

中医药治疗糖尿病肾脏病肠道菌群失调的研究进展

黄向伟

(福建中医药大学, 福建 福州 350122)

摘要: 糖尿病肾脏病 (diabetic kidney disease, DKD) 是糖尿病 (diabetes mellitus) 的一种重要微血管并发症, 是世界上导致终末期肾脏病 (end stage renal disease, ESRD) 最常见的原因。肠道菌群失调是肠道中细菌的组成及相对丰度发生改变, 导致肠道上皮物质代谢、免疫调节及炎症反应功能失调, 参与DKD的发生与进展, 加重肾脏损害。目前对于DKD的治疗手段主要有控制血压、血糖、调脂等常规治疗, 方法单一。中医药可立足于DKD发病之根本, 治疗具有多靶点、疗效确切的优点, 在DKD肠道功能失调的治疗当中发挥了独特的优势。本文将对中医药治疗DKD肠道菌群失调进行综述, 以期对中医药治疗糖尿病肾脏病提供新的思路。

关键词: 糖尿病肾脏病; 肠道菌群; 中医药

中图分类号: R587.1

文献标识码: A

DOI: 10.3969/j.issn.1671-3141.2022.97.001

本文引用格式: 黄向伟. 中医药治疗糖尿病肾脏病肠道菌群失调的研究进展[J]. 世界最新医学信息文摘, 2022, 22(097): 1-4.

0 引言

在过去的数十年里, 由于糖尿病患者的增加, 其发病率和患病率也随之大大上升。DKD典型临床表现包括镜下血尿、微量白蛋白尿或蛋白尿合并肾功能缓慢下降和高血压病。DKD是具有特征性结构和功能改变的一种肾小球疾病, 由于其发病隐匿, 病情进展速度约为其他肾脏病变的14倍^[1], 是世界上导致终末期肾脏病最常见的原因。因此, 早期诊断、预防、干预与延缓DKD的发生发展对提高糖尿病肾脏病患者存活率、改善其生活质量具有重要意义。因为DKD是一个有许多危险因素和致病因素涉及的复杂疾病, 治疗需要多种方法。目前DKD的标准治疗方法包括控制血糖、血压, ACEI/ARB类药物的应用, 抗脂质治疗, 饮食干预, 控制体重等。尽管这些治疗手段能有效延缓DKD的进展, 但同时也存在一定的局限性及药物不良反应。2011年, Meijers^[2]等首次提出了肾脏与肠道之间存在密切相互作用的“肠-肾轴 (gut-kidney axis)”理论。近年来, 越来越多的临床研究表明肠道细菌多样性及相对丰度、肠道黏膜屏障完整与肾脏在糖脂代谢、氧化应激

反应、炎症反应等多方面存在着紧密联系^[3]。在肾脏疾病的防治, 尤其是DKD中, 针对菌群失衡的靶向治疗成为治疗新途径。中医药具有“辨证论治”的基本特点, 治疗可充分发挥其加减灵活、标本兼顾及毒副作用小的优势, 在治疗糖尿病肾脏病患者肠道菌群失调中具有较好的疗效。

1 中医学对糖尿病肾脏病的认识

祖国医学古籍里称糖尿病为“消渴”, 又称“肺消”“脾瘅”, 但对于糖尿病肾脏病并无明确的记载。古代中医学者们认为, 从临床特点出发, 可归属于“肾消”“水肿”“尿浊”等^[4], DKD肾衰期及尿毒症期则与“癃闭”“关格”等对应, 但因无法全面概括DKD临床特点, 故未形成统一认识。现代中医学者们主要将糖尿病肾脏病归为“肾消”“消渴肾病”等中医学范畴。其主要病因包括先天不足、饮食不节、情志失调、肾气耗伤等, 关于其中医病机则众说纷纭, 或从肾立论, 或从脾立论, 虽侧重点不同, 但均不离“虚”和“瘀”, 认为本虚标实是其基本病机特点^[5], 其

