

· 学术探讨 ·

慢性肾脏病肾阳虚证证候特征与临床生物学指标 相关性及相关危险因素

吴琪, 张新雪, 焦婷婷, 张新江, 王舒月, 刘运华, 郑鹏飞, 王思童, 周楷栋, 赵宗江*
(北京中医药大学中医学院, 北京 100029)

[摘要] 目的:观察慢性肾脏病(CKD)肾阳虚证证候特征、与临床指标的相关性并探索影响CKD肾阳虚证的危险因素。方法:通过对符合纳入标准的225例慢性肾脏病患者进行中医证候判断,获得肾阳虚证组99例,非肾阳虚证组126例。总结肾阳虚证组症状、舌脉及兼证,运用因子分析和聚类分析归纳证候特征,运用方差分析及非参数检验方法比较肾阳虚证组、非肾阳虚证组及正常对照组之间的血红蛋白、红细胞计数、尿蛋白、尿葡萄糖、肌酐、尿素氮、肾小球滤过率水平,采用二分类Logistic回归分析模型对生活习惯、身体质量指数(BMI)、血糖、血脂等危险因素进行证候相关性分析。结果:CKD肾阳虚证患者高频症状是腰部酸痛、畏寒喜暖、精神萎靡、腰膝畏寒等。脉象以沉脉、细脉、弱脉为主,舌象中以白苔、暗淡舌、薄苔、腻苔为主。因子分析获得13个公因子分为5类,发现肾阳虚证患者症状病位在四肢尤以下肢为主、心胸、膀胱、肌表和胃部,病性表现主要是虚寒、气虚、水饮及血瘀。聚类分析可聚为11类,反映了肾阳虚证患者以气虚、血瘀和水饮停滞为主的舌脉及症状表现,证候体现病位特征集中在肌表、四肢、脾胃、耳窍、心神和膀胱等,总体而言病性表现与因子分析基本一致,一派虚寒衰弱表现兼有水饮、血瘀表现。频数分析也显示常见兼证证候要素主要包括气虚证、饮停证、寒湿证、血瘀证。与非肾阳虚证组比较,肾阳虚证组CKD 3-5期出现比例更高,肾功能尿素氮明显增高($P<0.05$),肾小球滤过率明显降低($P<0.05$);血红蛋白和红细胞计数明显降低($P<0.05$);尿蛋白定性等级明显提升。此外,经回归分析结果显示女性、不运动或很少运动、存在饮食偏嗜是CKD肾阳虚证产生的危险因素($P<0.05$)。结论:CKD肾阳虚证症状表现在病位病性表现上均具有相应特征,其中医证型与其对应的生物学指标具有一定程度上的相关性,血红蛋白、红细胞计数及肾小球滤过率、尿素氮和尿蛋白等能够一定程度反映CKD肾阳虚证的证候内涵,生活中相关危险因素能够影响CKD肾阳虚证的产生。

[关键词] 慢性肾脏病; 肾阳虚证; 证候特征; 数据挖掘; 临床指标; 危险因素

[中图分类号] R22;R242;R2-031;R285.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2022)19-0204-10

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.20221726

[网络出版地址] <https://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.r.20220620.1820.011.html>

[网络出版日期] 2022-06-22 8:46

Correlations of Characteristics of Kidney Yang Deficiency Syndrome with Clinical Indicators and Risk Factors of Chronic Kidney Disease

WU Qi, ZHANG Xinxue, JIAO Tingting, ZHANG Xinjiang, WANG Shuyue, LIU Yunhua,
ZHENG Pengfei, WANG Sitong, ZHOU Kaidong, ZHAO Zongjiang*

(School of Traditional Chinese Medicine, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100029, China)

[Abstract] **Objective:** To study the correlations of the characteristics of kidney Yang deficiency syndrome in patients with chronic kidney disease (CKD) with clinical indicators and to explore the risk factors of kidney Yang deficiency in CKD. **Method:** The differentiation of traditional Chinese medicine (TCM) syndrome classified the 225 CKD patients who met the inclusion criteria into two groups: one group of kidney Yang deficiency syndrome (99 patients) and one group of non-kidney Yang deficiency syndrome (126 patients).

[收稿日期] 2022-04-26

[基金项目] 国家重点研发计划项目(2018YFC1704300,2018YFC1704304)

