

# 肠道菌群对泌尿系结石成分的影响

周亚东<sup>1</sup>, 任海林<sup>2\*</sup>

<sup>1</sup>青海大学附属医院, 青海 西宁

<sup>2</sup>青海大学研究生院, 青海 西宁

收稿日期: 2022年5月13日; 录用日期: 2022年6月1日; 发布日期: 2022年6月16日

## 摘要

泌尿系结石是泌尿系统常见疾病之一, 肠道微生物组可能在肾结石的发病机制和预防中起重要作用。研究提示草酸钙结石患者肠道菌群有其独特分布。产甲酸草酸杆菌、双歧杆菌、乳酸杆菌、大肠埃希菌和雷氏普罗威登斯菌等菌群与结石成分有密切的关系, 本文对肠道菌群对泌尿系结石成分影响的相关研究作一述评。

## 关键词

肠道菌群, 结石成分, 草酸钙结石, 饮食与结石

# Effect of Intestinal Flora on Composition of Urinary Calculi

Yadong Zhou<sup>1</sup>, Hailin Ren<sup>2\*</sup>

<sup>1</sup>Affiliated Hospital of Qinghai University, Xining Qinghai

<sup>2</sup>Graduate School of Qinghai University, Xining Qinghai

Received: May 13<sup>th</sup>, 2022; accepted: Jun. 1<sup>st</sup>, 2022; published: Jun. 16<sup>th</sup>, 2022

## Abstract

Urinary calculi is one of the common diseases of urinary system. Intestinal microbiome may play an important role in the pathogenesis and prevention of kidney stone. The study suggests that the intestinal flora of patients with calcium oxalate stones has its unique distribution.

\*通讯作者 Email: 851310789@qq.com

**Oxalobacteria formate, Bifidobacterium, Lactobacillus, Escherichia coli and Providence reesei are closely related to the composition of urinary calculi. This paper reviews the related studies on the effect of intestinal flora on the composition of urinary calculi.**

## Keywords

Intestinal Flora, Stone Composition, Calcium Oxalate Stone, Diet and Stones

Copyright © 2022 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

## 1. 肠道菌群作用

对于人类来说, 肠粘膜代表着一个庞大的微生物生态系统, 包含了数万亿个微生物细胞。根据来自美国、中国和欧洲 1200 人的一项数据, 对人类粪便微生物基因组进行了综合分类, 确定了这些粪便微生物基因组中的 990 万个微生物基因[1]。十亿多年来, 哺乳动物与微生物的共同进化导致了相互依赖, 因此, 肠道微生物群在宿主免疫应答的成熟和持续教育中起着关键作用; 提供对病原体过度生长的保护[2]; 影响宿主细胞的增殖和血管化; 调节肠道内分泌功能, 神经信号, 骨密度; 提供能量来源(占宿主每日能量需求的 5%至 10%); 生物合成维生素, 神经递质, 和其他多种尚未知目标的化合物; 代谢胆汁[3]; 对特异性药物进行反应或修饰; 以及消除抗肿瘤药物[4]。这些微生物与健康的相关性可能因人而异。由于肠道微生物群的多种功能, 它们成为一系列疾病, 包括泌尿系结石研究的焦点。

