

· 专题笔谈 ·

从中西医结合的角度探讨结肠透析治疗慢性肾脏病

方敬爱



方敬爱教授

慢性肾脏病 (chronic kidney disease, CKD) 已经成为全球性公共健康问题,对患者的致残率及死亡率具有重要影响。研究显示,中国大陆成年人 CKD 的患病率为 10.8%,且死亡率逐年增加^[1,2],积极防治 CKD 已成为目前肾脏病的研究热点。

在我国,中西医结合治疗 CKD 具有悠久的历史。经过长期的积淀与淬炼,形成了独具特色的中西医结合治疗模式,而结肠透析正是其中最具潜力的治疗方法。该方法通过调节 CKD 非透析患者胃肠道功能,增加尿毒症毒素排出,对于延缓疾病进展可以起到积极的治疗作用。本文拟从中西医结合的角度探讨结肠透析治疗 CKD 的理论基础和发展趋势。

1 CKD 与尿毒症毒素

伴随 CKD 病情不断恶化,大量尿毒症毒素在体内蓄积,逐渐产生一系列相应的临床症状,并对靶器官造成不同程度的损伤。研究表明,结肠是产生尿毒症毒素的重要器官,如硫酸吡啶酚、硫酸对甲酚等可损伤 CKD 患者肠黏膜屏障,导致全身微炎症状态,加剧 CKD 进展,并使心血管事件发生率明显增高,成为患者死亡的重要病因^[3]。其主要病理改变——肠黏膜屏障损伤,已成为 CKD 治疗的关键靶点。通过中西医结合治疗方法,有效清除尿毒症毒素,改善尿毒症症状及并发症,进而延缓 CKD 进展,已成为该领域的研究热点。

2 基于“肠-肾轴”的认识

胃肠道是人体中最大、最复杂的微生物储存库,其中栖息着的细菌数高达 10^{14} 个,是人体正常细胞数的 10 倍,人体基因数的 100 倍,参与机体多种复杂病理生理功能。

尿毒症毒素造成肠道微生态发生紊乱及肠黏膜屏障损伤的同时,会加剧 CKD 的进展。随着研究的不断深入,国外学者于 2002 年提出了“肠-肾轴”的概念^[4],研究结果显示,“肠-肾轴”概念主要涉及三个方面:(1)CKD 患者常出现胃肠功能和肠道微生态的紊乱,所产生的多种毒素可导致肾脏损伤,从而影响患者预后^[5];(2)CKD 患者尿毒症毒素的蓄积造成肠道病变,表现为肠道菌群紊乱和细菌移位等^[6],从而引起肠道炎症,进一步加重肠黏膜屏障损伤;(3)CKD 引起的肠黏膜屏障损伤,不仅加剧 CKD 进展,还可导致全身各系统并发症的出现。

中医学认为 CKD 属“肾风、关格、虚劳”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”。在 CKD 后期,脏腑功能衰败,湿浊之毒不得从小便排出,采用“去菀陈莖”之法,使毒邪湿浊从大便排泄是重要的治疗手段。从中医学理论角度出发,丰富“肠-肾轴”理论,通过“肠道”靶点,采用“通腑泄浊法”减少肠源性尿毒症毒素的生成,对于延缓 CKD 进展是一种新的思路。

目前基于“肠-肾轴”的研究主要集中在 CKD 的肠道微生态与肠黏膜屏障损伤的功能、机制及干预策略等方面。采用宏基因组学、代谢组学、转录组学及蛋白质组学等方法,结合中医学理论,进行“肠-肾轴”的研究,对于探索 CKD 发病机制及疾病新的治疗模式,丰富相关中医学理论等方面具有巨大的研究价值和科学意义。

3 结肠透析的历史沿革

结肠透析是一种利用肠黏膜的生物半透膜特性,通过弥散和渗透原理,进而清除机体代谢废物和多余水分的治疗方法,特别适用于 CKD 非透析患者及透析条件相对不足的基层医疗单位。

结肠透析的历史可以追溯到公元前 1 500 年的“大肠水疗”。大约在公元 4~5 世纪,古希腊医师希波克拉底记录了灌肠治疗发热。我国东汉时期的《伤寒杂病论》记载“大猪胆汁一枚……恶物,甚效”;而东晋的葛洪也在《肘后备急方》中说“治太便秘……取通”。后世医家孙思邈、危亦林等在《备急千金要方》、《世医得效方》等著作中也有类似记载。1930

年以后随着机械设备的广泛应用,结肠透析得以广泛开展。20 世纪 60 年代开始,我国把结肠透析作为中医药治疗 CKD 的重要手段。之后的研究证实,肠黏膜可清除尿素、肌酐及含氮代谢产物,在尿毒症状态下,通过结肠透析可使肠道清除毒素的能力明显提高,并产生类似血液滤过清除中分子毒素的效果。结肠透析治疗的理论基础逐步夯实,使其成为治疗 CKD 不可或缺的中医特色疗法^[7,8]。

