

基于肠肾轴概念谈通腑泄浊法在慢性肾脏病治疗中的应用

殷松江¹, 盛梅笑²

1. 南京中医药大学研究生院, 江苏 南京 210029; 2. 江苏省中医院肾内科, 江苏 南京 210029

关键词: 慢性肾脏病; 肠肾轴; 通腑泄浊法; 尿毒症; 血肌酐; 尿素

中图分类号: R 256.5 **文献标识码:** A **文章编号:** 1674-8182(2016)03-0417-03

慢性肾脏病(chronic kidney disease, CKD)是由多种病因导致肾脏结构异常和功能障碍的慢性进展性疾病。随着肾功能减退,血液及组织中不断累积对机体产生不利影响的尿毒症毒素。近年来研究发现肠道是产生尿毒症毒素的重要器官之一^[1],有学者提出肠道屏障功能受损、肠内菌群紊乱及肾小球滤过率下降相互作用构成肠肾轴,这一概念为非透析疗法清除尿毒症毒素延缓 CKD 病情进展提供了理论依据。通腑泄浊法作为中医治疗 CKD 后期的重要方法能够改善尿毒症症状,其疗效为多年临床实践所证实,本文基于肠肾轴概念进一步探讨通腑泄浊法在 CKD 治疗中的应用,供同道参考。

1 尿毒症毒素与 CKD

尿毒症毒素是体液中浓度显著增高、并与尿毒症代谢紊乱和临床表现密切相关的某些物质^[2],包括小分子化合物、中分子化合物及蛋白结合化合物,前者如血肌酐(serum creatinine, Scr)、尿素(blood urea nitrogen, BUN),容易被透析清除;后者以血 β_2 微球蛋白(β_2 -microglobulin, β_2 -MG)、硫酸吲哚酚(indoxyl sulphate, IS)为代表,现有透析手段仅部分或难以清除^[3]。随着 CKD 病情进展,尿毒症毒素在体内积聚,引起一系列临床症状及靶器官损害。如 β_2 -MG 不仅引起透析淀粉样沉积,还可导致动脉粥样硬化及心血管疾病,并与某些肿瘤的发生关系密切^[4-5];以 IS 为代表的蛋白结合尿毒症毒素与心脑血管疾病密切相关,显著增加 CKD 患者的病死率^[6];IS 还可诱导肾小管上皮细胞及肾小球系膜细胞自由基产生,激活 NF- κ B,加速 CKD 病情进展^[7-9]。通过某些手段有效清除尿毒症毒素不仅可以减轻尿毒症症状,还有助于延缓肾功能不全病情进展。

2 肠肾轴

肠道具有重要的屏障功能,主要依赖肠内上皮细胞的紧密连接阻挡各种有害物质进入体内,维持机体内环境稳定。CKD 肠道结构、功能及内环境的改变可导致尿毒症毒素在体

内蓄积,可能机制有下述方面:(1)肠道屏障功能受损:研究发现非感染尿症患者血浆内毒素水平升高^[10],在尿毒症小鼠肠系膜淋巴结中检测到肠源性细菌^[11],均提示 CKD 肠道屏障功能受损,其发生与 CKD 患者体内尿毒症毒素水平升高有关。Kang^[12]研究发现 BUN 在体内的最终代谢产物氢氧化铵可影响肠道酸碱环境损伤肠道上皮细胞,Vaziri 等^[13-14]亦发现 BUN 及其代谢产物可消耗维持上皮细胞结构的紧密连接蛋白 claudin-1 及 ZO-1,影响肠道屏障功能。(2)肠道菌群紊乱:Hatch 等^[15]研究发现 CKD 可引起肠内上皮细胞尿酸、草酸自分泌增加,以及含钾绿叶蔬菜和水果摄入被限制、磷结合剂与抗生素的使用等因素引起肠道菌群紊乱。肠道菌群紊乱不仅影响正常菌群的营养支持及免疫修复,还可产生某些尿毒症毒素及其前体,IS 即由肠道细菌对色氨酸代谢并经肝脏转化而形成^[16-18]。(3)其他:如容量负荷引起肠黏膜水肿、利尿剂应用致肠黏膜缺血、肠运动与肠内代谢减慢等。

