

“态靶结合”理念下中医药调控肠道微生态干预肾纤维化研究概述

李旭萍^{1*}, 马海兰², 马鸿斌¹, 魏锦慧¹

(1. 甘肃中医药大学附属医院, 兰州 730020; 2. 甘肃中医药大学, 兰州 730000)

[摘要] 肾纤维化是慢性肾脏疾病进展为终末期肾病的主要病理特征,致病因素繁杂、病程迁延难愈,严重影响患者生存质量并伴随沉重医疗负担。当肠道微生物菌群失调时,机体内环境稳态被打破,显现出各类“偏态”,而“态靶结合”理念下重建肠道菌群与恢复微生物多样性可为肾纤维化的辨证施治赋予新的科学内涵。此外,中医学“异病同治”原则下中医药靶向干预肠道微生态具有独特优势,可为肾纤维化的诊疗策略提供理论指导,具体包括:①重视宏观调态与微观打靶;②针对肾纤维化过程中的炎症反应、内毒素积累及细胞外基质(ECM)过度沉积等确立了肾纤维化治湿、治浊毒、治虚瘀的诊疗策略;③古籍名方或中药复方、经典方药配伍、中药单体或活性组分靶向干预肠道微生态等。因此,该文将中医学基础理论与现代医学发病机制相结合,以肾系疾病(肾纤维化)共同致病因素或病理产物-肠道微生态失衡为切入点,梳理中医药调控肠道微生态干预肾脏纤维化的研究现状与科学内涵,以期对相关制剂产品开发及更深层次分子生物学研究提供新思路与新方法。

[关键词] 态靶结合; 肾纤维化; 肠道菌群; 异病同治; 慢性肾脏疾病; 中医药

[中图分类号] R22;R242;R2-031;R287;R692 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2023)04-0185-07

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.20230498

[网络出版地址] <https://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20221026.1743.002.html>

[网络出版日期] 2022-10-27 10:27:01

Intervention of Renal Fibrosis with Traditional Chinese Medicine by Regulating Intestinal Microecology Based on "Combination of State and Target"

LI Xuping^{1*}, MA Hailan², MA Hongbin¹, WEI Jinhui¹

(1. *Affiliated Hospital of Gansu University of Chinese Medicine, Lanzhou 730020, China;*

2. *Gansu University of Chinese Medicine, Lanzhou 730000, China*)

[Abstract] Renal fibrosis is the main pathological foundation of chronic kidney diseases progressing to end-stage renal diseases. With complex pathogenic factors and prolonged disease course, it threatens the quality of life of patients and brings about heavy financial burden to medical care. In the instance of intestinal flora disturbance, the internal homeostasis is broken, resulting in various "imbalances". The "combination of state and target" endows the syndrome differentiation-based treatment of renal fibrosis with new connotation from the perspective of intestinal flora reconstruction and microbial diversity restoration. In addition, traditional Chinese medicine (TCM)-targeted intervention of intestinal microecology has unique advantages under the principle of "treating different diseases with the same method", which can guide the diagnosis and treatment of renal fibrosis. To be specific, TCM emphasizes macroscopic regulation of state and microscopic targeting. In view of the inflammatory response, accumulation of endotoxin, and excessive deposition of extracellular matrix (ECM) in the process of renal fibrosis, the strategies for treating this disease have been developed, such as alleviating

[收稿日期] 2022-03-30

[基金项目] 甘肃省自然科学基金项目(21JR7RA577);甘肃省中医药管理局项目(GZK-2019-30);全国西学中骨干人才培养项目(国中医药人教函[2019]44号)

[通信作者] *李旭萍, 硕士, 副主任医师、副教授, 从事中西医结合防治肾病的研究, E-mail: 573797387@qq.com

dampness, removing turbid toxin, and relieving deficiency and stasis. Famous prescriptions in ancient books or compound Chinese medicine prescriptions, classical formulas, Chinese medicine monomers, or active components of Chinese medicine target intestinal microecology. Therefore, from the perspective of common pathogenic factors of renal diseases (renal fibrosis) or pathological product-intestinal microecological imbalance, this article combines TCM basic theory with modern medical pathogenesis, and summarizes the research on TCM intervention of renal fibrosis by regulating intestinal microecology and the scientific connotation of renal fibrosis, which is expected to provide ideas and methods for the product development and related preparations and in-depth molecular biological research.

