

# 慢性腎臟病與腸道菌群—兼論「經胃鏡小腸內順勢益生菌灌注移植」的臨床實務經驗探討與分享

譚健民<sup>1</sup> 鄭美美<sup>2</sup> 鄭中一<sup>3</sup> 李兆麟<sup>4</sup> 陳臺森<sup>5</sup>

<sup>1</sup>宏恩醫療財團法人宏恩綜合醫院 胃腸肝膽科 <sup>5</sup>麻醉科

<sup>2</sup>西園醫療社團法人西園醫院 腎臟科 <sup>3</sup>仁寶集團 陽光活力診所<sup>4</sup> 優美診所<sup>5</sup>

## 前言

人體菌株總數超過 $10^{15}$ ，由高達1,000不同屬種細菌所構成，消化道中生存最多種類及數量的菌株，即所謂的「腸道菌群」。腸道菌群不僅參與人體重要營養物質代謝以及維他命的生成，其在維持腸道環境生態平衡(ecological balance)以及誘導免疫系統成熟與免疫耐受的作用中扮演著極為重要的角色；此外，腸道菌群的代謝產物還可以影響腦心血管及腎臟等功能。近20年以來，由眾多研究報告中指出，慢性腎臟病(chronic kidney disease, CKD)與腸道菌群間存在密切的相互影響及作用。

基本上，CKD病人中的腸道菌群各菌株的數量及比例架構與一般健康人有著某些程度差異，腸道菌群本身的紊亂對CKD病情的進展亦有直接重要的影響，畢竟腸道菌群所產生的代謝產物亦是眾多尿毒素的重要成份之一。在臨床上，有越來越多的研究開始關注腸-腎軸(gut-kidney axis)在CKD進展中的作用及其致病機制，希望能夠通過調節腸道菌群，來延緩腎臟病的進展及預防併發症的衍生。

本文就CKD的衍生在腸道菌群及其代謝產物與腎臟病間交互作用的結果，提出腎臟病致病機制的腦-腸-腎軸的假設，並闡述腦-腸-腎軸在維持正常體內生態平衡中的互動關係，希望在CKD衍生的腸-腎軸失調中，可能找出某些治療上的靶點，並瞭解益生菌的給與所扮演著的重要角色<sup>1,2</sup>。

## 人類腸道菌群及其生理功能

在健康人腸道微生態平穩系統內，腸道菌群與體內環境處於相互作用與相互利用的動態平衡，宿主本身的膳食結構與健康狀況，也不斷影響腸道菌群固有結構及功能。在正常細菌生理狀態下，腸道菌群結構與數量均維持在一定的恆定狀態，而人體內60%的腸道菌株在5年內均會持續維持在正常穩定狀態之下。健康成年人的腸道菌株大致上可以分類為主要的四大類別即厚壁菌門(*Firmicutes*)佔64%、擬桿菌門(*Bacteroides*)佔23%、放線菌門(*Actinobacteria*)與變形菌門(*Proteobacteria*)，而厚壁菌門中則以梭狀芽胞桿菌佔大多數。

腸道內未能被消化的食物如纖維素、抗性澱粉以及黏蛋白是腸道菌群獲取能量的主要來源底物。碳水化合物首先經擬桿菌產生的多醣降解酶轉化為單醣或寡糖，再進一步被各類菌群作為能源的來源。腸道菌群不僅提供低氧環境與熱量營養的來源，腸道菌群本身更有著某些重要的生理作用，其中包括有通過維持腸道上皮細胞間緊密連接(tight junction)結構來競爭與抑制病原菌的生存，分泌抗菌肽(antibacterial peptides)來鞏固與維護固有腸道上皮功能的完整性，並由此促進腸道免疫系統成熟與降低對外源食物的過敏反應，並誘導調節性免疫細胞的成長。腸道菌群亦直接參與人體各種代謝及合成過程如多醣降解、非水解碳水化合物吸收、多種維他命合成以及某些特異性胺酸如賴胺酸(lysine)與酥胺酸(threonine)的合成。

