

7233 – 7243

- 15 Maxwell SA, Rivera A. Proline oxidase induces apoptosis in tumor cells, and its expression is frequently absent or reduced in renal carcinomas [J]. J Biol Chem, 2003, 278: 9784 – 9789
- 16 Liu W, Phang JM. Proline dehydrogenase (oxidase) in cancer [J]. Biofactors, 2012, 38: 398 – 406
- 17 Kuo CL, Chou HY, Chiu YC, et al. Mitochondrial oxidative stress by Lon – PYCR1 maintains an immunosuppressive tumor microenvironment that promotes cancer progression and metastasis [J]. Cancer Lett, 2020, 474: 138 – 150
- 18 Hollinshead KER, Munford H, Eales KL, et al. Oncogenic IDH1 mutations promote enhanced proline synthesis through PYCR1 to support the maintenance of mitochondrial redox homeostasis [J]. Cell Rep, 2018, 22(12): 3107 – 3114
- 19 Yan K, Xu X, Wu T, et al. Knockdown of PYCR1 inhibits proliferation, drug resistance and EMT in colorectal cancer cells by regulating

- STAT3 – Mediated p38 MAPK and NF – κ B signalling pathway [J]. Biochem Biophys Res Commun, 2019, 520(2): 486 – 491
- 20 Xiao S, Li S, Yuan Z, et al. Pyrroline – 5 – carboxylate reductase 1 (PYCR1) upregulation contributes to gastric cancer progression and indicates poor survival outcome [J]. Ann Transl Med, 2020, 8(15): 937
- 21 Oudaert I, Satilmis H, Vlummens P, et al. Pyrroline – 5 – Carboxylate Reductase 1: a novel target for sensitizing multiple myeloma cells to bortezomib by inhibition of PRAS40 – mediated protein synthesis [J]. J Exp Clin Cancer Res, 2022, 41(1): 45
- 22 Li Z, Zhou X, Huang J, et al. MicroRNA hsa – miR – 150 – 5p inhibits nasopharyngeal carcinogenesis by suppressing PYCR1 (pyrroline – 5 – carboxylate reductase 1) [J]. Bioengineered, 2021, 12(2): 9766 – 9778

(收稿日期: 2022 – 02 – 22)

(修回日期: 2022 – 04 – 12)

嗜黏蛋白阿克曼菌对腺嘌呤诱导慢性肾病大鼠作用的研究

高增辉 秦珍珍 栗凤霞

摘 要 **目的** 探讨嗜黏蛋白阿克曼菌(*Akkermansia muciniphila*, *A. muciniphila*)对腺嘌呤诱导的慢性肾脏病大鼠肾功能的改善及可能机制。**方法** 6 周龄 SD 大鼠按随机数字表法分为 3 组,即正常组、模型组、实验组。正常组及模型组分别灌胃 0.9% 氯化钠溶液、阿克曼菌,实验组同时灌胃腺嘌呤及阿克曼菌。4 周后收集大鼠血清检测肌酐(serum creatinine, Scr)、尿素氮(blood urea nitrogen, BUN),评估肾功能。Masson 染色及过碘酸希夫(PAS)染色观察肾脏组织肾间质纤维化和肾小管基膜厚度。免疫印迹法及免疫组化染色检测结肠组织 ZO – 1、Occludin、Claudin – 1 的表达。PAS 染色观察结肠组织黏液层厚度、杯状细胞数量。**结果** 与正常组比较,模型组 Scr、BUN 均升高($P < 0.01$),实验组 Scr、BUN 均低于模型组($P < 0.01$)。肾脏组织 Masson 染色及 PAS 染色结果表明,与正常组比较,模型组纤维化程度严重,肾小管扩张、基膜增厚,可见部分炎性细胞浸润($P < 0.01$);与模型组比较,经阿克曼菌干预的实验组纤维化及肾小管扩张程度减轻($P < 0.05$)。结肠组织免疫印迹及免疫组化结果表明,模型组紧密连接蛋白 ZO – 1、Occludin、Claudin – 1 的表达量较正常组减少($P < 0.05$),而实验组上述蛋白表达量均高于模型组($P < 0.05$)。结肠组织 PAS 染色结果,与正常组比较,模型组大鼠结肠腺体萎缩、变形,黏液层厚度明显减低,杯状细胞密度明显减少($P < 0.01$);与模型组比较,实验组结肠组织黏液层增厚($P < 0.05$)、杯状细胞密度增多($P < 0.01$)。**结论** 阿克曼菌可改善慢性肾脏病大鼠的肾功能以及肾间质纤维化,其机制可能与阿克曼菌保护肠道屏障功能有关。

