

诊断

引用:陈秀敏,王煜杰,洪靖.老年糖尿病肾病病程演变中的关键证素可视化研究[J].中医医药导报,2025,31(11):62-67,73.

老年糖尿病肾病病程演变中的关键证素可视化研究*

陈秀敏^{1,2},王煜杰^{1,3},洪靖²

(1.北京中医药大学,北京 100029;

2.中日友好医院,北京 100029;

3.北京中医药大学东直门医院,北京 100700)

[摘要] 目的:探讨老年糖尿病肾病(DN)患者病程演变过程中的关键证素,为改善DN的远期预后提供依据。方法:采用回顾性分析,纳入160例老年DN患者,以24 h尿蛋白定量水平作为分组依据,分为无尿蛋白组(<150 mg, $n=50$)、少量尿蛋白组(150~500 mg, $n=44$)和大量尿蛋白组(>500 mg, $n=66$)。采用加权阈值法计算证素积分,通过统计学方法和可视化分析探讨各组患者的证素动态演变规律,发现疾病进展过程中的关键证素。结果:随着患者病情加重,病位证素肾、脾、心的积分显著上升($P<0.05$),肝、半表半里的积分显著下降($P<0.05$);病性证素气虚、阳虚、水停、毒的积分显著上升($P<0.05$),燥、气滞的积分显著下降($P<0.05$)。可视化分析显示,痰、湿、阴虚贯穿全程,肝、阴虚证素随着疾病进展逐渐趋于边缘,脾、肾证素权重上升。气虚在少量蛋白尿时期开始向中心靠近,最终在大量蛋白尿时期与阳虚、水停证素会聚中央。临床指标的相关性分析显示,病程与肾、水停、毒呈显著正相关($P<0.05$),体质指数(BMI)与脾、痰、湿、水停呈显著正相关($P<0.05$),肌酐、尿素水平与肾、脾、水停、气虚、阳虚、毒呈显著正相关($P<0.05$),肾小球滤过率(eGFR)则与这些证素呈显著负相关($P<0.05$)。结论:痰、湿、阴虚为老年DN患者的基础证素,脾肾虚损是蛋白尿发生的重要环节,气虚、阳虚的加重引动湿浊毒邪的积聚,系DN进展、蛋白尿大量出现的关键证素。中医病机总体呈现因虚致实,“肝肾气阴两虚-脾肾虚损-湿浊毒邪”的动态演变。

[关键词] 糖尿病肾病;老年患者;蛋白尿;证素辨证;可视化研究

[中图分类号] R241.9;R255.4 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1672-951X(2025)11-0062-06

DOI: 10.13862/j.cn43-1446/r.2025.11.011

Visualization Study of Key Syndrome Elements in the Disease Progression of Elderly Diabetic Nephropathy

CHEN Xiumin^{1,2}, WANG Yujie^{1,3}, HONG Jing²

(1.Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100029, China; 2.China-Japan Friendship Hospital, Beijing 100029, China; 3.Dongzhimen Hospital of Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100700, China)

[Abstract] Objective: To investigate key syndrome elements in the disease progression of elderly diabetic nephropathy (DN) and provide evidence for improving long-term prognosis. Methods: A retrospective analysis was conducted on 160 elderly DN patients, categorized into three groups by 24-hour urinary protein levels, including No proteinuria group (<150 mg, $n=50$), Mild proteinuria group (150~500 mg, $n=44$) and Severe proteinuria group (>500 mg, $n=66$). Syndrome element scores were calculated using weighted threshold method. Statistical analysis and visualization were performed to identify critical syndrome elements during disease progression. Results: For disease location elements, kidney, spleen and heart scores showed significant increases ($P<0.05$), while liver and half-exterior-half-interior scores decreased ($P<0.05$). In disease nature elements, Qi deficiency, Yang deficiency, water retention, and toxin scores significantly increased ($P<0.05$), whereas dryness and Qi stagnation scores decreased

*基金项目:国家重点研发计划“重大慢性非传染性疾病防控研究专项”(2017YFC1309705)

通信作者:洪靖,女,主任医师,研究方向为内分泌疾病诊疗

($P<0.05$). Visualization analysis revealed that phlegm, dampness, and Yin deficiency persisted across all disease stages. Liver and Yin deficiency gradually migrated to peripheral nodes as the disease progressed, while spleen and kidney elements gained dominance. Qi deficiency shifted toward the core during the mild proteinuria phase, ultimately converging with Yang deficiency and water retention. Clinical correlation analysis indicated that disease duration was positively correlated with kidney, water retention, and toxin ($P<0.05$). BMI positively correlated with spleen, phlegm, dampness, and water retention ($P<0.05$). Creatinine and urea levels positively correlated with kidney, spleen, water retention, Qi deficiency, Yang deficiency and toxin ($P<0.05$). Glomerular filtration rate (eGFR) exhibited significant negative correlations with these elements ($P<0.05$). Conclusion: The study identified phlegm, dampness, and Yin deficiency as foundational syndrome elements in elderly DKD. Deficiencies of spleen and kidney are pivotal in DKD pathogenesis, while the emergence of Qi deficiency and Yang deficiency triggers the accumulation of dampness-turbidity-toxin, marking critical progression drivers. The dynamic pathogenesis follows a "deficiency leading to excess" pattern, evolving sequentially from Qi-Yin deficiency of liver-kidney to spleen-kidney deficiency, culminating in dampness-turbidity-stasis-toxin.

