

● 文献综述 ●

引用:陈云杰,雷蕾,熊维建. 基于肠-肾轴理论慢性肾脏病 3~5 期的中西医研究进展[J]. 湖南中医杂志,2023,39(6): 210-214.

基于肠-肾轴理论 慢性肾脏病 3~5 期的中西医研究进展

陈云杰^{1,2},雷蕾²,熊维建²

(1. 成都中医药大学,四川 成都,610075;

2. 重庆市中医院,重庆,400021)

[关键词] 慢性肾脏病;3~5 期;肠-肾轴;中西医治疗;研究进展;综述;学术性

[中图分类号] R256.5 [文献标识码] A DOI:10.16808/j.cnki.issn1003-7705.2023.06.041

近年来,慢性肾脏病(chronic kidney diseases, CKD)的发病率及病死率逐年升高,该病已成为全球性的公共健康问题,但目前仍缺乏有效阻止 CKD 进展的手段,使多数患者最终走上了终末期肾脏替代治疗的道路。2011 年,有学者提出了“肠肾综合征”的概念,即肠道微生物的变化与 CKD 防治之间的关系,为 CKD 的治疗提供了新的方向^[1]。根据肠-肾轴理论,CKD 的发生发展与肠道变化密切相关^[2]。肠道中的细菌可通过损害肠道屏障、影响毒素代谢、加重微炎症状态等多方面的机制加重肾脏损害。当前,改善肠道菌群的药物多为益生菌、碳质吸附剂等,但其不良反应较多,且其有效性尚缺乏有力的临床数据支撑^[3]。

中医学认为,肠道菌群紊乱多因脾胃功能失调、中焦斡旋无力所致。因此,调节肠道菌群可从脾论治。CKD 的患者肠道内多蕴含大量有害菌及毒性物质,属于中医学中的“浊毒”范畴,通过通腑泄浊之法,可将毒性物质排出体外。故中医学治疗肠道菌群失调具有独特的理论优势。

1 现代医学对于 CKD 3~5 期患者肠道菌群变化的研究进展

1.1 现代医学基于肠-肾轴治疗 CKD 3~5 期患者的病理机制 “肠-肾轴”理论来源于 2011 年 Ritz

在国际透析大会上提出的“肠肾综合征”概念,其核心观点在于胃肠道和肾脏两者任一发生变化时均会对彼此产生影响,且两者互为因果,其病理机制目前多考虑为损害肠道屏障、影响毒素代谢、加重微炎症状态等。1) CKD 患者肠道屏障功能受损。肠黏膜上皮屏障又称机械屏障,由肠黏膜上皮细胞、细胞间的紧密连接和菌膜构成^[4]。肠道黏膜是人体肠道微生物群最活跃的储库,它不断受到饮食、毒素、病原体和药物等因素的影响^[5]。CKD 3~5 期患者的肠道屏障功能障碍有多种原因,包括肠道内微生物失调、肠道转运时间减慢、膳食纤维摄入量低、代谢性酸中毒、肠道缺血和水肿等。肠杆菌科等微生物家族产生的尿素酶会在肠道中水解尿素,导致氢氧化铵的形成。随后,大量的氢氧化铵可以诱导肠上皮紧密连接的破坏,其特征是闭锁蛋白、Claudin-1 和闭锁带蛋白的耗尽,由此导致肠道通透性增加,进而使得肠源性毒素、细菌片段和完整细菌通过肠壁转移到体循环,引起全身各器官的微炎症状态,加重肾脏损害,从而使毒素积累愈演愈烈,至此两者互为因果,形成恶性循环^[6]。2) CKD 患者肠源性尿毒素蓄积。肠道生态系统紊乱使得蛋白质发酵增加,导致潜在有毒代谢物如氨、胺、酚和硫化物的产生。这些代谢物的重要代

基金项目:重庆市科卫联合中医药技术创新与应用发展项目(2021ZY023720)

