

基于肠道菌群探讨糖尿病肾病损伤机制及中医药诊疗

罗俊杰*, 于梅#, 徐新月, 郭军, 彭周颖, 李章静

黑龙江省中医药科学院肾病七科, 黑龙江 哈尔滨

收稿日期: 2025年7月12日; 录用日期: 2025年8月5日; 发布日期: 2025年8月14日

摘要

糖尿病肾病是全球慢性肾脏病的主要原因之一, 具有高发病率和死亡率。肠道微生物群对人体新陈代谢有重大影响。现代医学研究表明, 肠道菌群失调和相关代谢物障碍可以通过调节炎症、糖脂代谢紊乱、血流动力学异常、氧化应激在DN的发展和治疗中起着主导作用。因此, 深入了解肠道菌群失衡和相关代谢紊乱有助于探索治疗DN的新策略。中药是治疗DN的重要来源, 可以通过干预肠道菌群预防DN并延缓DN的进展。该文整理并归纳肠道菌群与炎症、糖脂代谢紊乱、血流动力学异常、氧化应激在DN的发生发展过程中的作用, 并分析总结中医通过调节肠道菌群治疗DN, 以期对DN的中西医结合治疗提供理论依据。

关键词

肠道菌群, 糖尿病肾病, 综述

Exploring the Mechanism of Diabetic Renal Injury and Traditional Chinese Medicine Diagnosis and Treatment Based on Gut Microbiota

Junjie Luo*, Mei Yu#, Xinyue Xu, Jun Guo, Zhouying Peng, Zhangjing Li

Department Seven of Nephrology, Heilongjiang Provincial Academy of TCM, Harbin Heilongjiang

Received: Jul. 12th, 2025; accepted: Aug. 5th, 2025; published: Aug. 14th, 2025

*第一作者。

#通讯作者。

文章引用: 罗俊杰, 于梅, 徐新月, 郭军, 彭周颖, 李章静. 基于肠道菌群探讨糖尿病肾病损伤机制及中医药诊疗[J]. 临床医学进展, 2025, 15(8): 950-958. DOI: 10.12677/acm.2025.1582320

Abstract

Diabetic nephropathy (DN) stands as a primary contributor to the global prevalence of chronic kidney disease, distinguished by its elevated rates of morbidity and mortality. The intestinal microbiota has a significant impact on human metabolism. Modern medical research indicates that dysbiosis of the gut microbiota and related metabolic disorders play a dominant role in the development and treatment of DN through regulation of inflammation, glucose and lipid metabolism disorders, hemodynamic abnormalities, and oxidative stress. Therefore, a deeper understanding of gut microbiota imbalance and related metabolic disorders helps explore new strategies for treating DN. Traditional Chinese medicine (TCM) is an important source for treating DN and can prevent and delay the progression of DN by intervening in the gut microbiota. This article compiles and summarizes the roles of gut microbiota in inflammation, glucose and lipid metabolism disorders, hemodynamic abnormalities, and oxidative stress during the occurrence and development of DN, and analyzes and summarizes how TCM treats DN by regulating the gut microbiota, aiming to provide a theoretical basis for the integrated traditional Chinese and Western medicine treatment of DN.

Keywords

Gut Microbiota, Diabetic Nephropathy, Review

Copyright © 2025 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

糖尿病肾病(Diabetic nephropathy, DN)是糖尿病引起的一种严重微血管并发症,可随着病情进展,引发蛋白尿和肾功能的显著下降。它也是慢性肾脏病患者死亡的主要原因,约有 50%的终末期肾病由 DN 引起,世界上约有 30%~50%的糖尿病患者正在发展为 DN [1]。尽管努力进行早期诊断并阻止糖尿病肾脏病变的进展,但除去严格降糖控制之外,仍然存在 DN 进展的实质性风险。现代研究发现,肠道菌群在慢性肾脏病的发生、发展以及防治中发挥重要作用。DN 患者存在不同程度的肠道菌群失调,可通过糖脂代谢、血流动力、氧化应激、自噬、炎症反应等影响 DN 的发展[2]。一方面,在 DN 过程中,肠道益生菌减少,致病细菌增加,然后破坏肠道上皮屏障,导致菌群失调和释放尿毒素,激活与肾脏炎症、氧化应激和纤维化相关的转录因子,并导致糖脂代谢紊乱,从而损害肾脏;另一方面,肾脏损伤可能导致代谢废物在血液中积聚,进而通过肠壁进入肠腔,加剧肠道菌群紊乱,形成恶性循环,见图 1 所示。因此,深入了解肠道微生物群和相关代谢紊乱有助于探索治疗 DN 的新策略。

2. 肠道菌群概述

肠道菌群是指居住在人体肠道内的微生物群落,包括细菌、真菌、病毒等。具体可分为双歧、乳酸杆菌等益生菌、大肠杆菌、肠球菌等中性菌以及产气荚膜梭菌、金黄色葡萄球菌等有害菌。这些微生物与人体共同进化,而菌群的平衡对于人体健康的维持至关重要。肠道微生物群与人体互利共生,人体可为肠道微生物提供寄居场所,反过来它们在人体免疫调节、营养代谢等活动中发挥重要作用。在正常情况下,肠道菌群和消化道黏膜相互作用,它能与黏膜表面的黏附分子结合形成生物保护膜,且能分泌短链脂肪酸(short chain fatty acids, SCFAs)等有益菌,还能促进肠细胞的增殖分化及黏蛋白和连接蛋白的分