[Keywords] diabetic nephropathy; elderly patients; proteinuria; syndrome element; visualization study

糖尿病肾病(diabetic nephropathy, DN)是一种由糖尿病引起的慢性肾脏病(chronic kidney disease, CKD),临床特征为持续性白蛋白尿,和(或)肾小球滤过率(eGFR)过率的进行性下降^[1],是CKD和终末期肾病(end-stage kidney disease, ESKD)的主要原因,占有CKD和ESKD病例的50%^[2]。随着全球糖尿病患病率的持续上升, DN的负担将进一步加重,预计到2045年,糖尿病并发症将成为全球第七大死亡原因,中等社会发展指数(SDI)的国家承受着最重的医疗负担^[3]。在中医理论中, DN属于“消渴病”“水肿”“胀满”“尿浊”“关格”等范畴^[4]。明·戴元礼在《证治要诀》中提到“三消久而小便不臭,反作甜气,在溺中滚涌,更有浮溺,面如猪脂,此精不禁,真元竭也”,记载了糖尿病出现蛋白尿的情况。现代研究发现,中医药在DN的防治上具备独特优势,能帮助延缓疾病进展、改善症状并提高生活质量^[5]。

早期DN具有起病隐匿的特点,许多患者在发现时便已伴随不可逆的肾脏损害。蛋白尿作为DN的主要症状,不仅是筛查早期肾损害的敏感指标^[6-7],而且是影响CKD进展快慢的重要因素^[8]。一旦进入大量蛋白尿时期, DN进展为ESKD的速度将会加快^[9]。研究显示,糖尿病患者肾功能下降率比其他慢性肾脏病患者快2~3倍^[10]。因此,及时在DN患者蛋白尿早期进行防控,精准抓取引动疾病进展的关键要素,对延缓DN的进展有重要意义。目前对DN病机的探讨多集中于不同时期临床表现的阶段性概括,对DN病程演变的关键环节重视不足,从蛋白尿出现到大量蛋白尿发生的演变过程中,哪些病机发挥了作用,目前的证素辨证体系尚无法概括。基于此,研究选用24 h尿蛋白水平作为分期依据,结合可视化分析,动态寻找防治DN发生发展的关键环节。鉴于年龄对中医病机影响较大,研究选择生理基础相似的老年患者作为研究对象,通过可视化分析,研究不同程度蛋白尿患者的临床特征及中医证素演变规律,结合现代医学检测指标,以期更为精准地阐释疾病病机,把握其发展规律,改善DN患者的远期预后。

1 资料与方法

1.1 纳入标准 (1)符合《中国2型糖尿病防治指南(2020年版)》规定的2型糖尿病(type 2 diabetes mellitus, T2DM)诊断标准^[11]; (2)符合2021年中华医学会糖尿病学分会微血管并发症学组发布的《中国糖尿病肾脏病防治指南(2021年版)》^[12]中相关诊断标准; (3)年龄 ≥ 65 岁。

1.2 排除标准 (1)1型糖尿病患者; (2)存在可能干扰24 h尿蛋白定量检测的因素:如泌尿系感染、发热、心力衰竭等; (3)合并严重血液系统疾病患者; (4)合并严重心脑血管疾病患者。

1.3 研究对象 研究采用回顾性分析,纳入2019年6月至2024年6月期间于中日友好医院中医内分泌科住院治疗的老年2型糖尿病肾病患者,所有入选患者均在住院期间完成24 h尿蛋白定量检测。本研究已通过中日友好医院伦理委员会审批,批件号:伦审科研第(2025-KY-216)号。

1.4 资料采集 系统收集患者的一般资料、中医临床症状、体征、舌脉象及实验室检查结果。

1.5 证素积分与分级 参考《证素辨证学》^[13]理论体系,将证素分为病位证素和病性证素。对四诊信息进行标准化处理,如“苔黄腻”修正为“舌苔黄;舌苔腻”,“大便无力”修正为“排便无力”,“脉弦滑”修正为“脉弦;脉滑”。采用加权阈值法进行证素积分计算:主症权重系数为1.5,一般症状权重系数1.0,轻症权重系数0.7。证素分级依照《证素辨证学》标准执行:当证素积分 ≥ 70 分,判定该证素存在。具体分级标准如下:70分 \leq 证素积分 ≤ 100 分,定义为该证素的轻度病变,记为一级证素;100分 $<$ 证素积分 ≤ 150 分,定义为该证素的中度病变,记为二级证素;证素积分 > 150 分,定义为该证素的重度病变,记为三级证素。

1.6 数据统计 使用SPSS 26.0软件进行统计学分析。通过分层统计方法进行各组的描述性统计,并以“均数 \pm 标准差”($\bar{x} \pm s$)的形式呈现。计量资料首先进行正态性检验,对不符合正态分布的有序组间资料使用Jonckheere-Terpstra检验方法,

$P<0.05$ 为差异有统计学意义。使用VOSviewer 1.6.20软件进行证素的可视化分析。使用R语言(R 4.3.3)中的Hmisc包进行相关性系数的计算,使用corplot包、ggplot2包进行相关性热图的绘制。

2 结果

2.1 基线资料 共纳入老年DN患者160例。依据24 h尿蛋白定量水平将患者分为3组:无尿蛋白组(24 h尿蛋白 <150 mg)50例(组1)、少量尿蛋白组(24 h尿蛋白 $150\sim 500$ mg)44例(组2)和大量尿蛋白组(24 h尿蛋白 >500 mg)66例(组3)。3组患者均呈现肥胖状态,体质量指数(BMI)平均为 $25\sim 26$ kg/m²。3组患者病程、肌酐、尿素氮、估算的eGFR比较,差异均有统计学意义($P<0.05$)。随着尿蛋白含量的增高,患者的肌酐、尿素氮水平呈现显著上升趋势($P<0.05$),eGFR则呈现显著下降趋势($P<0.05$)。此外,患者的病程也随尿蛋白含量的增高而相应延长($P<0.05$)。(见表1)

