

- el of frontotemporal dementia [J]. *Acta Neuropathol*, 2015, 130(5):633-642.
- [30] van der Harg JM, Nolle A, Zwart R, et al. The unfolded protein response mediates reversible tau phosphorylation induced by metabolic stress[J]. *Cell Death Dis*, 2014, 28(5):e1393.
- [31] Llorens-Martin M, Jurado J, Hernandez F, et al. GSK-3beta, a pivotal kinase in Alzheimer disease[J]. *Front Mol Neurosci*, 2014, 7(1):46.
- [32] Abisambra JF, Jinwal UK, Blair LJ, et al. Tau accumulation activates the unfolded protein response by impairing endoplasmic reticulum-associated degradation[J]. *J Neurosci*, 2013, 33(22):9498-9507.
- [33] Stoveken BJ. Tau pathology as a cause and consequence of the UPR[J]. *J Neurosci*, 2013, 33(36):14285-14287.
- [34] Tu S, Okamoto S, Lipton SA, et al. Oligomeric Abeta-induced synaptic dysfunction in Alzheimer's disease[J]. *Mol Neurodegener*, 2014, 9(1):48.
- [35] Mairet-Coello G, Courchet J, Pieraut S, et al. The CAMKK2-AMPK kinase pathway mediates the synaptotoxic effects of Abeta oligomers through Tau phosphorylation[J]. *Neuron*, 2013, 78(1):94-108.
- [36] Miller Y, Ma B, Nussinov R. Synergistic interactions between repeats in tau protein and Abeta amyloids may be responsible for accelerated aggregation via polymorphic states[J]. *Biochemistry*, 2011, 50(23):5172-5181.
- [37] Guo JP, Arai T, Miklossy J, et al. Abeta and tau form soluble complexes that may promote self aggregation of both into the insoluble forms observed in Alzheimer's disease [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2006, 103(6):1953-1958.
- [38] Placido AI, Pereira CM, Duarte AI, et al. The role of endoplasmic reticulum in amyloid precursor protein processing and trafficking: implications for Alzheimer's disease [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2014, 1842(9):1444-1453.
- [39] Doyle KM, Kennedy D, Gorman AM, et al. Unfolded proteins and endoplasmic reticulum stress in neurodegenerative disorders[J]. *J Cell Mol Med*, 2011, 15(10):2025-2039.
- [40] Ferreiro E, Pereira CM. Endoplasmic reticulum stress: a new playER in tauopathies[J]. *J Pathol*, 2012, 226(5):687-692.
- [41] Kraskiewicz H, FitzGerald U. InterFERing with endoplasmic reticulum stress[J]. *Trends Pharmacol Sci*, 2012, 33(2):53-63.
- [42] Wu SJ, Hsieh TJ, Kuo MC, et al. Functional regulation of Alu element of human angiotensin-converting enzyme gene in neuron cells[J]. *Neurobiol Aging*, 2013, 34(7):1921-1927.
- [43] Nakajima A, Tsuji M, Inagaki M, et al. Neuroprotective effects of propofol on ER stress-mediated apoptosis in neuroblastoma SH-SY5Y cells [J]. *Eur J Pharmacol*, 2014, 725(1):47-54.

(收稿日期:2016-12-08 修回日期:2017-03-12)

• 综述 • doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2017.18.041

基于肠道微生态的慢性肾脏病治疗*

谭玲玲¹, 黄梅¹, 马欣¹综述, 樊均明^{2,3,△}审校

(1. 西南医科大学附属医院肾内科, 四川泸州 646000; 2. 西南医科大学附属医院中医医院肾内科, 四川泸州 646000; 3. 西南医科大学附属医院中西医结合研究中心, 四川泸州 646000)

[关键词] 肠道微生态; 慢性肾脏病; 治疗

[中图分类号] R692

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-8348(2017)18-2566-03

肾脏是代谢和排出人体血液中大量代谢废物的重要器官, 终末期肾脏功能的损伤导致血液中集聚了大量尿毒症毒素。研究发现细菌源性的尿毒症毒素与慢性肾脏病(CKD)及其心血管并发症的进展密切相关, 因此干预细菌代谢、调整肠道微生态可能是CKD治疗的重要靶点。目前通过肠道途径减少细菌源性尿毒症毒素的措施主要包括干预肠道细菌生长及减少尿毒症毒素吸收的各种措施。本文就目前通过调节肠道微生态治疗CKD的研究进行综述。