[Keywords] combination of state and target; renal fibrosis; intestinal flora; treatment of different diseases with the same method; chronic kidney disease; traditional Chinese medicine

慢性肾脏疾病(CKD)以肾脏组织结构异常及功能障碍为主要特征,起病隐匿且病程迁延,而CKD向终末期肾病(ESRD)的进一步发展伴随高昂医疗成本消耗(如透析与肾移植)与生活质量骤减,已成为全球公共卫生问题^[1]。细胞外基质(ECM)合成降解失衡导致的肾小球硬化及肾小管间质纤维化是CKD终末期的主要病理特征,同时,越来越多的研究证实肠道微生物多样性与动态平衡在宿主健康及疾病发展的进程中具有重要地位,进一步衍生出CKD与肠道菌群联系紧密的研究热点^[2]。此外,有研究表明除肠道菌群移位外,血液循环(二者之间存在重要的种子-土壤关系,即种子-肠道致病菌与土壤-血液循环)亦可通过输送促纤维化因子、炎性介质及其他代谢产物影响不同脏器的病理改变,提示这可能为肾纤维化过程中“肠-肝-肾轴”的微观物质联系之一^[3]。由此可见,通过调控肠道微生物生态来阻断或逆转肾脏组织纤维化进程对于CKD的防治研究具有重要意义。

免疫抑制剂与糖皮质激素虽可作为CKD治疗的首选方案,但疗效局限,病情易反弹,而传统医学“整体观念”与“辨证论治”指导原则下的中医药具有“活性多组分、作用多靶点”等优势,已作为CKD的替代药物或补充手段得到广泛重视。中医学“异病同治”原则重点强调虽疾病命名不同,但在病理损害的发展演变进程中,若出现病因病机同源或证候表现相似时,则可采取类似干预措施或治疗方案。因此,本文以肾系疾病共同致病因素或病理产物-肠道微生物生态失衡为切入点,探索中医药调控肠道微生物生态干预肾脏纤维化的研究现状,以为肾纤维化的临床诊疗提供参考依据,并为更深层次的分子生物学研究提供新思路。

1 “态靶结合”模式下肾纤维化的辨证施治

中国中医科学院全小林院士以中医学“调态

理论”为基点,提出“态靶结合”模式广泛应用于高尿酸血症肾病^[4]、肾小球肾炎^[5]、难治性肾病综合征^[6]、原发性血小板增多症^[7]、脊髓空洞症^[8]、肺间质纤维化^[9]、2型糖尿病^[10]、高血压^[11]、肝硬化^[12]等疾病。这一辨证模式为中医学“异病同治”理念在新时代的创新与发展,不但丰富了肾纤维化的病理认识,更明确了疾病干预的诊疗方向。

1.1 宏观调态 “态”为疾病发展某一阶段矛盾主要方面(正胜邪衰或邪胜正虚)的抽象概括,包含状态、态势、动态等方面,然并非仅限于此。相关数据表明,人类消化系统中存在数万亿肠道微生物并构成自然保护屏障,对机体免疫功能、炎症信号转导及物质代谢起正向作用^[13]。而某些致病因素刺激下的菌群功能失调或组成突变可通过影响多种代谢途径(氨基酸代谢、脂质代谢、碳水化合物代谢等方面)介导肾系疾病的病理进程,如吕晨箫等^[14]研究发现,慢性肾脏病5期患者的肠道菌群变化较健康对照组而言存在显著差异,其中CKD-非透析组以放线菌门(Actinobacteria)、双歧杆菌属(*Bifidobacterium*)、红螺菌目(Coriobacteriales)为主要优势菌群;而CKD-透析组则表现为肠球菌科(Enterococcaceae)、真细菌属(*Eubacterium*)、红杆菌科(Rhodobacteraceae)丰度较高。此外,肠道微生物能够通过影响机体小分子代谢介导短链脂肪酸(SCFAs)和尿毒症毒素的产生来进一步影响肾纤维化的疾病进展^[15]。中医古籍《黄帝内经·素问·阴阳应象大论篇》指出:“阴阳者,天地之道也,万物之纲纪”,可见任何疾病的发生发展皆可归因于阴阳失司。当肠道微生物组群的自身阴阳平衡失调时,机体内环境稳态被打破,就会表现出各种“偏态”,而重建肠道菌群与恢复微生物多样性可有望达到“阴平阳秘、精神乃治”的理想状态。

CKD-肾纤维化-ESRD等虽病名不同,但致病

条件及受累器官具有高度同质性,故中医药可在“异病同治”原则指导下有效截断肾脏纤维化进一步负向恶化“态势”——ESRD。有研究指出,ESRD患者结肠中致病菌数量增加如厚壁菌门、放线菌门及变形菌门,而有益菌数量减少如双歧杆菌、乳酸杆菌等,证实了胃肠道微生物的动态变化或数量偏倚可诱发或加重疾病进展^[16]。同类研究发现,慢性肾衰竭大鼠肠道菌群失调时,体内代谢毒素堆积(血清中肌酐、尿素氮、硫酸吡啶酚表达上调)并伴随Toll样受体4(TLR4)炎症信号通路的激活,而中药复方制剂-三七注射液恢复肠道菌群物种丰度及多样性(减少肠球菌、肠杆菌数量,增加乳酸杆菌、双歧杆菌、总厌氧菌数量)、修复肠黏膜屏障损伤等作用的发挥与抑制该信号通路活化有关^[17],进一步证实恢复菌群失衡或重建生物多样性是预防或阻断肾纤维化经受“炎症风暴”侵扰及负向进展的关键所在。