中以“气阴两虚”为核心病机。

2 肠-肾轴中医理论解释

宋立群教授^[6]认为DKD具有虚实夹杂的病理特点,正虚为肺脾肝肾脏腑虚损,其中I-III期以肺脾两虚及肝肾阴虚较为常见,到了IV-V期则以脾肾阳虚,肾络失养为主;邪实主要为痰湿瘀毒、脂糖浊邪,是贯穿DKD病情始终的主要病理产物。《素问·五脏别论》曰:“六腑者,传化物而不藏”,《素问·灵兰秘典论》所言:“小肠者,受盛之官……大肠者,传道之官”,王冰注:传道,即传不洁之道。DKD患者大、小肠泌别清浊失司,水谷精微无以输布,上述病理产物的生成正是此二腑“传化物”失司所致。在张元素“养正积自除”思想的指导下,补土派创始人李杲提出“内伤脾胃,百病由生”的理论^[7],认为脾胃中焦之气健运,水谷精微化生正常,先天之肾元得以滋养而充足。如果中焦脾胃失健,则先天之元气无以充养,肾气由所伤。且脾处中焦,是精微物质升降布散之枢纽,脾气升发,元气充溢,气机才能活跃。脾的上述生理功能与肠道菌群的代谢、营养、免疫等作用不谋而合^[8]。正如《医宗必读》所言:“先天之奉在肾,后天之本在脾”,先天之精充足而后天之脾胃运化腐熟水谷功能正常;后天之精来源于脾胃,先天之精需得后天之精的充养,才能充盛,可见脾与肾相互资助,共同促进。传统医学未从微观研究肠道菌群组成,而是聚焦在整体脏腑功能上,肠道菌群的功能与脾胃功能有相同之处,又与大肠、小肠之功密不可分^[9]。

3 中医药防治

现代医学认为DKD的发病机制复杂,包括代谢因素、遗传因素及环境因素等,而中医学认为糖尿病肾脏病以本虚标实为基本病机特

点,其中更以气阴两虚为其根本。气虚则血行不畅,久则成为瘀血、湿浊。中医药以其多形式、多靶点、多通路的辩证优势,在调节糖脂代谢、抑制炎症反应、拮抗氧化应激、改善肾小球硬化等方面具有显著优势。DKD患者肠道菌群失调后,大、小肠泌别清浊失司,水谷精微无以输布,导致气阴两虚。因本病病程一般较长,故本证与标证证候常常并存,气血阴阳虚衰的同时可兼夹水湿、浊毒、血瘀等邪,其中,血瘀占重要地位并贯穿病情始终。基于上述病因病机特点,临床上多以气阴两虚夹瘀证型多见,故治疗上侧重益气养阴,活血化瘀^[5]。

3.1 单味中药治疗糖尿病肾脏病肠道菌群失调

中草药作为中药学必不可少的组成部分之一,直接取材于植物,可发挥其标本兼治、调和气血的优势,疗效显著,毒副作用小。现代药理学研究表明制何首乌总多糖和二苯乙烯苷可以通过调节肠道微生物多样性及其功能,并通过调节参与机体糖代谢的相关靶蛋白发挥调节机体血糖、增强胰岛素敏感性的作用,进而改善胰岛素抵抗^[10];另外研究表明黄芪具有抑制血小板活性的作用,并可调节内皮素和一氧化氮的平衡,改善早期DKD患者的肾小球高灌注、高滤过状态,减少尿蛋白^[11-12];张文杰等研究发现山药中有效成分山药多糖可改善糖尿病肾脏病大鼠的肠道菌群结构,靶向调节肠道微生物生态,进而改善肾功能,降低尿蛋白^[13]。叶清清等人也证实了益智、白芍、制何首乌、炙甘草、白术等中药能显著促进肠道益生菌增殖,可谓“中药益生菌”,功以调节肠道菌群紊乱^[14]。

3.2 中药复方治疗糖尿病肾脏病肠道菌群失调

治疗糖尿病肾病除了应用单味中药外,多数学者研究表明中药复方汤剂治疗糖尿病肾脏病疗效确切,中药复方可基于中医学理论特点,根据患者个别差异、不同证型及其舌脉象等进行辨证论治后加减药味,从整体方面治疗糖尿病肾脏病。中医认为蛋白为精微物质,李