肠道是人体营养物质消化吸收的重要场所, 其作用的发挥有赖于肠道菌群。正常人体肠道内寄居着约500种、浓度约 10^{11} /mL的微生物群, 包括拟杆菌属、普氏菌属等11种菌属, 其中拟杆菌属及厚壁菌属涵盖了肠道菌群的90%以上^[1]。肠

道菌群的菌群谱具有明显的个体化特征, 被称为人体的第二道指纹。正常情况下, 肠道菌群与机体处于一种共生的状态, 即肠道菌群参与着机体营养物质的消化吸收、能量代谢、免疫反应等生理活动; 机体为肠道菌群寄居的场所, 二者相辅相成, 一旦肠道菌群发生结构及功能紊乱, 将引起机体各系统疾病, 如消化系统、免疫系统、泌尿系统、代谢性疾病等等。近年来, 肠道菌群与CKD的关系受到了广泛的关注。本文依据国内外研究, 探讨肠道微生态与CKD治疗的相关性。

1 肠道菌群与CKD之间的关系

1.1 肠道菌群紊乱加重肾脏损伤 内毒素(LPS)是革兰阴性细菌细胞壁的脂多糖成分, 是一种强有力的促炎、促免疫介质, 正常情况下不会引起宿主的损害。当肠道屏障破坏时, 肠壁通

* 基金项目: 四川省科技厅资助项目(14ZC0027); 四川省教育厅科研创新团队项目(17TD0046); 泸州市项目计划[2015LZCYD-SO4(15/15)]。作者简介: 谭玲玲(1993—), 在读硕士研究生, 主要从事肾脏病学研究。△ 通信作者, E-mail: junmingfan@163.com。

透性增高, LPS 移位入血, 进入人体血液循环, 识别并结合急性期反应脂多糖结合蛋白(LBP), 然后依次作用于巨噬细胞表面高亲和力的内毒素受体复合体(CD14, MD-2, TLR4), 将信号传递到细胞核内, 引起一系列促炎性细胞因子(TNF- α 、IL-1、IL-6、IFN- γ 等)的表达, 产生的促炎性细胞因子还可以通过刺激肾脏系膜细胞释放更多的炎症因子及募集炎症细胞, 导致肾小球炎症逐级放大, 促进肾小管上皮细胞坏死、肾间质纤维化^[2]。各种刺激因素(如 LPS)作用于机体, 通过上调转化生长因子 β (TGF- β) smad 通路, 使各型胶原、纤维连接蛋白表达增加, 细胞外基质大量沉积, 导致肾脏纤维化。

1.2 CKD 促进肠黏膜屏障受损、肠道菌群紊乱 在各种肠外非感染性疾病过程中, 由于机体不能再实现对微生物群的生理控制, 从而影响了肠道免疫导致微生物失调^[3]。有研究在其慢性肾衰竭(CRF)小鼠模型中观察到小鼠结肠上皮紧密连接遭到了严重的破坏, 其蛋白组成成分(occludin、claudin 1、ZO1)均有大量的消耗, 但是 CKD 究竟在肠道屏障破坏的过程中扮演着一个怎样的角色, 作者并未明确指出^[4]。有研究认为 CKD/终末期肾病(ESRD)患者的饮食结构改变、代谢性酸中毒、肠转运时间延长、肠黏膜萎缩、频繁使用铁剂和磷酸盐结合剂、RAAS 抑制、血管钙化都可能导致肠道菌群结构及功能紊乱^[5]。

肠道微生态失衡会造成多器官系统疾病, 因此提出了“肠-器官轴”的概念, 并认为可以通过干预这个“轴”来治疗疾病。这个观点目前已经用于心肺手术前通过肠道去污处理降低 LPS 及促炎性细胞因子的水平来降低手术风险、促进术后机体功能恢复。早在 2011 年, Ellwood^[6]提出了“肠肾综合征”的概念, 那么是否可以通过干预“肠-肾轴”, 调节肠道菌群来缓解 CKD 患者的肾脏损伤呢?

