

基于“肠肾轴”理论探讨肠道菌群紊乱对糖尿病肾病的影响及中医治疗

张阳阳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一科, 黑龙江 哈尔滨

收稿日期: 2024年8月12日; 录用日期: 2024年9月18日; 发布日期: 2024年9月29日

摘要

糖尿病肾病(DKD)是我国常见的慢性代谢性疾病, 近些年来患病率仍在逐步上升, 已成为全球性公共健康问题。肠道作为人体第二大器官, 随着对肠道与肾脏之间关系的深入研究, “肠肾轴”逐渐成为研究热点。近年诸多研究表明, DKD患者肠道菌群与健康人存在明显差异, 肠道菌群及其代谢产物紊乱可导致肠道通透性改变、过度激活肾素-血管紧张素-醛固酮系统(RAAS)及全身慢性微炎症状态等加重DKD的发生发展。中医药在治疗DKD患者方面展现出效果良好、副作用小、治疗途径广泛等优势, 并在此过程中发挥了重要作用。本文基于“肠肾轴”理论, 对肠道菌群与DKD之间的关系及中医治疗进行论述, 以为DKD治疗提供参考。

关键词

糖尿病肾病, 肠肾轴, 肠道菌群, 中医药

Discussion on the Influence of Intestinal Flora Disturbance on Diabetic Nephropathy and the Treatment of Traditional Chinese Medicine Based on the Theory of “Entero-Renal Axis”

Yangyang Zhang¹, Zhongqiu Luan²

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

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

Abstract

Diabetic nephropathy (DKD) is a common chronic metabolic disease in China. In recent years, the prevalence rate has been increasing gradually, and it has become a global public health problem. The intestinal tract is the second largest organ in human body, with the in-depth study of the relationship between the intestinal tract and kidney, "enterorenal axis" has gradually become a research hotspot. In recent years, many studies have shown that the intestinal flora of DKD patients is significantly different from that of healthy people, and the disturbance of intestinal flora and its metabolites can lead to changes in intestinal permeability, excessive activation of renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS) and chronic systemic microinflammation, which can aggravate the occurrence and development of DKD. Traditional Chinese medicine plays an important role in the treatment of DKD patients with good effect, small side effects, wide treatment channels and other advantages. Based on the theory of "entero-renal axis", this paper discusses the relationship between intestinal flora and DKD and the treatment of TCM, in order to provide a reference for the treatment of DKD.

Keywords

Diabetic Kidney Disease, Intestine-Kidney Axis, Gut Microbiota, Traditional Chinese Medicine

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

糖尿病肾病(diabetic kidney disease, DKD)是糖尿病微血管并发症之一, 又称糖尿病性肾小球硬化症, 为糖尿病(diabetes mellitus, DM)特有的肾脏并发症, 据统计, 30%的1型糖尿病(type 1 diabetes mellitus, T1DM)患者和40%的2型糖尿病(type 2 diabetes mellitus, T2DM)患者可并发DKD [1]。1980年全国14省市30万人的流行病学资料显示, DM的患病率为0.67%; 2007至2008年, 我国20岁及以上成年人的DM患病率为9.7%; 2015至2017年, 我国18岁及以上人群DM患病率上涨至11.2% [2]。DM患病率近30年仍逐步上升, DKD患病形势严峻, 严重影响患者的生活质量并加重社会医疗负担[3]。近些年来, 诸多研究表明DKD的发生发展与肠道菌群存在密切关联。本文结合“肠-肾轴”理论探讨肠道菌群与DKD关系, 旨在为防治DKD提供参考。

2. “肠-肾轴”学说

“肠-肾轴”这一概念是由2011年国际透析大会上由Ritz [4]提出的“肠肾综合征”衍生而来, 此理论认为慢性肾脏病透析患者心血管并发症及生存率降低与透析过程中细菌内毒素等从结构或功能异常的肠道粘膜屏障进入循环从而引发心肌灌注不足、激活炎症反应、营养吸收不良等机制相关。在此基础上, Meijers提出了“肠肾轴”的概念[5]。研究表明[6], DKD患者肾功损害程度与肠道菌群紊乱呈正相关。DKD患者肠道微生态严重失衡、菌群紊乱、益生菌减少、致病菌增多, 使患者产生各种相关胃肠道症状, 致病菌大量繁殖产生“肠源性毒素”, 毒素及相关代谢产物破坏肠粘膜屏障功能并通过破损的肠