腸道菌群酵解纖維素可以產生短鏈脂肪酸(short chain fatty acids, SCFAs)，此SCFAs包含有醋酸鹽(acetate)、丙酸鹽(propionate)以及丁酸鹽(butyrate)等，這類分子可被腸道上皮細胞吸收，並用以作為能量的來源。SCFAs本身具有多方面的功能如減輕細胞氧化壓力(oxidative stress)、減少細菌凋亡以及促進自噬作用，以減輕腎損傷後腎功能下降程度，由此來維護腎功能的完整性。改善胰島素阻抗來調節醣類代謝，抑制肥胖發生，同時由抑制炎症因子的分泌，來改善宿主體內的慢性炎症狀態<sup>3</sup>。

### CKD 的腸道菌群蛻變

基本上，正常腸道具有完整的上皮屏障以及對外界環境隔離的完善固有功能，如此才能防止病原菌、外源性抗原與毒素等侵入腹腔，甚至進入循環系統中，而使宿主內環境能保持一定的穩定性。理論上，腸上皮緊密連接(epithelial tight junction)是構成腸黏膜屏障的主要結構，其結構主要由跨膜蛋白(transmembrane protein)與細胞質蛋白來組成，其中包括有封閉蛋白(occludin)、水閘蛋白(claudin)與閉合小帶蛋白(zonula occludens, ZO)。事實上，在長期血液透析病人的大腸切片組織中，亦發現這些跨膜蛋白濃度均有明顯下降的現象。

事實上，由近年來的臨床研究文獻中，已發現在末期腎臟病(end stage renal disease, ESRD)病人與動物實驗中，腸道菌群組成與功能已發生顯著的改變。在CKD進展中腸上皮緊密連接常會遭受到破壞，其致病機制可能與尿

毒素異常囤積有關，其中包括有尿素及其代謝產物如氨、氫氧化銨等的濃度升高，並因而抑制occludin、claudin-1及ZO-1蛋白表達，從而引起腸上皮緊密連接結構破壞。SCFAs在大腸受體GPR43與GPR109被發現可以抑制炎症因子，但CKD病人普遍被要求要限制某些飲食，也使得SCFAs供應的能量不足，故SCFAs的缺乏亦可能是造成腸上皮固有屏障完整性損壞常被忽視的一個重要因子。一旦腸上皮緊密連接受損後，腸上皮本身通透性增加，尿毒素與其他腸道菌群代謝物會經由損傷的腸道屏障裂縫處，滲透入血液循環系統中，甚至因而伴隨細菌位移(bacterial translocation)的發生，從而引起全身炎症反應以及內毒素血症(endotoxemia)等病理生理學的變化。如此形成惡性循環，導致CKD病人腸道屏障逐漸被破壞。再者，CKD常伴隨低蛋白血症以及體液瀦留過多，以致於衍生心衰竭併發症，更易導致腸管壁發生水腫病變，腸道屏障功能缺損也於焉衍生。對於長期持續接受血液透析的ESRD病人而言，超過濾(ultrafiltration)太多會導致低血壓，甚至引起腸壁缺血；反之，超過濾太少則會導致腸管壁發生水腫病變，又再加重腸上皮緊密連接的破壞。

### 腸道菌群代謝物與內毒素血症

腸道本身也是尿毒素產生及排泄的主要器官。色胺酸(tryptophan)經由腸道壞菌行腐敗作用(proteolysis)，在色氨酸酶作用下轉化為吲哚(indole)，吲哚經人體腸道絨毛細胞吸收，而進入肝門循環中，進入肝臟經過氧化與硫酸鹽

作用形成吲哚酚硫酸鹽(indoxyl sulfate, IS)，酪氨酸經腸道菌群作用轉化為4-羥基苯乙酸對羥基苯乙酸(4-Hydroxyphenylacetic acid)，後者在脫羧酶的作用下轉化為甲酚類(cresol)，這些酶絕大多數是由困難梭狀桿菌所產生的。肝臟將其一步硫酸化，代謝成為IS，IS是一種親蛋白質尿毒素，由於慢性腎臟病排泄IS的能力下降，而導致IS在血液中濃度的堆積，不僅對血管細胞有毒性，同時亦會加速腎功能惡化，並導致惡性循環的發生。由IS或甲酚硫酸鹽(p-cresyl sulfate, PCS)引起的CKD進展及心血管事件發生的病理生理機制並非單一因素，其中與腎小管間質纖維化、活性氧過多產生、炎症因子釋放引起的系統性炎症反應等機制相關<sup>5</sup>。

