

基于肠道菌群探讨从中医脾胃论治糖尿病肾病*

王慧玲¹, 黄国东¹, 陈宇¹, 刘少芳¹, 莫超²

1. 广西中医药大学附属国际壮医医院肾病科, 广西 南宁 530201; 2. 广西中医药大学第一附属医院肾病科, 广西 南宁 530022

摘要:糖尿病肾病(diabetic kidney disease, DKD)病机为阴津亏耗,燥热偏盛,关键在于本虚标实,“本虚”指肝脾肾虚,“标实”实则“因虚致实”,即因虚而致气滞、血瘀、痰浊、浊毒、湿热等。肠道菌群可以维持肠道上皮屏障的完整,防止病原体定植以及调节免疫功能。中医脾胃理论中邪郁化热而导致的痰、郁、热、瘀、浊阻滞脉络,与现代医学肠道菌群、炎症反应、氧化应激、脂质代谢紊乱、血流动力学异常等病理机制相似,故可通过添加益生菌和粪菌移植等方法对 DKD 进行高效低风险的治疗。此外,单味中药、中成药、中药复方均可调节肠道菌群和小分子物质的代谢,对机体的代谢、免疫、炎症反应、肠道功能等发挥有益作用,从而延缓 DKD 发展进程。

关键词:糖尿病肾病;肠道菌群;中医脾胃理论;菌群代谢物;中药

DOI:10.16368/j.issn.1674-8999.2024.07.228

中图分类号:R259.872 文献标志码:A 文章编号:1674-8999(2024)07-1374-10

Research Progress on Treatment of Diabetic Kidney Disease from Spleen and Stomach in TCM Based on Gut Microbiota

WANG Huiling¹, HUANG Guodong¹, CHEN Yu¹, LIU Shaofang¹, MO Chao²

1. Department of Nephrology, Guangxi International Zhuang Medicine Hospital Affiliated to Guangxi University of Chinese Medicine, Nanning Guangxi China 530201; 2. Department of Nephrology, The First Affiliated Hospital of Guangxi University of Chinese Medicine, Nanning Guangxi China 530022

Abstract: In TCM, the pathogenesis of diabetic kidney disease (DKD) is the depletion of Yin and fluid with excessive dry Heat. The key lies in the deficiency in root and excess in treetop, to be more specific, it refers to the deficiency of Liver, Spleen and Kidney, as well as induced Qi stagnation, blood stasis, Phlegm, Turbidity and Toxin, Damp-Heat and so on. Gut microbiota can maintain the integrity of the intestinal epithelial barrier, prevent pathogen colonization and regulate immune function. The Phlegm, stagnation, Heat, stasis and Turbidity block in collaterals, caused by Evil factor stagnation transformed into Heat believed in Spleen and Stomach theory of TCM, are similar to the pathological mechanism in modern medicine such as gut microbiota, inflammation, oxidative stress, lipid metabolic disorders and hemodynamic abnormalities. From this prospect, probiotics and fecal microbiota transplantation can be used to treat DKD effectively with low risk. In addition, Chinese medicine monomer, Chinese patent medicine and Chinese medicine compound can regulate the metabolism of gut microbiota and small molecular substances, playing a beneficial role in the body's metabolism, immunity, inflammatory response, and intestinal function, thus delaying the development of DKD.

Key words: diabetic kidney disease; gut microbiota; Spleen and Stomach theory in TCM; microbial metabolites; traditional Chinese medicine

糖尿病肾病(diabetic kidney disease, DKD)是糖

尿病(diabetes mellitus, DM)较为常见的微血管并发症,也是 DM 病死率增加的一个重要原因。30 余年来,我国 DM 发病率呈逐年上升的趋势。1980 年全国 14 省市 30 万人全人群流行病学统计结果显示,DM 发病率为 0.67%;2010 年中国 18 岁及以上人群

* 基金项目:国家自然科学基金项目(81960913);广西医学高层次人才骨干人才培养“139”计划项目{桂卫科教发[2020]15号};广西岐黄学者培养项目{桂中医药科教发[2022]10号};广西名中医传承工作室项目{桂中医药科教发[2021]6号}

DM 发病率为 9.7% ;2013 年发病率上升到 10.4% 。最近的流行病学调查显示,我国 18 岁及以上人群 DM 发病率达 11.2% ^[1]。DM 的流行趋势预示着 DKD 的发病形势也日益严峻。目前,DM 的药物治疗效果有限,并且具有一定的不良反应风险,探索 and 发现新的有效靶点和治疗方式以缓解该疾病的病情和控制其进展尤其重要。

肠道菌群在宿主营养代谢、免疫调节、肠道屏障、防止病原体定植等多方面发挥特定的作用。中医脾胃理论与肠道菌群学说密切相关。本研究就中医脾胃理论与 DKD、肠道菌群的关系,探讨从中医脾胃论治 DKD 的治疗方法,以期发现一种安全有效的治疗方法,为 DKD 的有效防治提供更多的治疗策略和理论依据。

1 DKD 概述

DKD 是 DM 最常见的微血管并发症之一。据相关数据显示,DKD 是发展为终末期肾病(end-stage renal disease,ERSD)的首位继发因素,也是 DM 病死率增加的主要原因之一^[2]。在我国,20% ~ 40% 的 DM 患者合并 DKD^[3]。随着 DM 发病率的上升,DKD 的发病形势也日益严峻^[4]。目前,由于对早期 DKD 的诊断手段有限,需要尽早了解其发病机制,寻找 DKD 的早期指标和更先进、有效的防治方法,以期对 DKD 做到早期防治和控制疾病进展。

1.1 病理变化与发病机制 DKD 作为一种微血管并发症,早期对 DKD 的研究聚焦在肾小球及其血管病变上。高血糖可直接引起蛋白激酶 C 活化,使二酰甘油和晚期糖基化终末产物的生成增加;也可以通过血流动力学改变,如肾小球高滤过率、血流剪切应力、微量白蛋白尿等,导致转化生长因子-β1(transforming growth factor-β1,TGF-β1)的增多,增加肾小球的细胞外基质蛋白沉积,但若降解能力不足以抵消这种增长就会导致过度沉积,诱导系膜扩张,肾小球基底膜增厚^[5]。随着研究的深入,发现肾小管组织和功能的改变在 DKD 发病与进展中也发挥着重要的作用。有研究发现,DKD 前期患者中,只有 1% 的患者有典型的肾小球损伤,却有 1/3 的患者在没有或仅有轻微肾小球损伤的情况下,出现严重的肾小管损伤的症状,其损伤的表现主要有肾小管基底膜增厚、肾小管萎缩、间质纤维化等^[6]。DKD 的发病机制复杂,目前普遍认为,可通过血流动力学异常、肾素-血管紧张素-醛固酮系统(renin-angiotensin-aldosterone system,RAAS)的激活、糖脂代谢

