-4 期的患者，*p*-CS 濃度明顯的上升，且與心臟血管疾病預後有相關性³¹。

(三) 氧化三甲胺

氧化三甲胺 (TMAO) 主要是細菌代謝四級胺所產生，主要是 betaine、L-carnitine、phosphatidylcholine 在腸道代謝成 trimethylamine³²，再經肝臟氧化後形成 TMAO。Pelletier 等人發現 CKD 血中的 TMAO 和心臟血管疾病呈現正相關³³。近年來多項研究證實 TMAO 透過活化 NLRP3 炎症小體 (inflammasome) 的方式促進發炎反應，導致內皮功能障礙³⁴而誘發動脈粥狀硬化。Tang 等人研究發現，在校正 hsCRP 和 eGFR 風險因子後，TMAO 濃度升高仍可預測 5 年死亡風險的增加 (HR 1.93, 95% CI 1.13–3.29, $p < 0.05$)³⁵。另有研究指出 TMAO 增加將持續性加重腎纖維化的進行及腎功能的喪失。因此，有學者提出 TMAO 可當作為檢測 CKD 患者，早期心血管風險的潛在替代標記物³⁴。

四、親蛋白尿毒素對於器官的影響

親蛋白尿毒素常造成體內重要器官系統的損傷，如心臟血管、腎臟、骨骼、肌肉、及免疫系統，其中心臟血管系統病變的發生是最常見的併發症，也是導致 CKD 患者死亡的主要原因。

(一)對心臟血管的傷害

約 30% 的 CKD 患者有心臟衰竭併發症，傳統的心臟血管危險因子無法解釋 CKD 患者心臟衰竭的高盛行率³⁶。尿毒素中的親蛋白尿毒素，能活化 RAAS 及增加活性氧物質 (reactive oxygen species, ROS)，造成心臟產生促氧化劑 (pro-oxidant) 及促發炎作用 (pro-inflammatory effects)，導致粒線體損傷、鈣負荷改變、心律不整和心臟重塑，這些作用將造成心臟衰竭、血管粥狀硬化、及冠狀動脈硬化。在 Gao 等人發現，親蛋白尿毒素會增加男性患者平滑肌細胞增生、血管鈣化和動脈粥狀硬化^{37,38}。細胞實驗中也發現，親蛋白尿毒素能透過活化蛋白激酶 (MAPK) 和 NF- κ B 的機轉，造成心肌的肥大³⁹。因此，腸道功能障礙促成腸道微菌叢失衡，是造成腎臟和心血管損傷的重要誘因⁴⁰。近年來，越來越多研究發現 CKD 常伴有腸道微菌叢失衡及親蛋白尿毒素累積，造成腸道、腎臟、心臟發生整體性損傷，增加死亡率⁴¹，因此也有學者提出了「腸 - 腎 - 心」軸的概念。

(二)對腎臟的傷害

親蛋白尿毒素增加活性氧物質⁴²，誘導腎臟纖維化和發炎反應，而產生腎毒性。其中 NF- κ B 在尿毒素惡化腎臟病過程中，扮演核心角色。在 Shimizu 等人研究中發現，IS 可活化 NF- κ B 而抑制細胞增殖，透過誘導 p53 加速細胞衰老，並透過誘導 TGF- β 1 和 PAI-1 促進腎臟的纖維化^{43,44}。研究也發現 IS 會造成腎小管上皮細胞的上皮間質轉化 (EMT)，而上皮間質轉化也被認為是一種促腎臟纖維化的機制之一⁴⁵。另外，發現 CKD 患者的 Klotho 有降低現

象⁴⁶，Klotho 為一種具有腎臟保護特性的抗衰老基因⁴⁷；IS 不管在細胞或人體實驗中發現可促進 NF- κ B 的活性⁴⁸，其增加後可誘導 Klotho 缺乏⁴⁹，加重腎功能的持續惡化。

(三)對骨骼的傷害

CKD 的患者因高血磷，低血鈣，副甲狀腺亢進，活性維生素 D 不足及 FGF-23 上升，造成血管的鈣化及腎性骨病變而稱為骨骼礦物質病變 (CKD-Mineral Bone Disorder, CKD-MBD)。親蛋白尿毒素可以降低噬骨細胞分化並加速造骨細胞的凋亡。在我們研究中發現 IS 可活化芳香烴受體及有絲分裂原活化蛋白 (Mitogen-activated protein kinase, MAPK) 的機轉，降低 Runt-related transcription factor 2 (RUNX2) 的表現，抑制造骨細胞的生成作用 (osteoblastogenesis)⁵⁰。此外，我們的研究也發現 IS 亦可透過芳香烴受體 (AhR) 而降低 Nuclear factor of activated T-cells, cytoplasmic 1 (NFATc1) 的表現，而抑制噬骨細胞分化⁵¹。所以在 CKD 時，由於造骨細胞及噬骨細胞的生成皆被 IS 所抑制，造成骨骼礦物質流失增加，及加重的慢性腎臟病所誘發的骨質疏鬆。

(四)對肌少症 (Sarcopenia) 的影響

CKD 患者常發生尿毒性肌少症 (uremic sarcopenia)，在末期腎病患者中，其盛行率更高⁵²。尿毒性肌少症的特徵是肌肉無力、耐力下降、運動不耐受和肌肉疲勞，影響病人的生活品質⁵³。在臨床上，可觀察到 CKD 患者血漿 IS 與骨骼肌質量之間有顯著的負相關。其主要的機轉為 IS 能夠活化 Nrf2 (nuclear factor (erythroid-2-related factor)-2) 導致麩醯胺酸減少和磷酸戊糖途徑 (Pentose phosphate pathway; PPP) 活化，並有過度抗氧化反應而產生代謝的改變，並造成肌肉細胞中粒線體的功能不良和 ATP 的缺乏，增加基礎能量的消耗，而產生肌肉質量損失⁵⁴。這些研究結果顯示親蛋白尿毒素特別是 IS，是 CKD 肌肉少症的致病因子。

(五) 對免疫細胞及發炎反應的影響

CKD 常有免疫平衡失調及不健全的免疫細胞增生，加重腎臟功能惡化⁵⁵。親蛋白尿毒素如 IS 及 p-CS 對免疫細胞具有促進凋亡 (pro-apoptotic) 和抑制活性的作用⁵⁶，導致 CKD 患者感染風險增加。另因腸道微菌叢失調將破壞腸道壁屏障的完整性，導致細菌和一些發炎激素易位 (translocation) 的情形，進而活化腸道免疫系統的發炎反應。腸道上皮細胞產生發炎前期細胞素 (proinflammatory cytokine) 及加重巨噬細胞 Th1 和 Th17 的反應。在細菌外膜上的 LPS 將與巨噬細胞上的受體結合，更加強了發炎前期細胞素的產生⁵⁷。而 LPS 亦可透過 Toll-like 受體 4 (TLR4) 和 NF- κ B 途徑活化先天免疫細胞，誘發腎臟慢性的發炎⁵⁸。長期免疫反應失調和促炎細胞因子所產生全身性炎症，將進一步加速 CKD 的惡化及心血管併發症的產生⁵⁹。