关键词 嗜黏蛋白阿克曼菌 慢性肾脏病 机制**中图分类号** R37**文献标识码** A**DOI** 10.11969/j.issn.1673-548X.2023.02.016

Effect of *Akkermansia Muciniphila* on Adenine Induced Chronic Kidney Disease in Rats. GAO Zenghui, QIN Zhenzhen, LI Fengxia. The Fifth Clinical Medical College of Shanxi Medical University, Shanxi 030012, China

Abstract Objective To investigate the improvement and possible mechanism of *Akkermansia muciniphila* on renal function in rats with adenine – induced chronic kidney disease (CKD). **Methods** Six – week – old SD rats were randomly divided into three groups:

基金项目:山西省自然科学基金资助项目(201901D111433);山西省人民医院肾脏内科 136 工程(2019003)

作者单位:030012 太原,山西医科大学第五临床医学院(高增辉、秦珍珍);030012 太原,山西医科大学第五医院(栗凤霞)

通信作者:栗凤霞,主任医师,电子信箱:doctorlfx@163.com

normal group, model group and experimental group. The normal group and the model group were given 0.9% sodium chloride solution and Akkermansia muciniphila respectively, while the experimental group were given adenine and Akkermansia muciniphila at the same time. After 4 weeks, serum of rats was collected to detect serum creatinine (Scr), blood urea nitrogen (BUN), and evaluate renal function. Renal interstitial fibrosis and tubular basement membrane thickness were observed by Masson staining and PAS staining. The expressions of ZO-1, Occludin and Claudin-1 in colon tissues were detected by Western blot and immunohistochemical staining. The thickness of mucus layer and the number of goblet cells in colon tissues were observed by PAS staining. **Results** Compared with the normal group, Scr and BUN in the model group were increased ($P < 0.01$); Scr and BUN in the experimental group were lower than those in the model group ($P < 0.01$). The results of Masson staining and PAS staining of kidney tissues showed that compared with the normal group, the model group had severe fibrosis, renal tubules dilated, the basement membrane thickened, and some inflammatory cells infiltrated ($P < 0.01$). Compared with the model group, the degree of fibrosis and renal tubular dilatation in the experimental group was reduced ($P < 0.05$). The results of colon tissue Western blot and immunohistochemistry showed that the expression levels of tight junction proteins ZO-1, Occludin and Claudin-1 in the model group were lower than those in the normal group ($P < 0.05$), while the expression levels of these proteins in the experimental group were higher than those in the model group ($P < 0.05$). The results of PAS staining of colon tissue showed that compared with the normal group, the colon glands of the model group were atrophied and deformed, the thickness of the mucus layer were significantly reduced, and the number of goblet cells were significantly reduced ($P < 0.01$). Compared with the model group, the mucus layer of colon tissue were thickened ($P < 0.05$), and the number of goblet cells were increased ($P < 0.01$) in the experimental group. **Conclusion** Akkermansia muciniphila can improve renal function and renal interstitial fibrosis in rats with CKD, and the mechanism may be related to the protection of intestinal barrier function by Akkermansia muciniphila.

Key words Akkermansia muciniphila; Chronic kidney disease; Mechanism

慢性肾脏病 (chronic kidney disease, CKD) 是威胁人类健康的全球性重要公共卫生问题, 在全球不同地区其发生率高达 6% ~ 10%, 目前尚无根治方法, 最终进展至终末期肾病 (end stage renal disease, ESRD)^[1]。近年来研究显示, CKD 患者本身肠道微生态失调及其肠道屏障功能受损, 进一步加重了慢性肾脏病的进展^[2]。

肠道微生态与人体的生理病理过程密切相关, 具有营养肠上皮细胞、维护肠道屏障、免疫调节等作用^[3]。既往有研究表明, 肠道微生态失调与人体消化、心血管、内分泌及神经等系统疾病密切相关^[4]。有研究者发现肠道微生态失调会造成肠道屏障破坏及通透性增加, 导致病原体或其毒性代谢产物进入血液循环, 进而加重疾病进展^[5,6]。而笔者前期研究发现, CKD 患者和健康对照者肠道微生态在多样性和菌群结构存在明显差异, CKD 患者中阿克曼菌的丰度较健康对照组显著降低^[7]。本研究旨在探讨阿克曼菌对 CKD 大鼠肾功能的影响作用及其可能机制, 为 CKD 的预防及治疗提供新的思路。