1.2 微观打靶 “靶”是在审证求因基础上药物干预疾病效应点的内涵归纳,而精准医疗背景下的微观打靶-病靶(疾病)、标靶(理化指标与影像学检查等)、症靶(临床症状)可提高临床疗效^[18]。具体的微观打靶包含以下3方面同时又高于某一确切层面:①对CKD(肾纤维化)的“病靶”而言,即干预某种特定致病因素且疗效确切的生物制品或治疗手段。研究表明鉴于“肠道菌群失调”这一致病因素与CKD的密切相关性,选择给予CKD患者益生菌治疗6周后,发现血清中促炎细胞因子[肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素(IL)-6、IL-18]与内毒素水平均明显降低,且粪便菌群检测显示双歧杆菌和短分枝杆菌的丰度明显增加,说明微生态制剂的广泛使用可缓解或减轻肾功能恶化及纤维化进展^[19]。②依靠现代科学手段的指标检测进行病情评估,即中医学“四诊合参-望闻问切”的深入延伸与科学探索。大量研究表明,血管紧张素II(Ang II)、转化生长因子- β (TGF- β)、结缔组织生长因子(CTGF)、纤溶酶原激活物抑制剂-1(PAI1)、核转录因子- κ B(NF- κ B)、成纤维细胞和蛋白质等在肾纤维化进程中发挥重要生物活性,这为CKD(肾纤维化)的“标靶”诊疗提供了参考依据^[20]。如DENG等^[21]研究发现,CKD模型大肾脏组织TGF- β_1 和基质金属蛋白酶-9(MMP-9)表达上调,而经中药复方制剂-肾炎防衰方干预这一趋势得到不同程度逆转,表明肾炎防衰方抗肾间质纤维化的作用机制与降低TGF- β_1 表达,干扰同型半胱氨酸代谢等有关。类似研究发

现,大鼠肾间质纤维化标志物-IV型胶原(Col-IV)、 α -平滑肌激动蛋白(α -SMA)在CKD大鼠肾脏免疫组化染色结果中显著增加,而黄芪丹参汤干预后分别以50.61%、39.94%的抑制率降低其高表达水平,提示该方药可显著改善肾小管萎缩及间质纤维化^[22]。③传统医学的“辨证论治”强调针对同一疾病不同阶段或不同疾病相同病理兼夹的灵活思辨及遣方用药。肾损害日久造成的贫血、水肿、腹胀等临床表现皆可视作中医药干预CKD(肾纤维化)的“症靶”目标。如瞿正滕等^[23]研究发现,加味真武汤可通过降低慢性肾衰竭CKD3期脾肾阳虚证患者中医证候积分和尿素氮、血清肌酐水平、升高肌酐清除率水平、下调TGF- β_1 、Col-IV表达等来改善临床症状(贫血、蛋白尿等)并延缓肾脏纤维化进程。综上所述,中医药可针对肾脏纤维化过程中病靶、标靶及症靶的不同侧重发挥菌群调节作用或治疗效应,亦可为中医药现代化背景下新型制剂的研制与开发提供新思路。

2 菌群失衡-肾纤维化的中医药诊疗策略

祖国医学虽无明确肾纤维化病名记载,但病机关键仍以脾肾亏虚为本,伴痰、湿、郁、毒、瘀等病理产物堆积为标,多为本脏(他脏)疾病失治误治(脏腑相传)或循经传变而来。结合现代医学的发病机制确立了炎症反应-从水湿论治,内毒素-从浊毒论治,ECM沉积、血液流变学异常等-从虚、瘀论治的诊疗策略,具体阐释如下。

2.1 炎症反应-从水湿论治 中医学认为肾为水脏,主骨生髓司二便,膀胱又为津液之府,故一切湿聚、痰凝、血瘀等水液代谢失常皆可责之于肾与膀胱,而肠道微生物菌群失调引起的全身炎症反应可诱发或加重肾脏纤维化进程,进一步衍生出菌群微生态失衡-炎症反应-肾损害的复杂关系网络。《黄帝内经·素问·太阴阳明论》曰:“伤于湿者,下先受之”,又《黄帝内经·灵枢·百病始生》篇记载:“清(寒)湿袭虚,病始于下”皆突出强调了湿邪易犯下焦(肾与膀胱),而“从湿论治”可明显缓解各类肾损害后期阶段的水肿、腹胀、蛋白尿等。此外,有研究证实,湿邪为患的条件下极易伴随肠道微生物数量变化(菌属种类增减)与位置改变,可见湿邪致病与肠道菌群变化紧密相关且肠道菌群或为湿证微观物质学基础之一^[24]。进一步探究发现,微炎症状态(肠源性微炎症反应)在湿证-水液代谢紊乱与肠道微生态失衡中扮演重要地位,提示中医药可通过“肾病治湿”-调节肠道微生态、抑制机体微炎症状态