紊乱、氧化应激、内毒素积累、遗传易感、炎症反应、免疫反应、自噬、内质网应激、蛋白非酶糖基化等多种机制对肾脏造成损害^[7-10]。由于中晚期 DKD 的不可逆性,学者们对 DKD 的早期诊断指标做了很多研究,发现多种有效识别早期 DKD 的指标,例如血清胱抑素 C、N-乙酰-β-D-氨基葡萄糖苷酶、血清同型半胱氨酸、β-微量蛋白、E-cadherin、IV 型胶原蛋白、热休克蛋白 72、单核细胞趋化蛋白-1(monocyte chemoattractant protein-1,MCP-1)等,以期早诊断、早治疗,控制 DKD 的进程^[11]。

1.2 中医脾胃与 DKD 的关系 DKD 以“多饮、多食、多尿、消瘦”等为主要临床表现,可归属于中医“消渴”的范畴^[12]。《中医学》教材对消渴病的描述:消渴是以口干多饮、多食、多尿,或伴体质量减轻甚至消瘦为主要临床表现的病证,本病病机为阴津亏耗,燥热偏盛,其中阴虚为本,燥热为标,阴津亏耗则燥热偏盛,两者往往互为因果,燥热愈盛则阴愈虚,阴愈虚则燥热愈盛。而 DKD 的病机是“本虚标实”,“本虚”指肝脾肾虚,“标实”实则“因虚致实”,即因虚而导致的气滞、血瘀、痰浊、浊毒、湿热等^[13]。两者无论是症状还是病机都具有相似性。本课题组经过多年的基础和临床研究发现,DKD 临床上最常见的证型为阴虚血瘀证,以健脾益肾、清热利湿、活血祛毒法治疗早期 DKD,可达到延缓疾病进展的效果^[14]。

《中医学》教材中还强调消渴的病位在肺、胃、肾,并将消渴分为三类,即上消、中消和下消,分别对应肺、胃、肾 3 个脏腑,为指导临床辨证用药提供了重要的依据。脾胃同属中焦,互为表里,脾胃在五行学说中同属于土。此外,在五行关系中,肾属水,水胜则反侮土,因此有培土制水法,故通过治脾达到治疗肾病的作用。在《黄帝内经》中,肾与冬气相呼应,主收藏,肾藏精、主水、主纳气。脾与长夏相呼应,脾藏志、主运化、主升清、主统血。胃主受纳,能腐熟水谷,以降为顺。《素问·灵兰秘典论》载:“脾胃者,仓廪之官,五味出焉。”脾主运化水谷和精微物质,胃主受纳,腐熟消化水谷。脾主升,喜燥恶湿;胃主降,喜润恶燥;二者一脏一腑,升降出入,燥湿相济,共同完成对饮食的消化功能,故称之为“仓廪之官”。脾升胃降的生理过程与气相辅相成。气机调畅,则脾胃升降功能调和。反之,气虚或因虚致实导致的气滞,会影响脾胃的正常功能。脾胃与肾密切相关,肾为先天之本,脾为后天之本。肾主藏精,负责生长发育与生殖;脾主运化水谷精微,为气血生化

之源。脾脏健运,则生化有源,濡养先天之精和四肢百骸。脾胃和肾在调节水液代谢过程中也发挥着重要的作用。其中,肾主水,而脾主运化,包括运化水谷和运化水液。因此,二者的正常生理功能失调,就会引起水液代谢异常,引发水肿、多饮、多尿、少尿或无尿等。由于脾胃与肾的关系非常密切,故从脾胃论治消渴具有可行性。

从古至今,经过各代医家长期的理论和临床经验总结,从脾胃论治消渴的思想逐渐形成并广泛运用。早在《黄帝内经》中就提出因过食肥甘厚味,导致脾胃内伤化热而形成消渴。《素问·奇病论》曰:“数食甘美而多肥也,肥者令人内热,甘者令人中满,故其气上溢,转为消渴。”李东垣作为中医“脾胃学说”的创始人,对从脾胃论治消渴提出了对后世具有重要影响的观点。李东垣认同《素问·阴阳别论》中的“二阳结谓之消”,提出了“血中伏火”理论,该理论认为消渴的病机为“脾胃受损,阴火鸱张”,并在《兰室秘藏·消渴门》中创立并记载了治疗消渴的 7 首方剂^[15]。李中梓《医宗必读》曰:“肾安则脾愈安也……脾安则肾愈安也。”认为脾肾密切相关,互相影响。张锡纯云:“消渴古虽有上中下之分,其证皆起于中焦而极于上下,中焦病而累及脾,脾气不能散精达肺则津液少,不能通调水道,则小便无节,是以渴而多饮多尿^[16]。”阐述了脾胃在消渴病的发病中起关键作用。郑慧娟等^[17]认为“内伤伏邪”理论和脾胃理论中邪郁化热所致痰、郁、热、瘀、浊阻滞脉络,与现代医学的肠道菌群、炎症反应、氧化应激、脂质代谢紊乱、血流动力学异常等病理机制相似。

2 肠道菌群概述

人类胃肠道包含丰富多样的微生物群落,这个庞大的微生物群体统称为肠道菌群,肠道菌群中包含了超过 100 万亿个微生物,具有免疫和代谢功能^[18]。肠道菌群在宿主营养代谢、维持肠道黏膜屏障的结构完整性、免疫调节和抵御病原体方面发挥许多特定功能^[19]。必须尊重并维持宿主与微生物之间的平衡,从而发挥代谢和免疫功能并防止疾病发展。研究人员将一种高通量、低成本测序方法的新技术——靶向细菌 16S 核糖体核糖核酸(16S ribosomal ribonucleic acid, 16S rRNA) 基因技术,运用到肠道菌群的研究中,通过分析粪便中提取的核酸,对肠道微生物群的成分进行系统的鉴定和量化^[18,20]。16S rRNA 测序技术具有高分辨率和高灵

敏度,现已为研究微生物组多样性和丰度提供了有力的支持。

2.1 菌群组成及功能 每个人的肠道菌群都是独一无二的,虽然在物种多样性上相似,但是在物种组成和丰度上具有显著差异^[21]。导致个体之间肠道菌群差异的原因多种多样,其中出生胎龄是肠道菌群定植的主要决定因素,其他影响因素还有年龄、婴儿早期喂养方式的不同,运动、饮食等生活方式的不同,以及服用抗生素类药物等外部因素^[19,22-23]。肠道中的细菌主要属于 6 个门,即厚壁菌门、拟杆菌门、放线菌门、变形菌门、梭杆菌门和疣微菌门,其中厚壁菌门和拟杆菌门占肠道总微生物组成的 90%^[24]。厚壁菌门主要由乳酸杆菌、芽孢杆菌、梭状芽孢杆菌等菌目组成,其中梭菌目属占厚壁菌门的 95%。拟杆菌门主要由拟杆菌属和普氏菌属组成^[19]。

