大黄甘草汤对慢性肾衰竭小鼠肠道菌群、肾脏功能的影响*

张英[1]，樊远航[1]，王瑞[1]，朱玲萍[2]✉

1. 山西中医药大学，山西 太原 030000；2. 山西中医药大学附属中西医结合医院，山西 太原 030000

摘要：目的：探讨大黄甘草汤对慢性肾衰竭（chronic renal failure，CRF）小鼠肾脏功能及肠道菌群组成与丰度的影响。方法：18 只雄性 C57BL/6 小鼠随机分为对照组、模型组、大黄甘草汤组（2 g·kg^{-1}·d^{-1}），每组 6 只。除对照组外，其余小鼠以 0.2% 腺嘌呤饲料喂养制备 CRF 模型。各组小鼠以生理盐水或大黄甘草汤灌胃 6 周，检测血浆肌酐（creatinine，Cr）、尿素氮（blood urea nitrogen，BUN）水平；收集小鼠新鲜粪便，运用 16S rDNA 高通量测序检测肠道菌群的组成和丰度。结果：与对照组比较，模型组小鼠血浆 Cr、BUN 水平显著升高（$P<0.000\ 1$）；与模型组比较，大黄甘草汤组小鼠血浆 Cr、BUN 水平显著降低（$P<0.000\ 1$）。肠道菌群 α 多样性分析显示，与对照组比较，模型组小鼠 Chao1 指数、Shannon 指数、Simpson 指数显著降低（$P<0.05$）；β 多样性分析显示，模型组与对照组样本明显分离，而大黄甘草汤组与对照组样本距离较近。在科水平上，大黄甘草汤可逆转模型组 *Muribaculaceae* 丰度增加以及 *Desulfovibrionaceae*、*Corynebacteriaceae*、*Lachnospiraceae*、*Oscillospiraceae* 丰度减少的趋势；在属水平上，经大黄甘草汤干预后，*Lactobacillus*、*Muribaculaceae*、*Allobaculum*、*Alloprevotella* 丰度增加，*Helicobacter*、*Blautia*、*Clostridia_UCG－014*、*Corynebacterium* 丰度减少。LEfSe 分析显示，对照组显著富集的类群为 *Muribaculaceae*，模型组为 *Bifidobacteriaceae*、*Bifidobacteriales*、*Helicobacteraceae* 等，大黄甘草汤组为 *Lactobacillaceae*、*Lactobacillales*、*Clostridia_vadinBB60_group*。KEGG 分析显示，色氨酸代谢活性、糖胺聚糖降解、鞘脂代谢、牛磺酸与硫酸羟丁胺代谢等通路发生显著变化。结论：大黄甘草汤可改善 CRF 小鼠肾脏功能，其作用机制可能与重塑肠道菌群结构、调节肠道菌群代谢通路有关。

关键词：慢性肾衰竭；大黄甘草汤；肠道菌群；肾脏功能；小鼠
DOI：10.16368/j.issn.1674－8999.2026.08.267
中图分类号：R285.5　　**文献标志码**：A　　**文章编号**：1674－8999(2026)08－1779－09

ffect of Dahuang Gancao Decoction on Gut Microbiota and Kidney Function in Mice with Chronic Renal Failure

ZHANG Ying[1]，FAN Yuanhang[1]，WANG Rui[1]，ZHU Lingping[2]

1. Shanxi University of Traditional Chinese Medicine，Taiyuan Shanxi China 030000；2. The Affiliated Hospital of Integrative Medicine to Shanxi University of Traditional Chinese Medicine，Taiyuan Shanxi China 030000

Abstract：Objective：To explore the effects of Dahuang Gancao Decoction on kidney function and the composition and abundance of gut microbiota in mice with chronic renal failure（CRF）. Methods：Eighteen male C57BL/6 mice were randomly divided into a control group，a CRF group，and a Da Huang Gan Cao Decoction group（2 g·kg^{-1}·d^{-1}），with six mice in each group. Except for the control group，the other mice were fed a 0.2% adenine diet to induce CRF. Each group was gavaged with either saline or Dahuang Gancao Decoction for six weeks. Plasma creatinine（Cr）and blood urea nitrogen（BUN）levels were measured，and fresh feces were collected. High－throughput 16S rDNA sequencing was used to analyze the composition and abundance of the gut microbiota. Results：Compared

* **基金项目**：山西省中医药管理局科研课题项目（2023ZYYB2019）；山西省卫生健康委员会科研项目（2023083）
作者简介：张英（1998－），女，重庆人，医学硕士，主要从事中西医结合防治肾脏疾病研究。
✉**通信作者**：朱玲萍，医学硕士，主任医师，硕士研究生导师，主要从事中西医结合防治肾脏疾病研究。E－mail：zlp68@126.com

with the control group, mice in the CRF group had significantly higher plasma Cr and BUN levels ($P < 0.0001$); compared with the model group, mice treated with Da Huang Gan Cao Tang had significantly lower plasma Cr and BUN levels ($P < 0.0001$). Analysis of gut microbiota alpha diversity showed that, compared with the control group, the Chao1, Shannon, and Simpson indices of the model group mice were significantly reduced ($P < 0.05$); beta diversity analysis showed that samples from the model group were clearly separated from the control group, while samples from the Dahung Gancao Decoction group were closer to the control group. At the family level, Dahuang Ganccao Decoction reversed the model group's trend of increased *Muribaculaceae* abundance and decreased abundance of *Desulfovibrionaceae*, *Corynebacteriaceae*, *Lachnospiraceae*, *and Oscillospiraceae*; at the genus level, after Da Huang Gan Cao Tang intervention, the abundance of *Lactobacillus*, *Muribaculaceae*, *Allobaculum*, and *Alloprevotella* increased, while *Helicobacter*, *Blautia*, *Clostridia_UCG－014*, and *Corynebacterium* decreased. LEfSe analysis showed that *Muribaculaceae* were significantly enriched in the control group, *Bifidobacteriaceae*, *Bifidobacteriales*, and *Helicobacteraceae* in the model group, and *Lactobacillaceae*, *Lactobacillales*, and *Clostridia_vadinBB60_group* in the Da Huang Gan Cao Tang group. KEGG analysis indicated significant changes in pathways like tryptophan metabolism, glycosaminoglycan degradation, sphingolipid metabolism, and taurine and hypotaurine metabolism. Conclusion: Dahuang Gancao Decoction can improve kidney function in CRF mice, and its mechanism may be related to reshaping the gut microbiota structure and regulating gut microbial metabolic pathways.