2.2 各组证素分布

2.2.1 病位证素分布 用各组证素出现频数除以该组患者总例数,计算得到组内证素阳性率。组1患者病位证素阳性率依次为肝、肾、脾等,未观察到三级证素出现;组2患者病位证素阳性率依次为肾、肝、脾、心等,开始出现三级证素(肾6.8%);组3患者病位证素阳性率依次为肾、脾、肝、心神等,其中证素肾的三级证素阳性率大幅增加(肾15.2%),同时,证素脾开始出现三级证素(脾1.5%)。3组患者共同出现的病位证素主要包括肝、肾、脾。随着尿蛋白水平的升高,证素脾、肾的阳性率呈现同步上升趋势,并逐渐超越证素肝的阳性率。(见图1~3)

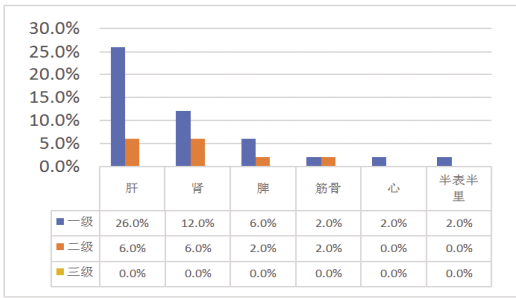


图1 组1患者病位证素分布图

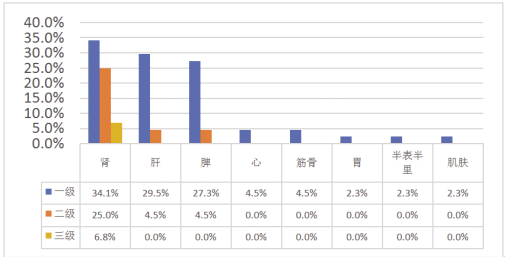


图2 组2患者病位证素分布图

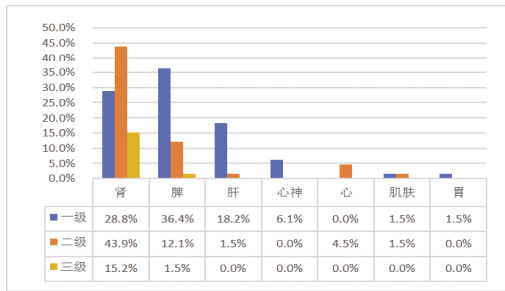


图3 组3患者病位证素分布图

2.2.2 病性证素分布 组1患者病性证素阳性率依次为痰、阴虚、湿、气虚、阳虚、阳亢、热、血瘀等;组2患者病性证素阳性率依次为痰、阴虚、湿、气虚、阳虚、水停、热、血瘀、燥、阳亢等;组3患者病性证素阳性率依次为痰、湿、阴虚、气虚、水停、阳虚、血虚等。3组共同出现的病性证素主要包括痰、湿、阴虚、气虚、阳虚、水停、血虚等。随着尿蛋白水平的增高,患者二级、三级证素阳性率明显增加,病情渐趋严重。证素痰、阴虚、湿、气虚的阳性率在各组中始终位居前列,可能与疾病基本病机相关。(见图4~6)

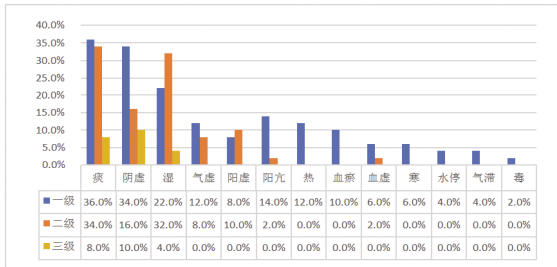


图4 组1患者病性证素分布图

表1 3组患者基线资料比较

组别	n	年龄($\bar{x}\pm s$,岁)	性别/例		病程($\bar{x}\pm s$,年)	BMI($\bar{x}\pm s$,kg/m ²)	空腹血糖($\bar{x}\pm s$,mmol/L)	糖化血红蛋白($\bar{x}\pm s$,%)	总胆固醇($\bar{x}\pm s$,mmol/L)	甘油三酯($\bar{x}\pm s$,mmol/L)
			男	女						
组1	50	70.8 \pm 5.0	26	24	16.3 \pm 9.4	25.0 \pm 3.0	7.6 \pm 2.3	7.6 \pm 1.8	3.9 \pm 1.0	1.6 \pm 0.7
组2	44	72.4 \pm 6.7	26	18	17.6 \pm 9.0	25.3 \pm 3.2	7.8 \pm 2.5	7.9 \pm 1.4	4.0 \pm 1.2	1.5 \pm 0.7
组3	66	71.4 \pm 6.2	41	25	20.6 \pm 7.8	26.0 \pm 3.6	8.2 \pm 2.8	8.2 \pm 2.0	4.4 \pm 1.2	2.1 \pm 1.8
J-T		0.014	-1.066		2.972	1.363	0.779	1.802	1.961	1.603
P		0.989	0.286		0.003	0.173	0.436	0.072	0.050	0.109
组别	n	高密度脂蛋白胆固醇($\bar{x}\pm s$,mmol/L)		低密度脂蛋白胆固醇($\bar{x}\pm s$,mmol/L)		肌酐($\bar{x}\pm s$, μ mol/L)		尿素氮($\bar{x}\pm s$,mmol/L)		eGFR($\bar{x}\pm s$,mL/min \cdot 1.73m ²)
组1	50	1.1 \pm 0.2		2.4 \pm 0.7		66.9 \pm 18.5		5.9 \pm 1.6		87.0 \pm 12.4
组2	44	1.1 \pm 0.2		2.5 \pm 0.9		88.7 \pm 42.1		7.0 \pm 3.1		74.0 \pm 25.3
组3	66	1.1 \pm 0.3		2.7 \pm 0.9		163.8 \pm 138.2		10.9 \pm 5.4		49.1 \pm 26.2
J-T		-0.326		1.568		7.210		6.340		-7.176
P		0.744		0.117		0.000		0.000		0.000