此外，苯丙胺酸(phenylalanine)為人體必需胺基酸，主要由苯丙胺酸羥化酶(phenylalanine hydroxylase, PAH)進行代謝作用而產生酪胺酸(tyrosine)，以及某些代謝物如苯酚類(phenol)、甲酚類與胺類(amine)，這些代謝物通常由腎臟排泄出來，但一旦腎功能衰退時，這些代謝物會在體內蓄積，並成為尿毒素的主要來源<sup>6</sup>。

這些分子都經過硫酸化或糖基化，其產物大部分與白蛋白結合，成為難以被血液透析清除的中分子毒素，這些代謝物不僅促發CKD進展，還與心血管併發症及骨代謝疾病有著密切關係，其中尤以IS與PCS是研究最多並具有代表性的腸道菌群相關毒素，由此可知在這兩種毒素形成的過程中，腸道菌群都扮演著不可或

缺的角色。在促炎性(proinflammatory)尿毒素如IS、PCS、三甲胺-N-氧化物(trimethylamine-N-oxide)中，IS與PCS主要經由腎臟排泄出來，其與估算腎絲球過濾率(estimated glomerular filtration rate, eGFR)呈正向關係，在CKD各期病人中均有IS與PCS濃度升高的異常現象，而與CKD死亡率及心血管併發症有明確相關，這兩種分子在透析病人血液濃度也有明顯升高的現象。

此外，氧化三甲胺(trimethylamine oxide, TMAO)是一種由含三甲胺(trimethylamine, TMA)結構的前體(如肉鹼、磷脂酰膽鹼)經腸道細菌酵解而成的尿毒素，但是與IS、PCS不同的是這類毒素相對分子質量較小，且不與蛋白緊密結合，易在透析時被清除，但目前發現TMAO與動脈粥樣硬化及心衰竭有顯著相關性，不論是在CKD病人或心衰竭病人中均發現存有高TMAO濃度，不僅影響著CKD病人進展，更與CKD死亡風險有關。較高濃度TMAO的病人往往預後較差，5年死亡率也較高，其致病機制可能與腎小管間質纖維化形成有關<sup>7-9</sup>。

### CKD 與腸道菌群失調的相互影響

CKD病人本身會使得其原有腸道菌群生態平衡逐漸受到影響，不僅使得腸道中益生菌較病原菌的比例與絕對數目減少，相對的更使得其他潛在的伺機性病原菌(opportunistic pathogens)被激活而繁榮蓬勃茂盛起來。根據胃腸道細菌生理學研究得知，在ESRD病人與健康個體糞便樣品以



高通量測序 (high-throughput sequencing) 技術來測量菌群的16s rRNA，發現在ESRD病人中的短狀桿菌(*Brachy bacterium*)、大腸桿菌科(*Enterobacteriaceae*)、鹽單胞菌科(*Halomonadaceae*)、莫拉氏菌科(*Moraxellaceae*)、李斯特菌屬(*Listeria*)、多囊菌科(*Polyangiaceae*)、假單胞菌屬(*Pseudomonas*)以及硫桿菌屬(*Thiobacillus*)的比例顯著增加，而乳酸桿菌科(*Lactobacillus*)及普雷沃氏菌屬(*Prevotella*)的比例則顯著下降。在接受血液透析的ESRD病人腸道中比健康人含有較多的厭氧菌數量，尤其是大腸桿菌與腸球菌數量增加約100倍以上<sup>10</sup>。