[第一作者] 吴琪,硕士,从事中医药防治慢性肾脏疾病分子机制研究,E-mail:1937743937@qq.com

[通信作者] *赵宗江,教授,博士生导师,博士后合作导师,从事中医药防治慢性肾脏疾病分子机制研究,E-mail:zongjiangz@sina.com

The symptoms, tongue manifestation, pulse manifestation, and accompanied symptoms of the kidney Yang deficiency syndrome group were recorded. The syndrome characteristics were summarized by factor analysis and clustering analysis. The levels of hemoglobin, red blood cell count, urinary protein, urinary glucose, creatinine, urea nitrogen and glomerular filtration rate were compared between the kidney Yang deficiency syndrome group, the non-kidney Yang deficiency syndrome group and the normal control group by ANOVA and non-parametric test. The binary logistic regression model was employed to analyze the correlations of lifestyle, body mass index (BMI) with syndrome. **Result:** The high-frequency symptoms of CKD patients with kidney Yang deficiency syndrome were waist pain, fear of cold, favor of warm, lethargy, fear of cold at waist and knees, etc. The patients mainly presented deep pulse, thready pulse, or weak pulse, and the tongue with white coating, greasy coating, or thin coating. A total of 13 common factors were obtained, which can be classified into 5 categories. The patients with kidney Yang deficiency syndrome mainly had symptoms in limbs (especially lower limbs), chest, bladder, fleshy exterior, and stomach, with the main manifestations of deficiency-cold, Qi deficiency, fluid retention, and blood stasis. The clustering analysis classified the patients into 11 categories, which reflected that kidney Yang deficiency syndrome mainly presented the symptoms of Qi deficiency, blood stasis, and fluid retention, with fleshy exterior, limbs, spleen, stomach, ears, mind, and bladder involved. The results of clustering analysis and factor analysis were consistent, both of which indicated that the patients were weak with deficiency-cold, accompanied by fluid retention and blood stasis. Frequency analysis also showed that common symptoms mainly included Qi deficiency, fluid retention, cold-dampness, and blood stasis. Compared with the non-kidney Yang deficiency group, the kidney Yang deficiency group showed a large proportion of patients in stage 3-5 CKD, elevated urea nitrogen ($P<0.05$), decreased glomerular filtration rate, hemoglobin, and red blood cell count ($P<0.05$), and increased qualitative grade of urine protein. In addition, the results of regression analysis showed that female, little or no exercise, and diet preference were the risk factors for kidney Yang deficiency syndrome in CKD ($P<0.05$). **Conclusion:** The disease location and manifestations have correspondence in the CKD patients with kidney Yang deficiency syndrome. The TCM symptoms are correlated with clinical indicators. Hemoglobin, red blood cell count, glomerular filtration rate, urea nitrogen, and urine protein can reflect the connotation of kidney Yang deficiency syndrome in CKD to a certain extent. Additionally, related risk factors in life can affect the occurrence of kidney Yang deficiency syndrome in CKD.

[Keywords] chronic kidney disease; kidney Yang deficiency syndrome; syndrome characteristics; data mining; clinical indicators; risk factors

慢性肾脏病(CKD)是各类肾脏疾病未经及时有效控制后的共同转归,作为一种常见的临床综合征,其病变可损及循环、呼吸、内分泌、骨骼等全身多系统^[1]。CKD的全球估计患病率11.7%~15.1%,需要肾脏替代治疗的终末期肾病(ESKD)患者估计在490.2至708.3万^[2]。2019年中国肾脏病数据库公布的数据显示,CKD患者占2015年1 850万住院患者中的4.8%^[3],对于非感染性疾病而言比例非常大。但是治疗上尚无突破,而中医药在防治CKD、改善临床症状上疗效确切,经济成本低,已逐步成为治疗CKD的重要方式,但是同样存在思路不统一、标准不明确、效果不稳定等问题。CKD病机以本虚为主,其中肾阳虚更是关键,肾所藏命门之火,具有温煦、推动、气化、防御等作用,维持和推动脏

腑机能,激发和推动新陈代谢,温煦全身形体脏腑,肾阳亏虚则机能减退。有医家表示中医治肾要抓住肾阳亏虚的根本,尤其在慢性肾衰竭中始终注重温补肾阳^[4-5]。研究显示,水液代谢、血流异常、神经系统、内分泌系统、代谢指标及生化指标等均与CKD肾阳虚证相关^[6]。肾阳虚证在CKD的发生发展及治疗预后中均占有重要地位,但目前研究主要集中在CKD各证型与指标总体差异并没有针对特定的CKD肾阳虚证进行证候本质相关研究的成果,本研究以“病证结合”研究思路为主导招募225例CKD患者为目标人群,运用各种数据挖掘手段分析CKD肾阳虚证证候特点的同时探索肾阳虚证与生物学指标的相关性,中医辨证诊断和西医指标诊断共同研究,以此更好地协助中西医临床精准辨证,

挖掘证候与临床指标相关性,揭示中医整体证候与人体微观指标蕴含的内在联系,从而构建“病”与“证”、“中”与“西”之间的桥梁^[7]。

1 资料与方法

1.1 病例来源 2020年10月1日至2021年12月31日在王四营社区卫生服务中心、北京东城中医院、北京中医药大学国医堂及北京市第一结合医院门诊及住院部招募符合标准的CKD患者225例,并选取在王四营社区卫生服务中心体检的健康人群33例作为正常对照组。

1.2 诊断标准

1.2.1 西医诊断标准 参照2012年版《KDIGO慢性肾脏病评价与管理临床实践指南》^[8]CKD诊断及分期标准,肾损伤标志:①白蛋白尿[尿白蛋白排泄率 $\geq 30 \text{ mg} \cdot (24 \text{ h})^{-1}$,尿白蛋白/肌酐 $\geq 30 \text{ mg} \cdot \text{g}^{-1}$];②尿沉渣异常;③肾小管相关病变;④组织学异常;⑤影像学所见结构异常;⑥肾移植病史。肾小球滤过率(eGFR)降低, $\text{GFR} < 60 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1} \cdot (1.73 \text{ m})^{-2}$ 。上述指标至少满足1项,且持续超过3个月,即可诊断。CKD分期标准,CKD 1期 $\text{GFR} \geq 90 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1} \cdot (1.73 \text{ m})^{-2}$;CKD 2期 $60 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1} \cdot (1.73 \text{ m})^{-2} \leq \text{GFR} < 90 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1} \cdot (1.73 \text{ m})^{-2}$;CKD 3期 $30 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1} \cdot (1.73 \text{ m})^{-2} \leq \text{GFR} < 60 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1} \cdot (1.73 \text{ m})^{-2}$;CKD 4期 $15 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1} \cdot (1.73 \text{ m})^{-2} \leq \text{GFR} < 30 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1} \cdot (1.73 \text{ m})^{-2}$;CKD 5期 $\text{GFR} < 15 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1} \cdot (1.73 \text{ m})^{-2}$ 。