黏膜屏障进入血液循环引发炎症反应, 加重 DKD 进展及增加 DKD 相关并发症的发生率, 形成恶性循环[7]。在我国古代医学文献中并无“糖尿病肾病”这一病名, 根据其相关症状与表现, 该病属于传统医学中“消渴”、“虚劳”、“水肿”、“关格”的范畴。消渴日久, 饮食失调, 损伤脾脏。脾肾两脏受损, 脾失运化, 肾失温煦, 导致水邪泛滥, 发为水肿。本病基本病机为脾肾两虚, 湿浊内阻, 病情后期肾体劳衰, 肾用失司, 浊毒内停, 脏腑功能衰败, 湿浊之毒不得从小便排出, 所以泄浊的另一途径可用通腑泄浊以求替代, 即“去菀陈莖”之法, 使毒邪湿浊从大便排泄而出, 由此可见, 通腑泄浊法的主要作用部位在于肠道[8][9]。

3. 肠道菌群

3.1. 肠道菌群概述

人体肠道菌群主要由细菌、真菌、古生菌及噬菌体等微生物群落组成, 总数量可达 10^{13} ~ 10^{14} , 是人体细胞总数的 10 倍以上[10]。肠道微生物的种类数以千计, 构成了人体最大的共生生态系统[11]。肠道中的细菌主要可以分为 6 个菌门, 为厚壁菌门、拟杆菌门、放线菌门、变形菌门、梭杆菌门和疣微菌门, 其中厚壁菌门(约占 60%~65%)和拟杆菌门(约占 20%~25%)占多数[12], 不同的菌群之间存在着微妙的动态平衡关系, 肠道菌群与宿主生物体相互作用, 在宿主代谢、消化、免疫和屏障保护等方面发挥重要作用[13]。研究发现, 当肠道菌群发生改变时, 将引起多种慢性疾病, 且其改变与糖尿病和慢性肾脏病(chronic kidney disease, CKD)的进展密切相关[14]-[17]。

3.2. DKD 患者肠道菌群特点

现代研究表明, DKD 患者肠道菌群与健康人存在差异, 多种病原体在 DM 和 DKD 患者肠腔内富集, 如拟杆菌门、毛梭菌门、双歧杆菌门、乳杆菌门、罗斯氏菌门和粪杆菌门, 其中巨球菌属、厌氧菌属和嗜血菌属等属在 DKD 患者肠道菌群中的丰富度较高[18]。据 ZhangL 等人的研究[19], 将 DKD 患者肠道菌群与 DM 患者进行比较时, DKD 患者肠道疣微菌门和梭杆菌门的水平显著升高。同时孙雅娴的研究证实[20], DKD 患者肠道菌群中双歧杆菌数量相对增加, 可能是因为 DKD 患者病程较长, 机体长期处于高血糖的氧化应激状态, 使肠道细菌发生改变, 双歧杆菌数量较前期增加, 以刺激肠道免疫细胞增强免疫功能, 改善机体的慢性炎症。综上所述, DKD 患者的肠道菌群稳态发生变化, 肠道菌群多样性受损, 某些特定肠道菌群的数量、分布发生变化可能导致肠道菌群失衡, 机体长期处于慢性炎症反应、影响肠道菌群代谢产物紊乱等从而加重 DKD 的发生或发展。

3.3. DM 与肠道菌群

DM 是一种慢性代谢性疾病, 可以分为 T1DM 和 T2DM 两种。T1DM 是由于胰岛自身免疫导致胰岛 β 细胞缺失导致, 数量较少, 仅占 DM 患者总数的 5%, T2DM 则是由于胰岛 β 细胞功能障碍和胰岛素抵抗导致[21]。其主要临床症状是以多尿、多饮、多食症及体重下降, 同时伴有疲乏无力和肥胖等, 其病因、发病机制复杂, 与遗传、感染、免疫、肥胖和饮食等多种因素密切相关, 目前临床主要以饮食控制、合理运动、应用降糖药和胰岛素、手术等作为 DM 的常规治疗方法, 但均无法彻底治愈 DM[22]。近些年来, 肠道菌群与 DM 之间的密切关系受到广泛关注。诸多研究表明, 肠道菌群紊乱可引发肠道屏障受损、慢性炎症反应、胰岛素抵抗、葡萄糖及脂质代谢紊乱等导致糖尿病的发生发展[23]。