肠道菌群在食物的消化和吸收、能量的吸收以及调节代谢等方面起着重要作用^[25-26]。此外,肠道微生物群还可以维持肠道上皮屏障的完整、与病原体竞争防止病原体定植以及调节免疫等,在控制炎症和机体免疫方面发挥重要作用^[27]。同时,肠道菌群的代谢产物如短链脂肪酸(short-chain fatty acids, SCFAs)、硫酸吲哚酚(indoxyl sulfate, IS)、脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)等通过不同的机制和途径,对肾脏起到损伤或保护作用,从而影响 DKD 的进程。

2.2 菌群代谢物组成及对肾脏的作用 肠道菌群可在代谢过程中产生 SCFAs、硫化氢(hydrogen sulfide, H₂S)、IS、对甲酚硫酸盐(P-cresol sulfate, PCS)、LPS、氧化三甲胺(trimethylamine-N-oxide, TMAO)、苯丙氨酸衍生物和色氨酸衍生物等,在 DKD 的发病机制和进展中起重要作用。

2.2.1 菌群代谢物保护作用 SCFAs 是肠道菌群重要的代谢产物,是由肠道中的厌氧菌分解肠道内未消化的碳水化合物以及肠道上皮细胞分泌的糖蛋白,从而产生碳原子数小于 6 的酸性代谢物,其中乙酸盐、丙酸盐和丁酸盐占 SCFAs 总量的 95% 以上^[28]。在肠道菌群中,厚壁菌门(革兰阳性菌)和拟杆菌门(革兰阴性菌)是产生 SCFAs 的主要细菌,其中,厚壁菌门产量占比约 60%,拟杆菌门占 20%。厚壁菌门主要产丁酸盐,其中产丁酸盐的细菌以瘤胃球菌科和毛螺菌科为主;拟杆菌门主要产乙酸盐和丙酸盐^[29]。SCFAs 在机体代谢、免疫、抗炎、抗肿瘤等方面发挥重要作用,还能拮抗局部肾素-血管

紧张素系统(renin – angiotensin system, RAS)改善肾脏血流动力学、调节电解质的平衡、改善肠道酸碱度、调节肠道菌群的组成、保护肠黏膜的屏障功能等^[30]。研究表明,SCFAs可与肾脏的嗅觉感受器受体78(olfactory receptor 78, Olf78)、G蛋白偶联受体41(G protein – coupled receptor 41, Gpr41)结合联合调节血压,其中乙酸盐与丙酸盐具有高度特异性,其调节作用是与Olf78结合刺激肾素的分泌使血压升高,与Gpr41结合则会降低血压^[31]。通过SCFAs能对肾脏血压进行调节,可推测对DKD也具有一定的治疗作用,但该研究中并未涉及对肾脏保护作用的研究。另外,也有报道称,丁酸钠通过调节血压而对肾脏发挥保护作用。杨超茅等^[32]认为,丁酸钠可通过减少肾素的表达来降低血管紧张素Ⅱ(angiotensin Ⅱ, Ang Ⅱ)诱导的高血压,并能降低该模型诱导的尿白蛋白水平及炎症因子的表达,改善肾小球硬化和肾纤维化,起到保护肾功能的作用。

H₂S一般由肠道内的硫酸盐还原菌发酵硫酸盐和含硫氨基酸等物质生成,是继一氧化氮和一氧化碳之后的第三种气体递质,主要由反式硫化途径和D – 半胱氨酸途径参与肾脏生成H₂S^[33]。有相关报道指出H₂S能显著抑制肾素活性和Ang Ⅱ水平,调节肾性高血压的血压水平,同时H₂S还能抑制富含肾素原代提取的肾细胞内cAMP的表达^[34],其本质也是通过调节肾素和RAAS系统对肾脏起到保护作用。

2.2.2 菌群代谢物损害作用 肠道菌群代谢物激活局部RAAS系统产生氧化应激反应是菌群代谢物损害作用最主要的影响因素。此外,肠道菌群代谢物通过调节代谢、免疫和抗炎等导致疾病的发生。

IS是先由色氨酸酶将色氨酸转化为吲哚,后者再被肠道菌群酵解产生。PCS是代谢酪氨酸和苯丙氨酸相作用的产物。两者都是氨基酸代谢的产物,其作用也具有一定的相似性。Edamatsu等^[35]研究发现,IS和PCS可显著降低谷胱甘肽水平,使细胞易受氧化应激的影响。还有报道指出,IS和PCS可使人血管紧张素原、血管紧张素Ⅰ(angiotensin Ⅰ, Ang Ⅰ)受体的表达增加,并抑制Ang Ⅱ受体的表达,激活氧化应激和肾脏局部RAAS系统。同时,IS和PCS可使TGF/Smad通路和上皮间质转换(epithelial – mesenchymal transition, EMT)相关转录因子Snail激活,促进肾小管间质纤维化和其他肾损伤^[36]。

LPS亦称内毒素,是革兰阴性菌细胞壁的主要成分,能引起肠道黏膜炎症,导致肠道屏障受损而进入血循环,经循环到达其他部位,导致其他系统病

变,其入血含量常用于检测肠道屏障功能^[37]。

TMAO是肠道菌群代谢膳食胆碱、磷脂酰胆碱(卵磷脂)和左旋肉碱等产生的一种代谢物。长期暴露于产生TMAO的饮食中,会直接导致进行性肾小管纤维化和功能障碍^[38]。而双歧杆菌可使血浆中的TMAO显著降低,并且能够调节厚壁菌门中几个菌属的丰度。

2.2.3 苯丙氨酸衍生代谢物和色氨酸衍生代谢物

在对ESRD的研究中发现,众多氨基酸代谢途径中,苯丙氨酸代谢途径在DKD进展中的相关度最高。Zhang等^[39]研究发现,苯丙氨酸衍生代谢物中的苯甲酰氨基乙酸、L – (–) – 3 – 苯乙酸、反式 – 3 – 羟基 – 肉桂酸酯、二氢 – 3 – 香豆酸和色氨酸衍生代谢物中的吲哚 – 3 – 乙酸在ESRD组的表达比对照组高,且与血清肌酐呈正相关,与肾小球滤过率估计值(estimated glomerular filtration rate, eGFR)呈负相关,并与特定的肠道微生物变化有关,与DKD进程呈正相关;而色氨酸代谢途径中的L – 色氨酸在ESRD组中低表达,与血清肌酐呈负相关、与eGFR呈正相关,与DKD进展呈负相关。

