

# 基于“肠-肾轴”探讨肠源性尿毒症毒素在慢性肾脏病的研究进展

相学梅, 李宜航, 牟曾熠, 李志明\*  
(辽宁中医药大学, 沈阳 110032)

**[摘要]** 慢性肾脏病(CKD)是一个全球性健康问题,其发病率逐年增加,研究表明CKD进展为终末期肾脏疾病(ESRD)与其肾功能降低不能有效清除毒素有关,同时肠道微生物群在蛋白质发酵过程中也会产生大量的肠源性尿毒症毒素(GDUTs);“肠-肾轴”理论认为肠肾相互作用,CKD降低了清除尿毒素(UTs)的能力,导致UTs在血液中积聚。同时,UTs的积累会加速肾功能的恶化,导致恶性循环。该文着重从GDUTs中硫酸吲哚酚、对甲酚硫酸来源及其对CKD的作用机制(如诱导肾小管细胞死亡、氧化应激、内皮损伤,促进肾纤维化及下调肾保护性蛋白)和氧化三甲胺来源及其对CKD的作用机制(如促肾纤维化、促炎)来阐述;从肠-肾轴角度出发,总结饮食营养调节、毒素吸附、强化透析增加清除率、抑制肠源性毒素来源、中医疗法(中药制剂、中药活性成分)方式来调节肠道微生态及减少GDUTs的产生以期延缓CKD的进展提供新的治疗思路。

**[关键词]** 慢性肾脏病; 肠-肾轴; 肠源性尿毒症毒素; 研究进展; 中医药

**[中图分类号]** R2-0;R22;R2-031;R692;R256.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2023)07-0274-09

**[doi]** 10.13422/j.cnki.syfjx.20230791

**[网络出版地址]** <https://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20220520.1746.006.html>

**[网络出版日期]** 2022-05-23 11:41:22

## Gut-derived Uremic Toxins in Chronic Kidney Disease Based on Gut-kidney Axis: A Review

XIANG Xuemei, LI Yihang, MOU Zengyi, LI Zhiming\*  
(Liaoning University of Traditional Chinese Medicine, Shenyang 110032, China)

**[Abstract]** Chronic kidney disease (CKD) is a global health problem, and its incidence increases year by year. Studies have revealed that the progression of CKD into end-stage renal disease (ESRD) is related to its inability to effectively eliminate toxins due to decreased renal function. Additionally, intestinal microflora produces a large amount of gut-derived uremic toxins (GDUTs) during protein fermentation. The theory of gut-kidney axis holds that gut and kidney interact with each other, and CKD reduces the ability to remove uremic toxins (UTs), resulting in the accumulation of UTs in the blood. The accumulation of UTs also accelerates the deterioration of renal function, leading to a vicious circle. This paper focused on the sources of indoxyl sulfate and p-cresol sulfate in GDUTs and their mechanisms against CKD (such as inducing renal tubular cell death, oxidative stress and endothelial injury, promoting renal fibrosis and down-regulating renal protective protein) as well as the sources of trimethylamine oxide and its mechanisms against CKD (such as promoting renal fibrosis and inflammation). Moreover, starting from gut-kidney axis, this paper summarized the ways of diet and nutrition regulation, toxin adsorption, enhanced dialysis to increase the clearance, inhibiting the sources of gut-derived toxins and traditional Chinese medicine (TCM) therapy (TCM preparations and TCM active ingredients) to regulate intestinal microecology and reduce the generation of GDUTs, aiming to provide new therapeutic ideas for delaying the progression of CKD.

**[Keywords]** chronic kidney disease; gut-kidney axis; gut-derived uremic toxins; research progress; traditional Chinese medicine

**[收稿日期]** 2022-04-06

**[基金项目]** 辽宁省教育厅项目(L202060)

**[第一作者]** 相学梅,在读硕士,从事中西医结合肾内研究,E-mail:1617510124@qq.com

**[通信作者]** \*李志明,硕士生导师,从事中西医结合治疗慢性肾脏病研究,E-mail:zglmzg@163.com

慢性肾脏病(CKD)被定义为进行性和不可逆的肾功能丧失,表现为肾小球滤过率(eGFR)估计值 $<60\text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}\cdot 1.73\text{ m}^2$ ,持续存在提示肾脏损害的症状(蛋白尿、活性尿沉淀、组织学损害、结构异常或肾移植史),或两者均持续3个月以上。在全球范围内,CKD影响8%~16%的人口,患病率随着年龄的增长而增加<sup>[1-2]</sup>。CKD中肾功能的丧失是进行性的和不可逆的,一旦错过早期干预期,进入终末期肾脏疾病(ESRD)只能行肾脏替代治疗(包括透析和肾移植)来维持生存,给患者及社会带来巨大的经济压力。目前迫切需要新的治疗思路延缓CKD的进展。当肾功能逐渐恶化时,许多代谢物在体内积累,这些积累的物质被称为尿毒症毒素(UTs),UTs的积累会加重CKD进入ESRD,尿毒症若不治疗,会危及生命。尽管定期透析治疗,但其不能完全缓解尿毒症,有机废物化合物的不完全清除会导致UTs的积累,这在CKD的进展中起着至关重要的作用。

迄今为止,欧洲尿毒症毒素工作组将UTs根据其物理化学性质分为3类,游离水溶性低相对分子质量溶质( $<500\text{ Da}$ )、蛋白结合溶质和中分子( $\geq 500\text{ Da}$ )<sup>[3]</sup>。UTs主要由肠道微生物代谢的蛋白质产生,并在肝脏或由线粒体或其他酶转化<sup>[4]</sup>。肠道微生物群产生许多尿毒症溶质称为肠源性尿毒症毒素(GDUTs),主要为硫酸吡啶酚(IS)、硫酸对甲酚(PCs)、氧化三甲胺(TMAO)。UTs的积累同样会破坏肠道屏障的完整性,引起血管损伤和进行性肾脏损伤。这些因素共同导致代谢失衡,进而增加氧化应激和炎症,然后产生尿毒症,影响许多器官并导致疾病,包括肾纤维化、血管疾病和肾性骨营养不良,肾脏与肠道之间双向关系称为肠-肾轴<sup>[4]</sup>。GDUTs通过透析难以清除,故本文以CKD为背景,以肠-肾轴为理论,从GDUTs为切入点,探究GDUTs促进CKD进展的潜在依赖途径,为干预方式提供依据,为临床研究提供可靠的肾保护方法。