4. DKD 与肠道菌群

DKD 是糖尿病的常见且危害严重的微血管并发症, 其发病机制复杂, 与长期糖脂代谢异常、高血压、

胰岛素抵抗和脂质代谢异常等多种因素导致肾小球基底膜增厚、K-W 结节形成、球性硬化、尿蛋白逐渐增多、肾小球滤过率(glomerular filtration rate, GFR)进行性下降等密切相关[24]。临床上以持续性的白蛋白尿和/或 eGFR 进行性下降为主要特征。糖尿病肾病的诊断标准为: ① 排除干扰因素的情况下, 在 3~6 个月内的 3 次检测中至少 2 次 UACR ≥ 30 mg/g 或尿白蛋白排泄率 ≥ 30 mg/24h (≥ 20 $\mu\text{g}/\text{min}$); ② eGFR < 60 ml/(min \cdot 1.73m 2)持续 3 个月以上; ③ 肾活检符合 DKD 的病理改变, 但不推荐糖尿病患者行常规肾脏穿刺活检; 在明确是由于糖尿病造成的肾损害, 并排除其他原因引起慢性肾脏病的情况下, 至少具备其中一项可诊断为 DKD [25]。越来越多的研究发现, 肠道菌群数量、种类、分布的改变、代谢产物的紊乱及其对肠道内环境及结构的影响在 DKD 的发生发展中发挥了重要作用。

4.1. 肾素 - 血管紧张素 - 醛固酮系统(renin angiotensin aldosterone system RAAS)的激活

在早期 DKD 患者肾脏的损伤中, 肾素血管紧张素系统(RAAS)的过度激活起着十分重要的作用。RAAS 是一种广泛存在于人体中与血管密切相关的内分泌系统, 血液中的 RAAS 可以通过调节血压和体液稳态的来动态维持机体平衡, RAAS 同样存在于组织器官中, 尤其肾脏局部 RAAS 浓度较高[26]。肾小球旁细胞分泌的肾素使血管紧张素原转化为血管紧张素 I (angiotensin I, Ang I), Ang I 在血管紧张素转换酶 (angiotensin-converting enzyme, ACE) 的作用下转换为血管紧张素 II (angiotensin II, Ang II), Ang II 收缩肾脏传入和传出动脉, 收缩系膜细胞、减少髓质血流量, 促进肾小管水、钠重吸收, 加重肾脏病理改变及炎症程度[27]。研究证明, 肠道菌群代谢产物中过量的乙酸会过度激活 RAAS, 与 DKD 早期肾脏损伤存在密切关系[28]。Wang [29] 等通过将丁酸盐注入 Ang-II 诱导的 SD 大鼠体内, 实验组小鼠肾脏的 ACE1 表达量、肾素受体(PRR)、血管紧张素原等均减少, 证明了丁酸盐可能抑制肾内 RAAS。以上研究均表明肠道菌群及其代谢产物与 RAAS 之间存在相互作用, 二者之间的关系对为 DKD 肾脏损伤的治疗寻找新的靶点存在重要意义。

4.2. 肠道通透性的改变

肠道通透性与肠道粘膜屏障是否完整具有密切关系[30], 肠粘膜屏障主要由黏液层和肠上皮结构组成, 具有吸收营养和防止病原微生物入侵的功能[31]。肠上皮结构由肠道上皮细胞和紧密连接组成, 生理状态下, 这道屏障可以使物质选择性通过, 将肠腔中的微生物与内部环境分隔开来, 保证肠道及机体内环境的稳定, 紧密连接蛋白维持着这道屏障的结构稳定, 也是影响肠黏膜通透性的关键因素[32]。DKD 患者肠道菌群及其代谢产物的改变使肠上皮细胞间的紧密连接蛋白受到影响导致肠道屏障受损及增加肠粘膜通透性[33]。肠道细菌代谢碳水化合物可以产生一种细菌代谢产物, 称为外源性短链脂肪酸(short chain fatty acid, SCFAs), 丁酸由梭状芽胞杆菌、拟杆菌和双歧杆菌产生, 是 SCFAs 中重要的一种[34]。研究表明[35]丁酸盐治疗可以促进结肠黏蛋白 Muc2 和紧密连接蛋白 ZO-1、Claudin-1 的表达, 从而加强慢性肾脏病动物模型的肠道屏障功能。DKD 患者肠道中的丁酸较健康人明显减少[36], 因此, DKD 患者可能由于肠道菌群紊乱导致可以产生 SCFAs 的细菌减少, 导致肠道上皮结构受损, 增加肠道通透性。

4.3. 肠道菌群代谢物

4.3.1. 短链脂肪酸(short chain fatty acid, SCFAs)

