

# 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<sup>1,2</sup>,王煜杰<sup>1,3</sup>,洪 靖<sup>2</sup>

(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( $P<0.05$ ),体质质量指数(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-湿浊瘀毒”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<sup>1,2</sup>, WANG Yujie<sup>1,3</sup>, HONG Jing<sup>2</sup>

(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

( $P<0.05$ )。可视化分析显示，痰湿、湿气和阴虚在所有疾病阶段都持续存在。随着病情进展，肝肾元素逐渐迁移到周围淋巴结，而脾肾元素逐渐占据主导地位。气虚在轻度蛋白尿阶段向核心转移，最终与阳虚和水湿停滞合并。临床相关性分析显示，病程与肾脏、水湿停滞和毒素呈正相关( $P<0.05$ )。BMI与脾、痰湿、湿气和水湿停滞呈正相关( $P<0.05$ )。肌酐和尿素水平与肾脏、脾、水湿停滞、气虚、阳虚和毒素呈正相关( $P<0.05$ )。肾小球滤过率(eGFR)与这些元素呈显著负相关( $P<0.05$ )。结论：本研究识别了痰湿、湿气和阴虚作为老年DKD的基础综合症元素。脾肾功能障碍是DKD发病的主要原因，而气虚和阳虚则触发了湿气-浊毒-毒素的积累，成为关键的病理进程驱动因素。动态病程遵循“由虚致实”的模式，从气虚-阴虚到脾虚-肾虚，最终导致湿气-浊毒-滞留-毒素。

[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(eGFR)过率的进行性下降<sup>[1]</sup>，是CKD和终末期肾病(end-stage kidney disease, ESKD)的主要原因，占所有CKD和ESKD病例的50%<sup>[2]</sup>。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<sup>[3]</sup>。在中医学理论中，DN属于“消渴病”“水肿”“胀满”“尿浊”“关格”等范畴<sup>[4]</sup>。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<sup>[5]</sup>。

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<sup>[6-7]</sup>，而且是影响CKD进展快慢的重要因素<sup>[8]</sup>。一旦进入大量蛋白尿时期，DN进展为ESKD的速度将会加快<sup>[9]</sup>。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<sup>[10]</sup>。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<sup>[11]</sup>；(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)》<sup>[12]</sup>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)合病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》<sup>[13]</sup>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≤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±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corrplot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150~500 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, 体质指数(BMI)平均为25~26 kg/m<sup>2</sup>。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)

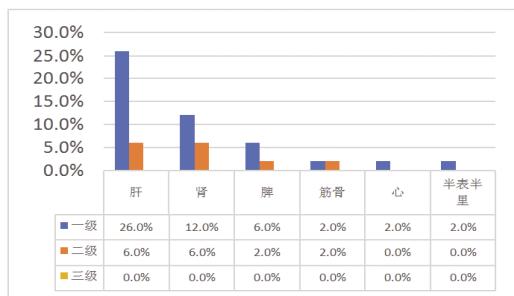


图1 组1患者病位证素分布图

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 男 女	病程( $\bar{x} \pm s$ , 年)	BMI( $\bar{x} \pm s$ , kg/m <sup>2</sup> )	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)
组1	50	70.8 ± 5.0	26 24	16.3 ± 9.4	25.0 ± 3.0	7.6 ± 2.3	7.6 ± 1.8	3.9 ± 1.0	1.6 ± 0.7
组2	44	72.4 ± 6.7	26 18	17.6 ± 9.0	25.3 ± 3.2	7.8 ± 2.5	7.9 ± 1.4	4.0 ± 1.2	1.5 ± 0.7
组3	66	71.4 ± 6.2	41 25	20.6 ± 7.8	26.0 ± 3.6	8.2 ± 2.8	8.2 ± 2.0	4.4 ± 1.2	2.1 ± 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( $\bar{x} \pm s$ , μmol/L)	尿素氮( $\bar{x} \pm s$ , mmol/L)	eGFR( $\bar{x} \pm s$ , mL/min·1.73m <sup>2</sup> )			
组1	50	1.1 ± 0.2	2.4 ± 0.7	66.9 ± 18.5	5.9 ± 1.6	87.0 ± 12.4			
组2	44	1.1 ± 0.2	2.5 ± 0.9	88.7 ± 42.1	7.0 ± 3.1	74.0 ± 25.3			
组3	66	1.1 ± 0.3	2.7 ± 0.9	163.8 ± 138.2	10.9 ± 5.4	49.1 ± 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			

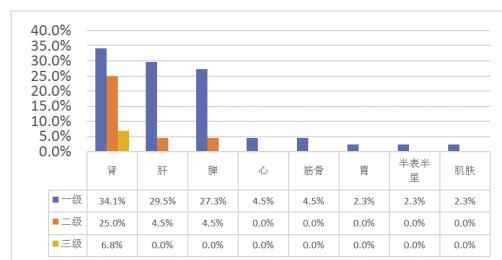


图2 组2患者病位证素分布图

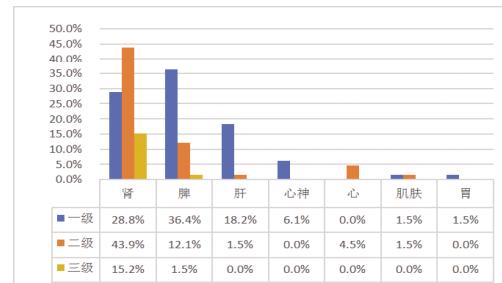


图3 组3患者病位证素分布图

**2.2.2 痘性证素分布** 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, 痘情渐趋严重。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)