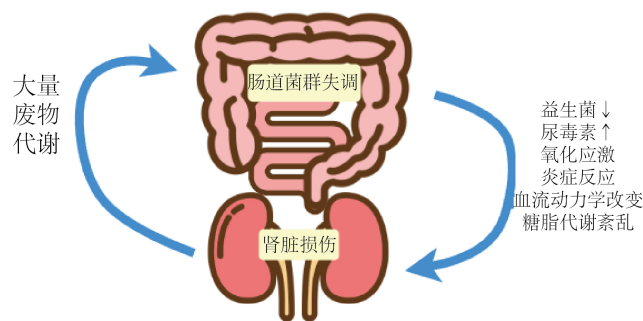


Figure 1. Relationship between intestinal flora and diabetic kidney damage

图 1. 肠道菌群与糖尿病肾脏损伤关系

泌, 保持肠道稳态, 形成一个自然保护屏障。而当肠道微生物群失衡时, 肠道黏膜上皮细胞的蛋白表达下降, 肠道上皮屏障结构和功能被破坏, 容易导致内毒素(脂多糖)的过度产生和炎症因素的释放。肠道菌群作为目前研究的热点话题, 对于临床疾病的研究有重要作用。研究发现, 肠道微生物和自身免疫疾病以及代谢疾病密切相关, 如糖尿病、糖尿病肾病、肥胖、心血管疾病等[3]。

3. 肠道菌群与糖尿病肾病的相关机制

DN 的发生机制现今尚未完全阐明, 其主要特征是糖代谢异常和蛋白尿。随着研究的进一步深入, 肠道菌群失调在 DN 的发病机制中引起了一些学者的注意, 研究发现[4], 肠道菌群参与 DN 的发病可能和高糖引起的氧化应激、炎症反应等有关, 而肠道有害菌的降低以及相关的 SCFA 以及有害菌的增加参与 DN 的进一步发展。

3.1. 血液动力学改变

肾素-血管紧张素系统(renin-angiotensin system, RAS)在血压维持方面起重要作用, 可在高糖状态中被激活, 改变肾脏血流动力学, 进而损伤肾脏导致 DN 发生。DN 患者肠道菌群和肾内 RAS 成分之间存在复杂的相互关系, 菌群失调激活肠道中局部 RAS 是 DN 发病的关键因素[5]。ACE-血管紧张素 II (AngII)-AT1R 和 ACE2-Ang(1-7)-Mas 相关 G 蛋白偶联受体是 RAS 的两条关键轴, 二者的失衡是 CKD 发生、发展的重要机制。高糖可刺激 Ang II 生成, 并可升高肾小球毛细血管压力以及通透性, 刺激转化因子- β (transforming growth factor, TGF- β)诱导肾小球系膜细胞增殖和胶原纤维沉积, 参与 DN 的发生[5]。Ang II 可与位于肾小动脉、肾小球系膜细胞和近端肾小管细胞膜上的 Ang II 型 1 受体(AT1R)结合, 激活多种信号通路, 收缩肾入、出球小动脉、减少髓质血流量, 加速肾脏损伤和炎症[6]。与正常对照组相比, 糖尿病组肾脏中 ACE、Ang II、AT1R 的蛋白表达明显增加[7]。另一方面, 肠道菌群的代谢产物也影响着 RAS 系统。短链脂肪酸是肠道微生物酵解复合碳水化合物后的主要产物, 可通过 G 蛋白偶联受体入血作用于肝脏、肾脏等外周组织, 发挥生物学作用, 包含丁酸、丙酸和丁酸等。其中丙酸可与介导嗅觉的 G 蛋白偶联受体 Olfr78 结合, 激活肾内 RAS, 进一步增加肾素、血管紧张素的分泌, 从而调节循环和肾小球压力[8]。综上所述, 肠道菌群失调可通过 RAS 影响肾脏血流动力学, 刺激血管紧张素 II (Ang II)增多, 继而刺激转化因子- β (TGF- β)诱导肾脏损伤, 最终导致 DN。而调节微生物群、增加 SCFAs 的产生或许能为 DN 的治疗提供新的思路。