针对 CKD 非透析患者,目前现代医学尚无有效的治疗方法,而中药经结肠透析靶向治疗 CKD 的理论基础来源于中医学经典理论,并与国际防治 CKD 的“肠-肾轴”理论不谋而合,在临床实践中显示出一定疗效^[9,10]。

4 中西医结合治疗是目前 CKD 治疗的主要方法

目前,有关“中西医结合是治疗 CKD 的主要方法”的观点,已形成广泛共识。近年来,随着对 CKD “肠-肾轴”理论的认识以及对肠黏膜屏障损伤研究的深入,发现肠道微生态紊乱参与多种疾病的发病机制,提供了新的治疗思路。

研究发现,CKD 晚期患者出现胃肠功能和肠道微生态的紊乱,表现为益生菌和致病菌构成失调,如乳酸杆菌、双歧杆菌明显减少,大肠杆菌、肠球菌等大量繁殖,从而导致硫酸吲哚酚、硫酸对甲酚等尿毒症毒素增加,进而导致全身器官及组织病变加重^[11]。

目前已经明确,肠黏膜屏障损伤及肠道微生态紊乱是 CKD 治疗的关键靶点,基于 CKD “肠-肾轴”理论,针对硫酸吲哚酚、硫酸对甲酚等尿毒症毒素的治疗方法主要包括:(1)结肠透析治疗:研究发现,炎症可能参与 CKD 肠黏膜屏障损伤的发病机制,中药经结肠透析直接作用于肠道,可改善患者尿毒症毒素诱导的肠黏膜屏障损伤及氧化应激炎症反应,从而对 CKD 肠源性炎症具有改善作用^[12]。(2)口服益生菌治疗:口服益生菌可以调节 CKD 患者的肠道菌群,降低肠源性毒素水平,改善 CKD 患者肠道黏膜屏障功能及微炎症状态,延缓 CKD 进展^[11,13]。(3)补充膳食纤维:膳食纤维摄入减少是导致肠道菌群失调的主要因素之一,适当增加纤维素摄入量,维持肠道菌群稳态,能够减轻肠道黏膜损伤,保护肾功能^[14]。(4)活性炭吸附:研究发现,尿毒症毒素损害肠黏膜屏障,进而影响全身器官,导致系统性炎症改变。AST-120(一种活性炭)可以减少尿毒症毒素在器官与组织中的累积,改善尿毒症毒素导致的肠黏膜屏障损伤、内毒素血症、氧化应激及炎症反应等^[15]。

有关结肠透析治疗 CKD 虽具有一定的临床优势,但也存在诸多不足之处,如其治疗适应症不明确、标准化操作方法及临床疗效指标判定等不规范、缺乏多中心临床研究及基于循证医学成果的理论支撑等,是导致临床与基础研究长期处于低水平状态的重要因素,亟待完善。

5 展望

目前,CKD 与“肠-肾轴”理论的研究处于起步阶段,并涉及多个基础和临床学科的交叉融合,代表着中西医结合研究领域的热点和前沿。其研究现状、研究方向、相关临床问题等,暂时受到各种局限而难以明确,但具备广阔的发展前景。相信随着 CKD 肠黏膜屏障损伤及肠道微生态平衡紊乱研究的不断深入,“肠-肾轴”理论内涵将进一步丰富和完善,中西医结合在此方面必将发挥重要的作用。

需要明确的是,涉及本领域的基础和临床研究,依托循证医学的理论体系和研究方法,通过与微生物学、免疫学、宏基因组学、蛋白质组学、生物信息学等多学科合作,有望取得丰富的研究成果,推动 CKD 治疗的进展。

参 考 文 献

- [1] Zhang L, Wang F, Wang L, et al. Prevalence of chronic kidney disease in China: a cross-sectional survey[J]. Lancet, 2012, 379(9818): 815-822.
- [2] GBD 2013 Mortality and Causes of Death Collaborators. Global, regional, and national age-sex specific all-cause and cause-specific mortality for 240 causes of death, 1990-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013[J]. Lancet, 2015, 385(9963): 117-171.
- [3] Aronov PA, Luo FJ, Plummer NS, et al. Colonic contribution to uremic solutes [J]. J Am Soc Nephrol, 2011, 22(9): 1769-1776.
- [4] Mistry SK, Greenfield Z, Morris SM Jr, et al. The "intestinal-renal" arginine biosynthetic axis in the aging rat[J]. Mech Ageing Dev, 2002, 23(8): 1159-1165.
- [5] Andersen K, Kesper MS, Marschner JA, et al. Intestinal dysbiosis, barrier dysfunction, and bacterial translocation account for CKD-related systemic inflammation[J]. J Am Soc Nephrol, 2017, 28(1): 76-83.
- [6] Ramezani A, Raj DS. The gut microbiome, kidney disease, and targeted interventions [J]. J Am Soc Nephrol, 2014, 25(4): 657-670.

