

综 述

基于“肠-肾轴”理论治疗慢性肾脏病研究进展^{*}徐蕾¹ 马晓燕^{2**}

(1. 辽宁中医药大学, 辽宁 沈阳 110847; 2. 辽宁中医药大学附属医院, 辽宁 沈阳 110032)

摘 要:慢性肾脏病(chronic kidney disease, CKD)患病率不断增加, 日益成为全球性公共卫生问题。随着肠道微生态与 CKD 相互影响的“肠-肾轴”理论逐渐成为研究热点, 基于“肠-肾轴”理论的治疗方法应运而生, 改变饮食结构、补充益生菌益生元、口服肠道吸附剂、缓泻剂以及中医从脾治肾、通腑泄浊法均对 CKD 具有一定的疗效。

关键词:肠-肾轴; 慢性肾脏病; 肠道微生态; 肠道菌群

中图分类号: R256.5 文献标识码: A 文章编号: 2096-1340(2022)03-0114-06

DOI: 10.13424/j.cnki.jsctcm.2022.03.026

Research Progress in Treatment of Chronic Kidney Disease
Based on “Intestine-Kidney Axis” TheoryXU Lei¹ MA Xiaoyan²

(1. Liaoning University of Traditional Chinese Medicine, Shenyang 110847, China;

2. Affiliated Hospital of Liaoning University of Traditional Chinese Medicine, Shenyang 110032, China)

Abstract: The prevalence of chronic kidney disease (CKD) is increasing and has increasingly become a global public health problem. With the interaction between intestinal microecology and CKD, the “Intestine-kidney axis” theory has gradually become a research hotspot. The treatment methods based on the “Intestine-kidney axis” theory came into being. Changing the diet structure, supplementing probiotics and prebiotics, oral intestinal adsorbents, laxatives and traditional Chinese medicine treating the kidney from the spleen and dredging the Fu organs and relieving turbidity have certain curative effects on CKD.

Key words: Intestine-kidney axis; Chronic kidney disease; Intestinal microecology; Intestinal flora

CKD 的病程呈渐进性进展且不可逆, 常发展至终末期肾病(end stage renal disease, ESRD), 此阶段患者需依靠肾脏替代疗法生存。CKD 在全球发病率高达 14.3%, 在我国成人发病率约 10.8%^[1], 近年来 CKD 发病率不断上升, 对人类的健康、生活质量及生命造成了严重的威胁。因此, 研究治疗 CKD 具有重大的意义。

1 “肠-肾轴”学说

Ritz^[2]在 2011 年国际透析大会上提出了“肠

肾综合症”的相关概念, 认为血液透析患者产生心脏等并发症及生存率降低与肠道细菌、内毒素通过受损的肠黏膜屏障引起炎症应答相关。Meijers 等^[3]提出了“肠-肾轴”的概念。Pahl 等^[4]提出了“慢性肾脏病-结肠轴”的概念。揭示 CKD 与肠道微生态的关系, 肠道菌群及其代谢产物起着重要的作用。基于“肠-肾轴”理论探索治疗 CKD 的新方法, 取得了一定的进展。

1.1 CKD 相关的肠道微生态改变 CKD 患者的

* 基金项目: 辽宁省教育厅青年育苗计划项目(L202030)

** 通讯作者: 马晓燕, 主任医师。E-mail: 1290460202@qq.com

肠道微生态严重失衡,肠道菌群的数量、组成、结构和分布发生了明显变化,肠黏膜屏障功能受损,并可发生胃肠道症状^[5]。蒋红利^[6]研究发现 ESRD 动物及患者存在肠道菌群紊乱,肠道中双歧杆菌、乳酸菌等益生菌显著减少,肠杆菌、肠球菌等厌氧致病菌增多,甚至比正常人增加约 100 倍。谢珊^[7]研究表明 CKD 患者普遍存在肠道菌群失调,最先受到影响的是低丰度细菌类群,且肾功损害程度与肠道菌群结构失衡呈正相关。可见 CKD 患者的肠道微生物发生了改变。除此之外,Vaziri 等^[8]研究发现尿毒素及其代谢产物破坏肠上皮细胞结构紧密连接蛋白,其主要组成成分 claudin-1、occludin、zonula occludens-1 被大量消耗,影响肠黏膜屏障的功能。王尊松等^[9]通过检测患者粪便中分泌型免疫球蛋白 A 的水平,证实了尿毒症患者存在肠黏膜免疫屏障功能障碍。可见 CKD 会损伤肠黏膜上皮细胞,造成肠黏膜屏障功能受损。梁玉婷等^[10]观察发现尿毒症血液透析患者存在胃肠道症状的占 78.7%,发生率从高到低依次为消化不良、便秘、反流、腹泻、腹痛、进食障碍。ESRD 患者的肾外肠道病变,通常表现为肠黏膜炎症、萎缩、缺血、出血、异常化生、溃疡及坏死等^[11]。可见 CKD 患者并发各种胃肠道症状的比例较高。