1.2.2 中医诊断标准 CKD证型诊断标准参考《中药新药临床研究指导原则(试行)》^[9]、《中医病证诊断疗效标准》^[10]等,是否为肾阳虚证还需参考本研究团队的肾阳虚型CKD中医证候评分表及肾阳虚证症状辨识量表,由2名及2名以上主任医师核实统一,量表具体内容,①肾阳虚证症状辨识量表^[9-10],症状:腰部酸痛,膝软乏力,形寒肢冷,腰膝怕冷,夜尿频多,不寐、情绪低落,耳鸣耳聋,性欲减退,畏寒喜暖,不耐寒冷,五更泄泻。每题5个选项,频率从没有(根本不)到总是分为0、1、2、3、4分,总分为肾阳虚证积分,积分在10以下,辨识为无肾阳虚证,积分11~20分,辨识为可能有肾阳虚证,积分在21以上,辨识为肾阳虚证。②肾阳虚型CKD中医证候评分表^[9-14],主证为畏寒肢冷,腰膝冷痛,水肿,面色㿔白,夜尿频多;次证为腰膝酸软,小便清长,便溏,精神萎靡,性欲减退。符合“主证2项次证2项”,结合舌脉即可诊断为肾阳虚型CKD。以上两量表均经过多次专家共识会议审核建立,CKD肾阳虚证患者需两个量表均达到评分要求。

1.2.3 纳入标准 符合CKD诊断标准或已诊断为CKD者;愿意配合填写信息采集相关量表及接受研究所需实验室检查者;年龄30~90周岁。

1.2.4 排除标准 患有严重传染性疾病、严重肢体残疾、精神疾患,或不能进行正常交流者;近3个月内出现活动性消化道出血、严重血小板减少、凝血功能异常等血液系统疾病;生命体征不稳,严重电解质紊乱;妊娠期妇女、哺乳期妇女;不能配合填写信息采集相关量表及接受研究所需实验室检查者。

1.3 观察指标 按照本课题组统一制定的调查表,以各个医院为定点招募患者入组。在受试者签署知情同意书的基础上由经过统一培训的社区医生、博硕生采集受试者人口统计学特征和中医证候学情况,门诊招募期间由跟诊的课题组成员在导师指导下采集相应信息。一般临床资料:年龄、性别、体质指数(BMI)、吸烟史、饮酒史、疾病史、用药史、过敏史等。临床指标:血常规(血红蛋白、红细胞计数)、尿常规(尿蛋白、尿葡萄糖)、肾功能(血清肌酐、尿素)。中医四诊信息:症状、舌象、脉象等。相关影响因素:一般情况、个人生活行为习惯(饮食喜好、运动习惯)等。

1.4 统计学方法 将符合纳入标准的患者资料采集后录入至Excel 2010中建立数据库,运用SPSS 20.0软件对数据进行统计分析处理,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义,对于男女比例、年龄段等计数资料可以用率或构成比表示。进行症状的频数统计分析,再针对症状进行聚类分析和因子分析探索症状内在规律。计量资料符合正态分布及方差齐性则用 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用单因素方差分析。非正态分布数据以中位数及四分位区间表示,组间比较采用非参数检验方法,其中等级资料采用秩和检验,验证各组间差异。采用二分类Logistics回归分析影响疾病证型的相关危险因素。

2 结果

2.1 各组患者年龄性别分布情况 在本次调查的225例CKD患者中,符合中医诊断和量表要求的肾阳虚证组99例,非肾阳虚证组126例,共有男性115例(51.11%),女性110例(48.89%),比例为1.05:1,正常对照组中男性15例,女性18例,比例为0.83:1。正常组平均年龄(62.88 \pm 11.41)岁,非肾阳虚证组平均年龄(64.44 \pm 10.49)岁,肾阳虚证组平均年龄(66.61 \pm 10.72)岁,年龄层占比见表1。

2.2 患者基础疾病分布情况 对本次入组225例CKD患者的基础疾病情况包括高血压、糖尿病、血

表1 各组患者年龄段分布情况比较

Table 1 Comparison of distribution in each age group

组别	≤40岁		41~50岁		51~60岁		61~70岁		71~80岁		>80岁		总数
	例数/n	百分比/%	例数/n	百分比/%	例数/n	百分比/%	例数/n	百分比/%	例数/n	百分比/%	例数/n	百分比/%	
正常对照组	3	9.10	3	9.10	3	9.10	19	57.58	5	15.15	0	0	33
非肾阳虚证组	3	23.80	13	10.32	22	17.46	49	38.89	38	30.16	1	0.79	126
肾阳虚证组	4	4.04	5	5.05	12	12.12	41	41.41	29	29.29	8	8.08	99

脂异常、心血管疾病(冠心病、心律不齐等)、高尿酸血症、脑血管疾病(中风、癫痫)、甲状腺疾病、胃病(反流性食管炎、慢性胃炎等)、肿瘤、前列腺疾病(前列腺炎、前列腺肥大等)和手术史(肛瘘术后、膝关节置换术等)进行了统计,见表2。此外,本次疾病调查显示肾阳虚证患者中CKD知晓率39.39%,非肾阳虚证为19.84%,两组知晓率均处于较低水平。