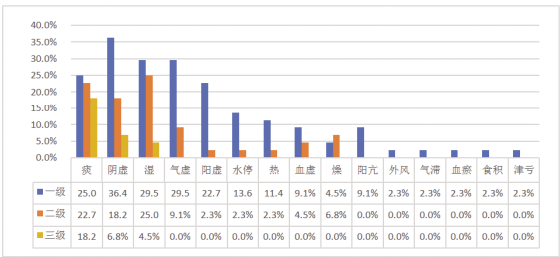


图5 组2患者病性证素分布图

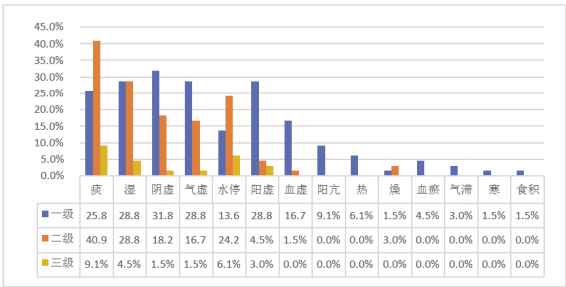


图6 组3患者病性证素分布图

2.3 3组患者证素积分比较

2.3.1 病位证素积分 分别计算每组患者平均的病位证素积分,结果见表2。随着尿蛋白水平的上升(组别序号的升高),病位证素肾、脾、心的证素积分显著上升($P<0.05$)。其中,证素肾的平均积分在所有病位证素中最高(83.4),其次是证素脾(57.1)。与此相反,病位证素肝、半表半里的得分显著下降($P<0.05$)。

表2 3组患者平均病位证素积分/分

组别	n	肾	脾	肝	心	半表半里	心神	胃	筋骨	肌肤
组1	50	39.8	36.0	54.5	14.6	21.8	21.9	7.0	7.9	3.7
组2	44	86.4	55.9	52.4	20.9	21.5	11.7	11.8	7.5	5.4
组3	66	114.4	73.9	44.3	29.7	14.1	15.2	11.6	2.4	6.7
J-T		8.840	7.023	-2.117	3.849	-3.287	-1.940	1.059	-1.518	0.405
P		0.000	0.000	0.034	0.000	0.001	0.052	0.290	0.129	0.685

2.3.2 病性证素积分 分别计算每组患者平均的病性证素积分,结果见表3。随着尿蛋白水平的上升(组别序号的升高),病性证素气虚、阳虚、水停、毒的积分呈现显著上升趋势($P<0.05$)。病性证素痰、湿、阴虚、气虚在3组中均维持较高的积分水平。病性证素燥、气滞的积分呈现显著下降趋势($P<0.05$)。

2.4 组内证素之间相关性的可视化分析 为深入探究各组内证素之间的关联性,本研究将3组患者的证素积分依据是否 ≥ 70 进行二值化处理,以区分证素是否成立,并将成立标记为1,不成立标记为0。将数据转为Pajek格式。使用VOSviewer软件进行证素相关性的可视化分析。VOSviewer使用VOS (Visualization of Similarities)映射技术呈现节点间关联强度。

表3 3组患者平均病性证素积分/分

组别	<i>n</i>	痰	湿	阴虚	气虚	阳虚	阳亢	水停	血瘀	血虚	燥	气滞	热	食积	毒	津亏	寒	外风
组1	50	97.4	80.4	82.9	45.8	34.9	44.0	9.3	38.6	32.4	26.5	27.8	28.1	18.8	5.6	13.0	9.0	3.8
组2	44	94.6	76.3	83.5	62.9	43.7	42.1	38.1	33.2	34.0	28.8	23.9	23.5	15.9	12.5	13.7	3.1	7.3
组3	66	103.0	82.2	71.1	71.9	57.6	43.1	71.4	31.4	36.3	21.5	20.5	16.9	17.7	27.2	10.0	8.5	5.2
J-T		0.615	0.172	-1.223	3.821	3.526	0.119	10.552	-1.896	0.878	-2.390	-2.109	-1.775	0.036	6.053	-1.450	0.167	0.041
<i>P</i>		0.539	0.864	0.221	0.000	0.000	0.906	0.000	0.058	0.380	0.017	0.035	0.076	0.972	0.000	0.147	0.867	0.967