Key words: chronic renal failure; Dahuang Gancao Decoction; gut microbiota; renal function; mouse

慢性肾衰竭(chronic renal failure, CRF)是一种以肾功能持续性下降,直至发展为肾功能完全损害为特征的疾病,其特点是代谢物残留、水电解质及酸碱平衡紊乱、多功能受损。此外,CRF 常伴有高血压、恶心、贫血、心血管疾病等多种并发症[1-2]。据统计,全球慢性肾脏病(chronic kidney disease, CKD)发病率约为 9.1%[3]。CRF 早中期临床特征不明显,而当疾病发展至终末期时,由于肾源稀缺,长期肾脏替代治疗将成为大部分患者的首选治疗方式。然而,这两种治疗都会造成巨大的经济负担,并且通常会产生不良反应,如胃肠道反应、肾移植排斥和透析并发症[2-4]。因此,寻找新的治疗方式延缓肾脏病进展成为当前研究的重点。

在人类体内,只有一半细胞和极少数基因是独特的,其余均可在病毒、古菌和细菌中找到[5-6]。随着肠－肾轴理论的提出,研究发现肠道菌群的代谢产物在 CRF 发展中具有重要作用[7]。目前,肠道微生物群已被证明可参与调控许多复杂的肾脏疾病[8]。肠道菌群通过多种途径与人体器官相互作用,可减少炎症因子、细菌等有害物质进入血液循环,同时促进体内毒素的代谢。此外,肠道微生物群还影响宿主免疫系统,从而影响 CRF 的转归[9-10]。例如,肠道菌群稳态破坏可导致肠道结构破坏,引起细菌易位、全身炎症及肾脏纤维化[11]。在临床试验中,CRF 患者厚壁菌群与拟杆菌群比例及肠道菌群 α 多样性升高[12]。此外,尿毒素作为肠道微生物衍生的代谢产物,会引起肾脏内皮细胞和微血管损伤,继而加重肾功能损伤[13]。相反,作为肠道菌群的代谢产物,短链脂肪酸(short－chain fatty acids, SCFAs)通过减少活性氧和细胞凋亡,显著改善肾功能[14]。

大黄甘草汤出自张仲景《金匮要略》,由大黄、甘草组成。大黄具有通便、解热和促进血液循环的药理作用[15],主要是由于其含有大黄酸、大黄素、大黄酚等活性成分,可发挥抗菌、抗纤维化和抗炎作用[16]。临床上大黄被广泛用于治疗便秘和 CRF[17],但具有胃痛、腹泻等不良反应,加用一味甘草可进行缓和。大黄通腑泄浊主要作用于肠道,加用甘草缓急,有助于缓解大黄的峻烈药性,既能促进病邪祛除,又保护正气不受侵害,共奏祛邪扶正之功。研究表明,中药通过口服给药会与胃肠道微生物发生相互作用,可影响肠道菌群及其代谢产物,从而发挥独特的治疗优势[18]。因此,本研究旨在探讨大黄甘草汤对 CRF 小鼠肾脏功能及肠道菌群组成与丰度的影响。

1　材料

1.1　动物　雄性 C57BL/6 小鼠,6 周龄,体质量(20 ± 2)g,购自湖北省疾病预防控制中心,合格证号:SCXK(鄂)2020－0005。小鼠适应性饲养 1 周,光照 12 h/黑暗 12 h,温度 25 ℃,湿度 50%,自由进食和饮水。本研究经山西中医药大学附属山西省中西医结合医院伦理委员会批准,伦理审批号:KYLL－2023－080。

1.2　药物及其制备　大黄甘草汤组成包括生大黄(批号:202404010)与炙甘草(批号:202403029),购自湖北天济药业有限公司。取生大黄 12 g,炙甘草 3 g,置砂锅中,加 600 mL 常温蒸馏水浸泡 30 min。

先武火煮沸，后转文火保持微沸煎煮 25 min（约浓缩至 200 mL），用双层纱布趁热过滤，弃去药渣，收集滤液，放凉后加蒸馏水补足至 200 mL，4 ℃冷藏备用。

1.3　试剂与仪器　肌酐（creatinine，Cr）比色测定试剂盒（Biosensis 公司，货号：CRE－001－5P）；尿素氮比色测定试剂盒（Raybiotech 公司，货号：RBT－MA－BUN－5）；Agencourt AMPure XP 核酸纯化试剂盒（Beckman Coulter，货号：A63881）；全自动酶标分析仪（南京德铁实验设备有限公司，型号：HBS－1096C）。

2　方法

2.1　CRF 模型制备　采用 0.2% 腺嘌呤饲料喂养的方法制备 CRF 小鼠模型。生理条件下，黄嘌呤氧化酶在肝脏内催化腺嘌呤生成 2，8－二羟基腺嘌呤（2，8－dihydroxyadenine，DHA），过量产生的 DHA 在尿液酸碱度下溶解度极低，会结晶沉积在肾小管或间质组织内，导致肾脏受损[19]。目前，腺嘌呤已被广泛用于制备 CRF 动物模型[20]。

2.2　分组及给药　18 只雄性 C57BL/6 小鼠随机分为对照组、模型组、大黄甘草汤组，每组 6 只。本实验周期共 6 周，具体干预方法如下：对照组给予正常饲料喂养 6 周，第 5 周起给予生理盐水灌胃；模型组给予 0.2% 腺嘌呤饲料喂养 6 周，第 5 周起给予生理盐水灌胃；大黄甘草汤组给予 0.2% 腺嘌呤饲料喂养 6 周，第 5 周起给予大黄甘草汤溶液灌胃（2 $g \cdot kg^{-1} \cdot d^{-1}$）。动物饲料购自武汉春玉红实验动物饲料有限公司。实验结束时，收集小鼠新鲜粪便，－80 ℃保存，用于后续肠道菌群分析。取小鼠血浆，－80 ℃保存，用于 Cr 和血尿素氮（blood urea nitrogen，BUN）水平检测。

2.3　血浆肌酐和尿素氮检测　分别使用肌酐比色测定试剂盒和尿素氮比色测定试剂盒，按说明书的步骤检测 Cr 和 BUN 水平。

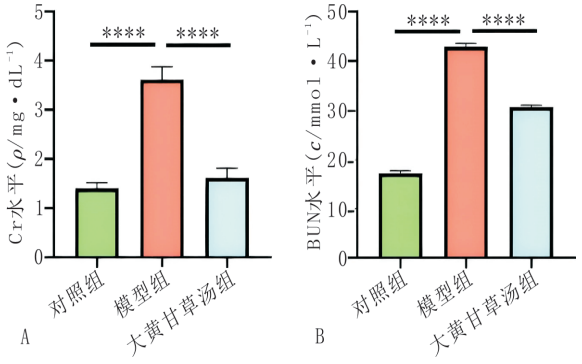
2.4　肠道菌群 16S rDNA 扩增子测序　提取小鼠粪便标本的总基因组 DNA（genomic DNA，gDNA），从 gDNA 中进行 PCR 扩增 16S rDNA 基因 V4 区的通用引物，PCR 产物使用 1% 琼脂糖凝胶电泳检测扩增目的条带大小，并用 Agencourt AMPure XP 核酸纯化试剂盒纯化。文库在 Illumina Miseq 平台上进行测序，由北京奥维森基因科技有限公司按照标准协议将这些扩增子按配对顺序合并。