中医医学文献中并无CKD病名,按其临床症状,可以将CKD归属于中医学“水肿”“腰痛”“癃闭”“关格”“虚劳”“溺毒”等范畴。CKD病位主在脾肾,与五脏六腑相关。CKD病机复杂,病程缠绵,多属本虚标实,虚实夹杂。本虚多以脾肾虚衰为主,标实多与湿浊、瘀血、毒邪有关,治疗上应补肾健脾,活血通络,解毒化浊。肾主藏精,为先天之本,脾主运化,为后天之本。二者相互资生,共司水液代谢。“小肠受盛化物,大肠传化糟粕”,肠道的消化吸收

功能与“脾主运化”密切相关,归属藏象学说中脾胃运化范畴。“肾主水”“小肠主液,大肠主津”,肠与肾同属下焦,共司水液代谢,体现出肠-肾之间的密切关联<sup>[5]</sup>。

## 1 肠-肾轴

肠-肾轴理论的核心观点主要包括两方面内容。一方面CKD患者由于肾功能受损,导致体内部分毒素不能及时排出体外,诱导肠上皮紧密连接屏障的破坏,通过肠壁血管渗入到肠腔内,使得GDUTs在肠道内蓄积,进而引起肠道微生态系统紊乱,干扰肠道菌群的组成和代谢,致使肠道内有益菌减少,条件致病菌增加,加剧GDUTs、内毒素的积蓄,加重肾功能损害,形成肠、肾之间的恶性循环<sup>[6]</sup>。另一方面,肠道菌群多样性的减少和结肠需氧细菌(如肠杆菌科细菌和大肠埃希菌)丰度的增加,导致肠道生态系统失衡,并通过肠道中保留的未消化蛋白的蛋白水解进一步产生GDUTs,导致肠道上皮屏障功能受损,肠上皮细胞间的通透性增加,GDUTs和条件致病菌易位进入到血液循环中,进而激活肠道黏膜免疫系统,诱发全身炎症反应,导致肾脏微炎症状态,加剧CKD的进展<sup>[6]</sup>。

## 2 GDUTs

**2.1 IS和PCs** IS和PCs为蛋白结合型尿毒症毒素(PBUTs),属于GDUTs;约占目前已鉴定的所有UTs的25%<sup>[3]</sup>。由于与血浆蛋白高度结合,PBUTs很难通过透析清除<sup>[7]</sup>。IS是一种摩尔质量为 $213.21\text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$ 蛋白质结合吡啶毒素,是膳食L-色氨酸分解的代谢产物。吡啶经肠道吸收到门静脉循环并进入肝脏<sup>[8]</sup>。在肝脏中,吡啶被细胞色素P450家族成员(CYP)2E1羟基化形成3-羟基吡啶并随后被磺基转移酶1A1(SULT1A1)硫酸化以产生IS<sup>[9]</sup>。通过基底外侧有机阴离子转运蛋白1(OAT1)和OAT3,通过近端肾小管分泌,在尿液中大量排泄<sup>[10]</sup>。IS与白蛋白高度结合(93%)进入到循环中,因此通过透析很难清除(透析清除率32%)<sup>[11]</sup>。有研究显示,在CKD动物中施用IS增加了IS在肾小管细胞中的滞留,并伴随着OAT1和OAT3的近端肾小管细胞的细胞死亡,这种效应可以通过丙磺舒(阴离子转运抑制剂)来减轻。随着肾功能下降,血液中的IS水平增加,IS清除不充分可能进一步加重IS诱导的肾小管细胞毒性并加速CKD进展<sup>[12]</sup>。PCs是一种摩尔质量为 $188.2\text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$ 的PBUTs,PCs经肠道吸收,随后在肝脏中被SULT1A1硫酸化,产生对甲酚硫酸盐(PCs)<sup>[13]</sup>。在体内,超过95%的对

甲酚以PCs的形式循环<sup>[14]</sup>。与IS一样,PCs与白蛋白高度结合(90%),透析清除较差(透析清除率29%)<sup>[15]</sup>。PCs主要通过基底外侧OAT1/3,管状分泌从体内清除<sup>[16]</sup>。PCs诱导氧化应激和肾纤维化/炎症,临床研究已将PCs与CKD进展相关联。见图1。

PCs的肾脏损伤效应与IS相似,以IS为例介绍其作用机制。

①诱导肾小管细胞死亡。肾小管上皮细胞易受各种肾脏损伤(如缺血和毒素损伤)的损害,特别是在高能量需求的近端小管段。肾小管细胞死亡是急性肾损伤(AKI)的直接后果。在肾小管中细胞通过OAT1/3摄取IS后,IS与细胞质中的芳香烃受体(AhR)结合,并通过凋亡或坏死发挥直接的肾小管毒性。IS上调12-脂氧合酶和12(S)-HETE合成并诱导瞬时受体电位香草酸亚型1(TRPV1)功能亢进,导致肾小管细胞坏死<sup>[17]</sup>。此外,IS上调促凋亡B细胞淋巴瘤-2(Bcl-2)相关X蛋白(Bax)的表达,并