## 2. “肠 - 肾轴”理论与草酸钙结石的关系

目前已知不同性别、年龄、BMI、结石位置和地理区域患者的结石成分差异显著[5], 据国内王坤杰[6]等人一些研究发现, 草酸钙肾结石与非结石患者肠道微生物菌落存在明显差异, 胃肠系统在特发性草酸钙肾结石的病理生理学中也起着关键作用, 肠粘膜的吸收始终影响体内钙和草酸代谢, 是高钙尿症和高草酸尿症的根本驱动因素, 这是草酸钙结石形成者中发现的两种最重要的促结石性尿代谢异常[7]。“吸收性高钙尿症”和“肠内高草酸尿症”的概念意味着肠道和肾脏之间存在相互作用, 从而导致草酸钙结石的病理生理学[7]。最近, Tasian 等人报道, 抗生素的应用与肾结石患病率增加有关, 这表明肠道微生物群可能影响肾草酸钙结石的形成[8]。此外, 一些研究发现, 肠道微生物群与草酸钙结石有关, 并发现了草酸杆菌, 草酸杆菌可以降解草酸盐[9]。因此, 肾草酸钙结石形成的潜在机制仍然模糊不清, 需要更深入的探索。Ritz 观察到血液透析患者透析过程中的一过性肠道灌注不足引起的肠黏膜缺血 - 再灌注损伤, 肠道内的细菌、内毒素穿过受损肠黏膜屏障进入血液循环, 大量的毒素堆积使机体产生一系列不良反应[10]。Meijers 等人于 2011 年在国际透析大会上提出“肠 - 肾轴”理论, 该理论阐释肾与肠道之间在生理及病理上的密切关系, 并揭示肠道菌群紊乱在慢性肾疾病病情进展中扮演的重要角色[11]。近年来已有研究发现肾疾病与肠道之间的双向作用: 一方面, 肾疾病可以引起肠道菌群失调即肠道屏障功能受损[12][13]; 另一方面, 肠道稳态的破坏有利于肠源性毒素的产生及肠道细菌、内毒素的易位, 增加尿毒症及全身炎症, 反过来进一步加重肾疾病的进展, 形成恶性循环[14][15]。随着对肠、肾之间病理生理的深入研究, “肠 - 肾轴”理论也不断发展。利用肠道菌群治疗各种肾疾病的策略也应运而生, 其中部分肠道菌群因其具有可代谢草酸的能力而备受关注。肠道菌群通过“肠 - 肾轴”途径影响体内草酸的形成,

从而抑制草酸类结石的形成, 已成为目前结石研究的热点。

### 3. 饮食在肠 - 肾轴中的作用

#### 3.1. 肾结石相关肠道菌群生态失调的决定因素

由于抗生素治疗的增加与肾结石相关的肠道和尿液微生物群生态失调[16]。这一假设得到了两项基于人群的大型流行病学研究的支持, 这些研究表明, 终生接触抗生素, 尤其是年轻时发生的长期治疗, 与患肾结石疾病的风险增加有关[8]。在一项参加健康研究 5010 名女性中, 在 40 至 49 岁和 40 至 59 岁年龄段内累积使用抗生素 2 个月或更长时间与发生肾结石的发生风险显著相关[17]。

虽然长期接触抗生素能够破坏肠道微生物群组成, 从而引起长期改变, 但它只是与肠道微生物群组成相关的众多环境因素之一[18]。Zhernakova 及其同事在荷兰 1135 名受试者群体中进行的宏基因组关联研究表明, 与生活方式, 饮食, 疾病和药物相关的几个因素与肠道微生物群组成的个体间差异有关[19]。在这些因素中, 饮食因素是最长和最复杂的因素[19]。

基于上述研究结果, 对参与人员进行了全面的营养调查, 比较了结石组和对照组之间的粪便微生物群组成成分。与无石对照组相比, 结石组通常具有较高的盐和动物蛋白摄入量, 以及更低的钙和水果及蔬菜摄入量。因此, 结石形成者和对照者之间肠道微生物群组成的差异可能至少部分取决于不同的饮食习惯, 营养可能是驱动肾结石疾病中所谓的“肠 - 肾轴”的主要力量之一。

虽然迄今为止没有专门针对这一主题的研究, 但有很多证据表明, 与肾结石相关的饮食改变有可能影响微生物群的组成。

#### 3.2. 盐与微生物群

高盐摄入量被认为是有利于钙结石形成的主要营养失衡之一, 特别是通过增加尿钙排泄和减少生石抑制剂(如柠檬酸盐)的尿排泄[20]。饮食中限制食盐与尿钙排泄的减少和特发性钙结石形成及复发的预防显著相关。

几个世纪以来, 盐一直被用作治疗某些疾病。然而, 盐摄入量对肠道微生物群的影响直到最近才被研究。在停止高血压的饮食方法(DASH)钠摄入研究中, Derkach 及其同事显示, 在 119 名高血压高危患者中, 不同水平的盐摄入量与几种代谢物的不同尿水平相关, 包括一些肠道微生物来源[21]。也就是说, 高盐摄入量与脂肪酸、苯甲酸盐、吡啶、异戊酸酯、蛋氨酸和色氨酸代谢相关的化合物以及微生物代谢物 4-乙基苯基硫酸盐和 4-羟基苯基吡鲁酯的尿水平降低有关[22]。