早在 1870 年,研究者便意识到由肠道代谢吸收的吲哚类物质是主要的尿毒症毒素,近几年的研究已经证实 IS 由吲哚在肝脏代谢而来,而吲哚则由肠道细菌对色氨酸的代谢产生,故被称为肠源性尿毒症毒素。近年来,上述理论得到许多研究证实,如健康人群循环中 IS 水平接近为零,而尿毒症患者的 IS 浓度在 40~494 $\mu\text{mol/L}$ ^[19],IS 及硫酸对甲酚(percesyl sulphate, PCS)在无结肠的透析患者血清中的含量极低^[20],更为重要的是 IS 水平在 CKD 2~3 期开始出现升高^[21]。

因此,Meijers 等^[22]提出了肾脏与肠道相互影响的肠肾轴概念,即在人体内,肠内代谢产物的摄取、体内代谢及肾脏排泄三者的相互作用共同构成了一个整体,CKD 患者因为肾小球滤过率的下降所产生的尿毒症毒素通过一系列机制导致肠道结构与功能损伤,从而进一步加重尿毒症毒素的蓄积,反过来,蓄积的尿毒症毒素可加重肾脏损害。结合肠肾轴概念可以看出,通过医学方法影响改变尿毒症患者的肠道代谢状况,可能是一种降低蛋白结合毒素水平的潜在方法^[23]。然而,过度严格地限制蛋白摄入可能会增加发生营养不良的风险,更可行的方法则是合理应用益生菌^[24],以及肠道吸附剂克里美净(AST-120, Kreme-zin)等^[25],而国内学者则提出中医药通过结肠途径治疗的新思路^[26]。

3 通腑泄浊法治疗 CKD 的临床应用

CKD 属中医中“肾风、关格、肾劳”等病证范畴,其基本

病机为脾肾气虚,湿热瘀阻,病至后期,气机升降失司,湿浊瘀毒壅阻,终成“溺毒”。而针对“溺毒”的治疗以排为主,然 CKD 后期,脏腑功能衰败,湿浊之毒不得从小便排出,所以泄浊的另一途径通腑导泻以求替代,即“去菑陈莖”之法,使毒邪湿浊从大便排泄而出。故对慢性肾衰溺毒内停、弥漫三焦、蕴结胃肠致腑气不通者,常以通腑泄浊法,开启脾胃,促使溺毒排出体外,祛邪以安正。《素问·五藏别论》谓大、小肠为“此受五脏浊气,名曰传化之府,此不能久留,输泻者也”,又如《儒门事亲》所云:“寒湿固冷,热客下焦,在下之病,可泄而出之”,由此可见,通腑泄浊法的主要作用部位在于肠道。

临床上通腑泄浊法多用于 CKD 后期,主要应用大黄等泻下药口服或保留灌肠以荡涤肠腑积滞,使湿浊水毒之邪从大便而出,同时还可使药物直接通过肠道黏膜吸收。大黄附子汤为通腑泄浊经方,出自《金匱要略》,由大黄、附子、细辛组成,方中大黄泻下通便,荡涤积滞,佐以附子、细辛相制为用,制约大黄苦寒之性。李燕敏等^[27]临床观察了不同剂量大黄附子汤治疗 CKD 的有效性 & 安全性,结果表明大黄附子汤能够改善中医证候积分、改善肾功能、提高患者生存质量。涂玥等^[28]实验研究也证实大黄附子汤能减少腺嘌呤诱导肾损伤大鼠蛋白尿,降低 BUN、Scr 及血尿酸水平,其机制是通过调节肾组织 JNK/Bcl-2 信号通路,减少肾组织 TGF- β 1 表达和肾小管上皮细胞凋亡,减轻肾间质纤维化。