那么 CKD 是如何影响肠道微生态的呢?

①CKD 患者肾小球滤过及肾小管分泌功能异常,肾功能逐渐下降并且不可逆转,其代谢废物如肌酐、尿素、尿酸不能经过肾脏排泄而蓄积于体内,血液中的代谢废物浓度变高,这些废物透过肠壁血管不断进入肠腔,使肠内处于高代谢废物水平状态,肠内细菌的生活环境发生变化,肠道菌群发生改变,肠道微生态严重失衡。同时代谢废物造成肠道 pH 值升高,刺激肠黏膜,改变肠道屏障结构,肠上皮细胞与益生菌的粘附能力下降,益生菌伴随着粪便排出体外^[12-14]。②维生素 K 与肠道菌群的数量及种类有着密切的关系,而 CKD 患者维生素 K 严重缺乏,可导致肠道微生态的改变^[13]。③抗生素、口服铁剂、磷酸盐结合剂等药物的过度使用,均可影响肠道微生物环境,刺激肠黏膜,导致肠道微生态改变^[15]。④CKD 患者需要低钾饮食,限制蔬菜水果的摄入,使膳食纤维摄入量减少,影响了肠道菌群的功能和代谢^[5]。饮食的限制和代谢含氮化合物的细菌过度生长,使肠道中

能将膳食纤维转变为短链脂肪酸(short-chain fatty acids, SCFAs)的细菌数量减少,造成 SCFAs 的缺乏^[14,16]。⑤CKD 患者肠蠕动及代谢减慢,消化吸收及清除能力下降,易发生便秘的并发症,使得结肠转运时间延长,为细菌生长繁殖提供了机会^[17]。⑥CKD 患者的肾脏对肠道激素的灭活作用下降,使肠道多肽类激素水平升高,加速肠道菌群失调^[18]。⑦血液透析是 ESRD 患者的必要治疗手段,但是血液透析时血流动力学不稳定,过度超滤导致低血压,造成肠道缺血,损坏肠黏膜屏障^[19]。⑧CKD 患者常有低蛋白血症的并发症,容量负荷过重会导致肠黏膜水肿,造成肠黏膜屏障功能受损。

1.2 肠道微生态改变对 CKD 的影响 肠黏膜屏障破坏至一定程度时,出现渗漏性肠道,肠道细菌和毒素通过损伤破裂的肠黏膜上皮细胞进入血液循环,激活单核巨噬细胞系统,促进其释放大量的细胞毒性物质,这些物质又加重肠黏膜屏障的炎性损伤,氧化应激又能促进细菌和毒素移位入血,这样形成的恶性循环导致系统炎症的发生,加剧 CKD 进展并促进 CKD 并发症的发生发展,如心血管疾病、胰岛素抵抗^[20]、蛋白质的代谢、机体消耗等^[12],增加 CKD 患者的死亡率。CKD 患者出现系统性炎症亢进时会抑制获得性免疫,机体呈现“免疫耐受”状态,导致获得性免疫缺陷及感染的发生率增加^[18]。

肠道中的致病菌大量繁殖并酵解滞留的蛋白质及氨基酸等营养物质,从而产生大量代谢性毒素,如食物中的色氨酸被大肠杆菌分解成吲哚,代谢生成硫酸吲哚酚(indoxyl sulfate, IS),苯丙氨酸和络氨酸被分解成对甲酚,代谢后生成硫酸对甲酚(p-cresyl sulfate, PCS)。IS、PCS 这两种物质属于“蛋白结合毒素”,被称为“肠源性尿毒素”,难以被血液透析清除^[21],在体内积聚较多时,会干扰机体的生理功能,诱导氧化应激,产生各种炎症因子,从而产生心肾毒性^[22],诱发心脑血管并发症,加剧肾性骨营养不良的发生和发展^[23],加剧 CKD 患者肾功能恶化,增加 CKD 患者死亡率。有实验表明^[24]PCS 抑制 Th1 型细胞免疫应答,负向调控小鼠的超敏反应,导致机体免疫失衡。血液中高 PCS 水平可损伤肾脏的管状细胞和足细胞^[25],导致肾脏纤维化。IS 的水平与肾功能进展、主动脉钙化