- [7] 殷松江, 盛梅笑. 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[J]. 中国临床研究, 2016, 29(3): 417-419.
- [8] 胡屏, 贺海东, 徐旭东. 固本泻浊方结肠透析对中晚期慢性肾衰竭患者“肾-骨”功能的影响[J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2018, 19(7): 616-618.
- [9] 唐宇俊, 吴金玉, 唐宇, 等. 中药结肠透析治疗慢性肾脏病的系统评价[J]. 辽宁中医杂志, 2016, 43(9): 1793-1797.
- [10] 严慧, 张晓东, 方敬爱, 等. 结肠透析对慢性肾衰竭非透析蛋白质能量消耗患者血清 IL-6、TLR4 水平的影响[J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2016, 17(5): 423-424.
- [11] Jia L, Jia Q, Yang J, et al. Efficacy of probiotics supplementation on chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis[J]. Kidney Blood Press Res, 2018, 43(5): 1623-1635.
- [12] He HD, Hu P, Chen X, et al. Npt2b plays a major role in phosphorus transportation and homeostasis in colon and small intestine of uremia patients[J]. Int J Clin Exp Pathol, 2016, 9(12): 12767-12772.
- [13] 中华预防医学会微生物学会. 中国消化道微生态调节剂临床应用专家共识(2016 版)[J]. 中华消化杂志, 2016, 36(12): 793-804.
- [14] Yang CY, Tarn DC. Diet, gut microbiome and indoxyl sulphate in chronic kidney disease patients[J]. Nephrology (Carlton), 2018, 23(Suppl 4): 16-20.
- [15] Vaziri ND, Yuan J, Khazaeli M, et al. Oral activated charcoal adsorbent (AST-120) ameliorates chronic kidney disease-induced intestinal epithelial barrier disruption[J]. Am J Nephrol, 2013, 37(6): 518-525.

(收稿: 2019-05-14 在线: 2019-06-21)

责任编辑: 赵芳芳

《中国中西医结合杂志》第八届编委会名单

总编辑 陈可冀

副总编辑 王文健 史大卓 吕爱平 肖培根 吴伟康 沈自尹 雷燕

顾问 王永炎 邓铁涛 吴咸中 辛育龄 张伯礼 陈香美 陈凯先 陈维养 唐由之

黄璐琦 曹洪欣 屠呦呦 韩济生

编辑委员

于德泉 王一涛 王卫霞 王宁生 王伟 王阶 王拥军(上海) 王拥军(北京) 王昌恩

王学美 王硕仁 王舒 卞兆祥 方邦江 方敬爱 邓跃毅 叶文才 田金洲 史载祥 白彦萍

吕志平 吕维柏 朱兵 朱明军 危北海 庄曾渊 刘干中 刘瓦利 刘龙涛 刘平 刘良

刘建平 刘建勋 刘保廷 刘鲁明 齐清会 阮新民 孙汉董 孙燕 阳晓 花宝金 苏励

李乃卿 李大金 李廷谦 李军祥 李连达 李国栋 李国勤 李恩 李涛 李焕荣 杨任民

杨宇飞 杨秀伟 连方 时毓民 吴大嵘 吴万垠 吴泰相 吴根诚 吴烈 邱峰 张大钊

张卫东 张允岭 张永贤 张永祥 张荣华 张俊华 张亭栋 张家庆 张敏州 张敏建 陆付耳

陈士奎 陈小野 范吉平 范维琥 林志彬 林谦 林瑞超 郁仁存 果德安 季光 周俊

周霭祥 郑国庆 赵一鸣 赵伟康 赵芳芳 赵健雄 胡义扬 胡晓梅 胡镜清 侯凡凡 饶向荣

洪传岳 栗原博(日本) 夏城东 顾振纶 徐凤芹 徐浩 殷惠军 凌昌全 高瑞兰 郭军

郭艳 郭赛珊 唐旭东 黄光英 黄熙 梅之南 曹小定 崔红 麻柔 梁春 梁挺雄

梁晓春 梁繁荣 董竞成 董福慧 谢竹藩 谢明村 谢恬 蔡定芳 裴正学 廖福龙 衡先培

戴瑞鸿 Yung-chi CHENG(美国) Sheng-xing MA(美国) Qun-hao ZHANG(美国)

(以上名单按姓氏笔画为序, 编委工作单位信息在本刊网站首页“下载专区”公布, 网址: <http://www.cjim.cn/zxyjhcn/zxyjhcn/ch/index.aspx>)