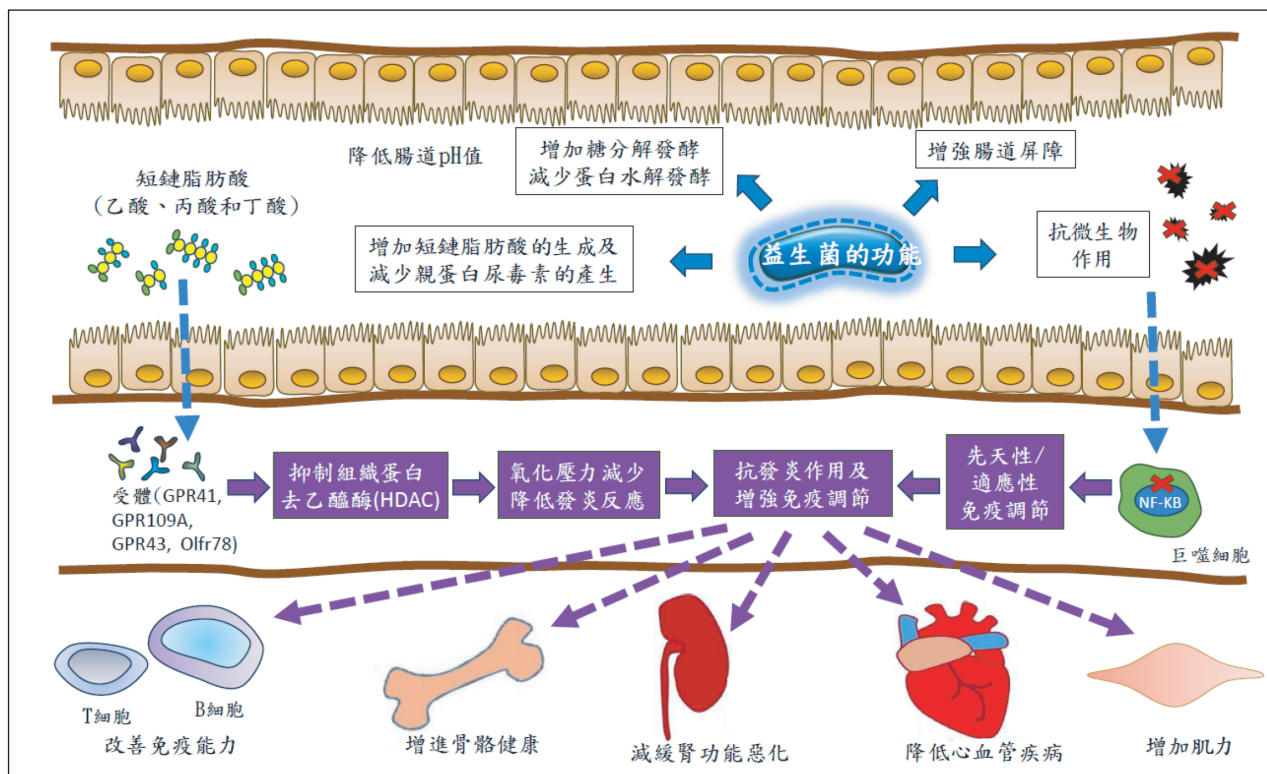
生⁵⁹。

五、益生質（益生菌與益生元）與慢性腎臟病

CKD 破壞正常的腸道微菌叢，造成醣類發酵和蛋白質發酵的菌群不平衡，增強蛋白質的水解發酵，致使親蛋白尿毒素及發炎物質的增加，引發慢性發炎狀態，促使併發症的進展。因此適當的補充益生菌及益生元，改善腸道微菌叢，有助於減緩 CKD 的惡化。益生菌本身是活的微生物，當適當攝取後，能改善或恢復腸道微菌叢的功能，提供宿主健康。

(一) 益生菌改善慢性腎臟病的機轉（見圖二）

1、抗微生物作用：產生抗菌肽 (Antimicrobial peptides; AMPs) 和防禦素來控制病原菌過度生長，益生菌可以刺激促進腸道分



圖二：益生菌改善慢性腎臟病的機轉

益生菌能產生抗菌肽 (AMPs) 和防禦素而減少 NF- κ B，降低巨噬細胞發炎反應，並能促進上皮緊密連接和上皮細胞的存活而增強腸道屏障。此外亦能增加糖分解發酵菌種並減少蛋白水解發酵菌種及降低親蛋白尿毒素產生，降低大腸 pH 值，減少腸道內的發炎反應。另益生菌可增加短鏈脂肪酸，除可提供腸道細胞能量外，改善腸道內的氧化壓力及減緩發炎反應，增強免疫功能。透過益生菌適當的補充，能減緩腎功能的惡化、降低心臟血管疾病，增進骨骼的健康及肌耐力，改善慢性腎臟病患者生活品質。

泌性 IgA 的生成，提供另外一種腸道的保護效果⁶⁰。

2、增強腸道屏障：益生菌可增加粘液完整性、促進上皮緊密連接 (epithelial tight junction, ETJ) 和上皮細胞的存活，以增強腸道屏障⁶¹。

3、增加糖分解發酵並減少蛋白水解發酵：益生菌可降低大腸局部 pH 值、減少腸道內的發炎反應。

4、增加短鏈脂肪酸及降低親蛋白尿毒素產生：透過益生菌的補充，將減少致病菌，並限制親蛋白尿毒素尿毒素的生成。益生菌並且能增加短鏈脂肪酸 (SCFAs) 的生成⁶²。

5、抗發炎作用及免疫調節：益生菌通過模式識別受體 (Pattern recognition receptors, PRRs) 如 Toll-like 受體 (TLRs)，與樹突狀細胞 (DCs) 和巨噬細胞產生相互作用，並將這些信號傳遞給適應性免疫細胞，如調節性 T 細胞 (T Reg) 及 B 細胞。亦可通過抑制 NF- κ B 信號機轉，產生抗發炎作用⁶³。

(二)、益生元改善腎功能的機轉

益生元的來源主要是不易消化的膳食纖維，經腸道菌消化後產生短鏈脂肪酸 (SCFA)，而改善腸道屏障的完整性和功能⁶⁴。它們可以調節抗發炎、抗氧化反應及免疫系統，並在葡萄糖和脂質代謝方面有重要的角色⁶⁵。在實驗中發現，CKD 且有腸道微菌叢失調的老鼠，如給予高抗性澱粉（膳食纖維），可增加下列益生菌：雙歧桿菌屬和擬桿菌門與厚壁菌門的比例增加⁶⁶。