发生率及全因死亡率密切相关。IS 刺激巨噬细胞功能并增强与脂多糖相关的炎症反应,改变 CKD 的免疫应答功能^[26],还可诱发肾脏足细胞发生炎症反应,导致足细胞损伤、肾小管间质病变、肾小球损伤和肾功能下降^[27]。氧化三甲胺(trimethylamine oxide, TMAO)是一种由含三甲胺结构的前体(如:胆碱、磷脂酰胆碱)经肠道微生物分解代谢产生的毒素,TMAO 与动脉粥样硬化及心衰都具有相关性^[28],在 CKD 患者中明显升高,长期饮食中增加 TMAO 摄入量可导致大鼠肾脏组织病理损伤,加重肾间质纤维化,导致肾功能恶化,加速 CKD 的进展^[29]。

可以看出,肠道微生态与 CKD 之间相互影响、互为因果。一方面 CKD 的发生发展导致肠道微生态失调,肠黏膜屏障被破坏,肠道益生菌减少,致病菌增多。另一方面肠道微生态紊乱,尿毒素及致病菌通过破损的肠黏膜屏障移位入血,诱导 CKD 患者微炎症反应的发生,加重肾脏损伤。这样肾脏和肠道之间形成恶性循环,使 CKD 患者预后不良。

2 “肠-肾轴”的中医内涵

中医无 CKD 病名,根据临床表现可归属于“虚劳”“癃闭”“关格”等范畴,其病位主要在脾肾,病机责之于脾肾亏虚、浊毒内蕴,属于本虚标实、虚实夹杂之症,本虚以脾肾亏虚为主,可涉及五脏,邪实为风邪、血瘀、湿热、浊毒,这些都是 CKD 因虚致实产生的病理产物,可单一出现或并见于整个机体,这些病理产物又成为加重 CKD 发展的因素。

中医学“脾胃”范畴广泛,可代指整个消化系统,而肠道是中医脾胃实现功能的主要部位^[30],脾、肠、肾之间的关系是“肠-肾轴”理论的一部分。《素问·五藏生成》指出:“肾之合也,其荣发也,其主脾也。”脾主运化的功能,与肠道微生物参与机体营养物质消化吸收的作用相似^[31]。“内伤脾胃,百病由生”,脾失健运产生的湿热浊毒等病理产物,与肠道微生态失调产生的毒素及致病菌相似^[32],有毒物质进入血液,即湿热浊毒等病理产物在体内蓄积,湿热浊毒又是致病因素,日久不解,凝痰聚瘀,影响脾肾功能,即脾病及肾,肾病及脾,终致脾肾两虚^[5]。

肾为先天之本,脾为后天之本,“肠-肾轴”在

先后天相互滋生方面亦具有作用,先天温养后天,后天补养先天。脾之健运须借助肾阳的温煦作用,肾中精气充盛须依赖脾运化的水谷精微的充养。《灵枢·五癃津液别》云:“脾为之卫。”《金匱要略》云:“四季脾旺不受邪。”从脾胃调理脏腑防治疾病,与调节肠道微生物治病的机制相符,治疗方面不离健脾之法。

肠与肾同居下焦,与水液糟粕排泄密切相关,《灵枢·营卫生会》曰:“下焦如渫”“下焦者,别回肠,注于膀胱而渗入焉。”《类经·经络二十三》曰:“大肠、膀胱,像江河淮泗而在下,故司川渫之化也。”“肠-肾轴”在水液代谢方面与西医学肾脏的“球-管平衡”作用不谋而合^[11]。《素问·经脉别论》曰:“饮入于胃,游溢精气,上输于脾,脾气散精,上归于肺,通调水道,下输膀胱。”肾主水,通过温煦气化作用促进调节参与水液代谢的其他脏腑发挥各自的生理功能,是脾主运化水湿、小肠分清泌浊、大肠主津等作用的动力。脾气亏虚或肾阳虚损,皆会导致水液代谢失常,出现水肿或造成水湿痰浊停聚。

