

· 论 坛 ·

基于肠道菌群探讨中西医结合防治
糖尿病肾脏疾病的新靶点

方敬爱



方敬爱 教授

糖尿病肾脏疾病 (diabetic kidney disease, DKD) 是糖尿病严重的慢性并发症之一, 已成为慢性肾脏病 (chronic kidney disease, CKD) 患者进入终末期肾脏病的主要原因^[1]。目前, DKD 治疗方法大多数仅限于降低血压、控制血糖和减少蛋白尿^[2], 但这些传统的治疗方法并不能绝对延

缓 DKD 患者肾脏损害的进展, 进一步开发更有效的治疗策略一直是本领域的研究热点。

肠道菌群是人类最大的“免疫器官”, 与人类宿主共生互利, 在维持代谢平衡等方面起着举足轻重的作用。近年来, 随着现代分子技术的进步, 对肠道菌群的组成和功能了解的逐渐深入, 动物模型和人群的实验研究均显示, 肠道菌群的变化与 DKD 病情、进展风险及结局具有一定的因果联系, 其机制可能与激活肾素-血管紧张素系统 (renin-angiotensin system, RAS)、调节糖脂代谢、内毒素积累和微炎症等有关^[3,4]。近年来肠道菌群作为一种对 DKD 预防、干预的新靶点, 越来越受关注。

1 DKD 患者肠道菌群改变 肠道中定居着超过 100 万亿的微生物, 是一个非常复杂的微生态系统, 大约有 15 000~36 000 个菌种^[5], 正常肠道菌群中既包含益生菌, 如双歧杆菌和乳酸杆菌, 又包含潜在的致病菌, 如大肠杆菌、肠球菌、铜绿假单胞菌等。所有的细菌在数量及分布上均处于一种平衡的共生状态, 一旦平衡被打破, 便会对人体健康产生影响。

越来越多的证据表明, 肠道菌群组成和功能的改变与糖尿病及其相关并发症的发生和发展风险增加有

关^[3]。DKD 肠道菌群的改变主要表现为有益菌的消耗, 有害菌和潜在致病菌的富集。与健康对照组相比, DKD 患者肠道丁酸杆菌属、粪杆菌属和毛螺菌属消耗较多, 而哈氏厚壁菌、大肠杆菌和乳酸杆菌丰度增加, 菌瘤胃球菌属与 DKD 的肾小球滤过率呈负相关^[4]。有研究对 DKD 大鼠相关生化指标与肠道菌群显著差异属之间进行相关性分析, 结果显示肠道红螺菌科、双歧杆菌、乳酸杆菌、志贺氏杆菌、多孢菌属等与尿量、白蛋白、空腹血糖、尿白蛋白肌酐比值和系膜基质面积呈负相关, 与体重、尿素氮、胆固醇、甘油三酯、肾脏纤维化面积和炎症评分呈正相关; 且乳酸杆菌和法卡利巴库姆菌的丰度与血清差异代谢物相关^[6]。

2 肠道菌群紊乱参与 DKD 发病机制

2.1 RAS 激活 RAS 系统的激活被认为是启动 DKD 的关键因素。肾脏对血管紧张素 II (angiotensin II, Ang II) 反应敏感, 可导致肾脏血管收缩、血压升高和肾小球内高压^[7]。此外, Ang II 可促进肾小球足细胞和内皮细胞的形态学改变, 细胞外基质沉积, 分泌炎症因子和促纤维化因子^[8], 加速 DKD 的进展。研究表明, 肠道菌群及局部 RAS 系统成分之间存在着复杂的联系, DKD 的进展可能与局部 RAS 和肠道菌群之间的相互作用有关^[9]。肠道菌群诱导多糖发酵产生短链脂肪酸 (short-chain fatty acids, SCFAs), 有研究发现, 在肾脏近球旁入球小动脉表达 SCFAs 受体, SCFAs 与受体结合后调节肾素分泌, 参与 DKD 早期肾脏损伤^[10]。此外, 肠道菌群及相应的代谢物变化、高糖环境、尿毒症毒素等可能会破坏血管紧张素转换酶 (angiotensin converting enzyme, ACE) 与 ACE2 之间的平衡, 进而加重肾脏损伤, 促进 DKD 进展^[11]。