2.5　生物信息学分析　使用 Pear 软件[21]和 Vsearch（v2.13.3）软件[22]对 Fastq 数据进行质控，通过 uchime[23]方法得到优质序列。在 QIIME[24]中对操作分类单元（operational taxonomic unit，OTU）进行聚类和分类注释，应用 QIIME 软件（1.8.0 版）对不同分类层次（门、纲、目、科、属、种）的物种丰富度进行分析。Mothur（v1.48.0）软件[25]用于生成 α 多样性指数，QIIME 软件（1.8.0 版）用于测量 β 多样性指数。线性判别分析（linear discriminant analysis effect size，LEfSe）用于筛选差异显著的生物标志物。采用 Metastats[26]对两组之间的物种丰度数据进行差异检验。PICRUSt2 软件[27]通过比较从 16S rDNA 测序数据中获得的物种组成信息，将样品中的功能基因关联起来，分析不同样品或群落之间的功能差异。采用 SparCC 算法[28]进行相关性分析。

2.6　统计学方法　采用 GraphPad Prism（version 8）软件进行统计分析和绘图，计量资料以均数 ± 标准差（$\bar{x} \pm s$）表示。若数据服从正态分布，多组间比较采用单因素方差分析，*Bonferroni* 检验进行两两比较；否则，采用非参数检验。$P<0.05$ 为差异具有统计学意义。

3　结果

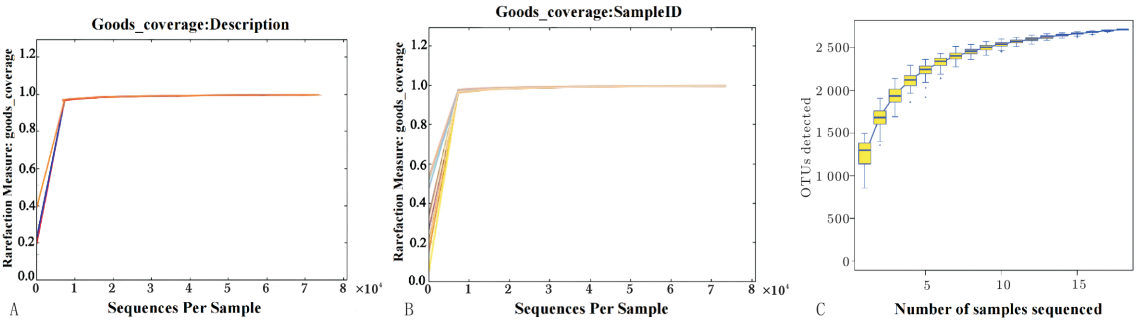
3.1　小鼠肾脏功能指标　与对照组比较，模型组小鼠血浆 Cr 和 BUN 水平明显升高（$P<0.000\ 1$）；与模型组比较，大黄甘草汤组小鼠血浆 Cr 和 BUN 水平显著降低（$P<0.000\ 1$），见图 1。



注：A：血浆肌酐水平；B：血浆尿素氮水平；**** $P<0.000\ 1$。

图 1　各组小鼠血浆肌酐和尿素氮水平比较

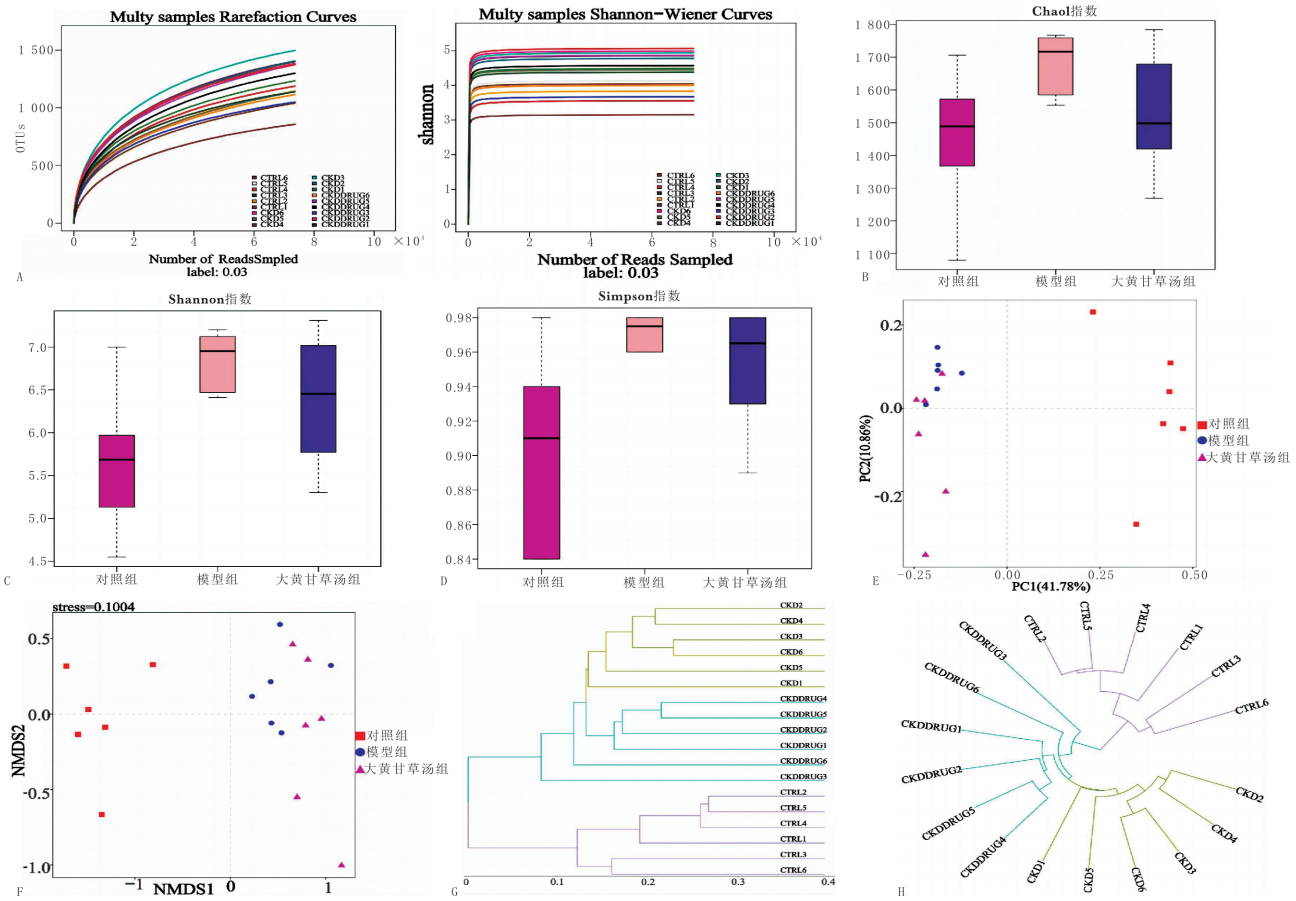
3.2　肠道菌群 α 与 β 多样性　菌群稀释曲线显示，3 组曲线在 1 值处趋向平坦，表明 3 组小鼠测序数据量具有合理性，实验具有可实施性，见图 2A、图 2B。物种累积曲线显示，随着样本个数增加，发现的物种个数也不断增加，最终曲线末端上升趋势趋于平缓，见图 2C，表明采样量足够。由此表明，测序深度已基本覆盖样本中的所有微生物。