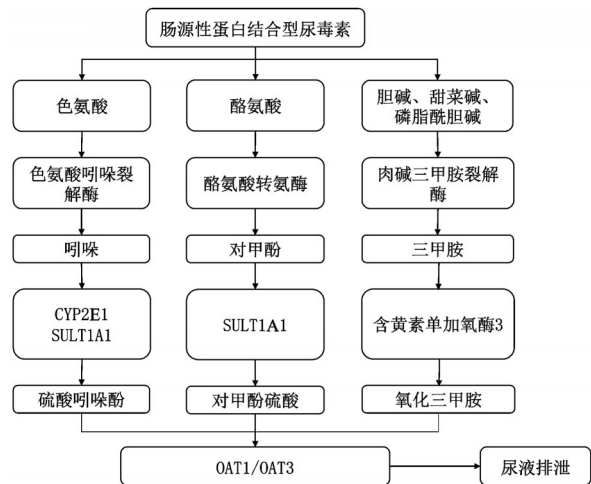
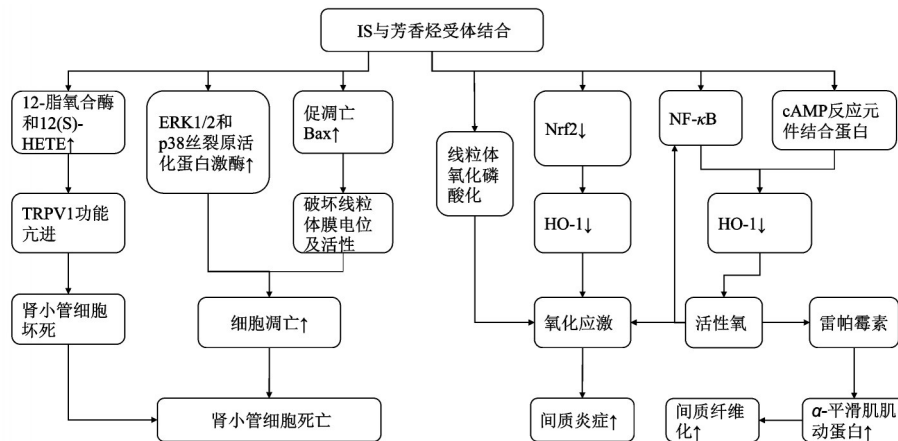


图1 IS、PCs、TMAO来源及代谢途径

Fig. 1 Sources and metabolic pathways of IS, PCs and TMAO

破坏线粒体膜电位和线粒体代谢活性<sup>[18]</sup>。此外IS通过激活细胞外信号调节激酶1/2(ERK1/2)和p38丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)诱导肾小管上皮间质细胞转化(EMT)和肾小管细胞死亡<sup>[18]</sup>。见图2。



注: ↑,促进; ↓,抑制(表3-表5同)

图2 IS/PCs所致肾小管细胞凋亡及促炎作用机制

Fig. 2 Apoptosis of renal tubular cells induced by IS/PCs and its pro-inflammatory mechanism

②诱导氧化应激(OS)。活性氧(ROS)的产生增加,促进CKD的进展;肾脏中自由基形成的主要来源是烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸(NADPH)氧化酶(NOX)和线粒体氧化磷酸化。在人类肾脏中,NOX1至NOX4分布广泛,包括肾小球系膜、致密斑、近端和远端肾小管、内皮和血管平滑肌细胞<sup>[19]</sup>。NOX4是主要的同种型,在肾皮质的线粒体中表达明显<sup>[20]</sup>。NOX4过度产生ROS导致氧化应激损伤,引起肾功能恶化。ROS促进近端肾小管细胞中IS诱导的核转录因子-κB(NF-κB)和环磷酸腺苷(cAMP)反应元件结合蛋白(CREB)的表达,NF-κB和CREB可以相互正向调节,进而促进IS诱导的

NOX4表达,ROS、NF-κB和CREB相互协调调节,加重近端肾小管的氧化负荷,在CKD进展的发病机制中发挥重要作用<sup>[21]</sup>。IS在肾小管中被摄取后,IS与细胞质中的AhR结合,并激活NF-κB途径下调核因子E<sub>2</sub>相关因子2(Nrf2),抑制血红素加氧酶-1(HO-1)表达,增强OS,导致肾小管损伤和细胞外基质(ECM)沉积<sup>[22]</sup>。NOX4是一个潜在的抑制治疗靶点,能减轻或防止CKD的进展。见图2。

③诱导内皮损伤。在CKD中UTs会引起内皮功能障碍;ASSEFA等<sup>[23]</sup>发现IS诱导非受体酪氨酸激酶Src磷酸化,从而增强血管内皮(VE)-钙黏蛋白磷酸化,诱导了内皮通透性的增加;研究证明IS引

起ROS的产生,激活NF- $\kappa$ B途径,诱导p65及ERK1/2和p38 MAPK磷酸化,上调单核细胞趋化因子-1(MCP-1)和细胞间黏附分子-1(ICAM-1)的表达<sup>[24]</sup>;ROS的产生也会引起一氧化氮(NO)产生被抑制或

减少,进一步损伤内皮。CARMONA等<sup>[25]</sup>研究显示暴露于IS的内皮细胞诱导内皮微粒(EMPs)形成,增加ICAM-1及miRNAs(miR-18a-5p、miR-4454等)的表达。见图3。