2.2 糖代谢异常 研究显示, 不同糖代谢人群的肠道菌群存在差异, 肠道菌群失调可导致 SCFAs 水平下降, 肠道上皮屏障破坏, 肠道抗炎反应能力降低、SCFAs 受体激活能力减弱等, 从而引起胰岛细胞功能受损、胰岛素敏感性下降、胰岛素抵抗, 诱发 2 型糖尿病的发生^[12]。肠道双歧杆菌和乳酸杆菌的丰

作者单位: 山西医科大学第一医院肾内科 (太原 030001)

Tel: 0351-4639932, E-mail: fja3455001@126.com

DOI: 10. 7661/j. cjim. 20221226.252

度与糖尿病小鼠的血糖和糖耐量呈负相关^[13]。

2.3 诱导微炎症 核因子 κ B (nuclear factor κ -B, NF- κ B) 通路是 DKD 炎症和纤维化进展的关键点, 调节 NF- κ B 通路可降低炎症细胞因子的表达, 减轻纤维化程度^[14]。研究显示, 大肠杆菌、志贺氏菌丰度增加可损伤肠道屏障, 导致糖尿病患者微炎症状态。细菌脂多糖 (lipopolysaccharide, LPS) 与肠道 Toll 样受体 2 (Toll-like receptor 2, TLR2) 和 TLR4 的相互作用可通过激活 NF- κ B, 诱导促炎细胞因子释放, 参与 DKD 持续微炎症过程^[15]。肠道菌群产生的毒性代谢物积累可通过烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸 (nicotinamide adenine dinucleotide phosphate, NADPH) 途径刺激活性氧 (reactive oxygen species, ROS) 的产生, 触发 NF- κ B 通路, 诱导炎症反应, 导致足细胞损伤和蛋白尿。除此之外, SCFAs 可增加 G 蛋白偶联受体 43 (G-protein coupled receptor 43, GPR43) 蛋白表达, 降低细胞间黏附分子水平, 减少肾小球系膜细胞中高糖和内毒素刺激引起的促炎细胞因子、单核细胞趋化因子-1 和白细胞介素-1 β 的释放^[16], 提示 SCFAs 可通过抗氧化应激、抑制炎症及肾脏纤维化的作用改善 DKD。

2.4 肠源性尿毒素刺激 肠道菌群衍生的“肠源性尿毒素”在肾脏疾病进展和心血管并发症的病理生理学中起关键作用^[17]。中晚期 DKD 肾小球滤过功能降低, 肠道内益生菌减少, 致病菌增加, 硫酸吲哚酚 (indoxyl sulfate, IS)、硫酸对甲酚 (p-Cresol sulfate, PCS) 和氧化三甲胺等“肠源性尿毒素”产生增加, 可损伤肠道黏膜, 破坏肠道上皮稳态, 诱导机体的氧化应激与炎症反应, 进一步使肾脏受累。DKD 患者随着肾功能进展, IS、PCS 水平升高, 通过抑制内皮细胞损伤后修复直接损伤血管, 从而增加心血管并发症的发生风险^[18]。

3 肠道菌群与 DKD 中西医结合防治

3.1 中医药治疗 中药一般通过调控肠道菌群的组成和比例, 修复肠道黏膜屏障, 促进益生菌定植, 清除有害物质来改善肠道微生态。研究发现, 口服参连汤可显著改变糖尿病小鼠肠道菌群的组成发挥降糖作用^[19]。山茱萸为一种传统中药, 可补益肝肾, 研究发现其能有效降低 DKD 大鼠 24 h 尿白蛋白, 减少肾脏病理损伤, 其机制可能通过调节产 SCFAs 的菌含量, 增加肠道中 SCFAs 的含量, 增加有益菌并减少致病菌^[20], 有望成为 DKD 的治疗药物。除此之外, 葛根芩连汤^[21]、补脏通络方^[22]、地黄叶总苷^[23]

均可改变与糖尿病及 DKD 相关的肠道菌群紊乱, 增加有益菌含量。通腑泄浊颗粒可通过减少大肠杆菌, 增加双歧杆菌, 降低白细胞介素-6、转化生长因子- β 等细胞因子, 清除尿素、肌酐、尿酸、硫酸吲哚酚等毒素水平, 延缓 CKD 大鼠肾脏损伤^[24]。中药结肠透析可通过结肠吸收药物, 促进血肌酐、尿素氮等代谢废物经肠道排泄, 改善肾功能。近年来研究发现, 中药结肠透析治疗可通过多靶点调节肠道菌群, 改善微炎症状态, 有助于 DKD 的早期有效控制^[25, 26]。中药大黄结肠透析可重新平衡 CKD 大鼠的肠道菌群, 降低尿毒症毒素水平, 改善肾功能^[27]。上述研究表明, 中药复方、中成药及中药单体均可通过调节菌群失调发挥治疗 DKD 的作用。

