

* 通讯作者:吕静(1970-),女,主任医师,教授,博士研究生导师,研究方向:中医药治疗肾脏病基础与临床。

物,构成了复杂的肠道微生态系统^[5]。最新临床研究显示^[6-11],肠道微生态系统与临床多种疾病的发生密切相关,如类风湿性关节炎^[6],帕金森病、肌萎缩侧索硬化和自闭症等大脑疾病^[7],结直肠癌^[8],肥胖^[9],心血管疾病^[10],肾脏疾病^[11]等。2011 年 Meijers 等^[12]在国际透析大会上首次提出“肠-肾轴(gut-kidney axis)”学说,在此基础上,2015 年, Pahl 等^[13]提出“慢性肾脏病-结肠轴(chronic kidney disease-colonicaxis)”概念,阐释了肠道菌群的紊乱、肠道屏障功能受损、全身微炎症反应与 CKD 生理病理机制上存在的密切关系,为延缓 CKD 进展提供了新的思路,使“从肠治肾”成为 CKD 治疗的新途径。

1 肠-肾轴理论与慢性肾脏病

肠-肾轴理论的核心观点主要包括以下两方面内容: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,通过肠壁血管渗入到肠腔内,使得尿毒症毒素在肠道内蓄积,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,加剧肠源性尿毒素、内毒素的积蓄,加重肾功能损害,形成肠、肾之间的恶性循环^[14]。另一方面,肠道菌群失衡导致肠道上皮屏障功能受损,肠上皮细胞间的通透性增加,肠源性尿毒素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^[14]。

肠道代谢所产生的肠源性尿毒素是加重 CKD 进展的重要因素。肠源性尿毒素主要包括硫酸吡啶酚(IS)、硫酸对甲酚(PCS)以及三甲胺-N-氧化物(TMAO)等蛋白结合类毒素;尿素氮、肌酐、尿酸等小分子尿毒素以及 β_2 微球蛋白等中分子尿毒素^[15]。IS 和 PCS 是最广泛研究的肠源性尿毒素^[16]。肠道内的细菌(如大肠埃希菌等)酵解色氨酸产生吡啶类物质,经肝脏代谢后产生 IS;酵解酪氨酸和苯丙氨酸经肝脏代谢后产生 PCS^[17]。IS 或 PCS 的积累能够促进炎症性细胞因子的表达,引起肾小管上皮细胞和肾间质细胞的变性,最终导致肾间质纤维化和肾小球硬化^[18]。有研究发现^[19],在患有慢性肾衰竭的患者中,PCS 和 IS 的血清水平分别升高了约 10 倍和 50 倍。IS 和 PCS 水平升高引起的肾小管及肾间质变性使得尿毒症毒素更难以排泄,进一步加重肾功能损伤。肠道菌群酵解胆碱、磷脂酰胆碱和 L-肉碱等物质,再经肝脏代谢产生 TMAO^[20]。多项研究表明^[21],高血浆 TMAO 水平与动脉粥样硬化发生风险有显著关联。也有研究表明^[22],血浆 TMAO 水平与进行性肾纤维化和功能受损

相关且影响 CKD 患者长期存活率。

CKD 患者由于饮食限制,胃肠功能障碍以及抗生素的使用,常出现肠道营养不良,易引起肠道菌群的变化^[23]。有研究发现^[24],较健康人群相比,CKD 患者肠道内肠杆菌科、短状杆菌、假单胞菌科、盐单胞菌科和发硫菌属等条件致病菌菌群显著增加,而乳杆菌科、双歧杆菌等有益菌属显著减少。肠道营养不良在慢性全身性炎症的发病机理中起着至关重要的作用^[23]。肠道菌群失调可以刺激尿毒症毒素的积累,进而可以增加促炎性细胞因子的产生^[23]。尿素氮在肠道最终被代谢成 NH_4OH , NH_4OH 是一种能够引起细胞毒性和组织损伤的苛性碱,尿素氮的积累会导致肠道 PH 值上升,破坏肠道微生态系统^[25], NH_4OH 还会腐蚀肠上皮细胞紧密连接(TJ)蛋白。肠上皮细胞紧密连接(TJ)蛋白对肠道黏膜屏障功能起着重要作用,其受损会导致肠上皮细胞间通透性增加,这样肠腔内的细菌、毒素等物质就可以穿透肠黏膜,进入其他组织、器官或循环系统,发生细菌或毒素移位^[26]。这些肠道细菌、毒素的移位可以刺激免疫系统细胞,特别是巨噬细胞和内皮细胞被激活并分泌多种促炎性细胞因子,引起机体微炎症反应。另外含有肠杆菌科和变形杆菌科的革兰阴性菌增多时,也可破坏肠道黏膜屏障功能、增加肠上皮细胞通透性^[27]。肠道营养不良状态还有利于炎症介质如白细胞介素、干扰素 γ 和肿瘤坏死因子 α 的产生。这些炎症介质引起的炎症反应、氧化应激反应均可导致 CKD 患者微炎症反应的级联,使患者长期处于肾脏微炎症状态^[28]。微炎症状态是公认的导致 CKD 进展的不良因素,能够加重肾脏损伤,加速疾病进程。