20 世纪 60 年代开始我国开始尝试直接结肠给药,经过近半个世纪的应用,大量临床研究提示以大黄为主的中药灌肠疗法可以改善尿毒症中毒症状,同时降低 CKD 患者血中 BUN、Scr 及其他毒素水平,其临床疗效被越来越多的研究证实^[29-30]。灌肠疗法临床多采用通腑导泻、软坚散结、清热解毒之品,如大黄、牡蛎、六月雪、蒲公英、槐花等,也有配合健脾利湿、活血化痰等方法,也有在辨证基础上加用通腑泄浊药。大黄味苦性寒,有泻热通便,凉血解毒,逐瘀活血之功效。现代药理研究表明大黄能通过泻下作用促进 BUN 排泄,减轻氮质血症,并能抑制残余肾单位代偿性肥大,降低肾小管高代谢状态,纠正血脂代谢紊乱等。邹川等^[31-32]观察了中药灌肠(生大黄 30 g,蒲公英 30 g,牡蛎 30 g 等)对尿毒症毒素的清除作用,共 84 例患者,分为灌肠治疗组(44 例)和空白对照组(40 例),结果治疗组可显著改善 CKD 患者浊毒内蕴证候,治疗 2 周后血浆 Scr、BUN、IS 浓度较治疗前明显降低,大肠杆菌菌落计数亦明显减少,双歧杆菌、乳杆菌菌落计数明显增加,与对照组比较差异有统计学意义($P < 0.01$),治疗过程中无严重不良事件发生,推测中药灌肠清除尿毒症毒素机制可能与促进胃肠动力、改善肠黏膜通透性、保护肠黏膜屏障、调节肠道菌群有关。

4 基于肠肾轴概念应用通腑泄浊法治疗 CKD 的思考

从中医角度认识,通腑泄浊法是通过加强肠腑传化功能祛除体内浊毒之邪,以调整脏腑气机升降、平衡阴阳的方法,借以清除尿毒症毒素、减轻尿毒症症状,属祛邪之法,临床应用尚需结合辨证,虚体患者当配合扶正。而从肠肾轴的概念来认识通腑泄浊法,其作用就不仅限于对尿毒症毒素的清除,

由于尿毒症毒素在 CKD 早期即开始升高,如果能够在疾病早期即适时地使肠内所产生的尿毒症毒素得到清除,保护肠黏膜屏障功能,而不是在体内尿毒症毒素已达到高水平,出现明显尿毒症症状,对机体各系统造成不可逆损害时才应用该疗法,将有助于延缓 CKD 病情进展,减少并发症发生。在具体应用时,笔者认为需要考虑下述方面的问题:一是重视辨证,CKD 基本病机环节是正虚、湿热、血瘀、浊毒,主病脏腑在脾肾,涉及于肝,临证宜在辨清上述病变脏腑气血阴阳的虚损及所兼挟病理产物的基础上应用通腑泄浊之法;二是配合扶正,CKD 为本虚标实证,法当扶正祛邪,忌祛邪过度损伤正气,因此宜分别配合益肾健脾、益肾平肝、益气养阴、平补阴阳等法,并根据患者体质增减大黄用量,药后排便次数不宜过多,不可泻下过度;三是从保护肠黏膜屏障、调节肠内菌群角度采用健脾助运、清肠化湿之品,如应用黄芪、人参、白术等具有调节肠道菌群、修复肠黏膜的中药^[33-35]。另一方面,通腑泄浊法能否长期应用值得探讨,大黄含有蒽醌等成分,长期应用可导致肠道黑变病等不良反应,也应引起重视。