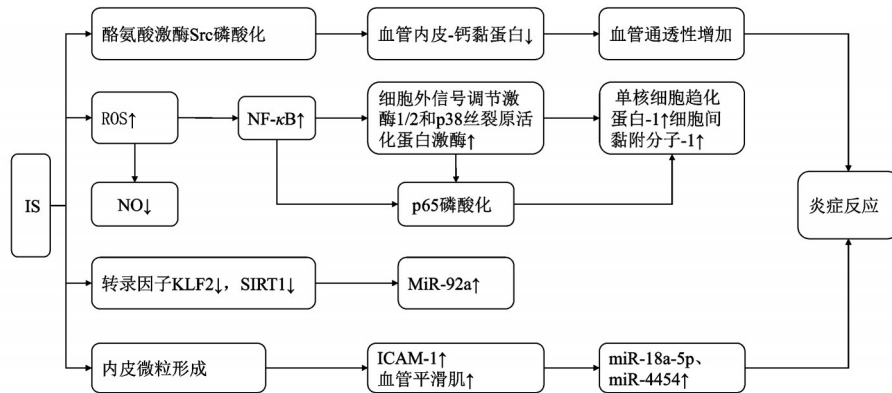


图3 IS/PCs诱导内皮炎症机制

Fig. 3 Mechanism of IS/PCs induced endothelial inflammation

④促进纤维化途径[转化生长因子- $\beta_1$ (TGF- $\beta_1$ )过度表达]。肾纤维化是肾损伤后ECM过度积累的必然结果,其特征为肾小球硬化、间质纤维化、循环炎症细胞(如巨噬细胞的间质浸润、残余肾细胞的肌成纤维细胞转化、成纤维细胞活化)和肾小管细胞凋亡和萎缩,最终导致CKD进展<sup>[26-27]</sup>。受损肾小管上皮细胞过度产生TGF- $\beta_1$ 是肾损伤后肾纤维化发展的关键因素;IS诱导TGF- $\beta_1$ 信号激活后上调热休克蛋白90(HSP90)、激活Smad3,并将其磷酸化,调节促纤维化基因分子的表达,成纤维细胞转化肌成纤维细胞,从而增加肾脏ECM沉积,同时降低基质金属蛋白酶(MMP)组织抑制剂-1(TIMP-1)的表达,导致间质纤维化<sup>[28]</sup>。研究表明TGF- $\beta_1$ 激活能增加ROS的产生进一步激活肾素-血管紧张素-醛固酮系统,在体外和体内诱导类似EMT的过程,进一步导致肾纤维化<sup>[29]</sup>。

此外IS激活NF- $\kappa$ B途径,诱导p53加速衰老,抑制细胞增殖,促进肾小管ICAM-1的细胞间表达<sup>[30]</sup>;IS诱导转录激活因子STAT3的磷酸化,促使MCP-1、 $\alpha$ -平滑肌肌动蛋白( $\alpha$ -SMA)表达增加,导致炎症细胞募集,增加炎症和促纤维化。还提出p53诱导通过刺激TGF- $\beta_1$ 的表达和Smad3的激活而促进肾纤维化<sup>[31]</sup>。有研究证明IS通过OAT/NOX/ROS途径激活哺乳动物雷帕霉素靶蛋白复合物1(mTORC1)诱导肾纤维化;IS诱导mTORC1的活化,并增加 $\alpha$ -SMA表达,雷帕霉素能够抑制mTORC1途径<sup>[32]</sup>。在肾功能下降期间,IS/PCs损伤的肾小管和损伤的肾小管分泌的TGF- $\beta_1$ 的积累构

成了一个恶性循环,这是IS/PCs诱导肾毒性机制的基础。对此靶向抑制TGF- $\beta_1$ 表达,清除IS/PCs成为延缓CKD进展的关键。见图3。

⑤下调肾保护性蛋白(Klotho)表达。Klotho,一种具有肾脏保护特性的抗衰老基因的表达,在CKD患者中降低。体内外研究显示Klotho表达下降,与NF- $\kappa$ B的激活增加有关。IS诱导的Klotho缺失可通过Klotho基因的CpG超甲基化在表观遗传学上得到促进<sup>[33]</sup>。见图4。

2.2 TMAO TMAO是一种肠源性游离水溶性低分子量UTs,摩尔质量为75.11 g·mol<sup>-1</sup>,游离水溶性低分子量UTs占已鉴定UTs的46%<sup>[3]</sup>,蛋白质结合是最小的,TMAO通过透析清除被有效地去除(透析清除率85%)。肠道细菌从膳食胆碱、磷脂酰胆碱、L-肉碱和甜菜碱中产生三甲胺(TMA)。胆碱通过TMA-裂解酶复合物CutC/D,向TMA的转化;而L-肉碱及其衍生物 $\gamma$ -丁基甜菜碱通过TMA-裂解酶复合物CntA/B的作用转化为TMA和YeaW/X。TMA随后通过含黄素单加氧酶(FMO),即FMO3在肝脏中转化为TMAO<sup>[34]</sup>,TMAO通过肾小管分泌从尿液中排出体外。有研究显示TMAO在肾功能下降时积聚,并与CKD患者心血管死亡率增加相关<sup>[35]</sup>。见图1。

TMAO产生多种毒性作用,可促进心血管疾病和CKD的进展。关于TMAO的研究都集中在其心血管效应上,TMAO值升高不仅是心血管疾病的预测指标,而且有证据表明TMAO升高会导致肾纤维化<sup>[35]</sup>。体内研究表明,高脂肪饮食(HFD)或饮食补

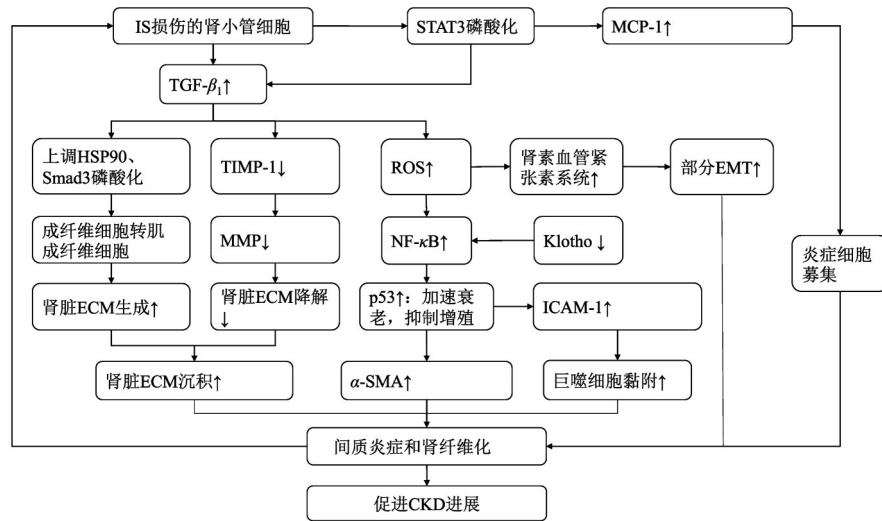


图4 IS/PCs所致肾纤维化作用机制

Fig. 4 Mechanism of renal fibrosis induced by IS/PCs

充胆碱或TMAO可促进肾小管间质纤维化,并增加促纤维化基因和肾损伤标志物的表达<sup>[36]</sup>。此外,HFD或补充胆碱或TMAO增加Smad3的磷酸化,表明TMAO和促纤维化TGF-β<sub>1</sub>/Smad3通路的相互作用。使用胆碱类似物,如三甲胺形成抑制剂3,3-二甲基-1-丁醇(DMB)对TMA产生的药理学抑制减弱了HFD的有害作用和胆碱/TMAO并防止肾功能障碍和纤维化,此外DMB通过降低氧化应激减轻了肾脏炎症<sup>[36]</sup>。

