

基于“肠 - 肾 - 肺轴”论治慢性肾脏病

张紫晗¹, 栾仲秋^{2*}

¹黑龙江中医药大学研究生院, 黑龙江 哈尔滨

²黑龙江中医药大学附属第一医院肾病科, 黑龙江 哈尔滨

收稿日期: 2024年5月26日; 录用日期: 2024年7月2日; 发布日期: 2024年7月12日

摘 要

慢性肾脏病(CKD)已成为国际性的重要公共卫生问题, 因其起病隐匿, 长期处于无症状阶段, 且患者对疾病的知晓率较低。往往后期发展为慢性肾功能衰竭(CFR), 慢性肾衰竭(CRF)是由各种慢性肾脏病(CKD)进行性进展, 导致原发性肾小球滤过率降低(GFR), 以及肾部组织的机能不可逆性的降低, 导致与此相关的代谢出现紊乱以及临床症状组成的综合征。近年来, “肠 - 肾 - 肺轴”理论进入CKD领域, 为探索治疗CKD带来了新观点、新思路、新方法。栾仲秋教授基于“肠 - 肾 - 轴”理论, 受中医学“少阳属肾, 肾上连肺, 故将两脏”思想的启发, 为临床治疗CKD治疗提供了可行性的思路与方法。

关键词

肠 - 肾轴, 肠 - 肺轴, 少阳属肾, 宣清降浊方, 慢性肾脏病

On Treatment of Chronic Kidney Disease Based on the “Gut-Kidney-Lung Axis”

Zihan Zhang¹, Zhongqiu Luan^{2*}

¹Graduate School of Heilongjiang University of Chinese Medicine, Harbin Heilongjiang

²Department of Nephrology, The First Affiliated Hospital of Heilongjiang University of Chinese Medicine, Harbin Heilongjiang

Received: May 26th, 2024; accepted: Jul. 2nd, 2024; published: Jul. 12th, 2024

Abstract

Chronic Kidney Disease (CKD) has become an important international public health problem, because of its insidious onset, long-term asymptomatic stage, and low awareness rate of patients. It

*通讯作者。

文章引用: 张紫晗, 栾仲秋. 基于“肠-肾-肺轴”论治慢性肾脏病[J]. 中医学, 2024, 13(7): 1437-1442.

DOI: 10.12677/tcm.2024.137218

often develops into Chronic Renal Failure (CFR) at a later stage. Chronic Renal Failure (CRF) is a syndrome characterized by the progressive progression of various Chronic Kidney Diseases (CKD) resulting in a decrease in primary Glomerular Filtration Rate (GFR) and an irreversible decrease in the function of renal tissues, resulting in metabolic disorders and clinical symptoms associated with it. In recent years, the theory of “gut-kidney-lung axis” has entered the field of CKD, bringing new perspectives, new ideas and new methods to explore the treatment of CKD. Based on the theory of “gut-kidney-axis”, Professor Zhongqiu Luan was inspired by the idea that “less yang belongs to the kidney, and the kidney is connected to the lungs, so the two organs are connected”, which provides feasible ideas and methods for the clinical treatment of CKD.

Keywords

Gut-Kidney Axis, Gut-Lung Axis, Less Yang Belongs to the Kidney, Xuanqing Turbidity Reduction Prescription, Chronic Kidney Disease

Copyright © 2024 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

慢性肾脏病(CKD)现已变成世界性公众健康问题, 约占全世界人口的 10%~13% [1]。慢性肾脏病的发病比较隐匿, 且一直处于无症状时期, 具有不可逆、进行性的特点[2]。慢性肾脏病在中国发生率很高, 有广泛的流行病学特征, 截至 2017 年, 中国成年人群 CKD 患病率已高达至 13.2% [3]。随着病情的进展, 后期肾小球体积逐渐发生硬化, 肾小管萎缩, 间质纤维化, 球囊导管粘连, 瘢痕形成, 肾小球出现不可逆性的改变[4]。