来延缓CKD(如肾纤维化)的发病与进展^[25]。

2.2 内毒素-从浊毒论治 “浊”与“清”相对而言,即阻碍机体正常生理功能发挥的废弃或失用产物(有形或无形),而“邪之盛谓之毒”则所言毒邪侵袭力的强弱。肾纤维化患者若肾功能持续恶化又合并感染,极易出现危及生命的“坏病”,说明重视“浊毒致病”对于肾纤维化的病机认识具有重要意义。如赵华^[26]指出“正虚浊伏肾络”为肾纤维化的辨治要点,治宜截断浊邪生化之源、因势利导助其浊邪排出,选方推荐五苓散、大黄牡丹汤、理中汤等。现代医学则认为,慢性肾功能衰竭患者体内存在大量尿毒症毒素堆积,如硫酸吡啶酚(IS)、硫酸对甲酚(PCS),而肠道微生物代谢可通过调节内毒素来诱发全身炎症反应、激活免疫应答等,可见这一认识与中医学“浊毒致病”理念具有高度统一性,而中医药调控调节肠道菌群来减少IS、PCS生成并促进其排泄可作为CKD(肾纤维化)的干预策略之一。

2.3 ECM沉积、血液流变学异常等-从虚、瘀论治 “虚”为本、“瘀”主标,贯穿于肾纤维化的整个病理过程。既往研究已证实,缺血为纤维化的早期预警信号,而由虚致瘀或气滞血瘀的各类“血瘀证”又与肾脏疾病的病理变化及临床表现具有紧密关联^[27]。如采用单样本、回顾性队列研究方法发现,伴肾小管间质纤维化特发性膜性肾病的患者中医证型特征以脾肾阳虚证、水湿证、血瘀证的比例较高^[28]。而随着客观化研究的不断深入,总结出肾实质功能损伤的“虚”与ECM过度沉积、血液流变学动力异常及糖脂代谢紊乱的“瘀”有关,这一描述从真实世界的物质层面论证了肾纤维化“虚、瘀”证的科学内涵,又表明了中医药-活血化瘀类、益肾补脾类论治肾纤维化的理论优势。如张长明等^[29]研究发现,抗纤灵方可降低慢性肾脏病3期患者血清中I型、III型胶原水平,减少尿TGF- β_1 水平,进一步发挥肾纤维化阻碍作用。同时有研究证实,活血化瘀类中药单体或复方对各类患者及疾病模型中肠道菌群结构改变及肠屏障功能的修复具有积极作用,且对于益生菌数量和种类具有部分正向扶植作用^[30],因此可以推断活血化瘀类单体或复方抗肾纤维化作用的发挥或可与调控肠道微生态有关。

3 中医药靶向干预肠道微生态

3.1 古籍名方或中药复方

3.1.1 肾纤维化“治水湿” 水湿为患可犯头面、入肌表、注关节、伤腰肾,故针对肾纤维化进展中的菌群失衡、炎症应激及腹胀水肿等临床表现,选用

淡渗利湿、温肾健脾之法,酌加理气之品可有效减缓疾病进程及病理兼夹。如温阳利水之真武汤具有增加肾纤维化大鼠24 h尿量、降低尿蛋白含量,降低血肌酐和尿素氮含量、调节纤维化相关细胞因子水平、延缓肾脏组织病变的作用^[31]。此外,张怡萍^[15]在探讨真武汤防治单侧输尿管梗阻(UUO)大鼠肾纤维化作用机制的研究中提到,经药物治疗组干预后,UUO大鼠肠道微生物多样性及丰富度升高,其中在门水平上,真武汤可有效维持大鼠肠道厚壁菌门和拟杆菌门比例的稳定,在科水平上,其可不同程度调控有益菌理研菌科、Muribaculaceae丰度的升高与致病菌 Eggerthellaceae 丰度的降低。高尿酸水平在慢性间质性肾炎、肾纤维化等多种肾脏疾病的进展过程中扮演重要角色,而温肾利湿、分清化浊之萆薢分清饮对于肾功能障碍引发的机体水液代谢失衡具有良好的干预作用。此外,相关研究指出肠道菌群在尿酸分解、肾脏炎症与纤维化、胆汁酸代谢、肠道炎症及黏膜屏障完整性等环节发挥关键作用,而萆薢分清饮可通过增加拟杆菌、瘤胃球菌等有益菌丰度,降低脱硫弧菌等有害肠道菌的丰度,抑制肠道炎症,恢复肠道通透性,并不同程度抑制促纤维化因子表达和MMPs介导的上皮间充质转化过程来减轻高尿酸血症诱导的肾脏纤维化^[32]。因此,将中医学“湿邪为患”与菌群失调引发的微炎症状态联系,提出“肾纤维化治水湿”策略以期更好地揭示中医药(祛湿剂或利尿药物)靶向干预肾纤维化的微观物质学基础。