SCFAs 是碳链中碳原子数 < 6 的羧酸类有机化合物, 由肠腔内的多种细菌通过参与肠道内代谢的过程产生, 如厚壁菌门(革兰氏阳性)是主要的产 SCFAs 的细菌, 产量占比约 60%, 拟杆菌门(革兰氏阴性)占约 20%。SCFAs 主要包括乙酸、丙酸、丁酸等, 具有保护肠道粘膜屏障、调节电解质、影响肠腔内 pH 值、调节肠道微生态、调节免疫、参与调节神经内分泌功能等功能[37]。其中乙酸是肠腔内菌群产生的

SCFAs 中含量最多的一种, 乙酸与 IECs 中的游离脂肪酸受体 2 (free fatty acid receptor 2, FFAR2)和游离脂肪酸受体 3 (free fatty acid receptor 3, FFAR3)结合, 促进特定肠道激素的释放, 如胰高血糖素样肽 1 (glucagon like peptide 1, GLP1) [38] [39], GLP1 具有促胰素样活性, 以葡萄糖依赖性方式抑制胰岛素 β 细胞死亡等方式参与调节血糖, 并作为炎症传感器, 下调与炎症有关细胞因子的表达, 减轻炎症反应[40]。研究表明[41] T2MD 患者肠道中菌群分布失调, 导致产生 SCFAs 的菌群属紊乱, 并与健康人存在明显差异, 从而导致胰岛素抵抗、炎症反应及免疫代谢紊乱等。

4.3.2. 胆汁酸

胆汁酸是胆汁的主要成分, 肝脏合成的结合型胆汁酸在胆囊收缩素刺激下, 释放进入十二指肠, 富含胆盐水解酶(bile salt hydrolase, BSH)的菌群将其代谢成非结合型胆汁酸, 并进一步对其进行加工, 形成次级胆汁酸。次级胆汁酸通过作用于法尼醇 X 受体(FXR)调节体内葡萄糖代谢, 激活 G 蛋白偶联胆汁酸受体 5 (TGR5), 促进能量消耗和肠 L 细胞分泌 GLP-1, 改善 IR 和异常葡萄糖代谢, 参与调节脂质、葡萄糖和能量代谢[42]。而在 DKD 患者 TGR5 表达下调, 且下调程度与炎症和纤维化水平相关。BSH 在结合型胆汁酸向非结合型胆汁酸转换过程中起到关键作用, BSHs 已被证实在人类微生物组的 117 个菌属的 591 个菌株中表达, 从不同 BSH 系统型的酶活性检测来看, BSH-T3 的酶活性最高, 仅在乳杆菌属中发现, BSHT5 和 BSH-T6 的系统型主要来自拟杆菌属, 表现出不同的酶活性和去结合活性[43]。肠道菌群的失调可能会影响 BSH 的酶活表达, 从而影响初级胆汁酸向次级胆汁酸的转化过程, 加重胰岛素抵抗并影响胆汁酸在葡萄糖代谢中的作用[44]。研究表明[45], T2MD 患者的血清胆汁酸含量和肠道微生物丰度均发生改变, T2MD 患者血清胆汁酸与肠道菌群丰富度呈相关性降低, 因此说明, 肠道菌群与胆汁酸互相作用, 互相平衡共同维护肠道及内环境的稳定。

4.3.3. 氧化三甲胺 (TMAO)

氧化三甲胺(TMAO)是肠道微生物的代谢产物之一, 一般是由机体通过膳食途径获得, 其主要食物来源主要包括胆碱和左旋肉碱, 其进入肠道后, 在肠道中由微生物三甲胺(TMA)裂解酶分解为 TMA, 然后进入肝脏被黄素单氧酶 3 氧化[46]。TMAO 具有多种生物活性, 与心血管疾病、糖尿病、肾脏病等密切相关[47]。在生理状态下, TMAO 主要通过肾脏排泄, 其血液中浓度较低[48]。研究显示[49], DKD 患者 TMAO 明显高于健康人, 并且随着尿蛋白量的增加, TMAO 浓度呈相关性的不断上升。TMAO 浓度可影响肾功和肾小球滤过率, 并且可以提示肾脏病预后的情况[50]。TMAO 可以使线粒体活性氧的水平升高, 超氧化物歧化酶活性降低, 增强与衰老相关的氧化应激反应, 加重肾损伤[51]。DKD 患者存在明显的肠道菌群失调, 导致作为肠道菌群代谢物的 TMAO 浓度增加, 加重对肾脏的负担, 形成恶性循环。