第一作者:陈云杰,女,2020 级硕士研究生,研究方向:中医肾病学

通信作者:雷蕾,女,主治医师,研究方向:中医肾病学,E-mail:cqleilei2011@126.com

表是对甲酚和吡啶,而肠源性尿毒素对甲酚硫酸盐(PCS)和吡啶硫酸盐(INDS)是对甲酚和吡啶在肠道中进一步代谢和结合形成的^[7]。当肠道菌群失衡时,具有尿素酶、尿酸酶、吡啶和对甲酚形成酶的细菌家族显著扩大,而拥有丁酸形成酶的细菌家族(例如罗斯伯里亚科、普鲁斯尼茨杆菌等)明显减少^[8]。王尊松等^[9]观察了120例慢性肾衰竭患者的大便,发现与正常人相比,慢性肾衰竭患者粪便中有益菌双歧杆菌和嗜酸乳杆菌的浓度均明显降低,而有害菌的浓度则明显升高。有研究证实,PCS和INDS在肠道中的浓度随着CKD的进展而增加,终末期肾脏病(ESRD)患者肠道中PCS和INDS的浓度是健康对照组的10~50倍^[10]。1项对CKD患者的动物和小规模人体研究表明,大肠中吸附吡啶可延缓CKD的进展^[11]。生理情况下,肠源性尿毒素与血液中的白蛋白结合,再循环至肾,经肾脏排出体外。CKD 3~5期的患者,其肾脏功能受损,肠源性尿毒素蓄积体内难以排出,通过诱导氧化应激反应等机制加速肾脏的纤维化^[12]。

1.2 肠道菌群变化的诊断依据 16S rRNA 基因分析技术具有高灵敏度和特异性,所以检测能力强、检测时间短,是一种非培养的分析技术^[13]。其检测方法如下:首先从粪便标本中提取肠道细菌DNA,提取总DNA后,对16S rRNA基因进行扩增和测序,检测群落组成。高度相似的序列被分组到OTU中,通过与数据库进行比较来标记这些OTU,OTUS提供了存在/不存在、丰度或系统发育多样性,然后对总的元基因组DNA进行测序,并与面向功能的数据库进行比较,以分析群落中存在的生物分子和代谢功能。虽然利用16S rRNA测序分析可以方便地研究肠道微生物组的组成和结构,但由于目前对细菌基因组数据库的不完全认识,有关其代谢物作用的了解仍受限。元基因组测序挖掘了现有基因的更多知识,但这些基因中的大多数功能仍然未知。为了更有效地结合微生物组和代谢组以了解肾脏疾病背景下的肠道微生物代谢,还需要开发先进的多组集成方法^[14]。