3.1.2 肾纤维化“治浊毒” 唐代著名医家孙思邈在《备急千金要方》中记载:“欲疗诸病,当先以汤荡涤五脏六腑,开通诸脉,治道阴阳,破散邪气”,这一论述为中医学“泻下通腑”治法奠定了夯实的理论基础。戴铭卉等^[33]研究发现,通腑泄浊方可通过降低大肠埃希菌含量、增加双歧杆菌含量,降低尿酸、胱抑素C、IS水平、抑制TGF- β_1 过表达等方式来降低内毒素水平,调节肠道菌群紊乱,延缓肾损害与脏器纤维化。

泻热破瘀、散结消肿之大黄牡丹汤体外可增加乳杆菌属、乳球菌属、变形菌属,而减少埃希菌属,说明大黄牡丹汤可能通过改变肠道菌群来发挥其药效作用,其中拟杆菌属波动明显,而实验研究进一步明确了大黄牡丹汤保护肝肾功能的作用机制与降低血清炎症因子(TNF- α 、IL-6、IL-10、IL-1)含量等有关^[34-35]。与此同时,于卓等^[36]研究发现芳香化浊、苦寒泄热之苏黄泻浊丸能够改善对单侧

输尿管梗阻模型大鼠肾功能,减少尿微量白蛋白排泄,降低sCD146表达,减少TGF- β_1 /p38丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)、整合素连接激酶(ILK)、particular interesting new cysteine-histidine rich protein-1(PINCH-1)蛋白表达,进一步延缓肾间质纤维化进程。由此可见,基于“通腑泄浊”理念确立的“肾纤维化治浊毒”在慢性肾脏疾病肠源性内毒素(IS、PCS、D-乳酸)的清除与降解方面具有科学性及实用性。

3.1.3 肾纤维化“治虚瘀” 脾肾亏虚是肾纤维化后期的重要病理阶段,肾衰泄浊汤中不同组分(补虚组分,祛邪组分)可通过减少周细胞异常增殖,抑制血管内皮生长因子(VEGF)/血管内皮生长因子受体(VEGFR)信号通路激活来改善肾组织纤维化程度^[37]。此外,具有健脾补肾、利湿化浊、活血化瘀功效的加味益肾活血方可通过升高有益菌浓度(如乳酸杆菌、双歧杆菌属)、降低致病菌浓度(如大肠埃希菌、粪肠球菌属)来改善CKD患者肠道微生物紊乱状态^[38]。因此,笔者认为益肾补脾类中医药单体或复方抗肾纤维化作用的发挥可能也与调控肠道微生物有关。综上所述,联系菌群失调致肾纤维化的重要发病机制,从“虚瘀致病”角度出发提出“肾纤维化治虚瘀”来恢复肠道菌群紊乱可阻断或延缓肾纤维化的病理发展。

3.2 经典方药配伍

3.2.1 熟地黄-山茱萸 熟地黄与山茱萸作为填精滋阴补肾经典方剂-六味地黄丸的核心组成药物,目前已围绕抗炎、抗氧化应激、改善肾纤维化等方面展开了系列研究。如ZHANG等^[39]基于16S rRNA基因测序+粪便代谢组学研究发现,雄性SD大鼠经腺嘌呤处理后表现出不同程度肾脏组织炎症、纤维化和萎缩。而熟地黄与山茱萸联合干预后可增加肠道微生物群落丰度和多样性,恢复实验诱导的CKD大鼠肠道整体结构破坏,进一步改善肾功能、肾小管萎缩和间质纤维化。值得注意的是,熟地黄与山茱萸的协同作用(联合提取物效果>单味药物)可有效调节与CKD相关的代谢紊乱(酪氨酸代谢、精氨酸和脯氨酸代谢)^[40],丰富了中药组方配伍的科学内涵与核心规律,正如《神农本草经序例》中记载:“有单行者,有相须者,有相使者……凡此七情,合而视之”。