3.2. 炎症损伤

肠道菌群失调可引起菌群易位和内毒素血症进而引起 DN 机体微炎症, 炎症反应可通过 TLR4/NF- κ B

信号通路导致 DN 患者微血管病变引起 DN。在高糖情况下,肠道内益生菌减少,致病菌增加,可释放大 量脂多糖,而脂多糖可通过激活 Toll 样受体 2 (TLR2)和 TLR4 相关途径,诱导转录因子(nuclear factor- κ B, NF- κ B)活化,并进一步激活 NLRP3, NLRP3 炎症体通过激活 Caspase-1 又可诱导白介素-1 β (IL-1 β)、白 介素-6 (IL-6)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)等促炎细胞因子的产生,进一步加重炎症反应和肾脏损害[9]。有 相关研究表明[10],与正常大鼠相比, DN 组大鼠肾脏中的 IL-1 β 、IL-6、IL-8、TNF- α 的蛋白表达明显增 加。池杨峰等[11]人发现 DN 患者炎症反应明显,可通过抑制 TLR4/NF- κ B 信号通路激活,降低脂多糖水 平,以改善炎症、减轻 DN 肾脏损伤。SCFAs 可以通过抑制 NF- κ B 通路和丝裂原活化蛋白激酶(MAPK) 通路而发挥抗炎、抗氧化应激作用,进而改善肾纤维化及肾小管损伤,延缓糖尿病肾病进展。综上所述, 考虑肠道菌群紊乱是否可以通过产生炎症因子,经炎症蛋白的表达导致全身微血管病变,引起全身微炎 症水平,进而损伤肾脏,导致 DN 的产生。而治疗上可通过调控 NF- κ B 信号通路来减轻 DN 肾脏损害。

3.3. 氧化应激

氧化应激是指机体内氧化与抗氧化作用失衡的应激反应,产生的活性氧(reactive oxygen species, ROS) 可以破坏细胞结构。高血糖会诱导烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸氧化酶 4 (nicotinamide adenine dinucleotide phosphate oxidase 4, NOX4)的表达上调,导致 ROS 大量积累,并激活 TGF- β /Smads 途径和其他促纤维因 素,导致肾小球基底膜增厚,进一步加重肾损伤[12]。同时 ROS 诱导的 NLRP3 炎症体介导的细胞焦亡和 线粒体损伤加重了 DN [13]。抗氧化剂的减少也是氧化应激形成原因之一,核因子 E2 相关因子 2 (nuclear-factor E2 related 2, Nrf2)作为抗氧化防御系统中重要调节剂之一,其激活可以增加 II 期解毒酶血红素酶-1 (heme oxidase 1, HO-1)、醌氧化还原酶 1 (quinone oxidoreductase 1, NQO1)的蛋白表达,清除体内过剩的 ROS,抗氧化反应元素介导 NRF2 对下游分子的调节[14]。研究发现[15],经干预后的 DN 小鼠较对照组的 Nrf2 mRNA 表达增加,HO-1、NQO1 的表达水平均明显升高。乙酸和丙酸盐可刺激 GPR43 以抗炎, 同时可刺激胰高血糖素样肽 1 (glucagon-like peptide 1, GLP1)释放,而 GLP-1 和 GLP-1 受体的激活可以抑 制还原性烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸氧化酶和活化环腺苷酸-蛋白激酶的激活,降低肾小球压力和蛋白 尿,表明 SCFAs 可以抑制氧化应激和炎症[16]。由此可见,肠道菌群失调,SCFAs 等有益菌减少,硫酸 吡啶酚、氧化三甲胺等有害菌增多,可诱导氧化应激和炎症,导致 ROS 大量积累,在 DN 的发病机制中 发挥了重要作用。而抑制 NOX4 和激活 Nrf2 信号通路及下游信号分子可成为 DN 预防的潜在策略。

3.4. 糖脂代谢紊乱

糖脂代谢紊乱是指机体出现血糖、血脂紊乱,是导致 DN 发生的重要因素。肠道菌群失衡可引起糖 脂代谢紊乱,它可以破坏血液动力学循环,引发肾小球硬化和肾脏纤维化,还可诱导炎症反应,引起 DN 病情进一步发展。胆汁酸是肠道菌群代谢产物,而胆汁酸受体法尼酯 X 受体(farnesate X receptor, FXR)在 调节肾脏脂质代谢、炎症、纤维化方面发挥着重要作用[17]。有研究表明[18],DN 患者中初级和二级胆 汁酸富集,肾组织中胆汁酸受体 FXR 和 TGR5 受体的表达水平均降低。于晓依等[19]研究发现,经干预 后的 DN 小鼠较模型组总胆汁酸的含量降低,FXR 和 TGR5 的 mRNA 表达水平上调。这表明肠道菌群可 能经 FXR/TGR5 信号通路,调控胆汁酸代谢、糖脂代谢,调节 DN 的病理生理学。SCFAs 可以调节 β 细胞功能,改善胰岛素抵抗以改善糖代谢,还可上调瘦素、GLP-1 和血浆酪酪肽分泌以改善脂质代谢[20]。 长期高血糖可致机体脂质代谢紊乱,从而引发肾脏脂毒性,肠道微生物产生的代谢物可以影响糖脂代谢, 补充有益菌则能改善糖脂代谢紊乱。

