

肠道菌群与慢性肾衰竭的相互作用及中药干预研究进展

王英明¹, 李建省^{2*}, 闫燕顺¹, 张雯年¹, 康桂兰¹, 程建林²

(1. 甘肃中医药大学, 兰州 730030;

2. 甘肃省中医院, 兰州 730050)

[摘要] 慢性肾功能衰竭(CRF)是各种慢性肾脏疾病持续进展的共同结局,是以代谢产物和毒素潴留、水、电解质紊乱,酸碱平衡失调和全身各系统症状为主要表现的临床综合征。CRF发病及病情进展受多种因素影响,其中肠道菌群变化是重要因素之一。研究表明,肠道菌群与CRF具有相互影响的作用,CRF患者因肾功能逐渐减退导致代谢废物不能及时清除而蓄积于体内,通过改变肠道菌群的组成,破坏肠道屏障,加剧肠源性尿毒素的合成并蓄积于血液中,进一步损害肾功能,肠道菌群失调可诱发急性肾损伤的发生,增加心血管系统并发症,刺激免疫炎症反应等加剧CRF的病程进展,通过调节肠道菌群靶向治疗CRF已成为研究的前沿方向。中医认为肾病及肠,从肠治肾,脾肾与CRF的发病及肠道菌群最为密切,中药以其多靶点、多效应及多成分作用于“肠-肾轴”在CRF临床治疗和肠道菌群的调节具有较大的优势,通过干预肠道菌群可明显延缓CRF的进程,该文就中医理论与肠道菌群和CRF的相关性,结合肠道菌群与CRF的相互作用,以肠道菌群作为切入点,系统地总结和梳理肠道菌群与CRF的相互作用及中药干预肠道菌群治疗CRF的研究现状,以期为临床治疗及药物研发提供新的研究思路和方法。

[关键词] 肠道菌群; 慢性肾衰竭; 相互作用; 中医药

[中图分类号] R242;R856.2;R692.5;R256.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2022)16-0261-09

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.20221691

[网络出版地址] <https://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20220321.1940.040.html>

[网络出版日期] 2022-03-22 16:40

Interaction Between Intestinal Flora and Chronic Renal Failure and Traditional Chinese Medicine Intervention: A Review

WANG Yingming¹, LI Jiansheng^{2*}, YAN Yanshun¹, ZHANG Wennian¹,
KANG Guilan¹, CHENG Jianlin²

(1. Gansu University of Chinese Medicine, Lanzhou 730030, China;

2. Gansu Provincial Hospital of Traditional Chinese Medicine, Lanzhou 730050, China)

[Abstract] Chronic renal failure (CRF), a common outcome of various chronic kidney diseases, is characterized by retention of metabolites and toxins, water-electrolyte imbalance, acid-base disturbance, and various symptoms in diverse systems. The incidence and progression of this disease are influenced by many factors, particularly the change of intestinal flora. Previous research shows that the intestinal flora interacts with CRF. For CRF patients, the metabolic waste fails to be cleared in time due to the gradual decline of renal function and thus accumulates *in vivo*. Moreover, CRF changes the composition of intestinal flora, damages intestinal barrier, and accelerates the synthesis of intestinal uremic toxins and the accumulation in blood. As a result, the renal injury is aggravated. The imbalance of intestinal flora can induce acute kidney injury, increase

[收稿日期] 2022-01-17

[基金项目] 国家中医药管理局青年岐黄学者支持项目;甘肃省自然科学基金项目(20JR5RA162,1308RJZA164);甘肃省高等学校科研项目(2013A-082)

[第一作者] 王英明, 硕士, 从事中西医结合防治肾脏疾病的研究, E-mail: 1334557355@qq.com

[通信作者] * 李建省, 博士, 主任医师, 硕士生导师, 从事中西医结合防治肾脏疾病的研究, E-mail: ljsbr@126.com

cardiovascular complications, stimulate immune inflammatory responses, and thus aggravate the progression of CRF. Microbiota-targeted therapy for CRF has become the research focus. According to traditional Chinese medicine, kidney disease is related to the intestine and kidney disease should be treated from the intestine. Spleen and kidney are in the closest relationship with the pathogenesis of CRF and the intestinal flora. Chinese medicine, which features multiple targets, multiple effects, and multiple components, acts on the "gut-kidney axis". It is thus superior in the clinical treatment of CRF and the regulation of intestinal flora. To be specific, it intervenes in intestinal flora to delay the process of CRF. In this paper, based on the correlation of traditional Chinese medicine theory with intestinal flora and CRF, this paper reviewed the interaction between intestinal flora and CRF and traditional Chinese medicine intervention in the intestinal flora for the treatment of CRF, which is expected to serve as a reference for the clinical treatment of this disease and the drug development.

[Keywords] intestinal flora; chronic renal failure; interaction; traditional Chinese medicine

肠道菌群构成了肠道微生态系统,健康人群的肠道菌群与机体互为共生,共同维持着机体的内稳态^[1]。慢性肾脏病(CKD)患者在疾病进展过程中随着肾功能的逐渐减退,导致肠源性尿毒素增多并在血液中蓄积而不能被受损的肾脏及时清除,肠道菌群失调,肠道黏膜屏障遭到破坏,进而激活肠道黏膜免疫系统,诱导全身炎症反应,会加重肾脏的损伤,导致慢性肾功能衰竭(CRF)的发生^[2]。

目前,通过调节肠道菌群治疗CRF已成为热点研究方向,中药及其活性成分可通过降低肠源性毒素水平,调整肠道菌群结构延缓CRF病程及其并发症^[3]。因此,深入研究中医药调节肠道菌群治疗CRF发现特异性的诊疗措施对于延缓肾功能减退具有重要意义,现将肠道菌群与CRF的相互作用及中医药干预肠道菌群治疗CRF的相关研究进展综述如下。