2 基于肠道微生态治疗 CKD

2.1 肠道细菌制剂 基于肠道菌群结构改变在尿毒症系统性炎症的过程中所发挥的重要作用, 许多学者都致力于直接予以肠道细菌制剂来干扰尿毒症毒素的产生及代谢。澳大利亚学者 Rossi 等^[7]将未进行透析治疗的 CKD 患者纳入了一项随机、对照、双盲实验, 进行为期六周的合生素(益生质与益生菌)治疗, 发现合生素治疗可以明显改变 CKD 患者大便微生物结构, 增加了双歧杆菌, 减少胃瘤球菌, 且明显降低了所有实验对象血清硫酸对甲酚(PCS)的水平, 血清硫酸吲哚酚(IS)水平无明显差异。虽然作者并未对在实验期间怎样管理抗生素的使用作出具体说明, 但是仅仅对试验期间未予以抗生素治疗的患者进行统计分析时发现, 血清 PCS 和 IS 均有明显下降趋势。因此可以看出, 无论是否使用抗生素, 抗生素确实能够通过改变肠道微生物的菌群结构及代谢, 减少尿毒症毒素的生成, 从而达到延缓慢性肾脏病进展的目的, 且患者对该治疗治疗措施的依从性好、耐受性高。更有研究表示予以口服非致病性的巴氏菌可以提高尿毒症大鼠的肾功能, 延长寿命^[8]。Natarajan 等^[9]的一项随机临床试验却表示益生菌制剂并不能够降低尿毒症毒素及相关炎症分子的水平, 也并不能够提高生存质量。那么 CKD 患者是否能从肠道细菌制剂中确切获益, 尚有更大规模临床实验进一步验证。

2.2 饮食治疗 饮食结构是导致肠道菌群紊乱、加重 CKD 进展的一个重要因素。在 CKD 发展过程中, 营养物质代谢紊乱致使蛋白质大量分解, 进一步加重微生态失调和肾脏损伤。那么以蛋白质为主的西方饮食结构则不明显适于推荐给 CKD 患者。晚期 CKD 患者常常强调限制富含钾、草酸、磷酸盐饮食

(如水果、蔬菜)来缓解高磷血症、高钾血症和草酸负荷过重, 但这些食物所富含的可溶性膳食纤维又是结肠上皮细胞及 T 淋巴细胞的主要营养来源^[10]。同时上述饮食结构会导致 ESRD 患者肠道内合成短链脂肪酸的细菌明显减少, 摄入可溶性纤维减少, 从而导致结肠上皮营养不良甚至萎缩, 对机体免疫耐受及炎症反应至关键作用的调节 T 淋巴细胞数量也会明显减少^[11]。Vaziri 等^[12]对腺嘌呤所致的 CKD 小鼠模型做了一个为期 3 周的随机、对照实验, 发现低纤维饮食组较高纤维饮食组出现了明显的结肠上皮紧密连接的破坏、肌酐清除率明显下降、肾间质纤维化、小管上皮细胞的损伤、炎症、氧化应激、纤维化通路水平的明显上调及 Nrf2 通路障碍。Sirich 等^[13]也发现富含纤维的饮食可以明显减少维持血液透析的 ESRD 患者 IS 和 PCS 水平, 而以上两种尿毒症毒素主要由肠道细菌代谢产生, 可以通过促进炎症、氧化应激及纤维化加重 CKD 患者肾脏的损伤^[14]。因此可以猜想富含膳食纤维的饮食可以通过改变肠道菌群的结构和代谢来减少尿毒症毒素的生成, 延缓慢性肾脏病进展。Montemurno 等^[15]则提出了予以 CKD 患者以富含碳水化合物、纤维及抗氧化剂、少动物蛋白和脂肪为特点的“地中海型饮食”, 可以通过改善微生物平衡、减少尿毒症毒素的产生来缓解 CKD 进一步进展。所以, CKD 患者可以从高纤维饮食确切受益。

2.3 α -糖苷酶抑制剂 阿卡波糖是一种 α -糖苷酶抑制剂, 可以限制碳水化合物分解为可吸收的单糖, 使不能被消化的碳水化合物转运至结肠供细菌发酵。早在 2006 年, Evenepoel 等^[16]就观察到给予阿卡波糖后, CKD 患者的血清、尿液、粪便中的 PCS 明显降低, 由此提出阿卡波糖可以通过抑制肠道细菌分解蛋白质来减少 CKD 患者的尿毒症毒素水平。