材料与方法

1. 一般材料: 健康 6 周龄 SPF 级 SD 大鼠 26 只, 平均体质量约 200g, 购自山西省人民医院实验动物中心, 许可证号: SCXK (晋) 2019-0001。免疫印迹、免疫组化及病理染色等相关试剂购自赛文创新 (北京) 生物科技有限公司。ZO-1 抗体 (批号

UH289284) 及 Claudin-1 抗体 (批号 UB280983) 购自美国赛默飞世尔科技公司, Occludin 抗体 (批号 EPR20992) 购自英国 Abcam 公司, β -actin 抗体、羊抗兔二抗及羊抗鼠二抗购自美国 Immunoway Biotechnology 公司 (批号 YM3028)。

2. A. muciniphila 株的培养: A. muciniphila 株培养物购自德国微生物菌种保藏中心。培养条件 37℃, 厌氧袋内, 在哥伦比亚琼脂培养基平板上培养 48 ~ 72h。

3. 动物分组及干预措施: 26 只 SD 大鼠随机分为正常组 8 只、模型组 8 只、治疗组 10 只, 普通饲料喂养。正常组: 予以灌胃 0.9% 氯化钠溶液 1ml/d, 4 周; 模型组: 予以灌胃腺嘌呤 200mg/(kg · d), 4 周; 实验组: 同时予以灌胃腺嘌呤 200mg/(kg · d) 和阿克曼菌 1.5×10^9 菌落形成单位/天 (CFU/d), 4 周。实验期间观察精神状态、每周测量体质量。4 周后使用 10% 水合氯醛腹腔注射麻醉, 心脏穿刺采取大鼠血清, 以下腹部正中切口入腹, 切除左侧肾组织称重、同一节段结肠组织, -80℃ 冻存待检。本实验中动物处置方法符合动物伦理学标准, 经山西省人民医院医学伦理学委员会批准 (伦理审批号: 2021 省医科伦审字第 29 号)。

4. 血清学指标检测: 采用全自动生化分析仪检测血清肌酐 (serum creatinine, Scr)、尿素氮 (blood urea nitrogen, BUN) 指标, 根据说明书处理样品和标准品。

5. Masson 染色和过碘酸希夫(PAS)染色检查肾脏及结肠组织病理学: Masson 染色: 常规脱蜡水化, 用 Regaud 苏木精染色, 丽春红酸性复红液 10min, 冰醋酸水溶液浸洗, 钼酸水溶液分化, 不经水洗, 直接用苯胺蓝染液复染, 以冰醋酸水溶液浸洗片刻, 封片及镜检。以损伤的肾间质胶原沉积面积与肾间质总面积的比值表示, 0 分为无病变; 1 分为局灶性($\leq$ 总面积 25%), 2 分为多灶状(25% ~ 50%), 3 分为大片状(50% ~ 75%), 4 分为弥漫性($>$ 75%), 随机观察 10 个高倍镜视野进行评分。PAS 染色: 石蜡组织切片常规脱蜡水化, 过碘酸溶液中 10min, 希夫染液中 18min, 苏木精染液 10s, 分化液 5s, 进行脱水、透明、封片及镜检。

6. Western blot 法检测大鼠结肠 ZO-1、Occludin、Claudin-1 的表达: 取适量结肠组织加 RIPA 裂解液, 快速低温匀浆, BCA 法检测浓度, 取 50 μ g 总蛋白, 行 SDS-PAGE 凝胶电泳后, 转膜, 5% 脱脂奶粉液封闭, 加入一抗(ZO-1 稀释比 1: 250、Occludin 稀释比 1: 1000、Claudin-1 稀释比 1: 125) 4 $^{\circ}$ C 孵育过夜。次日, 加入二抗(羊抗兔吸稀释比 1: 10000、羊抗鼠稀释比 1: 10000) 室温孵育 1.5h。超敏增强型化学发光试剂(ECL)显色影, 用 ImageJ 软件对条带进行半定量分析。结果以与 β -肌动蛋白(β -actin 稀释比 1: 10000)的灰度比值表示。

