



基于肠-肾轴理论探讨中西医治疗慢性肾脏病临床应用及疗效

欧少甫¹, 钟建², 陈琳¹, 陈意¹, 陈相君¹

(1. 广西中医药大学, 广西南宁 530001; 2. 广西中医药大学第一附属医院, 广西南宁 530023)

摘要:慢性肾脏病(CKD)是困扰全世界的社会公共问题, 在我国的患病率也逐年增高, CKD进展至终末期肾脏病(ESRD), 会给CKD患者及家属带来沉重的经济压力和心理负担, 因此延缓肾功能进行性下降刻不容缓。在2011年国际透析大会上, MEIJERS等提出“肠-肾轴”的概念, 认为通过调节肠道菌群可减少肠源性内毒素的产生, 提高肠道黏膜屏障功能, 从而改善肾功能。中医学具有辨证施治的个体化诊疗特点, 因此, 基于“肠-肾轴”理论运用中医药治疗CKD具有可观的前景。CKD可归属于中医学中“水肿”“癃闭”“关格”等范畴, 基本病机为脾肾气虚, 湿浊内蕴。脾肾虚损, 水液代谢失调, “湿浊”“瘀血”内蕴肠道, 蓄积体内之浊毒不能及时排出, 进一步加重肾脏损伤。肠-肾轴是其发病机制中不可或缺的环节, 由此以补脾益肾, 通腑泄浊为治法治疗CKD有了理论依据, 中药保留灌肠等疗法均取得了不错的疗效。近年来, 随着研究的不断深入, “脾-肠-肾轴”“肺-肠-肾轴”理论的提出为“从脾治肾”“从肺治肾”提供了理论基础, 更为中医药临床治疗CKD扩展了新方向。文章旨在基于“肠-肾轴”理论分别探讨中西医治疗CKD的理论基础、临床应用及疗效, 为临床治疗CKD提供新的理论依据及新思考。

关键词:慢性肾脏病(CKD); 肠-肾轴; 益生菌; 中医药

中图分类号: R256.5

文献标志码: A

文章编号: 1671-7813(2024)02-0071-04

Clinical Application and Efficacy of Traditional Chinese and Western Medicine in Treating Chronic Kidney Disease Based on the Theory of Gut - kidney Axis

OU Shaofu¹, ZHONG Jian², CHEN Lin¹, CHEN Yi¹, CHEN Xiangjun¹

(1. Guangxi University of Chinese Medicine, Nanning 530001, Guangxi, China;

2. The First Affiliated Hospital of Guangxi University of Chinese Medicine, Nanning 530023, Guangxi, China)

Abstract: Chronic kidney disease (CKD) is a social public problem that plagues the world. The prevalence of CKD in China is also increasing year by year. As CKD progresses to end-stage renal disease (ESRD), it will bring heavy economic pressure and psychological burden to CKD patients and their families. Therefore, it is urgent to delay the progressive decline of renal function. At the 2011 International Dialysis Conference, Meijers et al. proposed the concept of "gut - kidney axis", believing that by regulating the intestinal flora, the production of intestinal endotoxin can be reduced, and the intestinal mucosal barrier function can be improved, thereby improving renal function. Traditional Chinese medicine has the characteristics of individualized diagnosis and treatment of dialectical treatment. Therefore, the application of traditional Chinese medicine in the treatment of CKD based on the theory of "gut - kidney axis" has considerable prospects. CKD can be attributed to "edema", "uroschesis", "guange" and other categories in traditional Chinese medicine. The basic pathogenesis is spleen and kidney qi deficiency, dampness and turbidity. Spleen and kidney deficiency, water metabolism disorders, "dampness", "blood stasis" intrinsic intestinal, accumulation of turbid toxin in the body can not be discharged in time, further aggravating kidney damage. The intestine - kidney axis is an indispensable part of its pathogenesis. Therefore, the treatment of CKD with the method of tonifying spleen and kidney, dredging fu - organs and discharging turbidity has a theoretical basis. The use of traditional Chinese medicine retention enema therapy has achieved good results. In recent years, with the deepening of research, the theory of "spleen - gut - kidney axis" and "lung - gut - kidney axis" has provided a theoretical basis for "treating kidney from spleen" and "treating kidney from lung", which has expanded a new direction for the clinical treatment of CKD with traditional Chinese medicine. The purpose of this paper is to explore the theoretical basis, clinical application and efficacy of traditional Chinese and Western medicine in the treatment of CKD based on the theory of "intestinal - kidney axis", and to provide new theoretical basis and new thinking for clinical treatment of CKD.