2. CKD 与肠道菌群相关性

胃肠道是机体最主要的消化吸收功能和排泄器官, 同时承担着对营养的消化、吸收、转运的作用, 同时存在着大量菌群。肠道菌群分为三类, 以双歧杆菌、乳酸杆菌等为代表的益生菌、以阴沟肠杆菌为代表的有害菌以及人畜无害的中性菌。健康状态下, 人体与微生物之间保持着一种互惠互利的平衡状态。但是当肠道菌群发生紊乱失调时, 致病菌就会异菌突起、益生菌就会急剧减少, 平衡的状态便会被打破, 导致各种疾病的发生[5]。根据现代研究表明, 在健康人体的胃肠道内菌群分类超过 1000 种, 极其复杂的微生物群提供了较为丰富的潜在有害物质和抗体来源[6]。正常情况下, 肠道内菌群维持着动态稳定, 但可出现某种致病因素导致正常菌群之间功能失衡, 正常生理结构功能被破坏, 产生一系列的临床症状, 即肠道菌群失调[7]。肠道菌群在人体中保持着动态平衡, 参与人体的一些调节代谢活动, 如合成各种维生素、降解植物多糖、促进人体吸收等[8]。在 CKD 患者中, 肠道菌群系统被破坏、功能受损、毒素菌群的比例逐渐升高。Vaziri 等[9]研究发现, 观察到肠道微生物组成的变化及其屏障结构功能的破坏可能导致有害副产物的产生和吸收, 可导致尿毒症患者和动物的尿毒症毒性、炎症、营养不良和其他疾病。所以肠道菌群对于人体健康是重要的, 当菌群失衡时, CKD 患者会进一步加重 CKD 的发展。

3. 肠 - 肾轴概述

肠 - 肾轴理论是由 Meijers 等[10]首次明确提出, 并在其基础上 Pahl 等[11]进一步完善, 并提出“慢

性肾脏病-结肠轴(chronic kidney disease—colonic axis)”概念。肠-肾轴理论的核心理论认为,CKD病人因为肾脏损害没有及时排除代谢垃圾,造成了尿毒症毒素的积聚,经由肠壁血管被排入大肠,从而导致消化道生态系统的失调,菌群失调,从而更加损伤了肾脏,加速了肠道与肾脏之间的恶性循环[11]。另一方面,肠道上皮屏障功能由于肠道菌群的失调而遭到破坏,不能发挥原有的屏障功能。有科学研究结果证实,小肠内的微生物菌群对人体的免疫功能具有积极影响[12],正是因为小肠微生物菌群的存在,一直维持着人体小肠内上皮屏障功能的完整性,通过其菌群的代谢产物附着于肠道黏膜表面,构成了肠道内的免疫系统[13][14]。即肠道微生物种群在人体的免疫调节中发挥着重要的作用。因此,当肠道屏障功能受到破坏时,尿毒症毒素转移入血,诱发并加重全身的炎症反应,从而导致进一步的肾脏功能损伤[15]。

4. 肠-肺轴概述

肠道微生物菌群数量庞大,菌群的紊乱将导致呼吸道的症状和肺部的疾病。反之,肺系的疾病也可以影响肠道菌群的平衡,这种肠与肺之间由菌群和免疫细胞介导的这种关系称为“肠-肺轴”[16]。研究表明,肠道菌群的变化往往影响呼吸道免疫反应和肺系菌群最终的形成,气道上皮细胞与肠道微生物菌群相互作用,共同维持人体免疫系统的健康稳定[17]。益生菌和益生元的使用会影响肠道和肺部菌群的组成,在治疗某些肺系疾病中有着重要的作用[18]。