表2 CKD患者基础疾病分布情况

Table 2 Distribution of basic diseases in patients with chronic kidney disease 例(%)

基础疾病	肾阳虚证组	非肾阳虚证组
高血压	69(69.70)	57(45.24)
糖尿病	59(59.60)	60(47.62)
血脂异常	50(50.51)	52(41.27)
心血管疾病	29(29.30)	29(23.02)
高尿酸血症	14(14.14)	10(7.94)
脑血管疾病	14(14.14)	11(8.73)
甲状腺疾病	8(8.08)	4(3.17)
胃系疾病	7(7.07)	6(4.76)
肿瘤	3(3.03)	10(7.93)
前列腺疾病	3(3.03)	3(2.38)
手术史	15(15.15)	10(7.94)

2.3 患者CKD肾阳虚证症状频数分布 在所纳入的99例CKD肾阳虚证患者症状中,剔除出现频率≤5%的症状及相似症状,共获得症状34种,频数居前10位的为腰部酸痛、畏寒喜暖、精神萎靡、腰膝畏寒、不寐、夜尿频多、形寒肢冷、性欲减退、水肿、膝软乏力。脉象中,频数居前5位的为沉脉、细脉、弱脉、弦脉、滑脉。舌象中,频数居前5位的为白苔、暗淡舌、薄苔、腻苔、厚苔。见表3-表5。

2.4 患者CKD肾阳虚证兼证频数分布 99例CKD肾阳虚证患者中常见兼证要素中频率≥10%的包括气虚、饮停、寒湿、血瘀、湿浊、津亏。见表6。

2.5 CKD肾阳虚证症状因子分析

2.5.1 公因子提取 先对最终筛选所得的34个症

表3 CKD肾阳虚证患者症状分布情况

Table 3 Symptom distribution of chronic kidney disease patients with kidney Yang deficiency syndrome

症状	例数	频率/%	症状	例数	频率/%
腰部酸痛	78	78.79	五更泄泻	21	21.21
畏寒喜暖	73	72.73	头晕	16	16.16
精神萎靡	72	72.73	倦怠乏力	15	15.15
腰膝畏寒	71	71.72	心悸	14	14.14
不寐	71	71.72	便溏	10	10.10
夜尿频多	70	70.71	泛酸	9	9.09
形寒肢冷	68	68.69	大便干结	9	9.09
性欲减退	66	66.67	胸闷	8	8.08
水肿	59	59.60	胃胀	7	7.07
膝软乏力	58	58.59	口苦	7	7.07
腰膝冷痛	55	55.56	多汗	7	7.07
情绪低落	53	53.54	腿痛	6	6.06
耳背	37	37.37	烧心	6	6.06
小便清长	34	34.34	烦躁易怒	6	6.06
双下肢水肿	32	32.32	头痛	6	6.06
耳鸣	27	27.27	口渴	5	5.05
面色晄白	25	25.25	尿频	5	5.05

表4 CKD肾阳虚证患者脉象分布情况

Table 4 Pulse distribution of chronic kidney disease patients with kidney Yang deficiency syndrome

脉象	例数	频率/%	脉象	例数	频率/%
沉脉	36	36.36	缓脉	7	7.07
细脉	34	34.34	濡脉	2	2.02
弱脉	31	31.31	尺脉弱	2	2.02
弦脉	30	30.3	虚脉	1	1.01
滑脉	17	17.17	伏脉	1	1.01
数脉	10	10.1			

状因子进行适应性检验, Kaiser-Meyer-Olkin (KMO)检验结果为0.451, Bartlett球形检验近似卡方值为843.171, $P < 0.01$, 符合因子分析条件。选用主成分分析法提取公因子, 以满足特征值>1的原

表5 CKD肾阳虚证患者舌象分布情况

Table 5 Tongue image distribution of chronic kidney disease patients with kidney Yang deficiency syndrome

舌象	例数	频率/%	舌象	例数	频率/%
白苔	70	70.70	胖大舌	9	9.90
暗淡舌	35	35.35	红舌	8	8.08
薄苔	33	33.33	齿痕舌	8	8.08
腻苔	32	32.32	舌脉瘀滞	7	7.07
厚苔	22	22.22	裂纹舌	6	6.06
紫暗舌	22	22.22	瘀点舌	4	4.04
黄苔	20	20.20	少苔	4	4.04
淡红舌	17	17.17	淡白舌	2	2.02
舌尖红	9	9.90	水滑舌	1	1.01

表6 CKD肾阳虚证患者兼证分布情况

Table 6 Distribution of chronic kidney disease patients with kidney Yang deficiency syndrome

兼证	频数(频率)/次(%)	兼证	频数(频率)/次(%)
气虚	55(55.57)	气郁	8(8.08)
饮停	31(31.31)	痰湿	6(6.06)
寒湿	17(17.17)	阴虚	5(5.05)
血瘀	16(16.16)	气逆	4(4.04)
湿浊	13(13.13)	血虚	3(3.03)
津亏	11(11.11)		