1 肠道菌群及其生理作用

1.1 肠道菌群 肠道菌群是一个复杂的“隐藏器官”,在维持机体新陈代谢和健康方面发挥着重要作用,据报道,肠道菌群由6个科组成,拟杆菌门、变形菌门、梭杆菌门、厚壁菌门、放线菌门和疣菌门^[4]。这些细菌分布在整个胃肠道,宿主遗传、饮食、年龄、出生方式和抗生素等多种因素可以改变肠道微生物的组成和功能,肠道菌群与机体共生,在机体肠道免疫调节、黏膜屏障和营养代谢等方面发挥着重要的功能,是人体生理和代谢稳态的重要组成部分^[5]。肠道菌群的平衡对宿主有益,可参与消化吸收食物、降解外来生物、生成水溶性维生素和代谢产物等多种方式保持肠道屏障的完整性,抵抗病原体入侵,并与宿主相互制约、互利共生,形成稳定、

和谐的动态平衡。当机体发生肠道炎症、使用抗生素、激素水平改变或中毒等情况时,肠道菌群平衡会被打破,可能影响相关疾病的发生发展,目前研究表明,肠道微生物群紊乱与炎症性肠病、慢性肾脏疾病、肥胖、糖尿病、过敏性疾病、自身免疫性疾病及心血管疾病等相关,调节肠道菌群靶向治疗相关疾病是目前研究的新靶点^[6]。

1.2 生理作用 健康的肠道菌群对宿主有益,在平衡体内代谢、维持免疫和保护免受病原体入侵等方面起着至关重要的作用^[7]。肠道菌群参与能量生产代谢,胆汁酸生物转化,脂肪/葡萄糖代谢等为宿主提供必需化合物,通过抗生素的产生抑制病原体和细菌素定植,促进复合碳水化合物的吸收,并产生多种营养素、微量营养素和氨基酸。人类肠道菌群形成始于胚胎期,在母体的妊娠阶段就开始逐步形成,后期经产道分娩、母乳喂养、皮肤接触等途径逐渐丰富完善。伴随新生儿的成长发育,肠道微生态进行适应性调整,在发育、成熟和维持胃肠动力及塑造黏膜免疫系统和肠屏障方面起到了参与作用^[8]。据报道,肠道菌群通过占据肠道表面并创造一个稳定的系统从而加强了黏膜屏障阻止致病微生物的入侵,可以通过短链脂肪酸对骨生长和发育有显著影响,介导神经系统发育调控,影响女性生殖健康,维持造血稳定方面具有重要的作用^[9-11]。肠道菌群组成和功能的改变直接影响人体健康,并在多种疾病的发生中发挥重要作用,在临床治疗上,学者不断尝试应用益生菌、益生元、合生元及粪菌移植等来恢复患者肠道微生态平衡,对于肠道菌群相关性疾病的治疗有较好的疗效,因此,持续研究肠道菌群与宿主之间的关系,有望成为相关疾病治疗的新靶点^[12]。

2 中医理论与肠道菌群和CRF

目前研究表明,脾肾与肠道菌群关系最为密切,脾肾衰惫导致脾失健运,肾主水功能失司,内生痰湿、湿热、瘀血、浊毒等病理产物在机体体内蓄积是CRF的主要病机。“大肠主津,小肠主液”“小肠泌清别浊,受盛化物”“肾主水”,可见肠、肾在水液代谢、传输水谷精微等方面的密切联系,学者提出了肾病及肠,从肠治肾的观点,现代医学研究提出的“肠-肾轴”理论验证了肠道菌群与肾脏疾病的关系,进一步阐述了脾肾与肠道菌群及肾病及肠、肠病及肾的科学内涵。

2.1 “肠-肾轴”理论研究现状及中医内涵

2.1.1 “肠-肾轴”理论 “肠-肾轴”理论首次在2011年国际透析大会上提出,即在机体体内代谢、肠道代谢及肾脏排泄的相互作用共同构成了一个整体,有力地证明了肠、肾之间在病理、生理之间的密切关系^[13]。CKD病程进展过程中往往伴随着肠道菌群的变化,学者用“肠-肾轴”理论阐述CKD肠道菌群的变化及疾病过程当中肾脏与肠道之间的联系,如肠内代谢物异常、肠道损伤和肠道菌群失调等,提示深入研究肠道菌群和CKD相互作用机制有望成为临床治疗CKD的新靶点。在CKD患者中,往往会有肠道屏障如隐窝的延伸、绒毛的高度发生改变、固有层与炎症细胞的渗透、肠壁水肿、肠道缺血及结肠上皮屏障破坏,含氮代谢物及内毒素入血,细菌移位等使CKD发生微炎症状态,尤其在CRF患者中多见^[14]。在尿毒症状态下,肠道黏膜屏障受损,肠道内毒素、细菌、抗原不断进入全身血液及淋巴循环中,导致了多种炎症介质的释放,加重炎症反应。肠道系统作为血液和有毒化合物之间的接口,肠道黏膜屏障遭到破坏,肠道通透性增加,细菌及其代谢产物从肠道转移到血液是肠道菌群对CKD影响的主要机制^[15]。

2.1.2 “肠-肾轴”理论中医内涵 中医古籍中虽无“肠-肾轴”理论的记载,但其作用与脾肾、肠的功能有异曲同工之妙。“肠-肾轴”在水液代谢方面发挥着重要的作用,三焦是运输水液的通路,肠与肾同属下焦,肾的气化作用主导体内水液代谢的有序进行,在肾阳的蒸腾气化作用下,胃、脾、肺、三焦、小肠、膀胱各司其职,使机体水液代谢处于平衡状态,不会出现水肿或体液大量丢失^[16]。机体水液进入小肠后,经小肠泌清别浊和肺的宣发肃降作用,使浊者下归肾,经膀胱排出,清者上输于肺,散布周身,起濡养作用。脏腑间存在着生克制化的规律,

当六腑传化失司,五脏浊气无所出路,蓄积体内,容易发生脏腑传变,而肾与肠之间的“肠-肾轴”是联系其相互作用的关键^[17]。CRF病机以脾肾衰惫,浊毒内蕴为主,病理产物痰湿、湿热、瘀血、浊毒单一或相互作用最终导致肌酐、尿素氮等毒素在机体体内累积不去使五脏六腑俱损,其病位主在脾、肾与肠相关^[18]。中医“肠-脾胃-肾”之间的相互关系是“肠-肾轴”理论的体现,肠、肾在水液代谢、传输水谷精微等方面的联系密切,这也为经肠道治疗CRF提供了理论依据。