1.3 基于肠道菌群的CKD患者的西医治疗

1.3.1 高纤维饮食 高纤维食物如绿色蔬菜及水果的摄入可以促进胃肠道蠕动,增强患者排便次数,使毒素物质更多地从肠道排出,从而减少毒素

蓄积对肠道黏膜的损伤。然而,CKD的患者多伴有水、电解质失衡,高钾血症,因此饮食上多提倡低纤维饮食,但由于膳食纤维的摄入非常受限,故该饮食模式有很大的局限性。

1.3.2 益生菌 益生菌指长期寄居在宿主体内,对于宿主体内肠道微生物的调节、营养物质的吸收、免疫系统的调节均有有益作用的一类微生物。益生菌的第一个作用是增强肠道上皮细胞的完整性。某些菌株通过定殖性抵抗和对有限生态位的竞争,例如瑞士乳杆菌具有疏水性的细胞表面特性,因此能够非特异性地结合到肠道细胞上,从而排除了病原体复制的位置^[15]。有些益生菌通过增加肠上皮细胞内紧密连接的形成,例如调节闭锁小带蛋白-1的表达或防止上皮细胞紧密连接蛋白的重新分配,来维持肠道的完整性^[16]。益生菌还可以通过调节促炎核因子- κ B的激活,以减少有害的内毒素流动和白细胞介素-8(IL-8)的分泌^[17]。一项研究使用5/6肾切除的Sprague Dawley大鼠作为慢性肾衰竭模型,证实在用混合益生菌方案治疗16周后,尿毒症大鼠的寿命延长,此外该研究还记录了血尿素氮(BUN)水平的降低^[18]。邦娟等^[19]经过随机临床研究证实了口服益生菌可减轻CKD患者的全身炎症反应及血清C反应蛋白水平。但到目前为止,对于益生菌的不良反应及其长期效应的研究仍过少,尚需大量临床试验数据以支撑。

1.3.3 益生元 益生元被认为是益生菌的替代品或补充物,它可以刺激胃肠道中有益菌的生长和活性。益生元的作用机制复杂,目前主要有以下几种假说:可溶性纤维通过延缓胃排空和肠道转运时间来减少营养素的消化;增加胰高血糖素样肽-1(GLP-1)的分泌;增加饱和脂肪酸(SFA)的产生;调节结肠微生物区系的组成,减少内毒素和增加肠道双歧杆菌的含量^[20]。一般而言,菊粉和乳果糖等天然产品是益生元的重要来源,可添加到食物中以增加营养和提高健康价值^[21]。此外,口服益生元可增加肠道中有益菌群的数量,以防止免疫介导的破坏。益生元还可以刺激益生菌的活性、增强益生菌在肠道内的增殖能力,增加肠道内双歧杆菌的含量,减少肠源性尿毒素的分泌,减轻其对肠道屏障的损害,从而减轻CKD患者的微炎症状态。Meijers BK等^[22]以菊粉治疗慢性肾衰竭患者,结果显示治

疗后患者血液中的 PCS 含量明显下降。然而部分实验却得到不同的结果,故其临床有效性仍有待商榷。

1.3.4 碳质吸附剂 AST-120 AST-120 是一种口服吸附剂,它由化学改性木炭球组成,直径约 0.2~0.4 mm,有许多孔隙,可以均匀地吸附物质表面^[23]。在动物试验中,碳质吸附剂 AST-120 可以吸收吡啶、对甲酚等,从而使肠源性尿毒素的生成减少,以减轻 CKD 的进展^[24]。Maeda K 等^[25]报道,从 CKD 早期开始用 AST-120 长期治疗慢性肾衰竭有可能减缓肾衰竭的进展和推迟透析的开始。一项大鼠肾脏疾病模型的对照研究表明,AST-120 能够减缓肾小球硬化的进展,并显著降低血清肌酐(Scr)和 BUN 水平^[26]。亦有研究称,碳质吸附剂 AST-120 可以减轻 CKD 动物模型的氧化应激反应和微炎症状态。动物试验证实其为可行,但亦有临床观察研究报告显示,AST-120 并不能延缓轻中度肾损害患者向 ESRD 的发展。

2 中医学对于 CKD 3~5 期患者肠道菌群失调的研究进展

2.1 中医学对于 CKD 的认识 中医学理论中,CKD 因其病因、病位、病性、症状的特殊性多归属“虚劳”“关格”“水肿”“溺毒”“癃闭”等范畴,近年来随着中医学现代化的发展,出现“慢性肾衰”等新的病名。中医学理论认为,CKD 的病理机制多为脾肾亏虚,湿、浊、瘀、毒内蕴,其以脾肾亏虚为本,湿、浊、瘀、毒为标。CKD 的患者,多病程日久、年老体虚,后天脾胃之气不足,以致先天失于濡养。脾肾亏虚,则水液运化失常,水液停聚,化生湿浊。湿浊停聚于上焦,故喘累;湿浊停聚于中焦,故恶心呕吐;湿浊停聚于下焦,故水肿;湿浊外泄,故出现泡沫尿;湿浊内停日久,血液运行受阻,日久血滞成瘀。