另外，短鏈脂肪酸是含 2-4 個碳的直鏈，包括乙酸 (acetate)、丙酸 (propionate) 和丁酸 (butyrate)。目前已知短鏈脂肪酸的受體，分別是：Gpr41、Gpr43、Gpr109a 和 Olfr78⁶⁷。適當的補充短鏈脂肪酸，可經由這些受體抑制 Histone Decetylase (HDAC)，增加調節性 T 細胞 (T reg) 及 IL10，抑制發炎反應。也可藉由促進腸上皮細胞分泌 IL-18、MUC2 和 AMPs，而維持腸道上皮細胞緊密連接的完整性。並可抑制巨噬細胞分泌 IL-6, IL-1, 和 TNF- α 而降低發炎反

應⁶⁸。因此，短鏈脂肪酸可藉由降低氧化壓力、炎症反應、腎臟內腎素－血管昇壓素－醛固酮系統、及交感神經的活性，而減緩腎小管的傷害，達到改善腎功能的效果⁶⁹。

六、益生質於 CKD 臨床試驗結果

(一) 益生菌 (表一)

在過去的十年裡，益生菌、益生元和益生質已經成為調節腸道微菌叢和恢復腸道健康的方式之一。研究顯示，益生菌、益生元和益生質可改善 CKD 患者的親蛋白尿毒素、炎症、血脂異常、和營養不良。中部某區域教學醫院的團隊研究 50 位血液透析的病患，其中 25 位實驗組給予高劑量 (1000 億 CFU/日) 的益生菌 (分別是 *Lactococcus lactis* subsp. *Lactis* LL358, *Lactobacillus salivarius* LS159, and *Lactobacillus pentosus* LPE588)，在 24 週後發現 IS 呈現有意義的下降 (53.99 ± 38.40 Vs 36.18 ± 13.59 mg/dl, p value=0.018)， p -CS 有下降 (19.54 ± 38.40 Vs 17.18 ± 12.85 mg/dl, p value=0.38)，但卻沒有明顯意義下降；在發炎指數方面 (CRP, IL-6, TNF- α) 也沒有明顯改善⁷⁰。然而，在 Borges 等人的研究發現，46 位血液透析病人有 23 位病人每日給予九百億 CFU/日的益生菌 (*Streptococcus thermophilus*, *Lactobacillus acidophilus*, and *Bifidobacterium longum*)，在經過 12 週後發現，實驗組的 IS 血中濃度反而上升 (31.2 ± 15.9 mg/dl Vs 36.5 ± 15.0 mg/dl, p value=0.02)，相對的， p -CS 有下降的趨勢 (50.4 ± 29.0 mg/dl Vs 46.3 ± 32.7 mg/dl, p value=0.55)，卻無明顯意義的下降；在發炎指數方面 (CRP, IL-6) 呈現沒有意義的改變，比較有趣是，有服用益生菌的病患，其糞便的酸鹼值有偏酸性的趨勢 (pH fecal: 7.2 ± 0.8 Vs 6.5 ± 0.5 , p value=0.01)⁷¹。

上述兩項研究對於益生菌在降低 IS 和 p -CS 方面的效果存在差異，其確切機轉仍有待進一步闡明。影響這些結果差異的可能因素包括：益生菌菌株的選擇、劑量、使用期間與觀察期，以及受試者的飲食組成和抗生素使用等⁷²。此

外，益生菌菌株具有高度專一性，因此選擇適當的菌株至關重要。儘管目前缺乏大規模臨床試驗來確定最適合的菌株劑量及組合，以有效改善腎功能，但近期研究顯示，適當補充益生菌對腎功能具有潛在的正向影響⁷³，且患者的依從性表現良好。然而，其具體作用機制仍未完全釐清。因此，未來研究應進一步聚焦於單一或混合菌株，以評估其對腎功能的潛在益處，並深入探討腸道菌群在慢性腎臟病進展中的生物學角色，以期為臨床應用提供更具體的依據。

(二) 益生元 (表一)

Armani 等人收集 46 名非糖尿病慢性腎病變的患者 (腎絲球濾過率 $<45 \text{ mL/min/1.73 m}^2$)，進行為期 3 個月的雙盲、安慰劑對照、隨機試驗；實驗組服用果寡糖 (fructooligosaccharide; FOS 12 克/天；益生元)，對照組服用安慰劑 (麥芽糊精，12 克/天)；其結果發現血液中的 $p\text{-CS}$ 呈現下降趨勢 (55.4 ± 38.1 Vs 43.1 ± 32.4 0.07 mg/L , $p \text{ value}=0.07$)，血液中的 IS 卻沒有下降 (6.3 ± 4.4 Vs $6.4 \pm 4.2 \text{ mg/L}$, $p \text{ value}=0.91$)。其發炎指數 IL-6 (3.4 ± 2.1 Vs $2.6 \pm 1.4 \text{ pg/mL}$, $p \text{ value}=0.04$) 有意義的下降，另一發炎指數 CRP (1.11 ± 2.76 Vs $0.40 \pm 0.42 \text{ mg/dL}$, $p \text{ value}=0.59$) 沒有明顯意義的下降，並且發現非糖尿病慢性腎病變患者的內皮功能受損較輕者，給予果寡糖後，較能保留內皮功能⁶³。

另 Tayebi-Khosroshahi 等人針對 32 位 CKD 第 3 期或第 4 期的患者，隨機分成實驗組和對照組各 16 人，實驗組給予乳果糖糖漿 (lactulose syrup, 30mM, 3 次/天)，服用八週，可發現實驗組的血液肌酸酐八週後呈現有意義的下降 (3.90 ± 1.43 to 3.60 ± 1.44 , $p=0.003$)，對照組的肌酸酐卻有意義的上升 (3.87 ± 2.08 to 4.11 ± 1.99 , $p=0.03$)。在糞便分析中，可以發現實驗組中 Bifidobacterial 和 Lactobacilli 的數量，相對於對照組呈現有意義的上升 (分別是 $p=0.01$ 和 $p=0.04$)。因此，適當的補充益生元，除可改善

腎功能，還可增加腸道內益生菌的數量⁷⁴。

(三) 益生質 (表一)