3.2 调节糖代谢 研究显示, 二甲双胍、阿卡波糖、利拉鲁肽和西格列汀等多种药物能够调节肠道菌群多样性及组成, 促进乳酸杆菌、优杆菌、普氏菌等肠道有益菌生长, 影响糖尿病患者代谢功能^[28-30], 发挥协助降糖作用。有研究表明, 糖尿病患者服用二甲双胍后肠道多种细菌丰度发生改变, 双歧杆菌丰度明显升高, 伴糖耐量改善, 提示二甲双胍可能通过影响肠道菌群降低血糖, 改善胰岛素敏感性^[28]。此外, 中药也可通过提高肠道益生菌及 SCFAs 的浓度、减少有害菌等, 改善糖脂代谢^[31]。

3.3 益生菌 益生菌和益生元能够调节糖尿病患者的血糖、血压、血脂等, 可通过降低炎症因子水平和氧化应激反应^[32, 33], 改善糖尿病患者的肾脏损伤。益生菌还可以通过降解肠道内蓄积的含氮代谢废物, 降低血尿素氮^[34]。嗜乳酸杆菌、干酪乳杆菌、双歧杆菌组成的益生菌可以降低血糖, 缓解胰岛素抵抗, 调节免疫, 改善炎症状态^[35]; 黏膜乳杆菌可以改善糖脂代谢, 稳定肠道屏障功能, 减少病原体在肠道的定植, 降低疾病易感性。临床研究发现, 采用嗜热链球菌和长双歧杆菌治疗 6 个月后, CKD3~4 期患者的尿素氮和尿酸水平显著下降; 在血液透析患者中, 给予益生菌治疗后患者的二甲胺和硝基二甲胺 (已知的致癌剂) 水平显著下降^[36, 37]。

3.4 其他治疗 研究显示, 低蛋白和低碳水化合物饮食有助于形成健康的肠道微生态, 提高 2 型糖尿病患者的糖耐量^[38]。长期地中海饮食可通过调节肠道菌群, 延缓糖尿病的进展。

富含支链淀粉饮食通过发酵非消化性碳水化合物调节肠道菌群, 能够明显减轻炎症和氧化应激, 抑制肾脏纤维化, 延缓 DKD 进展, 改善胰岛素抵抗^[39]。增加饮食中膳食纤维的比例可通过调节肠道菌群, 加

强肠黏膜屏障功能,避免细菌移位,减轻全身微炎症^[40]。此外,在 2 型糖尿病患者中,膳食纤维摄入量与血糖控制密切相关,并与代谢综合征的患病率呈负相关^[41],这两者都与 DKD 的发生风险及疾病进展相关。

4 展望 肠道菌群失调在 DKD 的发生发展中具有重要作用,已成为 DKD 中西医结合防治研究的热点,但通过调节肠道菌群进行 DKD 中西医结合治疗的研究尚存在诸多不足之处,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不规范、缺乏循证医学结果的理论支撑及多中心临床研究等,亟待完善。基于中医学理论,遵循陈可冀院士所倡导的“现代医学循证证据+中医辨证证据+医生经验+患者意愿的完美结合”,进一步开展相关研究,将为中西医结合调节“肠道菌群”防治 DKD 提供更多循证依据。