鑫等运用20世纪80年代广东省名老中医洪钦国教授主持研发的一种中成药——升清降浊胶囊（大黄、黄芪、积雪草、槐花等）进行论证，结合临床研究，结果证明升清降浊胶囊治疗可以改变DKD小鼠的代谢情况及肠道菌群的组成，并且抑制空腹血糖和UACR，缓解糖尿病肾病小鼠的肾脏损伤^[15]。王晓丽等证实由《金匱要略》中的肾气丸演变而来的肾炎康复片治疗糖尿病肾病的作用机制主要与改善胰岛素抵抗、减轻微炎症状态和调节肠道菌群丰度有关^[16]。杜小梅等从肺脾肾三脏入手，以益气养阴为主要治法，在西医常规治疗基础上加用参芪地黄汤，不仅缓解了糖尿病肾病患者的临床症状，降低其蛋白尿，减轻其肾脏损伤，还使其肠道菌群生态得以恢复，临床疗效相较于单纯西医治疗更为显著^[17]。王子宜研究发现，在自发性DKD小鼠运用兰州大学第二医院肾内科采用益气健脾、活血化瘀、泄下类中药配伍自拟的宝肾方（黄芪、藏红花、大黄）可以调节肠道菌群结构多样性及相对丰度，试验组较对照组3个致病菌群均减低，1个有益菌群增加，从而有效降低DKD模型血糖、肌酐、尿微量白蛋白排泄率，保护肾功能，延缓糖尿病肾病进展^[18]。

3.3 中药灌肠疗法治疗糖尿病肾病肠道菌群失调

中药灌肠疗法是在张仲景蜜煎导法基础上不断发展和完善起来的中医外治法，中药经肠道治疗DKD是中医理论与西医理论的融合贯通，是中西医结合提高临床疗效的一个突破点^[19]。根据“开鬼门，洁净腑，去宛陈莖”的中医理论，将灌肠液经直肠给药直接作用于肠道，促进溺毒从肠道排出体外，邪祛而正安，以奏通腑泄浊、排毒导滞之功。冯程程等基于“肠-肾轴”理论，以通腑泄浊为治法，应用糖肾灌肠方灌肠治疗DKD小鼠，发现通过糖肾灌肠方灌肠治疗后的DKD小鼠粪便益生菌含量（乳酸菌属、梭菌目属、普氏菌属、双歧

杆菌属）上升，腐败菌含量下降，显著改善了DKD小鼠的肠道菌群组成及相对丰度，恢复了肠道菌群生态平衡，进而保护了DKD小鼠的肾脏^[20]。马德睿将72例糖尿病肾病IV期患者随机分成两组，试验组在对照组的基础上加用大黄附子汤加减灌肠方中药保留灌肠，发现试验组的总有效率显著大于对照组，推测中药灌肠治疗后DKD患者能够更有效清除体内代谢废物或毒素，调节肠道菌群，保持内环境平稳^[21]。曾湘杰等研究发现，复方灌肠液保留灌肠可明显改善DKD患者的肾功能，降低蛋白尿，并且纠正微炎症状态^[22]。可见中药灌肠治疗可以通过肠腑对药物的直接吸收利用，达到直接促进代谢废物的肠道排泄和调节肠道菌群的目的，从而延缓糖尿病肾病的进展。

4 小结与展望

近年来糖尿病肾病发病率逐渐上升，研究发现肠道菌群失调与糖尿病肾病进展密切相关。《素问·灵兰秘典论》曰：“三焦者，决渎之官，水道出焉”，三焦功在疏通水道，运行津液，而肠与肾同属下焦，“下焦不治则水乱二便”，故“肠-肾轴”在津液运行方面发挥着重要的作用，与西医学肾脏的“球-管平衡”作用在维持水液代谢方面不谋而合^[23]。中医药治疗糖尿病肾病具有独特的优势，目前中医药对DKD患者的疗效及肠道菌群的调节通过临床及实验研究已经得到证实^[24]。根据糖尿病肾病本虚标实的基本病机特点，中医药治疗糖尿病肾病肠道菌群失调多从“脾、肾”二脏及“小肠、大肠”二腑出发，抓住其发病本质，四诊合参，正确辨证，本虚多则补之为主，实邪盛则泄之为主，虚实夹杂则标本兼治攻补兼施，其主要治法包括：单味中药、复方中药汤剂、中成药、中药保留灌肠等，具有种类多样，操作方便，副作用低，疗效显著等优点，可明显缓解患者症状，提高患者生活质



量,临床应用前景广阔^[25]。

笔者认为,中医药防治糖尿病肾脏病作用机理主要为促进机体内毒素排出,调节糖脂代谢,减轻微炎症状态,从而改善肾功能。但是目前对于糖尿病肾脏病尚无明确的辨证分型标准,临床中患者个体差异较大,容易辨证错误而造成误诊,因此中医复方汤剂的应用无明确的适应证,故还需更多的临床和试验研究来阐明中医药治疗糖尿病肾脏病的具体机制,为其预防和治疗DKD提供新的靶点和思路。

参考文献

[1] 中华医学会糖尿病学分会微血管并发症学组.糖尿病肾脏病防治专家共识(2014年版)[J].中华糖尿病杂志,2014,6(11):792-801.