则,选择综合累积贡献率较大因子,共筛选出14个公因子,累计方差贡献率共计70.129%。解释的总方差和碎石图见增强出版附加材料。

2.5.2 公因子分析 建立载荷矩阵,选择最大方差法进行因子旋转,按照载荷系数>0.3获得旋转后的因子载荷矩阵可提取各公因子所含变量条目。对14个公因子进行分类总结,因因子F11载荷系数均<0.3,载荷系数过小不能概括因子内涵经讨论后放弃,最终获得13个公因子,分析其所体现主要病位、病性进行分类,主要病位在四肢下肢为主、心

表7 各组患者CKD分期比较

Table 7 Comparison of CKD staging in each group

组别	例数	年龄($\bar{x}\pm s$)/岁	性别/男/女	CKD分期/例(%)				
				1	2	3	4	5
正常对照组	33	62.88±11.41	15/18	-	-	-	-	-
非肾阳虚证组	126	64.44±10.49	75/51	41(32.54)	42(33.33)	39(30.95)	4(3.17)	0(0.00)
肾阳虚证组	99	66.61±10.72	40/59	22(22.22)	22(22.22)	41(41.41)	12(12.12)	2(2.02)

2.8 各组患者不同证型与肌酐、尿素氮、肾小球滤过率指标比较 在肾功能相关指标中,肌酐、尿素氮及肾小球滤过率值在三组间差异有统计学意义

胸、膀胱、肌表和胃部,展现出了虚寒、气虚、水饮及血瘀等病性要素。具体见增强出版附加材料。

2.6 患者CKD肾阳虚证证候聚类分析

2.6.1 聚类分析方法 为再次验证研究CKD肾阳虚证患者的症状特征,舌脉二分类不适用于因子分析,将症状及舌脉进行聚类分析,选择组间联接法,以平方欧式距离作为临近矩阵,进行系统聚类,探索肾阳虚证患者所展现的症状群众所蕴含的内部症状特征。聚类冰柱图和聚类树状图见增强出版附加材料。

2.6.2 聚类分析结果 结合中医基础和诊断理论知识和临床经验分析,通过聚类分析树状图提示的症状、舌脉相关性,将症状分为了11类,A1主要症状在脾胃、肌表,虚寒性及水液代谢障碍症状表现为主。A2是以耳窍、精神和舌脉表现为主,以阳虚精气不得上承,气虚气滞及寒性收引所导致的症状为主,A3、A5及A10以舌脉表现为主,A3反应阳虚,气血运行无力,血瘀凝滞,A5则是津液不得上承,饮停于内,血滞于脉的病性表现,A10症状出现是由于阳虚不得化气行水,水湿泛溢及气血亏虚。A4是舌脉、膀胱和心神表现,展现湿浊、气滞、气虚的病性。A5较集中反应了血瘀病性。A6、A11则集中表现了阳虚水液代谢障碍、泛溢肌表、沉积下焦的症状。A7的症状有类似阴虚表现可能是阳损及阴出现阴阳俱损,同时也是阳虚影响气机运行形成气虚气逆病机。A8以头部症状为主,阳虚者精不化气,髓海空虚,命火不足无以养神故可见头晕头痛。具体的分类结果见增强出版附加材料。

2.7 各组患者不同证型CKD分期比较 两组CKD分期均集中在CKD 1-3期,但肾阳虚证受试者中晚期即CKD 3-5期构成比明显高于CKD非肾阳虚受试者($Z=-3.289, P<0.05$),可推测相较于CKD非肾阳虚证者,肾阳虚证患者病情程度更重。见表7。

($P<0.05$)。与正常对照组比较,非肾阳虚证组及肾阳虚证组的肌酐、尿素氮及肾小球滤过率值均有明显增高,差异有统计学意义($P<0.05$),但肾阳虚证组

与非肾阳虚证组之间肌酐值差异无统计学意义,肾阳虚证组尿素氮水平显著高于非肾阳虚证组,肾小

球滤过率显著低于非肾阳虚证,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表8。

表8 各组患者肌酐、尿素氮及肾小球滤过率比较 [$M(Q1, Q3)$]

Table 8 Comparison of creatinine, urea nitrogen and glomerular filtration rate among all groups [$M(Q1, Q3)$]

组别	肌酐/ $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$	尿素氮/ $\text{mmol}\cdot\text{L}^{-1}$	肾小球滤过/ $\text{mL}\cdot\text{min}^{-1}\cdot 1.73\text{m}^2$
正常对照组	75(60.5, 79)	4.68(4.14, 5.32)	103.44(79.925, 111.335)
非肾阳虚证组	87(64.75, 109) ²⁾	6.32(5.185, 7.88) ²⁾	73.57(52.61, 98.762) ²⁾
肾阳虚证组	99(71, 143) ²⁾	7.97(5.52, 11.36) ^{1,2)}	53.37(34.05, 87.86) ^{1,2)}

注:与非肾阳虚证组比较¹⁾ $P<0.05$;与正常对照组比较²⁾ $P<0.05$ (表9同)

2.9 各组患者不同证型与血红蛋白、红细胞计数比较 通过血常规检测可发现,与正常对照组及非肾阳虚证组相较而言,肾阳虚证组的血红蛋白、红细胞计数值均明显降低($P<0.05$),且肾阳虚证组与非肾阳虚证组组间差异更为明显。血红蛋白及红细胞计数是贫血诊断的重要指标,提示CKD肾阳虚证患者贫血发生率更高。见表9。

表9 各组患者血红蛋白、红细胞计数比较 ($\bar{x}\pm s$)

