

引用:陈怡瑞,黄温迪,王卓铨,等.基于肠肾轴探讨从脾胃论治高尿酸血症机理[J].现代中医药,2024,44(6):59-62.

基于肠肾轴探讨从脾胃论治高尿酸血症机理^{*}

陈怡瑞¹ 黄温迪¹ 王卓铨¹ 施雨莎¹ 廖志成¹ 程锦国^{2**}

(1. 浙江中医药大学附属温州中医院,浙江 温州 325000;

2. 温州医科大学附属第一医院,浙江 温州 325000)

摘要:高尿酸血症是一种综合性代谢疾病,与肾脏、肠道密切相关。肠肾轴理论的提出揭示了肠道、肾脏通过肠道菌群相互影响;肠道菌群结构、代谢紊乱,会诱导氧化应激及炎症反应,影响肠道、肾脏排泄,出现高尿酸血症。从中医生理角度阐述,肠道菌群居于肠中,属于广义的脾胃范畴;其次,肠肾轴可发挥诸如营养物质吸收、免疫功能调节、促进血细胞生成等多方面功能,分别与脾胃学说的脾主运化、脾生营卫、脾主统血等概念相契合。文章论述肠肾轴与中医脾胃的相通之处,力求立足于脾胃论,结合现代肠道菌群等治疗方法,以补益脾胃为基本治则治疗高尿酸血症。

关键词:肠肾轴;高尿酸血症;脾胃;肠道菌群;补益脾胃

中图分类号:R589;R589 **文献标识码:**A

文章编号:1672-0571(2024)06-0059-04

DOI:10.13424/j.cnki.mtem.2024.06.011

高尿酸血症是一种综合性代谢疾病,是高血压、2 型糖尿病、心血管疾病、慢性肾病等的独立危险因素,临床上将非同日两次血尿酸 $\geq 420 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ (不论男女)诊断为高尿酸血症^[1]。高尿酸血症的发病与嘌呤代谢紊乱或尿酸排泄障碍有关,与肾脏、肠道密切相关,人体内的尿酸在肝、肾、肠的作用下保持动态平衡^[2]。本文探究从肠肾轴角度论述从脾胃论治高尿酸血症的机理和可行性,并列举相关的中医临床应用。

1 肠肾轴概述

“肠肾轴”理论主要论述肠道菌群及其代谢物会影响人体肠道黏膜屏障,与肾脏免疫反应、物质代谢等存在着密切关系^[3]。有报道指出,高嘌呤高果糖等饮食习惯会改变肠道菌群的结构,增加尿酸的生成^[2],肠道中益生菌结构数量改变,同时伴随有害菌大量繁殖^[4],直接破坏肠屏障,各种代谢废物如尿素、尿酸在血液中聚集,激活炎症反应,损害肾小管上皮细胞,通过血液重新进入肠腔,进一步加剧肠道菌群紊乱。

2 肠肾轴与中医脾胃的关系

肠道菌群是肠肾轴的核心,位于大肠小肠之中,而肠道在中医学藏象理论体系中属于广义的脾胃范

畴^[5]。《灵枢·本输》曾提及:“大肠小肠皆属于胃。”故而大肠、小肠隶属于中医脾胃藏象体系;《黄帝内经》从经络角度论述肠道与脾胃的关系:“手阳明大肠,手太阳小肠,皆属足阳明胃”;《脾胃论》阐述生理病理关系:“大肠、小肠受胃之荣气,乃能行津液于上焦,溉灌皮毛,充实腠理。若饮食不节,胃气不及,大肠、小肠无所禀受,故津液涸竭焉。”这句话高度概括了肠道与脾胃的关系。一旦人体脾胃出现异常,则肠道菌群亦会随之改变^[6]。

2.1 “胃司受纳,脾司运化”与菌群参与营养吸收
能量代谢《素问·经脉别论》云:“饮入于胃,游溢精气,上输于脾,脾气散精……下输膀胱,水精四布。”胃主受纳腐熟,脾主运化水谷,共同作用将水谷化为精微,运送至全身内外。肠道菌群处于肠道,参与机体消化吸收并调控能量代谢,与中医脾脏生理功能异曲同工,对于机体脾胃消化吸收剩余的食物流渣,以及细胞的新陈代谢等,肠道菌群可以通过自身的代谢,将其转化为可以被人体吸收的其他营养物质及葡萄糖等能量^[5],肠道菌群不仅影响消化酶的表达,还直接参与分解消化抗性淀粉、低聚糖、非淀粉多糖等复杂的碳水化合物以及纤维素和半纤维素的过程^[7]。肠道环境平衡稳定是脾胃体系

