

· 思路与方法 ·

基于肠道菌群探讨从脾论治糖尿病肾病的科学内涵^{*}

洪金妮^{1,2} 付婷婷^{1,2} 杜 玉^{1,2} 黄旭晖^{1,2} 闵存云^{1,2}▲

摘 要 肠道菌群在糖尿病肾病的进展中发挥重要作用。中医药对糖尿病肾病疗效显著,其作用机制可能与调节肠道菌群有关。本文以肠道菌群为基础,通过分析肠道菌群、脾及糖尿病肾病三者之间的关系,追溯中医药理论中“脾病及肾”及“从脾论治”肾脏病的渊源,阐述“从脾论治”糖尿病肾病的重要性,并基于肠道菌群理论探讨其科学内涵,为糖尿病肾病的发病机制及临床防治研究提供理论基础。

关键词 肠道菌群;糖尿病肾病;中医药

糖尿病肾病(Diabetic kidney disease, DKD)是常见的糖尿病并发症之一。中医学认为,糖尿病的基本病机为“脾虚”^[1-2],“脾病及肾”是糖尿病进展为 DKD 的主要病机之一。肠道菌群在以糖尿病为代表的代谢性疾病的发生、发展中发挥着重要作用。本文基于“脾病及肾”理论探讨 DKD 的中医药防治思路,并结合肠道菌群探讨“从脾论治”DKD 的科学内涵,为 DKD 的发病机制及治疗思路提供理论依据。

1 DKD 与肠道菌群的关系

人体最大的微生态系统——肠道菌群,在人体的物质能量代谢过程中发挥着非常重要的作用^[3]。研究发现,与正常人相比,DKD 患者肠道菌群的致病菌比例较高^[4-5],其拥有较多的普氏梭杆菌属,较少的普雷沃氏菌属和乳杆菌属^[6];与不伴有肾脏并发症的糖尿病患者相比,DKD 患者肠道菌群中含有较少的乳酸杆菌^[7];厌氧孢杆菌属和异杆菌属可加剧 DKD 进展,而经黏液真杆菌属可延缓 DKD 进展^[8]。因此,肠道菌群可能参与了糖尿病发展为 DKD 的疾病进程^[9-10]。

与健康人群相比,DKD 患者拥有较多需氧菌和厌氧菌,其中的变形菌门、厚壁菌门和放线菌门过度增长,使得肠黏膜屏障受到破坏,脂多糖^[11]、衍生毒素增加^[12],导致内毒素血症、氧化应激和慢性炎症^[13-14],进

而损害肾脏^[15],进一步使得有害物质无法经过肾脏代谢,大量聚集在结肠内,肠道环境被破坏,肠道菌群失调^[16-17],形成恶性循环。因此,深入研究 DKD 中肠道菌群的作用及机制具有重要意义^[18]。

2 脾虚与肠道菌群的关系

“内伤脾胃,百病由生”,脾胃损伤可导致各类疾病出现,提示脾与人体的免疫功能关系密切^[19]。而肠道菌群是人体抵御病原体入侵的第一道屏障,与人体的免疫功能密切相关。因而,“脾虚”与肠道菌群失调相关。

2.1 关于“脾主运化”的现代理论研究 《难经·四十四难》曰:“脾重二斤三两,扁广三寸,长五寸,有散膏半斤。”“半斤”按当时度量衡换算约为 120 g,与现代医学中的“胰腺”质量接近。因此,现代研究认为中医的“脾”包括现代医学中“胰腺”的功能,是从解剖和生理等多个方面对其功能进行概括。

“脾主运化”包括胰腺的内、外分泌功能。从现代医学的角度理解,食物首先经过口腔的物理消化、胃的初步消化,被胰腺分泌的酶作用分解为小分子物质,从而被机体吸收,这与中医“脾主化生精微”相似;进而被小肠吸收进入血液,在胰腺激素的帮助下转化为有用物质,从而被机体利用,这与中医学“脾主运化升清”相似^[20]。

2.2 “脾主运化”与肠道菌群稳态的关系 食物经过胃“受纳腐熟”、小肠“分清泌浊”和大肠“传导化物”而被消化。“脾主运化”在现代医学中主要表现为肠道菌群参与食物的消化吸收。

据报道,厚壁菌门和拟杆菌门在人体正常的肠道菌群中占主导地位^[21]。实验研究^[22]发现,肠道菌群失

^{*}基金项目 广东省中医药局科研项目(No.20231003;No.20211003);广东省基础与应用基础研究基金企业联合基金项目(No.2021A1515220050);国家自然科学基金重点项目(No.81530099)