盐摄入可以调节肠道微生物群组成的假说后来在动物研究中得到了证实。在饮用水中给予小鼠 2% NaCl 导致诱导肠道微生物群生态失调, 肠道粘膜通透性升高, 肠道细菌易位到肾脏, 诱导高血压和肾损伤[22]。高盐饮食对小鼠微生物群最强的影响是乳酸菌的消耗。这种改变也与 T 辅助 17 细胞的诱导有关, 可能通过维持自身免疫来导致高血压[23]。高盐饮食还与三甲胺 N-氧化物(TMAO)的小鼠血浆浓度增加有关, TMAO 是由肠道微生物群产生的心血管疾病的新标志物[23], 以及小鼠肠绒毛和隐窝的形态改变[24]。添加含有乳酸杆菌或甜菜碱益生元补充剂的益生菌混合物几乎能够完全抵消高盐饮食对小鼠微生物群多样性和血压的有害后果[25]。上述研究表明肾结石相关的肠道微生物群生态失调至少部分取决于食盐的摄入量。

#### 3.3. 动物蛋白与微生物群

动物源性的高蛋白摄入一直被认为是钙肾结石的重要危险因素。动物蛋白可提高肾酸负荷, 这与减少结石发生抑制剂如柠檬酸盐有关[25]。同时氨基酸和蛋白质补充剂也与尿钙排泄增加有关, 而少量蛋白质摄入可减少钙排泄。因此, 限制动物蛋白摄入是预防结石复发的基本措施之一。在迄今为止发表的关

于钙肾结石饮食预防的唯一严格随机对照试验中, 经 5 年随访证明, 与对照低钙饮食相比, 均衡动物蛋白摄入在减少肾绞痛复发方面更为有效[26]。

在几项动物实验中进行了蛋白质摄入量与肠道微生物群组成之间的关系研究, 结果出现了相互矛盾的结果, 这与几项实验喂食不同来源的蛋白质有关。喂食高蛋白饮食的大鼠在肠道微生物群组成中表现出促炎性变化, 病理因子(如大肠杆菌/志贺氏菌和肠球菌)过度表达, 与短链脂肪酸(SCFAs)合成相关的肠道微生物(如粪便杆菌)的消耗以及粘膜的保护相关的肠道微生物, 如阿克曼氏菌[27]。当蛋白质是动物来源时, 特别是鸡肉来源的蛋白质, 可能与大鼠肠道微生物群组成的积极变化有关, 包括阿克曼氏菌[28], 乳酸杆菌和产生 SCFA 的相关肠道细菌的过度生长。

最近的一项实验研究表明, 蛋白质摄入对小鼠肠道微生物群组成的影响可能取决于蛋白质的绝对量, 其中有益类(如产生 SCFA 的属)在适度摄入蛋白质具有最高的表达性, 而对于非常高或非常低的摄入量, 则具有最低表达性[28]。因此, 蛋白质摄入与微生物群组成之间的关系可以是 U 形的。

这些研究强调, 高蛋白饮食与胆汁耐受细菌(*Alistipes*, *Bacteroides*, *Bilophila*)的增加以及 *Fimlicutes*, 双歧杆菌和 *Roseburia* 的表达降低有关。当饮食为固定量的热量和纤维时, 蛋白质摄入量的定量和定性变化不能显著改变肠道微生物群的组成, 但可以调节细菌对不同代谢类型的代谢[29]。

### 3.4. 草酸盐的摄入和微生物群

人类的草酸盐代谢相当复杂, 草酸盐的来源可分为外源性和内源性。在正常机体中, 近半数的尿草酸来自饮食摄入, 其余来自机体内源性合成。外源性草酸盐的吸收受饮食中钙/草酸盐比例的影响比单纯草酸盐摄入量的影响要大得多。HOLME 等[30]认为在正常生理条件下, 钙与肠道中的草酸结合形成不溶性沉淀物可随粪便排出体外, 而低钙饮食中胃肠道中的游离草酸盐被大量吸收进而提高尿草酸浓度。摄入正常钙质含量的食物, 即保证钙摄入量在 1.0 g~1.2 g 之间, 可以减少尿草酸排泄, 降低尿液中草酸的浓度。内源性来源于羟脯氨酸和抗坏血酸分解代谢的产物, 这些物质在尿液草酸盐排泄方面也有一定的作用。高草酸尿症是草酸钙结石形成者中常见的一种泌尿代谢异常, 通常由肾小管中活跃的草酸盐分泌引起。