2.2 肾病及肠与从肠治肾

2.2.1 肾病及肠 肾为水脏,具有化气、行水、主司二便开阖的作用,肾中精气盛则五脏六腑功能正常,不足则脏腑羸弱,五脏六腑俱虚。人体脏腑生理功能有赖于肾阳的温煦和气化及肾阴的滋养,肠肾在机体代谢废物的排除及重吸收上密不可分^[19]。《张氏医通·泄泻》曰:“肾主二便,封藏之本,虽属水,而真阳寓焉”,肾主二便,粪便的正常排泄主要依赖于小肠的泌别清浊和大肠的传化糟粕功能的正常,而小肠受盛化物和泌别清浊和大肠传化糟粕功能必须依赖肾阳的温煦和肾阴的滋养^[20]。《景岳全书·杂病谟》曰:“肾为胃关,开窍于二阴,所以二便之开闭,皆肾脏之所主,今肾中阳气不足,则命门火衰……即令人洞泄不止。”肾阳亏虚,命门火衰,阴寒凝滞,同时气虚推动无力,气化功能失调,亦可影响大肠的传导功能。若肾阴不足,肠道津亏,失于濡养,则会出现大便秘结。若肾阳不足,失于温化,则小肠受盛化物、泌别清浊功能失调,出现腹胀、腹痛等症状。大肠虚寒,出现无力吸收水分,水与糟粕俱下,出现肠鸣、腹痛、泄泻等症状^[21-22]。

2.2.2 从肠治肾 “肠-肾轴”理论提示中医胃肠在CRF诊治中具有重要意义,主要表现为胃肠对湿浊毒等邪实的清利作用。五脏藏精气而不泻,满而不能实,六腑传化物而不藏,实而不能满,脏与腑在生理上表里相合,病理上相互影响。《黄帝内经·素问·阴阳应象大论篇》曰:“清阳出上窍,浊阴出下窍,清阳发腠理,浊阴走五脏,清阳实四肢,浊阴归六腑。”若肠道传导功能不利,则脾胃产生的浊阴未及时排泄,内蕴而成浊毒,蕴结胃腑,导致中焦气机不通,升降枢机不利,气血不运,阴阳不交。胃肠功能失司,通降传导不利,则浊毒旁侵上犯而使五脏多表现为CRF的并发症。CRF以体内毒素蓄积为特征,体内毒素的蓄积与肠道的传导功能密切

相关,肠道可产生肠源性尿毒素,加之脾肾衰惫,进一步可凝痰聚瘀,痰瘀结聚肾络,进一步加快了CRF的进程^[22-23]。浊毒不去,则五脏自难安稳,故胃肠为CRF论治的重要着眼点,治当补脾益肾、通腑泄浊为法,以通腑泄浊法及中药灌肠的方式可以调节失调的肠道菌群,促进和降低肠源性毒素排泄和产生、并可改善肠道屏障,疏导体内淤积的代谢产物、减轻炎症反应等作用保护残余肾功能^[24]。

2.3 脾肾与肠道菌群 脾肾在生理上互资,在病理上互相传变,脾肾功能失司会影响到大小肠的功能,引发泄泻、便秘等疾病,进而使肠道菌群紊乱。《黄帝内经·素问·六节藏象论篇》曰:“脾、胃、大肠、小肠……能化糟粕”,脾主运化,小肠主分清泌浊、大肠传导糟粕,二者共同参与食物消化。脾为气血生化之源,脾虚则运化无力,脏腑失养,累及肠则可致肠道传导失司,引发肠道菌群数量、分布等改变^[25]。实验研究发现,脾虚模型大鼠肠道菌群中益生菌含量明显减少,使用健脾汤药干预后,肠道菌群多样性及粪便中短链脂肪酸含量显著升高^[26-28]。肾主水,司二便,大小肠主津液,能泌别清浊,肾与肠共同参与津液的代谢分布,《石室秘录》曰:“大肠得命门而传导”,肾阳不足,发为泄泻,肾阴不足,多见便秘,而泄泻和便秘能使肠道菌群发生改变。临床研究发​​现肾阳虚患者肠道菌群需氧菌数量显著增加,益生菌数量明显下降^[29],补肾汤药可调节肠道菌群结构,提升益生菌相对丰度。综上所述,脾肾衰惫是CRF的主要病机,基于脏腑辨证,对CRF从脾肾论治,疗效确切,脾肾与肠又存在关联,肠道菌群在CRF的病程中发挥着重要作用,故从肠道菌群出发,结合现有研究成果,从脾肾与肠道菌群论治CRF具有深远的意义。

3 肠道菌群与CRF的相互作用

肠道菌群与CRF是相互作用,具体表现为CRF可改变肠道菌群的组成,破坏肠道屏障,影响肠道菌群的分布与数量,肠道菌群失调亦可诱发急性肾损伤(AKI)的发生,增加心血管系统等并发症,以及刺激免疫炎症反应,导致肠肾间的恶性循环,最终加剧CRF的进展。

3.1 CRF对肠道菌群的作用

3.1.1 改变肠道菌群组成 长期以来,CKD发展至CRF期时,尿毒症毒素及代谢产物对胃肠道的刺激被认为是CRF出现消化道症状的重要原因,其对胃肠道的组织结构、屏障功能和动力学等影响更为显著^[30]。CRF患者肾功能下降,尿毒症患者体内毒素

蓄积,弥散至肠道,肠上皮中也会增加,会使经肠道产脲酶和尿酸酶的细菌增生代谢产生氨,使肠道pH升高,促进肠道微生物区系发生变化,导致肠道菌群失调。内毒素和尿毒症毒素增加,黏膜屏障完整性严重下降和免疫耐受被破坏,促进内毒素血症及全身炎症,同时,嘌呤代谢产生的尿酸主要通过肾脏排泄,CRF患者肾功能下降,结肠逐渐成为替代肾脏排泄尿酸主要部位,高浓度尿酸会促进含有尿素酶和尿酸酶的细菌生长,并通过同样的途径改变肠道菌群^[31]。此外,CKD患者通常需服用多种药物,包括含铁化合物、磷酸盐结合剂和抗生素,会导致维持肠道稳态的关键菌群或生物多样性丧失并改变其代谢能力,从而影响肠道微生物群。磷酸盐结合剂和含铁化合物会导致胃肠道腔内环境的改变,影响常驻菌群,导致菌群失调,长期服用大量药物也可以广泛影响肠道微生物区系的组成和丰富性^[32]。