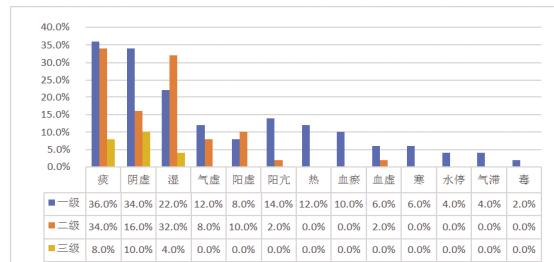


图4 组1患者病性证素分布图

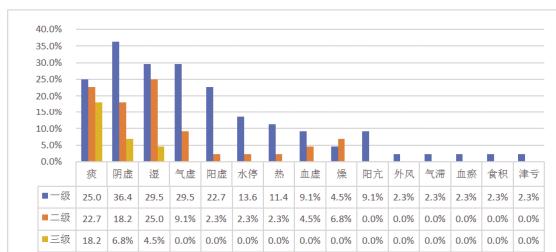


图5 组2患者病性证素分布图

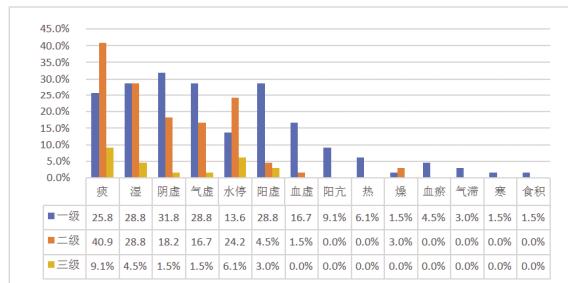


图6 组3患者病性证素分布图

### 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 $\geq 70$ 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	n	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
P		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<sup>[14]</sup>。

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。

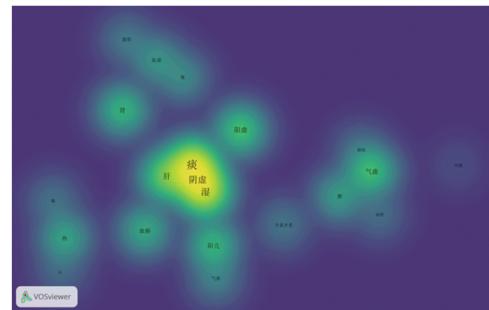


图7 组1证素相关性的可视化分析

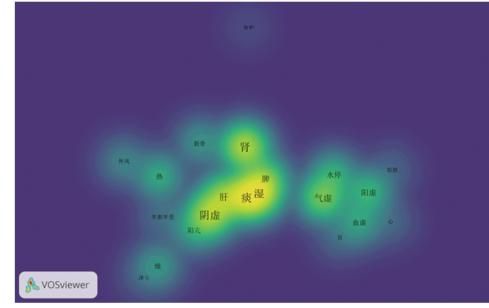


图8 组2证素相关性的可视化分析

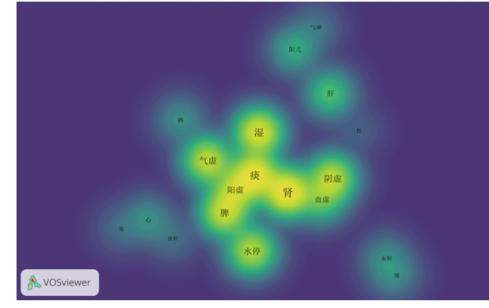
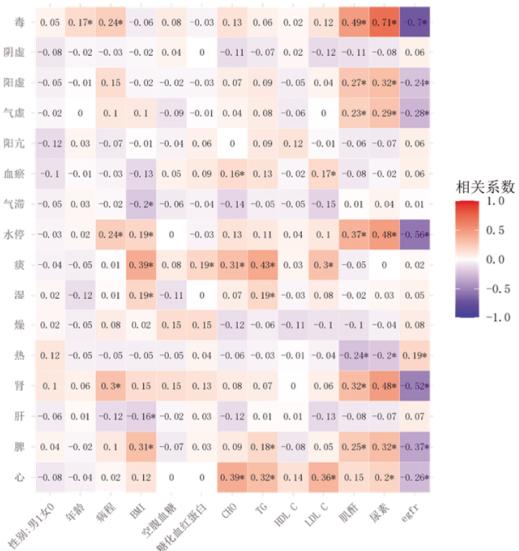


图9 组3证素相关性的可视化分析

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<sup>[15]</sup>;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<sup>[16]</sup>;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<sup>[17]</sup>。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<sup>[18]</sup>在Mogensen分级<sup>[19]</sup>基础上进行了一些调整,创造性提出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<sup>[20]</sup>。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<sup>[21]</sup>。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<sup>[22]</sup>。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<sup>[23]</sup>。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<sup>[24]</sup>。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<sup>[25]</sup>,具体表现为脾肾阳虚、浊毒内蕴的病理改变<sup>[26]</sup>。

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进的关键要素。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<sup>[27]</sup>。王耀献认为热邪贯穿DN始终,热入肾络,血凝成瘀,炼液为瘀,提出“内热致瘀”理论<sup>[28]</sup>。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各时期动态演进的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,聚而为瘀,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<sup>[29]</sup>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,泛溢全身;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。全小林<sup>[30]</sup>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,这与李显筑提出的“虚为病本”观点<sup>[24]</sup>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, DICHIACCHIO 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和血清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-HT1AR、5-HT2AR表达的影响[J].西部中医药,2022,35(6):34-37.
- [20] 韦祎,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 Minn)*, 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] 全小林,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] 全小林,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] 全小林.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)