2.3 肠道菌群与DKD的关系 疾病与肠道菌群是互相调节的关系,患病机体会改变菌群的生存环境,从而对菌群的组成以及菌群代谢物的分泌产生影响,使菌群结构向有害菌群方向偏移。同时,肠道菌群及菌群分泌物的改变,可以改变肠上皮的屏障作用,影响机体的免疫功能以及改变有害或有益物质入血的总量,从而对机体和原有疾病产生影响。

研究表明,与正常组大鼠相比,DKD组大鼠表现出显著的胰岛素抵抗和代谢异常,LPS、肿瘤坏死因子 – α(tumor necrosis factor – α, TNF – α)、MCP – 1等炎症指标显著升高,菌群群落结构中厚壁菌门丰度下降、拟杆菌门与变形菌门丰度升高(其中,罗姆布茨菌属、苏黎世杆菌属、乳杆菌属相对丰度下降,而埃希 – 志贺菌属、瘤胃球菌属相对丰度升高),罗姆布茨菌属与各代谢和炎症指标呈负相关,相反,瘤胃球菌属和埃希 – 志贺菌属呈正相关^[40]。在对人类肠道菌群的分析研究中,也得出了相似的结论。冯真真等^[41]研究发现,DKD组患者的肠道菌群多样性比对照组要低,出现肠道菌群失衡,特点是产丁酸的菌种数量减少。从门的变化来看,拟杆菌门增加,蓝藻细菌门和厚壁菌门明显减少;从属水平看,柔嫩梭菌属、粪球菌属、毛螺旋菌属、罗氏菌属明显减少,发酵乳杆菌属、嗜血杆菌属、史雷克菌属、厌氧棍状菌属、肠球菌属明显增多。

微生物群失调到底是疾病的原因还是结果尚不明确,但二者之间的相关性是毋庸置疑的,两者相互促进,结果则是疾病的不可逆性进展。因此,改善肠道菌群组成、菌群代谢失调,是缓解 DKD 的重要措施。

3 中医脾胃理论与肠道菌群

肠道菌群是肠道组成中的一部分,而肠道在中医藏象学说中属于脾胃的范畴。在《灵枢·本输》中论述肠道与胃的关系:“胃出于厉兑……大肠小肠皆属于胃,是足阳明也。”足阳明即足阳明胃经。从经脉的角度论述了胃与肠道的关系。《素问·灵兰秘典论》中记载:“小肠者,受盛之官,化物出焉……大肠者,传导之官,变化出焉。”大肠、小肠与脾胃共同发挥消化腐熟水谷、吸收转化精微的作用。在现代解剖学中,胃与大肠、小肠毗邻,共同构成消化系统,起到消化和吸收的作用。

李东垣作为金元四大家中“补土派”的代表医家,主张“脾胃内伤,百病由生”。脾主升,胃主降。脾主升清,将水谷精微上输心肺、头目,经心肺作用化生气血,营养全身。胃主降浊,食糜以及消化后的浊液需要通过胃气的推动下传小肠、大肠以及排出体外。脾气不升,胃气不降,就会出现腹胀、气逆、恶心、纳差、便秘,甚则泄泻等症状。这与现代医学中消化系统胃肠道疾病的症状相似。脾升胃降中运行的物质主要是人体中的“气”。而人体的气由父母的先天之气、饮食水谷精微的水谷之气以及自然界的清气三者结合而成的,这与现代研究肠道菌群的定植来源于胚胎和分娩以及后天饮食的理论如出一辙^[42]。

此外,在中医五行理论中,大肠与肺对应,属金;小肠与心对应,属火;胃与脾对应属土。火生土,土生金,三者之间是相生关系。故可通过泻火补土、培土生金的方法,通过调理脾胃,对肠道和肠道菌群进行调节和治疗。

4 DKD 的治疗

4.1 从肠道菌群论治 一直以来,局部 RAS 是 DKD 致病性的核心和研究热点^[43]。目前,对 DKD 的治疗主要还是血糖和饮食的控制以及对症治疗。Ang II 受体拮抗剂作为 DKD 合并高血压的一线药物,可在降低肌酐和尿蛋白的基础上,有效降低向 ERSD 进展的概率(风险降低 28%, $P=0.002$)^[44]。钠-葡萄糖协同转运蛋白 2 抑制剂不仅可以促进糖和钠从尿中排泄,降低糖化血红蛋白的含量,降低收

缩压、舒张压,还能有效降低尿蛋白和尿蛋白与肌酐的比值,缓解肾功能损伤,对肾脏起保护作用^[45-46]。虽然目前的药物能有效减少肾损伤、保护肾功能,但在日益严峻的发病形势及复杂的发病机制作用下,即使是合理使用药物,DKD 发病率仍然有所上升^[47]。目前药物治疗效果有限,并且具有一定的不良反应风险,亟须探索新的有效靶点和治疗方式来缓解症状和控制病情。近年来,肠道微生态引发广泛关注,期望通过添加益生菌和粪菌移植等治疗方法,对 DKD 进行高效低风险的治疗。

4.1.1 口服益生菌、益生元 2014 年,“益生菌”的概念被定义为:在适当的数量下,能给宿主带来健康益处的活的微生物^[48]。2016 年,“益生元”被定义为:一种被宿主微生物选择性利用并带来健康益处的底物^[49]。目前,肠道菌群及其代谢物对 DKD 的防治作用主要体现在抗炎、抗氧化应激、免疫调节、保护肠道屏障、防止有害物质吸收入血等方面。

益生元对人体的有益作用随着研究的深入而逐渐明晰。例如,在对菊粉类果聚糖(inulin-type fructans, ITFs):一种常见的益生元补充剂的研究中发现,补充 15 d ITFs 可改变肠道菌群的组成、改变胆汁的吸收、增加血浆胰高血糖素样肽 1 的浓度,从而激活一氧化氮合酶的磷酸化,改善血管内皮的功能^[50]。