3.2.2 大黄-丹参 大黄(活性成分大黄素)苦寒直折且泻下通腑类方剂多含有该味中药,如大黄蛰虫丸(含大黄、黄芩、桃仁、干地黄等)可通过①改善

血脂代谢;②抑制TGF- β_1 表达,减伤ECM过度沉积;③改善血液流变学及血清纤维化指标;④提高肾小球滤过率,延缓肾纤维化进程等方式^[41]。丹参(活性成分丹参素、丹参酮II_A)具有活血化瘀、推陈出新之功。研究发现,丹参素可通过抑制糖尿病肾病大鼠肾组织中丝裂原细胞外信号调节激酶(MEK)、胞外信号调节激酶(ERK)蛋白磷酸化,上调核转录因子E₂相关因子2(Nrf2)蛋白表达来抑制MEK/ERK/Nrf2通路信号激活,进一步改善肾功能损伤与肾纤维化^[42]。相关生物信息学预测结果显示TGF- β_1 、血管内皮生长因子A(VEGFA)、MMP-9、TNF和IL-6是大黄-丹参治疗肾间质纤维化的关键靶点^[43]。进一步动物实验验证发现大黄-丹参药对具备协同增效之功用,两者配伍可有效保护慢性肾衰竭模型大鼠残存的肾功能(显著降低模型大鼠血清中尿素氮、肌酐含量),其作用机制可能与降低大鼠血清中肠源性尿毒素含量,上调回肠组织中紧密连接蛋白咬合蛋白(Occludin)、闭锁小带蛋白-1(ZO-1)的mRNA及蛋白表达水平从而改善肠道屏障功能,恢复肠道生物多样性有关^[44]。

3.3 中药单体或活性组分 细胞自噬可通过调控肾脏炎症微环境来抑制组织炎症浸润下的肾纤维化进程,而传统中药材姜黄之活性组分-姜黄素具有广泛抗炎活性,其可通过降低血糖水平、尿素氮水平及肾体比来改善肾功能,进一步介导AMPK信号通路促进自噬从而减轻大鼠糖尿病肾病的肾脏纤维化^[45]。同类研究证实,姜黄素可以通过调节肠道菌群(与模型组相比,治疗组在门水平上厚壁菌门占比显著增加而变形菌门占比降低,在属水平上大肠埃希菌志贺菌属和拟杆菌属占比明显下降,改善肠屏障功能[上调紧密连接蛋白ZO-1、Occludin、紧密连接蛋白-1(Claudin-1)表达水平]、减轻肾脏炎症及纤维化等发挥肾功能保护作用^[46]。红景天苷作为传统中药材红景天的主要活性成分,具有降脂、抗炎、抗肿瘤、抗纤维化等多种药用活性,如冷伟等^[47]采用链尿佐菌素+肾摘除方法复制大鼠糖尿病肾病模型,发现与模型组相比较,红景天苷可通过抑制细胞凋亡、减轻IV胶原和纤连蛋白表达、抑制氧化应激、降低 α -SMA和N-钙黏蛋白表达水平,升高E-钙黏蛋白表达水平等方式来发挥肾纤维化改善作用。此外,刘久茜^[48]通过动物实验、分子细胞实验及16S rRNA高通量测序技术阐明了红景天苷的菌群调节作用及黏膜屏障修复机制,因此笔者推测红景天苷抗肾纤维化的作用机制或可与调节

肠道微生态相关。综上所述,重视中药单体或活性组分通过靶向干预肠道微生态来抗肾纤维化的关键环节,将不断促进“肾病治肠”的内涵扩展及特异性制剂开发。

4 总结与展望

中医学“异病同治”原则为靶向干预肠道微生态来治疗肾纤维化的策略提供理论指导,“态靶结合”模式下的辨证施治可充分体现中医药在肾纤维化诊疗中的特定优势:①重视宏观调态与微观打靶;②针对肾纤维化过程中的炎症反应、内毒素积累及ECM过度沉积等确立了肾病治湿、治浊毒、治虚瘀的辨证法则;③明确了古籍名方或中药复方、经典方药配伍、中药单体或活性组分靶向干预肠道微生态的作用机制,然上述研究仍有部分欠缺之处以待进一步深入探索:①较多侧重于部分信号通路及药物整体价值研究,缺乏复方组分的(君臣佐使)贡献挖掘、多条信号通路之间的串扰调节效应及证治代谢组学研究,应注重多维度、多组学、多层次的机制探索;②中医药干预胃肠微生态的研究多集中在整体菌群,尚未具体到某一菌株细致化研究,应加强多学科交叉融合,进一步明确相关药效成分的分子生物学机制;③靶向肠道菌群是否会诱发或加重肾纤维化进展,需注意把握矛盾的对立统一,从而达到趋利避害的治疗效用。因此,下一阶段研究应侧重于菌群失衡致肾纤维化的机制揭示及微观靶点干预,科学阐释中医药防治肾脏疾病的理论优势与内涵规律,不断助推新型制剂的研发与上市。