5. 中医药治疗 DKD

古代医籍中并没有“糖尿病肾病”这一病名的记载, 依据此病的症状将其分属为消渴病伴有“水肿”、“癃闭”、“关格”、“尿浊”的范畴, 中医学中有“肾主水, 大肠属津, 小肠主液”, 肾与肠同居下焦, 共司机体水液代谢功能。祖国医学中, 张景岳认为水液代谢主要由脾、肺、肾三脏共同参与, 三焦则为“水道”为水液流通与排泄之道, 其气化作用与水液代谢密切关联。古代医学中的藏相学说中, 将大小肠的生理功能归属到脾胃运化中。《素问·灵兰秘典论》曰: “小肠者, 受盛之官, 化物出焉。”王冰注: “承奉胃司, 受盛糟粕, 受已复化, 传入大肠, 故云受盛之官, 化物出焉。”水谷精微的代谢过程中, 胃收纳腐熟, 小肠泌别清浊, 将水谷精微吸收, 而后通过脾主升清, 上属于肺, 营养全身。《灵枢·营卫生会》曰: “下焦者, 别回肠, 注于膀胱而渗入焉。”由此可见肠-脾胃-肾之间共司水液代谢的相互关系可为“肠肾轴”理论的体现提供依据[52]。吕仁和教授将其命名为“消渴肾病”。消渴日久,

气阴两伤, 阴津亏耗, 肾元虚损; 阴损及阳, 阴阳两虚; 病情进一步发展则肾体衰劳, 肾用失司, 气血阴阳俱损, 浊毒内停, 水湿泛滥[53]。

近年来, 随着中医中药对糖尿病肾病治疗上的不断深入研究, 多种中医特色疗法在临床渐行开展, 因其效果明显、副作用小、操作简便等优势被患者广泛接受。本病常以本虚标实为特点; 本虚主要为脾肾两虚, 故临床中多用黄芪、茯苓、山药、山茱萸等药物补肾益气, 健脾利湿; 标实如湿毒、瘀血等病理产物常贯穿病情的始末, 郁久化热, 故常使用寒性药物如大黄、泽泻、丹参等药物达到清热祛湿, 活血化瘀之用。张文杰等的研究表明[54], DKD 小鼠经山药多糖治疗后肠道菌群中厚壁菌门、毛螺菌属、韦荣球菌属、芽孢杆菌属、类芽孢杆菌属、梭杆菌属相对丰度升高, 拟杆菌门、变形菌门、拟杆菌属、埃希菌属、志贺菌属、沙门菌属相对丰度下降, 且尿蛋白水平下降, 肾功能指标改善; 徐卓等研究显示[55], 丹参茎叶总酚酸及丹参根总酚酸药物干预后模型组厚壁菌门丰度上升, 拟杆菌门丰度下降, SCFAs 含量升高, 可调节模型小鼠体内的肠道菌群紊乱。古籍中记载大量方剂常被用于治疗糖尿病肾病, 参芪地黄汤常被用于气阴两虚型糖尿病肾病的治疗, 效果明显, 研究证实[56], 参芪地黄汤治疗后的小鼠益生菌数量多于对照组, 致病菌少于对照组, 且 IL-1 β 、IL-6、TNF- α 和 TGF- β 1 水平低于治疗后对照组, 可改善肠道菌群多样性, 减轻炎症反应, 减轻肾脏损伤。除口服中药外, 根据“开鬼门, 洁净腑, 去宛陈莖”理论开展的外治法中药灌肠, 在临床上取得明显效果, 常使用大黄、桃仁、红花等泄下类中药保留灌肠、结肠透析达到通腑泄浊, 涤荡积滞的效果, 促进血肌酐、尿素氮的肠道排泄, 调节肠道菌群, 进而改善肾功能[57]。除此之外, 针刺疗法、穴位埋线、穴位注射、艾灸疗法等外治法在缓解症状, 延缓病情进展, 改善患者病情取得较好疗效[58]。

6. 总结

运用中医疗法调节肠道菌群治疗 DKD 在近年来的应用逐渐增多, 诸多研究表明, 肠道菌群失调将加重 DKD 的发生发展, 而祖国中医根据该病不同时期的病证特点辨证施治, 对于肠道菌群的调节效果显著, 在 DKD 防治方面前景广阔, 值得广泛应用与推广; 但因中药种类繁多, 治疗手段多样, 同时临床中样本数据收集较少, 在其作用机制上的研究仍存欠缺, 在未来仍需进一步扩大样本量的收集, 建立相应数据库, 对中医疗法在 DKD 的治疗中具体扮演何种角色进行更加深入的研究。