7. 免疫组化检测结肠组织 ZO-1、Occludin、Claudin-1 的表达: 石蜡组织切片脱蜡水化, 3% H_2O_2 10min。Tris/EDTA 缓冲液, 高压修复。一抗(ZO-1 稀释比 1: 62.5、Occludin 稀释比 1: 200、Claudin-1 稀释比 1: 100) 孵育, 4 $^{\circ}$ C 过夜。HRP 标记二抗(羊抗兔稀释比 1: 1000)。DAB 显色, 苏木精 10s, 常规透明, 封片。德国莱卡光学显微镜下双盲法观察切片中表达棕黄色颗粒的阳性细胞数情况, 随机观察 10 个高倍镜视野。根据文献[7]染色评分标准如下: 分别计数阳性细胞百分比(A)及阳性着色程度(B)。A: 无阳性细胞记为 0, 阳性细胞比例 0 ~ 1% 记为 1, 阳性细胞比例 2% ~ 10% 记为 2, 阳性细胞比例 11% ~ 30% 记为 3, 阳性细胞比例 31% ~ 70% 记为 4, 阳性细胞比例 71% ~ 100% 记为 5。B: 阴性着色记为 0, 弱阳性染色记为 1, 中等强度染色记为 2, 强阳性染色记为 3, 总评分 = 阳性细胞比例评分 + 阳性染色强度评分。

8. 统计学方法: 应用 SPSS 22.0 和 GraphPad8.0 统计学软件对数据进行统计分析, 符合正态分布的数据以均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示, 多组间均数比较

采用单因素方差分析, 以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 大鼠 Scr 和 BUN 水平变化: 模型组 Scr、BUN 水平明显高于正常组($P < 0.01$)。与模型组比较, 经阿克曼菌干预后, 实验组 Scr、BUN 下降($P < 0.01$, 表 1)。

表 1 3 组大鼠 Scr 和 BUN 的比较($\bar{x} \pm s$)

组别	Scr(μ mol/L)	BUN(mmol/L)
正常组($n=8$)	67.22 $\pm$ 11.92	7.30 $\pm$ 0.72
模型组($n=8$)	340.16 $\pm$ 32.72 [*]	71.42 $\pm$ 7.80 [*]
实验组($n=10$)	294.74 $\pm$ 51.50 [#]	56.10 $\pm$ 9.03 [#]
<i>F</i>	134.61	189.17
<i>P</i>	< 0.001	< 0.001

与正常组比较, ^{*} $P < 0.01$; 与模型组比较, [#] $P < 0.01$

2. 大鼠肾组织病变情况: PAS 及 Masson 染色结果显示, 与正常组比较, 模型组肾小管有不同程度的扩张, 肾小管基膜增厚、屈曲, 上皮细胞体积缩小, 肾间质弥漫性纤维组织增生以及部分炎性细胞浸润($P < 0.01$); 与模型组比较, 经阿克曼菌干预后, 实验组肾脏组织肾小管扩张减少, 肾小管基膜变薄, 肾间质纤维化程度减轻($P < 0.05$, 图 1)。

3. Western blot 法验证 A. muciniphila 对肠道屏障的保护功能: 结肠紧密连接位于上皮细胞顶部, 参与维持肠道屏障, 其中 ZO-1、Occludin、Claudin-1 是反映细胞间紧密连接完整性的敏感指标。实验结果显示, 与正常组比较, 模型组结肠组织 ZO-1、Occludin、Claudin-1 蛋白的表达明显减少($P < 0.05$); 与模型组比较, 实验组 ZO-1、Occludin、Claudin-1 蛋白的表达增多($P < 0.05$, 图 2 及表 2)。

4. 大鼠结肠组织中 ZO-1、Occludin、Claudin-1 的表达情况: 免疫组化结果显示, 与正常组比较, 模型组结肠组织 ZO-1、Occludin、Claudin-1 蛋白的表达明显减少($P < 0.05$), 实验组大鼠结肠组织 ZO-1、Occludin、Claudin-1 蛋白的表达增多($P < 0.05$, 图 3)。

5. A. muciniphila 对大鼠结肠组织黏液层厚度及杯状细胞的改善: 与正常组比较, 模型组结肠腺体萎缩、变形, 黏液层厚度明显减低, 杯状细胞密度降低($P < 0.01$); 与模型组比较, 阿克曼菌干预的大鼠结肠组织黏液层厚度增加($P < 0.05$), 杯状细胞密度升高($P < 0.01$, 图 4)。