参 考 文 献

- [1] Yang K, Bai Y, Yu N, et al. Huidouba improved podocyte injury by down-regulating Nox4 expression in rats with diabetic nephropathy[J]. *Front Pharmacol*, 2020, 11: 587995.
- [2] 冯显. 中西医治疗糖尿病肾病的研究概况[J]. *中国民族民间医药*, 2022, 31(11): 46-49.
- [3] Lin JR, Wang ZT, Sun JJ, et al. Gut microbiota and diabetic kidney diseases: pathogenesis and therapeutic perspectives[J]. *World J Diabetes*, 2022, 13(4): 308-318.
- [4] Han S, Chen M, Cheng P, et al. A systematic review and meta-analysis of gut microbiota in diabetic kidney disease: comparisons with diabetes mellitus, non-diabetic kidney disease, and healthy individuals[J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2022, 10(13): 1018093.
- [5] Sartor RB. Microbial influences in inflammatory bowel diseases[J]. *Gastroenterology*, 2008, 134(2): 577-594.
- [6] Zhang B, Wan Y, Zhou X, et al. Characteristics of serum metabolites and gut microbiota in diabetic kidney disease[J]. *Front Pharmacol*, 2022, 4(13): 872988.
- [7] Tamura J, Konno A, Hashimoto Y, et al. Upregulation of renal renin-angiotensin system in mouse diabetic nephropathy[J]. *Jpn J Vet Res*, 2005, 53(1-2): 13-26.
- [8] 王先鹤, 吴慢, 邓芳, 等. PI3K/AKT 通路与 TRPC6 通道在 Ang II 诱导足细胞损伤中的相互作用[J]. *安徽医科大学学报*, 2021, 56(6): 882-887.
- [9] Chi M, Ma K, Wang J, et al. The immunomodulatory effect of the gut microbiota in kidney disease[J]. *J Immunol Res*, 2021, 2021: 5516035.
- [10] Pluznick J, Protzko R, 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 USA*, 2013, 110(11): 4410-4415.
- [11] Lu CC, Ma KL, Ruan XZ, et al. Intestinal dysbiosis activates renal renin-angiotensin system contributing to incipient diabetic nephropathy[J]. *Int J Med Sci*, 2018, 15(8): 816-822.
- [12] Li S, Wang M, Li C, et al. Beneficial effects of partly milled highland barley on the prevention of high-fat diet-induced glycometabolic disorder and the modulation of gut microbiota in mice[J]. *Nutrients*, 2022, 14(4): 762.
- [13] Wu H, Tremaroli V, Schmidt C, et al. The gut microbiota in prediabetes and diabetes: a population-based cross-sectional study[J]. *Cell Metab*, 2020, 32(3): 379-390.
- [14] Donate-Correa J, Martin-Nunez E, Muros-de-Fuentes M, et al. Inflammatory cytokines in diabetic nephropathy[J]. *J Diabetes Res*, 2015, 2015: 948417.
- [15] Croxen MA, Law RJ, Scholz R, et al. Recent advances in understanding enteric pathogenic *Escherichia coli*[J]. *Clin Microbiol Rev*, 2013, 26(4): 822-880.
- [16] 黄炜, 周路平, 徐勇, 等. 短链脂肪酸对高糖诱导的肾系膜细胞氧化应激-炎症的影响[J]. *中华内分泌代谢杂志*, 2018, 34(3): 239-245.
- [17] Fiaccadori E, Cosola C, Sabatino A. Targeting the gut for early diagnosis, prevention, and cure of diabetic kidney disease: is the phenyl sulfate story another step forward? [J]. *Am J Kidney Dis*, 2020, 75(1): 144-147.
- [18] Sabatino A, Regolisti G, Cosola C, et al. Intestinal microbiota in type 2 diabetes and chronic kidney disease[J]. *Curr Diab Rep*, 2017, 17(3): 16.
- [19] Sun RX, Huang WJ, Xiao Y, et al. Shenlian (SL) Decoction, a traditional Chinese medicine compound, may ameliorate blood glucose via mediating the gut microbiota in db/db mice[J]. *J Diabetes Res*, 2022, 2022: 7802107.

