

基于肠道微生态及“肠-肾轴”理论 探讨慢性肾脏病从脾论治机理

张小娟¹, 蒋珍秀², 董娜³

1. 甘肃中医药大学附属医院, 甘肃 兰州 730000; 2. 兰州大学第一医院, 甘肃 兰州 730000;

3. 甘肃中医药大学, 甘肃 兰州 730000

摘要: 本文以肠道微生态及“肠-肾轴”理论为基础, 通过分析肠道菌群与慢性肾脏病发病的关系, 追溯中医学肾病治脾之理论渊源, 从慢性肾脏病与肠道菌群、脾虚与肠道菌群, 以及肾病治脾的理论根源、现代研究、临床应用方面阐述慢性肾脏病从脾论治的重要性, 为慢性肾脏病的临床防治开拓新思路, 提供新的治疗途径。

关键词: 慢性肾脏病; 肠道微生态; 肠-肾轴; 脾

中图分类号: R272.969.2 文献标识码: A 文章编号: 1005-5304(2020)06-0014-04

DOI: 10.3969/j.issn.1005-5304.201903372

开放科学(资源服务)标识码(OSID):



Discussion on the Mechanism of Treating Chronic Kidney Disease from Spleen Based on Intestinal Microecology and “Intestinal-kidney Axis” Theory

ZHANG Xiaojuan¹, JIANG Zhenxiu², DONG Na³

1. Affiliated Hospital of Gansu University of Chinese Medicine, Lanzhou 730000, China; 2. First Hospital of Lanzhou University, Lanzhou 730000, China; 3. Gansu University of Chinese Medicine, Lanzhou 730000, China

Abstract: Based on the intestinal microecology and “intestinal-kidney axis” theory, this article traced the theoretical origin of TCM for treating kidney disease from spleen by analyzing the relationship between intestinal flora and the pathogenesis of chronic kidney disease. It expounded the importance of chronic kidney disease treated from spleen from the aspects of chronic kidney disease and intestinal flora, spleen deficiency and intestinal flora, as well as the theoretical origins of treating kidney diseases from spleen, modern research and clinical application, with the purpose to open up new ideas for the clinical prevention and treatment of chronic kidney disease and provide new treatment approaches.

Keywords: chronic kidney disease; intestinal microecology; intestinal-kidney axis; spleen

慢性肾脏病(chronic kidney disease, CKD)是肾脏结构改变或功能损害性疾病。其发病与肠道菌群平衡状态间有紧密联系, CKD 患者存在肠道微生态失调, 并诱导 CKD 进展及并发症的出现。中医认为脾肾关系密切, 肾病治脾思想为 CKD 从脾论治提供了理论依据。笔者基于肠道微生态探讨 CKD 从脾论治, 为相关治疗提供参考。

1 慢性肾脏病与肠道菌群

1.1 肠源性尿毒症毒素合成

硫酸吲哚酚(IS)、硫酸对甲酚(PCS)及氧化三甲胺等是重要的肠源性尿毒症毒素, 而 CKD 患者体内肠源性尿毒症毒素生成增加。在肠道菌群失调状态

下, 菌群发生改变, 代谢产物不易排出体外, 有益菌减少, 肠道黏膜屏障因病原菌及毒素数量的增加而受到损害, 肠壁通透性增加, 导致细菌和毒素移位, 而肠源性尿毒症毒素的聚集又进一步加重肠道菌群紊乱, 促进致病菌生长, 从而形成恶性循环。研究表明, 终末期肾脏病患者肠道菌群中含有促进 IS 和 PCS 合成酶的细菌显著扩增, 肠道微生物代谢的变化导致尿毒症毒性和炎症的发生, 加快肾功能减退^[1]。

1.2 免疫炎症反应

CKD 患者肾脏功能受损, 代谢废物未经肾脏完全排出, 体内蓄积的细菌及毒素破坏肠道黏膜屏障, 肠道通透性增加, 病原菌及毒素移位入血, 单核巨噬细胞系统被激活, 大量细胞因子、炎症因子、氧自由基等细胞有毒物质释放, 再次加重肠黏膜屏障本身的

基金项目: 甘肃省青年科技基金计划项目(1606RJYA233)