2.2 中医学对肠道菌群的认识

2.2.1 “肾病三因论”学说 国医大师郑新提出“肾病三因论”,因肾、因肺、因脾,解释了肾病发生发展的病因病理。肺与大肠相表里,肺为华盖,主通调水道,大肠主津,二者在津液代谢方面相辅相成^[27]。如《素灵微蕴》曰:“肺与大肠表里同气,肺气化津,滋灌大肠,则肠滑而易。”肺气化津以滋润大肠,大肠得润,故可传导糟粕,则湿、浊、瘀、毒

等肠道中的毒性物质得以排出体外。而脾主运化,肠道菌群具有促进肠道蠕动、促进食物残渣的消化吸收作用,两者密切相关。

2.2.2 伏邪学说 伏邪指的是外感邪毒入侵体内,或内生邪毒积蓄于脏腑经络机体中,日久损伤脏腑功能而发病^[28]。湿、浊、瘀、毒等肠道毒性物质亦属于伏邪的范畴。肠源性尿毒素自产生后蓄积于肠道内,损伤肠黏膜屏障,加重机体炎症状态,进一步损伤肾脏。伏邪由正虚产生,即肠源性尿毒素的产生与机体脾肾亏虚相关,而日久伏邪亦可导致正虚,肠源性尿毒素的蓄积导致全身炎症状态的加重,更甚者可以出现多器官功能障碍综合征。在 CKD 的 3~5 期,随着脾气的进一步衰退,湿浊瘀毒内阻,郁而化热,湿热互结,阻滞三焦,三焦受阻,气机不畅。因此,在这种情况下必须清理三焦,如上焦补气,中焦调和脾胃,下焦祛除湿浊瘀毒^[29]。

2.3 中医学对 CKD 患者肠道菌群失调的治疗

CKD 3~5 期患者肠道菌群失调的病理机制是多方面的,其治法亦是多种多样的。内治法主要为口服中药汤剂,治疗大法为益气健脾、通腑泄浊;外治法多选择中药灌肠法。中医治疗应注意三个要点。第一,通过增强脾胃和调节饮食来消除肠源性毒素的来源,香砂六君子汤是补气健脾的代表性方剂;第二,应着重调整气机运动,祛除湿浊,以减少肠源性毒素的积聚,其中小柴胡汤、半夏泻心汤、温胆汤在调节气机运动和消除湿浊方面起着主要作用;第三,要通过调节气血、消除血瘀和浊毒,减少肠源性毒素对肾脏和血管的损害^[30]。

2.3.1 益气健脾法 中医学理论中,肠道运化功能属于脾胃功能范畴。故肠道菌群紊乱多由于脾胃功能失调,中焦斡旋无力,因此调节肠道菌群可从脾论治。梁金花等^[31]通过黄芪多糖喂养大鼠 1 周后发现大鼠肠道内的益生菌如双歧杆菌、乳酸杆菌浓度升高,肠球菌、肠杆菌等有害菌浓度下降。研究证明发酵玉屏风多糖在改善肠道菌群方面表现出极大的有益作用,它可以增加菌群多样性和纤维素降解菌的丰度,降低胃肠道中链球菌和肠球菌的丰度,来维持肠屏障的完整性和功能^[32]。一项使用 5-FU 诱导的小鼠作为腹泻疾病模型的研究显示,肾珠胶囊具有抑制某些潜在病原体,如梭状芽胞杆菌、拟杆菌、副杆菌、不动杆菌和假单胞菌等生