Rossi 等人所做 SYNERGY (SYNbiotics Easing Renal failure by Improve Gut microbiology) 益生質 (合併益生菌與益生元) 的實驗，採用交叉設計的隨機、雙盲、安慰劑的對照研究，其中 31 名為 CKD (腎絲球過濾率約 $10\text{-}30 \text{ mL/min per } 1.73 \text{ m}^2$) 尚未透析患者，接受 6 週的益生質治療。此益生質成分：益生元為低聚果糖、高分子量菊粉和低聚半乳糖 (fructo-oligosaccharides, high-molecular weight inulin, and galacto-oligosaccharides)，益生菌為乳酸桿菌、鏈球菌和雙歧桿菌屬的不同菌株 (Lactobacillus, Streptococcus, and Bifidobacteria genera)。在研究期間，未服用抗生素的 21 位實驗者，接受益生質者的血清中 IS 可降低 $5 \mu\text{mol/L}$ (95%CI, -8 to $-1 \mu\text{mol/L}$ $p=0.03$)，和 $p\text{-CS}$ 可降低 $25 \mu\text{mol/L}$ (95% CI, -38 to $-12 \mu\text{mol/L}$ $p=0.001$)。並且可發現糞便微生物群的組成有所改變，增加雙歧桿菌 (Bifidobacterium spp.) 和毛螺菌科 (Lachnospiraceae)，減少瘤胃菌科 (Ruminococcaceae)；但發炎指數 IL-1 β 、IL-6、TNF- α 等，皆沒有明顯改變⁷⁵。

在 Cosola 等人的益生質研究，23 位 CKD 第 3b 期或第 4 期患者及 27 位健康族群，進行單盲隨機前導試驗，分成服用六個月的益生質 NATUREN G[®] 的實驗組 (13 位 CKD, 12 位健康族群)，及對照組 (10 位 CKD, 15 位健康族群)。此益生質含益生菌 (Lactobacillus Casei LC4P1 2.4×10^9 , Bifidobacterium Animalis BLC1 2.4×10^9)，及益生元 (fructooligosaccharides 2.5 g 和 inulin 2.5 g)，2 個月後發現服用益生質的腎臟病患者，其游離型 IS 有明顯下降，但是結合型的 IS 和游離型及結合型的 $p\text{-CS}$ ，均沒有意義的改變。另發現，實驗組的腎臟病患者的小腸通透度、腹痛及便秘均有意義的改善⁷⁶。

(四) 統合分析 (表二)

2019 年 McFarlane 等人收集 16 個 RCT 包

表一：益生菌、益生元、益生質的人體相關研究

研究者 / 年分	研究方法	個案描述：人數 (實驗組 / 對照組)	研究菌種 / 劑量	研究時間	結果
益生菌					
Lim et al. ⁷⁹ /2020	隨機、雙盲、 對照組安慰劑	血液透析患者： 50(25/25)	實驗組： Lactococcus Lactis LL358, Lactobacillus Salivarius LS159, Lactobacillus Pentosus LPE5 88 (1×10^{11} CFU/天)	180 天	1. 實驗組比對照組的血中 IS 呈現有意義下降 (53.99 $\pm$ 36.7 vs. 34.52 $\pm$ 13.86, $p = 0.018$) 1. 實驗組比對照組的血中 p -CS 沒有改變。 (19.54 $\pm$ 38.40 Vs 17.18 $\pm$ 12.85 mg/dl, $p = 0.38$)
Borges et al. ⁸⁰ /2018	隨機、雙盲、 對照組安慰劑	血液透析患者： 46(23/23)	實驗組： Streptococcus thermophilus, Lactobacillus acidophilus, Bifidobacterialongum (9×10^{10} CFU/天)	90 天	1. 實驗組比對照組的血中 IS 呈現有意義下降 (31.2 $\pm$ 15.9 to 36.5 $\pm$ 15.0 mg/dL, $p = 0.02$) 1. 實驗組糞便的酸鹼值有偏酸性的趨勢 (7.2 $\pm$ 0.8 Vs 6.5 $\pm$ 0.5, $p = 0.01$)
益生元					
Arman RG ⁸¹ /2022	隨機、雙盲、 對照組安慰劑	非糖尿病 CKD 的患 者：46(23/23)	實驗組：果寡糖 (Fructooligosaccharide; FOS) (12 克 / 天) 對照組：麥芽糊精 (Maltodextrin) (12 克 / 天)	90 天	1. 實驗組比對照組的血中 p -CS 呈現下降趨勢 (55.4 $\pm$ 38.1 Vs 43.1 $\pm$ 32.4 0.07 mg/L, $p = 0.07$) , 實驗組比對照組的血中 IS 沒有改變 (6.3 $\pm$ 4.4 Vs 6.4 $\pm$ 4.2 mg/L, $p = 0.91$) 2. 實驗組比對照組的血中發炎指數 IL-6 有意義下降 (3.4 $\pm$ 2.1 Vs 2.6 $\pm$ 1.4 pg/mL, $p = 0.04$) 實驗組比對照組的血中發炎指數 CRP 沒有下降 (1.11 $\pm$ 2.76 Vs 0.40 $\pm$ 0.42 mg/dL, $p = 0.59$) 3. 內皮功能受損較輕者的實驗組，給予果寡糖後，較 能保留內皮功能
Tayebi-Khosroshahi H ⁸² /2016	隨機、雙盲、 對照組安慰劑	CKD 第 3-4 期的患 者：32(16/16)	實驗組：乳果糖精漿 (Lactulose syrup) (30mM/3 次 / 天) 對照組：與實驗組糖漿相同顏色、 味道的安慰劑 (30mM/3 次 / 天)	56 天	實驗開始前、實驗結束後之比較 1. 實驗組血中肌酸酐在結束後呈現有意義的下降 (3.90 $\pm$ 1.43 to 3.60 $\pm$ 1.44, $p = 0.003$) 對照組血中肌酸酐在結束後反而增加 (3.87 $\pm$ 2.08 to 4.11 $\pm$ 1.99, $p = 0.03$) 2. 實驗組糞便內 Bifidobacterial 數目呈現有意義增加 (3.61 $\pm$ 0.54 to 4.90 $\pm$ 0.96, $p < 0.001$) 對照組沒有改變 3. 實驗組糞便內 Lactobacilli 數目呈現有意義增加 (2.79 $\pm$ 1.00 to 3.87 $\pm$ 1.13, $p < 0.001$) 對照組沒有改變