* 基金项目:浙江省科技计划项目(2022C03160)

** 通讯作者:程锦国,主任医师。E-mail:wzwsjcjg@163.com

正常运转、发挥功能的物质基础。病理状态下,脾失运化,枢机不利,气机阻滞,则五谷精微不能传输全身,滞于机体,成为痰湿之邪;正如肠道菌群紊乱而导致维生素、叶酸等物质合成减少、代谢异常、炎性介质增加,从而出现肥胖、糖尿病、高尿酸血症等代谢疾病^[7]。

2.2 脾主营卫与肠道菌群调节免疫功能 《灵枢·营卫生会》记载:“人受气于谷,谷入于胃……其清者为营,浊者为卫,荣行脉中,卫行脉外。”脾胃运化水谷精气,后化生为营卫之气,肺卫为机体抵御外邪的屏障,肺金赖脾土而生,脾气充足则卫气旺盛而御邪有力,在多系统发挥防御作用,使得机体免受外邪侵袭。肠道是人体免疫细胞的聚集地,肠道黏膜是免疫系统的重要屏障肠道菌群中的专性厌氧菌,如乳酸杆菌、双歧杆菌等构成生物屏障,防止致病菌对机体造成伤害^[8]。肠道菌群合成的各类维生素,能够刺激和提高机体免疫机能^[9]肠道菌群的代谢产物如丁酸盐,能够影响免疫细胞活性,促进抗炎细胞因子表达^[10]。肠道菌群如双歧杆菌能够直接激活机体免疫细胞,发挥保护作用^[11]。李东垣的《脾胃论》中记载:“百病皆由脾胃衰而生也。”脾胃不健则营卫不和,易感外邪,肠道菌群紊乱则免疫功能失调。

3 脾主统血与肠道菌群调节血细胞

“脾主统血”概括了脾胃与血液之间的关系,《古今医案按》曾提及:“脾虚则血不归经而妄下矣。”表明脾虚则血液失于固摄,则出现漏、崩、衄、呕血等证。肠道菌群可以通过调控血清素的生物合成,影响血小板活化、聚集和止血^[12];合成具有预防内出血、促进血液正常凝固作用的维生素 K^[8]。肠道菌群中有益菌如双歧杆菌、乳酸杆菌能够促进叶酸的合成^[8],避免巨幼红细胞性贫血;促进铁的吸收^[13],促进血红蛋白的生成。

4 肠肾轴与高尿酸血症的关系

高尿酸血症的发病与嘌呤代谢紊乱或尿酸排泄障碍有关。在生理条件下,人体内的尿酸 1/3 通过肠道排泄,2/3 从肾脏排出^[1]。尿酸的排泄主要是通过尿酸转运蛋白三磷酸腺苷结合盒转运体 G2 (ABCG2)的作用和肠道菌群的分解代谢来实现的^[14]。一旦肠道菌群紊乱,益生菌数量结构改变,优势菌例如双歧杆菌数量减少,有害菌数量增

加^[6],代谢产物亦有所改变,刺激机体产生炎症因子、氧自由基等细胞毒性物质,从而导致或加速肾脏功能受损,尿素尿酸等尿毒素难以排出,过量的代谢废物不能经肾脏充分排出并重新进入肠腔,聚集在肾脏与血液中,导致高尿酸血症,进一步加剧肠道菌群紊乱,从而导致恶性循环,出现一系列病理变化,最终出现肾衰竭^[15]。

4.1 饮食改变肠道菌群结构 长期高嘌呤、高糖的饮食可改变肠道菌群的结构,促进肠源性内毒素的释放,诱导炎症反应,造成外周血中黄嘌呤氧化酶的表达水平增高,从而诱发高尿酸血症^[16]。

4.2 肠粘膜受损、通透性增加 黄胜男等^[17]发现在肠道菌群紊乱引起的炎症刺激下,肠黏膜通透性增加,导致脂多糖及代谢产物进入血液,诱发或加重高尿酸血症^[4]肠道菌群可通过调节肠道炎症反应,促进肠道上皮组织细胞的修复与再生,加速尿酸转运蛋白代谢,从而影响尿酸的肠道排泄^[18]。

4.3 肠道菌群降解尿酸 肠道细菌可以直接分解尿酸,尿酸经肠腔乳杆菌属和假单胞菌属等分解或直接排出体外^[19]肠道菌群还可以通过分泌活性酶间接参与嘌呤和尿酸的分解代谢,酿酒酵母通过增强宿主嘌呤代谢;大肠埃希菌、变形杆菌可分泌黄嘌呤脱氢酶,限制嘌呤分解代谢速率^[20]。