2 中医学对于肠-肾轴的认识

古代医学文献中并无 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。《景岳全书·脾胃》^[29]云:“水谷之海本赖先天为之主,精血之海又必赖后天为之资。”由此可见,“肠-脾胃-肾”之间的相互关系是“肠-肾轴”理论的体现之一^[30]。此外,“肾

主水”“小肠主液,大肠主津”,肠与肾同属下焦,共司水液代谢,也体现了肠-肾之间的密切关联。

肾开窍于二阴,主司二便。CKD患者多脏腑功能虚损,肾气不固,膀胱气化失司,开阖不利,浊毒邪气难以从小便排出,使得湿浊、瘀毒留于体内,形成“溺毒”。《素问·阴阳应象大论》^[31]有云:“其在皮者,汗而发之;其高者,因而越之;其下者,引而竭之;其中满者,泻之于内”,亦有“清阳出上窍,浊阴出下窍之言。因此想要祛除浊毒,必须令其有出路。故对CKD湿浊内蕴、弥漫三焦、蕴结胃肠致腑气不通者,常以通腑泄浊法增强肠腑传道功能,泻浊排毒,使浊阴得降,清阳得升,恢复脾胃气机升降,从而调节人体气血、津液、阴阳,祛邪以安正^[32]”。《素问·五藏别论》^[31]谓大肠“此受五脏浊气,名曰传化之府,此不能久留,输泻者也”,明确指出大肠传导糟粕,排出代谢废物^[33]。由此可见,肠道是通腑泄浊的主要作用部位。

3 通腑泄浊法治疗慢性肾脏病的临床应用

通腑泄浊法是通过加强肠腑传化功能,使蓄积于肠道的湿浊毒邪从大便排出,进而调节脏腑气机,祛邪以扶正,与肠肾轴理论不谋而合。临床上通腑泄浊法多用于CKD后期,应用最多的是以大黄为主的口服制剂或中药灌肠方,运用口服或中药灌肠的方法,促进肠道动力,荡涤肠腑积滞,攻下祛邪,临床疗效显著。

3.1 口服汤药以通腑泄浊

通腑泄浊类方剂多由经方“大黄附子汤”加减化裁,通过辨证分析,配以清热凉血、祛湿化浊、健脾补肾之品,荡涤肠腑,扶正祛邪,标本兼顾。

大黄是通腑泄浊类方剂应用最多的药物,《神农本草经》^[33]谓:“荡涤肠胃,推陈致新,通利水谷,调中化食,安和五脏”。多项现代实验研究表明^[34-37],从大黄中提取的5种单体可显著降低肠黏膜通透性并增强肠上皮细胞紧密连接(TJ)蛋白的表达,还能抑制肠道炎症,降低人脐静脉血管内皮细胞的通透性,防止毛细血管渗漏,减少肠道损伤,保护肠粘膜屏障功能,进而阻止细菌或毒素移位。也有研究表明^[38],大黄对肠道菌群紊乱有纠正作用,但有待进一步证实。

郝鹏飞等^[39]通过网络药理学研究,分析筛选大黄附子汤治疗慢性肾衰竭的成分、作用靶点及富集通路,侧面印证了大黄附子汤复方配伍的科学性及必要性,为其治疗慢性肾衰竭提供现代药理学支持。戴铭卉等^[40]实验研究通腑泄浊方(生大黄20 g,生槐花30 g,六月雪30 g,蒲公英30 g,生牡蛎30 g,附子10 g)对CKD模型大鼠肠道菌群及炎症状态改善情况以及其对肾功能的保护作用,实验结果证实,通腑泄浊方能够

有效减少CKD模型大鼠粪便中大肠杆菌含量,增加双歧杆菌含量,降低IL-6、TGF- β 1及血Scr、BUN、UA、Cys C、IS水平,改善炎症状态,延缓肾脏损伤。