表一：益生菌、益生元、益生質的人體相關研究

研究者 / 年分	研究方法	個案描述：人數 (實驗組 / 對照組)	研究菌種 / 劑量	研究時間	結果
益生質					
Rossi M ⁸³ /2016	隨機、雙盲、 對照組安慰 劑	CKD 第 4-5 期未透 析的患者：37(17/20)	實驗組 (益生質)： • 益生菌膠囊： Lactobacillus, Bifidobacteria, Streptococcus genera 等 9 種菌株 (4.5 × 10 ¹⁰ CFU/2 次 / 天) • 益生元粉劑： 高分子量菊糖、低聚果糖、低聚 半乳糖 (7.5 克 / 2 次 / 天) 對照組： • 麥芽糊精 (maltodextrin) 做成相 同重量的粉劑和膠囊	先是 2 週的 收案衛教， 給予第一次 6 週的共生 質，休息 4 週，再給一 次 6 週的共 生質	1. 實驗組比對照組血中的 p-CS 呈現有意義的下降 (-14 μmol/L; 95% CI, -27 to -2 μmol/L, <i>p</i> = 0.03) 實驗組比對照組血中的 IS 沒有下降 (-2 μmol/L; 95% CI, -5 to 1 μmol/L, <i>p</i> = 0.12) 2. 沒用抗生素的實驗組比沒用抗生素的對照組血中的 <i>p</i> -CS 明顯下降 (-25 μmol/L; 95% CI, -38 to -12 μmol/L, <i>p</i> = 0.001) 沒用抗生素的實驗組比沒用抗生素的對照組血中的 IS 呈現有意義下降 (-5 μmol/L; 95% CI, -8 to -1 μmol/L, <i>p</i> = 0.03)。 3. 實驗組糞便內 Bifidobacterium 數目增加， Ruminococcaceae 數目減少。 4. 實驗組增加尿白蛋白 38 mg/24 h (<i>p</i> = 0.03)，對照 組沒有改變。
Cosola C ⁸⁴ /2021	隨機、雙盲、 對照組安慰 劑、前導試 驗	CKD 第 3b 期及健康 族群：25(13/12) CKD 第 4 期及健康 族群 25(10/ 15)	實驗組 (益生質) NATUREN G [®] ： • 益生菌： Lactobacillus Casei LC4P1 2.4 X109, Bifidobacterium Animalis BLC1 2.4 X 10 ⁹) • 益生元： 寡果糖 fructooligosaccharides 2.5 g, 菊糖 inulin 2.5 g, 抗氧化物質 quercetin 0.064 g, resveratrol 0.023 g, proanthocyanidins 0.013 g	60 天	1. 實驗組 CKD 患者的血中游離型 IS 有明顯下降 (S 0.032 [0.029,0.058] vs. <i>P</i> 0.048 [0.035, 0.096])，但是 結合型的 IS 和游離型及結合型的 <i>p</i> -CS，均沒有意 義的改變。 2. 實驗組的腎臟病患者的的小腸通透度、腹痛及便秘均 有意義的改善。

p-CS: p-cresyl sul fate 對硫甲酚；IS: indoxyl sul fate 硫酸吲哚酚；CFU: colony-forming units; CI: confidence interval

表二：益生菌、益生元、益生質的相關統合分析

	2019 Journal of Renal Nutrition ⁸⁵	2022 American Society for Nutrition ⁸⁶	2023 Journal of Renal Nutrition ⁸⁷	2024 Frontiers in Nutrition ⁸⁸
實驗方式	16 個隨機實驗 (1996-2016)	14 個隨機實驗 (2016-2021)	18 個隨機實驗 (2015-2021)	21 個隨機實驗 (2014 - 2023)
實驗族群	645 位 CKD 患者	513 位 CKD 患者	791 位 CKD 患者	869 位 CKD 患者
使用藥物	6 份益生菌實驗，5 份益生元實驗，5 份益生質實驗	3 份益生菌實驗，7 份益生元實驗，4 份益生質實驗	9 份益生菌實驗，5 份益生元實驗，4 份益生質實驗	
結果				
發炎指標	在服用益生菌、益生元、益生質的實驗中，實驗組比控制組，可以降低 1. C 反應蛋白 (CRP) (SMD: -0.38; 95% CI: -0.68 to -0.08; $p = 0.01$)			
	2. 白介素 6(IL-6) (SMD: -0.48; 95% CI: -0.76 to -0.20; $p = 0.00$)			
腎功能及尿毒素的指標	在服用益生菌、益生元、益生質的實驗中 (10 個實驗)，實驗組 (181 人) 比控制組 (175 人)，可以降低 C 反應蛋白 (CRP) (SMD: -0.34; 95% CI: -0.62, -0.07; $p = 0.01$)			
	在服用益生菌、益生元、益生質的實驗中 (12 個實驗)，實驗組 (271 人) 比控制組 (256 人)，可以降低血中尿素氮濃度 (SMD: -0.23; 95% CI: -0.41, -0.04; $p = 0.02$)			
	1. 在服用益生菌、益生元、益生質的實驗中，實驗組比控制組，血中硫酸吡啶酚沒有改變；但能減少對硫酸吡啶酚濃度 (WMD: -2.42 mg/L; 95% CI: -3.81, -1.04 mg/L; $p = 0.001$).			
	2. 只有服用益生元後，血中尿素有少許的減少 (4 個實驗，105 人，MD: -2.23 mmol/L, 95% CI: -3.83 to -0.64, $p = 0.006$, $I^2 = 11$).			

MD, mean difference; CI, confidence interval; SMD, standardized mean difference; WMD, weighted mean difference

含 645 位病人的統合分析，發現使用益生元、益生菌和 / 或益生質後，其 IS 及 *p*-CS 的血中濃度並沒有明顯改善⁷⁷。2022 年 Li Chen 等人所發表的另一篇統合分析 14 個 RCT 包含 513 位病人，發現在接受或未接受透析的慢性腎病患者中，腸道微菌叢的治療方式可能對血中 IS 濃度沒有影響，但它降低了血中 *p*-CS 濃度⁷⁸。Chen 等人在 2023 年所發表的統合分析共有 18 個 RCT 包含 791 位病人，發現益生菌、益生元和益生質的使用可以降低透析患者的 C 反應蛋白 (CRP)、白介素 6 (IL-6) 和 IS，並增加高密度脂蛋白膽固醇⁷⁹。另在 2024 年，Liu 等人整理 1368 篇與益生菌 / 益生質有關的實驗，篩選出其中 21 篇實驗過程完整且結果公正的文章，發現益生菌 / 益生質確實可以降低慢性腎臟病患者的尿素氮和 C 反應蛋白⁸⁰。

七、結論

腸道微生物失調在多種疾病的發病機制中扮演關鍵角色。本綜述探討了腸道微菌叢與親蛋白尿毒素在慢性腎臟病 (CKD) 的病理生理及疾病進展中的相互影響。腸道菌群失衡會加劇 CKD 惡化，其機轉涉及糖分解發酵與蛋白質水解發酵微生物群之間的不平衡。當腸道內蛋白質水解發酵菌群增多時，親蛋白尿毒素 (如硫酸吡啶酚) 濃度升高，而具腎臟保護作用的短鏈脂肪酸 (如：丁酸鹽) 減少，導致長期慢性發炎狀態，進而促進 CKD 及其併發症的惡化。

現有研究顯示，適當補充益生質可有效降低 IIIb-IV 期 CKD 患者的血清游離硫酸吡啶酚，並改善腹痛和便秘等腸胃道症狀。此外，益生質亦能降低 CKD 患者的小腸通透性，顯示其對腸道屏障功能的潛在保護作用。整體而言，這些結果表明，益生質可能在維護晚期 CKD 患者的腸道健康方面發揮特異性作用，並具潛力作為輔助治療策略。