注：A、B：菌群稀释曲线图；C：物种累积曲线图。

图 2　肠道菌群群落覆盖度

对 3 组小鼠肠道菌群的 OTU 进行 97% 同源性测定，大黄甘草汤组和对照组的平均 OTU 数更接近，见图 3A。α 多样性反映单个样本内物种的多样性，指标包括菌群丰富度（Chao1 指数）、菌群多样性（Shannon 指数）、辛普森多样性指数（Simpson 指数）等。肠道菌群 α 多样性分析显示，与对照组比较，模型组小鼠 Chao1 指数、Shannon 指数、Simpson 指数显著降低（$P<0.05$），见图 3B—3D。采用主坐标分析（principal coordinate′s analysis，PCoA）和非度量多维尺度法（non－metric multi－dimensional scaling，NMDS）对 β 多样性进行分析表明，模型组与对照组小鼠的微生物群明显分离，而大黄甘草汤组与对照组小鼠的微生物群组成更接近，见图 3E、图 3F。Hcluster 分层聚类分析结果显示，不同组的小鼠肠道菌群存在差异，对照组和大黄甘草汤组的肠道微生物群表现出更大的相似性，矩阵距离更近，见图 3G、图 3H。

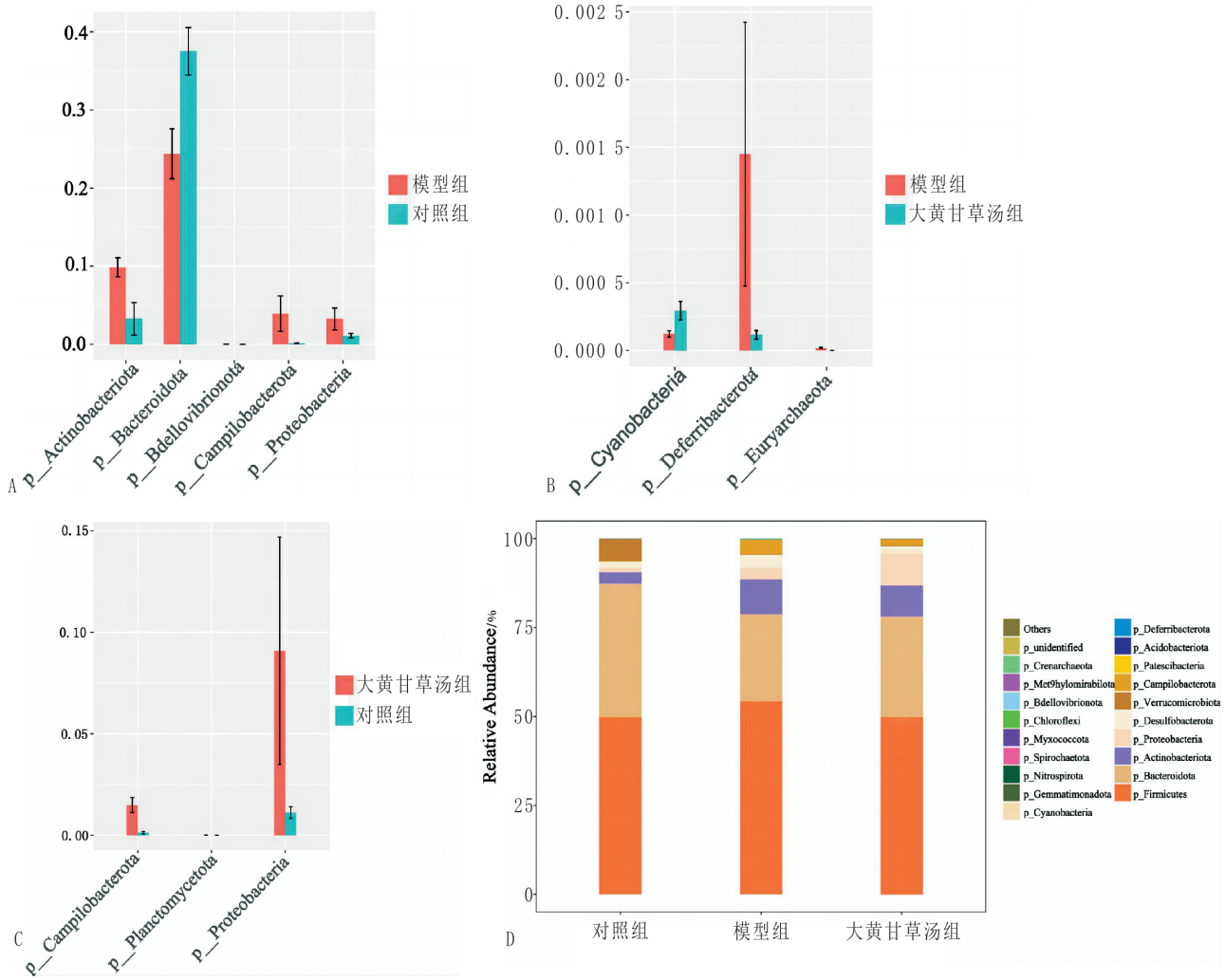


注：A：OTU 稀释曲线图；B：Chao1 指数；C：Shannon 指数；D：Simpson 指数；E：主坐标分析；F：非度量多维尺度法；G、H：Hcluster 分层聚类图；CTRL：对照组，CKD：模型组，CKDDRUG：大黄甘草汤组。