Table 9 Comparison of hemoglobin and red blood cell counts in each group ($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	血红蛋白/ $\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$	红细胞计数(10^{12})/个/L
正常对照组	33	137.90 \pm 12.87	4.55 \pm 0.49
非肾阳虚证组	126	141.20 \pm 17.36	4.71 \pm 0.68
肾阳虚证组	99	129.91 \pm 19.50 ^{1,2)}	4.27 \pm 0.61 ^{1,2)}

2.10 各组患者不同证型与尿蛋白、尿葡萄糖比较 通过尿常规检测发现,肾阳虚证组患者尿蛋白定性等级高于非肾阳虚证组($Z=-2.003, P<0.05$),提示

肾阳虚证患者尿蛋白的严重程度高于非肾阳虚证患者。尿葡萄糖水平在一定程度上反映糖尿病病情,两组间尿葡萄糖水平未见明显差异。见表10。

表10 各组患者尿蛋白、尿葡萄糖比较

Table 10 Comparison of urinary protein and glucose among all groups

组别	例数	尿蛋白/ $\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$						尿葡萄糖/ $\text{mmol}\cdot\text{L}^{-1}$					
		0(-)	\pm	1+	2+	3+	4+	0(-)	\pm	1+	2+	3+	4+
非肾阳虚证组	126	62	12	17	16	18	1	95	5	4	3	3	16
肾阳虚证组	99	37	6	15	24	15	2	75	2	8	1	2	11

2.11 影响CKD肾阳虚证危险因素回归分析 将CKD肾阳虚证作为因变量(0=否,1=是),以CKD患者的一般临床资料包括一般情况(吸烟史、饮酒史、过敏史、BMI等)、个人生活行为习惯(饮食喜好、运动习惯)、疾病史等相关因素为自变量,探讨相关危险因素对于形成CKD肾阳虚证的影响。结果显示性别、饮食偏好、运动习惯可能会影响CKD肾阳虚证形成,女性患者可能更易出现肾阳虚证表现,不运动或很少运动也可能是影响CKD肾阳虚证产生的独立影响因素,见增强出版附加材料。

作为中医临床的精华,是施治的前提和基础,因临床经验、思维模式及地域等因素差异,尚无规范化的证型评价标准^[18]。本研究创新性地针对肾阳证特定证型展开研究,首先采用频数分析、因子分析及聚类分析的数据挖掘手段来纵向分析探索CKD肾阳虚证证候特征,包括高频症状、病位和病性要素,帮助中西医在临床上更好地辨识该证型,做出精准的中医诊断。再将证型与种常见生化指标结合,结合西医诊断指标提高辨证准确性及实用性,提升微观横向把握度^[19]。最后寻找影响CKD肾阳虚证的危险因素协助预防。

3 讨论

自2002年K/DOQI指南中首次明确了CKD的概念^[15],至今CKD已经成为全球性的健康问题^[16],人口老龄化加剧,高血压、糖尿病等基础疾病患病率增长,甚至是大气污染的长期暴露等都会造成CKD患病风险的增高^[17]。中医药对于CKD的防治作用是有目共睹的,为了更好地发挥中西医结合治疗的优势,“病证结合”的诊疗模式应运而生。辨证论治

祖国医学无CKD病名,依据其临床表现归属为“腰痛”“水肿”“血尿”“肾风”等范畴。论及病因无外乎内外因共同作用,致使病机复杂多变,证型变化多端,本虚标实、虚实夹杂之证贯穿始终。临床基本不会出现单纯典型的某一证型,抓主证是证疗关键,证型表现也诸多繁杂。《伤寒集注》曰:“肾中真阳,禀于先天,乃奉化生身之主。内则赖以腐化

水谷,鼓运神机,外则用之温肤壮表,流通荣卫。耳目得之而能视听,手足得之而能持行,所以为人身之至宝也。”^[20]《景岳全书》曰:“凡自生而长,自长而壮,无非阳气为之主”。肾藏元阳,是人体生命活动原动力,肾阳虚证在CKD的整个病程进展中举足轻重,研究显示肾阳虚证可对神经、内分泌、生殖、免疫等多系统产生影响^[21]。柯应水^[22]纳入370例血液透析患者,发现虚性证素阳虚证素频率最高,达95.68%,实性证素频率最高的是湿性证素,达89.46%。唐娟^[23]纳入CKD患者163人,经阳虚证素各期间比较,发现随分期进展,积分总趋势渐行升高,验证了CKD动态发展过程中阳虚证的重要性。

在本次纳入的225例CKD患者中,通过年龄分层调查可以发现,两组患者主要集中于61~70岁年龄段,肾阳虚证组60岁以上占比78.78%,而非肾阳虚证组仅为69.84%。《黄帝内经·素问·上古天真论》揭示了人体肾气的生长发育规律,女子七七之年则“天癸竭,地道不通”,男子八八之年则“精少,肾脏衰”,随着年龄增长肾气逐渐衰竭,阳气的推动、温煦作用降低,机体机能减退,肾阳虚证也逐渐加重。除了年龄,各类基础疾病对CKD及CKD肾阳虚证均有所影响^[24]。高血压病一般认为病位在心、肝、肾,阳虚寒生,寒主收引,致使气滞血凝,络脉失养,可促进血压上升,反之,血压的增高致使经络逆乱,虚风内动,影响气机运行,机体本身阳气不足鼓动无力,难以温煦肢体官窍,如此更气血运行不畅,阳气不得舒张^[25]。血糖、血脂原本是人体生存必须的精微物质,一旦过量反成身体负担的“浊毒”,同尿酸一样成为肾脏代谢的负担,耗竭肾气,累及脾阳运化障碍,湿浊毒瘀损伤阳气,阻滞气血脉络,肾阳虚更甚。肾阳来自肾气肾精,根之于肾,CKD患者营养状况不良,肾阳无所化,后天营养摄入不足又难养先天,故而患者的营养状况与肾阳息息相关。营养状态反映患者整体同各类基础疾病如心血管疾病、肿瘤及躯体其他疾病等都能够影响CKD患者的整体状态,肢体脏腑的功能减弱会反过来耗散肾阳,加重阳虚。所以对于CKD患者积极治疗基础疾病,延缓CKD肾阳虚证进展具有重要意义。