《素问·五藏别论》曰:“夫胃大肠小肠三焦膀胱……此受五藏浊气,名曰传化之府,此不能久留,输泻者也。魄门亦为五藏使,水谷不得久藏。”肠道功能紊乱,五脏浊气无所出路,必会导致浊毒停滞^[33]，“肠-肾轴”是其中重要的一环,“六腑以通为用”为通腑泄浊法治疗 CKD 提供了理论依据。

3 治疗方法

3.1 饮食治疗 饮食与肠道菌群密切相关,饮食治疗是 CKD 治疗的基础。应采取低脂肪、低动物蛋白、富含膳食纤维、富含维生素的饮食习惯。高脂饮食可破坏肠道菌群生存的微环境而影响菌群的构成^[34]。红肉的摄入量与 ESRD 风险密切相关,并且会增加普通人群患 ESRD 的风险^[35]。在血液透析患者中发现,进食素食可使 IS 和 PCS 的产生减少^[36]。CKD 患者增加纤维素摄入量,可以降低血清肌酐水平并延缓 eGFR 的下降^[37]。Lu 等^[38]给 CKD 患者采取的纤维摄入量 ≥ 25 g/d,此量不会破坏 CKD 患者的营养状况。

SCFAs 主要来源是肠道菌群对膳食纤维的分解。SCFAs 是调节性 T 淋巴细胞的重要营养物质^[39],减少树突细胞的成熟,并抑制这些细胞诱导 CD4⁺ 和 CD8⁺ T 细胞增殖,还通过改善线粒体生物

发生来改善肾上皮细胞缺氧^[40]。可见 CKD 患者可从高纤维饮食中受益。

3.2 益生菌、益生元 益生菌、益生元可调节肠道菌群处于平衡状态,减少尿毒症毒素,保护肠黏膜屏障,减轻炎症反应,提供营养,调节机体免疫力。益生菌包括双歧杆菌、乳酸菌等,益生元有菊粉、低聚半乳糖等。Wang 等^[41]研究发现口服双歧杆菌显著降低腹透患者血清内毒素、促炎细胞因子 TNF- α 和 IL-6 水平,增加血清抗炎细胞因子 IL-10 水平,保护残余肾脏功能。蒋红利等^[42]发现益生菌可改善紧密连接相关蛋白表达从而保护肠道机械屏障;通过调控 TLR4-NF- κ B 信号通路及平衡细胞因子而保护肠道免疫屏障。Miranda^[43]用 16×10^9 CFU(菌落形成单位)/d 的干酪乳杆菌治疗 CKD3 期和 4 期患者其血尿素浓度降低大于 10%。Sueyoshi^[44]研究表明乳果糖可改善血肌酐和尿素的水平,降低血清 IS 水平和肠道菌群产生 IS 前体的比例,抑制肾小管间质纤维化。

3.3 肠道吸附剂 AST-120 是一种口服炭吸附剂,可恢复结肠上皮紧密连接蛋白,修复肠黏膜上皮损伤,减少内毒素及氧化应激和炎症反应^[45]。AST-120 可减少器官与组织中尿毒症毒素的积累,用于治疗或预防 CKD 的器官功能障碍,如减少骨骼肌中尿毒症毒素积累,使肾衰竭相关的肌肉萎缩得到改善^[46]。

3.4 缓泻剂 鲁比前列酮可治疗便秘增加大便次数,改变肠道微生物组成,恢复乳杆菌科和普雷沃氏菌属的水平,降低血浆中 IS 和马尿酸盐等尿毒症毒素的水平,并保护肾脏免受纤维化和炎症的影响,以上表明鲁比前列酮通过改善肠道环境和肠道菌群来改善 CKD 的进展^[47]。

3.5 中医药治疗

3.5.1 健脾法 脾健则脾胃气机升降有常,气血生化有源,健脾法一方面可通过调整脾胃功能而恢复肠道功能,改善患者腹胀便溏等症状,另一方面又可顾护后天之本以养先天之本,从而改善肾脏功能。健脾类中药可以调节肠道菌群,改善肠黏膜损伤。如党参、茯苓、黄芪、白术等健脾益气类中药,促进益生菌生长,抑制致病菌繁殖,起到扶正祛邪的作用^[48]。孙必强等^[49]研究说明七味白术散能抑制菌群失调腹泻小鼠肠黏膜释放炎症因子,减少血清 TNF- α 和 IL-6 含量,改善肠黏膜损