草酸盐摄入量是肠道微生物群组成的强大调节剂。Miller 及其同事已经证明, 无论草酸盐摄入量如何, 哺乳动物食草动物 *Neotoma albigula* 的肠道微生物群都具有极高的草酸盐降解能力[31]。这种大鼠胃肠道系统中的微生物生态系统显示出对草酸盐摄入量增加的几种适应性变化[31]。在这个胃肠道系统中, 草酸盐降解能力依赖于几个物种, 包括乳酸杆菌, 肠球菌和梭状芽胞杆菌。高草酸饮食后结石患者肠道微生物群组成的适应性变化也有助于解释为什么结石患者具有较高的草酸降解细菌表达。在大量摄入草酸含量较高的食物, 如杏仁、榛子、核桃和开心果, 肠道微生物群组成的发生特定的变化[32]。这些变化通常被认为对人类健康有益, 包括拉氏菌、罗氏菌、链球菌、粪杆菌和乳酸杆菌的相对丰度增加, 因此, 膳食草酸盐、肠道微生物群和结石形成风险之间的相互作用可能极其复杂, 未来需要进一步研究。

### 3.5. 钙的摄入和微生物群

经常食用高钙含量的食物, 无论是乳制品还是非乳制品来源, 都可以防止钙肾结石的形成, 但对于结石患者不鼓励食用钙补充剂。在预防肾结石复发方面, 限制钙摄入量被证明不如限制盐和蛋白质有效。然而, 摄入的钙对结石的影响也取决于饮食中的草酸盐含量(即钙/草酸盐平衡)和钙消耗的时间。结石患者的肠钙吸收率高于未患肾结石的受试者, 所以应均衡饮食, 防止高钙尿的产生[33]。

最近在肥胖小鼠模型中进行的一项研究强调, 钙补充剂的引入可能与肠道微生物群的有益作用有关[34]。钙摄入量减少或过量也可能通过调节断奶小鼠幼崽的微生物群来影响肥胖的发展[35]。此外, 通过



益生元补充剂调节微生物群可以积极调节小鼠对钙的吸收, 这对未来减少肾结石患者高钙尿提供新思路[36]。

### 3.6. FAV 的摄入, 微生物群

FAV 摄入量高与肾结石入射风险降低和尿液化学中产石因素的降低有关。因此, 增加 FAV 摄入量被认为是降低肾结石复发风险的主要非药物处方之一。良好的 FAV 摄入量实际上能够增加尿量, 排泄成石抑制剂, 如柠檬酸盐, 钾和镁, 并降低肾酸负荷。

纤维, 即仅在植物中发现的不可消化的碳水化合物, 是 FAV 与微生物群相互作用的主要成分。这些化合物实际上可以被几种微生物物种代谢, 是微生物群合成短链脂肪酸(乙酸、丁酸、丙酸)的主要底物。研究表明, 高纤维摄入量也能够调节肠道微生物群的组成, 以增加产生短链脂肪酸的物种, 乳酸菌和具有所谓的健康促进作用的物种(包括粪便杆菌, 双歧杆菌和乳酸菌)的丰度[37]。

可溶性纤维补充剂导致肠道微生物群组成的生物多样性增加, 随着时间的推移其稳定性增加, 并增加双歧杆菌的菌群数量[38]。但是纤维摄入量的增加也与草杆菌科水平的降低有关, 可能是由于摄入食物的草酸盐含量降低[38]。不溶性纤维摄入对肠道微生物群组成的影响鲜有报道, 与菊粉等可溶性纤维相比, 通常被认为可以忽略不计。一项研究表明, 不同类型纤维的摄入, 如不溶性果胶与可溶性菊粉, 导致在含有人肠道起源微生物群的 pH 控制的连续流动发酵罐中选择性地促进不同微生物群落的生长[39]。

在肥胖受试者中, 与遵循通常饮食的肥胖受试者相比, 增加 FAV 摄入量与体重增加减少, 身体成分更有利以及尿液代谢有关[40]。所有这些生理变化都是由肠道微生物群介导的[40]。高 FAV 摄入量与植物类黄酮的微生物代谢有关, 导致几种化合物的全身吸收起代谢调节剂的作用[40]。

膳食中补充果汁可能对调节肾结石患者结石产生有积极作用[41], 也与肠道微生物群生物多样性的增加和具有促进健康的生物群的代表性有关, 例如双歧杆菌[42]。目前没有特别关注肾结石的文献, 但目前的文献支持这样一种假设, 即增加 FAV 或果汁摄入量对肾结石疾病风险的有益影响可能是由肠道微生物群组成和代谢功能的变化引起的。

### 3.7. 水的摄入和肠道菌群

补液不良是肾结石疾病的基本危险因素, 每日饮水量  $> 2\text{ L}$  是预防复发的基石措施[41]。将饮水与结石发生联系起来的机制是众所周知的, 并且在很大程度上取决于理化因素和肾脏生理学[41]。然而, 最近的研究表明, 水合作用和喝水的类型也可能影响肠道微生物群。因此, 水的摄入也可能通过肠-肾轴影响结石形成。