Keywords: chronic kidney disease; gut - kidney axis; probiotics; traditional Chinese medicine

基金项目: 广西壮族自治区中医药管理局广西中医药适宜技术开发与推广项目(GZSY21-11)

作者简介: 欧少甫(1998-), 男, 广西南宁人, 硕士在读, 研究方向: 肾系病症防治。

通讯作者: 钟建(1975-), 男, 广西贺州人, 主任医师、教授, 博士, 研究方向: 中西医结合治疗肾脏病。E-mail: zhongjian@medmail.com.cn。



慢性肾脏病(chronic kidney disease, CKD)即多种因素导致的肾脏结构和功能损伤 ≥ 3 个月。CKD在全球范围内各个国家的患病率为5% - 13%,体现出很强的异质性^[1]。2022年的一篇Meta分析指出我国成年人的CKD患病率为13.1%,在世界各国中位于较高水平^[2]。《柳叶刀》杂志刊登一项系统分析全球疾病负担的研究结果显示,CKD死亡风险呈增加趋势。因此,对于CKD的中西医治疗,应给予更高的关注。在2011年国际透析大会上,MEIJERS等^[3]提出“肠-肾轴”的概念,认为肠道菌群及代谢产物与CKD进展相关^[4],提供了中西医结合研究CKD的新思路。

1 “肠-肾轴”学说相关内容

健康成年人的肠道内寄居着数以万计且种类繁多的微生物,称为肠道菌群。由肠道菌群组成的微生态系统在正常生理情况下维持着生态平衡。近年来,研究发现这些肠道菌群可通过调节miRNA来影响宿主的病理生理过程^[5]。慢性肾脏病(CKD)随着病情进展会首先出现消化系统症状,原因可能如下。①有研究指出,高膳食纤维的摄入与更好的肾功能及更低的炎症有关^[6],CKD患者饮食中的纤维素摄取不足可能会导致肠道菌群的紊乱^[7]。②肾脏功能下降导致尿素等代谢毒素进入到胃肠道,在肠道细菌的连续水解下产生大量的氨,引起肠道pH升高,刺激肠黏膜,并对共生菌的生长造成负面影响,导致肠道微生态失调^[8-10]。③CKD患者促红细胞生成因子的缺乏及维生素和铁的摄入减少会导致肾性贫血,口服铁剂是临床常用的治疗手段,然而有研究表明口服铁剂可能也是造成肠道菌群紊乱的原因之一^[11-12]。肠道菌群的改变引起有益菌群,例如双歧杆菌、嗜酸乳杆菌等的减少,能产生肠源性毒素的结杆菌群的增加,导致肠源性毒素在体内积聚增多,诱导氧化应激,产生各种炎性因子,造成肾脏功能受损^[13]。有研究表明,随着微生物群产生的毒素,例如甲酚硫酸盐(pCS),对甲酚葡萄糖苷酸(pCG)会降低近端细胞膜转运蛋白的活性并促进肾小管损伤和肾脏纤维化,硫酸吡啶酯(IS),吡啶-3-乙酸(IAA)和三甲胺N-氧化物(TMAO)等毒素的超载,均会对CKD造成不利影响^[14]。REN等^[15]通过采集来自中国不同地域的520份粪便样本,构建了基于微生物标志物的CKD分类器,研究发现血肌酐(serum creatinine, Scr)和血尿素氮(blood urea nitrogen, BUN)与布劳蒂亚菌、丁酸单胞菌和阿克曼西亚等呈正相关,与韦荣氏球菌属(Veillonella)和乳酸杆菌呈负相关。血清白蛋白(albumin, ALB)与巴恩斯氏菌属(Barnesiella)呈正相关,与Veillonella呈负相关,此外,肾小球滤过率估计值(estimated glomerular filtration rate, eGFR)、血红蛋白等指标与肠道菌群同样关系密切。