长的作用^[33]。

2.3.2 通腑泄浊法 CKD 3~5 期的患者肠道内多蕴含大量有害菌及毒性物质,属于中医学中“浊毒”的范畴,通过通腑泄浊之法可将毒性物质排出体外。王伟熙等^[34]治疗脾肾阳虚型 CKD 3~5 期患者 60 例,对照组予以西医基础治疗,治疗组在此基础上予以益肾泻浊方口服 6 周,发现益肾泻浊方能够减轻肠黏膜屏障损伤,从而延缓 CKD 的进展。据研究,通腑泻浊颗粒可清理尿毒症毒素,降低细胞因子白细胞介素-6(IL-6)、转化生长因子- β (TGF- β)的浓度^[35]。研究表明,姜黄素通过调节肠道菌群结构和改善肠道通透性,可降低尿毒症毒素水平,改善肾脏炎症和纤维化^[36]。姜黄素还被证明在多种疾病中具有调节肠道菌群和改善肠道屏障功能的作用^[37]。

2.3.3 外治灌肠法 CKD 的患者或具有恶心、呕吐等不适,口服中药汤剂较困难;或水肿较重的患者,需进行严格容量管控,不适于长期口服中药汤剂。因此可选择外治法,即中药灌肠治疗。中药灌肠法多具有操作简单、易于携带、治疗费用较低等特点,为 CKD 患者极大地减轻了心理负担和经济负担。现代药理研究中,中药保留灌肠可以使药物直接进入血液循环,减少肝脏的毒副作用,且能够促进肠道蠕动和排泄。其与传统中药汤剂相比,具有起效快、毒副作用小等优点。中药灌肠法通过直肠给药的途径,来达到保护肠黏膜上皮屏障,稀释肠道内毒性物质、促进肠道蠕动及排泄等作用。张亚楠等^[38]予以中药灌肠方灌肠治疗脾肾气虚夹瘀浊型 CKD 3~5 期的患者,发现治疗组血肌酐(Scr)、尿素氮(BUN)、表皮生长因子受体(eGFR)、IL-6 较对照组均有明显改善。在一项小样本非随机对照试验中,一种主要由大黄组成的中药方剂作为灌肠剂,可以在 2 周内增加 CKD 3~5 期患者的排便频率,缓解恶心、呕吐、食欲不振等症状,并降低 BUN 和硫酸吡啶氧基的浓度^[39]。

3 结 语

近年来,随着基因测序技术的大力发展,使研究者们进一步加深了对微生物的认识。肠道中的菌群种类、数量多,影响着全身各组织、各器官,因此肠道菌群成为 CKD 治疗的新靶点。当前的治疗方案多从益生菌、益生元、碳质吸附剂入手,尚缺乏

对其不良反应的研究,有待今后进一步的深入和探索。近年来,中医学者通过对肠-肾轴理论的研究为 CKD 的治疗开拓了新思路,但在临床实践中仍存在着诸多不足,如目前临床研究以脾肾两虚证型较多,其他类型相对较少,今后可结合益气健脾法、通腑泄浊法等理论,以肠道微生物群作为靶点,积极开展防治不同证型的 CKD 临床研究,为 CKD 的患者提供更加完善的治疗方法。