然而，目前仍缺乏大規模臨床試驗來提供確切的證據。此外，為進一步確認益生質作為 CKD 治療工具的有效性與安全性，未來研究應著重於以下幾點：延長研究觀察期間、比較糖尿病與非糖尿病患者 CKD 相關腸道菌群變化

上的差異，以及探討受試者的飲食、藥物使用 (特別是抗生素) 對益生質療效的影響。透過更嚴謹的臨床研究，我們將能更全面地評估益生質在 CKD 管理中的臨床應用價值。

參考文獻

1. Jha V, Garcia-Garcia G, Iseki K, et al. Chronic kidney disease: global dimension and perspectives. *Lancet* 2013;382(9888):260-72.
2. Glorieux G, Vanholder R, Van Biesen W, et al. Free p-cresyl sulfate shows the highest association with cardiovascular outcome in chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant* 2021;36(6):998-1005.
3. Vanholder R, De Smet R, Glorieux G, et al. Review on uremic toxins: classification, concentration, and interindividual variability. *Kidney Int* 2003;63(5):1934-43.
4. Bowry SK, Kotanko P, Himmele R, Tao X, Anger M. The membrane perspective of uraemic toxins: which ones should, or can, be removed? *Clin Kidney J* 2021;14(Suppl 4):i17-31.
5. Evenepoel P, Poesen R, Meijers B. The gut-kidney axis. *Pediatr Nephrol* 2017;32(11):2005-14.
6. Qin J, Li R, Raes J, et al. A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing. *Nature* 2010;464(7285):59-65.
7. Kim SK, Guevarra RB, Kim YT, et al. Role of Probiotics in Human Gut Microbiome-Associated Diseases. *J Microbiol Biotechnol* 2019;29(9):1335-40.
8. Pickard JM, Zeng MY, Caruso R, Nunez G. Gut microbiota: Role in pathogen colonization, immune responses, and inflammatory disease. *Immunol Rev* 2017;279(1):70-89.
9. Vaziri ND, Wong J, Pahl M, et al. Chronic kidney disease alters intestinal microbial flora. *Kidney Int* 2013;83(2):308-15.
10. Wong J, Piceno YM, DeSantis TZ, Pahl M, Andersen GL, Vaziri ND. Expansion of urease- and uricase-containing, indole- and p-cresol-forming and contraction of short-chain fatty acid-producing intestinal microbiota in ESRD. *Am J Nephrol* 2014;39(3):230-7.
11. Vaziri ND, Yuan J, Norris K. Role of urea in intestinal barrier dysfunction and disruption of epithelial tight junction in chronic kidney disease. *Am J Nephrol* 2013;37(1):1-6.
12. Bhargava S, Merckelbach E, Noels H, Vohra A, Jankowski J. Homeostasis in the Gut Microbiota in Chronic Kidney Disease. *Toxins (Basel)* 2022;14(10):648.
13. Lau WL, Vaziri ND. The Leaky Gut and Altered Microbiome in Chronic Kidney Disease. *J Ren Nutr* 2017;27(6):458-61.
14. Rukavina Mikusic NL, Kouyoumdzian NM, Choi MR. Gut microbiota and chronic kidney disease: evidences and mechanisms that mediate a new communication in the gastrointestinal-renal axis. *Pflugers Arch* 2020;472(3):303-20.
15. Evenepoel P, Stenvinkel P, Shanahan C, Pacifici R. Inflammation and gut dysbiosis as drivers of CKD-MBD. *Nat Rev Nephrol* 2023;19(10):646-57.
16. Hand TW, Vujkovic-Cvijin I, Ridaura VK, Belkaid Y. Link-