3.2 中药灌肠以通腑泄浊

中药灌肠疗法最早见于张仲景《伤寒杂病论》的“蜜煎导法”及“猪胆汁导法”,是通腑泄浊法的具体体现之一,自20世纪60年代初开始广泛应用于CKD的治疗且取得良好疗效。中药灌肠的方式使灌肠药物可以直接作用于肠道黏膜或通过肠黏膜吸收,进而保护肠黏膜屏障功能,调节肠道菌群,减少肠源性尿毒素(如IS)的产生和吸收,抑制肾脏微炎症状态,从而减少肾纤维化并延缓CKD进展。

陈杰等^[41]观察降酞合剂保留灌肠治疗毒邪蕴结型肾功能不全患者的临床疗效,结果表明降酞合剂组的CRE、BUN、UA、Cys C水平均低于对照组,且炎症因子(MCP-1)、TNF- α 、IL-6水平均低于对照组,具有统计学意义,降酞合剂灌肠能有效改善患者肾功能、减轻患者炎症反应,临床疗效显著。ZENG等^[42]用大黄素结肠冲洗5/6肾切除术的大鼠CKD模型,发现大黄素结肠冲洗能改变肠道菌群结构,减少了梭状芽胞杆菌等条件致病菌的数量,增加了乳酸杆菌的数量,显著降低了CKD模型大鼠BUN和IS水平,表明大黄素结肠冲洗引起的肠道菌群变化与尿毒症毒素的减少和肾脏损伤的减轻密切相关。这一研究结果也可提示,对于慢性肾衰竭模型大鼠而言,以大黄为主的中药灌肠方改善其体内尿毒素蓄积的靶点可能不是肾脏,而是肠道。曾玉群^[43]实验研究发现大黄素灌肠治疗能够减少CKD模型大鼠系统炎症和肾脏损害,调节肠道微生物群的结构,增加肠道中有益菌数量,减少致病菌数量,且尿素氮和IS尿毒素水平与致病菌呈正相关,与有益菌呈负相关。进一步明确大黄活性成分大黄素可通过调节肠道菌群改善肾功能、肾脏微炎症状态及肾纤维化,延缓CKD进展。

除了单纯的中药灌肠疗法,高位结肠透析联合中药灌肠及中药结肠透析疗法也在临床上广泛应用且疗效显著。丁保明等^[44]临床观察发现络降浊汤保留灌肠联合结肠透析治疗组在hs-CRP、TNF- α 、IL-6、BUN、CCr水平、中医证候评分等方面均优于单纯结肠透析治疗,且疗效确切。乔茜^[45]通过实验研究发现益肾汤经结肠透析可以提高CKD 3~5期患者血清自噬相关蛋白Beclin1、LC3 II水平,增强患者自噬活性,改善微炎症状态,延缓CKD患者肾功能进展。

4 小结及展望

基于肠-肾轴理论提出的“从肠治肾”思路与中

医学应用通腑泄浊法治疗肾病的方法不谋而合。目前,应用以大黄为主的通腑泄浊类方剂口服或中药灌肠的方式治疗 CKD 已经广泛应用于临床,且其临床疗效也通过大量实验研究及临床研究得以印证,足以证实应用通腑泄浊法治疗 CKD 的可行性。但通腑泄浊法属于攻下祛邪法,临证时应辨证论治,注意顾护正气,另外大剂量大黄的长期使用是否会引起大肠黑病变等问题也需要进一步关注。

随着对肠道菌群在 CKD 发病机理中关键作用认识的激增,肾病学者对肠道的关注度增高,并将其作为 CKD 相关并发症的潜在原因。“从肠治肾”逐渐成为治疗 CKD 及延缓 CKD 进展的新手段。益生元、益生菌、口服吸附剂 (AST-120)、 α -葡萄糖苷酶的抑制剂、肠道微生物移植等肠道治疗方式也逐渐被研究并应用于 CKD 的治疗,但其疗效仍需进一步证实^[16]。但肠-肾轴理论的成熟及通腑泄浊法的临床应用无疑为延缓 CKD 进展提供了新的治疗思路与方法。

参考文献:

- [1] NATIONAL KIDNEY FOUNDATION. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification[J]. Am J Kidney Dis, 2002, 39(2 Suppl 1): S1-S266.
- [2] 李平, 谢院生, 吕继成, 等. 中成药治疗慢性肾脏病 3~5 期(非透析)临床应用指南(2020 年)[J]. 中国中西医结合杂志, 2021, 41(3): 261-272.
- [3] GCKD COLLABORATION, K TRAN, T YAMADA. Global, regional, and national burden of chronic kidney disease, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017[J]. Lancet, 2020, 395(10225): 709-733.
- [4] ZHANG L, WANG F, WANG L, et al. Prevalence of chronic kidney disease in China: a cross-sectional survey[J]. Lancet, 2012, 379(9818): 815-822.
- [5] FASSARELLA M, BLAAK E E, PENDERS J, et al. Gut microbiome stability and resilience: elucidating the response to perturbations in order to modulate gut health[J]. Gut, 2021, 70(3): 595-605.
- [6] ZAISS M M, WU H J J, MAURO D, et al. The gut-joint axis in rheumatoid arthritis[J]. Nature Reviews Rheumatology, 2021, 17(Suppl10): 1-14.
- [7] WILLYARD C. How gut microbes could drive brain disorders[J]. Nature, 2021, 590(7844): 22-25.
- [8] LIU W, ZHANG X, XU H, et al. Microbial community heterogeneity within colorectal neoplasia and its correlation with colorectal carcinogenesis[J]. Gastroenterology, 2021, 160(7): 2395-2408.
- [9] ARNORIAGA-RODRÍGUEZ M, MA-PERXACHS J, CONTRERAS-RODRÍGUEZ O, et al. Obesity-associated deficits in inhibitory control are phenocopied to mice through gut microbiota changes in one-carbon and aromatic amino acids metabolic pathways[J]. Gut, 2021, 70(12): 3233-3241.
- [10] KAZEMIAN N, MAHMOUDI M, HALPERIN F, et al. Gut microbiota and cardiovascular disease: opportunities and challenges[J]. Microbiome, 2020, 8(1): 1-17.
- [11] COLOMBO I, AIELLO-BATTAN F, ELENA R, et al. Kidney-gut crosstalk in renal disease[J]. Irish Journal of Medical Science, 2021, 190(3): 1205-1212.
- [12] MEIJERS B K, EVENEPOEL P. The gut-kidney axis: indoxyl sulfate, p-cresyl sulfate and CKD progression[J]. Nephrol Dial Transplant, 2011, 26(3): 759-761.
- [13] PAHL M V, VAZIRI N D. The chronic kidney disease-colonic axis[J]. Semin Dial, 2015, 28(5): 459.
- [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] 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.
- [16] HOBBS G P, KARADUTA O, DUSIO G F, et al. Chronic kidney disease and the gut microbiome[J]. American Journal of Physiology-Renal Physiology, 2019, 316(6): F1211-F1217.
- [17] SUMIDA K, KOVESDY C P. The gut-kidney-heart axis in chronic kidney disease[J]. Physiology International, 2019, 106(8335): 1-12.
- [18] LIU W C, TOMINO Y, LU K C. Impacts of indoxyl sulfate and p-cresol sulfate on chronic kidney disease and mitigating effects of AST-120[J]. Toxins, 2018, 10(9): 367.
- [19] DOU L, BERTRAND E, CERINI C, et al. The uremic solutes p-cresol and indoxyl sulfate inhibit endothelial proliferation and wound repair[J]. Kidney International, 2004, 65(2): 442-451.
- [20] EVENEPOEL P, POESEN R, MEIJERS B. The gut-kidney axis[J]. Pediatric Nephrology, 2017, 32(11): 2005-2014.
- [21] JANEIRO M H, RAMÍRZE M J, MILAGRO F I, et al. Implication of trimethylamine N-oxide (TMAO) in disease: potential biomarker or new therapeutic target[J]. Nutrients, 2018, 10(10): 1398.
- [22] TANG, WILSON W H, WANG, et al. Gut microbiota-dependent trimethylamine N-oxide (TMAO) pathway contributes to both development of renal insufficiency and mortality risk in chronic kidney disease[J]. Circulation Research, 2015, 116(3): 448-455.
- [23] MIKUSIC N L R, KOUYOUNMDZIAN 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]. Pflügers Archiv-European Journal of Physiology, 2020, 472(3): 303-320.
- [24] VAZIRI N D, WONG J, PAHL M, et al. Chronic kidney disease alters intestinal microbial flora[J]. Kidney International, 2013, 83(2): 308-315.
- [25] VAZIRI N D, YUAN J, NORRIS K. Role of urea in intestinal barrier dysfunction and disruption of epithelial tight junction in chronic kidney disease[J]. American Journal of Nephrology, 2013, 37(1): 1-6.
- [26] 王希, 廖吕钊, 江荣林. 肠上皮细胞紧密连接蛋白的结构功能及其调节[J]. 浙江医学, 2018, 40(8): 895-898.
- [27] KANBAY M, ONAL E M, AFSAR B, et al. The crosstalk of gut microbiota and chronic kidney disease: role of inflammation, proteinuria, hypertension, and diabetes mellitus[J]. International Urology and Nephrology, 2018, 50(8): 1453-1466.
- [28] 孙钰, 刘锋, 李娜, 等. 慢性肾脏病患者营养不良与肠道菌群紊乱