5 小结

通腑泄浊法是中医治疗 CKD 尿毒症阶段的重要方法,与肠肾轴理论不谋而合,在长期的临床实践中取得一定疗效,其作用不仅限于清除尿毒症毒素,尚能够保护肠黏膜屏障、调节肠内菌群等,早期及长疗程间歇应用可能有助于延缓 CKD 病情进展,临证需重视辨证,配合扶助正气,但需注意避免治疗有可能带来的不良反应,同时有必要开展相关的基础研究及前瞻性随机对照试验研究,探索 CKD 药物治疗的新途径。

参考文献

- [1] Schepers E, Glorieux G, Vanholder R. The gut: the forgotten organ in uremia? [J]. *Blood Purif*, 2010, 29(2): 130-136.
- [2] Vanholder R, De Smet R. Pathophysiologic effects of uremic retention solutes [J]. *J Am Soc Nephrol*, 1999, 10(8): 1815-1823.
- [3] Neiryneck N, Vanholder R, Schepers E, et al. An update on uremic toxins [J]. *Int Urol Nephrol*, 2013, 45(1): 139-150.
- [4] Zumrutdal A. Role of β 2-microglobulin in uremic patients may be greater than originally suspected [J]. *World J Nephrol*, 2015, 4(1): 98-104.
- [5] Coppolino G, Bolignano D, Rivoli L, et al. Tumour markers and kidney function: a systematic review [J]. *Biomed Res Int*, 2014, 2014: 647541.
- [6] Ito S, Yoshida M. Protein-bound uremic toxins: new culprits of cardiovascular events in chronic kidney disease patients [J]. *Toxins (Basel)*, 2014, 6(2): 665-678.
- [7] Niwa T, Ise M. Indoxyl sulfate, a circulating uremic toxin, stimulates the progression of glomerular sclerosis [J]. *J Lab Clin Med*, 1994, 124(1): 96-104.
- [8] Niwa T. Indoxyl sulfate is a nephro-vascular toxin [J]. *J Ren Nutr*, 2010, 20(5 Suppl): S2-S6.
- [9] Shimizu H, Bolati D, Adijiang A, et al. NF- κ B plays an important role in indoxyl sulfate-induced cellular senescence, fibrotic gene expres-