图中节点之间距离越近表示其关系越密切(高共现频率),节点之间的距离越远则表示关系越远(低共现频率)。节点的大小(字体的大小)表示节点出现频数的多少^[14]。

如图7所示,在组1患者中,证素肝、痰、湿、阴虚出现频数最高且关系密切。如图8所示,组2患者的高频数证素在组1基础上(肝、痰、湿、阴虚)进一步扩展至证素脾、肾。病位证素的增多反映病情渐趋复杂,病位逐渐深入。如图9所示,组3患者的高频数证素在组2的基础上(肝、脾、肾、痰、湿、阴虚),又增加了气虚、阳虚、水停,而病位证素肝由中心渐趋边缘,反映病机的进一步转变。

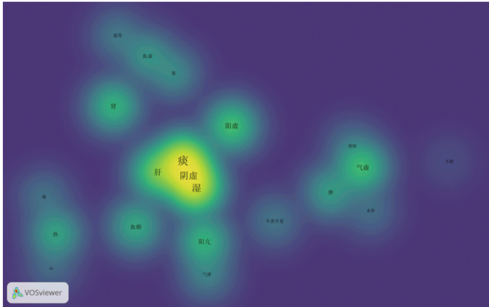


图7 组1证素相关性的可视化分析

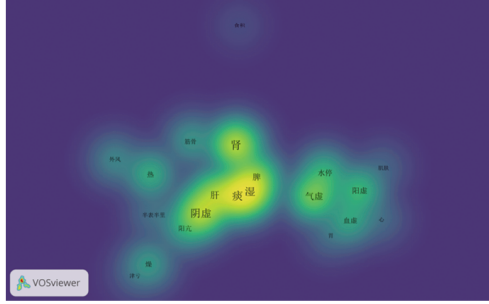


图8 组2证素相关性的可视化分析

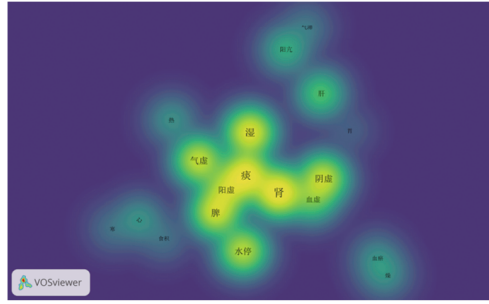
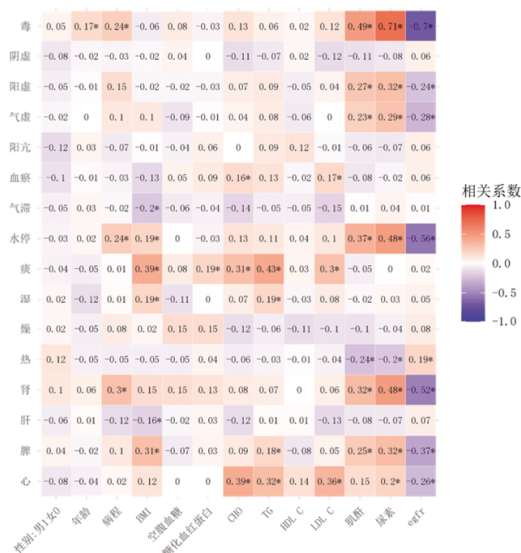


图9 组3证素相关性的可视化分析

2.5 证素与患者基线水平及血生化指标的相关性研究 基于前述研究结果,选择高阳性率、高平均积分、组间差异大的证素做进一步分析,以探究证素与患者基线水平及血生化指标的相关性。使用R语言在R studio软件中计算病位、病性证素与患者基线水平及血生化指标的皮尔逊相关系数,并将结

果绘制为热图。如图10所示,红色表示皮尔逊相关系数为正,两变量呈正相关;蓝色表示皮尔逊相关系数为负,两变量呈负相关。结果显示:性别、年龄、空腹血糖、糖化血红蛋白、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)与证素均没有很高的相关性。病程与证素肾、水停、毒呈显著正相关($P<0.05$),BMI与证素脾、痰、湿、水停呈显著正相关($P<0.05$),低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)水平与证素心、痰呈显著正相关($P<0.05$),肌酐、尿素水平与证素肾、脾、水停、气虚、阳虚、毒呈显著正相关($P<0.05$),eGFR则与这些证素呈显著负相关($P<0.05$)。



注:*表示相关性系数差异有统计学意义($P<0.05$)。

图10 证素与患者基线水平及血生化指标的相关性热图

3 讨 论

DN作为糖尿病最常见的微血管并发症之一,其发病机制涉及多种病理生理过程。高血糖引起内皮细胞一氧化氮生成减少、血管收缩因子生成增加,血管调节失衡,肾小球毛细血管所受的机械性压力升高,引发肾小球的早期损伤;高级糖基化终产物的形成与蓄积,导致肾小球基底膜增厚和弹性降低^[15];高血糖刺激系膜细胞产生过度的细胞外基质,压缩肾小球毛细血管,减少有效滤过面积,进而影响肾功能^[16];高血糖诱发的相关炎症与免疫反应、氧化应激及血流动力学改变,进一步加剧了微血管损伤。上述病理变化共同导致了肾小球滤过功能的进行性下降,并最终进展为肾衰竭。

病机作为中医剖析疾病的重要视窗,向来是学界研究的重点。国家中医药管理局医政司将DN分为早中晚三期,建议中医辨证在分期基础上进行。其提出早期、中期主证分气阴虚血瘀证、阳气虚血瘀证、阴阳俱虚血瘀证,晚期主证分气阴虚血瘀湿浊证、阳气虚血瘀湿浊证、气血阴阳俱虚血瘀湿浊证^[17]。不同学者依据其经验及对疾病的认识,亦提出DN病机演变规律。吕仁和等^[18]在Mogensen分级^[19]基础上进行了一些调整,创建性提出DN的“三期九度”分期方法,通过24 h尿蛋白和血肌酐的含量将DN分为早期(Ⅰ期)、临床期(Ⅱ期)、肾衰期(Ⅲ期)。早期阴虚为本,涉及肝肾;中期阴损及阳,伤及心脾,脾肾阳虚;晚期肾阳衰败,浊毒内停,水湿泛滥^[20]。其后结合肾脏微血管与中医肾络的关系,创新性提出“肾络癥瘕”