伤。四君子汤多糖可恢复脾虚小鼠免疫功能,纠正肠道菌群失调^[50]。

3.5.2 通腑泄浊法 此法主要是应用大黄等泻下药经口服、结肠透析、灌肠的途径以荡涤肠腑积滞,使毒邪湿浊从大便而出,祛邪以安正。《本草纲目》云:“大黄走而不守,能泄血闭肠胃渣秽之物。”涂玥等^[51]研究表明大黄附子汤可调节肾组织 JNK/Bcl-2 信号通路,减少 TGF- β 1 表达和肾小管上皮细胞凋亡,降低血尿酸、肌酐、尿素氮水平,改善肾间质纤维化。贺海东等^[52]用固本泻浊方经结肠透析治疗 CKD2 期和 3 期患者,治疗后改善患者微炎症状态,TNF- α 、IL-6 水平显著下降。

中医药治疗重视全身脏腑阴阳平衡协调,根据 CKD 本虚标实的特点,应扶正与祛邪兼顾,健脾益肾与通腑泄浊兼顾,注意大黄用量,不可过度泻下而伤正。

4 结语

肠道微生态与 CKD 具有密切联系,“肠-肾轴”理论在 CKD 治疗中的作用逐渐成为研究热点,基于肠道微生态的治疗手段,如:高膳食纤维饮食、益生菌、益生元、肠道吸附剂、缓泻剂都具有一定的疗效,此外还有粪便微生物群移植^[53]、胆碱 3,3-二甲基-1-丁醇^[54]、利那洛肽^[55]也为 CKD 的治疗提供了新方法。中医药治疗肾脏病具有优势,除了文中提到的健脾法、通腑泄浊法,还有从“肺-肠-肾轴”角度探讨治疗肾脏病^[56]。中医治疗重视整体及辨证,但现阶段的研究多为中药单体及提取成分对肠道的影响,若从整体层面阐明中医药干预肾脏病的作用机制及中药复方制剂对肠道微生态的调节,需要进一步的研究。同时肠道微生物的复杂性不言而喻,我们还需要更多的研究探讨“肠-肾轴”理论的具体作用机制。

参考文献

- [1] 上海慢性肾脏病早发现及规范化诊治与示范项目专家组,高翔,梅长林.慢性肾脏病筛查诊断及防治指南[J].中国实用内科杂志,2017,37(1):28-34.
- [2] Ritz E. Intestinal-renal syndrome: mirage or reality? [J]. Blood Purification, 2011, 31(1-3): 70-76.
- [3] Meijers BKI, Evenepoel P. The gut-kidney axis: indoxyl sulfate, p-cresyl sulfate and CKD progression [J]. Nephrology Dialysis Transplantation, 2011, 26(3): 759-761.
- [4] Pahl MV, Vaziri ND. The chronic kidney disease-colonic axis [J]. Seminars in Dialysis, 2015, 28(5): 459-463.