根據臨床研究探討，CKD病人中的腸道菌群較正常人有較大變異，其腸道菌群失調的主要原因包括有CKD病人通常有體液滯留以及尿素異常囤積現象，伴隨腸道菌群的尿素酶(urease)水解尿素，而產生過量的氨即氮血症(azotemia)，更容易衍生尿毒性小腸結腸炎。由於腎功能的下降，CKD病人的腸道上皮主動分泌大量尿酸與草酸至腸腔內，取代原有腸道菌群的能量來源，會進一步促進某些以尿酸與草酸為代謝底物(substrate)的菌屬異常大量繁殖，而導致菌群結構的變化。由於限制鉀離子攝取，使得病人攝取新鮮蔬果受到限制，纖維素攝取亦隨之減少，腸道內纖維素與蛋白質比例因而失調，導致可水解蛋白的梭狀桿菌及擬桿菌比例增加，進而產生氨、胺、硫醇(thiol)、苯酚類(phenols)、吡啶等毒性代謝產物進入血液循環。CKD病人感染風險增加，會

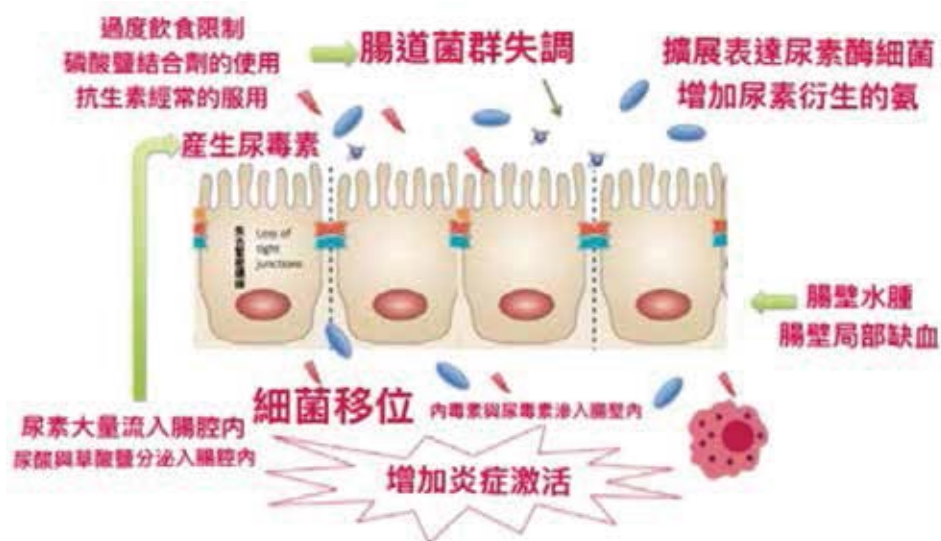
導致抗生素使用頻率增多，同時長期服用磷結合劑及鐵劑都會對腸道菌群結構產生不等程度的影響。CKD病人腸道菌群失調可以進一步引起黏膜屏障功能受損，SCFAs合成減少，毒素分子濃度增加，導致免疫失調甚至慢性炎症，從而加速CKD的進展<sup>11</sup>。

### 腸-腎軸觀念

腸-腎軸可分為代謝依賴與免疫介導兩大途徑，這兩大途徑的干擾在維持腸-腎軸平衡中有著重要的影響。代謝依賴途徑主要由腸道菌群所產生的代謝產物來介導，這些代謝產物具有調節宿主生理功能的作用。在免疫介導途徑中，免疫系統組成部分如淋巴細胞、單核細胞與細胞因子在腸道與腎臟間的訊息交流中存有重要的交互作用關係。腸道菌群代謝產物中的對甲苯基硫酸鹽PCS與IS在血循環中與白蛋白結合，而在被腎小管分泌物清除之前，立即從白蛋白中迅速被釋放出來。PCS與IS的血清濃度亦伴隨著CKD的進展而增加，其增加原因歸究於腎臟本身清除率降低以及腸道菌群失調所致<sup>12-14</sup>。

由腸道菌群所導致的尿毒素，可以衍生腸道炎症病變，而使得尿毒症病人與實驗動物本身腸通透性的增加，誠如罹患尿毒症的大鼠腸壁細菌滲透性增加，而在臨床上可見罹患慢性小腸結腸炎的血透析治療ESRD病人中，存有內毒素血症以及病理組織學得以證明。

血清中PCS與IS的異常，會導致全身動脈血管產生炎性反應，內皮功能障礙與胰島素阻



圖一 CKD與腸道菌群的腸上皮屏障及炎症反應的相互影響<sup>12</sup>

圖片來源：Vaziri ND, Zhao YY, Pahl MV: Altered intestinal microbial flora and impaired epithelial barrier structure and function in CKD: the nature, mechanisms, consequences and potential treatment. *Nephrol Dial Transplant* 2016; 31:737-46.