2 “肠”与“肾”的中医认识

根据慢性肾脏病(CKD)的临床症状及体征,可归属于中医“水肿”“癃闭”“关格”等范畴。《素问·金匱真言论篇》云:“北方黑色,入通于肾,开窍于二阴……其味咸,其类水”。《灵枢·经水》提及:“足少阴外合于汝水,内属于肾。手太阳外合于淮水,内属小肠,而水道出焉。手阳明外合于江水,内属于大肠”。有学者认为,肾与肠皆属下焦,在调节机体水液代谢方面类似于西医学的“球-管平衡”,对机体的新陈代谢,水液的出入起着至关重要的作用^[16]。《灵枢·痲疽》云:“血和则孙脉先满溢,乃注于络脉……夫血脉营卫,周流不休,上应星宿,

下应经数”。络脉在生理上行气血,滋养肾脏,在病理上,可引起气血津液运行不畅,导致“瘀血”“湿浊”以及毒素的堆积^[17]。而“瘀”“湿”“浊”“毒”互结又会对肠道黏膜造成损伤,引起肠道菌群紊乱^[18]。《灵枢》云:“脾气通于口,脾和则口能知五谷矣”“胃者,五脏六腑之海也,水谷皆入于胃,五脏六腑,皆禀气于胃”。《黄帝内经》述:“手阳明大肠,手太阳小肠,皆属足阳明胃”。裴明等^[19]提出“脾-肠-肾轴”的概念,认为肠道为脾胃实现功能,肾与脾胃先后天相互滋养,在肠道黏膜免疫等方面起着重要作用,体现了中医的整体观念。《素问·水热穴论篇》记载:“肾者,至阴也;至阴者,盛水也。肺者,太阴也;少阴者,冬脉也。故其本在肾,其末在肺,皆积水也”。在经络方面,病能论篇:“少阴脉贯肾络肺”,《灵枢·经脉》提及:“肺手太阴之脉……下络大肠”。陈翀等^[20]认为,肺与大肠在经络上属表里关系,肺与肾在水液输布代谢上发挥协同作用,在临床上,CKD患者随着疾病进展极易出现上呼吸道感染等症状,可能与肠道内毒素的移位有关,遂提出了“肺-肠-肾”轴概念,以从肺治肾。

3 基于“肠-肾轴”理论中医药治疗慢性肾脏病的临床疗效

近年来,越来越多的研究表明中草药制剂及中成药在治疗慢性肾脏病和保护肾功能方面均具有显著的疗效^[21-23]。一项全国性、多中心、横断面研究显示,在中国近一半CKD患者接受了中医药治疗,在CKD患者中具有较高的接受程度,中医药在治疗CKD方面具有很高的可行性^[24-25]。《脾胃论·胃虚脏腑经络皆无所受气而俱病论》云:“夫脾胃虚,则湿土之气溜于脐下,肾与膀胱受邪”。《素问·水热穴论篇》述:“肾者,胃之关也。关闭不利,故聚水而从其类也。上下溢于皮肤,故为附肿”。《温病条辨》记载:“湿久浊凝……气不惟伤而且阻矣。气为湿阻,故二便不通”。中医学认为随着慢性肾脏病的进一步发展,脾肾亏虚,对体内的水液代谢、津液分布的功能下降,湿浊内生,脾失升清,胃肠不能降浊,二便不通,湿浊排除不利,进而转变为内毒,浊毒相互滋生,继而进一步损伤肾脏^[26-28]。据此,中医提出以补脾益肾,通腑泄浊为治法治疗慢性肾脏病,郭文燕^[29]为评估以黄芪、大黄为主进行组方的尿毒康合剂治疗CKD脾肾亏虚,浊毒瘀滞证的疗效,对58例CKD2-4期非透析患者采用随机对照试验,发现尿毒康合剂可以明显缓解患者纳差、呕吐等临床症状,改善肠道屏障损伤,降低内毒素的产生,改善炎症反应。李李等^[30]对60例CKD患者采用随机对照试验的方法,进行随机分组,其中治疗组在对照组基础上加用尿毒康合剂保留灌肠的治疗,研究得出治疗组在降低Scr、BUN和升高血红蛋白(HGB)效果均高于对照组($P < 0.05$)。张静等^[31]通过研究观察采用结肠透析、尿毒清保留灌肠加常规治疗的CKD患者与仅常规治疗的患者的临床症状及实验室指标,观察组总有效率高于对照组($P < 0.05$),观察组的血磷、血钙等指标的降低均较对照组更明显($P < 0.05$),其原因可能与中药保留灌肠能调节肠道黏膜通透性,消除内毒素,改善肠道菌群及肠道炎症状态有关^[32-33]。王祎熙等^[34]采用随机对照研究,对60例CKD3-4期患者进行观察,治疗组在对照组基础上加用以黄芪、大黄、太子参为主的益肾泻浊方,结果发现内毒素、D-乳酸水平均显著减少($P < 0.05$),同时表明该方对肠道黏膜屏障有一定的保护作用。黎志彬等^[35]通过对52例CKD3-5期非透析患者进行随机对照研究,随机分成对