所以肠-肺轴在人体的免疫调节中发挥了重要的作用,对人体健康的影响是相互作用的结果。

5. 肺-肾生理与病理上的相关

肺肾在中医学中密切相关。由五行相生相克理论分析,肺肾两脏属母子关系,肺属金,肾属水,金生水,肺为肾之母。故当二者发生疾病状态时,常常会母病及子或子病及母[19]。《素问·阴阳应象大论》:“肺生皮毛,皮毛生肾”[20]。从肺肾二经来看。《灵枢·经脉》:“肾足少阴之脉其直者从肾上贯肝膈,入肺中,循喉咙,挟舌本”[21]。从两脏的生理功能上看,肺与肾在水液代谢与呼吸中共同发挥重要作用。肺主气,肾主纳气。肾为气之根,肺为气之主。二者共司呼吸。《素问·水热穴论》:“肾者,至阴也,至阴者,盛水也。肺者,太阴也,少阴者,冬脉也。其本在肾,其末在肺,皆积水也”。肾气虚弱则蒸腾气化失司,子病及母,肺失治节,水液停聚,故发为水肿。故在肾脏病发生的早期与中期,肺肾气虚证多发。CKD患者经常夹杂上呼吸道感染,上呼吸道感染较普通人更容易反复。临床实验表明[22],肺系疾病可引起肠道内双歧杆菌数量显著降低,肠道菌群的变化亦可引起肺部致病菌的增多,且肺病对肠道菌群的影响更大;肠道菌群的失调易引起肾功能衰退。从生理角度看[23],肺及气管均由前肠发育而来,呼吸道上皮细胞及腺体均源于原肠内胚层的分化。从病理的角度看[24],大肠菌群失衡造成条件下病原细菌数量增加,从而造成大量肠源性尿毒素转移入血,并经过密闭式环流体系损害肺脏。故肾-肺-大肠轴中的任何脏腑受邪,都能干扰此轴中任何脏腑的正常生理功能,特别针对CKD病人来说,三脏常共同受累。而肺脏又为此轴核心,作用巨大,肺乃通调五脏华盖,乃抵御外邪的第一道屏障,故传统中医学上多以治哮喘证、肺胀等肺系病症为主,但随着现代研究的完善,利用调补肺脏对治肾系病症的临床效果显著[25][26]。

6. 从“少阳属肾”思想认识肠-肾-肺轴

6.1. 少阳属肾,治从少阳

“少阳属肾”语出《内经》,《灵枢本输》云:“少阳属肾,肾上连肺,故将两脏”。何秀山《重订通俗伤寒论 蒿芩清胆汤何秀山按》云:“足少阳胆,与手少阳三焦合为一经。其气化一寄于胆中以化水谷,一发于三焦以行腠理。若受湿遏热郁,则气机不通,胆中相火乃炽”,透彻剖析了二者在生理与

病理上的联系。胆与三焦, 同属少阳。胆主疏泄, 秉少阳生发之气, 为气机升降之枢纽; 而三焦则为水液代谢之通道, 主司气化, 故二者均与气机升降出入有关。若三焦湿热不解, 气机升降出入皆废, 少阳枢机受损, 胆火内炽, 则三焦水道决渎失职, 治胆亦不离三焦。《医学入门》中言“肾与三焦相通”, 认为三焦气化失司与肾相关。三焦中内寄相火, 司气化, 主全身水液代谢, 其相火根于肾中原气, 命门之火, 出于上焦, 故有“三焦者, 原气之别使”。可见肾与三焦有着密切的联系。

6.2. 湿浊蕴脾, 从脾论治

祖国医学认为, 水谷精微的受纳腐熟与输布由脾与胃共同来完成, 除此之外, 肠与脾胃共同也参与了水谷代谢的整个过程, 胃主受纳腐熟, 由小肠分清去粗, 清者奉养于全身, 粗者经大肠形成糟粕。若湿浊壅滞三焦, 三焦气化不利, 因湿与浊者, 同属阴类, 与太阴湿土, 同气相求, 仍以侵犯中焦为主, 湿浊闭塞气机, 上焦肺气郁痹, 宣肃失司, 难以行通调水道之功, 下焦膀胱气化不利, 二便闭塞。若湿浊中阻, 脾胃升降清浊失司, 湿浊壅滞于大小肠, 小肠难以分其清, 大肠难以去其粗。正是由于脾胃与肠存在生理与病理上的相互联系, 将肠与脾胃共同归属于中焦。吴塘在《温病条辨》中明确提出“三焦辨证”, 受脏腑功能在生理与病理上相互影响的启发, 将心肺纳入上焦, 脾胃肠纳入中焦, 肝肾纳入下焦。至此以脏腑归三焦的理论得以成熟。