4. 中医药治疗 DN

现代医家根据 DN 患者糖代谢异常、蛋白尿等症状体征,将其归为“消渴病肾病”范畴,大多数医

家认为 DN 为虚实夹杂之证，主为脾肾两虚，兼夹“痰湿”、“血瘀”等。而多方研究表明，脾虚证与肠道菌群的变化密切相关，如卢林等[21]对 90 例脾虚湿盛泄泻患者进行研究发现，患者粪便中双歧杆菌比健康人明显减少($P < 0.05$)，健脾渗湿汤治疗后粪便中双歧杆菌增加明显、泄泻之病，肠道内环境改变，菌群代谢功能紊乱，肠蠕动加快，肠壁通透性增高，便质次数偏溏，排出体外益生菌增加，引起益生菌与致病菌数量、结构及质量的改变，破坏了肠道黏膜免疫平衡，抑制了益生菌对致病菌的竞争能力，使后者在肠道中大量繁殖及入侵[22]，脾虚湿困证型泄泻患者，其肠杆菌相对过盛，双歧杆菌含量及其与肠杆菌的比值(B/E)下降，反映腹泻患者肠道菌群的变化状况[23]、动物研究发现脾虚模型鼠造模后肠道菌群出现紊乱，肠道菌群多样性指数显著降低，乳酸杆菌及双歧杆菌等有益菌含量显著减少，采用健脾益气中药四君子汤治疗后，可使模型小鼠肠道菌群结构、数量及多样性基本恢复至造模前正常状态[24]。肠道微生态的改变与脾虚及湿浊等因素密切相关，肠道菌群失调可作为脾失健运的具体客观指标之一。另外也有研究证明肠道菌群及其代谢产物可以影响 DN 的发生发展[25]。

中药成分复杂，现代研究发现中药及其提取物具有靶向治疗疾病的作用，中药对 DN 的多通路治疗效果明显。中药可以通过调节肠道菌群紊乱来调节糖脂代谢紊乱、炎症、氧化应激、血流动力学异常，降低血糖，减少蛋白尿，减少肾脏损伤，延缓疾病进展，见图 2 所示。

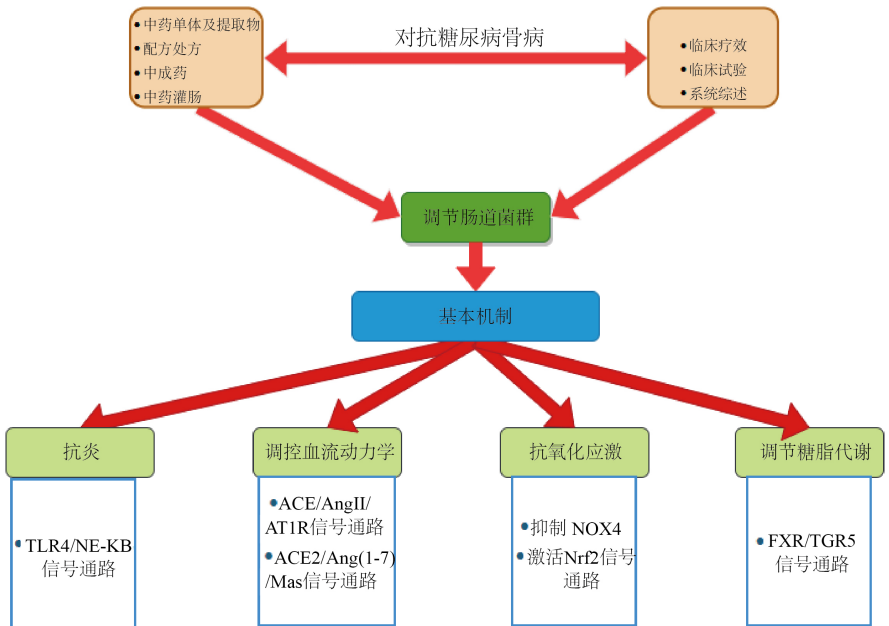


Figure 2. Traditional Chinese medicine improves diabetic nephropathy by regulating intestinal flora
图 2. 中医药通过调节肠道菌群改善糖尿病肾病

4.1. 单味中药及提取物

研究发现[26]黄芪可增加产丁酸等益生菌含量，通过抗炎、抗氧化应激、改善纤维化等改善肾脏损害。丹参可以下调 DN 大鼠血清中硫酸吡啶酚等肠源性尿毒症毒素，通过改善肠道菌群失调进而改善肾功能[27]。王不留行黄酮苷是从王不留行中提取出的一种活性成分，其改善糖尿病肾脏损伤可通过调节肠道菌群实现。动物实验研究发现，予以王不留行黄酮苷干预的小鼠血清中总胆汁酸的含量显著降低，同时肾脏组织中胆汁酸受体 FXR 和 TGR5 的表达升高，进而改善糖脂代谢[28]。肉桂醛是中药肉桂的天然活性成分，可改善 DN 大鼠的肠道菌群失调，增加产 SCFA、具有抗炎作用的益生菌丰度，如乳杆菌属、拟普

雷沃菌属等,具体作用如下:(1) 抗炎:激活 Caspase-1 通路,Caspase-1 可感知内源性炎症分子,激活其下游 IL-18 和 IL-1 β ,触发炎症级联反应[29]。(2) 抗氧化应激:通过激活 Nrf2,减轻肾脏氧化应激及肾损伤[30]。葛根素是中药葛根的重要成分之一,药理作用多样,有重要的临床应用价值。其可通过以下几个方面发挥作用:(1) 抗炎:通过抑制 NF- κ B 相关途径,抑制脂多糖诱导的炎症反应[31];除此之外,可呈剂量依赖性抑制 MAPK 信号通路家族蛋白磷酸化,减轻炎症[32]。(2) 抗氧化应激:抑制 TGF- β 的过度表达和 Smad 2/3 蛋白的核转位,保护血管平滑肌细胞;调节肠道菌群,上调 HO-1 和沉默信息调节因子 1 的表达,减少 ROS 的生成,抑制氧化应激[33]。