理论,认为日久痰热瘀毒等浊邪胶结,阻滞肾络,形成微型癥瘕^[21]。李显筑则认为DN早期与中期的基本病机为正虚邪恋,久病入络,虚为病本,正虚以脾肾气虚、肝肾阴虚为主,邪实以痰浊瘀血阻滞肾络为主^[22]。这与国家中医药管理局医政司的分期辨证相似。刘宝厚认为DN早期为肝肾阴虚证,中期为气阴两虚证,晚期强调脾肾在脾肾气虚证中的关键作用^[23]。刘文峰提出DN蛋白尿的出现总属本虚标实、虚实夹杂之证,脾肾亏虚为本,浊邪内阻为标^[24]。全小林结合“分类-分期-分证”的“病证结合”模式及“宏观调态与微观打靶相结合”的“态靶结合”模式,提出DN虽早期成因及发展规律明显不同,但发展至后期均归于虚、瘀、浊三态^[25],具体表现为脾肾阳虚、浊毒内蕴的病理改变^[26]。

相较早期着重患者阶段性的病机概括的辨证体系,近年理论探讨逐渐转向疾病演变的关键要素。赵进喜近年提出“风邪伏络”,认为络风内动是DN病机要点,强调祛风通络治法的应用^[27]。王耀献认为热邪贯穿DN始终,热入肾络,血凝成瘀,炼液为痰,提出“内热致癥”理论^[28]。这些理论补充了对于DN病程中关键要素的阐释,使我们对DN病机有了更深层次的理解。

尽管“肾络癥瘕”等学说补充了对于DN病程中关键要素的阐释,但对DN各时期动态演变整体探讨仍较为缺乏。本研究通过证素辨证方法,结合可视化分析,系统总结了当前北京地区不同尿蛋白水平的老年DN患者的病机特点,并对疾病进展的关键因素进行了探讨。通过定量呈现及知识图谱的方式,探索DN病程演变过程中的病机变化,以期更好地指导临床诊疗,改善患者预后。

组1(无尿蛋白组)患者以肝、肾、脾病位证素为主,其中,肝证素积分最高(54.5分),肾证素积分次之(39.8分),脾证素积分再次(36.0分),反映了病变初期以肝为中心,与肾、脾相关。病性证素以痰、阴虚、湿、气虚为主。肝主疏泄,阴虚则肝木失养,疏泄失常,气机受阻,痰湿内生;肾主水液,肾气阴两虚则气化失职,水液代谢障碍,水湿内停,聚而为痰,此阶段的病机为:肝肾气阴两虚,痰湿内蕴。与吕仁和、刘宝厚对DN早期患者的病机概括基本保持一致,但在病性要素上,早期即强调痰湿这一病理环节的出现。可视化分析显示,证素肝、痰、湿、阴虚为病机中心,且痰、湿、阴虚贯穿整个病程,笔者认为这是糖尿病肾病的基本证素。

组2(少量尿蛋白组)患者病位证素以肾、脾、肝为主,证素肾积分明显上升(86.4分),超过证素肝位居首位,证素脾积分亦有上升(55.9分),超过证素肝位居第二。病性证素仍以痰、阴虚、湿、气虚为主。此阶段的病机为:脾肾气虚,痰湿内蕴。病位证素特点与吕仁和对DN中期的病机概况相似。可视化分析显示,在原有肝、痰、湿、阴虚的基础上,增加了肾、脾证素,病位复杂化,深入化。值得注意的是,虽然本组患者病性证素仍以痰、阴虚、湿、气虚为主,但气虚、阳虚的证素积分显著增高,可视化分析同样显示,肾、脾权重升高,气虚开始向中心靠近并凸显,阳虚紧随其后,提示蛋白尿的出现与脾肾元气虚损关系密切,正如李建民等^[29]所指出:“消渴病肾病微量蛋白尿是肾气虚的第一个临床标志”。

组3(大量尿蛋白组)患者病位证素仍以肾、脾、肝为主,但主要病性证素扩展至痰、湿、阴虚、气虚、水停、阳虚。证素水停、气虚、阳虚、毒的积分显著增高。可视化分析显示,中心区域在原有肾、脾、痰、湿、阴虚的基础上,增加了气虚、阳虚、水停,而证素肝由中心渐趋边缘,反映了病机的重要转变。此时,肾气亏损严重,封藏失职,固摄无权,精微大量外泄,故尿蛋白显著增加;肾阳虚衰,气化失司,水液代谢障碍加重,水饮内停,泛滥全身;脾为后天之本,脾气虚弱,运化无力,湿浊内生,聚而成痰,气血生化乏源,正气亏虚,邪毒内蕴,此阶段的病机为:脾肾阳虚,湿浊瘀毒。仝小林^[30]提出的“虚损-浊毒”病机演变模型在本研究中得到验证。随着糖尿病肾病进展,肾阳严重亏损,无力抵御邪气,以致湿浊毒邪加重,内蕴三焦。即湿浊实邪的加重是气虚、阳虚证进展的后果,提示虚性证素是DN病的关键病机环节。