目前,通过外源性补充益生菌调节肠道菌群、恢复肠道菌群的平衡已经运用于临床,并已研发有常规使用的益生菌颗粒。但服用益生菌后,通过肠道菌群的调节,对其他生理过程和指标的影响还有待探索。外源性补充益生菌可以增加产生 SCFAs 细菌的丰度和 SCFAs 的水平,减少大肠杆菌的数量和 LPS 的水平,从而改善肠道屏障功能,促进 GLP-1 的分泌,增加胰岛素的分泌,还可以显著改善胰岛、肝脏、肾脏的病理组织形态^[51]。在一项对 ERSD 患者的研究中发现,相比单纯常规治疗,合并服用益生菌颗粒可增加双歧杆菌和乳酸杆菌的丰度、减少大肠埃希菌和肠球菌的丰度,降低 D-乳酸和内毒素的水平,并降低患者白细胞介素-6(interleukin-6, IL-6)、TNF- α 水平,说明合并服用益生菌显著改善了患者菌群组成,保护肠道屏障功能以及缓解微炎症状态^[52]。

4.1.2 粪菌移植 粪菌移植(fecal microbial transplantation, FMT)是指从健康人群的粪便中提取的微生物可以恢复另一个失调的微生物生态系统的功能^[53]。Bastos 等^[54]研究发现, FMT 可增加消耗琥

珀酸的臭杆菌科的丰度,降低体质量,降低血浆中胰岛素和 C 肽含量,改善胰岛素抵抗,保留肠道隐窝和绒毛的高度、维持肠道结构的完整,并能阻止 DKD 组尿白蛋白/肌酐比值 (urinary albumin - to - creatinine ratio,UACR) 的增加,但不能阻止系膜基质积累的增加和足细胞的减少;尽管如此,FMT 能稳定小板衍生长因子和肿瘤蛋白 - 1 的表达,可见 FMT 可能具有减少系膜的增殖、保护足细胞和肾小球滤过屏障的潜力,从而缓解和控制 DKD 的进展。此外,该研究还表明,FMT 对血浆炎症指标的影响无明显差异,但能降低回肠和升结肠中

TNF - α 的表达,并提出 FMT 是一种安全的治疗方法。作为一种新兴的治疗策略,FMT 治疗 DKD 具有明显优势。

4.2 从中医脾胃论治 DKD 现代医学研究者相继将上述中医脾胃、肠道菌群和肾脏三者相联系,并进行了相应的理论和临床研究。在传统中医药方面,分别从单味中药、中成药、中药复方进行了多项研究。此外,中药多糖作为现代医学研究的产物,可作为益生元,调节肠道菌群和小分子物质代谢,对机体的代谢、免疫、炎症反应、肠道功能等多方面具有重要作用^[55]。见表 1、表 2。

表 1 中成药、中药复方的功效与药物组成

药物		功效	药物组成	参考文献
中成药	黄葵胶囊	清利湿热、消肿解毒	黄蜀葵花	[56]
	地黄叶总苷胶囊	滋阴补肾、凉血活血	地黄叶总苷	[57]
	肾炎康复片	养阴益气、健脾补肾、清热解毒	人参、西洋参、地黄、山药、杜仲(炒)、白花蛇舌草、黑豆、益母草、丹参、土茯苓、泽泻、白茅根、桔梗	[58]
	升清降浊胶囊	益气升清、化湿排浊	大黄、黄芪、积雪草、槐花等	[59 - 60]
	益肾化湿颗粒	升阳补脾、益肾化湿、利水消肿	黄芪、人参、白术、羌活、独活、柴胡、防风、白芍、黄连、半夏、陈皮、茯苓、泽泻、炙甘草	[61 - 62]
中药复方	参芪地黄汤	益气养阴、补肾健脾	山茱萸、山药、党参、太子参、生黄芪、地黄、牡丹皮、茯苓、炒白术、泽泻、金樱子、芡实	[63 - 64]
	缩泉益肾方	温补脾肾、化痰活血	益智仁、乌药、赤芍、天花粉、苍术、丹参、茯苓	[65]
	糖肾灌肠方	通腑泻浊、解毒导滞	生大黄、煅牡蛎、丹参、生槐花等	[66]

表 2 中药调节肠道菌群改善 DKD 的作用机制

药名	肠道菌群改善指标		肾功能及其他指标		作用机制	参考文献
	上调	下调	上调	下调		
单味中药	肠道菌群丰度(Chao1 和 Ace 指数)与多样性(Shannon 指数)。乳酸杆菌属、梭菌属、理研菌科、瘤胃菌科	双歧杆菌属、Turicibacter、消化链球菌科、脱硫弧菌属、SMB53	肾脏病理结构改善		改善肾脏病理结构,调节肠道菌群结构,改善氨基酸代谢、细胞过程与信号、酶家族、能量代谢、膜转运等代谢通路	[67]
中药提取物	益智仁	PD_whole_tree 指数、拟杆菌门、Akkermansia	厚壁菌门	血糖、三酰甘油、过氧化氢酶、过氧化氢、超氧阴离子	调节肠道菌群结构,调节糖脂代谢,改善氧化应激	[68]
	丹参茎叶总酚酸	粪便中蓝绿藻菌属、理研菌科_RC9 组、产粪甾醇真杆菌属组、毛螺菌科_UCG - 001。盲肠内容物中拟杆菌目 S24 - 7 组、理研菌科_RC9 组、瘤胃菌科_UCG - 013、产粪甾醇真杆菌属组、瘤胃梭菌属_5 和乳杆菌属	粪便中 g_unclassified_f__Coriobacteriaceae。盲肠内容物 g_unclassified_p__Firmicutes	肌酐、尿素氮、三酰甘油、血清总胆固醇	改善肾功能,调节脂质代谢,调节肠粪菌群结构,参与糖转运与代谢、氨基酸转运与代谢、翻译及核糖体结构和生物合成、细胞壁/膜/包体生物合成转录等代谢途径	[69]
	地黄叶总苷提取物	肠道菌群的丰度(Chao1 和 Ace 指数)。乳酸杆菌属、理研菌科和瘤胃菌科	双歧杆菌属、传代菌属、消化链球菌科、脱硫弧菌属和 SMB53	空腹血糖、24 小时尿蛋白定量、肌酐、尿素氮	改善肾功能,调节血糖,调节肠道菌群结构	[57]