[利益冲突] 本文不存在任何利益冲突。

[参考文献]

- [1] ALI B H, AI ZA'ABI M, ADHAM S A, et al. The effect of sildenafil on rats with adenine-induced chronic kidney disease [J]. *Biomed Pharmacother*, 2018, 108:391-402.
- [2] 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.
- [3] IEBBA V, GUERRIERI F, DI G V, et al. Combining amplicon sequencing and metabolomics in cirrhotic patients highlights distinctive microbiota features involved in bacterial translocation, systemic inflammation and hepatic encephalopathy [J]. *Sci Rep*, 2018, 8:8210.
- [4] 邓承龙, 刘倩, 欧阳美萍, 等. 基于“态靶辨证”分析四妙散加减对高尿酸血症肾病的作用 [J]. *中国医药导*

报, 2020, 17(34):138-141.

- [5] 王柏森. 基于态靶辨证运用补肾固精法治疗肾小球肾炎的临床研究 [D]. 沈阳: 辽宁中医药大学, 2021.
- [6] 邸莎, 于晓彤, 苟筱雯, 等. 态靶辨证在肾络虚瘀型难治性肾病综合征中的运用——抵挡汤加黄芪、丹参、泽泻 [J]. *辽宁中医杂志*, 2020, 47(4):5-7.
- [7] 蒋楠, 魏学礼, 欧田田, 等. 基于分型证治及“态靶因果”探讨原发性血小板增多症的中医治疗 [J]. *广州中医药大学学报*, 2021, 38(10):2278-2281.
- [8] 张海宇, 苟筱雯, 田佳星. 全小林运用“态靶因果”辨治方略治疗肾虚督寒型脊髓空洞症经验 [J]. *中华中医药杂志*, 2021, 36(9):5281-5284.
- [9] 都紫微, 张炜. 基于“态靶辨证”分析扶正通络方治疗肺间质纤维化 [J]. *河南中医*, 2022, 42(3):366-369.
- [10] 徐坤元, 姚晨思, 李敏. 基于“态靶因果”探讨2型糖尿病用药策略 [J]. *中华中医药杂志*, 2021, 36(9):5372-5376.
- [11] 王涵, 何莉莎, 顾成娟. 态靶辨证在寒凝经脉型高血压病中的应用——葛根汤加牛膝、天麻 [J]. *辽宁中医杂志*, 2021, 48(2):1-3.
- [12] 赵怡坤, 朱向东. 从1例肝硬化验案诊疗探讨“态靶因果”处方策略 [J]. *中西医结合肝病杂志*, 2021, 31(12):1069-1072.
- [13] FENG Y L, CAO G, CHEN D Q, et al. Microbiome-metabolomics reveals gut microbiota associated with glycine-conjugated metabolites and polyamine metabolism in chronic kidney disease [J]. *Cell Mol Life Sci*, 2019, 76(24):4961-4978.
- [14] 吕晨箫, 李洋, 高颖, 等. 慢性肾脏病5期患者的肠道菌群变化 [J]. *山东大学学报: 医学版*, 2019, 57(7):72-79.
- [15] 张怡萍. 真武汤防治UUO大鼠肾纤维化的作用机制研究 [D]. 广州: 广州中医药大学, 2020.
- [16] VAZIRI N D, WONG J, PAHI M, et al. Chronic kidney disease alters intestinal microbial flora [J]. *Kidney Int*, 2013, 83(2):308-315.
- [17] 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.
- [18] 全小林. 态靶医学——中医未来发展之路 [J]. *中国中西医结合杂志*, 2021, 41(1):16-18.
- [19] WANG I K, YEN T H, HSIEH P S, et al. Effect of a probiotic combination in an experimental mouse model and clinical patients with chronic kidney disease: A pilot study [J]. *Front Nutr*, 2021, 31(8):661794.
- [20] LI X, WU D, NIU J, et al. Intestinal flora: A pivotal role in investigation of traditional Chinese medicine [J]. *Am J Chin Med*, 2021, 49(2):237-268.