有研究表明TMAO不仅是肾脏损伤进展的促成因素,而且其还通过直接调节免疫细胞的功能来放大炎症,在体外通过CD36依赖途径促进巨噬细胞的迁移。OAT3是PTECs基底外侧膜上表达的一种主要转运蛋白,介导TMAO排泄到尿液中。由于临床上常用的袢利尿剂速尿与OAT3竞争性结合,因此使用速尿治疗的CKD患者存在TMAO蓄积的高风险<sup>[37]</sup>。类似情况,PBUTs包括IS和PCs也通过OAT1或OAT3摄入并由PTECs分泌。丙磺舒抑制OAT1和OAT3的功能;因此,频繁使用这些药物可能会导致TMAO或尿毒症毒素的积累<sup>[12]</sup>。在临床上使用药物时要考虑到其药理作用,期待联合疗法减轻药物之间不良反应。

### 3 肠道失调与CKD之间的相互作用

CKD肠道微生物生态失调的主要原因是胃肠道内尿素酶对尿素的细菌水解,导致肠道腔内氨增加和肠道pH增加。2014年的一项研究发现,在CKD患者中占主导地位的19个肠道微生物家族中,63%编码尿素酶基因,这些细菌群落表现出形成吲哚和对甲酚的基因产物增加,而产生对结肠细

胞健康的短链脂肪酸(SCFAs)的基因减少<sup>[38]</sup>。肾功能的恶化将排泄的主要部位从肾脏转移到结肠。尿素在结肠中的持续存在引发了产尿素酶细菌的增殖,导致肠道生态失调,尿毒症性肾毒素产生增加;微生物群组成的变化增加了肠道氨的产生,从而提高了肠道腔的生理pH,导致黏膜刺激和破坏结肠上皮屏障,导致肠道通透性增加<sup>[39]</sup>。内毒素和细菌产物进入到循环中,诱发免疫细胞活化和促炎细胞因子和趋化因子释放引起的局部炎症和慢性全身性炎症,进一步加剧肾功能的恶化<sup>[39]</sup>。

肾脏损伤减少了毒素的清除,导致尿毒症综合征的发展。尿毒症毒素通过增加细胞内氧化应激发挥其肾毒性作用,诱导肾小管间质纤维化,从而加剧肾脏损伤,肾脏滤过能力下降,其在正反馈循环中的排泄能力下降<sup>[35,39]</sup>。尿毒症综合征过度刺激免疫系统,导致全身性炎症,进一步损害肾脏和其他器官。见图5。

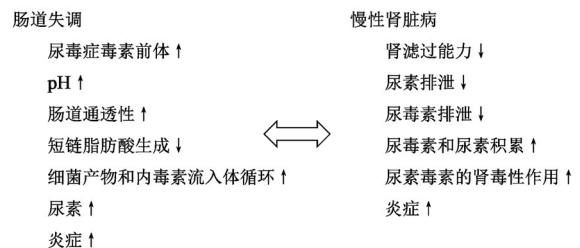


图5 基于肠-肾轴CKD与肠道失调相互作用

Fig. 5 Interaction between CKD and intestinal disorders based on enterorenal axis

### 4 对于GDUTs基于肠-肾轴对CKD的治疗策略

4.1 饮食及营养补充剂的控制 ①给予营养补充,

如地中海饮食,可有效的促进肠道菌群的建立,调节肠道细胞免疫系统,对抗肠内尿毒症毒素的形成,并有利于 SCFAs 的产生<sup>[40]</sup>。补充酮类似物(如铜亮氨酸和丙氨酸)和必需氨基酸的极低蛋白质饮食和高纤维含量的饮食能够降低血浆中 IS 水平<sup>[41]</sup>。极低蛋白饮食可以有效地降低慢性肾病患者的尿素水平,控制慢性肾病中的代谢性酸中毒<sup>[41]</sup>。②补充短链脂肪酸:补充高抗性淀粉使产生 SCFAs 的细菌比例增加,促进结肠细胞和 Treg 细胞的营养补充;在腺嘌呤诱导的 CKD 大鼠中,高抗性淀粉饮食能降低肾功能丧失、间质纤维化、肾小管损伤和促炎因子活化<sup>[42]</sup>。

**4.2 调节疗法** ①减少尿毒症毒素——口服吸附剂和磷酸盐结合剂。AST-120 是一种球形吸附碳颗粒,具有大量孔隙,能够去除某些酸性和碱性有机化合物,尤其是蛋白质结合的尿毒症毒素:IS 和 PCs。IS 的前体吡啶在肠道中被 AST-120 吸收,减少了肝脏代谢形成 IS<sup>[43]</sup>。CHEN 等<sup>[44]</sup>发现,在两阶段模型中,口服 AST-120 可以减轻 IS 蓄积诱导的肾纤维化和氧化应激。AST-120 已在韩国、台湾和菲律宾被批准用于 CKD 治疗,并被认为可延长开始透析的时间<sup>[45]</sup>;磷酸盐结合剂如司维拉姆和烟酰胺,可改善炎症状态,并增强尿毒症毒素的清除,可吸附 IS 和 PCs。但司维拉姆不会导致 CKD 小鼠模型中 IS 或 PCs 的血清浓度降低<sup>[46]</sup>。②粪便移植:把经过处理的健康人的粪便液,灌到患者肠道内,以此调节肠道菌群。③益生菌、益生元、合生元是微生物生态调节剂,能调节肠道微生态平衡,修复肠黏膜功能<sup>[47]</sup>。合生元是益生菌和益生元的结合制剂,在含膳食纤维丰富的食物中常见(如蔬菜、谷物);但在各个实验中使用益生菌、益生元、合生元的剂量相差较大,无法得出相对统一合适的剂量,仍需要大量的样本进行实验研究。