- ing the Microbiota, Chronic Disease, and the Immune System. *Trends Endocrinol Metab* 2016;27(12):831-43.
17. Kuzmich NN, Sivak KV, Chubarev VN, Porozov YB, Savateeva-Lyubimova TN, Peri F. TLR4 Signaling Pathway Modulators as Potential Therapeutics in Inflammation and Sepsis. *Vaccines (Basel)* 4 2017;5(4):34.
 18. Salguero MV, Al-Obaide MAI, Singh R, Siepmann T, Vasylyeva TL. Dysbiosis of Gram-negative gut microbiota and the associated serum lipopolysaccharide exacerbates inflammation in type 2 diabetic patients with chronic kidney disease. *Exp Ther Med* 2019;18(5):3461-9.
 19. Schiffrin EL. How Structure, Mechanics, and Function of the Vasculature Contribute to Blood Pressure Elevation in Hypertension. *Can J Cardiol* 2020;36(5):648-58.
 20. Relman DA. Microbiota: A high-pressure situation for bacteria. *Nature* 2017;551(7682):571-2.
 21. Wilck N, Matus MG, Kearney SM, et al. Salt-responsive gut commensal modulates T(H)17 axis and disease. *Nature* 2017;551(7682):585-9.
 22. Thursby E, Juge N. Introduction to the human gut microbiota. *Biochem J* 2017;474(11):1823-36.
 23. Velasquez MT, Centron P, Barrows I, Dwivedi R, Raj DS. Gut Microbiota and Cardiovascular Uremic Toxicities. *Toxins (Basel)* 2018;10(7):287.
 24. Ding C, Han F, Xiang H, et al. Probiotics ameliorate renal ischemia-reperfusion injury by modulating the phenotype of macrophages through the IL-10/GSK-3 β /PTEN signaling pathway. *Pflugers Arch* 2019;471(4):573-81.
 25. Stockler-Pinto MB, Saldanha JF, Yi D, Mafra D, Fouque D, Soulaige CO. The uremic toxin indoxyl sulfate exacerbates reactive oxygen species production and inflammation in 3T3-L1 adipose cells. *Free Radic Res* 2016;50(3):337-44.
 26. Larigot L, Juricek L, Dairou J, Coumoul X. AhR signaling pathways and regulatory functions. *Biochim Open* 2018;7:1-9.
 27. Deltombe O, Van Biesen W, Glorieux G, Massy Z, Dhondt A, Elout S. Exploring Protein Binding of Uremic Toxins in Patients with Different Stages of Chronic Kidney Disease and during Hemodialysis. *Toxins (Basel)* 2015;7(10):3933-46.
 28. Schepers E, Meert N, Glorieux G, Goeman J, Van der Eycken J, Vanholder R. P-cresylsulphate, the main in vivo metabolite of p-cresol, activates leucocyte free radical production. *Nephrol Dial Transplant* 2007;22(2):592-6.
 29. Sun CY, Hsu HH, Wu MS. p-Cresol sulfate and indoxyl sulfate induce similar cellular inflammatory gene expressions in cultured proximal renal tubular cells. *Nephrol Dial Transplant* 2013;28(1):70-8.
 30. Gross P, Massy ZA, Henaut L, et al. Para-cresyl sulfate acutely impairs vascular reactivity and induces vascular remodeling. *J Cell Physiol* 2015;230(12):2927-35.
 31. Lin CJ, Wu V, Wu PC, Wu CJ. Meta-Analysis of the Associations of p-Cresyl Sulfate (PCS) and Indoxyl Sulfate (IS) with Cardiovascular Events and All-Cause Mortality in Patients with Chronic Renal Failure. *PLoS One* 2015;10(7):e0132589.
 32. Chen YY, Chen DQ, Chen L, et al. Microbiome-metabolome reveals the contribution of gut-kidney axis on kidney disease. *J Transl Med* 2019;17(1):5.
 33. Hsu CN, Lu PC, Lo MH, et al. Gut Microbiota-Dependent Trimethylamine N-Oxide Pathway Associated with Cardiovascular Risk in Children with Early-Stage Chronic Kidney Disease. *Int J Mol Sci* 2018;19(12):3699.
 34. Boini KM, Hussain T, Li PL, Koka S. Trimethylamine-N-Oxide Instigates NLRP3 Inflammasome Activation and Endothelial Dysfunction. *Cell Physiol Biochem* 2017;44(1):152-62.
 35. Tang WH, Wang Z, Kennedy DJ, et al. Gut microbiota-dependent trimethylamine N-oxide (TMAO) pathway contributes to both development of renal insufficiency and mortality risk in chronic kidney disease. *Circ Res* 2015;116(3):448-55.
 36. Chuppa S, Liang M, Liu P, et al. MicroRNA-21 regulates peroxisome proliferator-activated receptor α , a molecular mechanism of cardiac pathology in Cardiorenal Syndrome Type 4. *Kidney Int* 2018;93(2):375-89.
 37. Gao H, Liu S. Role of uremic toxin indoxyl sulfate in the progression of cardiovascular disease. *Life Sci* 2017;185:23-29.
 38. Holmar J, de la Puente-Secades S, Floege J, Noels H, Jankowski J, Orth-Alampour S. Uremic Toxins Affecting Cardiovascular Calcification: A Systematic Review. *Cells* 2020;9(11):2428.
 39. Kim HY, Yoo TH, Cho JY, Kim HC, Lee WW. Indoxyl sulfate-induced TNF- α is regulated by crosstalk between the aryl hydrocarbon receptor, NF- κ B, and SOCS2 in human macrophages. *FASEB J* 2019;33(10):10844-58.
 40. Huang Y, Zhou J, Wang S, et al. Indoxyl sulfate induces intestinal barrier injury through IRF1-DRP1 axis-mediated mitophagy impairment. *Theranostics* 2020;10(16):7384-400.
 41. Huang Y, Xin W, Xiong J, Yao M, Zhang B, Zhao J. The Intestinal Microbiota and Metabolites in the Gut-Kidney-Heart Axis of Chronic Kidney Disease. *Front Pharmacol* 2022;13:837500.
 42. Rysz J, Franczyk B, Lawinski J, Olszewski R, Cialkowska-Rysz A, Gluba-Brzozka A. The Impact of CKD on Uremic Toxins and Gut Microbiota. *Toxins (Basel)* 2021;13(4):252.
 43. Motojima M, Hosokawa A, Yamato H, Muraki T, Yoshioka T. Uremic toxins of organic anions up-regulate PAI-1 expression by induction of NF- κ B and free radical in proximal tubular cells. *Kidney Int* 2003;63(5):1671-80.
 44. Shimizu H, Bolati D, Adijiang A, et al. NF- κ B plays an important role in indoxyl sulfate-induced cellular senescence, fibrotic gene expression, and inhibition of proliferation in proximal tubular cells. *Am J Physiol Cell Physiol* 2011;301(5):C1201-12.
 45. Sun CY, Chang SC, Wu MS. Uremic toxins induce kidney fibrosis by activating intrarenal renin-angiotensin-aldosterone system associated epithelial-to-mesenchymal transition. *PLoS One* 2012;7(3):e34026.
 46. Edmonston D, Fuchs MAA, Burke EJ, Isakova T, Wolf M, Chronic Renal Insufficiency Cohort Study I. Klotho and Clinical Outcomes in CKD: Findings From the Chronic Renal Insufficiency Cohort (CRIC) Study. *Am J Kidney Dis* 2024;84(3):349-60.
 47. Haruna Y, Kashiwara N, Satoh M, et al. Amelioration of progressive renal injury by genetic manipulation of Klotho gene.