- [5] 王嫋嫋,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.
- [6] 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.
- [7] 谢珊.肠道菌群结构变化与慢性肾功能衰竭发展关系的研究[D]. 广州:南方医科大学,2014.
- [8] Vaziri ND, 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.
- [9] 王尊松,崔美玉,唐利军,等.尿毒症患者肠黏膜免疫屏障功能与容量负荷和营养状况的关系[J]. 山东医药, 2014, 54(41):3-5.
- [10] 梁玉婷,胡丽萍,陈伶俐,等.尿毒症血液透析患者胃肠道症状发生情况及其对生活质量的影响[J]. 护理学报,2014,21(12):1-5.
- [11] 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.
- [12] 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.
- [13] 袁伟杰,王玲.肠道微生态与肾脏疾病[J]. 肾脏病与透析肾移植杂志,2017,26(2):153-154.
- [14] 许英,王姝,彭俊华.肠道菌群与机体疾病及慢性肾脏疾病的研究进展[J]. 国际检验医学杂志,2018,39(14):1759-1762.
- [15] Armani RG, Ramezani A, Yasir A, et al. Gut microbiome in chronic kidney disease[J]. Current Hypertension Reports, 2017, 19(4):29.
- [16] Richards JL, Yap YA, McLeod KH, et al. Dietary metabolites and the gut microbiota: an alternative approach to control inflammatory and autoimmune diseases[J]. Clinical & Translational Immunology, 2016, 5(5):e82.
- [17] 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.
- [18] 王江丽,张文贤,赵嘉懿,等.肠道微生态与慢性肾脏病[J]. 临床荟萃,2017,32(6):537-540,544.
- [19] Rossi UG, Petrocelli F, Seitun S, et al. Nonocclusive mesenteric ischemia in a dialysis patient with extensive vascular calcification[J]. American Journal of Kidney Diseases, 2012, 60(5):843-846.
- [20] Felizardo RJF, Castoldi A, Andrade-Oliveira V, et al. The microbiota and chronic kidney diseases: a double-edged sword[J]. Clinical & Translational Immunology, 2016, 5(6):86.
- [21] Mair RD, Sirich TL, Plummer NS, et al. Characteristics of colon-derived uremic solutes[J]. Clinical Journal of the American Society of Nephrology: CJASN, 2018, 13(9):1398-1404.
- [22] Evenepoel P, Poesen R, Meijers B. The gut-kidney axis[J]. Pediatric Nephrology, 2017, 32(11):2005-2014.
- [23] Black AP, Cardozo LFMF, Mafra D. Effects of uremic toxins from the gut microbiota on bone: a brief look at chronic kidney disease[J]. Therapeutic Apheresis and Dialysis, 2015, 19(5):436-440.
- [24] Shiba T, Kawakami K, Sasaki T, et al. Effects of intestinal bacteria-derived p-cresyl sulfate on Th1-type immune response in vivo and in vitro[J]. Toxicology and Applied Pharmacology, 2014, 274(2):191-199.
- [25] Neiryneck N, Vanholder R, Schepers E, et al. An update on uremic toxins[J]. International Urology and Nephrology, 2013, 45(1):139-150.
- [26] Adesso S, Popolo A, Bianco G, et al. The uremic toxin indoxyl sulphate enhances macrophage response to LPS[J]. PLoS One, 2013, 8(9):76-78.
- [27] Ichii O, Otsuka-Kanazawa S, Nakamura T, et al. Podocyte injury caused by indoxyl sulfate, a uremic toxin and aryl-hydrocarbon receptor ligand[J]. PLoS One, 2014, 9(9):e108448.
- [28] Kanitsoraphan C, Rattanawong P, Charoensri S, et al. Trimethylamine N-oxide and risk of cardiovascular disease and mortality[J]. Current Nutrition Reports, 2018, 7(4):207-213.
- [29] Tang WH, Wang ZN, Kennedy DJ, 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.
- [30] 裴明,杨洪涛.从肠道微生态看中医肾病学的发展机遇[J]. 中华中医药杂志,2019,34(6):2336-2341.
- [31] 孔凡华,成泽东.肠道菌群失调的中医病机探讨[J]. 江西中医药大学学报,2016,28(6):6-7,13.
- [32] 李佳秀,戴恩来.基于肠道微生态干预慢性肾脏病[J]. 中医临床研究,2019,11(20):9-11.
- [33] 吉春兰,卓若君,吴禹池,等.基于肠道微生态探索“补脾益肾”法治疗慢性肾脏病的新思路[J]. 世界科学技术-中医药现代化,2017,19(7):1192-1198.
- [34] 杨晓安,潘娅,陈亚丽.肠道菌群对心血管疾病和肾脏的影响[J]. 中国循环杂志,2019,34(6):621-624.
- [35] Lew QLJ, Jafar TH, Koh HWL, et al. Red meat intake and risk of ESRD[J]. Journal of the American Society of