4.4 肠道菌群影响代谢与能量 肠道菌群紊乱会导致肠道菌群代谢物失调。在肠道菌群代谢产物中,乙酸、琥珀酸和葡萄糖为肠上皮细胞提供能量促进尿酸排泄^[21];氨基酸代谢系统失调,参与嘌呤核苷生物合成的甘氨酸含量增加,天冬氨酸含量减少,会影响嘌呤代谢与能量供给^[22]。

4.5 肠道菌群影响转运蛋白 肠道微生物可以通过调节尿酸转运蛋白的表达,例如 ABCG2, SLC2A9 等,导致肠道与肾脏尿酸排泄障碍^[23]在已建立的高尿酸血症小鼠模型中,ABCG2 基因敲除小鼠的血清尿酸水平增加^[24]。研究表明,肠道细胞特异性 SLC2A9 基因敲除小鼠的血清尿酸盐水平升高,而缺乏 SLC2A9 基因的小鼠容易发生代谢综合征(高尿酸、高血压、高血糖、高脂血症),表明 SLC2A9 介导尿酸从肠道排泄^[25]。

5 高尿酸血症与中医脾胃的关系

早期高尿酸血症常常无明显自觉症状,随着病情进展,出现关节变形、疼痛不适等与痛风相关的

临床症状,古代文献将其归于“血浊”“痹证”“历节病”“痛风”等。《金匱要略》记载:“历节痛,不可屈伸,此皆饮酒汗出当风所致。”张仲景认为痛风发作与脾胃密切相关,脾胃为后天之本,营卫之来源,酒多湿热,饮酒损害脾胃,郁而化热;且脾胃为气机枢纽,中焦枢机不运,湿浊壅阻,致气血生成不足,无法输注全身供给精微物质;又逢外邪侵害,故发痛风。王孟庸教授^[26]和仝小林教授^[27]均认为,高尿酸血症的缘由在于嗜食高粱厚味,损伤脾胃,致脾失健,中焦枢机不运,气化不能,酿生膏浊,血液流通受阻,津液输布不利,最终成为湿、热、瘀、毒等病理产物。邓奕辉^[28]、杨霓芝^[29]、娄锡恩^[18]等名老中医均放眼于高尿酸血症,以“脾为中焦之土”为切入点,认为脾失健运是高尿酸血症的病因病机,提出从“升清降浊”“三焦气化”等理论治疗高尿酸血症,以“健脾祛湿”“健脾益肾”等为基本治疗原则,并列举了验方验案。

现代医学认为饮食中的外源性嘌呤与尿酸生成相关^[30],五味入口,藏于肠胃,水谷精微皆依赖脾胃运化,若脾失健运,则尿酸停滞体内,漫长的尿酸代偿期反致使脾胃虚损,枢机不利,尿酸排泄减少,则沉积于体内,导致高尿酸血症。“诸湿肿满,皆属于脾”,若脾胃受损,气机阻滞,水主运化水液功能失调,则清浊不分,水湿内停,与《张氏医通·痛风(历节)》中记载“肥人肢节痛,多因风湿痰饮流注”机理相同,湿邪缠绵难化,易蒙困脏腑,停滞筋肉关节之处,外加湿性趋下,发为痛风,多见于第一跖趾。

以经络为起点,高尿酸血症与脾胃具有相关性。临床上痛风首次发作常累及单一关节,与脾经、胃经循行之处恰好相关^[18]。《灵枢·经脉》记载:“脾足太阴之脉,起于大指之端……上内踝前廉……上膝股内前廉。”又记载“胃足阳明之脉……下膝腘中……中指内间;其支者……下入中指外间……入大趾间。”脾经循行以足大趾为起点,痛风常以第一跖趾关节红肿热痛为首发症状。足阳明胃经沿大腿前侧,至膝腘沿下肢胫骨前缘下行,经过膝关节,第二、三跖趾关节,相交足太阴脾经。高尿酸血症随着病情反复,可从第一跖趾关节逐渐发展,累及足背、足跟、踝、膝等大关节,与足阳明胃经、足太阴脾经的循行相符。