▲通讯作者 闵存云,男,主任医师。研究方向为:中医药防治肾病、糖尿病。E-mail:mcy1288@163.com

• 作者单位 1.广东省人民医院(广东省医学科学院)(广东 广州 510080);2.广东省老年医学研究所(广东 广州 510080)

调模型小鼠的肠道有益菌明显减少,脾指数、脾脏 Toll 样受体基因水平和免疫功能指标降低,提示肠道菌群失调可导致脾功能异常,“脾虚”与肠道菌群关系密切。

进一步研究发现,脾虚模型小鼠的肠道分泌型 IgA 含量降低,肠球菌和肠杆菌的丰度升高,乳酸杆菌、双歧杆菌和拟杆菌的丰度降低,灌胃四君子汤后肠道菌群和免疫指标可得到明显改善^[23],提示脾虚与肠道菌群密切相关。

3 从脾论治 DKD

3.1 脾虚是 DKD 的基本病机 DKD 在现代中医学术中被称为“消渴病肾病”。脾主运化,输布水谷精微。血糖是人体重要的精微物质,脾主运化功能正常则血糖稳定,反之血糖转输不畅,滞于血中,则波动大^[24]。因此,脾主运化在血糖稳态的调节中发挥核心作用。

现代研究认为,①糖尿病前期,饮食不节致脾胃受损;②糖尿病阶段,脾虚致水湿内停,痰浊内生;③经口入者,脾胃首当其冲,口服降糖药是 2 型糖尿病的首选疗法,亦是药源性致病因素;④糖尿病存在胰岛素相对或绝对不足,故脾缺乏“为胃行其津液”的物质基础,因此可见“脾虚”的症状^[25]。因此,糖尿病及其并发症的病机之本为“脾虚”。

3.2 脾病及肾是糖尿病进展为 DKD 的重要病机《素问·玉机真藏论》首见“脾病及肾”的记载:“脾受气于肺,传之于肾……脾传之肾,病名曰疝瘕。”《圣济总录·水气通身肿满》曰:“肾主水,脾胃俱属土,土克水,……又脾得水湿之气,土衰不能制之,水气独归于肾,肾虚三焦不泻,经络闭塞,故水气溢于肌肤,传流四肢,所以通身肿也。”故见脾之病,知脾传肾。李东垣在脾肾关系中亦十分强调脾胃的重要性,认为脾胃功能障碍可及肾,正如其著作《脾胃论》所言:“脾病则下流乘肾,土克水则骨乏无力,是为骨痿。”

“脾气下陷肾中,土克水而生气泄也”(《三指禅》),指出脾失健运则水谷精微聚集在三焦,无以发泄则乘肾。现代医学认为,糖尿病患者之脾的生理功能异常,导致消化道菌群发生改变,益生菌减少,致病菌增加,二者竞争结合在肠道黏膜,使局部产生炎症反应,破坏肠道免疫屏障,肠道通透性增高,致病菌及内毒素的移位、入血,激活机体免疫系统产生过多细胞因子、炎症因子、氧自由基等细胞毒性物质,遂致浊毒、痰湿、瘀血等有形实邪蕴积体内,化生毒邪,随经络入肾,损伤肾脏^[22],从而进展为 DKD。由此可见,“脾虚”为 DKD 的使动环节,糖尿病若控制欠佳,病久

可及肾,因而“脾病及肾”是糖尿病进展为 DKD 的重要病机。

3.3 从脾论治是 DKD 的重要治法 脾、肾关系密切。生理上,二者相互关联,脾主运化之功能有赖于肾阳的温煦,而肾之封藏须赖水谷精微的不断充养。病理上,若脾气虚弱,未能化生气血,则肾无以充养,封藏失司;若脾运化失职,则水湿停运,日久损及肾阳,影响肾蒸化水液的功能,导致脾肾两虚证,即脾病及肾^[26]。因此,有学者认为,包括 DKD 在内的慢性肾病的基本病机是脾虚,导致机体免疫功能失调,主张在疾病进展的各阶段都应从脾论治^[27]。

张雪梅根据多年临床经验,在治疗慢性肾病时从调理脾胃的角度出发,恢复中焦脾胃运化及升清降浊的生理功能,以后天滋养先天,助元气恢复,达到脾肾同补的目的^[28]。现代研究中,张俐敏教授擅长运用补脾升阳法治慢性肾炎^[29];阎洪臣教授运用“脾病及肾”理论治疗泌尿生殖系统疾病均收获良效^[30],此皆为脾病及肾在临床中的灵活运用。

现代研究^[31]认为,糖尿病和 DKD 患者肠道菌群的丰度和种群与健康人群相比有显著差异,肠道菌群失调与糖尿病等多种代谢相关性疾病关系密切。肠道菌群紊乱可看作是中医“脾失健运”的病理体现之一,二者在生理、病理上互为因果^[32]。糖尿病等慢性病脾胃虚弱患者常伴免疫力下降及肠道菌群异常改变等病理现象,而纠正肠道菌群可防止该类疾病的进一步发展^[33]。