图 3　肠道菌群 α 与 β 多样性

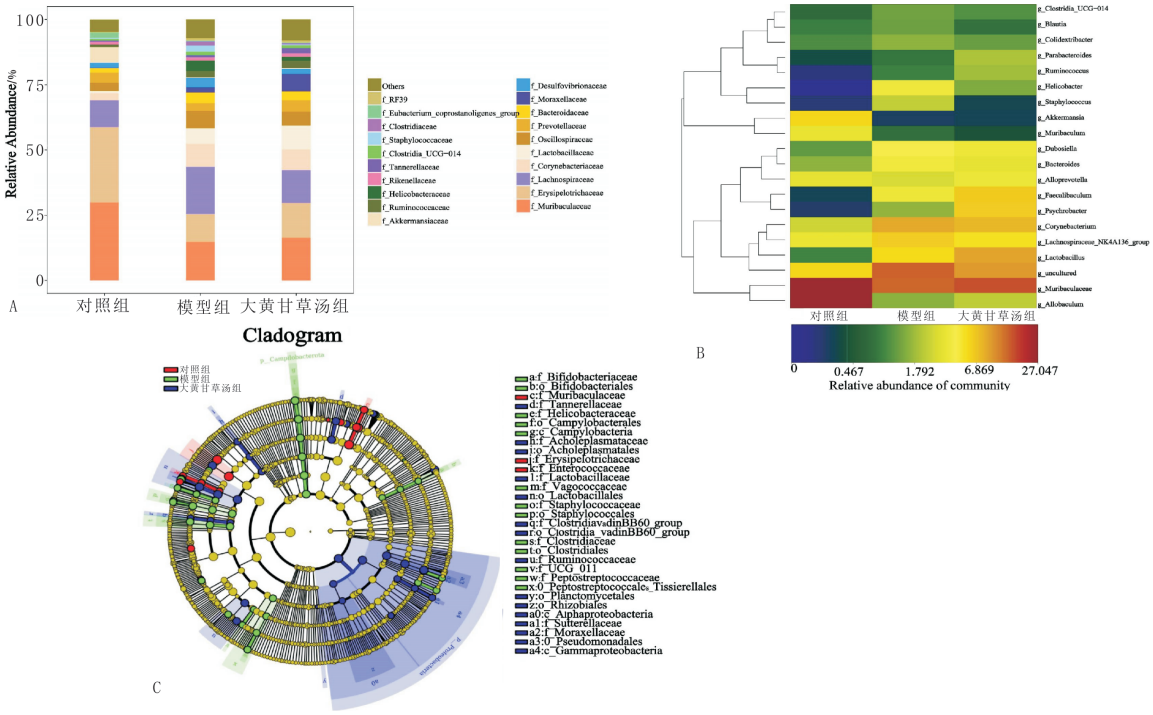
3.3　肠道菌群物种组成　3 组小鼠肠道菌群在门水平的优势物种相同，但相对丰度不同，见图 4。其中，厚壁菌门（*Firmicutes*）、拟杆菌门（*Bacteroidetes*）、疣杆菌门（*Verrucobacteria*）、变形菌门（*Proteobacteria*）和放线菌门（*Actinobacteria*）占主导地位。与对照组相比，模型组小鼠肠道菌群中 *Firmicutes* 和 *Actinobacteria* 的相对丰度增加，*Verrucomicrobia* 和 *Bacteroidetes* 的相对丰度减少，大黄甘草汤对模型小鼠上述门水平变化基本无影响。在科水平上，大黄甘草汤可逆转模型组拟杆菌科（*Muribaculaceae*）丰度增加以及棒状杆菌（*Corynebacteriaceae*）、毛螺旋菌科（*Lachnospiraceae*）、颤螺旋菌科（*Oscillospiraceae*）、脱硫弧菌科（*Desulfovibrionaceae*）丰度减少的趋势，见图 5A。热图分析显示，在属水平上，经大黄甘草汤干预后，异杆菌属（*Allobaculum*）、拟杆菌菌属（*Muribaculaceae*）、乳杆菌属（*Lactobacillus*）、拟普雷沃菌属（*Alloprevotella*）丰度增加，螺杆菌属（*Helicobacter*）、毛螺旋菌（*Lachnospiraceae_NK4A136_group*）、棒状杆菌属（*Corynebacterium*）、布劳特菌属（*Blautia*）、梭状芽孢杆菌属（*Clostridia_UCG－014*）丰度减少，见图 5B。

3.4　物种差异性分析　LEfSe 分析显示，在不同的分类水平（p：门水平，o：纲水平，c：目水平，f：科水平，g：属水平，s：种水平）上，3 组小鼠菌落典型类群明显不同，利用物种分类学分枝图（Cladogram）列出了丰度差异最显著的类群，见图 5C。其中，对照组显著富集的类群为拟杆菌科（*Muribaculaceae*）；模型组为双歧杆菌科（*Bifidobacteriaceae*）、双歧杆菌目（*Bifidobacteriales*）、螺杆菌科（*Helicobacteraceae*）、葡萄球菌属（*Staphylococcus*）、葡萄球菌科（*Staphylococcaceae*）、梭状芽孢杆菌科（*Clostridiaceae*）、消化链球菌科（*Peptostreptococcaceae*）；大黄甘草汤组为乳杆菌科（*Lactobacillaceae*）、乳杆菌目（*Lactobacillales*）、梭状芽孢杆菌科（*Clostridia_vadinBB60_group*）。