6.3. 肺失宣降, 从肺论治

从祖国医学整体观念出发, 在“少阳属肾, 肾上连肺, 故将两脏”思想的指导下, 指出肠-肾-肺轴与肺脾肾三焦气化失司相关。《景岳全书》: “盖水为至阴, 故其本在肾; 水化于气, 故其标在肺; 水惟谓土, 故其制在脾”。张景岳认为, 水液代谢是由脾, 肺, 肾三脏共同参与, 与三焦气化密切关联。上焦肺主气行宣肃之令主通调水道之功, 中焦脾胃行升降运化功能维系水湿平衡, 升清降浊, 下焦肾气温化水液, 助膀胱气化。慢性肾衰竭患者以肺脾肾三焦气化之功减退, 气机升降出入俱废, 湿浊停留体内难以排出为主要病机特点, 仍与“少阳属肾”相关。

7. 验案举隅

冯某, 男, 48岁。2023年3月5日初诊。患者于6年前患慢性肾炎, 常因受凉、劳累引起浮肿、腰部酸困反复发作, 间断口服中药治疗, 效果不佳。近3月来出现头晕乏力, 恶心纳差, 口干口苦, 全身乏力, 精神不佳。查尿常规(+), 潜血(+); 肾功能: 血清肌酐 $335 \mu\text{mol/L}$, 血尿素氮 12.5 mmol/L , 二氧化碳结合力 19.6 mmol/L , 血尿酸 437 mol/L 。血常规: 白细胞 $8.5 \times 10^9/\text{L}$, 血红蛋白 105 g/L 。确诊为慢性肾功能衰竭。刻下症: 口干口苦, 纳食不香, 时有呕吐, 夜寐不安, 腰膝酸困, 小便短黄, 大便黏滞, 四肢疲乏, 舌红苔黄腻, 脉细滑数。证属湿热浊毒内蕴, 三焦气机不畅。治以斡旋三焦, 分利湿浊兼以和络调之。方以宣清降浊方加减。处方: 柴胡9g, 黄芩9g, 苏叶9g, 黄连6g, 晚蚕砂10g(包煎), 皂角子6g, 生槐花10g, 丹参15g, 半夏10g, 苍术10g, 藿香9g(后下), 砂仁6g(后下), 荆芥穗9g, 莪术10g, 茯苓10g。水煎服, 每日1剂。

二诊: 2023年3月21日复诊: 服上方十四剂后, 口干口苦, 呕恶纳呆症状皆明显缓解, 但仍大便不爽, 纳谷不香。肾功能检查: 尿素氮 8.5 mmol/L , 肌酐 $219 \mu\text{mol/L}$, 二氧化碳结合力 21.5 mmol/L , 血红蛋白 115 g/L 。湿浊渐化, 胃气渐复, 仍以前方加减, 上方去掉黄连, 加炒山药15g, 谷麦芽各15g。水煎服, 每日1剂。

三诊: 2023年4月11日三诊: 服用前方14剂, 身体症状明显改善, 食欲增强, 面色较前红润, 小便由黄转清, 余无他不适。舌淡红苔薄白腻, 脉细缓。湿浊已化, 大邪已退, 脾肾虚损本质显露, 当以