研究发现,益生菌马乳酒样乳杆菌可通过调节肠道菌群促进胰高血糖素样肽-1 分泌,从而降低血糖,提示可通过调节肠道菌群来改善糖尿病^[34]。糖耐康能够影响 DKD 大鼠肠道中乳酸杆菌及普雷沃菌的丰度^[35]。阿魏酸钠能改善 DKD 患者大便球/杆菌比例失调,增加肾小球滤过,改善肾功能^[36];桑叶多糖可降低糖尿病大鼠尿素氮、肌酐、24 h 尿蛋白定量水平,改善体内炎症状态,增加肠道菌群失调模型小鼠的菌群种类和数量^[37]。张文杰等^[38]发现,山药多糖灌胃可降低 DKD 小鼠肠道内拟杆菌属、埃希菌属、志贺菌属、沙门菌属等有害菌种含量,同时改善 DKD 小鼠的肾功能。这些研究提示“脾虚”与肠道菌群存在相关性,助脾运化之法可调节肠道菌群、胰岛 β 细胞和血糖稳态,这可能是 DKD 的潜在治疗方法。

4 小结

DKD、脾及肠道菌群三者关系密切。肠道菌群在人体中不仅可参与营养物质的合成、吸收及能量的代

谢过程,还可维持肠道上皮稳态,参与机体免疫防御,在 DKD 的发生、发展中发挥重要作用。脾虚是 DKD 的基本病机和使动环节,与肠道菌群关系密切。通过调整饮食结构、益生菌等微生物制剂和粪移植等途径维持肠道微生物平衡可延缓糖尿病及 DKD 的发展进程;中医助脾运化法可调节肠道菌群、胰岛 β 细胞和血糖稳态,从而延缓 DKD 进展。因此,从脾论治 DKD 具有重要的临床意义。本文为 DKD 的发病机制研究及中西医结合治疗提供了理论依据。