3.1.2 破坏肠道屏障功能 CRF患者肠道屏障功能会随肠道菌群组成和功能变化而改变,交感神经兴奋、心力衰竭、心肾综合征和血液透析等是肠道通透性增加的主要因素,这些因素导致肠道充血或低灌注,进而间接损伤肠道屏障功能^[33]。肠道菌群失调是造成肠道屏障功能受损的关键因素,在CRF的病理状态下,患者会出现胃肠功能下降、肠道屏障损伤和肠道菌群紊乱等症状,主要表现为有益菌如双歧杆菌、乳杆菌等菌群数量明显减少,有害菌如大肠埃希菌和肠球菌的数量增加^[34]。有害菌的增加,使得大量含氮化合物进入肠道,代谢后产生多种肠源性尿毒素,促进了CRF病程的发展。在CRF时期,肠道代谢所产生的肠源性尿毒素可分为3种,小分子尿毒素如尿素氮、肌酐、尿酸等;中分子尿毒素如 β_2 微球蛋白等;蛋白结合类毒素如硫酸吡啶酚和硫酸对甲酚及三甲氨氧化物等都会影响肠道屏障功能,加重肾损伤,且在CRF血液透析状态及体液过载时,血液透析会使血流动力学不稳定,体液过载会使肠黏膜水肿,肠道低氧缺血,破坏肠道黏膜免疫屏障,影响肠道菌群的分布与数量发生改变^[35]。

3.2 肠道菌群对CRF的作用

3.2.1 AKI AKI是由各种病因引起短时间内肾功能快速减退为特征的临床综合征^[36]。研究表明,肠道菌群失调引起肠道屏障的完整性持续损害,会促进炎症介质的释放,并参与AKI的发生和预后,尿毒症的发生、发展过程中肠道菌群的代谢产物起着

重要作用,其可导致CRF其他并发症。AKI与尿毒症毒素的蓄积、肾功受损后,水液代谢异常导致的高血容量及饮食限制和临床药物的大量使用相关,尿毒症毒素的蓄积、高血容量及饮食限制和临床用药都会造成肠道菌群稳态的破坏,产生肠源性内毒素蓄积体内,诱发AKI。AKI通常发生在脓毒症或其他严重器官功能障碍状态时,脓毒症相关的AKI是危重病人的常见并发症,早期识别AKI的诱发因素对于提供支持性治疗和限制进一步治疗至关重要,肠道菌群紊乱会导致炎症因子的爆发,进一步损伤肾脏,体内毒素、肠道菌群代谢产物、细菌等的蓄积入血后会引发脓毒症相关的AKI,对于AKI的风险预测具有重要意义^[37]。

3.2.2 心血管系统并发症 心血管疾病的发生是CRF最严重的并发症和致死原因,CRF患者的肠道菌群失调可致使毒性代谢产物增加,加之肾脏清除率降低,CKD后期患者体内代谢毒性产物变慢,肠道屏障功能受损,高剂量毒性代谢产物如氧化三甲胺(TMAO)、硫酸对甲酚和硫酸吡啶酚等毒素蓄积是诱发心血管疾病及其并发症的主要因素。硫酸对甲酚和硫酸吡啶酚等尿毒症毒素在心血管疾病并发症中起关键作用,肠道菌群可以将硫酸对甲酚、硫酸吡啶酚等毒素分解成转录因子的内源性配体,通过多种信号通路介导心脏毒性和血管炎症^[38]。此外,研究表明,TMAO代谢轴与心血管系统并发症有关,动脉粥样硬化,心力衰竭,高血压,心律失常等均与TMAO代谢轴相关。TMAO是一种重要的肠道微生物依赖性代谢物,由膳食胆碱、甜菜碱和-肉碱产生,TMAO的清除依赖于肾脏,CRF患者肠道菌群紊乱,肾脏排毒能力下降,血浆TMAO水平升高,会增加心血管疾病并发症的风险^[39-40]。

3.2.3 免疫炎症反应 免疫炎症反应是CKD患者普遍存在状态,肠道菌群参与了宿主代谢、免疫调控及构建肠道屏障,在疾病的诊疗和预防等诸多方面具有重要作用。肠道是促炎因子的主要来源,肠道菌群及其代谢产物均可参与CRF的免疫炎症反应,在CRF时期肠道菌群失调及其毒素蓄积具有免疫刺激性,会使机体免疫功能障碍,从而参与CRF中的免疫炎症反应^[41]。CRF毒性代谢产物会引起相关的免疫炎症反应,导致活性氧、一氧化氮、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、核转录因子、前列环素、白细胞介素-6(IL-6)等水平升高,影响免疫应答。在CKD患者中,肠道菌群失调,肠道黏膜屏障功能破

坏,使CRF患者体内内毒素水平增加及尿毒症毒素蓄积,肠道内细菌、内毒素易转移入血后会引发持续的炎症反应,诱发和加重肾损伤,导致造成肾功能进一步降低。研究报道,肠道来源的循环内毒素水平在CRF阶段升高明显,其中透析患者最高,内毒素血症与全身炎症、营养不良标志物、心脏损伤和存活率降低有关^[42]。

4 中医药干预肠道菌群治疗CRF

中药在CRF治疗及调节肠道菌群中具有多成分、多效应、多靶点的干预优势,且疗效确切,不良反应少,中药通过作用于“肠-肾轴”干预肠道菌群治疗CRF已成为治疗的新靶点。目前,临床研究、动物实验研究均证实中药可以通过调节益生菌与致病菌的比例、恢复肠道菌群的多样性、保护肠黏膜屏障功能等方式延缓CRF的进展,现对中医药通过干预肠道菌群靶向治疗CRF的研究做一系统性总结。