要想诊治肾阳虚证,首先需明辨肾阳虚证证型特征,本次研究的肾阳虚证患者出现频率较高的症状有腰部酸痛、畏寒喜暖、精神萎靡、腰膝畏寒、不寐、夜尿频多等。脉象中,频数居前五位的为沉脉、细脉、弱脉、弦脉、滑脉。舌象中,频数居前5位的为白苔、暗淡舌、薄苔、腻苔、厚苔。而常见兼证包括

气虚、饮停、寒湿、血瘀等。现代研究因子和聚类分析最常用来探索疾病的证候分布,本质是归纳病位和病性进行整合,本研究针对特定证型,归纳的是该证型下病位和病性表现规律。在因子分析中公因子分为5类,主要病位出现在下肢腰膝、心胸、膀胱、肌表和胃部等,主要病性是虚寒、气虚、水饮及血瘀等。在聚类分析中将CKD肾阳虚证患者症状分为了11大类,主要病位出现在肌表、四肢、脾胃、心神、耳窍和膀胱,主要病性是虚寒、气虚、血瘀、水饮、痰湿、精亏等。结合数据分析患者症状基本符合中医肾生理功能体现的病位,同时多表现出虚寒、水湿、血瘀表现。总体而言症状累及到五脏六腑,病性涉及到阴、阳、寒、热、虚、实、气、血、痰、湿等,证明CKD肾阳虚证本质是一种全身性的疾病。

肾阳为阳气之基,肾阳虚,以虚寒表现为主,肌表失于温煦,则出现畏寒肢冷,阳虚阴盛于下且肾主骨,为腰之府,膝为下肢气血关窍所在,加之阳虚不达四末,故四肢下肢为主出现膝软乏力、腰膝冷甚,甚阳虚寒凝,血脉瘀滞,寒主收引,不通则痛,出现腰膝冷痛,同时舌象暗淡甚至紫暗,病位较深,寒凝其中,鼓动无力,脉象以沉、细、弱多见,寒邪凝滞脉络可显现弦脉;肾主水司二阴,司开阖,主封藏,主要出现排尿及水肿问题,肾与膀胱相表里,膀胱气化赖于肾阳蒸腾,浓缩水液,维持水液平衡,肾阳亏虚水液代谢障碍,膀胱失约,气化失司,蒸腾无力,开阖失司,水湿泛溢,故多见水肿、小便清长,夜间阳气内敛尿频症状加重。水停于内出现水停诸症,水聚成湿,反映于舌苔上可见腻苔、厚苔,湿从热化也可见红舌或黄苔,脉象可见滑脉、弦脉等,湿盛气虚凝滞亦可见濡脉;肾可通脑,生髓化血营养心神,命火又可温煦心神,肾阳虚机体功能减退,肢体上出现头晕头痛,同时可有精神萎靡、性欲减退等表现,而虽然阳虚以抑制压抑为主,但气机不畅也会气郁,CKD患者病情较长也会严重影响患者情绪,出现烦躁易怒;脾肾共持水液,呈先后天之势,肠胃症状明显,肾阳虚无以养脾阳,水谷运化失常,气机升降失司,便溏泄泻,胃胀,五更为阴阳交汇之时,阳衰更显,故多五更泄泻,而泛酸、烧心多体现的脾胃阴虚气逆和大便干结、胸闷相结合可能存在气虚、气机不利,壅滞于中的病机或阳损及阴或阴液输布障碍出现阴虚表现;心肾水火既济,精神互用,患者心悸、入睡困难、眠浅易醒一派心神不宁,是为心神失养,水火失衡。郑寿全《医法圆通》曰:“不卧一证……有因肾阳衰而不能启水上升以交于