4.2. 中药汤剂

葛根苓连汤可由葛根、黄芩、黄连、甘草四味药组成,(1) 抗炎:抑制炎症细胞因子 TNF- α 、IL-6、IL-1 β 的表达,改善炎症反应。(2) 改善糖脂代谢紊乱:AMPK 介导的丙酸盐抑制抑制糖异生可归因于通过 GPR43 依赖性途径的 Ca²⁺ 信号传导,该方增加 DM 大鼠 GPR43 蛋白在肝脏和肾脏的表达和升高 AMPK、P-AMPK 蛋白的表达[34]。抑制致病菌,增加有益菌的含量,富集丁酸产生菌调控肠道黏膜免疫和糖脂代谢紊乱[35]。参芪地黄汤加减可以增加拟杆菌、双歧杆菌、乳酸杆菌数量,减少肠杆菌、肠球菌、酵母菌等致病菌数量,并降低 IL-1 β 、IL-6、TNF- α 和 TGF- β 1 水平,改善肠道菌群失调,减轻炎症状态,缓解肾脏损伤[36]。

虽然对于 DN 有不同见解,理法方药的选择也各有差别,但总体而言,普遍认为本病病位在脾肾,可兼夹湿浊、血瘀,各医家根据自身临床经验和体会,采取不同的药味、剂量治疗 DN,多以健脾补肾为主,配以活血化瘀、清热祛湿等药物,遣方用药用量都具有个人特色,不拘一格,现今,中医药对 DN 的机制研究越来越深入,中药可以通过调节肠道菌群来改善糖脂代谢紊乱、炎症、氧化应激、血流动力学异常,减少肾脏损伤,可以弥补西药单一治疗的不足。但临床诊治中,若想根据 DN 发病机制和肠道菌群改变而将方剂药物用量固定化,还有待进一步的动物实验或临床观察来验证疗效。

4.3. 中成药

益肾化湿颗粒由人参、白术、茯苓、清半夏、泽泻、羌活、独活、防风、柴胡、黄连、白芍、陈皮、生姜、大枣、炙甘草组成,有升阳补脾、益肾化湿、利水消肿之效,研究发现,经益肾化湿颗粒干预的试验组的优势属种为副拟杆菌属、长双歧杆菌和黏膜乳杆菌,其在 DN 发生发展过程中起重要调节作用[37]。(1) 抗炎:长双歧杆菌和黏膜乳杆菌干预可以降低血清和粪便中的硫酸吡啶酚、氧化三甲胺等尿毒症毒素含量,减少炎症因子的产生和肾损害[38]。(2) 调节糖脂代谢紊乱:狄氏副拟杆菌作为副拟杆菌属下的菌种,是参与代谢的重要益生菌,可以产琥珀酸和次级胆汁酸,调节糖脂代谢紊乱[39]。肾炎康复片由人参、西洋参、地黄、山药、杜仲(炒)、白花蛇舌草等药物组成,有养阴益气,健脾补肾,清热解毒之效[40]。它包括以下几个作用:(1) 抗炎:增加 SCFAs 的含量,抑制 NF- κ B 通路,抑制炎症细胞分泌 IL-2、IL-6、TNF- α 等炎症因子以抗炎[41]。(2) 调控 RAS:增加丙酸的生成,减弱多种 T 细胞对 Ang II 的应答,如辅助性 T 细胞 17 的减少,调控 RAS,从而发挥降低血压等作用[36]。升清降浊胶囊为洪钦国教授主持研发的一种中成药,方含大黄、黄芪、积雪草、槐花等多味中药,有升清降浊、通腑解毒之效,可升高小鼠棕榈酰乙醇酰胺和油酸酰胺的水平和增加植物乳杆菌,达到抗炎目的[42]。黄葵胶囊主要成分为黄酮类化合物,是治疗糖尿病肾病的常用药物之一,沙琦等研究表明,黄葵胶囊可以调节肠道菌群的分布和亚群,同时改善 DN 患者血糖水平和尿微量白蛋白等肾脏相关指标,具体来说,经药物干预的试验组 DN 患者较之对照组拟杆菌、双歧杆菌含量明显降低,而柔嫩梭菌和乳杆菌则相对升高[43]。

为了使中医药被更为广泛地认同和接受,采用现代科学技术与传统中药相结合可协助中医药发扬光

大。中成药的制作工艺结合了传统中医理论和现代科技,是以中草药作为原料经现代技术加工成丸剂、颗粒、胶囊等不同剂型的中药复方,它较传统方剂更易携带、便于服用,容易为大众接受。单味中药或中药提取物的疗效存在局限性,而中成药成分清楚,机理基本明确,疗效相对更全面,但因其制备过程中已经固定药物和用量,临床上缺乏辨证论治、随症加减用药的灵活性,单用中成药治疗 DN 的研究尚不完善,其治疗思路及现代研究技术仍需进一步探索。