4.1 实验研究 CRF与肠道菌群失调密切相关,二者相互作用导致了疾病的相互影响,现代医学“肠-肾轴”理论阐述肾脏疾病与肠道的变化之间的联系,为调节肠道菌群可成为治疗CRF的新方法提供了科学依据,目前关于通过中药调节肠道菌群治疗CRF实验研究并不多见,主要集中在单味中药方面,其机制及作用具体见表1。

4.2 临床研究 在临床研究方面,学者多从中药口服、灌肠及中药口服联合灌肠等方式研究肠道菌群与CRF之间的联系,大量临床研究表明中药通过调节肠道菌群可以改善CRF患者的代谢功能、免疫功能及微炎症状态,延缓肾脏损伤进展,在理论上符合“肠-肾轴”学说,也验证了与中医脾肾相关、肾病及肠、从肠治肾等思想指导下所产生的益肾泻浊、通腑泻浊、益肾活血法在治疗CRF的科学性,其具体机制及作用见表2。

5 小结及展望

肠道菌群和CRF相互作用共同影响着机体疾病的进程,肠道菌群失调可通过内生毒素、炎症、肠道屏障功能障碍等多种途径加重肾脏损害,CRF代谢产物和毒素滞留,水、电解质紊乱,酸碱平衡失调和全身各系统症状又可导致肠道菌群失调。干预肠道菌群治疗CRF是目前研究的热点方向,大量研究证明单味药及其有效成分、中药复方可以作用于“肠-肾轴”调节益生菌与致病菌的比例、恢复肠道微生物物种的多样性、保护肠黏膜屏障功能等方式在CRF的治疗上有独特的优势,中医脾肾与肠道菌群

表1 中医药干预肠道菌群治疗CRF实验研究

Table 1 Experimental study on traditional Chinese medicine intervention on intestinal flora in treatment of CRF

| 单味药及复方制剂 | 化学成分/处方 | 对象 | 肠道菌群 | 机制 | 参考文献 |
|-------------|--|-------|---|---|------|
| 黄芪 | 黄芪多糖 | CRF小鼠 | 有益菌菌群丰富度升高,有害菌菌群丰富度降低 | 炎性因子表达下降,血肌酐(SCr)、尿素氮(BUN)、24h尿蛋白(24hUP)下降,肾纤维化程度改善,CRF小鼠的肾功能明显改善 | [44] |
| 三七 | 三七注射液 | CRF大鼠 | 可改善肠道菌群物种丰度及多样性,肠道黏膜屏障有明显保护作用 | BUN、SCr和IS水平呈下降趋势,可以显著改善CRF大鼠肾功能 | [45] |
| 三七 | 三七注射液 | CRF大鼠 | 改善肠道菌群结构,可能与干预肠-肾轴中Toll样受体4(TLR-4)炎症信号通路启动,抑制IL-6、TNF- α 转录相关 | BUN和SCr水平呈下降趋势,延缓CRF的发展进程 | [46] |
| 三七 | 三七注射液 | CRF大鼠 | 肠源性毒素、肠道细菌移位率显著降低,致病菌明显减少,益生菌明显增多 | BUN、SCr显著降低,机制可能与调节肠道菌群,抑制肠道菌群移位,修复肠道黏膜屏障功能有关 | [47] |
| 大黄颗粒 | 大黄颗粒低中高剂量(0.1、0.2、0.3 g·mL ⁻¹) | CKD大鼠 | 益生菌双歧杆菌增多,致病菌肠杆菌及肠球菌减少,增加闭合蛋白 | BUN、SCr降低,机制可能与其能增加益生菌减少致病菌,增加Claudin-1、Occludin(Occludin)、紧密连接蛋白-1(Claudin-1)的表达,减少肠源性毒素及内毒素水平的表达,减少肠源性毒硫酸吡啶(IS)水平 | [48] |
| 大黄 | 大黄素 | CRF犬 | IS和硫酸对甲酚(PCS)降低,益生菌丰富度升高,致病菌丰富度降低,益生菌逐渐成为优势菌群 | SCr、BUN降低,大黄素可调节肠道菌群使其重建平衡,减少肠道菌群对CRF犬的损害 | [49] |
| 大黄-丹参 | 大黄、丹参 | CRF大鼠 | TMAO、PCS、IS显著降低,回肠组织Occludin、闭锁小带蛋白-1(ZO-1)的mRNA及蛋白表达水平均升高,结肠上皮屏障损伤程度均减轻 | SCr、BUN含量降低,尿肌酐(UCr)表达水平均升高,肾间质炎性细胞浸润、纤维化程度减轻,CRF缓解 | [50] |
| 大黄、黄芪 | 大黄、黄芪 | CRF大鼠 | 黄芪组、大黄组与对照组相比其肠道绒毛的病理形态均得到不同程度的改善 | SCr、BUN、UA、24hUP均降低,大黄与黄芪减少了代谢毒素的产生、通过提高肾小球滤过功能,增强了代谢物的排出 | [51] |
| 大黄-黄芪不同剂量配比 | 大黄1.5 g·kg ⁻¹ 、大黄与黄芪按照1:1、1:2、1:4、1:6配伍 | CRF大鼠 | 改善肠黏膜损伤,降低肠黏膜通透性,使内毒素和肠道菌群移位得到抑制,其中以大黄-黄芪1:4组改善作用显著 | 改善CRF大鼠的肠黏膜损伤,降低肠黏膜通透性,使内毒素和肠道菌群移位得到抑制,从而延缓CRF | [52] |
| 肾衰II号方 | 川芎、杏仁、紫苏叶、党参、丹参、淫羊藿、制大黄各15g | CRF大鼠 | 调节肠道通透性,肠源性内毒素入血减少,内毒素、炎症因子水平降低,Claudin-1、Occludin表达升高 | 大鼠肾组织病理变化减轻,SCr、BUN降低,肾功能改善 | [53] |
| 升清降浊胶囊 | 黄芪、茯苓等益气健脾中药 | CRF大鼠 | IS、脂多糖(LPS)、髓样分化因子88(MyD88)、核转录因子- κ B(NF- κ B)转化生长因子- β_1 (TGF- β_1)下降,IS含量降低 | SCr、BUN、24hUP均降低,可降低大鼠血液中的肠源性毒素,促进肠道黏膜屏障功能的修复,延缓肾功能 | [54] |
| 通腑泄浊方 | 生大黄、蒲公英、生槐米、生牡蛎、六月雪、附子 | CKD大鼠 | 大肠杆菌减少,双歧杆菌增加,IL-6、转化生长因子- β_1 (TGF- β_1)下降,IS含量降低 | SCr、BUN、UA、胱抑素C(CysC)下降,通腑泄浊方能够调节肠道菌群,改善炎症状态,降低毒素,延缓肾脏损伤 | [55] |