6 中医药研究及展望

现代研究发现补脾胃的中药、方剂以及治疗痹

症的经典方剂能够通过肠肾轴作用改善高尿酸血症,减少尿酸生成或促进尿酸排泄。党参补中益气,补益脾胃,补后天以资先天,对维持肠道微环境平衡起到重要作用^[31];黄芪补脾气固正气,能调节肠道菌群,保护肠黏膜屏障^[32];茯苓健脾利水,改善肠道菌群结构,促进益生菌生长,抑制黄嘌呤脱氢酶的活性,减少尿酸生成^[33];茯苓健脾利湿,使毒邪从二便而下,又可通过肠-肾轴调节尿酸生成代谢途径^[31]。山药平补肺脾肾三脏,调节相关尿酸转运蛋白的表达,从而降低血尿酸^[34]。

六君子汤是由补脾胃经方四君子汤加味而成,具有益气健脾的功效,王杰等^[35]发现六君子汤能通过调控肠道菌群,影响肠内毒素脂多糖释放,发挥抗炎、抑制尿酸生成过多的作用。四妙散由二妙丸加牛膝、薏苡仁而成,是中医治疗痹症的经典方剂,研究发现其能显著抑制高尿酸大鼠黄嘌呤氧化酶活性,增加肾、肠尿酸排泄,减轻肠道炎症,降低拟杆菌属丰度,增加乳酸杆菌属丰度,改善高尿酸血症尿酸代谢和肠道菌群失调^[36]。

通过肠道菌群的作用阐述肠肾轴与脾胃、高尿酸血症之间的关系,发现肠道菌群与脾胃具有生理上的相似作用,可以促进运化吸收、增强免疫、促进血细胞生成等作用。肠道菌群失调会影响肠、肾的尿酸排泄,导致肠道黏膜屏障受损,肠、肾转运蛋白表达减少,能量、代谢出现障碍等导致高尿酸血症。中医学认为高尿酸血症是由于嗜食肥甘厚味,导致痰湿内生,出现“血浊”,多从祛湿化浊入手。本文论述从脾胃入手,改变肠道菌群的数量与结构,通过影响肠肾轴,从而达到治疗高尿酸血症的合理性,延缓尿酸性肾病的进程。虽然现代研究高尿酸血症与肠道菌群的文献较少,但不失为一个新的思路。

参考文献

[1] 刘银辉,李明,段丽丽,等. 肠道菌群失调与高尿酸血症关系的研究进展[J]. 中国微生态学杂志,2023,35(2):229-233.
[2] 董文学,蒋雅琼,马利锋,等. 肠道菌群对尿酸代谢的影响[J]. 胃肠病学和肝病学杂志,2021,30(1):55-59.
[3] RITZ E. Intestinal-renal syndrome: mirage or reality? [J]. Blood Purification,2011,31(1-3):70-6.
[4] LV QL,XU DX,ZHANG XZ,et al. Association of hyperuricemia with immune disorders and intestinal barrier dysfunction[J]. Frontiers in physiology,2020,11:524236.
[5] 郭文茜,王琦,郭刚,等. 基于人体肠道菌群探讨“脾为后天之本”