水 pH 值能够影响小鼠的微生物群组成, 可能是因为不同的 pH 值允许饮用水中不同微生物群的生长[42]。向小鼠供应酸化饮用水能够诱导肠道微生物群组成的深度变化, 包括几种分类群的过度代表, 这些分类群是人类微生物群的显著组成部分, 如拟杆菌, *Alistipes*, *Barnesiella* 和乳酸杆菌[43]。

这些发现也得到了两项人类研究的支持[44]。Murakami 等人发现, 经常饮用碱性水与肠道微生物群组成的显著变化有关, 即增加 *Christensenellaceae*, *Bifidobacteriaceae* 和 *Oxalobacteraceae* 的代表性。Hansen 等人报告饮用水 pH 值对香农指数评估的微生物群生物多样性没有影响, 但显示摄入 pH 值为中性的水后, 包括 *Ruminococcaceae* 和 *Prevotella copri* 在内的一些分类群的丰度发生了显著变化[44]。

然而, 这些动物和人类研究并没有充分考虑饮用水的矿物质成分和饮食对微生物群的影响。因此, 饮用水成分与肠道微生物群组成之间的关系需要在未来进一步研究。

## 4. 结语

尽管尚缺乏肠道微生物组变化与肾结石发生率之间直接因果关系的研究, 但是测序技术和分析工具

的发展为探讨肠道与肾结石病理生理作用提供了一个有利的机会。在进一步研究时, 要认识到以往研究的局限性, 如先前的动物研究都是通过添加产甲酸草酸杆菌、益生菌和改变饮食来控制啮齿动物的肠道菌群, 但人类的肠道菌群与啮齿动物显著不同, 因此有必要寻找一种更具代表性的模型。另外, 将肠道菌群理解为一个庞大的细菌物种网络, 进一步了解肠道菌群中各个菌群的相互关联性, 以及各种物质降解后发生的代谢变化可能具有重要的意义。从功能级别上了解不同降解菌之间的细微差异, 将可能更好地了解每个成员的作用及其在维护机体无结石环境中的重要性。