关系最为密切,而“肠-肾轴”理论的提出更进步阐述了肾病及肠,从肠治肾的科学性。但目前有关中医药调节肠道菌群治疗CRF的研究多集中在中药可增加益生菌,减少致病菌的数量和减少肠源性毒素产生等方面,在中药对肠道菌群影响的量-效、量-时

的研究较少,所以,深入系统地研究中药在调节肠道菌群治疗CRF的机制及中医药作用于肠道菌群量-效、量-时关系,在CRF发生发展过程中以肠道菌群的异常变化作为切入点,探寻特异性治疗靶点,对CRF的防治具有深远的意义。

表2 中医药干预肠道菌群治疗CRF临床研究

Table 2 Clinical Study of Traditional Chinese Medicine Intervention on Intestinal Flora in Treatment of CRF

| 复方制剂 | 化学成分/处方 | 对象 | 给药方式 | 肠道菌群 | 机制 | 参考文献 |
|------------|---|----------|-------|--|---|------|
| 肾衰六君子汤 | 茯苓、陈皮、人参、白术、砂仁、大黄、半夏、木香、石韦(剂量未知) | CRF | 口服 | 长型双歧杆菌、保加利亚乳杆菌升高 | 嗜血链球菌、SCr、BUN、C反应蛋白(CRP)、TNF- α 、明显下降,肌酐清除率(CCr)升高,中医症状积分明显下降,可调节肠道菌群,改善微炎症状态延缓肾功能衰竭 | [56] |
| 益肾泻浊方 | 黄芪30g,淫羊藿20g,水蛭6g,生地黄10g,黄精20g,红花9g,太子参20g,制大黄3~30g | CKD 3~4期 | 口服 | D-乳酸、内毒素水平均明显降低 | BUN、SCr、尿酸(UA)降低,可改善肠道黏膜屏障功能,调节“肠-肾轴”保护肾功能 | [57] |
| 加味益肾活血方 | 黄芪30g,菟丝子30g,赤芍12g,党参、山药、茯苓、白术、丹参、生薏苡仁、益母草、怀牛膝、大黄各15g | CKD 5期 | 口服 | 益生菌菌群如乳酸杆菌、双歧杆菌属浓度升高,致病菌如大肠杆菌、粪肠球菌属浓度降低 | SCr、BUN下降,炎症因子表达下降,可调节肠道微生态,改善微炎症,保护肾功能 | [58] |
| 肾康合剂+中药灌肠液 | 肾康合剂:何首乌、补骨脂、泽兰各15g,党参、黄芪各30g,丹参30g,茯苓20g,大黄10g;中药灌肠液:大黄、牡蛎、蒲公英各30g,黄芪20g | CRF | 口服+灌肠 | 需氧菌菌落数及大肠杆菌菌落数均下降,厌氧菌菌落数均有上升,乳酸杆菌及双歧杆菌菌落数均上升 | SCr、BUN下降,调节肠道菌群状态,改善微炎症状态,进而起到保护肾功能等作用 | [59] |
| 通腑泄浊方 | 生牡蛎、蒲公英、生槐米、六月雪各30g,附子10g,生大黄20g | CKD 3~4期 | 灌肠 | D-乳酸、内毒素、血清二胺氧化酶(DAO)下降,可以减轻微炎症反应、改善肠道黏膜屏障功能 | SCr、BUN下降尿毒症毒素水平降低、提高肾小球滤过率 | [60] |
| 健脾温肾泄浊方 | 干姜、熟地黄、茯苓、杜仲、菟丝子、积雪草各10g,熟附子、熟大黄各5g,党参、黄芪各15g,山药20g,炙甘草6g | CKD 3~4期 | 口服 | 肠源性尿素氮LPS降低 | SCr、BUN、超敏CRP降低,可降低肠源性尿素氮水平,改善机体微炎症状态,缓解临床症状,延缓肾功能减退 | [61] |
| 益肾汤 | 荷叶30g,白茅根、大黄各20g,丹参、当归、龙骨、牡蛎各15g,甘草10g | CKD 3~5期 | 灌肠 | 双歧杆菌、嗜酸乳杆菌有益菌水平升高,大肠杆菌有害菌水平降低 | CRP、IL-6、TNF- α 、SCr、BUN、UA降低,改善患者肠道菌群状态,抑制微炎症反应,缓解症状 | [62] |
| 涤毒灌肠方 | 煅牡蛎、煅龙骨各20g,酒大黄、蒲公英、丹参各30g,制附子10g | CRF | 灌肠 | 致病菌大肠杆菌、肠球菌降低,益生菌双歧杆菌、乳酸杆菌升高,内毒素含量降低 | SCr、BUN下降,灌肠辅助治疗可减少肠源性毒素的释放,调节肠道菌群,改善肾功能 | [63] |
| 大黄复方 | 大黄、蒲公英、牡蛎等 | CKD 5期 | 灌肠 | D-乳酸、内毒素水平降低,大肠杆菌菌落减少,双歧杆菌、乳酸杆菌菌落增多 | SCr、BUN下降,临床症状改善,大黄复方灌肠对CKD 5期肠道菌群失调具有改善作用 | [64] |

[参考文献]