**4.3 强化透析增加清除率** 常规血液透析对蛋白结合性尿毒症毒素的清除率较低。增加透析器的透析流速和传质面积系数可增加蛋白质结合溶质 IS、PCs 清除率。透析液中添加活性炭或布洛芬可增加蛋白质结合溶质的清除率<sup>[48]</sup>,但布洛芬为非甾体抗炎药会增加肾毒性,临床上使用需谨慎。目前腹膜透析在清除蛋白质结合毒素中的作用尚不清楚。

**4.4 抑制肠源性毒素来源** ①白蛋白结合置换器。PBUTs 很难被血液透析清除,LI 等<sup>[49]</sup>研究应用从丹参中提取的白蛋白结合竞争剂丹酚酸,从白蛋白结

合中释放出游离形式的 IS 和 PCs,显示出优于常规血液透析的 PBUTs 清除功效。丹酚酸还具有抗氧化活性,值得进一步研究的安全的 PBUTs 结合置换剂,是去除 PBUTs 的有希望的治疗策略。②SULT 抑制剂:SULT 在肝脏中形成 IS 和 PCs 中起着关键作用。KUSUMOTO 等<sup>[50]</sup>和 SAITO 等<sup>[51]</sup>确定了 SULT 抑制剂——槲皮素、甲氯芬酸和白藜芦醇,他们是从中药中提取的植物化学多酚,可用于预防肾损伤中 IS、PCs 形成。

**4.5 中医疗法** ①中药制剂。研究发现大黄灌肠剂能够加快肠道动力,调节肠道菌群,修复肠道屏障,减少肠源性尿毒症毒素(如 IS)的产生和吸收,进而减少肾纤维化并延缓肾脏进展<sup>[52]</sup>。大黄附子汤能降低腺嘌呤诱导的肾损伤大鼠模型的尿素氮、肌酐和尿酸水平。还可阻断 TGF- $\beta_1$ /c-Jun 氨基末端激酶(JNK)通路的激活,以减轻肾损害和肾小管上皮细胞凋亡<sup>[53]</sup>。尿毒症清除颗粒已被临床证明可以减缓 CKD 的进展,通过调节 ECM 降解和相关的信号通路活性表现出抗纤维化能力<sup>[54]</sup>。四君子汤主要含有黄酮类、皂苷类、多糖等成分,研究证明四君子汤能有效调节肠道微生态平衡<sup>[55]</sup>。②中药活性成分。几个常用的中药成分有丹酚酸(从丹参中提取)能够增加对 PCs 的透析清除<sup>[49]</sup>;三七皂苷 R<sub>1</sub>(NR<sub>1</sub>)是三七的主要成分,具有抗炎和抗凝血特性。NR<sub>1</sub>可能通过抑制缺血再灌注(I/R)诱导的肾损伤大鼠模型中的 p38/NF- $\kappa$ B 通路来减轻 I/R 诱导的肾功能障碍<sup>[56]</sup>;白藜芦醇通过调节某些肠道微生物群(如乳酸杆菌和双歧杆菌)的生长来发挥抗氧化活性<sup>[57]</sup>;研究证明丹参酮 I 能够降低的尿素氮和肌酐水平保护肾功能<sup>[58]</sup>。

## 5 总结与展望

“肠-肾轴”理论是由 Meijers 在 2011 年提出的,此理论提出后给科研和临床治疗提供了崭新的思路来治疗 CKD;从肠治肾,通过调节肠道菌群,减轻肠源性尿毒症毒素的产生,进而延缓 CKD 的发展。肠源性蛋白结合尿毒症毒素具有一系列有害作用,包括改变肝代谢、促进肾纤维化、诱导动脉粥样硬化和神经毒性。慢性肾脏疾病中的肠道生态失调不仅导致尿毒症毒素产生增加,而且也会对肠道产生损伤,肠道炎症对肠黏膜的损伤,肠道通透性增加,肠上皮过度炎症引起“肠漏”,引发全身炎症进而损伤肾脏加重肾脏负担,所以调节肠道微生物对于 CKD 的治疗是一种有前途的治疗策略。

现阶段有不同的治疗方法从肠治肾如饮食控

制、饮食补充,吸附剂吸收,采用不同的作用机制(抑制炎症、氧化应激、细胞凋亡、清除毒素、调节肠道细菌)来改善肾功能或降低不同的GDUTs;包括越来越多的证据表明,肠道是GDUTs的主要来源,调节肠道微生物群可以减少GDUTs的积累。饮食控制及饮食疗法在现实中实施有很大的局限性,患者依从性比较差,营养成分的缺失也会给患者带来其他方面的疾病;何时介入饮食调节(如地中海、低蛋白、膳食纤维饮食方式)能更好的缓解患者病情需要更多临床试验去研究;同样一些中药也显示出能保护肾脏功能和降低GDUTs的能力;然而,某些中药对肾脏有损害,应更加重视中药的使用。中药临床试验规模小,很多治疗还处于动物实验阶段,可以利用中药配伍中相杀作用减轻一些中药的不良反应。对于透析患者来说透析容易导致便秘,临床可以搭配补气药性温和毒性低的润肠中药方来增强肠蠕动,匡扶正气;无论是哪种治疗方式都需要大量的实验研究来证明,对临床上更安全有效的用药提供可靠依据。

[参考文献]

- [1] STEVENS P E, LEVIN A. Evaluation and management of chronic kidney disease: Synopsis of the kidney disease: Improving global outcomes 2012 clinical practice guideline[J]. *Ann Intern Med*, 2013, 158(11):825-830.
- [2] CHEN T K, KNICELY D H, GRAMS M E. Chronic kidney disease diagnosis and management: A review [J]. *JAMA*, 2019, 322(13):1294-1304.
- [3] DURANTON F, COHEN G, DE SMET R, et al. Normal and pathologic concentrations of uremic toxins [J]. *J Am Soc Nephrol*, 2012, 23(7):1258-1270.
- [4] LU P H, YU M C, WEI M J, et al. The therapeutic strategies for uremic toxins control in chronic kidney disease[J]. *Toxins (Basel)*, 2021, 13(8):573.
- [5] 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.
- [6] 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.
- [7] MADERO M, CANO K B, CAMPOS I, et al. Removal of protein-bound uremic toxins during hemodialysis using a binding competitor [J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2019, 14(3):394-402.
- [8] LEONG S C, SIRICH T L. Indoxyl sulfate-review of toxicity and therapeutic strategies[J]. *Toxins (Basel)*,

2016, 8(12):358.