4.4. 中药灌肠

中药灌肠是基于张仲景蜜煎导法不断发展、完善而成的中医外治疗法,通过肠道给药治疗 DN 是中西医结合理论融会贯通应用于临床,进而提高临床疗效的一个重要突破点。中药灌肠疗法的安全性也在临床应用中得以证实。研究发现中药大黄灌肠可以调节肠道菌群,通过增加双歧杆菌益生菌数量,减少内毒素脂多糖水平、尿毒素硫酸吡啶酚生成,改善 DN 患者肾功能、减轻或缓解肾脏炎症、氧化应激以及肾纤维化[44]。糖肾灌肠方可经肠道干预 DN 患者肠道杆菌,通过提高菌群丰度,增加产丁酸盐菌的厚壁菌门,减少产有害菌的拟杆菌门和变形菌门,提高肠道粘膜免疫功能进而保护肾脏功能[45]。中药灌肠作为我国传统疗法,有显著的优势,它既可以单独应用于疾病治疗,通过刺激肠蠕动,缩短食物残渣滞留时间,促进排便,减少肠肝循环,进而减少肠源性毒素生成,也可以与口服中药或西药联合应用以加强疗效。中药灌肠作为治疗 DN 的一种有益的补充治疗手段,值得更多研究者深入研究和探索其作用机制。

目前,中医药通过干预肠道菌群减轻 DN 肾脏损伤的机制已经取得了很大的进展,其中包括改善糖脂代谢紊乱、抑制炎症、减少氧化应激、改善血流动力学异常等。临床实践中,中药经常单独使用或与西药联合使用,中药不良反应小,还能一定程度上强身健体,减少西药带来的不良反应。中医药治疗 DN 的优势已经崭露头角,目前在中医药通过调节肠道菌群治疗 DN 方面,笔者有以下几点建议:(1) 中医讲究辨证论治,可建立统一的症候鉴别标准、辨证分型以及疗效评定标准,提高中医药调节肠道菌群治疗 DN 的疗效稳定性。(2) DN 患者长期用药,需考虑中药在体内积累的毒性对肠道菌群的影响,以及进一步对患者肾脏、肝脏的影响。(3) 中药灌肠等治疗应该得到关注和研究,适当的中药口服治疗结合中药灌肠疗法及其他非药物治疗可以减少毒性积累,提高疗效。(4) 当前中医药干预肠道菌群治疗 DN 的研究多围绕动物开展,患者临床治疗研究方面相对少,要想将中医药广泛推向临床,还需进行更多临床研究。(5) 加强中医药在防治的 DN 方面的研究,广泛的发表相关文献到高质量临床试验期刊,为中医药在防治 DN 中的应用提供更多的科学依据。

参考文献

- [1] Sabatino, A., Regolisti, G., Cosola, C., Gesualdo, L. and Fiaccadori, E. (2017) Intestinal Microbiota in Type 2 Diabetes and Chronic Kidney Disease. *Current Diabetes Reports*, **17**, Article No. 16. <https://doi.org/10.1007/s11892-017-0841-z>
- [2] Akhtar, M., Taha, N.M., Nauman, A., Mujeeb, I.B. and Al-Nabet, A.D.M.H. (2019) Diabetic Kidney Disease: Past and Present. *Advances in Anatomic Pathology*, **27**, 87-97. <https://doi.org/10.1097/pap.0000000000000257>
- [3] Chen, Y., Zhou, J. and Wang, L. (2021) Role and Mechanism of Gut Microbiota in Human Disease. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, **11**, Article ID: 625913. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2021.625913>
- [4] Guldris, S.C., Parra, E.G. and Amenós, A.C. (2017) Gut Microbiota in Chronic Kidney Disease. *Nefrología (English Edition)*, **37**, 9-19. <https://doi.org/10.1016/j.nefro.2017.01.017>
- [5] Lu, C.C., Ma, K.L., Ruan, X.Z. and Liu, B.C. (2018) Intestinal Dysbiosis Activates Renal Renin-Angiotensin System Contributing to Incipient Diabetic Nephropathy. *International Journal of Medical Sciences*, **15**, 816-822. <https://doi.org/10.7150/ijms.25543>
- [6] Navarro-González, J.F., Mora-Fernández, C., de Fuentes, M.M. and García-Pérez, J. (2011) Inflammatory Molecules and Pathways in the Pathogenesis of Diabetic Nephropathy. *Nature Reviews Nephrology*, **7**, 327-340. <https://doi.org/10.1038/nrneph.2011.51>
- [7] Lu, C., Hu, Z., Wang, R., Hong, Z., Lu, J., Chen, P., *et al.* (2020) Gut Microbiota Dysbiosis-Induced Activation of the