参考文献

- [1] RITZ E. Intestinal-renal syndrome: Mirage or reality? [J]. Blood Purif, 2011, 31(1-3): 70-76.
- [2] MEIJERS BK, EVENEPOE P. The gut-kidney axis: Indoxyl sulfate, p-cresyl sulfate and CKD progression [J]. Nephrol Dial Transplant, 2011, 26(3): 759-761.
- [3] 陈丽华, 张美玲, 钟鸿斌, 等. 慢性肾脏病与肠道菌群相关性研究进展概述[J]. 临床肾脏病杂志, 2021, 21(1): 74-78.
- [4] 余超. 肠黏膜屏障与慢性肾脏病关系的研究进展[J]. 同济大学学报: 医学版, 2018, 39(6): 124-128.
- [5] YANG T, RICHARDS EM, PEPINE CJ, et al. The gut microbiota and the brain-gut-kidney axis in hypertension and chronic kidney disease[J]. Nat Rev Nephrol, 2018, 14(7): 442-456.
- [6] SUMIDA K, KOVESDY CP. The gut-kidney-heart axis in chronic kidney disease[J]. Physiol Int, 2019, 106(3): 195-206.
- [7] MEIJERS B, JOURET F, EVENEPOEL P. Linking gut microbiota to cardiovascular disease and hypertension: Lessons from chronic kidney disease[J]. Pharmacol Res, 2018, 133: 101-107.
- [8] POESEN R, WINDEY K, NEVEN E, et al. The influence of CKD on colonic microbial metabolism[J]. J Am Soc Nephrol, 2016, 27(5): 1389-1399.
- [9] 王尊松, 崔美玉, 唐利军, 等. 尿毒症患者肠道菌群变化的研究[J]. 中华肾脏病杂志, 2014, 30(3): 172-176.
- [10] MEIJERS BK, DE LOOR H, BAMMENS B, et al. P-Cresyl sulfate and indoxyl sulfate in hemodialysis patients[J]. Clin J Am Soc Nephrol, 2009, 4(12): 1932-1938.
- [11] NIWA T, NOMURA T, SUGIYAMA S, et al. The protein metabolite hypothesis, a model for the progression of renal failure: An oral adsorbent lowers indoxyl sulfate levels in undialyzed uremic patients[J]. Kidney Int Suppl, 1997, 62: S23-S28.
- [12] 王宏, 徐娟, 江茜, 等. 大黄-丹参药对慢性肾衰竭模型大鼠肠源性尿素氮含量和肠道屏障功能的影响[J]. 中国药房, 2021, 32(7): 825-831.
- [13] 徐爱蕾, 黄毅. 16SrRNA 基因序列分析技术在肠道菌群检测中的应用进展[J]. 临床消化病杂志, 2015, 27(3): 186-189.
- [14] CHEN YY, CHEN DQ, CHEN L, et al. Microbiome-metabolome reveals the contribution of gut-kidney axis on kidney disease[J]. J Transl Med, 2019, 17(1): 5.