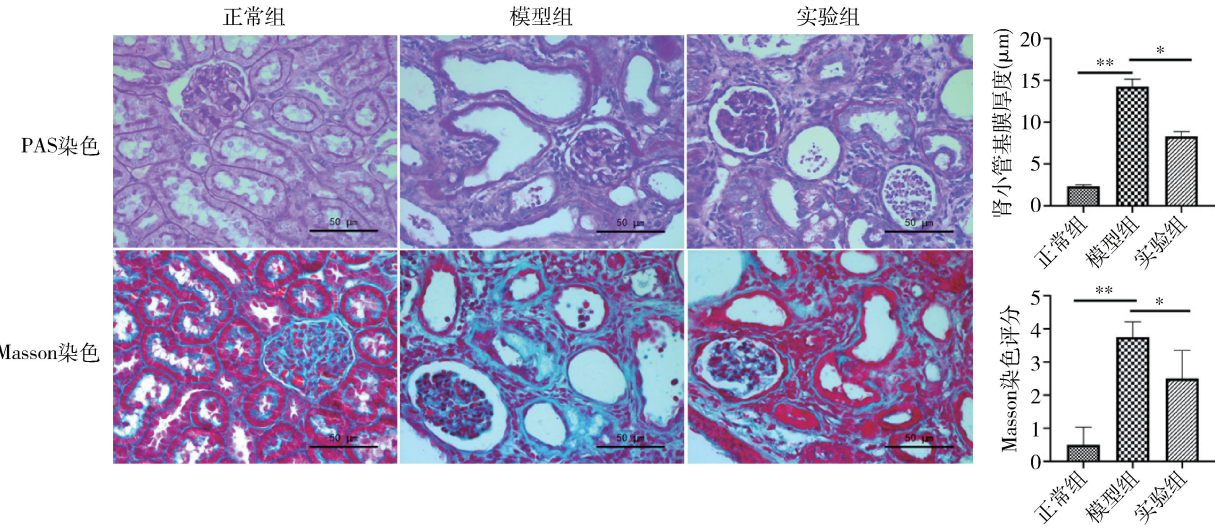


图 1 3 组大鼠 PAS 及 Masson 染色结果 (×400)

* $P < 0.05$, ** $P < 0.01$

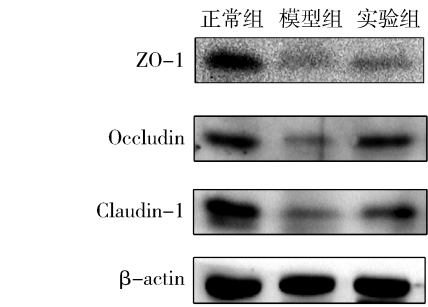


图 2 大鼠肠道紧密连接蛋白表达

表 2 3 组大鼠结肠紧密连接蛋白表达 ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	ZO-1	Occludin	Claudin-1
正常组	8	1.11 ± 0.34	0.95 ± 0.23	0.93 ± 0.13
模型组	8	0.41 ± 0.07 *	0.21 ± 0.04 *	0.45 ± 0.09 *
实验组	10	0.62 ± 0.06 #	0.50 ± 0.11 #	0.86 ± 0.16 #
F	-	28.28	35.22	23.65
P	-	<0.001	<0.001	0.01