炎性损伤;而细菌和内毒素在氧化应激状态下又发生移位现象,形成肠肾二者之间的恶性循环^[2]。这也是“肠-肾轴”概念的核心观点。

1.3 代谢紊乱与内毒素产生

脂多糖又称内毒素,是一种具有多种生物活性的致病原,是革兰氏阴性菌死亡裂解后释放的产物,与感染、休克及器官损害存在密切关系。相关研究显示,CKD患者血浆内毒素水平明显高于正常人,高内毒素血症可能是CKD发生发展的因素之一,与患者营养状态可能存在一定关系^[3]。肠道菌群失调,肠道定植抗力下降及肠道上皮通透性增加,脂多糖移位入血,并通过脂多糖结合蛋白和CD14系统,介导作用于单核细胞和中性粒细胞,诱导细胞分泌与释放多种细胞因子和炎症物质^[4-6],引起肾脏组织细胞的损伤,加重肾功能损害。研究表明,益生菌制剂可显著降低CKD患者体内内毒素及白细胞介素(IL)-6等炎症因子水平,延缓病情进展^[7]。

2 脾虚与肠道菌群的关系

脾居中焦,为人体气血生化之源,传输水谷精微濡养全身,故有“内伤脾胃,百病由生”之说,表明脾与人体营养状况及免疫功能密切相关。脾虚与肠道菌群失调密切相关。

2.1 “脾”与机体代谢

脾为后天之本,气血生化之源,主运化升清,为五脏提供营养物质。中医学“脾”的生理功能涵盖消化吸收、营养代谢、免疫调节及内分泌等多系统功能。肠道菌群对人体营养代谢、免疫调节功能的影响,与中医“脾”的正常生理作用有相对应之处,这种代谢与免疫功能很可能就是脾生理功能的生物学基础之一^[8]。脾的生理功能异常,消化道菌群发生改变,肠道菌群中起重要生理作用的优势菌双歧杆菌数量下降,利于致病菌、产气菌种属及数量增加,出现以腹胀、泄泻、不欲饮食等为表现的脾虚症状。益生菌减少,致病菌增加,二者竞争结合在肠道黏膜,使局部产生炎症反应,破坏肠道免疫屏障,最终肠道微生态失去平衡,人体抵御病邪的能力受损。同时肠道屏障功能受损,肠道通透性增高,内毒素及致病菌移位入血,进入血液循环,引起促炎性细胞因子的表达,更多炎症因子的释放和炎症细胞的募集,遂致浊毒病邪蓄积体内,进一步加重疾病,形成脾虚与肠道菌群失调之间的恶性循环。因此,对肠道菌群与脾之间关系的探讨不仅可以丰富和完善脾生理功能的本质,更为脾虚证检验标准化研究提供依据。

吴秀等^[9]造模脾虚型小鼠,观察其肠道菌群变化

及中药四君子汤对肠道菌群的调节作用,研究发现,模型小鼠肠道细菌的定植抗力B/E(双歧杆菌/大肠杆菌)明显下降,外周血白细胞数及肠道sIgA含量明显降低,表明脾虚小鼠肠道菌群发生紊乱,免疫功能下降。而经健脾益气的代表方四君子汤治疗后,菌群与免疫指标改善,接近正常水平。刘崇海等^[10]使用抗生素建立肠道菌群失调小鼠模型,发现模型小鼠肠道内双歧杆菌、乳酸杆菌等有益菌明显减少,其脾指数、迟发型变态反应等免疫功能指标均有所下降,小鼠免疫功能降低,脾脏Toll样受体2、4基因水平降低,提示肠道菌群失调可影响脾脏功能,脾虚证与肠道菌群失衡存在相关性。肠道菌群失调不仅加重脾虚,随着致病菌及内毒素的移位、入血,激活机体免疫系统产生过多细胞因子、炎症因子、氧自由基等细胞毒性物质,遂致浊毒、痰湿、瘀血等有形实邪蕴积体内,化生毒邪,随经络入肾,损伤肾脏,从而加速肾脏功能受损,出现一系列病理变化^[10]。

2.2 “脾”与机体免疫

正常人体肠道内菌群种类繁多且数量巨大,由此构成人体微生态系统。正常情况下,菌群通过相互作用而保持肠道微生态的平衡,包括肠道的传输和营养代谢、抵抗病原微生物入侵及调节机体免疫等功能。“内伤脾胃,百病由生”,脾与机体的免疫功能密切相关,而免疫系统与免疫功能的改变是脾虚证本质研究的重要内容之一^[11]。肠道菌群作为人体重要的“免疫器官”,是人体抵御疾病的第一道屏障,与机体免疫之间有着紧密联系。肠道黏液层是免疫系统与外界主要屏障,肠道菌群和黏膜功能正常时,肠道免疫屏障能对来自黏膜表面的各种抗原作出正确反应,一旦肠道菌群和肠道免疫平衡被打破,肠道免疫就失去对正常菌群某些抗原的耐受,诱发疾病产生。可见,肠道菌群在机体免疫功能方面与中医“脾”有密切联系,从肠道微生态探索脾虚证本质具有重要意义。