- [15] JOHNSON-HENRY KC, HAGEN KE, GORDONPOUR M, et al. Surface-layer protein extracts from *Lactobacillus helveticus* inhibit enterohaemorrhagic *Escherichia coli* O157:H7 adhesion to epithelial cells[J]. *Cell Microbiol*, 2007, 9(2): 356-367.
- [16] MENNIGEN R, NOLTE K, RIJCKEN E, et al. Probiotic mixture VSL#3 protects the epithelial barrier by maintaining tight junction protein expression and preventing apoptosis in a murine model of colitis[J]. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2009, 296(5): G1140-G1149.
- [17] ARTIS D. Epithelial-cell recognition of commensal bacteria and maintenance of immune homeostasis in the gut[J]. *Nat Rev Immunol*, 2008, 8(6): 411-420.
- [18] RANGANATHAN N, PATEL B, RANGANATHAN P, et al. Probiotic amelioration of azotemia in 5/6th nephrectomized sprague-dawley rats[J]. *Scientific World Journal*, 2005, 5: 652-660.
- [19] 邦娟, 唐莉. 益生菌对慢性肾衰竭血液透析患者血红蛋白影响的随机临床研究[J]. *中国中西医结合肾病杂志*, 2018, 19(10): 894-896.
- [20] BROEKAERT WF, COURTIN CM, VERBEKE K, et al. Prebiotic and other health-related effects of cereal-derived arabinoxylans, arabinoxylan-oligosaccharides, and xylooligosaccharides[J]. *Crit Rev Food Sci Nutr*, 2011, 51(2): 178-194.
- [21] FUCHS S, SONTAG G, STIDL R, et al. Detoxification of patulin and ochratoxin A, two abundant mycotoxins, by lactic acid bacteria[J]. *Food Chem Toxicol*, 2008, 46(4): 1398-1407.
- [22] MEIJERS BK, DE PRETER V, VERBEKE K, et al. P-Cresyl sulfate serum concentrations in haemodialysis patients are reduced by the prebiotic oligofructose-enriched inulin[J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2010, 25(1): 219-224.
- [23] KANAI F, TAKAHAMA T, YAMAZAKI Z, et al. Effects of oral adsorbent on experimental uremic rats[J]. *Nihon Jinzo Gakkai Shi*, 1986, 28(9): 1249-1259.
- [24] 王子桐, 朱琳, 周萍. 肠道微生态及肠道微生态制剂干预: 慢性肾脏病治疗的新策略[J]. *中国中西医结合肾病杂志*, 2020, 21(12): 1125-1127.
- [25] MAEDA K, HAMADA C, HAYASHI T, et al. Long-term effects of the oral adsorbent, AST-120, in patients with chronic renal failure[J]. *J Int Med Res*, 2009, 37(1): 205-213.
- [26] AOYAMA I, NIWA T. An oral adsorbent ameliorates renal overload of indoxyl sulfate and progression of renal failure in diabetic rats[J]. *Am J Kidney Dis*, 2001, 37(1 Suppl 2): S7-S12.
- [27] 王宪正, 赵霞, 狄留庆, 等. “肺与大肠相表里”的研究进展[J]. *世界科学技术—中医药现代化*, 2020, 22(3): 846-851.
- [28] 张广, 罗富里, 董必成, 等. 中西医对调节肠道菌群与慢性肾脏病相关性研究进展[J]. *亚太传统医药*, 2021, 17(9): 176-179.
- [29] GUO C, LI S, RAO XR. New goals and strategies of chinese medicine in prevention and treatment of chronic kidney disease[J]. *Chin J Integr Med*, 2019, 25(3): 163-167.
- [30] GUO C, RAO XR. Understanding and therapeutic strategies of chinese medicine on gut-derived uremic toxins in chronic kidney disease[J]. *Chin J Integr Med*, 2018, 24(6): 403-405.
- [31] 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.
- [32] SUN H, NI X, SONG X, et al. Fermented Yupingfeng polysaccharides enhance immunity by improving the foregut microflora and intestinal barrier in weaning rex rabbits[J]. *Appl Microbiol Biotechnol*, 2016, 100(18): 8105-8120.
- [33] WANG J, FENG W, ZHANG S, et al. Gut microbial modulation in the treatment of chemotherapy-induced diarrhea with Shen Zhu Capsule[J]. *BMC Complement Altern Med*, 2019, 19(1): 126.
- [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] DAI X, SU S, CAI H, et al. Protective effects of total glycoside from *Rehmannia glutinosa* leaves on diabetic nephropathy rats via regulating the metabolic profiling and modulating the TGF- β 1 and Wnt/ β -Catenin signaling pathway[J]. *Front Pharmacol*, 2018, 9: 1012.
- [36] XU X, WANG H, GUO D, et al. Curcumin modulates gut microbiota and improves renal function in rats with uric acid nephropathy[J]. *Ren Fail*, 2021, 43(1): 1063-1075.
- [37] GHOSH SS, HE H, WANG J, et al. Curcumin-mediated regulation of intestinal barrier function: The mechanism underlying its beneficial effects[J]. *Tissue Barriers*, 2018, 6(1): e1425085.
- [38] 张亚楠, 饶克瑯, 皮鹰, 等. 中药灌肠方对慢性肾脏病3~5期患者微炎症状态的影响研究[J]. *广州中医药大学学报*, 2020, 37(9): 1645-1650.
- [39] ZOU C, WU YC, LIN QZ. Effects of Chinese herbal enema therapy combined basic treatment on BUN, SCr, UA, and IS in chronic renal failure patients[J]. *Zhongguo Zhong Xi Yi Jie He Za Zhi*, 2012, 32(9): 1192-1195.

(收稿日期: 2023-01-08)

[编辑: 韩吟]