2.4 卢比前列腺素 Stein^[17]已经证实卢比前列腺素可以通过调节肠道微生物群来缓解腺嘌呤所致的小鼠肾脏损伤。作者通过对小鼠肠道菌群的 16S rRNA 分析, 发现卢比前列腺素可以明显增加杆菌属及普式菌属的数量, 而这两种细菌都是分解碳水化合物为主, 则其他分解蛋白质为主的细菌相对减少, 作为蛋白质分解产物的 IS、PCS 出现了明显地减少趋势。卢比前列腺素同样可以通过激活 CIC-2 氯离子通道来减少肠道排泄时间, 抑制了氨基酸分解为尿毒症毒素的过程, 减少尿毒症毒素的生成, 减轻肾小管损伤及肾间质纤维化程度。但作者同时也观察到, 被归为益生菌的双歧杆菌数量在 CRF 小鼠中明显高于正常小鼠, 这与之之前大量文献中所报道的结果相悖, 但作者并未对此中“反常现象”作出进一步解释。

2.5 口服吸附剂 活性炭被认为是在急性中毒时能够有效减少胃肠道毒素吸收的肠道净化剂。Vaziri 等^[18]观察到, 予以 CKD 大鼠 AST-120 后, 大鼠血清内毒素水平、白细胞介素(IL)-6、肿瘤坏死因子 α (TNF- α), 单核细胞趋化因子(MCP-1), 中性粒细胞趋化因子 3(CINC-3), L-选择素、细胞间黏附分子 1(ICAM-1)、丙二醛水平明显降低, 结肠上皮 TJ 蛋白水平明显增加。认为 AST-120 可以通过抑制氨及氢氧化铵的吸收来减轻肠屏障结构与功能的破坏, 减少肠道细菌分解产生的 PCS 和 IS 的水平, 降低氧化应激、炎症水平以及肾脏损伤程度。

2.6 中药 中医学认为 CKD 进展呈现的是一个正虚邪实, 虚实错杂的病理过程, 并提出了“肾痿”的概念, 其基本病机是“脾肾亏虚、浊毒内蕴”。对于“肾痿”的治疗, 中医主张“健脾补肾、清利活血”, 目前具有明确肾脏保护作用的中药大致分为 3 类: 补虚类、活血化瘀类、泻下类^[19]。脾主“运化”, 那么肠道菌群

代谢异常,产生大量有毒物质就能“化生湿热、浊毒”,这是否就是 CKD 患者出现脾功能失调的生物学基础?郭芳等^[20]认为,当肠道菌群受到破坏时,就会出现“脾虚”的症候,建议从肠道菌群着手,予以“健脾益气”之治疗。已经有大量文献报道,许多中药或中药复方(如党参多糖、白术、补中益气汤等)可以通过增加益生菌(乳酸菌、双歧杆菌)的数量、减少致病菌(如大肠杆菌等)的数量,从而维持肠道生态平衡,减少机体毒素的吸收,减少炎症因子生成,缓解系统微炎症状态。炎症又是 CKD 发生、发展的重要因素,那么是否有理由认为中药通过作用于肠道菌群,改变其结构及代谢,通过减弱炎症反应来减少肾脏损伤呢?除了炎症反应,其中是否存在其他机制?罗学文^[21]在西医基础治疗上使用以大黄为主要有效成分的肾衰灌肠方对 CKD 患者进行结肠透析治疗后,“致病菌”数量明显下降,“益生菌”数量明显上升,同时血肌酐、尿素氮、尿酸、IS 水平明显下降,并且与上诉肠道菌群改变呈明显的相关性。因此,作者认为肾衰灌肠方可以通过改善肠道菌来改善 CKD 患者症状、改善肾功能、延缓肾衰竭进展。研究证实,许多中药在肝脏首关效应之前,已经在肠道内的许多细菌密切接触的过程中发生了生物转化。如口服人参皂苷 Rg1 后,血液中的代谢产物人参皂苷 Rh1、F1 和原人参三醇 Ppt 含量明显增加^[22],发挥肾脏保护作用的主要是其代谢产物。大黄经过肠道细菌代谢生成的产物才是生物活性成分^[23]。同时,药物代谢过程中产生的糖可作为肠道细菌的碳源营养物质,从而有利于肠道细菌的生长、繁殖和代谢。综上所述,中药与肠道菌群之间是相互作用的,那么,肾脏是否能从中确切获益,尚有待进一步从中医理论实践中探索和证实。