抗增加，並伴隨腎素-血管緊張素-醛固酮系統 (renin-angiotensin-aldosterone system) 的激活，這些都是CKD常見的病兆。此外，由於CKD引起的高濃度尿毒素，亦使得尿毒素在胃腸道中的濃度增加，並因而影響腸道菌群的組成失調，進一步導致局部腸道免疫反應消退、腎臟功能喪失、代謝廢物異常囤積以及代謝狀態失衡。

與健康個體相比，ESRD病人中除了有較多產生PCSK的腸道菌株外，還缺乏產生SCFAs的腸道菌群。這些變化包括乳酸桿菌科與前鞭毛科(*Prevotellaceae families*)的減少，這些家族表達編碼丁酸形成酶如磷酸反丁酰酶(phosphotransbutyrylase)與丁酸激酶(butyrate

kinase)的基因，以及產生丁酸的玫瑰果屬(*Roseburia spp*)與普拉梭菌(*Faecalibacterium prausnitzii*)。這些發現亦顯示SCFAs可以調節免疫應答，並伴隨減少腎臟病中病理變化的衍生，其中SCFAs中的丁酸會使得CKD改善血管緊張素II誘導的腎絲球硬化(angiotensin-II-induced glomerulosclerosis)、腎纖維化以及尿液白蛋白增加，並導致原腎素受體(prorenin)、血管緊張素原(angiotensinogen)、腎素(renin)、血管緊張素轉化酶(angiotensin-I converting enzyme)的降低。高纖維飲食可促進產生醋酸鹽細菌的生長，同時補充醋酸鹽可以減輕腎纖維化的進展<sup>15</sup>。

## 腸道菌群失調的益生菌與益生元的攝取

基本上，宿主本身的飲食結構如素食、雜食與肉食以及潛在的各種慢性疾病，均可影響腸道菌群各菌株間架構比例與數量有所差異，再者腸道菌群又可通過腸道菌群代謝物來影響CKD的進展與預後，其中包括有動脈粥樣硬化、心血管疾病併發症的發生以及全身性炎症免疫反應。

在臨床上，針對腸道菌群失調及其相關尿毒素的治療策略，不外是經由攝取益生元與益生菌或調整飲食結構，來恢復腸道菌群有益菌的架構組成、種類及其比例，以及通過藥物給與，並結合腸道菌群代謝物，來影響腸道蠕動及其排空速度，以減少經腸道吸收過多的尿毒素。

益生元(prebiotic)是一種不被人體消化酶消化的食物，而可以被腸道內益生菌消化分解利用作為腸道菌群的能量來源，有助於促進益生菌的生長。常見益生元包括有菊粉、低聚半乳糖、低聚果糖、低聚木糖、焦糊精等。已有多項臨床研究顯示益生元可以促進雙歧桿菌，乳酸菌、擬桿菌等益生菌的增殖，協同調整腸道菌群結構，進而減少病原菌及其代謝毒素的增生。這些益生菌酵解纖維素而產生SCFAs，SCFAs可對免疫調節，降低系統性炎症發揮有益作用。因此，應教育CKD病人適當攝取粗纖維食物與優質低蛋白飲食。益生菌攝取有助於補充CKD病人可能短缺的有益菌群，更可抑制病原菌過度增殖，減輕腎臟衍生炎症反應，並減少尿毒素生成<sup>14,16</sup>。

## 結語及未來展望

基本上，腸道菌群不僅數目龐大，與人類宿主相互依存而更相互影響，不僅為人類宿主提供多種維他命與必需氨基酸，更直接參與免疫系統的進展與調節。在CKD病人中，腸道菌群數量與架構都有顯著的變異，不僅會導致腸道黏膜屏障固有功能的下降，而腸道菌群分解蛋白質及其他含氮物質所產生的終末產物，更是代謝毒性產物的重要組成因素。