注：A、B、C：门水平物种差异柱状图；D：门水平物种组成柱状图。

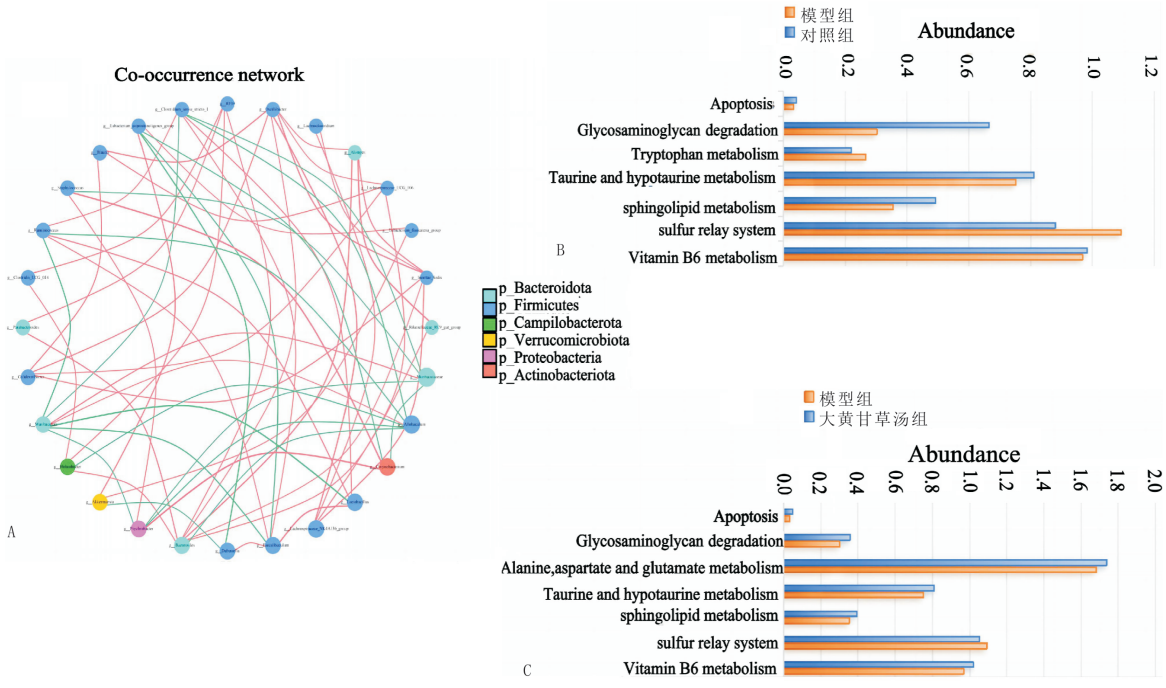
图 4　门水平物种组成及差异



注：A：科水平物种组成柱状图；B：属水平物种组成 Top 20 热图；C：物种分类学分枝图。

图 5　科、属水平物种组成差异性分析

3.5　共表达分析和通路分析　利用 SparCC 相关性分析绘制网络图，见图 6A。采用 PICRUST 分析评价大黄甘草汤对 CRF 小鼠肠道菌群代谢途径的影响，基于京都基因与基因组百科全书（Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes，KEGG）通路富集分析筛选出 8 条变化明显的通路。与对照组比较，模型组有 7 条通路受影响，其中色氨酸代谢活性、硫中继系统通路上调，糖胺聚糖降解、鞘脂代谢、牛磺酸与硫酸羟丁胺代谢、维生素 B6 代谢、细胞凋亡通路下调。相反，大黄甘草汤治疗后，这些改变的通路大部分发生逆转，见图 6B、图 6C。



注：A：共表达网络图；B、C：KEGG 通路富集分析图。

图 6　通路预测分析

4　讨论

CRF 是以慢性炎症和肾小球滤过率下降而致代谢紊乱为特征的临床综合征。本研究显示，模型组小鼠血浆肌酐和尿素氮水平显著升高，反映其处于炎症状态且肾脏功能受损，不能有效清除毒素。大黄甘草汤干预后，血浆肌酐、尿素氮水平下降，表明其对 CRF 小鼠具有显著治疗效果。肠道菌群的 α 与 β 多样性分析显示，大黄甘草汤组与对照组样本接近，表明两组菌群基本相似。模型组与大黄甘草汤组的微生物群组成存在显著差异，模型组菌群物种数量虽增加，但致病菌数量亦相应增多。由此说明，模型组小鼠严重紊乱的肠道菌群使毒素生成加剧，导致 CRF 进一步发展。大黄甘草汤通过降低尿素氮水平可能有利于 CRF 小鼠肠道微环境趋向健康。

CRF 进展伴随 *Desulfovibrio*、*Helicobacter* 等致病菌丰度增加，而大黄甘草汤可抑制致病菌增长，从而有效防止肠道菌群稳态失衡。本研究中，大黄甘草汤降低了 CRF 小鼠肠道菌群多样性，这可能是由于其中的活性成分如大黄酸和没食子酸可抑制幽门螺杆菌、大肠杆菌和链球菌等有害细菌的生长。大黄甘草汤显著调节 CRF 小鼠肠道菌群科水平的丰度，拟杆菌科（*Muribaculaceae*）丰度增加，棒状杆菌（*Corynebacteriaceae*）和脱硫弧菌科（*Desulfovibrionaceae*）等有害菌丰度减少。研究表明，拟杆菌科可通过升高丙酸和丁酸水平来缓解肾脏炎症和组织损伤[29]。乳杆菌科通过代谢产生 SCFAs，继而参与调节机体免疫，有助于维持肠道微生态平衡，刺激有益菌生长，修复肠道黏膜，抑制炎症反应。在属水平上，*Desulfovibrio* 会产生基因毒性的硫化氢气体，导致肠上皮细胞损伤和通透性增强[30]。LEfSe 分析显示，模型组典型特征类群为双歧杆菌科（*Bifidobacteriaceae*），可能为致病菌，导致过敏反应、菌群失调等，从而加重肾脏负担。由此说明，CRF 小鼠肠道菌群失调的特征是致病性菌群增加。本研究中，CRF 可诱导尿素氮水平升高。当高水平的尿素进入肠道时，会刺激具有脲酶活性的细菌增殖[31]，如属水平上 *Blautia* 和 *Clostridia_UCG* - 014，具体表现为代表性的细菌属在 CRF 组中丰度最高。经大黄甘草汤干预后降低，说明其可能通过调控肠道菌群降低尿素氮、血肌酐和炎症介质水平，阻止 CRF 进展。