综合病性与病位证素的可视化分析,笔者认为,痰、湿、阴虚为老年DN患者的基础证素,脾肾元气虚损是尿蛋白发生的重要环节,气虚、阳虚的加重引动湿浊毒邪的积聚,系DN进展及尿蛋白大量出现的关键证素。DN的证素演变规律可概括为“本虚标实,因虚致实”,虚证以脾肾气虚、阳虚为主,实证以痰浊、湿邪、水停为要。在虚实关系上,痰湿等实邪的加重本质源于气虚推动无力、阳虚温煦失职,这与李昱筑提出的“虚为本”观点^[21]一致。为进一步与临床结合,本研究探索了证素与患者临床指标的相关性。研究结果表明:随着病程延长,患者肾损伤表现日益明显;BMI升高的肥胖患者更易出现痰湿困脾、脾虚湿阻等证候;血脂升高的患者更易出现心血管相关疾病;随着肾功能减退,病位逐渐靠近肾、脾,病性则逐渐呈现正虚邪聚的特征。本研究中,相关性分析提示,对于糖尿病患者,长病程、肥胖及血脂异常患者为并发症出现的重点人群画像;可视化分析发现了DN尿蛋白发生发展过程中的关键证素,提示在糖尿病患者发生肾损害前期即须顾护脾肾元气,肾损害早期要重点关注存在气虚、阳虚病机的患者,及时温阳补气,以免水停毒邪积聚,疾病进一步加重。在DN发生发展过程中,中医病机总体呈现因虚致实,“肝肾气阴两虚-脾肾虚损-湿浊瘀毒”的动态演变。

未病先防、既病防变是中医药治疗的重要优势,除对刻下症状的缓解,临床需重视对远期预后的改善。本研究基于病程演变,探讨DN中医证素辨证体系的基本证素及导致疾病进展的关键证素,细化辨证体系,旨在强调注重干预DN病程演变的环节,从而更好地指导中医临床,改善疾病预后。

参考文献

- [1] 中华医学会肾脏病学分会专家组.糖尿病肾脏疾病临床诊疗中国指南[J].中华肾脏病杂志,2021,37(3):255-304.
- [2] HOOGEVEEN E K. The epidemiology of diabetic kidney disease[J]. Kidney Dial,2022,2(3):433-442.
- [3] DENG Y J, LI N, WU Y, et al. Global, regional, and national burden of diabetes-related chronic kidney disease from 1990 to 2019[J]. Front Endocrinol,2021,12:672350.
- [4] 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,1994,17(2):2-6.
- [5] 李明侠,李小会.糖尿病肾病蛋白尿中医研究进展[J].现代中西医结合杂志,2023,32(18):2623-2628.
- [6] ZELMANOVITZ T, GROSS J L, OLIVEIRA J, et al. Proteinuria is still useful for the screening and diagnosis of overt diabetic nephropathy[J]. Diabetes Care,1998,21(7):1076-1079.
- [7] GROSS J L, DE AZEVEDO M J, SILVEIRO S P, et al. Diabetic nephropathy: Diagnosis, prevention, and treatment[J]. Diabetes Care,2005,28(1):164-176.
- [8] TSAI W C, WU H Y, PENG Y S, et al. Risk factors for development and progression of chronic kidney disease: A systematic review and exploratory meta-analysis [J]. Medicine,2016,95(11):e3013.
- [9] 中国中西医结合学会内分泌专业委员会糖尿病肾脏病专家委员会,中国微循环学会中医与微循环专业委员会.糖尿病肾脏病中西医结合防治专家共识(2023版)[J].中华糖尿病杂志,2023,15(8):690-702.
- [10] VISTISEN D, ANDERSEN G S, HULMAN A, et al. Progressive decline in estimated glomerular filtration rate in patients with diabetes after moderate loss in kidney function-even without albuminuria[J]. Diabetes Care, 2019,42(10):1886-1894.
- [11] 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.
- [12] 中华医学会糖尿病学分会微血管并发症学组,薛耀明,朱大龙,等.中国糖尿病肾脏病防治指南(2021年版)[J].中华糖尿病杂志,2021,13(8):762-784.
- [13] 朱文锋.证素辨证学[M].北京:人民卫生出版社,2008.
- [14] VAN ECK N J, WALTMAN L. VOSviewer: A computer program for bibliometric mapping[R]. Rotterdam: Erasmus University Rotterdam,2009:1-22.
- [15] REIDY K, KANG H M, HOSTETTER T, et al. Molecular mechanisms of diabetic kidney disease[J]. J Clin Invest,2014,124(6):2333-2340.
- [16] LI Y W, LIU Y F, LIU S W, et al. Diabetic vascular diseases: Molecular mechanisms and therapeutic strategies[J]. Signal Transduct Target Ther,2023,8(1):152.
- [17] 国家中医药管理局医政司.22个专业95个病种中医诊疗方案[Z].2010:209-217.
- [18] 吕仁和,王越,张子业.糖尿病肾病分期辨治568例临床分析[J].中国医药学报,1994,9(4):5-8.
- [19] MOGENSEN C E. Diabetes and kidney function [J]. Medicographia,1984,6(1):28.
- [20] 高彦彬,易京红,吕仁和.中医药辨治糖尿病肾病100例临床分析[J].中医杂志,1991,32(7):31-34. (下转第73页)