温补脾肾, 培元固本法治之, 后期以金匮肾气丸合升阳益胃汤合方加减治疗 2 月余, 随访至今, 未见病情发展。

按语: 本案患者患慢性肾脏病 5 年, 病情漫长, 未坚持治疗, 最后发展为慢性肾功能衰竭, 初诊时患者口苦口干, 纳呆呕恶, 小便短黄, 大便黏滞, 以及结合舌脉, 诊断为湿热浊邪壅滞三焦, 肺脾肾三脏气化失司无疑。栾师基于“肠-肾-肺轴”理论, 指出肾与三焦相关, 肾病宜和少阳, 转枢三焦即在安肾, 选用临床常用方宣清降浊汤, 以柴胡、黄芩和解少阳。苏叶、藿香、砂仁芳香化浊, 宣展肺气。苍术、半夏、茯苓、黄连入中焦脾胃, 健脾化湿, 燥湿化浊。生槐花、皂角子、晚蚕砂走大肠以降浊阴。患者病程漫长, 迁延难愈, 栾师考虑络有瘀血, 癥瘕已成, 加入丹参、莪术活络化瘀。荆芥穗疏风胜湿, 祛血分湿浊。二诊时患者症状略有改善, 各项指标都趋向好转, 纳呆、大便不爽症状仍在, 考虑到湿浊久羁, 缠绵难愈, 前方加入炒山药、谷麦芽开胃醒脾, 同时考虑到顾护胃气。三诊时患者症状大有好转, 湿浊已去十之八九, 脾肾虚损本质显露, 当从本求之, 后期以健脾补肾法善后调理, 病情未再复发。通过本案可以发现, 栾师在湿浊较盛之时, 始终以转枢三焦, 调畅气机, 恢复三焦气化为重, 仍然体现了“肾与三焦相关, 肾病宜和三焦, 转枢三焦即在安肾”的思想, 当湿浊已去大半, 才进补法, 体现了栾师在治疗慢性肾脏病时注重分清扶正与祛邪的主次轻重以及先后顺序。

8. 结语

慢性肾脏病(CKD)已经成为国际性的公共卫生问题, 因其起病隐匿, 且病程较长久, 病情呈现迟缓性发展, 最后进入慢性肾功能衰竭阶段, 现代医学以保守治疗或替代治疗为主。栾师基于“肠-肾-肺轴”理论, 创制新方宣清降浊汤, 临床疗效显著, 为慢性肾脏病的中医治疗提供了可行性的思路与治疗方法。

参考文献

- [1] Ammirati, A.L. (2020) Chronic Kidney Disease. *Revista da Associação Médica Brasileira*, **66**, S03-S09. <https://doi.org/10.1590/1806-9282.66.s1.3>
- [2] Zhao, P., Li, T., Li, Z., Cao, L., Wang, Y., Wang, Y., et al. (2021) Preparation of Gold Nanoparticles and Its Effect on Autophagy and Oxidative Stress in Chronic Kidney Disease Cell Model. *Journal of Nanoscience and Nanotechnology*, **21**, 1266-1271. <https://doi.org/10.1166/jnn.2021.18655>
- [3] 康阳阳. 中国成人慢性肾脏病患病率 Meta 分析[D]: [硕士学位论文]. 郑州: 郑州大学, 2017.
- [4] Lin, Z., Chen, A., Cui, H., Shang, R., Su, T., Li, X., et al. (2022) Renal Tubular Epithelial Cell Necroptosis Promotes Tubulointerstitial Fibrosis in Patients with Chronic Kidney Disease. *The FASEB Journal*, **36**, e22625. <https://doi.org/10.1096/fj.202200706rr>
- [5] Dominguez-Bello, M.G., Costello, E.K., Contreras, M., Magris, M., Hidalgo, G., Fierer, N., et al. (2010) Delivery Mode Shapes the Acquisition and Structure of the Initial Microbiota across Multiple Body Habitats in Newborns. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, **107**, 11971-11975. <https://doi.org/10.1073/pnas.1002601107>
- [6] Sartor, R.B. (2008) Microbial Influences in Inflammatory Bowel Diseases. *Gastroenterology*, **134**, 577-594. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2007.11.059>
- [7] 李姗姗, 孙倩, 杨少宁, 等. 肠道菌群失调与慢性肾脏病关系研究[J]. 现代中医, 2022, 42(3): 16-21.
- [8] Tremaroli, V. and Bäckhed, F. (2012) Functional Interactions between the Gut Microbiota and Host Metabolism. *Nature*, **489**, 242-249. <https://doi.org/10.1038/nature11552>
- [9] Vaziri, N.D., Wong, J., Pahl, M., Piceno, Y.M., Yuan, J., DeSantis, T.Z., et al. (2013) Chronic Kidney Disease Alters Intestinal Microbial Flora. *Kidney International*, **83**, 308-315. <https://doi.org/10.1038/ki.2012.345>
- [10] Meijers, B.K.I. and Evenepoel, P. (2011) The Gut-Kidney Axis: Indoxyl Sulfate, P-Cresyl Sulfate and CKD Progression. *Nephrology Dialysis Transplantation*, **26**, 759-761. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfq818>
- [11] Pahl, M.V. and Vaziri, N.D. (2015) The Chronic Kidney Disease—Colonic Axis. *Seminars in Dialysis*, **28**, 459-463. <https://doi.org/10.1111/sdi.12381>