参考文献

- [1] 罗芳,罗月中.从脾虚谈糖尿病病机及论治[J].光明中医,2011,26(7):1338-1340.
- [2] 沈玉国.从脾虚探讨糖尿病前期的基本病机[J].中国中医基础医学杂志,2013,19(7):740-741.
- [3] MA Q, LI Y, LI P, et al. Research progress in the relationship between type 2 diabetes mellitus and intestinal flora[J]. Biomed Pharmacother, 2019, 117:109138.
- [4] 暴旭广,王忠伟,何彦,等.2 型糖尿病和糖尿病肾病状态下肠道菌群失衡模式研究[J].中华检验医学杂志,2019,42(6):469-478.
- [5] 褚欢,李雷.老年 2 型糖尿病早期肾病患者肠道菌群多样性[J].中国微生态学杂志,2021,33(8):916-919.
- [6] 孙雅娴.早期肾功改变的 2 型糖尿病患者肠道菌群分析研究[D].大连:大连医科大学,2016.
- [7] CASEN C, VEOB H C, SEKELJA M, et al. Deviations in human gut microbiota: a novel diagnostic test for determining dysbiosis in patients with IBS or IBD[J]. Aliment Pharmacol Ther, 2015, 42(1):71-83.
- [8] LI Y, SU X, GAO Y, et al. The potential role of the gut microbiota in modulating renal function in experimental diabetic nephropathy murine models established in same environment[J]. Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis, 2020, 1866(6):165764.
- [9] 章磊,姚迪,陆卫平.肠道菌群代谢物与糖尿病肾病[J].医学综述,2021,27(21):4292-4299.
- [10] 郭晓媛,刘铜华,吴丽丽,等.基于肠道菌群调节探讨糖尿病肾病的中医药防治及研究思路[J].现代中西医结合杂志,2021,30(29):3248-3251.
- [11] MAFRA D, FOUQUE D. Gut microbiota and inflammation in chronic kidney disease patients[J]. Clin Kidney J, 2015, 8(3):332-334.
- [12] 秦田雨,刘铜华,秦灵灵,等.调节肠道菌群干预糖尿病肾病的机制及治疗研究进展[J].中医药信息,2019,36(4):117-121.
- [13] CHEN Z, ZHU S, XU G. Targeting gut microbiota: a potential promising therapy for diabetic kidney disease[J]. Am J Transl Res, 2016, 8(10):4009-4016.
- [14] 薛静静,梁瑜祯.肠道菌群与 2 型糖尿病关系的研究进展[J].山东医药,2016,56(9):101-103.
- [15] MAZRUEI A N, EMAM-DJOMEH Z, TAVAKOLIPOUR H, et al. The effects of probiotic honey consumption on metabolic status in patients with diabetic nephropathy: a randomized, double-blind, controlled trial[J]. Probiotics Antimicrob Proteins, 2019, 11(4):1195-1201.
- [16] BARRIOS C, BEAUMONT M, PALLISTER T, et al. Gut-microbiota-metabolite axis in early renal function decline[J]. PLoS One, 2015, 10(8):e134311.
- [17] FERNANDEZ-PRADO R, ESTERAS R, PEREZ-GOMEZ M V, et al. Nutrients turned into toxins: microbiota modulation of nutrient properties in chronic kidney disease[J]. Nutrients, 2017, 9(5):489-508.
- [18] 陈彦旭,金智生,李圆,等.肠道微生态紊乱与糖尿病肾病发生发展的相关性分析[J].中国微生态学杂志,2021,33(6):723-725.
- [19] 张小娟,蒋珍秀,董娜.基于肠道微生态及“肠-肾轴”理论探讨慢性肾脏病从脾论治机理[J].中国中医药信息杂志,2020,27(6):14-17.
- [20] 段艳蕊,王志祥,袁卓珺,等.试从脾胰关系论糖尿病的证治机理[J].云南中医中药杂志,2007,28(8):4-6.
- [21] 俞晖媛,陈洁.肠道菌群在代谢综合征发病中的作用及机制研究进展[J].国际消化病杂志,2018,38(1):19-23.
- [22] 刘崇海,杨锡强,刘恩梅,等.抗生素诱导小鼠肠道菌群失调对免疫功能和 Toll 样受体 2、4 基因表达的影响[J].重庆医科大学学报,2007,32(8):839-842.
- [23] 欧阳庆武,费雁,魏运姣,等.四君子汤对结肠癌小鼠肠道菌群及免疫功能的调节作用[J].中国老年学杂志,2021,41(21):4819-4823.
- [24] 苗丁山,王鹤亭,刘桤,等.从脾主运化探讨肠道菌群-胰岛 β 细胞远程串扰在糖尿病血糖维稳中的作用[J].中医杂志,2021,62(15):1312-1315.
- [25] 邱晓堂.张永杰教授从脾论治糖尿病肾病[J].河南中医,2005,25(1):26-27.
- [26] 舒晴,喻松仁,白洋,等.脾虚证的免疫学机制研究进展[J].江西中医药大学学报,2018,30(6):116-120.
- [27] 杨栋,杨曙东,李顺民.李顺民教授从脾论治肾病经验[J].新中医,2014,46(6):22-23.
- [28] 黄昉萌,严晓华,陈丽,等.张雪梅教授从脾论治慢性肾脏病的经验[J].浙江中医药大学学报,2016,40(9):666-668.
- [29] 张俐敏,陈文莉.补脾升阳与慢性肾炎[J].江西中医药,2004,35(5):19-20.
- [30] 孙海莲,臧大伟.阎洪臣教授对脾病及肾理论的临床运用体会[J].世界最新医学信息文摘,2019,19(65):209-210.
- [31] 樊均明,马欣,文集.肠道菌群的微生态改变与慢性肾脏疾病[J].中国中西医结合肾病杂志,2013,14(12):1035-1037.
- [32] ZHANG C, ZHANG M, WANG S, et al. Interactions between gut microbiota, host genetics and diet relevant to development of metabolic syndromes in mice[J]. ISME J, 2010, 4(2):232-241.
- [33] ZHOU B, YUAN Y, ZHANG S, et al. Intestinal Flora and Disease Mutually Shape the Regional Immune System in the Intestinal Tract[J]. Front Immunol, 2020, 11:575.
- [34] GEORGALAKI M, ZOUMPOPOULOU G, ANASTASIOU R, et al. Lactobacillus kefirifaciens: from isolation and taxonomy to probiotic properties and applications[J]. Microorganisms, 2021, 9(10):2158.
- [35] 吴莉娟,孙文,吴丽丽,等.糖耐量对 T2DM 大鼠 ZDF 肠道菌群结构的影响[J].中国实验方剂学杂志,2017,23(8):98-104.
- [36] 王利民,池文婕,王玮,等.阿魏酸钠对糖尿病肾病患者肠道菌群的影响[J].新疆医科大学学报,2018,41(1):21-24.
- [37] 黄立佳,杜月光,孙桔均,等.桑叶黄酮和多糖对糖尿病大鼠血清肿瘤坏死因子- α 、C 反应蛋白含量及肾功能的影响[J].中国老年学杂志,2016,36(19):4703-4705.
- [38] 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其对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.

(收稿日期:2021-12-16)

(本文编辑:黄明愉)