- [1] ADAK A, KHAN M R. An insight into gut microbiota and its functionalities[J]. Cell Mol Life Sci, 2019, 76(3):473-493.
- [2] MANOR O, DAI C L, KORNILOV S A, et al. Health and disease markers correlate with gut microbiome composition across thousands of people[J]. Nat Commun, 2020, 11(1):5206.
- [3] ZHANG L, ZHANG W, NIE J. Gut microbiota and renal injury[J]. Adv Exp Med Biol, 2020, 1238: 93-106.
- [4] PATTERSON E, RYAN P M, CRYAN J F, et al. Gut microbiota, obesity and diabetes[J]. Postgrad Med J, 2016, 92(1087):286-300.
- [5] SEBASTIÁN DOMINGO J J, SÁNCHEZ SÁNCHEZ C. From the intestinal flora to the microbiome[J]. Rev Esp Enferm Dig, 2018, 110(1):51-56.
- [6] GOMAA E Z. Human gut microbiota/microbiome in health and diseases: A review[J]. Antonie Van Leeuwenhoek, 2020, 113(12):2019-2040.
- [7] MERTOWSKA P, MERTOWSKI S, WOJNICKA J, et al. A Link between chronic kidney disease and gut microbiota in immunological and nutritional aspects[J]. Nutrients, 2021, 13(10):3637.
- [8] JANDHYALA S M, TALUKDAR R, SUBRAMANYAM C, et al. Role of the normal gut microbiota[J]. World J Gastroenterol, 2015, 21(29): 8787-8803.
- [9] D'AMELIO P, SASSI F. Gut microbiota, immune system, and bone[J]. Calcif Tissue Int, 2018, 102(4): 415-425.
- [10] SHARON G, SAMPSON T R, GESCHWIND D H, et

- al. The central nervous system and the gut microbiome [J]. *Cell*, 2016, 167(4):915-932.
- [11] QUARANTA G, SANGUINETTI M, MASUCCI L. Fecal microbiota transplantation: A potential tool for treatment of human female reproductive tract diseases [J]. *Front Immunol*, 2019, 10:2653.
- [12] SANDERS M E, MERENSTEIN D J, REID G, et al. Probiotics and prebiotics in intestinal health and disease: From biology to the clinic [J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2019, 16(10):605-616
- [13] RITZ E. Intestinal-renal syndrome: mirage or reality? [J]. *Blood Purif*, 2011, 31(1/3):70-76.
- [14] 韩文贝,刘莹露,万毅刚,等.慢性肾脏病肠道菌群失调的病理机制、治疗策略及中药的干预作用[J].中国中药杂志,2017,42(13):2425-2432.
- [15] 雷芷晗,吕静.基于肠肾轴理论谈通腑泄浊法治疗慢性肾脏病[J].中医学报,2022,50(1):7-11.
- [16] 韩琦,马淑然."肾主水"的理论内涵及其对临床疾病防治指导作用的概述[J].中国医药,2021,16(9):1436-1440.
- [17] 焦书沛,姜晨."肠-肾轴"理论研究现状及分析[J].中国中西医结合肾病杂志,2017,18(7):656-658.
- [18] 占永立,魏连波,李平,等.慢性肾衰竭浊毒证的中医治疗[J].中国中西医结合肾病杂志,2020,21(7):656-658.
- [19] 郝雅楠.《黄帝内经》及明清时代肾系理论文献研究[D].北京:北京中医药大学,2021.
- [20] 王庆彦,郑洪新.中医"肾阴肾阳失常"与肠屏障功能损伤的机制[J].中华中医药学刊,2019,37(3):635-637.
- [21] 李娅妮,姜维,姜华琴.尿毒症便秘的中医病机及证治探析[J].上海中医药杂志,2013,47(12):63-64.
- [22] 冯喆,雷根平.肠道菌群与肾脏病的研究进展[J].世界科学技术—中医药现代化,2019,21(8):1751-1758.
- [23] 徐蕾,马晓燕.基于"肠-肾轴"理论治疗慢性肾脏病研究进展[J].陕西中医药大学学报,2022,43(3):114-119.
- [24] 杨丽丽,马进.补肾健脾、通腑泄浊法治疗慢性肾衰竭验案1则[J].湖南中医杂志,2016,32(5):132-133.
- [25] 钱虹利,谢丽萍,韦泉西,等.从脾肾论治慢性肾脏病研究进展[J].辽宁中医药大学学报,2018,20(12):154-156.
- [26] 黄文武,彭颖,王梦月,等.四君子汤及其单味药水煎液对脾虚大鼠肠道菌群的调节作用[J].中国实验方剂学杂志,2019,25(11):8-15.
- [27] 邵铁娟,李海昌,谢志军,等.基于脾主运化理论探讨脾虚湿困与肠道菌群紊乱的关系[J].中华中医药杂志,2014,29(12):3762-3765.
- [28] 叶惠珍,黄水霞,张丽霞.中药健脾渗湿汤对脾虚湿盛泄泻患者肠道微生态及舌象变化的影响[J].中国民间疗法,2020,28(9):55-58.
- [29] 常炳龙.大肠湿热证与脾肾阳虚证溃疡性结肠炎患者肠道菌群的差异性研究[D].北京:北京中医药大学,2020.
- [30] 郭弋凡,赵文景,王梦迪,等.慢性肾衰竭胃肠道功能紊乱的发病机制及中医药治疗进展[J].中国中西医结合肾病杂志,2020,21(11):1025-1028.
- [31] 张娟,焦雅丽,王振国,等.肠道菌群失调与慢性肾脏疾病相互作用的研究进展[J].实用临床医药杂志,2021,25(14):98-102,107.
- [32] 廖紫琼,纪秋凤,周本杰.炎症性肠病的发病机制及基于肠道菌群的药物研究策略[J].世界华人消化杂志,2020,28(22):1112-1120.
- [33] 唐刚.从生态学角度重新认识肠道菌群与肾脏疾病的关系[J].肾脏病与透析肾移植杂志,2020,29(2):176-180.
- [34] 马雪莉,马鸿斌,魏锦慧.基于肠道菌群探讨"肺-肾-大肠"轴与IgA肾病相关性[J].中国中医药信息杂志,2021,28(11):7-11.
- [35] 吴晨悦,张树明.根据"肠-肾轴"理论治疗慢性肾脏病的研究进展[J].中国微生态学杂志,2020,32(3):364-368.
- [36] JÖRRES A. Acute kidney injury [J]. *Minerva Urol Nefrol*, 2016, 68(1):47-48.
- [37] NOEL S, MARTINA-LINGUA M N, BANDAPALLE S, et al. Intestinal microbiota-kidney cross talk in acute kidney injury and chronic kidney disease [J]. *Nephron Clin Pract*, 2014, 127(1/4):139-143.
- [38] VELASQUEZ M T, CENTRON P, BARROWS I, et al. Gut microbiota and cardiovascular uremic toxicities [J]. *Toxins (Basel)*, 2018, 10(7):287.
- [39] 赵鹏,刘新新,田进伟.肠道菌群代谢物与心血管疾病关系的研究进展[J].中国动脉硬化杂志,2021,29(12):1094-1098.
- [40] YANG S, LI X, YANG F, et al. Gut microbiota-dependent marker TMAO in promoting cardiovascular disease: Inflammation mechanism, clinical prognostic, and potential as a therapeutic target [J]. *Front Pharmacol*, 2019, 10:1360.
- [41] 王小琪,李忠心.肠道微生物菌群与慢性肾脏病的研究进展[J].中国血液净化,2019,18(9):646-649.
- [42] 唐刚.从生态学角度重新认识肠道菌群与肾脏疾病的关系[J].肾脏病与透析肾移植杂志,2020,29(2):176-180.