- [J]. 中华中医药杂志,2021,36(9):5165-5168.
- [6] 张小娟,蒋珍秀,董娜,等. 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.
- [7] 温永天,王凤云,唐旭东,等. 从肠道菌群探讨“内伤脾胃,百病由生”的科学内涵[J]. 中华中医药杂志,2022,37(8):4334-4337.
- [8] HOOPER LV, LITTMAN DR, MACPHERSON AJ. Interactions between the microbiota and the immune system [J]. Science (New York, NY), 2012, 336(6086):1268-1273.
- [9] 石塔拉,高蔚娜,郭长江,等. 膳食成分与肠道菌群相互作用[J]. 营养学报,2016,38(6):530-536.
- [10] 于冰璐,谢海,徐灵芝. 短链脂肪酸在食物过敏中的免疫调节研究进展[J/OL]. 中国免疫学杂志:1-18 [2024-05-11]. <http://kns.cnki.net/kcms/detail/22.1126.R.20231123.1742.002.html>.
- [11] LU YT, YUAN XL, WANG M, et al. Gut microbiota influence immunotherapy responses: mechanisms and therapeutic strategies [J]. Journal of Hematology & Oncology, 2022, 15(1):47.
- [12] YANO JM, YU K, DONALDSON GP, et al. Indigenous bacteria from the gut microbiota regulate host serotonin biosynthesis [J]. Cell, 2015, 161(2):264-276.
- [13] GOMMERS LMM, LEERMAKERS PA, VAN DER WIJST J, et al. Butyrate reduces cellular magnesium absorption independently of metabolic regulation in Caco-2 human colon cells [J]. Scientific Reports, 2022, 12(1):18551.
- [14] FUJITA K, ICHIDA K. ABCG2 as a therapeutic target candidate for gout [J]. Expert Opinion on Therapeutic Targets, 2018, 22(2):123-129.
- [15] 相学梅,李宜航,牟曾熠,等. 基于“肠-肾轴”探讨肠源性尿毒症毒素在慢性肾脏病的研究进展[J]. 中国实验方剂学杂志, 2023, 29(7):274-282.
- [16] NAKAGAWA T, LANASPA MA, JOHNSON RJ. The effects of fruit consumption in patients with hyperuricaemia or gout [J]. Rheumatology (Oxford, England), 2019, 58(7):1133-1141.
- [17] 黄胜男,林志健,张冰,等. 肠道菌群结构变化与高尿酸血症发生的关系[J]. 北京中医药大学学报,2015,38(7):452-456.
- [18] 王聪慧,娄锡恩,卞兆祥,等. 基于肠道菌群失调探析中医从脾论治高尿酸血症的科学内涵[J]. 湖南中医药大学学报,2023,9(4):729-734.
- [19] YUN Y, YIN H, GAO ZY, et al. Intestinal tract is an important organ for lowering serum uric acid in rats [J]. PLoS One, 2017, 12(12):e0190194.
- [20] CRANE JK. Role of host xanthine oxidase in infection due to enteropathogenic and Shiga-toxigenic Escherichia coli [J]. Gut Microbes, 2013, 4(5):388-391.
- [21] NIEUWDORP M, GILIJAMSE PW, PAI N, et al. Role of the microbiome in energy regulation and metabolism [J]. Gastroenterology, 2014, 146(6):1525-1533.
- [22] PATEL D, MENON D, BERNFELD E, et al. Aspartate rescues S-phase arrest caused by suppression of glutamine utilization in KRas-driven cancer cells [J]. The Journal of biological chemistry, 2016, 291(17):9322-9329.
- [23] LIPKOWITZ MS. Regulation of uric acid excretion by the kidney [J]. Current Rheumatology Reports, 2012, 14(2):179-188.
- [24] ICHIDA K, MATSUO H, TAKADA T, et al. Decreased extra-renal urate excretion is a common cause of hyperuricemia [J]. Nature Communications, 2012, 3:764.
- [25] PRESTIN K, WOLF S, FELDTMANN R, et al. Transcriptional regulation of urate transportosome member SLC2A9 by nuclear receptor HNF4α [J]. American Journal of Physiology Renal Physiology, 2014, 307(9):F1041-F1051.
- [26] 周道成,赵恒侠,李惠林,等. 王孟庸教授治疗尿酸性肾病临床经验总结[J]. 中国中医药信息杂志,2017,24(10):99-101.
- [27] 全小林,刘文科. 论膏浊病[J]. 中医杂志,2011,52(10):816-818.
- [28] 黄金娟,邓奕辉. 基于升降浊理论从脾胃论治高尿酸血症 [J]. 中医临床研究,2024,16(5):120-124.
- [29] 刘震宇,杨霓芝,王文凤. 杨霓芝教授治疗高尿酸血症临床经验 [J]. 中国中西医结合肾病杂志,2023,24(12):1041-1043.
- [30] RAMOS GK, GOLDFARB DS. Update on uric acid and the kidney [J]. Current Rheumatology Reports, 2022, 24(5):132-138.
- [31] 文馨月,唐雪阳,何丹,等. 中药调节肠道菌群与代谢产物改善高尿酸血症研究进展 [J]. 中国中药杂志,2021,46(24):6387-6394.
- [32] 侯伟欣,韩涛涛,徐甜,等. 中医药调节肠道微生态缓解溃疡性结肠炎的研究进展 [J]. 中国中西医结合消化杂志,2023,31(12):946-950.
- [33] 魏志林,张杰,李华南,等. 单味中药降尿酸作用机制概述 [J]. 中医药通报,2021,20(6):69-72.
- [34] ZHU LR, DONG YF, NA S, et al. Saponins extracted from Dioscorea collettii rhizomes regulate the expression of urate transporters in chronic hyperuricemia rats [J]. Biomedicine & Pharmacotherapie, 2017, 93:88-94.
- [35] 王杰,宋因,隋国媛,等. 香砂六君子汤对脾虚高脂血症大鼠肠道菌群及肝脏脂质沉积的防治作用机制 [J]. 中华中医药杂志, 2023, 38(5):2264-2269.
- [36] 赵晖,陈军梅,盛冬云,等. 四妙散加味对高尿酸血症大鼠尿酸代谢及肠道菌群的影响 [J]. 湖北中医药大学学报,2022,24(1):26-30.