## 参考文献

- [1] Li, J., Jia, H., Cai, X., *et al.* (2014) An Integrated Catalog of Reference Genes in the Human Gut Microbiome. *Nature Biotechnology*, **32**, 834-841. <https://doi.org/10.1038/nbt.2942>
- [2] Fulde, M. and Hornef, M.W. (2014) Maturation of the Enteric Mucosal Innate Immune System during the Postnatal Period. *Immunological Reviews*, **260**, 21-34. <https://doi.org/10.1111/imr.12190>
- [3] Devlin, A.S. and Fischbach, M.A. (2015) A Biosynthetic Pathway for a Prominent Class of Microbiota-Derived Bile Acids. *Nature Chemical Biology*, **11**, 685-690. <https://doi.org/10.1038/nchembio.1864>
- [4] Haiser, H.J., Gootenberg, D.B., Chatman, K., Sirasani, G., Balskus, E.P. and Turnbaugh, P.J. (2013) Predicting and Manipulating Cardiac Drug Inactivation by the Human Gut Bacterium *Eggerthella lenta*. *Science*, **341**, 295-298. <https://doi.org/10.1126/science.1235872>
- [5] Ye, Z., Zeng, G., Yang, H., Li, J., Tang, K., Wang, G., Wang, S. and Yu, Y. (2020) The Status and Characteristics of Urinary Stone Composition in China. *BJU International*, **125**, 801-809. <https://doi.org/10.1111/bju.14765>
- [6] Liu, Y., Jin, X., Hong, H.G., Xiang, L., Jiang, Q., Ma, Y., Chen, Z., Cheng, L., Jian, Z., Wei, Z., Ai, J., Qi, S., Sun, Q., Li, H., Li, Y. and Wang, K. (2020) The Relationship between Gut Microbiota and Short Chain Fatty Acids in the Renal Calcium Oxalate Stones Disease. *FASEB Journal*, **34**, 11200-11214. <https://doi.org/10.1096/fj.202000786R>
- [7] Whittamore, J.M. and Hatch, M. (2017) The Role of Intestinal Oxalate Transport in Hyperoxaluria and the Formation of Kidney Stones in Animals and Man. *Urolithiasis*, **45**, 89-108. <https://doi.org/10.1007/s00240-016-0952-z>
- [8] Tasian, G.E., Jemielita, T., Goldfarb, D.S., *et al.* (2018) Oral Antibiotic Exposure and Kidney Stone Disease. *Journal of the American Society of Nephrology*, **29**, 1731-1740. <https://doi.org/10.1681/ASN.2017111213>
- [9] Tavasoli, S., Alebouyeh, M., Naji, M., *et al.* (2020) Association of Intestinal Oxalate-Degrading Bacteria with Recurrent Calcium Kidney Stone Formation and Hyperoxaluria: A Case-Control Study. *BJU International*, **125**, 133-143. <https://doi.org/10.1111/bju.14840>
- [10] Ritz, E. (2011) Intestinal-Renal Syndrome: Mirage or Reality? *Blood Purification*, **31**, 70-76. <https://doi.org/10.1159/000321848>
- [11] Meijers, B.K. and Evenepoel, P. (2011) The Gut-Kidney Axis: Indoxyl Sulfate, p-Cresyl Sulfate and CKD Progression. *Nephrology Dialysis Transplantation*, **26**, 759-761. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfq818>
- [12] 倪雅丽, 姚宝剑, 汤灿, 等. 缩泉益肾方与益智仁对糖尿病肾脏疾病小鼠疗效及肠道菌群的影响差异研究[J]. 海南医学院学报, 2021, 27(11): 820-826.
- [13] 黄佩琼, 宋巧巧, 舒泉. 狼疮肾炎患者肠道菌群变化与临床病理特征、肾脏远期生存的相关性研究[J]. 临床肾脏病杂志, 2020, 20(12): 987-991.
- [14] 杨晓安, 潘娅, 陈亚丽. 肠道菌群对心血管疾病和肾脏的影响[J]. 中国循环杂志, 2019, 34(6): 621-624.
- [15] 谢小慧, 代思源, 戴艳玲, 等. 基于肠-肾轴理论浅析膳食纤维对慢性肾病的影响[J]. 中南大学学报(医学版), 2020, 45(2): 193-197.
- [16] Joshi, S. and Goldfarb, D.S. (2019) The Use of Antibiotics and Risk of Kidney Stones. *Current Opinion in Nephrology and Hypertension*, **28**, 311-315. <https://doi.org/10.1097/MNH.0000000000000510>
- [17] Ferraro, P.M., Curhan, G.C., Gambaro, G. and Taylor, E.N. (2019) Antibiotic Use and Risk of Incident Kidney Stones in Female Nurses. *American Journal of Kidney Diseases*, **74**, 736-741. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2019.06.005>
- [18] Schmidt, T.S.B., Raes, J. and Bork, P. (2018) The Human Gut Microbiome: From Association to Modulation. *Cell*, **172**, 1198-1215. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2018.02.044>
- [19] Zhernakova, A., Kurilshikov, A., Bonder, M.J., Tigchelaar, E.F., Schirmer, M., Vatanen, T., Mujagic, Z., Vila, A.V., Falony, G., Vieira-Silva, S., *et al.* (2016) Population-Based Metagenomics Analysis Reveals Markers for Gut Microbiome Composition and Diversity. *Science*, **352**, 565-569. <https://doi.org/10.1126/science.aad3369>