续表 2 中药调节肠道菌群改善 DKD 的作用机制

药名	肠道菌群改善指标		肾功能及其他指标		作用机制	参考文献	
	上调	下调	上调	下调			
中成 药	山药多糖	菌群相对丰度。厚壁菌门、毛螺菌属、韦荣球菌属、芽孢杆菌属、类芽孢杆菌属、梭菌属	拟杆菌门、变形菌门、拟杆菌属、埃希菌属、志贺菌属、沙门菌属	尿蛋白、肌酐、尿素氮	改善肾功能,调节肠道菌群结构	[70]	
	黄葵胶囊	革兰阳性杆菌、革兰阴性杆菌。柔嫩梭菌和乳杆菌	球菌/杆菌比值(c/b)。拟杆菌、双歧杆菌	空腹血糖、尿素氮、24 小时尿白蛋白清除率、肌酐、 β 2 - 微球蛋白	改善肾功能,调节血糖,调节肠道菌群结构	[71]	
	地黄叶总苷胶囊	肠道菌群丰度(Chao1 和 Ace 指数)。乳酸杆菌属、梭菌属	双歧杆菌属、传代菌属、消化链球菌科、脱硫弧菌属和 SMB53	空腹血糖、24 小时尿蛋白量、肌酐、尿素氮	改善肾功能,调节血糖,调节肠道菌群结构	[57]	
	肾炎康复片	厚壁菌门	拟杆菌门	空腹血糖、糖化血红蛋白、核转录因子 - κ B、肿瘤坏死因子 - α 、白细胞介素 - 1 β 、微量白蛋白、尿蛋白肌酐比值	改善肾功能,调节血糖,调节炎症反应,调节肠道菌群结构	[58]	
	升降浊胶囊	植物乳杆菌	格氏乳杆菌、罗伊氏乳杆菌	空腹血糖、尿白蛋白肌酐比值、总胆固醇	改善肾功能,调节血糖,调节脂质代谢,调节肠道菌群结构	[59]	
中药	益肾化湿颗粒	肠道菌群丰度(Chao1 指数)与多样性(Shannon 指数)。拟杆菌门、乳杆菌属、副拟杆菌属、Fusicatenibacter、长双歧杆菌、黏膜乳杆菌	厚壁菌门与拟杆菌门比值、厚壁菌门、厌氧螺菌属、普雷沃菌属	超氧化物歧化酶活性、白蛋白、肠黏膜上皮紧密连接相关蛋白 - 1	改善肾功能,调节血糖,改善炎症反应和氧化应激反应,调节脂质代谢,调节肠道菌群结构,改善肠屏障功能	[61 - 62]	
	参芪地黄复方汤	拟杆菌、双歧杆菌、乳酸杆菌	肠杆菌、肠球菌、酵母菌	肾小球滤过率	空腹血糖、餐后 2 小时血糖、糖化血红蛋白、尿蛋白、肌酐、肾损伤分子 - 1、胱抑素 C、24 小时尿蛋白定量、尿白蛋白肌酐比值、微量白蛋白、 β 2 - 微球蛋白、白细胞介素 - 1 β 、白细胞介素 - 6、肿瘤坏死因子 - α 和转化生长因子 - β 1	改善肾功能,调节血糖,调节炎症反应,调节肠道菌群结构	[63]
	缩泉益肾方	拟杆菌门、Akkermansia、蓝藻菌门、疣微菌门	厚壁菌门、软壁菌门、放线菌门、厚壁菌门与拟杆菌门比值	血糖、24 小时尿蛋白、肌酐、三酰甘油、过氧化氢酶、过氧化氢、超氧阴离子	改善肾功能,调节血糖,调节脂质代谢,调节氧化应激反应,调节肠道菌群结构	[65,68]	
	糖肾灌肠方	厚壁菌门。乳酸菌属、梭菌目属、普氏菌属、双歧杆菌属	拟杆菌门和变形菌门。	血肌酐、尿微量白蛋白	改善肾功能,调节肠道菌群结构,参与碳水化合物代谢、氨基酸代谢、能量代谢等代谢途径	[66]	

综上所述所列方药,结合 2015 年《中华人民共和国药典》发现,上述方药以甘味中药为主,归经主要为肺、脾、肾经。选用单味中药或单味中药提取物进行治疗,以脾肾兼治,故单味药物即可达到良好的疗效^[72]。如益智仁的功效为暖肾固精缩尿、温脾止泻摄唾,山药的功效为补脾养胃、生津益肺、补肾涩精^[72]。中成药及中药复方中组方的特点为以甘味中药补虚为主,辅以健脾、渗湿功效的中药,如具有健脾燥湿作用的白术、苍术,以及可利水渗湿的茯苓、泽泻。甘味补虚药有益肺健脾的人参、党参、太子参等,以及健脾益肾的芡实、金樱子等。此外,根据辨证加入相应的活血祛瘀类中药益母草、赤芍、牡丹皮等。以实证表现为主者,用大黄、槐花等泻实导滞。组方用药以“补虚泻实”为原则,与 DKD 的病机“本虚标实”相符。

5 结语

自肠道菌群的概念提出以来,该研究领域受到学者的广泛关注,近年来,发文数量呈快速增长的趋势,提示该领域具有相当可观的研究前景。综上所述,肠道菌群应用于防治 DKD 具有可行性,经过补充益生菌或进行粪菌移植等治疗,可安全有效地延缓 DKD 的疾病进程。结合中医脾胃理论,运用甘味中药和健脾渗湿类中药,通过调节肠道菌群,缓解 DKD 的病情和控制疾病的进展。但目前运用中药调控肠道菌群防治 DKD 的报道数量有限,通过肠道菌群调控 DKD 的研究也不够深入。但运用肠道菌群有效防治其他疾病的研究辅助证明了调节肠道菌群治疗 DKD 可应用于中医药领域,有机会成为安全有效防治 DKD 的新思路和新方法,未来需要进一步研究与验证。

参考文献:

[1] 中华医学会糖尿病学分会. 中国 2 型糖尿病防治指南 (2020 年版) (上) [J]. 中国实用内科杂志, 2021, 41 (8): 668 – 695.

[2] FRIED L F, EMANUELE N, ZHANG J H, et al. Combined angiotensin inhibition for the treatment of diabetic nephropathy [J]. N Engl J Med, 2013, 369 (20): 1892 – 1903.

[3] 中华医学会糖尿病学分会. 中国 2 型糖尿病防治指南 (2020 年版) (下) [J]. 中国实用内科杂志, 2021, 41 (9): 757 – 784.

[4] 陈玉强, 汪年松. 糖尿病肾病的诊治现状 [J]. 中国临床医生杂志, 2020, 48 (5): 508 – 511.

[5] SCHENA F P, GESUALDO L. Pathogenetic mechanisms of

diabetic nephropathy [J]. J Am Soc Nephrol, 2005, 16 (Suppl 1): S30 – S33.

[6] CHEN S J, LYU L L, LIU B C, et al. Crosstalk between tubular epithelial cells and glomerular endothelial cells in diabetic kidney disease [J]. Cell Prolif, 2020, 53 (3): e12763.

[7] LI M, NI W J, ZHANG M Y, et al. MicroRNA – 30/Cx43 axis contributes to podocyte injury by regulating ER stress in diabetic nephropathy [J]. Ann Transl Med, 2020, 8 (24): 1674.