- 之间关系的研究[J]. 中国实验诊断学, 2020, 24(2): 362 – 364.
- [29] 张介宾. 景岳全书[M]. 北京: 中国中医药出版社, 1994: 215.
- [30] 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.
- [31] 杨永杰, 龚树全. 黄帝内经[M]. 北京: 线装书局, 2009: 11.
- [32] 殷松江, 盛梅笑. 基于肠肾轴概念谈通腑泄浊法在慢性肾脏病治疗中的应用[J]. 中国临床研究, 2016, 29(3): 417 – 419.
- [33] 陈德兴. 神农本草经[M]. 福州: 福建科学技术出版社, 2012: 82.
- [34] ZHANG X, WANG L, CHEN D C. Effect of rhubarb on gastrointestinal dysfunction in critically ill patients: a retrospective study based on propensity score matching[J]. Chinese Medical Journal, 2018, 131(10): 1142.
- [35] WANG L, CUI Y L, ZHANG Z, et al. Rhubarb monomers protect intestinal mucosal barrier in sepsis via junction proteins[J]. Chinese Medical Journal, 2017, 130(10): 1218.
- [36] 崔云亮. 大黄单体降低血管内皮细胞通透性及信号转导机制[D]. 上海: 第二军医大学, 2016.
- [37] CUI Y L, ZHANG S, TIAN Z T, et al. Rhubarb antagonizes matrix metalloproteinase – 9 – induced vascular endothelial permeability[J]. Chinese Medical Journal, 2016, 129(14): 1737.
- [38] 黄光伟, 任爱民, 张淑文, 等. 大黄对脓毒症大鼠肠道菌群紊乱影响的实验研究[J]. 临床和实验医学杂志, 2012, 11(11): 897 – 898.
- [39] 郝鹏飞, 钟书婷, 张超云, 等. 大黄附子汤治疗慢性肾衰竭的网络药理学研究及初证[J]. 中国医院药学杂志, 2020, 40(5): 515 – 521.
- [40] 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.
- [41] 陈杰, 郑颖, 廖琳, 等. 降酞合剂保留灌肠治疗毒邪蕴结型肾功能不全[J]. 中医学报, 2021, 36(1): 171 – 175.
- [42] ZENG Y Q, DAI Z, LU F, et al. Emodin via colonic irrigation modulates gut microbiota and reduces uremic toxins in rats with chronic kidney disease[J]. Oncotarget, 2016, 7(14): 17468.
- [43] 曾玉群. 大黄及其活性物质灌肠对慢性肾脏病模型大鼠作用的分子机制[D]. 广州: 广州中医药大学, 2017.
- [44] 丁保明, 梁晓平, 沈翊, 等. 和络降浊汤保留灌肠联合结肠透析对慢性肾脏病浊瘀互结证患者微炎症状态、肾功能及血清铁蛋白的影响[J]. 河北中医, 2019, 41(12): 1799 – 1804.
- [45] 乔茜. 益肾汤经结肠透析对慢性肾脏病 3 – 5 期患者血清 Beclin1、LC3 II 影响的研究[D]. 太原: 山西医科大学, 2020.

Discussion on Treatment of Chronic Kidney Disease Based on Gut – Kidney Axis Theory

LEI Zhihan¹, LYU Jing²

(1. *Liaoning University of Traditional Chinese Medicine, Shenyang 110032, China*; 2. *Affiliated Hospital of Liaoning University of Traditional Chinese Medicine, Shenyang 110032, China*)

Abstract: The gut – kidney axis theory holds that the disturbance of intestinal flora can cause the impairment of intestinal barrier function and systemic micro – inflammation, thus aggravating the course of chronic kidney disease. This theory provides a new direction for the treatment of chronic kidney disease. Tongfu Xiezhuo therapy can make the turbid – dampness toxin accumulation out of the intestinal tract in forms of excrement, by strengthening the transporting and transforming function of the intestines, and then adjust Qi movement of Zang – Fu organs, eliminate pathogenic factors to strengthen healthy Qi. It coincides with the gut – kidney axis theory. Based on the theory of gut – kidney axis, this study discussed the application of Tongfu Xiezhuo therapy in the treatment of chronic kidney disease, so as to provide new ideas and methods for the treatment of chronic kidney disease.

Key words: Gut – kidney axis; Chronic kidney disease; Tongfu Xiezhuo Therapy