- [20] Ju CG, Zhu L, Wang W, et al. *Cornus officinalis* prior and post-processing: regulatory effects on intestinal flora of diabetic nephropathy rats[J]. *Front Pharmacol*, 2022, 10 (13): 1039711.
- [21] Xu J, Lian F, Zhao L, et al. Structural modulation of gut microbiota during alleviation of type 2 diabetes with a Chinese herbal formula[J]. *ISME J*, 2015, 9 (3): 552–562.
- [22] Zhao XQ, Guo S, Lu YY, et al. *Lyciumbarbarum* L. leaves ameliorate type 2 diabetes in rats by modulating metabolic profiles and gut microbiota composition[J]. *Biomed Pharmacother*, 2020, 1 (121): 109559.
- [23] Dai X, Su S, Cai H, et al. Protective effects of total glycoside from *rehmanniaglutinosa* 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 (9): 1012.
- [24] 戴铭卉, 孔薇. 基于肠肾轴理论探讨通腑泄浊方调节肠道菌群清除慢性肾脏病模型大鼠尿毒症毒素的机制 [J]. *中国中医基础医学杂志*, 2018, 24 (8): 1073–1076.
- [25] Li Y, Dai M, Yan J, et al. Colonic dialysis can influence gut flora to protect renal function in patients with pre-dialysis chronic kidney disease[J]. *Sci Rep*, 2021, 11 (1): 12773.
- [26] Lu Z, Ji C, Luo X, et al. Nanoparticle-mediated delivery of emodin via colonic irrigation attenuates renal injury in 5/6 nephrectomized rats[J]. *Front Pharmacol*, 2021, 11: 606227.
- [27] Zeng YQ, Dai Z, Lu F, et al. Emodin via colonic irrigation modulates gut microbiota and reduces uremic toxins in rats with chronic kidney disease[J]. *Oncotarget*, 2016, 7 (14): 7468–7478.
- [28] Wu H, Esteve E, Tremaroli V, et al. Metformin alters the gut microbiome of individuals with treatment-naïve type 2 diabetes, contributing to the therapeutic effects of the drug[J]. *Nat Med*, 2017, 23 (7): 850–858.
- [29] Montandon SA, Jornayvaz FR. Effects of antidiabetic drugs on gut microbiota composition[J]. *Genes (Basel)*, 2017, 8 (10): 250.
- [30] Reichel M, Knauf F. Statins, obesity, and the microbiome: a potential mechanism for the pleiotropic effects of statin therapy[J]. *Kidney Int*, 2021, 99 (3): 531–533.
- [31] 张博荀. 基于“肠道菌群-黏膜屏障”研究“黄芩-黄连”药对治疗 T2DM 的疗效机制及配伍效应[D]. 成都: 成都中医药大学, 2020.
- [32] Yang J, Dong H, Wang Y, et al. *Cordyceps cicadae* polysaccharides ameliorated renal interstitial fibrosis in diabetic nephropathy rats by repressing inflammation and modulating gut microbiota dysbiosis[J]. *Int J Biol Macromol*, 2020, 11 (163): 442–456.
- [33] Feng Y, Weng H, Ling L, et al. Modulating the gut microbiota and inflammation is involved in the effect of *Bupleurum* polysaccharides against diabetic nephropathy in mice[J]. *Int J Biol Macromol*, 2019, 7 (132): 1001–1011.
- [34] Paul P, Kaul R, Chaari A. Renal health improvement in diabetes through microbiome modulation of the gut-kidney axis withiotics: asystematic and narrative review of randomized controlled trials[J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23 (23): 14838.
- [35] Soleimani A, Zarrati Mojarrad M, Bahmani F, et al. Probiotic supplementation in diabetic hemodialysis patients has beneficial metabolic effects[J]. *Kidney Int*, 2017, 91 (2): 435–442.
- [36] Ranganathan N, Friedman EA, Tam P, et al. Probiotic dietary supplementation in patients with stage 3 and 4 chronic kidney disease: a 6-month pilot scale trial in Canada[J]. *Curr Med Res Opin*, 2009, 25 (8): 1919–1930.
- [37] Simenhoff ML, Dunn SR, Zollner GP, et al. Biomodulation of the toxic and nutritional effects of small bowel bacterial overgrowth in end-stage kidney disease using freeze-dried *Lactobacillus acidophilus*[J]. *Miner Electrolyte Metab*, 1996, 22 (1-3): 92–96.
- [38] Yamaguchi Y, Adachi K, Sugiyama T, et al. Association of intestinal microbiota with metabolic markers and dietary habits in patients with type 2 diabetes[J]. *Digestion*, 2016, 94 (2): 66–72.
- [39] 梁源, 于瑞丽, 尹悦, 等. 肠道菌群及其代谢产物在糖脂代谢中的作用 [J]. *生理科学进展*, 2019, 50 (5): 321–325.
- [40] 刘玉江, 武华. 膳食纤维对炎性肠病大鼠肠黏膜屏障的影响 [J]. *中华胃肠外科杂志*, 2010, 13 (7): 538–539.
- [41] Zhao L, Zhang F, Ding X, et al. Gut bacteria selectively promoted by dietary fibers alleviate type 2 diabetes[J]. *Science*, 2018, 359 (6380): 1151–1156.

(收稿: 2022-11-28 在线: 2023-01-31)

责任编辑: 汤 静