-
- [12] 李姗姗, 孙倩, 杨少宁, 等. 肠道菌群失调与慢性肾脏病关系研究[J]. 现代中医, 2022, 42(3): 16-21.
- [13] Wu, I., Gao, S., Chou, H., Yang, H., Chang, L., Kuo, Y., *et al.* (2020) Integrative Metagenomic and Metabolomic Analyses Reveal Severity-Specific Signatures of Gut Microbiota in Chronic Kidney Disease. *Theranostics*, **10**, 5398-5411. <https://doi.org/10.7150/thno.41725>
- [14] Wang, Y.F., Zheng, L.J., Liu, Y., Ye, Y.B., Luo, S., Lu, G.M., *et al.* (2019) The Gut Microbiota-Inflammation-Brain Axis in End-Stage Renal Disease: Perspectives from Default Mode Network. *Theranostics*, **9**, 8171-8181. <https://doi.org/10.7150/thno.35387>
- [15] 陈雪莉, 吕勇. 基于“肠-肾轴”理论探析清肾颗粒对慢性肾衰竭的预防作用机制[J]. 陕西中医药大学学报, 2021, 44(1): 77-80.
- [16] 于海宁, 秦秀媛, 沈生荣. 营养对新型冠状病毒致肠肺轴损伤的修复[J]. 营养学报, 2021, 43(3): 298-301.
- [17] 王晗笑, 栾哲宇, 封继宏. 基于“肺与大肠相表里”探讨中医药调控肠道菌群治疗慢性阻塞性肺疾病的内涵[J]. 中国实验方剂学杂志, 2024, 30(3): 169-177.
- [18] Chung, K.F. (2017) Airway Microbial Dysbiosis in Asthmatic Patients: A Target for Prevention and Treatment? *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, **139**, 1071-1081. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2017.02.004>
- [19] 李佳. 从肺论治肾脏疾病浅识[J]. 实用中医内科杂志, 2010, 24(12): 51-52.
- [20] 田代华, 整理. 黄帝内经素问[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2005.
- [21] 田代华, 刘更生, 校注. 灵枢经[M]. 北京: 人民军医出版社, 2011: 3-20.
- [22] 高坤, 孙伟, 周栋, 陈继红. 慢性肾脏病中医证型分布及演变规律研究[C]//2008 年全国中西医结合肾脏病南京论坛论文汇编. 北京: 中国中医科学院, 2008: 259-263.
- [23] 郑秀丽, 杨宇, 郑旭锐, 等. 从肺肠菌群变化的相关性探讨“肺与大肠相表里” [J]. 中华中医药杂志, 2013, 28(8): 2294-2296.
- [24] 王虹, 张东友. 影像医学研究中医“肺与大肠表里关系”的思路浅析[J]. 中国中西医结合影像学杂志, 2012, 10(1): 71-73.
- [25] 韩国栋. “肺与大肠相表里”理论中西医结合研究进展[J]. 天津中医, 1995(4): 45-48.
- [26] 陈翀, 孙伟. 基于肠肾轴概念从肾-肺-大肠轴谈孙伟教授治疗慢性肾脏病的经验[J]. 西部中医药, 2019, 32(5): 74-77.