- [12] WANG K S, DICHACCHIO T, FANG W, et al. Longitudinal study of impact of medication for opioid use disorder on Hamilton Depression Rating Scale[J]. *J Affect Disord*, 2022, 297: 148–155.
- [13] THOMPSON E. Hamilton rating scale for anxiety (HAM-a)[J]. *Occup Med (Lond)*, 2015, 65(7): 601.
- [14] 汪卫东, 洪兰, 刘艳骄, 等. 不寐(非器质性失眠症)中医诊疗方案(试行)[J]. *世界睡眠医学杂志*, 2015, 2(1): 14–18.
- [15] 郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则: 试行[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2002.
- [16] DUBOVSKY S L, MARSHALL D. Benzodiazepines remain important therapeutic options in psychiatric practice[J]. *Psychother Psychosom*, 2022, 91(5): 307–334.
- [17] ZHAO K C. Acupuncture for the treatment of insomnia[J]. *Int Rev Neurobiol*, 2013, 111: 217–234.
- [18] 李仲文, 杨玲, 宋孝军, 等. 神门、三阴交配伍对失眠症睡眠质量及血清GABA、5-HT的影响[J]. *世界科学技术-中医药现代化*, 2022, 24(2): 860–866.
- [19] 李文康, 罗本华, 李玉秋. 失眠穴方合脐内环穴针刺对PCPA模型大鼠海马5-HT_{1A}R、5-HT_{2A}R表达的影响[J]. *西部中医药*, 2022, 35(6): 34–37.
- [20] 韦伟, 梁薇, 郭雅雯, 等. 针刺脐内环穴合失眠穴方对PCPA失眠大鼠下丘脑Glu、GABA递质含量影响研究[J]. *时珍国医国药*, 2019, 30(9): 2279–2281.
- [21] NEVES A R, ALBUQUERQUE T, QUINTELA T, et al. Circadian rhythm and disease: Relationship, new insights, and future perspectives[J]. *J Cell Physiol*, 2022, 237(8): 3239–3256.
- [22] ZEE P C, ABBOTT S M. Circadian rhythm sleep-wake disorders[J]. *Continuum (Minneapolis)*, 2020, 26(4): 988–1002.
- [23] MONTARULI A, CASTELLI L, MULÈ A, et al. Biological rhythm and chronotype: New perspectives in health[J]. *Biomolecules*, 2021, 11(4): 487.
- [24] GRIFFITH L C. Neuromodulatory control of sleep in *Drosophila melanogaster*: Integration of competing and complementary behaviors[J]. *Curr Opin Neurobiol*, 2013, 23(5): 819–823.
- [25] 赵梦云. 酉时针刺治疗以入睡困难为主的心肾不交型不寐的临床研究[D]. 成都: 成都中医药大学, 2014.
- [26] 黄田. 酉时补阴泻阳针法治疗慢性失眠症的临床研究[D]. 成都: 成都中医药大学, 2023.
- [27] NAGAURA Y, KONDO H, NAGAYOSHI M, et al. Sarcopenia is associated with insomnia in Japanese older adults: A cross-sectional study of data from the Nagasaki Islands study[J]. *BMC Geriatr*, 2020, 20(1): 256.
- [28] LIOU K T, GARLAND S N, LI Q S, et al. Effects of acupuncture versus cognitive behavioral therapy on brain-derived neurotrophic factor in cancer survivors with insomnia: An exploratory analysis[J]. *Acupunct Med*, 2021, 39(6): 637–645.
- [29] ZHANG P, LI Y X, ZHANG Z Z, et al. Astroglial mechanisms underlying chronic insomnia disorder: A clinical study[J]. *Nat Sci Sleep*, 2020, 12: 693–704.

(收稿日期: 2025-03-17 编辑: 蒋凯彪)

(上接第67页)

- [21] 樊越, 谢雨, 李梓荣, 等. 吕仁和教授基于“肾络癥瘕”理论分期辨机论治糖尿病肾病经验[J]. *四川中医*, 2025, 43(1): 20–25.
- [22] 刘春倩, 孟爱霞, 黄吉峰, 等. 李显筑教授治疗糖尿病肾病经验[J]. *长春中医药大学学报*, 2009, 25(1): 10–11.
- [23] 薛国忠, 戴恩来. 刘宝厚教授治疗糖尿病肾病经验[J]. *中国中西医结合肾病杂志*, 2007, 8(6): 314–315.
- [24] 吕景霞, 王德惠, 刘文峰. 刘文峰治疗早中期糖尿病肾病经验[J]. *湖南中医杂志*, 2017, 33(2): 23–25.
- [25] 仝小林, 黄一珊. 糖尿病肾脏疾病中医药防治研究现状及发展对策[J]. *北京中医药大学学报*, 2022, 45(12): 1189–1195.
- [26] 仝小林, 周强, 赵林华, 等. 糖尿病肾病的中医辨治经验[J]. *中华中医药杂志*, 2014, 29(1): 144–146.
- [27] 南赫, 黄晓强, 王宣权, 等. 糖尿病肾病“肾络伏风”病机学说及“从风论治”治法的探讨[J]. *环球中医药*, 2020, 13(4): 620–623.
- [28] 高亚斌, 郭敬, 苗润培, 等. 王耀献清热消癥法治疗糖尿病肾病经验[J]. *北京中医药*, 2020, 39(2): 152–154.
- [29] 李建民, 牛丽娜, 刘秀萍. 糖尿病肾病蛋白尿中医药治疗[J]. *现代中医临床*, 2014, 21(3): 9–11.
- [30] 仝小林. 糖尿病中医防治指南解读[M]. 北京: 中国中医药出版社, 2009: 55–84.

(收稿日期: 2025-05-18 编辑: 罗英姣)