照组、观察组两组,观察组在对照组基础上加用以黄芪、大黄为主组成的升降浊胶囊,结果表明观察组反映肠道功能指标IS、脂多糖(LPS),反映肠道微炎性指标白细胞介素-6(IL-6)、 α 肿瘤坏死因子(TNF- α)均较治疗前降低,且低于对照组($P < 0.05$)。中医药基于“肠-肾轴”理论治疗CKD多采用补益脾胃,通腑泄浊之法,其中组方多以黄芪、大黄为主,可能与黄芪、大黄相配伍能显著改善患者肠道内环境,有效清除毒素,保护肠道黏膜屏障相关^[36]。

4 调节肠道菌群药物及吸附剂治疗慢性肾脏病的临床研究

现如今,随着CKD病情演变至终末期肾病(end stage renal disease, ESRD),肾脏替代治疗(Renal Replacement Therapy, RRT),例如腹膜透析(peritoneal dialysis, PD)及血液透析(hemodialysis, HD),日趋成为医治的首要选择。近年来,对“肠-肾轴”理论的不断深入研究,有学者指出,在腹膜透析的患者人群中,发现有益菌群不断减少,而能产生脲酶、吲哚、对甲酚的有害菌群增加^[37]。同样LUO等^[38]通过对33例非透析ESRD患者,和40例透析(包括PD及HD)患者进行肠道菌群的观察,研究发现HD患者较非透析患者在肠道微生物群多样性上存在显著差异,HD患者较PD患者拟杆菌出现显著下降,而PD患者较非透析患者在肠道细菌数上无明显差异,PD患者的果糖(fructose)及甘露糖(mannose)信号通路代谢较健康组得到了增强。由此可知,腹膜透析会对ESRD患者肠道菌群造成一定的影响。WANG等^[39]进行随机对照双盲试验,治疗组在对照组基础上加用益生菌,结果显示治疗组能明显减少PD患者的肠道内毒素和促炎性细胞因子,并对残存肾功能发挥一定的保护作用。

益生菌改善CKD患者肾功能的研究如下:①一项基础研究发现,将益生菌与大肠杆菌共同培养,益生菌可通过抑制大肠杆菌的生长,减少吲哚等致病菌的产生。此外,益生菌还可以减少肾实质中的炎症因子,进而改善肾脏纤维化^[40]。②益生菌可以通过对紧密连接蛋白的作用以及激活各种信号通路来保护肠道黏膜屏障,例如通过触发p38和ERK信号通路来增强屏障功能^[41-42]。ZHU等^[43]通过对62例CKD3-5患者进行为期1年的安慰剂对照观察实验,观察组在安慰剂组基础上补充益生菌,结果发现益生菌组肾小球滤过率(eGFR)较安慰剂组下降速度更慢($P < 0.05$),Ser增加更缓慢($P < 0.05$)。DE MAURI A等^[44]对60例CKD患者进行随机对照双盲试验,治疗组在对照组基础上加用益生菌,研究发现益生菌组在延缓CKD进展方面较对照组效果显著,意外的是,该项研究还发现,益生菌组患者的情绪也受到了一定的积极影响,有助于疾病的治疗。对于CKD患者来说,在健康宣教的基础上,他们对于益生菌、益生元抱有积极态度^[45]。除了对肠道优势菌群的调节来清除内毒素外,吸附剂作为另一种临床常用药物,也经常用于CKD患者的治疗。