- Intrarenal Renin—Angiotensin System Is Involved in Kidney Injuries in Rat Diabetic Nephropathy. *Acta Pharmacologica Sinica*, **41**, 1111-1118. <https://doi.org/10.1038/s41401-019-0326-5>
- [8] Krasnow, M.A., Riegler, J., *et al.* (2015) Oxygen Regulation of Breathing through an Olfactory Receptor Activated by Lactate. *Nature*, **527**, 240-244.
 - [9] Mercer, K.E., Yeruva, L., Pack, L., Graham, J.L., Stanhope, K.L., Chintapalli, S.V., *et al.* (2020) Xenometabolite Signatures in the UC Davis Type 2 Diabetes Mellitus Rat Model Revealed Using a Metabolomics Platform Enriched with Microbe-Derived Metabolites. *American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology*, **319**, G157-G169. <https://doi.org/10.1152/ajpgi.00105.2020>
 - [10] Yang, J., Dong, H., Wang, Y., Jiang, Y., Zhang, W., Lu, Y., *et al.* (2020) Cordyceps Cicadae Polysaccharides Ameliorated Renal Interstitial Fibrosis in Diabetic Nephropathy Rats by Repressing Inflammation and Modulating Gut Microbiota Dysbiosis. *International Journal of Biological Macromolecules*, **163**, 442-456. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2020.06.153>
 - [11] 池杨峰, 刘爽, 黄洁波, 等. 黄芩汤通过 TLR4/NF- κ B 信号通路改善糖尿病肾病大鼠炎症反应的研究[J]. 临床肾脏病杂志, 2022, 22(1): 39-45.
 - [12] Fukai, T. and Ushio-Fukai, M. (2020) Cross-Talk between NADPH Oxidase and Mitochondria: Role in ROS Signaling and Angiogenesis. *Cells*, **9**, Article 1849. <https://doi.org/10.3390/cells9081849>
 - [13] Hou, Y., Wang, Q., Han, B., Chen, Y., Qiao, X. and Wang, L. (2021) CD36 Promotes NLRP3 Inflammasome Activation via the mtROS Pathway in Renal Tubular Epithelial Cells of Diabetic Kidneys. *Cell Death & Disease*, **12**, Article No. 523. <https://doi.org/10.1038/s41419-021-03813-6>
 - [14] Tang, G., Li, S., Zhang, C., Chen, H., Wang, N. and Feng, Y. (2021) Clinical Efficacies, Underlying Mechanisms and Molecular Targets of Chinese Medicines for Diabetic Nephropathy Treatment and Management. *Acta Pharmaceutica Sinica B*, **11**, 2749-2767. <https://doi.org/10.1016/j.apsb.2020.12.020>
 - [15] Cheng, D., Gao, L., Su, S., Sargsyan, D., Wu, R., Raskin, I., *et al.* (2019) Moringa Isothiocyanate Activates Nrf2: Potential Role in Diabetic Nephropathy. *The AAPS Journal*, **21**, Article No. 31. <https://doi.org/10.1208/s12248-019-0301-6>
 - [16] He, M. and Shi, B. (2017) Gut Microbiota as a Potential Target of Metabolic Syndrome: The Role of Probiotics and Prebiotics. *Cell & Bioscience*, **7**, Article No. 54. <https://doi.org/10.1186/s13578-017-0183-1>
 - [17] 熊淑琪. 胆汁酸生理功能及其与肠道微生物互作研究进展[J]. 生物技术通报, 2023, 39(4): 187-200.
 - [18] Zhang, L., Wang, Z., Zhang, X., *et al.* (2022) Alterations of the Gut Microbiota in Patients with Diabetic Nephropathy. *Microbiology Spectrum*, **10**, e0032422. <https://doi.org/10.1128/spectrum.00324-22>
 - [19] 于晓依, 常畅, 陈天笑, 等. 王不留行黄酮苷改善糖尿病肾病小鼠肠道菌群紊乱和肾脏脂质沉积的研究[J]. 华西药理学杂志, 2024, 39(1): 36-42.
 - [20] 曾霖, 张鹏翔, 黄倩, 等. 基于短链脂肪酸防治代谢性疾病的研究进展[J]. 中国全科医学, 2022, 25(9): 1141-1147.
 - [21] 卢林, 杨景云, 李丹红. 脾虚湿盛泄泻患者肠道微生态及舌部菌群变化的临床观察[J]. 中国微生态学杂志, 2007, 19(4): 333-334.
 - [22] 周光炎. 免疫学原理 3 版[M]. 北京: 科技出版社, 2013: 177-178.
 - [23] 吴三明, 张万岱. 脾虚泄泻患者肠道生态学的初步研究[J]. 中国中西医结合脾胃杂志, 1996, 4(4): 203-204.
 - [24] 王卓, 彭颖, 李晓波. 四君子汤对两种脾虚模型大鼠肠道菌群紊乱的影响[J]. 中国中西医结合杂志, 2009, 29(9): 825-827.
 - [25] Zhang, L., Long, J., Jiang, W., *et al.* (2016) Trends in Chronic Kidney Disease in China. *New England Journal of Medicine*, **375**, 905-906.
 - [26] Wei, L., Jiang, Y., Wang, Y., *et al.* (2020) Protective Effects of Combination of Radix Astragali and Radix Salviae Miltiorrhizae on Kidney of Spontaneously Hypertensive Rats and Renal Intrinsic Cells. *Chinese Journal of Integrative Medicine*, **26**, 46-53.
 - [27] 蔡红蝶, 宿树兰, 郭建明, 等. 丹参对糖尿病肾损伤大鼠肠道菌群多样性的影响[J]. 中国中药杂志, 2021, 46(2): 426-435.
 - [28] 于晓依, 常畅, 陈天笑, 等. 王不留行黄酮苷改善糖尿病肾病小鼠肠道菌群紊乱和肾脏脂质沉积的研究[J]. 华西药理学杂志, 2024, 39(1): 36-42.
 - [29] 尹欢欢. 肉桂醛通过肠道菌群改善糖尿病肾病早期蛋白尿的机制初探[D]: [博士学位论文]. 北京: 北京协和医学院, 2021.
 - [30] Zheng, H., Whitman, S.A., Wu, W., Wondrak, G.T., Wong, P.K., Fang, D., *et al.* (2011) Therapeutic Potential of Nrf2