3 肾病治脾

3.1 理论依据

《素问·玉机真脏论篇》有“脾为孤脏,中央土以灌四旁”,脾居中焦,五行属土,为人体气血生化之源,属“后天之本”;《素问·六节藏象论篇》“肾者,主蛰,封藏之本,精之处也”,肾藏先天之精,为“先天之本”。脾肾两脏在生理功能上相互关联,脾运化功能有赖于肾阳温煦,肾之封藏须赖水谷精微不断充养。病理上二者相互影响,若脾气虚弱,未能化生气血,则肾无以充养,封藏失司;若脾运化失职,则水湿停运,日久损及肾阳,影响肾蒸化水液的功能,导

致脾肾两虚证，即脾病及肾。若肾阳虚衰，则脾失于温煦，不能运化三焦水湿，或肾不主水，肾水泛滥，伤及脾土，形成脾肾两虚之证，即肾病及脾。

《素问·五脏生成篇》“肾之合骨也，其荣发也，其主脾也”说明脾对肾在生理上的重要作用。后世医家对脾肾相互关系进一步发挥，《景岳全书》云：“脾为土脏，灌溉四旁，是以五脏中皆有脾气，而脾胃中亦有五脏之气，此其互为相使，有可分而不可分者在焉，故善治脾者，能调五脏，即所以治脾胃也。”可见肾病从脾而治的必要性。

CKD 属中医学“虚劳”“水肿”“关格”及“溺毒”等范畴，病位主要在脾肾，基本病机为本虚标实，本虚为脾肾亏虚，标实乃肾功能下降所致代谢产物（湿、浊、毒等）蓄积，进而导致致病菌及内毒素的生成，破坏黏膜屏障，移位入血，即为“湿、浊、瘀”互结^[12]，影响肾功能，因此，泄浊化湿是 CKD 治疗的重要手段，而这又与脾主运化功能紧密相关。肠道疾病损伤肾脏功能，肾脏疾病影响肠道功能，构成“肠-肾轴”，即脾病及肾，肾病及脾，终致脾肾两虚^[13]。研究表明，临床采用调理脾胃、化湿泄浊法治疗 CKD 效果满意^[14]。有学者认为，CKD 基本病机是脾气虚弱，致机体免疫功能失调，从而诱发其异常免疫反应，并主张在疾病进展各阶段都应从脾论治，强调健脾是不可忽略的基本环节^[15]。张雪梅根据多年临床经验，在治疗 CKD 时从调理脾胃的角度出发，恢复中焦脾胃运化及分清降浊的生理功能，以后天滋养先天，助元气恢复，达到脾肾同补的目的^[16]。

3.2 现代研究

CKD 状态下肠道微生态的改变，从中医脏腑而言主要涉及脾胃，肠肾关联从中医可以理解为脾肾相关^[17]。根据现代医学，慢性肾功能衰竭患者的肾脏代谢能力下降，代谢产物在体内蓄积，血液中代谢产物浓度升高，肠道黏膜屏障被蓄积的代谢产物通过肠壁血管的吸收而破坏，在肠腔内呈现高代谢产物水平状态，肠道菌群发生紊乱，能够产生尿毒素的条件致病菌增殖加剧肠源性尿毒素在血液中蓄积，进一步损害肾脏功能，形成肠肾二者之间的恶性循环^[17-18]。

3.3 临床应用

近年来研究提示，健脾益气类中药及复方制剂与微生态制剂有类似作用，对于调节肠道微生态平衡有明显作用。中医药基于“肠-肾轴”理论，将中医健脾类中药或方剂应用于肠道微生态调节及 CKD 治疗，效果显著。对 CKD 患者给予微生态制剂及灌肠疗法等治疗，能够有效调节 CKD 患者肠道菌群的平