- [20] Ticinesi, A., Nouvenne, A., Maalouf, N.M., Borghi, L. and Meschi, T. (2016) Salt and Nephrolithiasis. *Nephrology Dialysis Transplantation*, **31**, 39-45.
- [21] Derkach, A., Sampson, J., Joseph, J., Playdon, M.C. and Stolzenberg-Solomon, R.Z. (2017) Effects of Dietary Sodium on Metabolites: The Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH)-Sodium Feeding Study. *The American Journal of Clinical Nutrition*, **106**, 1131-1141. <https://doi.org/10.3945/ajcn.116.150136>
- [22] Wilck, N., Matus, M.G., Kearney, S.M., Olesen, S.W., Forslund, K., Bartolomeaus, H., Haase, S., Mähler, A., Balogh, A., Markó, L., et al. (2017) Salt-Responsive Gut Commensal Modulates TH17 Axis and Disease. *Nature*, **551**, 585-589. <https://doi.org/10.1038/nature24628>
- [23] Bielinska, K., Radkowski, M., Grochowska, M., Perlejewski, K., Huc, T., Jaworska, K., Motooka, D., Nakamura, S. and Ufnal, M. (2018) High Salt Intake Increases Plasma Trimethylamine N-Oxide (TMAO) Concentration and Produces Gut Dysbiosis in Rats. *Nutrition*, **54**, 33-39. <https://doi.org/10.1016/j.nut.2018.03.004>
- [24] Wang, H., Li, S., Fang, S., Yang, X. and Feng, J. (2018) Betaine Improves Intestinal Functions by Enhancing Digestive Enzymes, Ameliorating Intestinal Morphology, and Enriching Intestinal Microbiota in High-Salt Stressed Rats. *Nutrients*, **10**, 907. <https://doi.org/10.3390/nu10070907>
- [25] Ferraro, P.M., Mandel, E.I., Curhan, G.C., Gambaro, G. and Taylor, E.N. (2016) Dietary Protein and Potassium, Diet-Dependent Net Acid Load, and Risk of Incident Kidney Stones. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, **11**, 1834-1844. <https://doi.org/10.2215/CJN.01520216>
- [26] Borghi, L., Schianchi, T., Meschi, T., Guerra, A., Allegri, F., Maggiore, U. and Novarini, A. (2002) Comparison of Two Diets for the Prevention of Recurrent Stones in Idiopathic Hypercalciuria. *The New England Journal of Medicine*, **346**, 77-84. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa010369>
- [27] Kostovcikova, K., Coufal, S., Galanova, N., Fajstova, A., Hudcovic, T., Kostovcik, M., Prochazkova, P., Jiraskova, Zakosteslka, Z., Cermakova, M., Sediva, B., et al. (2019) Diet Rich in Animal Protein Promotes Pro-Inflammatory Macrophage Response and Exacerbates Colitis in Mice. *Frontiers in Immunology*, **10**, Article No. 919. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.00919>
- [28] Zhao, F., Zhou, G., Liu, X., Song, S., Xu, X., Hooiveld, G., Müller, M., Liu, L., Kristiansen, K. and Li, C. (2019) Dietary Protein Sources Differentially Affect the Growth of *Akkermansia muciniphila* and Maintenance of the Gut Mucus Barrier in Mice. *Molecular Nutrition & Food Research*, **63**, Article ID: 1900589. <https://doi.org/10.1002/mnfr.201900589>
- [29] Beaumont, M., Portune, K.J., Steuer, N., Lan, A., Cerrudo, V., Audebert, M., Dumont, F., Mancano, G., Khodorova, N. andriamihaja, M., et al. (2017) Quantity and Source of Dietary Protein Influence Metabolite Production by Gut Microbiota and Rectal Mucosa Gene Expression: A Randomized, Parallel, Double-Blind Trial in Overweight Humans. *The American Journal of Clinical Nutrition*, **106**, 1005-1019. <https://doi.org/10.3945/ajcn.117.158816>
- [30] Wei, R., Ross, A.B., Su, M.M., Wang, J., Guiraud, S.P., Fogarty Draper, C., Beaumont, M., Jia, W. and Martin, F.P. (2018) Metabotypes Related to Meat and Vegetable Intake Reflect Microbial, Lipid and Amino Acid Metabolism in Healthy People. *Molecular Nutrition & Food Research*, **62**, Article ID: 1800583. <https://doi.org/10.1002/mnfr.201800583>
- [31] Miller, A.W., Dale, C. and Dearing, M.D. (2017) Microbiota Diversification and Crash Induced by Dietary Oxalate in the Mammalian Herbivore *Neotoma albigula*. *mSphere*, **2**, e00428-17. <https://doi.org/10.1128/mSphere.00428-17>
- [32] Vezzoli, G., Macrina, L., Rubinacci, A., Spotti, D. and Arcidiacono, T. (2016) Intestinal Calcium Absorption among Hypercalciuric Patients with or without Calcium Kidney Stones. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, **11**, 1450-1455. <https://doi.org/10.2215/CJN.10360915>
- [33] Chaplin, A., Parra, P., Laraichi, S., Serra, F. and Palou, A. (2016) Calcium Supplementation Modulates Gut Microbiota in a Prebiotic Manner in Dietary Obese Mice. *Molecular Nutrition & Food Research*, **60**, 468-480. <https://doi.org/10.1002/mnfr.201500480>
- [34] Li, P., Tang, T., Chang, X., Fan, X., Chen, X., Wang, R., Fan, C. and Qi, K. (2019) Abnormality in Maternal Dietary Calcium Intake during Pregnancy and Lactation Promotes Body Weight Gain by Affecting the Gut Microbiota in Mouse Offspring. *Molecular Nutrition & Food Research*, **63**, Article ID: 1800399. <https://doi.org/10.1002/mnfr.201800399>
- [35] Tornova, A., Bukovsky, I., Rembert, E., Yonas, W., Alwarith, J., Barnard, N.D. and Kahleova, H. (2019) The Effects of Vegetarian and Vegan Diets on Gut Microbiota. *Frontiers in Nutrition*, **6**, Article No. 47. <https://doi.org/10.3389/fnut.2019.00047>
- [36] Hiel, S., Bindels, L.B., Pachikian, B.D., Kalala, G., Broers, V., Zamariola, G., Chang, B.I.P., Kambashi, B., Rodriguez, J., Cani, P.D., et al. (2019) Effects of a Diet Based on Inulin-Rich Vegetables on Gut Health and Nutritional Behavior in Healthy Humans. *The American Journal of Clinical Nutrition*, **109**, 1683-1695. <https://doi.org/10.1093/ajcn/nqz001>
- [37] Chambers, E.S., Byrne, C.S., Morrison, D.J., Murphy, K.G., Preston, T., Tedford, C., Garcia-Perez, I., Fountana, S.,