- [9] BANOGLU E, KING R S. Sulfation of indoxyl by human and rat aryl (phenol) sulfotransferases to form indoxyl sulfate[J]. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet*, 2002, 27(2):135-140.
- [10] ENOMOTO A, TAKEDA M, TOJO A, et al. Role of organic anion transporters in the tubular transport of indoxyl sulfate and the induction of its nephrotoxicity [J]. *J Am Soc Nephrol*, 2002, 13(7):1711-1720.
- [11] DEVINE E, KRIETER D H, RÜTH M, et al. Binding affinity and capacity for the uremic toxin indoxyl sulfate[J]. *Toxins (Basel)*, 2014, 6(2):416-429.
- [12] BUSH K T, SINGH P, NIGAM S K. Gut-derived uremic toxin handling *in vivo* requires OAT-mediated tubular secretion in chronic kidney disease [J]. *JCI Insight*, 2020, 5(7): e133817.
- [13] GAMAGE N, BARNETT A, HEMPEL N, et al. Human sulfotransferases and their role in chemical metabolism[J]. *Toxicol Sci*, 2006, 90(1):5-22.
- [14] MEIJERS B K, VAN KERCKHOVEN S, VERBEKE K, et al. The uremic retention solute p-cresyl sulfate and markers of endothelial damage[J]. *Am J Kidney Dis*, 2009, 54(5):891-901.
- [15] MARTINEZ A W, RECHT N S, HOSTETTER T H, et al. Removal of P-cresol sulfate by hemodialysis[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2005, 16(11):3430-3436.
- [16] MIYAMOTO Y, WATANABE H, NOGUCHI T, et al. Organic anion transporters play an important role in the uptake of p-cresyl sulfate, a uremic toxin, in the kidney [J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2011, 26(8):2498-2502.
- [17] LU C L, LIAO C H, LU K C, et al. TRPV1 Hyperfunction involved in uremic toxin indoxyl sulfate-mediated renal tubular damage [J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(17):6212.
- [18] ELLIS R J, SMALL D M, NG K L, et al. Indoxyl sulfate induces apoptosis and hypertrophy in human kidney proximal tubular cells [J]. *Toxicol Pathol*, 2018, 46(4):449-459.
- [19] RATLIFF B B, ABDULMAHDI W, PAWAR R, et al. Oxidant mechanisms in renal injury and disease [J]. *Antioxid Redox Signal*, 2016, 25(3):119-146.
- [20] GEISZT M, KOPP J B, VÁRNAI P, et al. Identification of renox, an NAD(P)H oxidase in kidney [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2000, 97(14):8010-8014.
- [21] SHIMIZU H, SAITO S, HIGASHIYAMA Y, et al. CREB, NF- $\kappa$ B, and NADPH oxidase coordinately upregulate indoxyl sulfate-induced angiotensinogen

- expression in proximal tubular cells[J]. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2013, 304(7):C685-C692.
- [22] BOLATI D, SHIMIZU H, YISIREYILI M, et al. Indoxyl sulfate, a uremic toxin, downregulates renal expression of Nrf2 through activation of NF- $\kappa$ B [J]. *BMC Nephrol*, 2013, 14:56.
- [23] ASSEFA E G, YAN Q, GEZAHEGN S B, et al. Role of resveratrol on indoxyl sulfate-induced endothelial hyperpermeability via aryl hydrocarbon receptor (AHR)/Src-dependent pathway [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2019, 2019:5847040.
- [24] MASAI N, TATEBE J, YOSHINO G, et al. Indoxyl sulfate stimulates monocyte chemoattractant protein-1 expression in human umbilical vein endothelial cells by inducing oxidative stress through activation of the NADPH oxidase-nuclear factor- $\kappa$ B pathway [J]. *Circ J*, 2010, 74(10):2216-2224.
- [25] CARMONA A, GUERRERO F, BUENDIA P, et al. Microvesicles derived from indoxyl sulfate treated endothelial cells induce endothelial progenitor cells dysfunction[J]. *Front Physiol*, 2017, 8:666.
- [26] LOEFFLER I, WOLF G. Transforming growth factor- $\beta$  and the progression of renal disease [J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2014, 29(Suppl 1):i37-i45.
- [27] MENN-JOSEPHY H, LEE C S, NOLIN A, et al. Renal interstitial fibrosis: An imperfect predictor of kidney disease progression in some patient cohorts [J]. *Am J Nephrol*, 2016, 44(4):289-299.
- [28] MILANESI S, GARIBALDI S, SAIO M, et al. Indoxyl sulfate induces renal fibroblast activation through a targetable heat shock protein 90-dependent pathway [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2019, 2019:2050183.
- [29] SUN C Y, CHANG S C, WU M S. Uremic toxins induce kidney fibrosis by activating intrarenal renin-angiotensin-aldosterone system associated epithelial-to-mesenchymal transition [J]. *PLoS One*, 2012, 7(3):e34026.
- [30] SHIMIZU H, YISIREYILI M, HIGASHIYAMA Y, et al. Indoxyl sulfate upregulates renal expression of ICAM-1 via production of ROS and activation of NF- $\kappa$ B and p53 in proximal tubular cells [J]. *Life Sci*, 2013, 92(2):143-148.
- [31] SHIMIZU H, YISIREYILI M, NISHIJIMA F, et al. Stat3 contributes to indoxyl sulfate-induced inflammatory and fibrotic gene expression and cellular senescence [J]. *Am J Nephrol*, 2012, 36(2):184-189.
- [32] NAKANO T, WATANABE H, IMAFUKU T, et al. Indoxyl sulfate contributes to mtorc1-induced renal fibrosis via the OAT/NADPH oxidase/ROS pathway [J]. *Toxins (Basel)*, 2021, 13(12):909.
- [33] SUN C Y, CHANG S C, WU M S. Suppression of Klotho expression by protein-bound uremic toxins is associated with increased DNA methyltransferase expression and DNA hypermethylation [J]. *Kidney Int*, 2012, 81(7):640-650.
- [34] LIM Y J, SIDOR N A, TONIAL N C, et al. Uremic toxins in the progression of chronic kidney disease and cardiovascular disease: Mechanisms and therapeutic targets [J]. *Toxins (Basel)*, 2021, 13(2):142.
- [35] EVENEPOEL P, POESEN R, MEIJERS B. The gut-kidney axis [J]. *Pediatr Nephrol*, 2017, 32(11):2005-2014.
- [36] JIE K E, ZAIKOVA M A, BERGEVOET M W, et al. Progenitor cells and vascular function are impaired in patients with chronic kidney disease [J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2010, 25(6):1875-1882.
- [37] LI D Y, WANG Z, JIA X, et al. Loop diuretics inhibit renal excretion of trimethylamine N-oxide [J]. *JACC Basic Transl Sci*, 2021, 6(2):103-115.
- [38] WONG J, PICENO Y M, DESANTIS T Z, et al. Expansion of urease- and uricase-containing, indole- and p-cresol-forming and contraction of short-chain fatty acid-producing intestinal microbiota in ESRD [J]. *Am J Nephrol*, 2014, 39(3):230-237.
- [39] RUKAVINA MIKUSIC N L, KOUYOUMDZIAN N M, CHOI M R. Gut microbiota and chronic kidney disease: Evidences and mechanisms that mediate a new communication in the gastrointestinal-renal axis [J]. *Pflugers Arch*, 2020, 472(3):303-320.
- [40] MONTEMURNO E, COSOLA C, DALFINO G, et al. What would you like to eat, Mr CKD microbiota? A mediterranean diet, please! [J]. *Kidney Blood Press Res*, 2014, 39(2/3):114-123.
- [41] MARZOCCO S, DAL PIAZ F, DI MICCO L, et al. Very low protein diet reduces indoxyl sulfate levels in chronic kidney disease [J]. *Blood Purif*, 2013, 35(1/3):196-201.
- [42] VAZIRI N D, LIU S M, LAU W L, et al. High amylose resistant starch diet ameliorates oxidative stress, inflammation, and progression of chronic kidney disease [J]. *PLoS One*, 2014, 9(12):e114881.
- [43] SCHULMAN G, BERL T, BECK G J, et al. Randomized placebo-controlled EPPIC trials of AST-120 in CKD [J]. *J Am Soc Nephrol*, 2015, 26(7):1732-1746.
- [44] CHEN J H, CHAO C T, HUANG J W, et al. Early