[2] Pahl M V, Vaziri N D. The chronic kidney disease-colonic axis[J].Semin Dial, 2015,28(5):459.

[3] Evenepoel P, Poesen R,Meijers B.The gut-kidney axis[J]. Pediatric Nephrology,2017,32(11): 2005-2014.

[4] 李晓萍. 楂芪降糖汤对糖尿病肾病大鼠肾脏TGF-β₁, VEGF和nephrin表达的影响[D].重庆医科大学,2013.

[5] 林衍森.益肾降糖饮治疗气阴两虚兼血瘀证2型糖尿病肾病及对L-FABP、MDA影响的临床研究[D].福建中医药大学,2014.

[6] 王呈祥,宋立群.从络脉论治糖尿病肾病的临床经验研究[D].黑龙江中医药大学,2014.

[7] 金中义.《景岳全书》治疗内科杂病补益方剂配伍规律的研究[D].黑龙江中医药大学,2013.

[8] 刘瑶,李伟.基于肠道微生态探讨高血压肾损害的发病机制及其中医药防治[J].中华中医药学刊,2019,37(09):2137-2140.

[9] 艾珊珊,韩聪,崔涛,等.基于肠-肾轴理论探讨糖尿病肾病作用机制及研究进展[J/OL].世界中医药:1-8[2022-04-17].<http://kns.cnki.net/kcms/detail/11.5529.R.20220407.0936.002.html>

[10] 张瑞瑞.芪石肾舒胶囊对糖尿病肾病大鼠肠道菌群的干预作用及与炎症因子相关性研究[D].西南医科大

学,2020.

[11] 杨彩凤.基于数据挖掘的核心方对消渴肾病的临床疗效观察[D].广州中医药大学,2018.

[12] 焦剑.黄芪对糖尿病肾病保护机制的研究进展[J].吉林中医药,2004,24(2):54-55.

[13] 张文杰,赖星海,陈佳薇.山药多糖治疗肥胖糖尿病肾病大鼠的效果观察及其对肾功能和肠道微生态的影响[J].中国微生态学杂志,2021,33(01):37-42.

[14] 叶清清,王雅茹,方伟彬,等.8味中药对肠道特征菌的调节作用研究[J].广东药学院学报,2016,32(03):291-294.

[15] 李鑫,洪素珍,李宝华,等.升清降浊胶囊通过调节肠道菌群对db/db糖尿病肾病小鼠肾脏的保护作用及其机制探讨[J].中药新药与临床药理,2022,33(06):742-753.

[16] 王晓丽,薛倍倍,李春霞,等.肾炎康复片治疗糖尿病肾病研究进展[J].世界中医药,2022,17(04):565-570.

[17] 杜小梅,潘薇,梁颖兰,等.参芪地黄汤加减治疗气阴两虚型糖尿病肾病疗效观察及对肠道菌群和炎症因子的影响[J].中药新药与临床药理,2021,32(04):566-572.

[18] 王子宜.宝肾方延缓db/db小鼠糖尿病肾病进展及肠道菌群调节作用研究[D].甘肃中医药大学,2021.

[19] 叶婷,徐利娟,藏登,等.糖肾灌肠方对糖尿病肾病的预防作用[J].中成药,2020,42(10):2760-2763.

[20] 冯程程,藏登,陈茜,等.糖肾灌肠方经肠道干预糖尿病肾病小鼠模型的肠道菌群研究[J].实用中医内科杂志,2022,36(04):75-79+148-151.

[21] 马德睿,张莹,黄琛,等.大黄附子汤灌肠治疗糖尿病肾病临床观察[J].亚太传统医药,2021,17(06):69-72.

[22] 曾湘杰,颜日阳,吴巧燕.复方灌肠液对糖尿病肾病所致肾衰竭患者微炎症状态的影响研究[J].中国当代医药,2012,19(28):5-6+12.

[23] 陶芳,孔薇.基于肠-肾轴理论研究中药灌肠治疗慢性肾脏病机制的思路探讨[J].天津中医药,2019,36(10):973-976.

[24] 郭晓媛,刘铜华,吴丽丽,等.基于肠道菌群调节探讨糖尿病肾病的中医药防治及研究思路[J].现代中西医结合杂志,2021,30(29):3248-3251.

[25] 温霏.黄连温胆汤合升降散加减治疗2型糖尿病伴胰岛素抵抗临床观察[D].山东中医药大学,2019.