- sion, and inhibition of proliferation in proximal tubular cells [J]. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2011, 301(5): C1201 - C1212.
- [10] Gonçalves S, Pecoits-Filho R, Perreto S, et al. Associations between renal function, volume status and endotoxaemia in chronic kidney disease patients [J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2006, 21(10): 2788 - 2794.
- [11] de Almeida Duarte JB, de Aguiar-Nascimento JE, Nascimento M, et al. Bacterial translocation in experimental uremia [J]. *Urol Res*, 2004, 32(4): 266 - 270.
- [12] Kang JY. The gastrointestinal tract in uremia [J]. *Dig Dis Sci*, 1993, 38(2): 257 - 268.
- [13] Vaziri ND, Yuan J, Norris K. Role of urea in intestinal barrier dysfunction and disruption of epithelial tight junction in chronic kidney disease [J]. *Am J Nephrol*, 2013, 37(1): 1 - 6.
- [14] Vaziri ND, Goshtasbi N, Yuan J, et al. Uremic plasma impairs barrier function and depletes the tight junction protein constituents of intestinal epithelium [J]. *Am J Nephrol*, 2012, 36(5): 438 - 443.
- [15] Hatch M, Vaziri ND. Enhanced enteric excretion of urate in rats with chronic renal failure [J]. *Clin Sci (Lond)*, 1994, 86(5): 511 - 516.
- [16] Hooper LV, Gordon JL. Commensal host-bacterial relationships in the gut [J]. *Science*, 2001, 292(5519): 1115 - 1118.
- [17] Cerf-Bensussan N, Eberl G. The dialog between microbiota and the immune system: shaping the partners through development and evolution [J]. *Semin Immunol*, 2012, 24(1): 1 - 2.
- [18] Niwa T, Takeda N, Tatematsu A, et al. Accumulation of indoxyl sulfate, an inhibitor of drug-binding, in uremic serumas demonstrated by internal-surface reversed-phase liquid chromatography [J]. *Clin Chem*, 1988, 34(11): 2264 - 2267.
- [19] Niwa T, Ise M. Indoxyl sulfate, a circulating uremic toxin, stimulates the progression of glomerular sclerosis [J]. *J Lab Clin Med*, 1994, 124(1): 96 - 104.
- [20] Aronov PA, Luo FJ, Plummer NS, et al. Colonic contribution to uremic solutes [J]. *J Am Soc Nephrol*, 2011, 22(9): 1769 - 1776.
- [21] Atoh K, Itoh H, Haneda M. Serum indoxyl sulfate levels in patients with diabetic nephropathy: relation to renal function [J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2009, 83(2): 220 - 226.
- [22] Meijers BK, Evenepoel P. The gut-kidney axis: indoxyl sulfate, p-cresyl sulfate and CKD progression [J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2011, 26(3): 759 - 761.
- [23] Poesen R, Meijers B, Evenepoel P. The colon: an overlooked site for therapeutics in dialysis patients [J]. *Semin Dial*, 2013, 26(3): 323 - 332.
- [24] Rossi M, Klein K, Johnson DW, et al. Pre-, pro-, and synbiotics: do they have a role in reducing uremic toxins? A systematic review and meta-analysis [J]. *Int J Nephrol*, 2012, 2012: 673631.
- [25] Ito S, Higuchi Y, Yagi Y, et al. Reduction of indoxyl sulfate by AST-120 attenuates monocyte inflammation related to chronic kidney disease [J]. *J Leukoc Biol*, 2013, 93(6): 837 - 845.
- [26] 邹川, 吴禹池, 杨丽虹, 等. 结合肠肾轴理论探讨中医药从结肠治疗慢性肾脏病的研究思路 [J]. *世界科学技术 - 中医药现代化*, 2013, 15(5): 947 - 951.
- [27] 李燕敏, 占永立, 连凤梅, 等. 不同剂量大黄附子细辛汤治疗慢性肾功能衰竭疗效对比观察 [J]. *中医杂志*, 2011, 52(24): 2106 - 2108, 2118.
- [28] 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 - 1353.
- [29] 郑海生, 贺敏, 蒋健. 中药复方为主的灌肠法治疗慢性肾功能衰竭的 meta 分析 [J]. *辽宁中医杂志*, 2008, 35(11): 1650 - 1651.
- [30] 王林群, 巴元明. 中药保留灌肠治疗慢性肾功能衰竭的 Meta 分析 [J]. *辽宁中医杂志*, 2014, 41(3): 403 - 407.
- [31] 邹川, 吴禹池, 林启展, 等. 中药结肠洗液联合基础疗法对慢性肾功能衰竭患者 BUN、Scr、UA 及 IS 的影响 [J]. *中国中西医结合杂志*, 2012, 32(9): 1192 - 1195.
- [32] 邹川, 吴禹池, 罗丽, 等. 中药大黄复方灌肠对慢性肾脏病 5 期 (非透析) 肠道菌群和肠道屏障功能影响的临床研究 [J]. *辽宁中医杂志*, 2012, 39(7): 1309 - 1311.
- [33] 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.
- [34] 杨敏, 林焕冰, 张金桃, 等. 黄芪多糖对炎症性肠病模型大鼠 NFATC4 表达的影响 [J]. *中国循证儿科杂志*, 2012, 7(5): 389 - 392.
- [35] 刘艳艳, 张凯, 关家伟, 等. 人参皂苷对 BALB/c 小鼠肠道菌群的影响 [J]. *现代生物医学进展*, 2015, 15(6): 1041 - 1045.

收稿日期: 2015 - 11 - 03 编辑: 王娜娜