吸附剂可通过对肠源性内毒素的清除来改善CKD患者的肾功能。一项来自日本的回顾性研究显示,吸附剂AST-120可显著延长CKD患者进行透析的开始时间^[46]。此外,在已经开始透析的ESRD患者中,AST-120能发挥改善血管功能,降低心血管事件的作用,YU J H等^[47]通过一项前瞻性病例对照研究证实了这一点。但是,另有研究表明,采用AST-120的患者与未接受吸附剂的对照组在疾病进展过程中无任何差异,

因此对其疗效提出质疑,认为采用AST-120治疗的疗效仍需更有力的证据^[48]。活性炭,例如药用炭片,可作为CKD的辅助用药。研究发现,活性炭在推迟CKD进程、调节钙磷代谢、降低因肾功能下降导致的心血管疾病发生率上具有不错的成效^[49]。中药联合药用炭片治疗CKD患者,不仅可显著改善肾功能,且安全性更高^[50-52]。

5 总结

慢性肾脏病(CKD)作为不可逆的肾脏损伤性疾病,延缓进展至终末期肾病(ESRD)是治疗的主要目的。一旦患者进入ESRD,将会对患者及其家庭带来巨大的经济压力及精神负担。随着“肠-肾轴”概念的提出,并且作为研究热点不断进行深入研究,为治疗CKD提供了新思路和新方向。近年来,中医药在治疗CKD上取得显著成效^[53]。中药方剂的灵活变通,在针对患者的个性化治疗方面具有显著优势,以适应理论不断创新,因此,在基于“肠-肾轴”理论运用中医药治疗CKD具有可观的前景。此外,伴随“肠-肾轴”理论的不断丰富,大量高质量的动物实验研究取得突破性进展,肠道菌群可能会是治疗CKD的新靶点。

参考文献

- [1] DE NICOLA L, MINUTOLO R. worldwide growing epidemic of CKD: fact or fiction[J]. *Kidney International*, 2016(90): 482-484.
- [2] 白雪连, 张佳宜, 项国梁, 等. 中国成人慢性肾脏病患病率的Meta分析[J]. *中国医药科学*, 2022, 21(9): 49-53.
- [3] LOZANO R. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010[J]. *The Lancet*, 2013(380): 2095-2128.
- [4] MEIJERS BKJ, EVENEPOEL P. The gut-kidney axis: indoxyl sulfate, p-cresyl sulfate and CKD progression[J]. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 2011, 26(3): 759-761.
- [5] LI M H, HEN W D, WANG Y D. The roles of the gut microbiota-miRNA interaction in the host pathophysiology[J]. *Molecular Medicine*, 2020, 26(1): 101.
- [6] XU H, HUANG X Y. Dietary Fiber, Kidney Function, Inflammation, and Mortality Risk[J]. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, 2014, 9(12): 2104-2110.
- [7] KRISHNAMURTHY V M, WEI G, BAIRD B C, et al. High dietary fiber intake is associated with decreased inflammation and all-cause mortality in patients with chronic kidney disease[J]. *Kidney Int*, 2012, 81(3): 300-306.
- [8] RAMEZANI A, RAJ D S. The Gut Microbiome, Kidney Disease, and Targeted Interventions[J]. *Journal of The American Society Of Nephrology*, 2014, 25(4): 657-670.
- [9] KANG J Y. The gastrointestinal tract in uremia[J]. *Digestive diseases and sciences*, 1993, 38(2): 257-268.
- [10] VAZIRI N D, DURE SMITH B. Pathology of gastrointestinal tract in chronic hemodialysis patients: An autopsy study of 78 cases[J]. *The American journal of gastroenterology*, 1985, 80(8): 608-611.
- [11] 牟姗, 伍佳佳. 肾性贫血的发病机制及研究进展[J]. *临床血液学杂志*, 2022, 35(11): 767-770, 775.
- [12] RIBEIRO M, FONSECA L. Oral iron supplementation in patients with chronic kidney disease: Can it be harmful to the gut microbiota[J]. *Nutrition In Clinical Practice*, 2022, 37(1): 81-93.
- [13] PAHL M V, VAZIRI N D. The Chronic Kidney Disease-Colonic