- Serrano-Contreras, J.I., Holmes, E., *et al.* (2019) Dietary Supplementation with Inulin-Propionate Ester or Inulin Improves Insulin Sensitivity in Adults with Overweight and Obesity with Distinct Effects on the Gut Microbiota, Plasma Metabolome and Systemic Inflammatory Response: A Randomized Cross-Over Trial. *Gut*, **68**, 1430-1438. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2019-318424>
- [38] Mayengbam, S., Lambert, J.E., Parnell, J.A., Tunnicliffe, J.M., Nicolucci, A.C., Han, J., Sturzenegger, T., Shearer, J., Mickiewicz, B., Vogel, H.J., *et al.* (2019) Impact of Dietary Fiber Supplementation on Modulating Microbiota-Host-Metabolic Axes in Obesity. *The Journal of Nutritional Biochemistry*, **64**, 228-236. <https://doi.org/10.1016/j.jnutbio.2018.11.003>
- [39] Klinder, A., Shen, Q., Heppel, S., Lovegrove, J.A., Rowland, I. and Tuohy, K.M. (2016) Impact of Increasing Fruit and Vegetables and Flavonoid Intake on the Human Gut Microbiota. *Food & Function*, **7**, 1788-1796. <https://doi.org/10.1039/C5FO01096A>
- [40] Ticinesi, A., Nouvenne, A., Borghi, L. and Meschi, T. (2017) Water and Other Fluids in Nephrolithiasis: State of the Art and Future Challenges. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, **57**, 963-974. <https://doi.org/10.1080/10408398.2014.964355>
- [41] Lima, A.C.D., Cecatti, C., Fidélis, M.P., Adorno, M.A.T., Sakamoto, I.K., Cesar, T.B. and Sivieri, K. (2019) Effect of Daily Consumption of Orange Juice on the Levels of Blood Glucose, Lipids, and Gut Microbiota Metabolites: Controlled Clinical Trials. *Journal of Medicinal Food*, **2**, 202-210. <https://doi.org/10.1089/jmf.2018.0080>
- [42] Dias, M.F., Reis, M.P., Acurcio, L.B., Carmo, A.O., Diamantino, C.F., Motta, A.M., Kalapothakis, E., Nicoli, J.R. and Nascimento, A.M.A. (2018) Changes in Mouse Gut Bacterial Community in Response to Different Types of Drinking Water. *Water Research*, **132**, 79-89. <https://doi.org/10.1016/j.watres.2017.12.052>
- [43] Johnson, T.B., Langin, L.M., Zhao, J., Weimer, J.M., Pearce, D.A. and Kovács, A.D. (2019) Changes in Motor Behavior, Neuropathology, and Gut Microbiota of a Batten Disease Mouse Model Following Administration of Acidified Drinking Water. *Scientific Reports*, **9**, Article No. 14962. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-51488-z>
- [44] Hansen, T.H., Thomassen, M.T., Madsen, M.L., Kern, T., Bak, E.G., Kashani, A., Allin, K.H., Hansen, T. and Pedersen, O. (2018) The Effect of Drinking Water pH on the Human Gut Microbiota and Glucose Regulation: Results of a Randomized Controlled Cross-Over Intervention. *Scientific Reports*, **8**, Article No. 16626. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-34761-5>