- [43] 任小军,陈英. 中医药调节肠道微生态的机理探讨[J]. 西部中医药, 2021, 34(11): 141-144.
- [44] 杨洁珂,王丽,于千惠,等. 黄芪多糖对小鼠慢性肾功能衰竭保护作用的机制研究[J]. 天津医药, 2021, 49(7): 713-718, 785-786.
- [45] 麦文顶. 三七注射液对慢性肾衰竭大鼠肠道菌群多样性结构变化的研究[D]. 南宁:广西中医药大学, 2021.
- [46] 邹涵,黄志敏,唐宇,等. 三七注射液对慢性肾衰竭大鼠肠道失调信号通路及肠道菌群结构的影响[J]. 时珍国医国药, 2021, 32(2): 269-272.
- [47] 黄志敏,黄仁发,唐宇,等. 基于肠肾轴理论探讨三七注射液对慢性肾脏病大鼠肠黏膜功能和肠道菌群的影响[J]. 中华中医药学刊, 2021, 39(9): 156-159.
- [48] 罗学文,曾玉群,王仕琦,等. 大黄颗粒对慢性肾脏病大鼠肠道微生态的影响[J]. 北京中医药大学学报, 2020, 43(8): 668-674.
- [49] 朱道仙,陆江,赵学刚,等. 大黄素通过选择性调节肠道菌群缓解犬慢性肾衰竭[J]. 江苏农业学报, 2020, 36(6): 1489-1497.
- [50] 王宏,徐娟,江茜,等. 大黄-丹参药对慢性肾衰竭模型大鼠肠源性尿毒素含量和肠道屏障功能的影响[J]. 中国药房, 2021, 32(7): 825-831.
- [51] 涂伟珺,李海燕,宫仁豪,等. 大黄与黄芪对慢性肾衰大鼠的肾保护作用及肠道屏障功能的影响[J]. 中国药房, 2017, 28(31): 4354-4358.
- [52] 钟瑜萍,郑作亮,李海燕,等. 大黄-黄芪不同剂量对比对慢性肾功能衰竭大鼠肠粘膜和肠道菌群移位的影响[J]. 中药药理与临床, 2017, 33(2): 130-133.
- [53] 姚东升,徐琳,兰天鹰,等. 肾衰II号方对肾功能衰竭大鼠肠通透性及微炎症的影响[J]. 中国中医药信息杂志, 2021, 28(1): 67-72.
- [54] 黎志彬,王超,汤水福,等. 基于TLRs/NF- κ B信号通路探讨升清降浊胶囊对5/6肾切除大鼠肠道屏障的影响[J]. 中药新药与临床药理, 2019, 30(11): 1301-1306.
- [55] 戴铭卉,孔薇. 基于肠肾轴理论探讨通腑泄浊方调节肠道菌群清除慢性肾脏病模型大鼠尿毒症毒素的机制[J]. 中国中医基础医学杂志, 2018, 24(8): 1073-1076, 1140.
- [56] 彭书玲,郭兆安,窦晨辉,等. 肾衰六君子汤对慢性肾衰竭患者肠道微生态影响[J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2019, 20(3): 233-235.
- [57] 王祎熙,李霞,岑洁,等. 益肾泻浊方对慢性肾脏病3~4期患者肠道屏障及黏膜免疫功能的影响[J]. 现代中西医结合杂志, 2021, 30(28): 3079-3083.
- [58] 桂志红,黄刚,王华富,等. 加味益肾活血方对慢性肾脏病5期患者肠道微生态的影响[J]. 南京中医药大学学报, 2019, 35(3): 258-261.
- [59] 钟丹,黄宇清,萧建华,等. 健脾补肾活血泄浊法对慢性肾衰患者肠道微生态的影响[J]. 中医药临床杂志, 2018, 30(7): 1279-1282.
- [60] 陶芳. 基于肠-肾轴理论探讨通腑泄浊法中药灌肠治疗慢性肾脏病3-4期临床观察研究[D]. 南京:南京中医药大学, 2020.
- [61] 王小连. 健脾温肾泄浊方对CKD3-4期脾肾阳虚证患者肠源性尿毒素硫酸对甲酚影响的临床观察[D]. 南宁:广西中医药大学, 2021.
- [62] 黄海平,聂开兰,何娜,等. 益肾汤经结肠透析对慢性肾脏病3~5期患者肠道菌群、微炎症的影响[J]. 国际中医中药杂志, 2021, 43(12): 1199-1203.
- [63] 冷伟,刘春莹,马莉莎,等. 涤毒灌肠方对慢性肾衰竭患者肠源性尿毒症毒素的影响分析[J]. 现代生物医学进展, 2018, 18(22): 4265-4268, 4329.
- [64] 邹川,吴禹池,罗丽,等. 中药大黄复方灌肠对慢性肾脏病5期(非透析)肠道菌群和肠道屏障功能影响的临床研究[J]. 辽宁中医杂志, 2012, 39(7): 1309-1311.

[责任编辑 王鑫]