通路预测同样提示大黄甘草汤对 CRF 小鼠肠道菌群的调控作用。在氨基酸代谢中，色氨酸代谢（Tryptophan metabolism）与尿毒素代谢关系密切。研究显示，模型组色氨酸代谢明显增强，而大黄甘草汤可减少色氨酸代谢，从而减少尿毒素生成。此外，模型组小鼠体内多种能量代谢途径被抑制，如鞘脂代谢（Sphingolipid metabolism）、维生素 B6 代谢（Vitamin B6 metabolism）和糖胺聚糖降解（Glycosaminoglycan degradation）。其中，维生素 B6 作为辅酶在脂肪酸 β - 氧化过程中起着关键作用；鞘脂代谢可在辅酶作用下产生 SCFAs，而某些糖胺聚糖降解可为肠道微生物提供能量，进而影响 SCFAs 的产生。SCFAs 有助于调节机体免疫，降低炎症反应，维持肠道微生态平衡[32]。结合临床患者普遍具有低蛋白血症等特点，提示 CRF 小鼠可能存在能量缺乏，而经过大黄甘草汤处理后可能加速能量代谢。CRF 时自由基水平通常会升高，而抗氧化系统的效率可能降低。牛磺酸和亚牛磺酸作为抗氧化剂，可以帮助清除体内的自由基，保护细胞免受氧化损伤；同时影响细胞凋亡途径，帮助清除受损或潜在危险的细胞，以保持组织稳定和功能正常。此外，维生素是维持生物体正常生理功能的必要营养素，既能保护细胞免受自由基伤害，从而有助于维护肾脏健康；又能参与氨基酸代谢，进而影响肌酐的生成和排泄[33]。由此提示，大黄甘草汤可提高 CRF 小鼠的抗氧化功能。另外，CKD 小鼠硫中继系统（Sulfur relay system）通路上调，可在脱硫弧菌参与下，将硫酸盐还原成有毒的硫化氢气体，这也解释了 CKD 小鼠脱硫弧菌科（*Desulfovibrionaceae*）丰度上调会导致肠上皮细胞损伤和通透性增强，进一步影响肾功能。

根据临床症状，CRF 归属于中医“水肿”“虚劳”等范畴[34]，基本病机为脾肾两虚、湿浊瘀毒内蕴，治以补益脾肾为重，辅以通腑泄浊排毒。通腑泄浊排毒依赖于脾胃的运化功能，浊毒由肠腑排出，故将肠道菌群的变化归于脾之运化功能的范畴。《素问·灵兰秘典论》云：“大肠者，传道之官，变化出焉。”大肠主传化糟粕，参与水液的重吸收与糟粕排出。肾者主水，为人体水液代谢的调控中心。肠肾同属下焦，在水液代谢中起协同作用。由此可见，就肠道菌群和 CRF 的关系而言，“从肠治肾”和“从脾治肾”具有高度的一致性。随着肠 - 肾轴理论的进一步发展，CRF 与肠道菌群的关系逐步明晰。尿毒素主要是 CRF 引发肠道菌群失调从而产生的肠源性代谢

产物，主要包括吲哚、酚类化合物。由于肾功能的持续损伤，CRF 小鼠大量尿毒素堆积体内难以排出，进入肠道会导致通透性增加；同时刺激具有脲酶活性的致病菌增殖，使得尿素转化为氢氧化铵腐蚀肠上皮，肠道屏障破坏，导致肠内细菌渗入腹腔，引发全身炎症反应，如此恶性循环，加剧 CRF 的进展。如前所述，大黄甘草汤具有通腑泄浊、荡涤肠胃的功效，可加速肠道内容物的排泄，促进尿毒素清除。经大黄甘草汤治疗后，CRF 小鼠体内尿毒素水平降低，脱硫弧菌科、螺杆菌属、毛螺旋菌科、颤螺旋菌科及棒状杆菌属、布劳特菌属和梭状芽孢杆菌属等致病菌的丰度下调，拟杆菌属、乳杆菌属等有益菌的丰度上调。CRF 小鼠肠道菌群结构的改善，SCFAs 的合成增加，不仅可调控肠道营养吸收与产生能量，还可维持肠道菌群结构平衡，使尿毒素产生减少，从而减轻肾脏功能损伤。

综上所述，大黄甘草汤可改善 CRF 小鼠肾脏功能，其作用机制可能与重塑肠道菌群结构、调节肠道菌群代谢通路有关。

参考文献：

[1] Ammirati A L. Chronic kidney disease[J]. Rev Assoc Med Bras, 2020, 66(suppl 1): s03 – s09.

[2] Wang V, Vilme H, Maciejewski M L, et al. The economic burden of chronic kidney disease and end – stage renal disease[J]. Semin Nephrol, 2016, 36(4): 319 – 330.

[3] GBD Chronic Kidney Disease Collaboration. Global, regional, and national burden of chronic kidney disease, 1990 – 2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017[J]. Lancet, 2020, 395(10225): 709 – 733.

[4] Jha V, Al – Ghamdi S M G, Li G S, et al. Global economic burden associated with chronic kidney disease: a pragmatic review of medical costs for the inside CKD research programme[J]. Adv Ther, 2023, 40(10): 4405 – 4420.

[5] Young V B. The role of the microbiome in human health and disease: an introduction for clinicians[J]. BMJ, 2017, 356: j831.

[6] Wang J, Jia H J. Metagenome – wide association studies: fine – mining the microbiome[J]. Nat Rev Microbiol, 2016, 14(8): 508 – 522.

[7] Rukavina Mikusic N L, Kouyoumdzian N M, Choi M R. Gut microbiota and chronic kidney disease: evidences and mechanisms that mediate a new communication in the gastrointestinal – renal axis[J]. Pflugers Arch, 2020, 472(3): 303 – 320.

[8] Kim S M, Song I H. The clinical impact of gut microbiota in chronic kidney disease[J]. Korean J Intern Med, 2020, 35(6): 1305 – 1316.

[9] Ren Y, Chen L, Guo R C, et al. Altered gut mycobiome in patients with end – stage renal disease and its correlations with serum and fecal metabolomes[J]. J Transl Med, 2024, 22(1): 202.

[10] Hu J L, Wei S C, Gu Y F, et al. Gut mycobiome in patients with chronic kidney disease was altered and associated with immunological profiles[J]. Front Immunol, 2022, 13: 843695.

[11] Miyazaki – Anzai S, Masuda M, Shiozaki Y, et al. Free deoxycholic acid exacerbates vascular calcification in CKD through ER stress – mediated ATF4 activation[J]. Kidney, 2021, 2(5): 857 – 868.

[12] Chen L, Chen D Q, Liu J R, et al. Unilateral ureteral obstruction causes gut microbial dysbiosis and metabolome disorders contributing to tubulointerstitial fibrosis[J]. Exp Mol Med, 2019, 51(3): 1 – 18.

[13] Giordano L, Mihaila S M, Eslami Amirabadi H, et al. Microphysiological systems to recapitulate the gut – kidney axis[J]. Trends Biotechnol, 2021, 39(8): 811 – 823.

[14] Wang S Q, Lv D, Jiang S H, et al. Quantitative reduction in short – chain fatty acids, especially butyrate, contributes to the progression of chronic kidney disease[J]. Clin Sci (Lond), 2019, 133(17): 1857 – 1870.