参考文献

- [1] GBD Chronic Kidney Disease Collaboration (2020) Global, Regional, and National Burden of Chronic Kidney Disease, 1990-2017: A Systematic Analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *The Lancet*, **395**, 709-733.
- [2] 中华医学会糖尿病学分会. 中国 2 型糖尿病防治指南(2020 年版) (上) [J]. 中国实用内科杂志, 2021, 41(8): 668-695.
- [3] 王慧玲, 黄国东, 陈宇, 等. 基于肠道菌群探讨从中医脾胃论治糖尿病肾病[J]. 中医学报, 2024, 39(7): 1374-1383.
- [4] Ritz, E. (2011) Intestinal-Renal Syndrome: Mirage or Reality? *Blood Purification*, **31**, 70-76. <https://doi.org/10.1159/000321848>
- [5] 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>
- [6] 谢珊. 肠道菌群结构变化与慢性肾功能衰竭发展关系的研究[D]: [博士学位论文]. 广州: 南方医科大学, 2014.
- [7] 徐蕾, 马晓燕. 基于“肠-肾轴”理论治疗慢性肾脏病研究进展[J]. 陕西中医药大学学报, 2022, 45(3): 114-119.
- [8] 中华中医药学会. ZYYXH/T 3.3-2007 糖尿病肾病[S]. 北京: 中国中医药出版社, 2007.
- [9] 殷松江, 盛梅笑. 基于肠肾轴概念谈通腑泄浊法在慢性肾脏病治疗中的应用[J]. 中国临床研究, 2016, 29(3): 417-419.
- [10] Ramezani, A., Massy, Z.A., Meijers, B., Evenepoel, P., Vanholder, R. and Raj, D.S. (2016) Role of the Gut Microbiome

- in Uremia: A Potential Therapeutic Target. *American Journal of Kidney Diseases*, **67**, 483-498. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2015.09.027>
- [11] Hooper, L.V., Littman, D.R. and Macpherson, A.J. (2012) Interactions between the Microbiota and the Immune System. *Science*, **336**, 1268-1273. <https://doi.org/10.1126/science.1223490>
- [12] Letchumanan, G., Abdullah, N., Marlini, M., Baharom, N., Lawley, B., Omar, M.R., *et al.* (2022) Gut Microbiota Composition in Prediabetes and Newly Diagnosed Type 2 Diabetes: A Systematic Review of Observational Studies. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, **12**, Article 943427. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2022.943427>
- [13] Rackaityte, E. and Lynch, S.V. (2018) Rules of Engagement in the Gut Microbiome. *Nature Medicine*, **24**, 1642-1644. <https://doi.org/10.1038/s41591-018-0242-0>
- [14] Said, I., Ahad, H. and Said, A. (2022) Gut Microbiome in Non-Alcoholic Fatty Liver Disease Associated Hepatocellular Carcinoma: Current Knowledge and Potential for Therapeutics. *World Journal of Gastrointestinal Oncology*, **14**, 947-958. <https://doi.org/10.4251/wjgo.v14.i5.947>
- [15] 冯春念, 曾琳智, 王仕均, 等. 2 型糖尿病与糖尿病肾病患者微炎症及肠道微生物多样性分析[J]. 中国微生态学杂志, 2020, 32(11): 1273-1278.
- [16] Del Chierico, F., Rapini, N., Deodati, A., Matteoli, M.C., Cianfarani, S. and Putignani, L. (2022) Pathophysiology of Type 1 Diabetes and Gut Microbiota Role. *International Journal of Molecular Sciences*, **23**, Article 14650. <https://doi.org/10.3390/ijms232314650>
- [17] Afsar, B., Vaziri, N.D., Aslan, G., Tarim, K. and Kanbay, M. (2016) Gut Hormones and Gut Microbiota: Implications for Kidney Function and Hypertension. *Journal of the American Society of Hypertension*, **10**, 954-961. <https://doi.org/10.1016/j.jash.2016.10.007>