[8] MA Z W, LI L, LIVINGSTON M J, et al. p53/microRNA – 214/ULK1 axis impairs renal tubular autophagy in diabetic kidney disease [J]. J Clin Invest, 2020, 130 (9): 5011 – 5026.

[9] 黄雅兰, 黄国东, 蔡林坤, 等. 壮药复方仙草颗粒治疗早期糖尿病肾病的临床疗效及对患者内皮功能、血液流变学、免疫功能的影响 [J]. 中国全科医学, 2020, 23 (24): 3086 – 3093.

[10] 张阳, 朱勤, 陈洪宇. 糖尿病肾病氧化炎症发生机制及中医药治疗研究进展 [J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2022, 8 (6): 559 – 562.

[11] THIPSAWAT S. Early detection of diabetic nephropathy in patient with type 2 diabetes mellitus: a review of the literature [J]. Diab Vasc Dis Res, 2021, 18 (6): 588 – 596.

[12] 虞成毕, 严东标, 邱悦, 等. 消渴肾宝丸对气阴两虚血瘀证糖尿病肾病早期肾功能损害的修复作用 [J]. 中国老年学杂志, 2023, 43 (5): 1100 – 1103.

[13] 王帆竞, 林逸轩, 赵进东, 等. 中医药治疗糖尿病肾病临床研究进展 [J]. 河南中医, 2023, 43 (6): 933 – 939.

[14] 黄国东, 陆世龙, 庞宗然. 复方仙草颗粒对早期糖尿病肾病的影响研究 [J]. 中国现代医学杂志, 2016, 26 (24): 66 – 71.

[15] 张雨婷, 杨宇峰. 基于“阴火理论”探讨肠道内环境稳态对 2 型糖尿病影响机制 [J]. 辽宁中医药大学学报, 2022, 8 (2): 209 – 213.

[16] 龙森, 李敬林. 从李东垣“阴火”理论论治糖尿病 [J]. 辽宁中医杂志, 2013, 40 (2): 258 – 259.

[17] 郑慧娟, 郭小乐, 艾思南, 等. 基于“内伤伏邪”理论探讨糖尿病肾病的发病机制 [J]. 现代中西医结合杂志, 2022, 31 (14): 1992 – 1998.

[18] THURSBY E, JUGE N. Introduction to the human gut microbiota [J]. Biochem J, 2017, 474 (11): 1823 – 1836.

[19] RINNINELLA E, RAOUL P, CINTONI M, et al. What is the healthy gut microbiota composition? A changing ecosystem across age, environment, diet, and diseases [J]. Microorganisms, 2019, 7 (1): 14.

[20] PORETSKY R, RODRIGUEZ – R L M, LUO C W, et al. Strengths and limitations of 16S rRNA gene amplicon sequencing in revealing temporal microbial community dy-

namics[J]. *PLoS One*,2014,9(4):e93827.

[21] HUMAN MICROBIOME PROJECT CONSORTIUM. Structure,function and diversity of the healthy human microbiome[J]. *Nature*,2012,486(7402):207-214.

[22] CHAABAN H,PATEL M M,BURGE K,et al. Early antibiotic exposure alters intestinal development and increases susceptibility to necrotizing enterocolitis: a mechanistic study[J]. *Microorganisms*,2022,10(3):519.

[23] FAN Y,PEDERSEN O. Gut microbiota in human metabolic health and disease[J]. *Nat Rev Microbiol*,2021,19(1):55-71.

[24] LETCHUMANAN G,ABDULLAH N,MARLINI M,et al. Gut microbiota composition in prediabetes and newly diagnosed type 2 diabetes:a systematic review of observational studies[J]. *Front Cell Infect Microbiol*,2022,12:943427.

[25] TURNBAUGH P J,HAMADY M,YATSUNENKO T,et al. A core gut microbiome in obese and lean twins[J]. *Nature*,2009,457(7228):480-484.

[26] TREMAROLI V,BCKHED F. Functional interactions between the gut microbiota and host metabolism[J]. *Nature*,2012,489(7415):242-249.

[27] ROUND J L,MAZMANIAN S K. The gut microbiota shapes intestinal immune responses during health and disease[J]. *Nat Rev Immunol*,2009,9(5):313-323.

[28] 平易,魏艳玲,陈东风,等. 肠道短链脂肪酸与肠黏膜屏障[J]. *胃肠病学和肝病学杂志*,2022,31(5):508-512.

[29] LEVY M,THAISS C A,ELINAV E. Metabolites;messengers between the microbiota and the immune system[J]. *Genes Dev*,2016,30(14):1589-1597.

[30] 杨艳青,李灿委,杨自忠,等. 肠道菌群代谢物:短链脂肪酸的研究进展[J]. *实用医学杂志*,2022,8(14):1834-1837.

[31] PLUZNICK J L,PROTZKO R J,GEVORGYAN H,et al. Olfactory receptor responding to gut microbiota-derived signals plays a role in renin secretion and blood pressure regulation[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*,2013,110(11):4410-4415.

[32] 杨超茅,李园园,张顺宵,等. 肠道菌群与局部肾素-血管紧张素系统对糖尿病肾病的影响及中医药研究进展[J]. *中国实验方剂学杂志*,2023,29(15):242-248.

[33] SUN H J,WU Z Y,CAO L,et al. Hydrogen sulfide:recent progression and perspectives for the treatment of diabetic nephropathy[J]. *Molecules*,2019,24(15):2857.

[34] LU M,LIU Y H,GOH H S,et al. Hydrogen sulfide inhibits plasma renin activity[J]. *J Am Soc Nephrol*,2010,21(6):993-1002.

[35] EDAMATSU T,FUJIEDA A,ITOH Y. Phenyl sulfate, in-

doxyl sulfate and p-cresyl sulfate decrease glutathione level to render cells vulnerable to oxidative stress in renal tubular cells[J]. *PLoS One*,2018,13(2):e0193342.

[36] SUN C Y,CHANG S C,WU M S. Uremic toxins induce kidney fibrosis by activating intrarenal renin-angiotensin-aldosterone system associated epithelial-to-mesenchymal transition[J]. *PLoS One*,2012,7(3):e34026.

[37] 王汉,王敦方,宋红新,等. 肠道菌群失调在糖尿病肾病发病机制中的作用研究进展[J]. *海南医学院学报*,2022,8(8):626-634.

[38] WILSON T W H,WANG Z N,KENNEDY D J,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]. *Circ Res*,2015,116(3):448-455.

[39] ZHANG Q,ZHANG Y M,ZENG L,et al. The role of gut microbiota and microbiota-related serum metabolites in the progression of diabetic kidney disease[J]. *Front Pharmacol*,2021,12:757508.