- [21] DENG X, JIANG N, GUO L, et al. Protective effects and metabolic regulatory mechanisms of Shenyan Fangshuai recipe on chronic kidney disease in rats[J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2020, 2020: 5603243.
- [22] LIU X, ZHANG B, HUANG S, et al. Metabolomics analysis reveals the protection mechanism of Huangqi-Danshen decoction on adenine-induced chronic kidney disease in rats [J]. *Front Pharmacol*, 2019, 10(10):992.
- [23] 瞿正滕,周珂,李阳. 加味真武汤治疗慢性肾功能衰竭CKD3期脾肾阳虚证临床疗效及对肾纤维化的影响[J]. *湖北中医杂志*, 2021, 43(11):18-21.
- [24] 杨德才,朱春梅,顾巍杰,等. 中医湿证的生物学基础研究进展[J]. *中华中医药杂志*, 2018, 33(11):5031-5034.
- [25] 陈雪吟,康福琴,杨丽虹,等. 中医湿证与微炎症状态的相关性探讨[J]. *中医杂志*, 2021, 62(21):1841-1845,1854.
- [26] 赵华. 从正虚浊伏论治肾纤维化[J]. *广州中医药大学学报*, 2019, 36(7):1098-1101.
- [27] GUO C, LI S, RAO X R. New goals and strategies of Chinese medicine in prevention and treatment of chronic kidney disease[J]. *Chin J Integr Med*, 2019, 25(3):163-167.
- [28] 李欣航,占永立. 伴肾小管间质纤维化特发性膜性肾病临床病理及中医证型特征分析[J]. *中国中西医结合肾病杂志*, 2019, 20(10):863-866.
- [29] 张长明,周家俊,何立群,等. 从血管活性因子角度研究抗纤灵方改善肾功能抑制肾纤维化的作用机制[J]. *中华中医药杂志*, 2014, 29(2):405-407.
- [30] 张锐雪,姚魁武,段锦龙. 活血化痰法对肠道菌群结构及肠屏障功能影响的研究[J]. *中国微生态学杂志*, 2018, 30(12):1479-1482.
- [31] 李莎莎. 真武汤治疗肾纤维化大鼠代谢组学研究[D]. 广州:广州中医药大学, 2014.
- [32] 林相豪. 基于肠道菌群探讨藜蘆分清饮干预肾阳虚型高尿酸血症机制研究[D]. 武汉:湖北中医药大学, 2022.
- [33] 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.
- [34] 郑彦懿,温如燕,罗霞,等. 大黄牡丹汤对肠道菌群的体外作用[J]. *广州中医药大学学报*, 2016, 33(3):357-361.
- [35] 张光亚,赵云,马栋. 大黄牡丹汤对重症急性胰腺炎大鼠肝肾功能及肝肾病理影响[J]. *四川中医*, 2018, 36(11):48-51.
- [36] 于卓,陈明,刘子洋,等. 苏黄泻浊丸对UUO模型大鼠肾功能及可溶性CD146表达的影响[J]. *中国中医药科技*, 2021, 28(6):873-875.
- [37] 晏子友,江坚青,罗富里,等. 肾衰泄浊汤及其补虚、祛邪组分对UUO大鼠肾间质纤维化的影响[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2020, 26(16):71-78.
- [38] 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.
- [39] ZHANG Z M, YANG L, WAN Y, et al. Integrated gut microbiota and fecal metabolomics reveal the renoprotective effect of Rehmanniae Radix Preparata and Corni Fructus on adenine-induced CKD rats[J]. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci*, 2021, 1174:122728.
- [40] ZHANG ZM, YANG L, WAN Y, et al. The synergic renoprotective effect of Rehmanniae Radix Preparata and Corni Fructus on adenine-induced chronic kidney disease rats based on integrated plasma metabolomics and network pharmacology approach [J]. *Life Sci*, 2021, 278:119545.
- [41] 梁静涛,霍之瀛,王敏,等. 大黄蛭虫丸抗多器官纤维化作用机制的研究进展[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2021, 27(16):237-244.
- [42] 吴平亚,冯磊. 丹参素对糖尿病肾病大鼠MEK/ERK/Nrf2通路及肾脏纤维化的影响[J]. *热带医学杂志*, 2021, 21(10):1260-1264,1376.
- [43] 韩晶雪. 大黄-丹参治疗肾间质纤维化的网络药理学及实验研究[D]. 哈尔滨:黑龙江省中医药科学院, 2021.
- [44] 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素素含量和肠道屏障功能的影响[J]. *中国药房*, 2021, 32(7):825-831.
- [45] 葛亮,谭红金. 传统中药姜黄素促进自噬并减轻大鼠糖尿病肾病肾脏纤维化[J]. *分子植物育种*, 2022, 20(6):2064-2069.
- [46] 胥雪玲. 姜黄素调节尿酸性肾病大鼠的肠道菌群并改善肾功能[D]. 青岛:青岛大学, 2021.
- [47] 冷伟,陈明霞,刘春莹,等. 红景天苷对链尿佐菌素诱导的糖尿病肾病大鼠肾间质纤维化的改善作用及机制研究[J]. *卫生研究*, 2019, 48(3):366-373.
- [48] 刘久茜. 基于结肠炎探究红景天苷对肠黏膜屏障的保护作用及机制研究[D]. 长春:吉林大学, 2021.

[责任编辑 王鑫]