[15] Zhuang T X, Gu X Y, Zhou N, et al. Hepatoprotection and hepatotoxicity of Chinese herb Rhubarb (Dahuang): How to properly control the "General (Jiang Jun)" in Chinese medical herb[J]. Biomedecine Pharmacother, 2020, 127: 110224.

[16] Cao Y J, Pu Z J, Tang Y P, et al. Advances in bio – active constituents, pharmacology and clinical applications of rhubarb[J]. Chin Med, 2017, 12: 36.

[17] Wang R, Hu B F, Ye C, et al. Stewed rhubarb decoction ameliorates adenine – induced chronic renal failure in mice by regulating gut microbiota dysbiosis[J]. Front Pharmacol, 2022, 13: 842720.

[18] Liu H T, Zheng J P, Lai H C, et al. Microbiome technology empowers the development of traditional Chinese medicine[J]. Sci China Life Sci, 2020, 63(11): 1759 – 1761.

[19] dos Santos I F, Sheriff S, Amlal S, et al. Adenine acts in the kidney as a signaling factor and causes salt – and water – losing nephropathy: early mechanism of adenine – induced renal injury[J]. Am J Physiol Renal Physiol, 2019, 316(4): F743 – F757.

[20] Mishima E, Fukuda S, Shima H, et al. Alteration of the in-

testinal environment by lubiprostone is associated with amelioration of adenine – induced CKD[J]. J Am Soc Nephrol,2015,26(8):1787 – 1794.
[21]Zhang J J,Kobert K,Flouri T,et al. PEAR:a fast and accurate Illumina Paired – End reAd mergeR[J]. Bioinformatics,2014,30(5):614 – 620.
[22]Rognes T,Flouri T,Nichols B,et al. VSEARCH:a versatile open source tool for metagenomics[J]. PeerJ,2016,4:e2584.
[23]Edgar R C,Haas B J,Clemente J C,et al. UCHIME improves sensitivity and speed of Chimera detection[J]. Bioinformatics,2011,27(16):2194 – 2200.
[24]Isaiah A,Parambeth J C,Steiner J M,et al. The fecal microbiome of dogs with exocrine pancreatic insufficiency[J]. Anaerobe,2017,45:50 – 58.
[25]Schloss P D,Westcott S L,Ryabin T,et al. Introducing mothur:open – source,platform – independent,community – supported software for describing and comparing microbial communities[J]. Appl Environ Microbiol,2009,75(23):7537 – 7541.
[26]Paulson J N,Stine O C,Bravo H C,et al. Differential abundance analysis for microbial marker – gene surveys[J]. Nat Methods,2013,10(12):1200 – 1202.
[27]Douglas G M,Maffei V J,Zaneveld J R,et al. PICRUSt2 for prediction of metagenome functions[J]. Nat Biotechnol,2020,38(6):685 – 688.
[28]Friedman J,Alm E J. Inferring correlation networks from genomic survey data[J]. PLoS Comput Biol,2012,8(9):e1002687.
[29]Marzocco S,Fazeli G,Di Micco L,et al. Supplementation of short – chain fatty acid,sodium propionate,in patients on maintenance hemodialysis:beneficial effects on inflammatory parameters and gut – derived uremic toxins,a pilot study (PLAN study)[J]. J Clin Med,2018,7(10):315.
[30]Rohr M W,Narasimhulu C A,Rudeski – Rohr T A,et al. Negative effects of a high – fat diet on intestinal permeability:a review[J]. Adv Nutr,2020,11(1):77 – 91.
[31]Hobby G P,Karaduta O,Dusio G F,et al. Chronic kidney disease and the gut microbiome[J]. Am J Physiol Ren Physiol,2019,316(6):F1211 – F1217.
[32]Liu P Y,Wang Y B,Yang G,et al. The role of short – chain fatty acids in intestinal barrier function,inflammation,oxidative stress,and colonic carcinogenesis[J]. Pharmacol Res,2021,165:105420.
[33]Niki E. Lipid oxidation that is,and is not,inhibited by vitamin E:Consideration about physiological functions of vitamin E[J]. Free Radic Biol Med,2021,176:1 – 15.
[34]陈香美,倪兆慧,刘玉宁,等. 慢性肾衰竭中西医结合诊疗指南[J]. 河北中医,2016,38(2):313 – 317.

收稿日期:2026 – 02 – 25
编辑:刘凯歌

(上接第 1778 页)

[16]吴鸿,王新洲,高水波,等. 益气活血方对内毒素诱导内皮细胞炎症反应的干预作用[J]. 中国中西医结合杂志,2019,39(2):200 – 205.
[17]何建成,王利. 中医药对血管新生促进或抑制作用的研究进展[J]. 西安交通大学学报(医学版),2018,39(6):775 – 778.
[18]王吉佳,刘海鸿,张琳,等. 冠心病患者血清标志物水平与视网膜微血管病变的相关性[J]. 心血管康复医学杂志,2020,29(1):13 – 18.
[19]Zhang J Y,Liu M Q,Huang M H,et al. Ginsenoside F1 promotes angiogenesis by activating the IGF – 1/IGF1R pathway[J]. Pharmacol Res,2019,144:292 – 305.
[20]Cheng S Y,Zhang X X,Feng Q,et al. Astragaloside IV exerts angiogenesis and cardioprotection after myocardial infarction via regulating PTEN/PI3K/Akt signaling pathway[J]. Life Sci,2019,227:82 – 93.
[21]Boareto M. Patterning via local cell – cell interactions in developing systems[J]. Dev Biol,2020,460(1):77 – 85.
[22]张哲睿,黎晌,王佑华,等. 三七及三七花总皂苷对斑马鱼模型促血管新生作用的研究[J]. 上海中医药大学学报,2013,27(1):45 – 49.
[23]范竹鸣,王佑华,周昕,等. 降香提取物 B3 对斑马鱼模型促血管新生作用的研究[J]. 中药药理与临床,2018,34(4):66 – 69.
[24]Saronni D,Gaudenzi G,Dicitore A,et al. Preclinical evaluation of novel tyrosine – kinase inhibitors in medullary thyroid cancer[J]. Cancers,2022,14(18):4442.
[25]Ma C,Wu Z H,Wang X,et al. A systematic comparison of anti – angiogenesis efficacy and cardiotoxicity of receptor tyrosine kinase inhibitors in zebrafish model[J]. Toxicol Appl Pharmacol,2022,450:116162.
[26]van Daele M,Kilpatrick L E,Woolard J,et al. Characterisation of tyrosine kinase inhibitor – receptor interactions at VEGFR2 using sunitinib – red and nanoBRET[J]. Biochem Pharmacol,2023,214:115672.

收稿日期:2026 – 02 – 25
编辑:刘凯歌