- Axis[J]. *Seminars In Dialysis*,2015,28(5):459-463.
- [14] CASTILLO RODRIGUEZ E, FERNANDEZ PRADO R. Impact of Altered Intestinal Microbiota on Chronic Kidney Disease Progression [J]. *Toxins*,2018,10(7):300.
- [15] REN Z G, FAN Y J. Alterations of the Human Gut Microbiome in Chronic Kidney Disease [J]. *Advanced Science*, 2020, 7(20):2001936.
- [16] 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.
- [17] 韩雁鹏,宋志超,张丽芬.基于“络病”理论的慢性肾脏病中医病机、治法探究[J]. *中医药临床杂志*,2022,34(9):1599-1603.
- [18] 张小娟,蒋珍秀,董娜.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[J]. *中国中医药信息杂志*,2020,27(6):14-17.
- [19] 表明,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.
- [20] 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.
- [21] 赵劫.中医药治疗慢性肾功能不全的回顾性分析[D].北京:北京中医药大学,2017.
- [22] 董晶.中成药治疗慢性肾脏病的效果比较研究[D].广州:广州中医药大学,2018.
- [23] 包能.中医多种方式治疗慢性肾衰竭的网状 META 分析[D].南京:南京中医药大学,2019.
- [24] 王燕敏,陈燕,吕苹.中医药在肾内科患者的应用情况与患者对中医药的需求分析[J]. *中医药管理杂志*,2021,29(17):216-218.
- [25] 王宇凰,孙鲁英,李苗苗,等.口服中成药治疗慢性肾脏病的临床研究概况性综述[J]. *中国实验方剂学杂志*,2023,29(20):99-108.
- [26] 段晓楠,吕静.慢性肾脏病的病机关键——浊毒[J]. *山西中医*,2022,38(6):1-4.
- [27] 陶兴,孙伟.慢性肾脏病浊毒病机与治法探讨[J]. *江苏中医药*,2008,40(9):15-16.
- [28] 王彬,周欢,章清华,等.基于肠道微生物生态探讨代谢综合征之“浊毒理论”[J]. *北京中医药大学学报*,2019,42(5):374-377.
- [29] 郭文燕.基于“肠-肾轴”理论观察尿毒康合剂治疗慢性肾脏病的临床疗效研究[D].广州:广州中医药大学,2021.
- [30] 李李,李燕林.尿毒康合剂保留灌肠治疗慢性肾衰竭临床研究[J]. *时珍国医国药*,2017,28(6):1375-1377.
- [31] 张静,王辞晓,等.结肠透析、尿毒清颗粒保留灌肠联合常规治疗对慢性肾脏病骨矿物质代谢紊乱患者的临床疗效[J]. *中成药*,2022,44(10):3174-3179.
- [32] 黄古叶,毛德文,胡国平,等.大黄煎剂配合西药治疗慢性重型肝炎肠源性内毒素血症疗效观察[J]. *辽宁中医杂志*,2006,8(12):1588-1589.
- [33] 尚丽,李秀丽,马少未,等.加减大陷胸汤保留灌肠对急性胰腺炎患者血清肿瘤坏死因子- α 与白介素-6及白介素-10水平影响研究[J]. *四川中医*,2017,35(9):44-47.
- [34] 王祎熙,李霞,岑洁,等.益肾泻浊方对慢性肾脏病3~4期患者肠道屏障及黏膜免疫功能的影响[J]. *现代中西医结合杂志*,2021,30(28):3079-3083.
- [35] 黎志彬.基于肠肾轴理论探讨升清降浊胶囊治疗慢性肾脏病机制研究[D].广州:广州中医药大学,2018.
- [36] 何玉华,瞿波,陈文,等.基于数据挖掘技术总结中药灌肠治疗慢性肾脏病的用药规律[J]. *四川中医*,2022,40(8):212-215.
- [37] HU J G,ZHONG X S. High-throughput sequencing analysis of intestinal flora changes in ESRD and CKD patients[J]. *BMC NEPHROLOGY*,2020,21(1):12.
- [38] LUO D,ZHAO W B. The Effects of Hemodialysis and Peritoneal Dialysis on the Gut Microbiota of End-Stage Renal Disease Patients, and the Relationship Between Gut Microbiota and Patient Prognoses [J]. *Frontiers In Cellular And Infection Microbiology*, 2021(11):579386.