- [18] Du, X., Liu, J., Xue, Y., Kong, X., Lv, C., Li, Z., *et al.* (2021) Alteration of Gut Microbial Profile in Patients with Diabetic Nephropathy. *Endocrine*, **73**, 71-84. <https://doi.org/10.1007/s12020-021-02721-1>
- [19] Zhang, L., Lu, Q.Y., Wu, H., Cheng, Y.L., Kang, J. and Xu, Z.G. (2023) The Intestinal Microbiota Composition in Early and Late Stages of Diabetic Kidney Disease. *Microbiology Spectrum*, **11**, e0038223.
- [20] 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]: [硕士学位论文]. 大连: 大连医科大学, 2016.
- [21] American Diabetes Association (2019) 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes—2020. *Diabetes Care*, **43**, S14-S31. <https://doi.org/10.2337/dc20-s002>
- [22] 王淑亮, 苏永峰. 肠道菌群在 2 型糖尿病中的研究进展[J]. 临床荟萃, 2024, 39(3): 274-278.
- [23] Craciun, C., Neag, M., Catinean, A., Mitre, A., Rusu, A., Bala, C., *et al.* (2022) The Relationships between Gut Microbiota and Diabetes Mellitus, and Treatments for Diabetes Mellitus. *Biomedicines*, **10**, Article 308. <https://doi.org/10.3390/biomedicines10020308>
- [24] Zeng, J.Y., Wang, Y., Miao, M. and Bao, X.R. (2021) The Effects of Rhubarb for the Treatment of Diabetic Nephropathy in Animals: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Frontiers in Pharmacology*, **12**, Article 602816.
- [25] 李洪梅, 朱海清. 中国糖尿病肾脏病防治指南(2021 年版)解读[J]. 中国医刊, 2022, 57(2): 133-138.
- [26] Moratal, C., Laurain, A., Naïmi, M., Florin, T., Esnault, V., Neels, J.G., *et al.* (2021) Regulation of Monocytes/macrophages by the Renin-Angiotensin System in Diabetic Nephropathy: State of the Art and Results of a Pilot Study. *International Journal of Molecular Sciences*, **22**, Article 6009. <https://doi.org/10.3390/ijms22116009>
- [27] 潘道延, 沈洁. 肾素-血管紧张素-醛固酮系统与糖尿病肾病[J]. 中华临床医师杂志(电子版), 2015, 9(4): 523-527.
- [28] 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>
- [29] Machado, A.S., Oliveira, J.R., Lelis, D.D.F., de Paula, A.M.B., Guimarães, A.L.S., Andrade, J.M.O., *et al.* (2020) Oral Probiotic Bifidobacterium Longum Supplementation Improves Metabolic Parameters and Alters the Expression of the Renin-Angiotensin System in Obese Mice Liver. *Biological Research for Nursing*, **23**, 100-108. <https://doi.org/10.1177/1099800420942942>
- [30] 邢盼盼, 刘萍, 王俊平. 肠道通透性相关疾病及其影响因素的研究进展[J]. 中华全科医师杂志, 2017, 16(4): 320-323.
- [31] Wang, S., Shao, B., Zhao, S., Fang, J., Gu, L., Miao, C., *et al.* (2018) Impact of Paneth Cell Autophagy on Inflammatory Bowel Disease. *Frontiers in Immunology*, **9**, Article 693. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.00693>
- [32] Monaco, A., Ovrzyn, B., Axis, J. and Amsler, K. (2021) The Epithelial Cell Leak Pathway. *International Journal of Molecular Sciences*, **22**, Article 7677. <https://doi.org/10.3390/ijms22147677>