与正常组比较, * $P < 0.05$; 与模型组比较, # $P < 0.05$

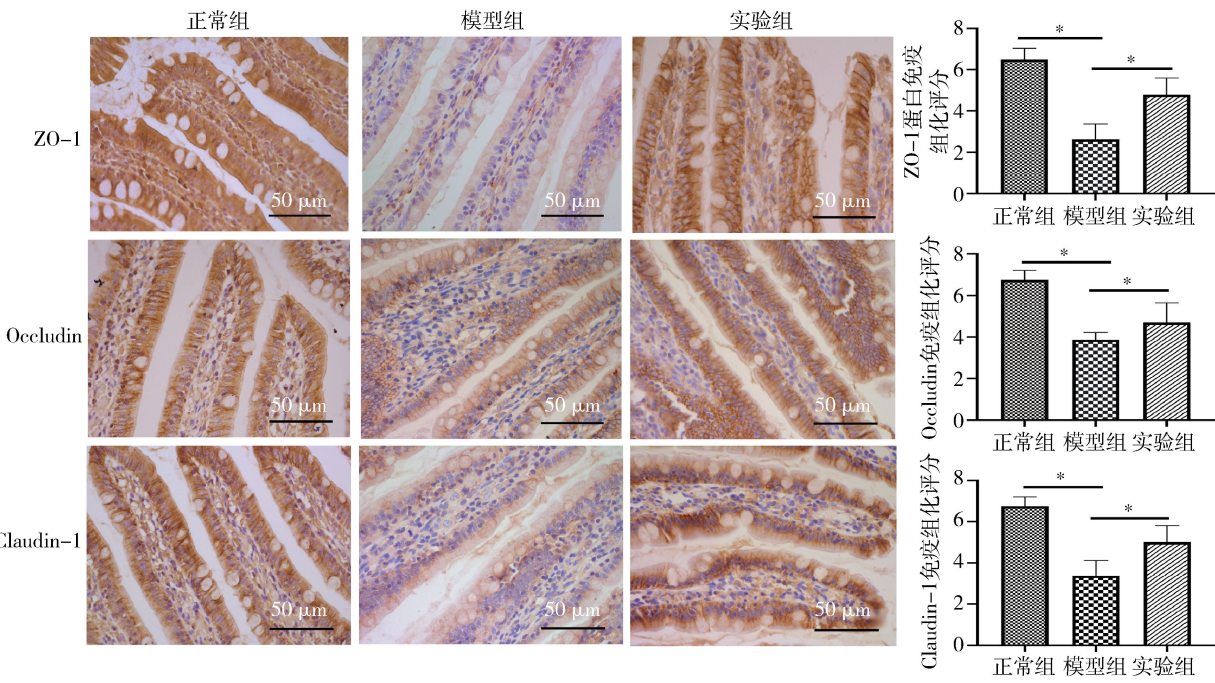


图 3 3 组大鼠结肠组织紧密连接蛋白免疫组化染色及统计结果 (×400)

* $P < 0.05$

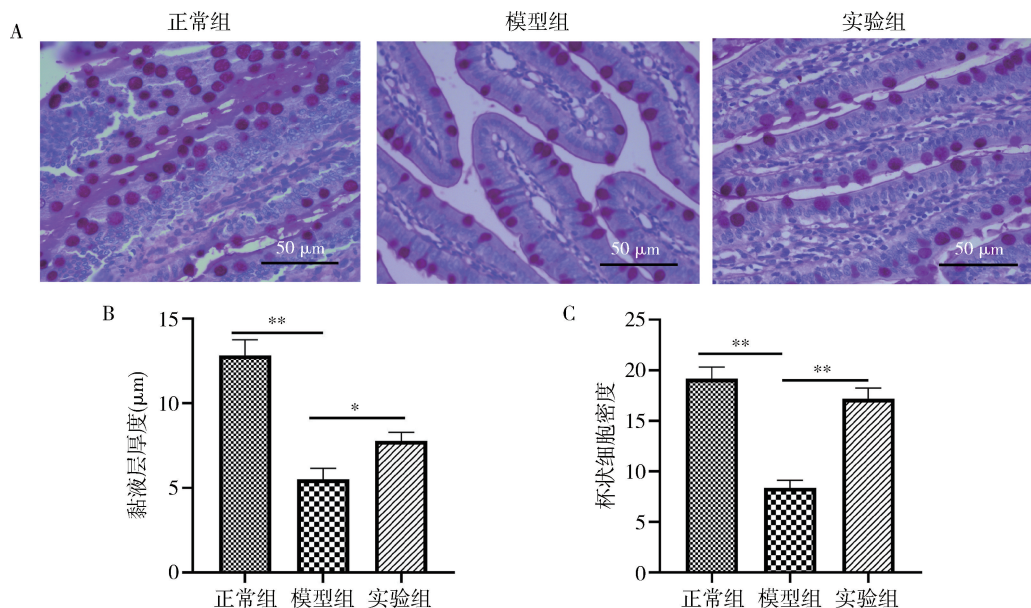


图4 3组大鼠结肠组织PAS染色(×400)及统计图

A. 3组大鼠结肠组织PAS染色结果;B. 结肠组织黏液层厚度统计图;C. 结肠组织杯状细胞密度

* $P < 0.05$, ** $P < 0.01$

讨 论

目前,慢性肾脏病已经成为一项日益严重的全球性公共健康问题,我国慢性肾脏病患病率约为10%,且仍有逐年上升趋势,已成为我国目前不容忽视的慢性疾病之一^[8]。CKD患者由于饮食和肠腔环境有毒物质、pH值、抗生素应用、铁吸收等的长期作用会出现肠道黏膜局部水肿糜烂,肠道微生物的多样性紊乱,同时损伤肠道上皮细胞以及细胞之间的紧密连接,使肠道的渗透性增高,导致肠腔内的细菌和内毒素渗透入血循环中,加重疾病的进展^[9,10]。

人体肠道微生态系统由肠道及庞大的微生物群落组成,它包含有300~500个细菌物种,是人体微生态系统最重要的组成部分。已有研究证明,肠道微生物可通过维持肠道屏障完整性,调节肠道局部免疫力,逆转肠道微生态失调,抑制病原体的繁殖等机制,发挥着保护机体的重要作用^[10]。研究研究发现膳食纤维、木炭吸附剂AST-120可通过调节肠道紧密连接蛋白表达改善肠道的通透性,进而延缓慢性肾脏病的进展^[11,12]。另有研究发现,通过果糖诱导的代谢综合征可致菌群紊乱、肠道屏障破坏,进而加重肾脏病的进展^[13]。此外,有研究发现Lactobacillus菌可通过调节肠道环境,促进肠道紧密连接蛋白和TLR2的表达,降低肠道通透性,从而延缓CKD大鼠的肾损害^[14]。