由於宿主生活環境的變遷，會導致體內腸道菌群的生態失調，發生多樣化的轉變，也間接影響菌株間的相互作用關係。反之，腎臟病的衍生亦會導致腸道菌群生態平衡的改變，從而影響宿主固有生理功能與腸道菌群間的適應性。此外，腎功能衰竭本身亦會導源於腸道菌群及其代謝物的改變，使得腎臟病逐漸導致尿毒症甚至併發症的發生。腎病變的衍生與腸壁黏膜固有結構變化有關，由於黏膜固有屏障功能減弱，使得腸道菌株本身及其代謝產物會因而滲透入血液循環中。

此外，由近些年來的臨床實務經驗中，亦顯示益生菌製劑在慢性腎臟病的腎細胞炎症反應以及改善尿毒症的衍生的輔助治療有著初步的成效。腸道菌群可以經由降低尿毒症、調控新陳代謝變化、緩解心血管併發症甚至免疫功能衰退的進展，來改善慢性腎臟病的預後<sup>11,17</sup>。

總而言之，CKD與腸道菌群生態間存著複雜的相互影響，CKD進展會改變腸道菌群的組成及其代謝作用方式，再加上藥物的服用以及飲食習慣，所形成異常大量的腸源性尿毒





胃鏡在伸放到胃內，即發現胃賁門處仍然囤積著大量胃酸，受檢者在灌注益生菌之前，要先將殘存的胃酸抽吸乾



經胃鏡檢查途徑將益生菌灌注入十二指腸甚至空腸交界處，益生菌全數安然黏附在小腸絨毛黏膜上，避免受到胃酸、膽汁酸、胰液侵襲與破壞，快速流入迴腸甚至盲腸腔

圖二 經胃鏡小腸內順勢益生菌灌注移植實際圖片與影片(QR code)說明<sup>21</sup>

素如IS、PCS及TMAO在體內蓄積，則進一步導致腸道上皮屏障破壞，最終亦進一步衍生腸道菌群生態失調，在腎臟與腸道間形成惡性循環，使得CKD病人預後不良<sup>18</sup>。

腸道菌群產生的毒素一旦進入血液循環中，則會引起內毒素血症以及相關腸道菌株毒素的累積，繼而導致免疫功能失調、胰島素抵抗增加、動脈粥樣硬化甚至心血管併發症。隨著基因組的高通量測序技術的廣泛應用，使得腸道菌群譜的日臻完善，臨床醫師逐漸對腸道菌群有著更深刻的了解。已有多項臨床實證醫學的研究證明，經由食物膳食結構的改變、增加益生菌的補充以及調節腸道蠕動，可以調節

腸道菌群間菌株的比例架構與數量，來做為達到延緩CKD進展的一種輔助治療方針。

在臨床實務經驗中，「宏恩綜合醫院無痛麻醉胃腸內視鏡早期胃腸癌篩檢團隊」於2012年開始施行「經胃鏡小腸內益生菌灌注移植」，迄今已收集近2,500例個案，克服某些技術上的問題，並秉持實證醫學的臨床實驗佐證，成功的完成建置操作步驟的標準作業流程，並成為國內首度將益生菌順勢灌注進入胃腸道的醫療團隊。在其間，回顧其中共收集的24個資料完整的CKD stage3個案，以eGFR為其準則分為兩組，A組為CKD stage 3a(eGFR45-59 ml/min/1.73m<sup>2</sup>) 有14例與B組為

CKD stage 3b(30-44 ml/min/1.73m<sup>2</sup>)有10例，兩組在接受「經胃鏡小腸內益生菌灌注移植」後每三個月約18個月的定期追蹤中，檢測其腎功能如血清肌酸酐、微量白蛋白、尿蛋白/肌酸酐化(urine protein/creative ratio, UPCR)，並測量出其eGFR，結果顯示在A組中CKD stag3a恢復至CKD stag2有5人，B組中CKD stage3b恢復至CKD stag3a有5人，由此初步的臨床實務經驗結果得知，在早期腎功能衰退病人給與「適度足量」的益生菌，可以使得早期CKD進展能夠得以緩解，並更進一步實現進步的目的(初報)<sup>19,20</sup>。