- [33] 吴雅茹, 魏凯悦, 王彩丽. 肠道菌群失衡与肠道屏障损伤在糖尿病肾脏疾病中的研究进展[J]. 肾脏病与透析肾移植杂志, 2023, 32(5): 477-480, 454.
- [34] Fu, X., Liu, Z., Zhu, C., Mou, H. and Kong, Q. (2018) Nondigestible Carbohydrates, Butyrate, and Butyrate-Producing Bacteria. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, **59**, S130-S152. <https://doi.org/10.1080/10408398.2018.1542587>
- [35] Gonzalez, A., Krieg, R., Massey, H.D., Carl, D., Ghosh, S., Gehr, T.W.B., et al. (2018) Sodium Butyrate Ameliorates Insulin Resistance and Renal Failure in CKD Rats by Modulating Intestinal Permeability and Mucin Expression. *Nephrology Dialysis Transplantation*, **34**, 783-794. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfy238>
- [36] Zhong, C., Bai, X., Chen, Q., Ma, Y., Li, J., Zhang, J., et al. (2022) Gut Microbial Products Valerate and Caproate Predict Renal Outcome among the Patients with Biopsy-Confirmed Diabetic Nephropathy. *Acta Diabetologica*, **59**, 1469-1477. <https://doi.org/10.1007/s00592-022-01948-2>
- [37] van der Hee, B. and Wells, J.M. (2021) Microbial Regulation of Host Physiology by Short-Chain Fatty Acids. *Trends in Microbiology*, **29**, 700-712. <https://doi.org/10.1016/j.tim.2021.02.001>
- [38] Lavelle, A. and Sokol, H. (2020) Gut Microbiota-Derived Metabolites as Key Actors in Inflammatory Bowel Disease. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*, **17**, 223-237. <https://doi.org/10.1038/s41575-019-0258-z>
- [39] 平易, 魏艳玲, 陈东风, 等. 肠道短链脂肪酸与肠黏膜屏障[J]. 胃肠病学和肝病学杂志, 2022, 31(5): 508-512.
- [40] Drucker, D.J. (2018) Mechanisms of Action and Therapeutic Application of Glucagon-Like Peptide-1. *Cell Metabolism*, **27**, 740-756. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2018.03.001>
- [41] 孙静, 张帆. 2 型糖尿病患者血糖控制状态与肠道微生态、短链脂肪酸、D-乳酸、免疫细胞水平的相关分析[J]. 临床内科杂志, 2024, 41(6): 408-410.
- [42] 夏西茜, 丁珂珂, 张慧恒, 等. 肠道菌群介导胆汁酸影响炎症性肠病的研究进展[J]. 上海交通大学学报(医学版), 2024, 44(7): 839-846.
- [43] Song, Z., Cai, Y., Lao, X., Wang, X., Lin, X., Cui, Y., et al. (2019) Taxonomic Profiling and Populational Patterns of Bacterial Bile Salt Hydrolase (BSH) Genes Based on Worldwide Human Gut Microbiome. *Microbiome*, **7**, Article No. 9. <https://doi.org/10.1186/s40168-019-0628-3>
- [44] 潘婷. 基于肠道菌群-胆汁酸代谢探讨“调脏通络”电针治疗 2 型糖尿病的效应与机制[D]: [博士学位论文]. 长春: 长春中医药大学, 2023.
- [45] Wang, X.X., Wang, D., Luo, Y., Myakala, K., Dobrinskikh, E., Rosenberg, A.Z., et al. (2017) FXR/TGR5 Dual Agonist Prevents Progression of Nephropathy in Diabetes and Obesity. *Journal of the American Society of Nephrology*, **29**, 118-137. <https://doi.org/10.1681/asn.2017020222>
- [46] 杨波, 熊婉媛, 蔡小玲, 等. 肠源性氧化三甲胺在慢性肾病中的作用[J]. 生命科学, 2018, 30(5): 580-584.
- [47] Dambrova, M., Latkovskis, G., Kuka, J., Strele, I., Konrade, I., Grinberga, S., et al. (2016) Diabetes Is Associated with Higher Trimethylamine N-Oxide Plasma Levels. *Experimental and Clinical Endocrinology & Diabetes*, **124**, 251-256. <https://doi.org/10.1055/s-0035-1569330>
- [48] Wang, Z., Bergeron, N., Levison, B.S., Li, X.S., Chiu, S., Jia, X., et al. (2018) Impact of Chronic Dietary Red Meat, White Meat, or Non-Meat Protein on Trimethylamine N-Oxide Metabolism and Renal Excretion in Healthy Men and Women. *European Heart Journal*, **40**, 583-594. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy799>
- [49] 孙田, 李琳, 雒否乐. 糖尿病肾病患者血清三甲胺、氧化三甲胺及其比值与肾损伤的相关性分析[J]. 临床内科杂志, 2020, 37(9): 659-660.
- [50] 杨柳. 氧化三甲胺对慢性肾脏病的影响和对策[J]. 肾脏病与透析肾移植杂志, 2019, 28(5): 474-478.
- [51] Ke, Y., Li, D., Zhao, M., Liu, C., Liu, J., Zeng, A., et al. (2018) Gut Flora-Dependent Metabolite Trimethylamine-N-Oxide Accelerates Endothelial Cell Senescence and Vascular Aging through Oxidative Stress. *Free Radical Biology and Medicine*, **116**, 88-100. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2018.01.007>
- [52] 焦书沛, 姜晨. “肠-肾轴”理论研究现状及分析[J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2017, 18(7): 656-658.
- [53] 吕仁和, 赵进喜, 王越. 糖尿病肾病临床研究述评[J]. 北京中医药大学学报, 1994(2): 2-6, 72.
- [54] 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.
- [55] 徐卓, 项想, 尚尔鑫, 等. 丹参茎叶总酚酸对 2 型糖尿病肾病小鼠肠道菌群和短链脂肪酸的调节作用[J]. 药理学报, 2021, 56(4): 1035-1048.
- [56] 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.

[57] 陈茜, 李凯利, 郝拥玲, 等. 糖肾灌肠方治疗早期糖尿病肾病的随机对照研究[J]. 新疆中医药, 2014, 32(4): 5-8.

[58] 朱娟, 李凯利, 杨苏秀. 中医外治法治疗糖尿病肾病研究进展[J]. 新疆中医药, 2015, 33(5): 97-100.