前期笔者通过高通量测序技术对56例CKD患

者和38例健康对照者的粪便进行比较分析,发现CKD患者的肠道微生物的多样性和菌群结构均发生变化。与健康对照者比较,CKD患者中阿克曼菌的丰度较健康对照组显著降低(3.08% vs 0.67%)^[15]。阿克曼菌是从人类粪便中分离出的严格厌氧的肠道益生菌,它可以编码一种特别广泛的黏蛋白降解酶,降解黏液中的黏蛋白,产生短链脂肪酸(short chain fatty acids, SCFA),而短链脂肪酸具有减轻肠道炎症、增强免疫以及抗肿瘤的作用^[16,17]。

研究表明,阿克曼菌可以通过改变肠道微生物的多样性和丰富度,逆转肠道微生态,改善肝脏疾病的进展^[18]。本研究发现,模型组大鼠结肠紧密连接相关蛋白表达明显低于正常组,而阿克曼菌使得CKD大鼠结肠紧密连接蛋白中的胞内蛋白ZO-1、跨膜蛋白Occludin、Claudin-1表达增加,提示阿克曼菌干预可改善结肠上皮细胞间紧密连接完整性,改善肠道屏障功能。此外,有研究发现,在乙醇诱导的酒精性肝病大鼠中,予以阿克曼菌干预可减少肝功能损害及炎性细胞浸润,促进紧密连接蛋白的表达,降低肠道渗透性,治疗酒精引起的肝损害^[19,20]。而本研究结果示,在阿克曼菌干预下,大鼠结肠组织杯状细胞密度及黏液层厚度较模型组显著增加,说明阿克曼菌可通过增加结肠上皮表面黏液生成,促进肠道屏障功能的恢复,减少有毒物质进入血液循环,从而改善CKD大鼠的肾损害。

综上所述,本研究发发现阿克曼菌可改善慢性肾脏病大鼠的肾功能以及肾间质纤维化,其作用机制可能与阿克曼菌改善肠上皮细胞间紧密连接结构的完整性、增加肠道上皮细胞分泌黏液进而保护肠道黏膜屏障功能有关。应用阿克曼菌保护慢性肾脏病患者的肠道屏障功能,可以为通过调节肠道益生菌分布延缓慢性肾脏病进展及改善预后等方面的进一步研究提供实验基础。

参考文献

- 1 Webster AC. Chronic kidney disease[J]. The Lancet, 2017, 389 (10075): 1238 – 1252
- 2 Jazani NH. Impact of gut dysbiosis on neurohormonal pathways in chronic kidney disease[J]. Diseases, 2019, 7(1): 21
- 3 Sonnenburg JL, Fredrik B. Diet – microbiota interactions as moderators of human metabolism[J]. Nature, 2016, 535(7610): 56 – 64
- 4 Vaziri ND. Chronic kidney disease alters intestinal microbial flora[J]. Kidney International, 2013, 83(2): 308 – 315
- 5 Ferreira RJ. The interplay among gut microbiota, hypertension and kidney diseases; the role of short – chain fatty acids[J]. Pharmacological Research, 2019, 141: 366 – 377
- 6 Wei P, Yongbo K. Gut microbiota and chronic kidney disease: implications for novel mechanistic insights and therapeutic strategies[J]. International Urology and Nephrology, 2018, 50(2): 289 – 299
- 7 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(5): 359 – 366
- 8 Xie Y. Analysis of the global burden of disease study highlights the global, regional, and national trends of chronic kidney disease epidemiology from 1990 to 2016[J]. Kidney International, 2018, 94(3): 567 – 581
- 9 魏萌, 梁珊珊, 王萌, 等. 尿毒症大鼠肠道屏障功能紊乱与炎症的关系[J]. 肾脏病与透析肾移植杂志, 2019, 28(5): 441 – 445
- 10 Sabatino A. Alterations of intestinal barrier and microbiota in chronic kidney disease[J]. Nephrology, Dialysis, Transplantation; Official