#### 參考文獻

1. Cosola C, Rocchetti MT, Sabatino A: Microbiota issue in CKD: how promising are gut-targeted approaches? *J Nephrol* 2019 ; 32(1): 27-37.
2. Sampaio-Maia B, Simões-Silva L, Pestana M: The Role of the Gut Microbiome on Chronic Kidney Disease. *Adv Appl Microbiol* 2016; 96: 65-94.
3. Cigarran Guldris S, González Parra E, Cases Amenós A: Gut microbiota in chronic kidney disease. *Nefrologia* 2017; 37(1): 9-19.
4. Nallu A, Sharma S, Ramezani A: Gut microbiome in chronic kidney disease: challenges and opportunities. *Transl Res* 2017; 179: 24-37.
5. Briskey D, Tucker P, Johnson DW: The role of the gastrointestinal tract and microbiota on uremic toxins and chronic kidney disease development. *Clin Exp Nephrol* 2017; 21(1): 7-15.
6. Velasquez MT, Centron P, Barrows I: Gut Microbiota and Cardiovascular Uremic Toxicities. *Toxins (Basel)* 2018; 10(7), pii: E287.
7. Cosola C, Rocchetti MT, Cupisti A: Microbiota metabolites: Pivotal players of cardiovascular damage in chronic kidney disease. *Pharmacol Res.* 2018; 130: 132-42.
8. Kikuchi M, Ueno M, Itoh Y: Uremic Toxin-Producing Gut Microbiota in Rats with Chronic Kidney Disease. *Nephron* 2017; 135(1): 51-60.
9. Lau WL, Savoj J, Nakata MB: Altered microbiome in chronic kidney disease: systemic effects of gut-derived uremic toxins. *Clin Sci (Lond)* 2018; 132(5):509-22.
10. Armani RG, Ramezani A, Yasir A, Sharama S, Canziani MEF, Raj DS: Gut Microbiome in Chronic Kidney Disease. *Curr Hypertens Rep* 2017;19(4): 29.
11. Ramezani A, Massy ZA, Meijers B: Role of the Gut Microbiome in Uremia: A Potential Therapeutic Target. *Am J Kidney Dis* 2016; 67(3): 483-98.
12. Vaziri ND, Zhao YY, Pahl MV: Altered



- intestinal microbial flora and impaired epithelial barrier structure and function in CKD: the nature, mechanisms, consequences and potential treatment. *Nephrol Dial Transplant* 2016; 31(5):737-46.
13. Evenepoel P, Poesen R, Meijers B: The gut-kidney axis. *Pediatr Nephrol* 2017; 32(11): 2005-14.
  14. Vaziri ND, Zhao YY, Pahl MV: Altered intestinal microbial flora and impaired epithelial barrier structure and function in CKD: the nature, mechanisms, consequences and potential treatment. *Nephrol Dial Transplant* 2016; 31(5): 737-46.
  15. Yang T, Richards EM, Pepine CJ: The gut microbiota and the brain-gut-kidney axis in hypertension and chronic kidney disease. *Nat Rev Nephrol* 2018; 14(7): 442-56.
  16. Ramezani A, Raj DS: The gut microbiome, kidney disease, and targeted interventions. *J Am Soc Nephrol* 2014; 25(4): 657-70.
  17. Tsai YL, Lin TL, Chang CJ: Probiotics, prebiotics and amelioration of diseases. *J Biomed Sci* 2019; 26(1): 3.
  18. Pan W, Kang Y: Gut microbiota and chronic kidney disease: implications for novel mechanistic insights and therapeutic strategies. *Int Urol Nephrol* 2018; 50(2): 289-99.
  19. Mafra D, Borges N, Alvarenga L: Dietary Components That May Influence the Disturbed Gut Microbiota in Chronic Kidney Disease. *Nutrients* 2019; 11(3). 496.
  20. Meijers B, Jouret F, Evenepoel P: Linking gut microbiota to cardiovascular disease and hypertension: Lessons from chronic kidney disease. *Pharmacol Res* 2018;133:101-07.
  21. 譚健民: 益生菌的迷思～兼論益生菌給與途徑的探討與分享。台北市醫師公會會刊 2019;63(5):36-45。🇹🇼