- [39] WANG I K,WU Y Y. 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.
- [40] WANG I K,YEN T H. Effect of a Probiotic Combination in an Experimental Mouse Model and Clinical Patients With Chronic Kidney Disease: A Pilot Study [J]. *Frontiers in Nutrition*, 2021(8):661794.
- [41] DAI C,ZHAO, D H. VSL#3 probiotics regulate the intestinal epithelial barrier in vivo and in vitro via the p38 and ERK signaling pathways[J]. *International Journal Of Molecular Medicine*, 2012, 29(2):202-208.
- [42] RAO R K,SAMAK G. Protection and Restitution of Gut Barrier by Probiotics: Nutritional and Clinical Implications[J]. *Current nutrition and food science*,2013,9(2):99-107.
- [43] ZHU H,CAO C J. The probiotic *L. casei* Zhang slows the progression of acute and chronic kidney disease[J]. *Cell Metabolism*,2021,33(10):1926.
- [44] DE MAURI A,CARRERA D. Probiotics - Supplemented Low-Protein Diet for Microbiota Modulation in Patients with Advanced Chronic Kidney Disease (ProLowCKD): Results from a Placebo - Controlled Randomized Trial[J]. *Nutrients*,2022,14(8):1637.
- [45] MCFARLANE C,KELLY J T. Consumers' Perspectives and Experiences of Prebiotics and Probiotics for Gut Health in Chronic Kidney Disease[J]. *Journal of renal nutrition; the official journal of the Council on Renal Nutrition of the National Kidney Foundation*, 2022,33(1):116-125.
- [46] HATAKEYAMA SHINGO,YAMAMOTO HAYATO, et al. Effect of an Oral Adsorbent, AST-120, on Dialysis Initiation and Survival in Patients with Chronic Kidney Disease[J]. *International journal of nephrology*,2012(2012):376128.
- [47] YU JH,YU M. AST-120 Improves Microvascular Endothelial Dysfunction in End-Stage Renal Disease Patients Receiving Hemodialysis[J]. *Yonsei Medical Journal*,2016,57(4):942-949.
- [48] 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.
- [49] 王尊松,许冬梅.活性炭在慢性肾脏病中的应用进展[J]. *中药药理与临床*,2014,30(4):138-140.
- [50] 卢祖礼.中药加“药用炭片”灌肠为主治疗慢性肾衰竭54例[J]. *中医临床研究*,2017,9(28):7-9.
- [51] 张攀科,徐雪峰,杨科朋.药用炭片联合中药直肠滴入治疗慢性肾功能衰竭47例[J]. *中医研究*,2012,25(5):39-41.
- [52] 邱妙华,张勇.肾衰宁联合药用炭片治疗血液透析患者高磷血症的临床效果观察[J]. *临床合理用药杂志*,2018,11(26):68-69.
- [53] 孙鲁英,孙卫卫,周少峰,等.中医药防治慢性肾脏病的临床证据及效应机制[J]. *生物医学转化*,2022,3(3):31-44,63.