[40] 殷瑞霞,皇甫建,肖瑞,等. 2型糖尿病及并发肾病模型大鼠肠道菌群多样性分析[J]. *动物医学进展*,2022,43(4):30-37.

[41] 冯真真,钱磊,赵琳,等. 2型糖尿病和糖尿病肾病患者肠道菌群失衡模式及功能变化的研究[J]. *胃肠病学和肝病学杂志*,2022,8(2):203-207.

[42] 葛巍,王海燕,张磊昌,等. 论肠道菌群与中医“气”的相关性[J]. *中华中医药学刊*,2019,37(2):354-356.

[43] 孙超凡,王暴魁. 基于“态靶辨证”分析葛根芩连汤加减在早中期糖尿病肾病的治疗作用[J]. *河南中医*,2022,8(11):1634-1638.

[44] BRENNER B M,COOPER M E,ZEEUW D D,et al. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy[J]. *N Engl J Med*,2001,345(12):861-869.

[45] NEUEN B L,OHKUMA T,NEAL B,et al. Effect of canagliflozin on renal and cardiovascular outcomes across different levels of albuminuria:data from the CANVAS program[J]. *J Am Soc Nephrol*,2019,30(11):2229-2242.

[46] PERKOVIC V,JARDINE M J,NEAL B,et al. Canagliflozin and renal outcomes in type 2 diabetes and nephropathy[J]. *N Engl J Med*,2019,380(24):2295-2306.

[47] DE BOER I H,RUE T C,HALL Y N,et al. Temporal trends in the prevalence of diabetic kidney disease in the United States[J]. *JAMA*,2011,305(24):2532-2539.

[48] HILL C,GUARNER F,REID G,et al. Expert consensus document. The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics consensus statement on the scope and appropriate use of the term probiotic[J]. *Nat Rev Gastro-*

enterol Hepatol,2014,11(8):506-514.

[49] GIBSON G R, HUTKINS R, SANDERS M E, et al. Expert consensus document: The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics (ISAPP) consensus statement on the definition and scope of prebiotics[J]. Nat Rev Gastroenterol Hepatol,2017,14(8):491-502.

[50] CATRY E, BINDELS L B, TAILLEUX A, et al. Targeting the gut microbiota with inulin-type fructans: preclinical demonstration of a novel approach in the management of endothelial dysfunction[J]. Gut,2018,67(2):271-283.

[51] WANG Y M, DILIDAXI D, WU Y C, et al. Composite probiotics alleviate type 2 diabetes by regulating intestinal microbiota and inducing GLP-1 secretion in db/db mice[J]. Biomedecine Pharmacother,2020,125:109914.

[52] 胡文兴,刘敏. 益生菌对维持性血液透析慢性肾脏病患者肠道菌群失调的影响[J]. 中国微生态学杂志,2020,32(11):1323-1326.

[53] 周帆,丁超,邹晓平. 粪菌移植在炎症性肠病中的治疗进展[J]. 肠外与肠内营养,2015,22(6):365-369.

[54] BASTOS R M C, SIMPLICIO-FILHO A, SAVIO-SILVA C, et al. Fecal microbiota transplant in a pre-clinical model of type 2 diabetes mellitus, obesity and diabetic kidney disease[J]. Int J Mol Sci,2022,23(7):3842.

[55] 沈红,伍城颖,龙芳,等. 从肠道菌群调控角度探讨中药汤剂中多糖组分存在的意义[J]. 药学学报,2022,8(12):3480-3486.

[56] 王志飞,张强,谢雁鸣. 黄葵胶囊治疗慢性肾脏疾病的临床综合评价[J]. 中国中药杂志,2022,8(6):1484-1492.

[57] 戴新新,蔡红蝶,宿树兰,等. 地黄叶对糖尿病肾病大鼠肠道菌群的调节作用[J]. 药学学报,2017,52(11):1683-1691.

[58] 王晓丽,李春霞,陈倩,等. 肾炎康复片对糖尿病肾病小鼠粪便中短链脂肪酸的调节作用[J]. 天津中医药,2021,7(10):1324-1329.

[59] 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,2022,8(6):742-753.

[60] 李显红,王亮亮,李鑫,等. 升清降浊胶囊对 db/db 小鼠肾组织 PDGF-B 表达的影响[J]. 中国中西医结合肾病杂志,2022,8(2):101-104.

[61] 崔涛,韩聪,申振,等. 基于“肠-肾轴”理论探讨益肾化湿颗粒改善糖尿病肾病的机制[J]. 中国中西医结合肾病杂志,2022,8(5):384-387.

[62] 艾珊珊,崔涛,周乐,等. 基于“肠-肾轴”理论探讨益肾化湿颗粒改善糖尿病肾病的临床疗效及作用机制[J]. 南京中医药大学学报,2022,8(12):1103-1109.

[63] 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(4):566-572.

[64] 郭帅,白璐,潘利敏,等. 补阳还五汤合参芪地黄汤化裁对糖尿病肾病小鼠肾小管间质纤维化的作用及机制研究[J]. 中草药,2022,8(2):470-477.

[65] 姚宇剑,倪雅丽,李想,等. 缩泉益肾方对糖尿病肾病小鼠肠道菌群多样性的影响[J]. 时珍国医国药,2020,6(8):1846-1848.

[66] 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,2022,8(4):75-79.

[67] 蔡红蝶,宿树兰,郭建明,等. 丹参对糖尿病肾损伤大鼠肠道菌群多样性的影响[J]. 中国中药杂志,2021,46(2):426-435.

[68] 倪雅丽,姚宇剑,汤灿,等. 缩泉益肾方与益智仁对糖尿病肾脏疾病小鼠疗效及肠道菌群的影响差异研究[J]. 海南医学院学报,2021,27(11):820-826.

[69] 徐卓,项想,尚尔鑫,等. 丹参茎叶总酚酸对 2 型糖尿病肾病小鼠肠道菌群和短链脂肪酸的调节作用[J]. 药学学报,2021,7(4):1035-1048.

[70] 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对其肾功能和肠道微生态的影响[J]. 中国微生态学杂志,2021,33(1):37-42.

[71] 沙琦,宗音,赵艳,等. 黄葵胶囊对糖尿病肾病肠道菌群的影响及机制研究[J]. 中华中医药学刊,2021,7(4):196-199.

[72] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典[M]. 北京:中国医药科技出版社,2015.

收稿日期:2024-01-20

作者简介:王慧玲(1997-),女,广西贵港人,硕士研究生,研究方向:中西医结合防治慢性肾脏疾病。

通信作者:黄国东(1968-),男,广西贵港人,医学博士,教授,主任医师,研究方向:中西医结合防治慢性肾脏疾病。
E-mail:huangnong.2007@163.com

编辑:纪彬