衡，促进肠道黏膜屏障的修复，减轻炎症反应，保护肾功能。健脾类中药或方剂与微生态制剂有相似作用，可有效调节肠道菌群的平衡。

3.3.1 微生态制剂

微生态制剂是包括益生菌、益生元和合成元等种类的调节剂，具有调节肠道菌群平衡、调控人体免疫功能、修复肠道黏膜、维持正常新陈代谢等作用。研究显示，对 CKD 患者给予补充微生态制剂治疗，在改善患者肠道菌群紊乱状态的同时，可有效促进肠道内毒素的排泄，尿素氮含量降低，延缓肾功能下降，改善患者临床症状^[19]。一项评估益生菌治疗慢性肾病患者炎症反应情况的随机双盲试验研究发现，口服双歧杆菌、乳酸菌等益生菌 6 个月后，腹膜透析患者血清中内毒素、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、IL-6 和 IL-5 等促炎因子水平显著降低，而 IL-10 等抗炎因子水平显著升高，且益生菌对残留肾功能也有一定的保护作用^[20]。临床评估合生元对 CKD 患者肠道菌群及血清中 IS 和 PCS 浓度改变研究表明，合生元可显著降低 PCS 浓度^[21]。某些益生菌、益生元在减少 IS 及 PCS 等尿毒症毒素水平的同时，减少炎症介质的释放，减轻黏膜屏障损害，从而改善 CKD 患者内毒素血症^[22-23]。而健脾益气类中药，如黄芪能促进双歧杆菌的生长，发挥生物拮抗作用^[24]。研究显示，日本汉方制剂大黄甘草汤（浓缩颗粒 TJ-84）通过调节肾功能衰竭模型大鼠体内肠道菌群，不仅使其肠道屏障功能得以修复，而且在肾功能指标与免疫功能恢复方面起到相应作用^[25]。这与微生态制剂调节肠道菌群的平衡、调控人体免疫、修复肠道黏膜等功能类似。

3.3.2 灌肠疗法

灌肠疗法是通过结肠给药途径，达到刺激肠道蠕动、稀释肠内毒物、促进毒素排泄等治疗目的。以大黄为主的中药灌肠疗法在临床得到较广泛应用，且治疗效果得到证实。大黄具有清热泄浊之功效。研究表明，大黄通过增加胃肠蠕动促进 CKD 患者血尿素氮等内毒素的排泄，改善尿毒症中毒症状，抑制残余肾功能的恶化，同时可抑制细菌与毒素移位入血，保护肠道黏膜屏障，对胃肠功能的恢复起到重要作用，其延缓 CKD 进展的机制可能是通过恢复肠道功能实现^[26-27]。贺海东等^[28]观察固本泻浊方结肠透析对 2~3 期 CKD 患者炎症指标的影响，检测患者血浆 C 反应蛋白、TNF- α 及 IL-6 等炎症指标均有明显下降，且营养状况得到改善。

4 小结

综上所述，CKD、肠道菌群及脾三者间紧密关联。

肠道菌群紊乱可通过促进肠源性尿毒症毒素合成、免疫炎症反应发生及营养代谢紊乱等对CKD产生影响。而益气健脾类中药可显著抑制毒素合成、炎症反应,调整代谢紊乱状态,促进肠道有益菌的生长,在恢复肠道微生态中具有重要作用。肠道微生态的调整对肾功能改善、CKD患者生存及预后起到重要作用。因此,从脾论治CKD既符合中医理论,也符合肠道菌群及其代谢的机制,开拓治疗慢性肾脏病的中西医结合新视角。

参考文献:

- [1] WONG J, PICENO Y M, DESANTISJ 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]. *American Journal of Nephrology*, 2014, 39(3): 230-237.
- [2] 樊均明, 马欣, 文集. 肠道菌群的微生态改变与慢性肾脏疾病[J]. *中国中西医结合肾病杂志*, 2013, 14(12): 1035-1037.
- [3] 张建民, 余筱宇, 陈爱春, 等. 血浆内毒素水平与慢性肾脏病及其营养状态的相关性研究[J]. *江西医药*, 2018, 53(2): 104-106.
- [4] PINZONE MR, CELESIA B M, DIROS A M, et al. Microbial translocation in chronic liver diseases[J]. *Int J Microbiol*, 2012, 2012: 694629.
- [5] CANI P D, BIBILONI R, KNAUF C, et al. Changes in gut microbiota control metabolic endotoxemia-induced inflammation in high-fat diet-induced obesity and diabetes in mice[J]. *Diabetes*, 2008, 57(6): 1470-1481.
- [6] LA SERRE C B, ELLIS C L, LEE J, et al. Propensity to high-fat diet-induced obesity in rats is associated with changes in the gut microbiota and gut inflammation[J]. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2010, 299(2): G440-448.
- [7] 周翠, 杨倩, 杨英杰, 等. 益生菌制剂治疗慢性肾脏病的meta分析[C]//中国中西医结合学会肾脏病专业委员会. 中国中西医结合学会肾脏病专业委员会2018年学术年会论文摘要汇编, 2018: 1.
- [8] 卢雯雯, 余国友. 中医“脾气虚证”与肠道微生态[J]. *国际中医中药杂志*, 2007, 29(6): 96-99.
- [9] 吴秀, 周联, 罗霞, 等. 四君子汤多糖对脾虚小鼠肠道菌群及免疫功能的影响[J]. *中药药理与临床*, 2014, 30(2): 12-14.
- [10] 刘崇海, 杨锡强, 刘恩梅, 等. 抗生素诱导小鼠肠道菌群失调对免疫功能和Toll样受体2、4基因表达的影响[J]. *重庆医科大学学报*, 2007, 32(8): 839-842.
- [11] 赵龙, 付璐, 钱小方, 等. 从肠道菌群与免疫炎症相关性浅谈慢性肾脏病的发病机制[J]. *湖南中医杂志*, 2016, 32(5): 203-205.
- [12] 舒晴, 喻松仁, 白洋, 等. 脾虚证的免疫学机制研究进展[J]. *江西中医药大学学报*, 2018, 30(6): 116-120.
- [13] 王娟娟, 沈沛成. “肠-肾轴”与慢性肾脏病[J]. *安徽中医药大学学报*, 2018, 37(6): 4-7.
- [14] 刘宏. 中医化湿泄浊、调理脾胃法加减治疗慢性肾功能衰竭患者34例效果观察[J]. *中国疗养医学*, 2019, 28(3): 241-243.
- [15] 杨栋, 杨曙东, 李顺民. 李顺民教授从脾论治肾病经验[J]. *新中医*, 2014, 46(6): 22-23.
- [16] 黄昉萌, 严晓华, 陈丽, 等. 张雪梅教授从脾论治慢性肾脏病的经验[J]. *浙江中医药大学学报*, 2016, 40(9): 666-668.
- [17] 蒋红利. 慢性肾脏病的肠道微生态变化[J]. *肾脏病与透析肾移植杂志*, 2017, 26(2): 155-156.
- [18] 李晓燕, 姜飞, 俞东容. 慢性肾脏病患者肠道微生态的改变和干预[J]. *中国中西医结合肾病杂志*, 2018, 19(9): 829-831.
- [19] ALATRISTE P V M, ARRONTE R U, ESPINOSA C O G, et al. Effect of probiotics on human blood urea levels in patients with chronic renal failure[J]. *Nutr Hosp*, 2014, 29(3): 582-590.
- [20] WANG I K, WU Y Y, YANG Y F, et al. The effect of probiotics on serum levels of cytokine and endotoxin in peritoneal dialysis patients: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial[J]. *Benef Microbes*, 2015, 6(4): 423-430.
- [21] MAFRA D, LOBO J C, BARROS A F, et al. Role of altered intestinal microbiota in systemic inflammation and cardiovascular disease in chronic kidney disease[J]. *Future Microbiol*, 2014, 9(3): 399-410.
- [22] RAMEZANI A, MASSY Z A, MEI JERS B, et al. Role of the gut microbiome in uremia: A potential therapeutic target[J]. *Am J Kidney Dis*, 2016, 67: 483-498.
- [23] 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: e114881.
- [24] 梁金花, 郑科文, 金大伟. 黄芪多糖对溃疡性结肠炎大鼠肠道菌群调节作用的研究[J]. *中国中医药科技*, 2012, 19(4): 331-332.
- [25] 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.
- [26] 闫美娟, 隋峰, 林娜. 大黄调节胃肠功能的作用及机制研究进展[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2010, 16(4): 181-184.
- [27] 涂祎琨, 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.
- [28] 贺海东, 胡屏, 孙蔚倩, 等. 固本泻浊方经结肠透析对慢性肾脏病患者微炎症状态的影响[J]. *中国中西医结合肾病杂志*, 2017, 18(5): 428-430.

(收稿日期: 2019-03-28)

(修回日期: 2019-12-29; 编辑: 梅智胜)