- Activators in Streptozotocin-Induced Diabetic Nephropathy. *Diabetes*, **60**, 3055-3066. <https://doi.org/10.2337/db11-0807>
- [31] Wang, L., Liang, Q., Lin, A., Chen, X., Wu, Y., Zhang, B., *et al.* (2020) Puerarin Increases Survival and Protects against Organ Injury by Suppressing NF- κ B/JNK Signaling in Experimental Sepsis. *Frontiers in Pharmacology*, **11**, Article ID: 560. <https://doi.org/10.3389/fphar.2020.00560>
- [32] Zeng, X., Zeng, J., Lin, X., Ni, Y., Jiang, C., Li, D., *et al.* (2021) Puerarin Ameliorates Caerulein-Induced Chronic Pancreatitis via Inhibition of MAPK Signaling Pathway. *Frontiers in Pharmacology*, **12**, Article ID: 686992. <https://doi.org/10.3389/fphar.2021.686992>
- [33] Barro, L., Hsiao, J., Chen, C., Chang, Y. and Hsieh, M. (2021) Cytoprotective Effect of Liposomal Puerarin on High Glucose-Induced Injury in Rat Mesangial Cells. *Antioxidants*, **10**, Article 1177. <https://doi.org/10.3390/antiox10081177>
- [34] 董佳兴. 葛根芩连汤调节 DM 大鼠肠道代谢物 SCFAs 介导 GPR43-AMPK 通路防治糖尿病肾病的分子机制[D]: [硕士学位论文]. 合肥: 安徽中医药大学, 2023.
- [35] 吕晶, 唐曼曼, 陈长兰. 葛根芩连汤全方和拆方治疗糖尿病及其并发症的研究进展[J]. 辽宁大学学报: 自然科学版, 2022, 49(1): 54-60.
- [36] 杜小梅, 潘薇, 梁颖兰, 等. 参芪地黄汤加减治疗气阴两虚型糖尿病肾病疗效观察及对肠道菌群和炎症因子的影响[J]. 中药新药与临床药理, 2021, 32(4): 566-572.
- [37] 艾珊珊, 崔涛, 周乐, 等. 基于“肠-肾轴”理论探讨益肾化湿颗粒改善糖尿病肾病的临床疗效及作用机制[J]. 南京中医药大学学报, 2022, 38(12): 1103-1109.
- [38] Rukavina Mikusic, N.L., Kouyoumdzian, N.M. and Choi, M.R. (2020) Gut Microbiota and Chronic Kidney Disease: Evidences and Mechanisms That Mediate a New Communication in the Gastrointestinal-Renal Axis. *Pflügers Archiv-European Journal of Physiology*, **472**, 303-320. <https://doi.org/10.1007/s00424-020-02352-x>
- [39] 刘双江, 刘宏伟, 汪锴, 等. 狄氏副拟杆菌通过产生琥珀酸和次级胆汁酸减轻肥胖和代谢功能障碍[J]. 科学新闻, 2020(2): 106.
- [40] 王晓丽, 李春霞, 陈倩, 等. 肾炎康复片对糖尿病肾病小鼠粪便中短链脂肪酸的调节作用[J]. 天津中医药, 2021, 38(10): 1324-1329.
- [41] Chen, Q., Ren, D., Wu, J., Yu, H., Chen, X., Wang, J., *et al.* (2021) Shenyang Kangfu Tablet Alleviates Diabetic Kidney Disease through Attenuating Inflammation and Modulating the Gut Microbiota. *Journal of Natural Medicines*, **75**, 84-98. <https://doi.org/10.1007/s11418-020-01452-3>
- [42] 李鑫, 洪素珍, 李宝华, 等. 升清降浊胶囊通过调节肠道菌群对 db/db 糖尿病肾病小鼠肾脏的保护作用及其机制探讨[J]. 中药新药与临床药理, 2022, 33(6): 742-753.
- [43] 沙琦, 宗音, 赵艳, 等. 黄葵胶囊对糖尿病肾病肠道菌群的影响及机制研究[J]. 中华中医药学刊, 2021, 39(4): 196-199.
- [44] 曾玉群. 大黄及其活性物质灌肠对慢性肾脏病模型大鼠作用的分子机制[D]: [博士学位论文]. 广州: 广州中医药大学, 2017.
- [45] 冯程程, 藏登, 陈茜, 等. 糖肾灌肠方经肠道干预糖尿病肾病小鼠模型的肠道菌群研究[J]. 实用中医内科杂志, 2022(4): 75-79+148-151.