- Publication of the European Dialysis and Transplant Association – European Renal Association, 2015, 30(6): 924 – 933
- 11 Yoon MY. Protective role of gut commensal microbes against intestinal infections[J]. Journal of Microbiology: Seoul, 2014, 52(12): 983 – 989
- 12 Hung TV, Suzuki T. Dietary fermentable fibers attenuate chronic kidney disease in mice by protecting the intestinal barrier[J]. The Journal of Nutrition, 2018, 148(4): 552 – 561
- 13 杜怡, 贾洁爽, 袁伟杰. 果糖与肠道微生物的相互作用及其对慢性肾脏病的影响[J]. 中华医学杂志, 2018, 98(42): 3385 – 3387
- 14 Yoshifuji A. Gut Lactobacillus protects against the progression of renal damage by modulating the gut environment in rats[J]. Nephrology, Dialysis, Transplantation; Official Publication of the European Dialysis and Transplant Association – European Renal Association, 2016, 31(3): 401 – 412
- 15 Yoshifuji A. Oral adsorbent AST – 120 ameliorates gut environment and protects against the progression of renal impairment in CKD rats[J]. Clinical and Experimental Nephrology, 2018, 22(5): 1069 – 1078
- 16 Feng XL. Alterations to the gut microbiota and their correlation with inflammatory factors in chronic kidney disease[J]. Frontiers in Cellular and Infection Microbiology, 2019, 9: 206
- 17 Noora O. Action and function of Akkermansia muciniphila in microbiome ecology, health and disease[J]. Best Practice & Research Clinical Gastroenterology, 2017, 31(6): 637 – 642
- 18 Wu WR. Protective effect of akkermansia muciniphila against immune – mediated liver injury in a mouse model[J]. Frontiers in Microbiology, 2017, 8: 1804
- 19 McNabney S, Henagan T. Short chain fatty acids in the colon and peripheral tissues; a focus on butyrate, colon cancer, obesity and insulin resistance[J]. Nutrients, 2017, 9(12): 1348
- 20 Christoph G. Recovery of ethanol – induced Akkermansia muciniphila depletion ameliorates alcoholic liver disease[J]. Gut, 2018, 67(5): 891 – 901

(收稿日期: 2022 – 03 – 11)

(修回日期: 2022 – 04 – 17)

(接第 124 页)

- 15 Witt A, Kaufmann U, Bitschnau M, *et al.* Monthly itraconazole versus classic homeopathy for the treatment of recurrent vulvovaginal candidiasis; a randomised trial[J]. BJOG, 2009, 116(11): 1499 – 1505
- 16 罗兰兰, 李卫. 口服康康唑联合阴道用药治疗复发性外阴阴道假丝酵母菌病的疗效[J]. 江苏医药, 2017, 43(15): 1106 – 1107
- 17 傅燕红, 韩慧珺, 李燕飞. 克霉唑栓局部应用与氟康唑口服治疗复发性念珠菌性阴道炎的临床效果比较[J]. 当代医学, 2018, 24(29): 56 – 58
- 18 Leusink P, Van PS, Teunissen D, *et al.* The relationship between Vulvovaginal candidiasis and provoked vulvodynia: a systematic review[J]. J Sex Med, 2018, 15(9): 1310 – 1321
- 19 Valenti P, Rosa L, Capobianco D, *et al.* Role of lactobacilli and lactoferrin in the mucosal cervicovaginal defense[J]. Front Immunol, 2018, 9: 376
- 20 Oerlemans EFM, Bellen G, Claes, *et al.* Impact of a lactobacilli – containing gel on vulvovaginal candidosis and the vaginal microbiome

[J]. Sci Rep, 2020, 10(1): 7976

- 21 Kovachev SM, Vatcheva – D RS. Local probiotic therapy for vaginal candida albicans infections[J]. Probiotics Antimicrob Proteins, 2015, 7(1): 38 – 44
- 22 徐友红, 陈萍, 洪开听, 等. 霉菌性阴道炎患者阴道分泌物和外周血细胞因子水平的变化[J]. 中国妇幼保健, 2018, 33(8): 1765 – 1766
- 23 Neal LM, Qiu Y, Chung J, *et al.* T cell – restricted notch signaling contributes to pulmonary Th1 and Th2 immunity during cryptococcus neoformans infection[J]. J Immunol, 2017, 199(2): 643 – 655
- 24 李莲英, 刘凤娟, 丁密, 等. 胸部创伤患者早期血清调节性 T 淋巴细胞及 Th1/Th2 细胞因子变化与创伤后感染的关系[J]. 实用医学杂志, 2021, 37(15): 1967 – 1971
- 25 Niu XX, Li T, Zhang X, *et al.* Lactobacillus crispatus modulates vaginal epithelial cell innate response to candida albicans[J]. Chin Med J: Engl, 2017, 130(3): 273 – 279

(收稿日期: 2022 – 02 – 11)

(修回日期: 2022 – 04 – 11)