- elimination of uremic toxin ameliorates AKI-to-CKD transition[J]. Clin Sci (Lond), 2021, 135(23): 2643-2658.
- [45] YAMAGUCHI J, TANAKA T, INAGI R. Effect of AST-120 in chronic kidney disease treatment: Still a controversy?[J]. Nephron, 2017, 135(3): 201-206.
- [46] LENGLET A, FABRESSE N, TAUPIN M, et al. Does the administration of sevelamer or nicotinamide modify uremic toxins or endotoxemia in chronic hemodialysis patients? [J]. Drugs, 2019, 79(8): 855-862.
- [47] 孙娴,徐硕,孙伟. 基于微生态探讨肠源性尿毒症毒素与慢性肾脏病的关系[J]. 中国微生态学杂志, 2022, 34(2): 228-234.
- [48] MEYER T W, PEATTIE J W, MILLER J D, et al. Increasing the clearance of protein-bound solutes by addition of a sorbent to the dialysate [J]. J Am Soc Nephrol, 2007, 18(3): 868-874.
- [49] LI J, WANG Y, XU X, et al. Improved dialysis removal of protein-bound uremic toxins by salvianolic acids[J]. Phytomedicine, 2019, 57: 166-173.
- [50] KUSUMOTO M, KAMOBAYASHI H, SATO D, et al. Alleviation of cisplatin-induced acute kidney injury using phytochemical polyphenols is accompanied by reduced accumulation of indoxyl sulfate in rats [J]. Clin Exp Nephrol, 2011, 15(6): 820-830.
- [51] SAITO H, YOSHIMURA M, SAIGO C, et al. Hepatic sulfotransferase as a nephroprotecting target by suppression of the uremic toxin indoxyl sulfate accumulation in ischemic acute kidney injury [J]. Toxicol Sci, 2014, 141(1): 206-217.
- [52] ZOU C, LU Z Y, WU Y C, et al. Colon may provide new therapeutic targets for treatment of chronic kidney disease with Chinese medicine [J]. Chin J Integr Med, 2013, 19(2): 86-91.
- [53] TU Y, SUN W, WAN Y G, et al. Dahuang Fuzi decoction ameliorates tubular epithelial apoptosis and renal damage via inhibiting TGF- $\beta_1$ -JNK signaling pathway activation *in vivo* [J]. J Ethnopharmacol, 2014, 156: 115-124.
- [54] HUANG Y R, WEI Q X, WAN Y G, et al. Ureic clearance granule, alleviates renal dysfunction and tubulointerstitial fibrosis by promoting extracellular matrix degradation in renal failure rats, compared with enalapril [J]. J Ethnopharmacol, 2014, 155(3): 1541-1552.
- [55] 梁华,朱明雪,孙燕佩,等. 四君子汤、四物汤的免疫调节作用研究进展[J]. 中医药信息, 2012, 29(3): 136-137.
- [56] LIU W J, TANG H T, JIA Y T, et al. Notoginsenoside R<sub>1</sub> attenuates renal ischemia-reperfusion injury in rats [J]. Shock, 2010, 34(3): 314-320.
- [57] CHUNG J H, MANGANIELLO V, DYCK J R. Resveratrol as a calorie restriction mimetic: Therapeutic implications [J]. Trends Cell Biol, 2012, 22(10): 546-554.
- [58] FENG C, XIE X, WU M, et al. Tanshinone I protects mice from aristolochic acid I-induced kidney injury by induction of CYP1A [J]. Environ Toxicol Pharmacol, 2013, 36(3): 850-857.

[责任编辑 王鑫]