- Proc Natl Acad Sci U S A 2007;104(7):2331-6.
48. Zhao Y, Banerjee S, Dey N, et al. Klotho depletion contributes to increased inflammation in kidney of the db/db mouse model of diabetes via RelA (serine)536 phosphorylation. *Diabetes* 2011;60(7):1907-16.
 49. Shimizu H, Bolati D, Adijiang A, et al. Indoxyl sulfate down-regulates renal expression of Klotho through production of ROS and activation of nuclear factor-kB. *Am J Nephrol* 2011;33(4):319-24.
 50. Liu WC, Shyu JF, Lim PS, et al. Concentration and Duration of Indoxyl Sulfate Exposure Affects Osteoclastogenesis by Regulating NFATc1 via Aryl Hydrocarbon Receptor. *Int J Mol Sci* 2020;21(10):3486.
 51. Liu WC, Shyu JF, Lin YF, et al. Resveratrol Rescue Indoxyl Sulfate-Induced Deterioration of Osteoblastogenesis via the Aryl Hydrocarbon Receptor /MAPK Pathway. *Int J Mol Sci* 2020;21(20):7483.
 52. Souza VA, Oliveira D, Barbosa SR, et al. Sarcopenia in patients with chronic kidney disease not yet on dialysis: Analysis of the prevalence and associated factors. *PLoS One* 2017;12(4):e0176230.
 53. Cheng TC, Huang SH, Kao CL, Hsu PC. Muscle Wasting in Chronic Kidney Disease: Mechanism and Clinical Implications-A Narrative Review. *Int J Mol Sci* 2022;23(11):6047.
 54. Sato E, Mori T, Mishima E, et al. Metabolic alterations by indoxyl sulfate in skeletal muscle induce uremic sarcopenia in chronic kidney disease. *Sci Rep* 2016;6:36618.
 55. Tecklenborg J, Clayton D, Siebert S, Coley SM. The role of the immune system in kidney disease. *Clin Exp Immunol* 2018;192(2):142-50.
 56. Poveda J, Sanchez-Nino MD, Glorieux G, et al. p-cresyl sulphate has pro-inflammatory and cytotoxic actions on human proximal tubular epithelial cells. *Nephrol Dial Transplant* 2014;29(1):56-64.
 57. Bode JG, Ehrling C, Haussinger D. The macrophage response towards LPS and its control through the p38(MAPK)-STAT3 axis. *Cell Signal* 2012;24(6):1185-94.
 58. Koppe L, Mafra D, Fouque D. Probiotics and chronic kidney disease. *Kidney Int* 2015;88(5):958-66.
 59. Darisipudi MN, Knauf F. An update on the role of the inflammasomes in the pathogenesis of kidney diseases. *Pediatr Nephrol* 2016;31(4):535-44.
 60. Tan J, Dong L, Jiang Z, et al. Probiotics ameliorate IgA nephropathy by improving gut dysbiosis and blunting NLRP3 signaling. *J Transl Med* 2022;20(1):382.
 61. Sivri D, Şeref B, Şare Bulut M, Gezmen Karadağ M. Evaluation of the Effect of Probiotic Supplementation on Intestinal Barrier Integrity and Epithelial Damage in Colitis Disease: A Systematic Review. *Nutr Rev* 2024.
 62. Thananimit S, Pahumunto N, Teanpaisan R. Characterization of Short Chain Fatty Acids Produced by Selected Potential Probiotic Lactobacillus Strains. *Biomolecules* 2022;12(12):1829.
 63. Armani RG, Carvalho AB, Ramos CI, et al. Effect of fructooligosaccharide on endothelial function in CKD patients: a randomized controlled trial. *Nephrol Dial Transplant* 2021;37(1):85-91.
 64. Kieffer DA, Piccolo BD, Vaziri ND, et al. Resistant starch alters gut microbiome and metabolomic profiles concurrent with amelioration of chronic kidney disease in rats. *Am J Physiol Renal Physiol* 2016;310(9):F857-71.
 65. Ramezani A, Raj DS. The gut microbiome, kidney disease, and targeted interventions. *J Am Soc Nephrol* 2014;25(4):657-70.
 66. Mafra D, Borges N, Alvarenga L, et al. Dietary Components That May Influence the Disturbed Gut Microbiota in Chronic Kidney Disease. *Nutrients* 2019;11(3):496.
 67. Pluznick JL. Gut microbiota in renal physiology: focus on short-chain fatty acids and their receptors. *Kidney Int* 2016;90(6):1191-8.
 68. Magliocca G, Mone P, Di Iorio BR, Heidland A, Marzocco S. Short-Chain Fatty Acids in Chronic Kidney Disease: Focus on Inflammation and Oxidative Stress Regulation. *Int J Mol Sci* 2022;23(10):5354.
 69. Lu Y, Zhang Y, Zhao X, et al. Microbiota-derived short-chain fatty acids: Implications for cardiovascular and metabolic disease. *Front Cardiovasc Med* 2022;9:900381.
 70. Lim PS, Wang HF, Lee MC, et al. The Efficacy of Lactobacillus-Containing Probiotic Supplementation in Hemodialysis Patients: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *J Ren Nutr* 2021;31(2):189-98.
 71. Borges NA, Carmo FL, Stockler-Pinto MB, et al. Probiotic Supplementation in Chronic Kidney Disease: A Double-blind, Randomized, Placebo-controlled Trial. *J Ren Nutr* 2018;28(1):28-36.
 72. Mitrović M, Stanković-Popović V, Tolinački M, et al. The Impact of Synbiotic Treatment on the Levels of Gut-Derived Uremic Toxins, Inflammation, and Gut Microbiome of Chronic Kidney Disease Patients-A Randomized Trial. *J Ren Nutr* 2023;33(2):278-88.
 73. Xie R, Yuen SK, Tsang Z, Tai WCS, Yap DYH. The relationship between probiotics and prebiotics, kidney dysfunction and mortality - Results from a longitudinal cohort study and Mendelian randomization. *Clin Nutr ESPEN* 2025;65:272-81.
 74. 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 Renal Inj Prev* 2016;5(3):162-7.
 75. Rossi M, Johnson DW, Morrison M, et al. Synbiotics Easing Renal Failure by Improving Gut Microbiology (SYNERGY): A Randomized Trial. *Clin J Am Soc Nephrol* 2016;11(2):223-31.
 76. Cosola C, Rocchetti MT, di Bari I, et al. An Innovative Synbiotic Formulation Decreases Free Serum Indoxyl Sulfate, Small Intestine Permeability and Ameliorates Gastrointestinal Symptoms in a Randomized Pilot Trial in Stage IIIb-IV CKD Patients. *Toxins (Basel)* 2021;13(5):334.
 77. McFarlane C, Ramos CI, Johnson DW, Campbell KL. Prebiotic, Probiotic, and Synbiotic Supplementation in Chronic Kidney Disease: A Systematic Review and Meta-analysis. *J Ren Nutr* 2019;29(3):209-20.
 78. Chen L, Shi J, Ma X, Shi D, Qu H. Effects of Microbiota-Driven Therapy on Circulating Indoxyl Sulfate and P-Cresyl

- Sulfate in Patients with Chronic Kidney Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Adv Nutr* 2022;13(4):1267-78.
79. Chen C, Wang J, Li J, Zhang W, Ou S. Probiotics, Prebiotics, and Synbiotics for Patients on Dialysis: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *J Ren Nutr* 2023;33(1):126-39.
80. Liu C, Yang L, Wei W, Fu P. Efficacy of probiotics/synbiotics supplementation in patients with chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Front Nutr* 2024;11:1434613.

Exploring the Potential of Synbiotics in Chronic Kidney Disease: Current Evidence and Future Directions

Wen-Chih, Liu^{1,2}, Te-Chao Fang^{3,4}

*¹Section of Nephrology, Department of Medicine,
Antai Medical Care Corporation Antai Tian-Sheng Memorial Hospital*

²Department of Nursing, Meiho University, Pingtung, Taiwan

*³Division of Nephrology, Department of Internal Medicine,
Taipei Medical University Hospital, Taipei, Taiwan.*

*⁴Division of Nephrology, Department of Internal Medicine, School of Medicine,
College of Medicine, Taipei Medical University, Taipei, Taiwan.*

Chronic Kidney Disease (CKD) is a progressive disease with a high incidence of complications and mortality. Cardiovascular disease (CVD) is one of the primary causes of morbidity and mortality in CKD patients. CKD disrupts the gut microbiota, leading to imbalances in its composition and quantity, and altering intestinal metabolic functions. Excessive gut-derived uremic toxins damage the intestinal tight junctions, triggering systemic inflammatory responses that contribute to CVD. Conversely, abnormal gut microbiota, through increased oxidative stress and inflammation, further impairs kidney function, creating a vicious cycle in the gut-kidney axis. Therefore, providing appropriate probiotics and prebiotics can improve gut microbiota health, enhancing kidney protection and preventing CKD progression. This review aims to explore the interplay between gut microbiota dysbiosis and CKD, and the role of probiotics and prebiotics in slowing kidney deterioration, offering a new adjunctive therapeutic strategy for CKD.