- Nephrology, 2017, 28(1):304-312.
- [36] Kandouz S, Mohamed AS, Zheng YS, et al. Reduced protein bound uraemic toxins in vegetarian kidney failure patients treated by haemodiafiltration[J]. Hemodialysis International, 2016, 20(4):610-617.
- [37] Salmean YA, Segal MS, Langkamp-Henken B, et al. Foods with added fiber lower serum creatinine levels in patients with chronic kidney disease[J]. Journal of Renal Nutrition, 2013, 23(2):e29-e32.
- [38] Lu L, Huang YF, Wang MQ, et al. Dietary fiber intake is associated with chronic kidney disease (CKD) progression and cardiovascular risk, but not protein nutritional status, in adults with CKD[J]. Asia Pac J Clin Nutr, 2017, 26(4):598-605.
- [39] Vaziri ND, Liu SM, Lau WL, et al. High amylose resistant starch diet ameliorates oxidative stress, inflammation, and progression of chronic kidney disease[J]. PLoS One, 2014, 9(12):e114881.
- [40] Andrade-Oliveira V, Amano MT, Correa-Costa M, et al. Gut bacteria products prevent AKI induced by ischemia-reperfusion[J]. Journal of the American Society of Nephrology: JASN, 2015, 26(8):1877-1888.
- [41] Wang IK, Wu YY, Yang YF, 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]. Beneficial Microbes, 2015, 6(4):423-430.
- [42] 蒋红利, 魏萌, 刘华, 等. 益生菌对尿毒症大鼠肠道紧密连接和免疫功能调控的影响[J]. 临床医学研究与实践, 2016, 1(2):1-4, 8.
- [43] Miranda Alatríste PV, Urbina Arronte R, Gómez Espinosa CO, et al. Effect of probiotics on human blood urea levels in patients with chronic renal failure[J]. Nutricion Hospitalaria, 2014, 29(3):582-590.
- [44] Sueyoshi M, Fukunaga M, Mei M, et al. Effects of lactulose on renal function and gut microbiota in adenine-induced chronic kidney disease rats[J]. Clinical and Experimental Nephrology, 2019, 23(7):908-919.
- [45] Vaziri ND, Yuan J, Khazaeli M, et al. Oral activated charcoal adsorbent (AST-120) ameliorates chronic kidney disease-induced intestinal epithelial barrier disruption[J]. American Journal of Nephrology, 2013, 37(6):518-525.
- [46] Sato E, Saigusa D, Mishima E, et al. Impact of the oral adsorbent AST-120 on organ-specific accumulation of uremic toxins: LC-MS/MS and MS imaging techniques[J]. Toxins (Basel), 2017, 10(1):E19.
- [47] Mishima E, Fukuda S, Shima H, et al. Alteration of the intestinal environment by lubiprostone is associated with amelioration of adenine-induced CKD[J]. Journal of the American Society of Nephrology: JASN, 2015, 26(8):1787-1794.
- [48] 姜东京, 张丽, 曹雨诞, 等. 肠道菌群在中药研究中的应用[J]. 中国中药杂志, 2016, 41(17):3218-3225.
- [49] 孙必强, 周英, 刘卫东, 等. 不同剂型七味白术散对肠道菌群失调小鼠肠黏膜和血清 TNF- α , IL-6 的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2016, 22(4):95-100.
- [50] 唐华羽, 李玉芝, 李长德, 等. 四君子汤总多糖对小鼠肠道菌群及免疫功能的影响[J]. 陕西中医, 2016, 37(12):1688-1691.
- [51] 涂玥, 孙伟, 万毅刚, 等. 大黄附子汤调控 JNK/Bcl-2 信号通路而改善尿酸性肾病肾小管/间质损伤的机制[J]. 中华中医药杂志, 2013, 28(5):1351-1356, 1636.
- [52] 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.
- [53] Zhou YL, Xu HM, Huang HL, et al. Are there potential applications of fecal microbiota transplantation beyond intestinal disorders? [J]. BioMed Research International, 2019, 20(19):34, 69, 75.
- [54] Wang ZN, Roberts AB, Buffa JA, et al. Non-lethal inhibition of gut microbial trimethylamine production for the treatment of atherosclerosis[J]. Cell, 2015, 163(7):1585-1595.
- [55] Nanto-Hara F, Kanemitsu Y, Fukuda S, et al. The guanylate cyclase C agonist linacotide ameliorates the gut-cardio-renal axis in an adenine-induced mouse model of chronic kidney disease[J]. Nephrology Dialysis Transplantation, 2020, 35(2):250-264.
- [56] 陈翀, 孙伟. 基于肠肾轴概念从肾-肺-大肠轴谈孙伟教授治疗慢性肾脏病的经验[J]. 西部中医药, 2019, 32(5):74-77.

(修回日期:2021-08-24 编辑:崔春利)