肠道菌群紊乱与 CKD 之间有着密不可分的联系,那么是否可能将肠道微生物群作为 CKD 临床治疗靶点?通过怎样的措施去干预?则需要后续更多的临床研究来探讨。

参考文献

- [1] Junjie Q, Ruiqiang L, Jeroen R, et al. A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing[J]. *Nature*, 2010, 464(7285): 59-65.
- [2] Manco M, Putignani L, Bottazzo GF. Gut microbiota, lipopolysaccharides, and innate immunity in the pathogenesis of obesity and cardiovascular risk. [J]. *Endocr Rev*, 2010, 31(6): 817-844.
- [3] Chow J, Tang HQ, Mazmanian SK. Pathobionts of the gastrointestinal microbiota and inflammatory disease[J]. *Curr Opin Immunol*, 2011, 23(4): 473-480.
- [4] Vaziri ND, Jun Y, Ardeshir R, et al. Disintegration of colonic epithelial tight junction in uremia: a likely cause of CKD-associated inflammation [J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2011, 27(7): 2686-2693.
- [5] Vaziri ND, Wong J, Pahl M, et al. Chronic kidney disease alters intestinal microbial flora[J]. *Kidney Int*, 2013, 83(2): 308-315.
- [6] Ellwood R. Intestinal-renal syndrome: mirage or reality? [J]. *Blood Purif*, 2011, 31(1/2/3): 70-76.
- [7] Rossi M, Johnson DW, Morrison M, et al. Synbiotics easing renal failure by improving gut microbiology (synergy): a randomized trial[J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2016, 11(2): 223-231.
- [8] Ranganathan N, Patel BG, Ranganathan P, et al. In vitro and in vivo assessment of intraintestinal bacteriotherapy in chronic kidney disease[J]. *Asaio J*, 2006, 52(1): 70-79.
- [9] Natarajan R, Pechenyak B, Vyas U, et al. Randomized controlled trial of strain-specific probiotic formulation (Renadyl) in dialysis patients [J]. *Biomed Res Int*, 2014, 2014(7): 568571.
- [10] Smith PM, Howitt MR, Nicolai P, et al. The microbial metabolites, short-chain fatty acids, regulate colonic Treg cell homeostasis[J]. *Science*, 2013, 341(6145): 569-573.
- [11] Vaziri ND, Pahl MV, Crum A, et al. Effect of uremia on structure and function of immune system[J]. *J Renal Nutr*, 2012, 22(1): 149-156.
- [12] Vaziri ND, Liu SM, Lau WL, et al. High amylose resistant starch diet ameliorates oxidative stress, inflammation, and progression of chronic kidney disease [J]. *PLoS One*, 2014, 9(7): 751-763.
- [13] Sirich TL, Plummer NS, Gardner CD, et al. Effect of increasing dietary fiber on plasma levels of colon-derived solutes in hemodialysis patients[J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2014, 9(9): 1603-1610.
- [14] Niwa T. Indoxyl sulfate is a nephro-vascular toxin[J]. *J Renal Nutr*, 2010, 20(5 Suppl): S2-6.
- [15] Montemurno E, Cosola C, Dalfino G, et al. What would you like to eat, Mr CKD microbiota? a Mediterranean diet, please[J]. *Kidney Blood Press Res*, 2014, 39(2/3): 114-123.
- [16] Evenepoel P, Bammens B, Verbeke K, et al. Acarbose treatment lowers generation and serum concentrations of the protein-bound solute p-cresol: a pilot study [J]. *Kidney Int*, 2006, 70(1): 192-198.
- [17] Stein F. Alteration of the intestinal environment by lubiprostone is associated with amelioration of adenine-induced CKD[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2014, 26(8): 174-181.
- [18] Vaziri ND, Jun Y, Mahyar K, 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.
- [19] 孙荣泉. 补虚、泻下、活血化瘀类中药治疗慢性肾功能不全药理研究简况[J]. *实用中医内科杂志*, 2013, 27(8): 72-74.
- [20] 郭芳. 脾胃学说的现代认识[J]. *河南中医药学刊*, 1998, 13(2): 2-5.
- [21] 罗学文. 健脾益肾泄浊法对慢性肾脏病 5 期代谢毒素和肠道菌群的影响[D]. 广州中医药大学, 2015.
- [22] 沈群, 罗佳波. 中药复方药代动力学研究进展[J]. *中国现代应用药学*, 2004, 21(6): 457-460.
- [23] Song R, Xu L, Xu F, et al. Metabolic analysis of rhubarb extract by rat intestinal bacteria using liquid chromatography-tandem mass spectrometry [J]. *Biomed Chromatogr*, 2011, 25(3): 417-426.