心,心气即不得下降,故不卧”肾阳虚也致不寐,而水液积聚而犯胃,扰乱气机,也可致胃不和卧不安。

肾阳虚证是中医学经典证型,现代医学显示该证型是CKD患者重要证型更是重症常见证型。一方面阳虚者功能减退,使得残肾的正常滤过、吸收及排泄功能下降,肾功能指标异常,一方面阳虚生水饮痰湿浊毒,实为肾脏的代谢废物堆积,水液代谢障碍出现水液潴留、肌酐尿素氮等生化指标升高。中医的水饮痰湿等实邪现代医学上多理解为体内代谢废物或影响机体正常运营的物质,反映到指标上也出现一定指导征象,功能减退同样会出现指标变化,症状也会相应改变。本研究在225例CKD患者证型与临床指标间发现一定的规律。肾阳虚证患者CKD 3-5期占比明显高于非肾阳虚患者,可以推测CKD肾阳虚证患者病程进展更快,病情相对严重,肾阳虚证组患者的肌酐、尿素氮水平显著增高,肾小球滤过率下降明显,肾损更重。水液循环障碍和电解质的紊乱致使水出脉外,泛滥肌表出现水肿、面色晄白,膀胱的储水能力减弱夜尿频多,水湿积聚反映到舌脉可见腻苔、厚苔、胖大舌、齿痕舌及滑缓之脉,同时毒素的积聚会导致肠胃功能紊乱出现胃胀、泄泻、泛酸、大便干结等,心肾水火既济,君相安位,而现代研究证实CKD对心血管系统的影响不容小觑,影响心肌血供、脉管收缩,而肾阳亏虚致心阳不足,心脉瘀滞,患者易出现心悸、胸闷等诸多表现。其他研究如李贞等^[26]纳入284例CKD患者资料同样发现脾肾阳虚证肾功能受损最重。张家珍^[27]发现肝肾阴虚证、脾肾阳虚证组血肌酐、尿素氮水平明显高于其他证型。经由肾脏排泄的代谢废物众多,其中肌酐是其中主要的一种,机体每日所产生的肌酐量相对恒定,血尿素氮是蛋白质代谢所产生的终末产物,两者均由肾小球滤过排出体外,滤过降低,清浊不分,浊毒内滞,血液中该指标增长,以此来衡量肾功能的下降程度^[28]。肾阳虚御敌无力,风邪夹湿、热、寒等邪入侵,体内气血阴阳紊乱,破坏肾脏球-管平衡,电解质紊乱,代谢废物及免疫蛋白堆积,影响正常滤过吸收,气化失司,枢机不利、水道失衡,水湿凝滞,久病之下,入经入络,入脏入腑,蕴生湿浊毒邪,瘀毒庞杂,承制失常、邪盛留驻,阳虚寒凝,血脉滞涩,血瘀湿浊更甚,致使代谢的废物、毒素滞留,更进一步破坏肾脏正常功能运转,在临床表现中可以看到。此外,现代研究表明肾阳虚证与下丘脑-垂体-靶腺体轴功能密切相关,能够影响机体的性激素、甲状腺

激素水平^[29-30],肾阳虚证更易导致性激素水平下降,出现倦怠、情绪低落等甲减表现。不同类型的CKD会依据其病理特征出现尿渗透压、尿糖苷酶、尿酸碱度等异常,但本次研究主要基于社区医院及门诊病例未能采集足够指标,故主要集中于部分常见临床指标,有待进行更大样本及指标群的临床研究。

马莹^[31]纳入105例CKD 3-5期合并贫血患者发现本虚证以脾肾阳虚证为主。张家珍^[27]收集102例CKD3-5期非透析患者发现脾肾阳虚证患者血红蛋白水平显著低于其他证型。本次研究也发现与正常对照组及非肾阳虚证组比较肾阳虚证组的血红蛋白、红细胞计数均显著降低,而血红蛋白及红细胞计数是贫血诊断重要指标^[32]。肾脏分泌促红细胞生成素,调控骨髓红系祖细胞增殖、分化和成熟,促进红细胞生成,该激素缺乏也是CKD患者贫血重要原因,阳虚这种促进作用也相应减弱,肾主骨髓化血,机能减退,生血乏缘,生成缓慢,阳虚推行无力,湿浊淤毒留滞,血脉瘀滞,久病入络。反映在舌脉上可见因气血亏虚不能充盈舌体,脉道空虚乏力,出现暗淡舌、淡白舌,脉象沉细濡弱,尺脉弱甚,同时因缺乏气血滋养骨骼肌肉出现膝软乏力、精神萎靡,血不上荣而面色晄白、头晕目眩等。同样是激素,血清铁调素因炎症刺激而过度分泌,导致铁潴留,影响铁吸收。同时还有包括多胺、甲旁素等在内的尿毒症毒素类似中医所言浊毒瘀滞未得到及时清除,抑制促红细胞生成素作用,诱导红细胞凋亡。铁稳态破坏、毒素抑制等因素及CKD患者存在血尿情况会进一步加剧血红蛋白和红细胞计数的降低。肾性贫血是CKD的常见并发症,随着肾功能损伤加剧,贫血也更加严重^[33-34]。本次研究的患者主要集中在CKD 1-3期,贫血状况基本尚未严重,同时因知晓率较低,采取长期规范的贫血治疗的患者有6位,集中在肾阳虚证组,主要采用的药物是琥珀酸亚铁、叶酸和生血宝,一定程度上提升了患者的血红蛋白和红细胞计数水平,但所收集的指标显示这些患者的血红蛋白和红细胞计数仍低于该组平均水平,如果患者能够及早积极采用纠正贫血治疗也许就能够很好地改善贫血状态,得到不一样的结果。现代研究数据显示目前国内对于肾性贫血的意识和控制依旧不容乐观,这也提示对于符合指标要求的CKD患者早期积极有效选择纠正贫血方案是应该得到重视的^[35]。

中医认为,血液和蛋白均是精微物质,肾本有封藏之能,位居下焦,下则固摄精气,开阖有度,上

则由肾阳助脾之运化升清,统摄血液,肾阳亏虚,封藏不能,精关不固,则精微不能内守^[36],CKD患者尿蛋白等同精微外泄。加上肾阳亏虚累及脾阳,运化减弱,中焦气机不畅,易出现纳差腹胀,后天生化乏源,也有研究表明CKD患者易食欲减退,营养摄入不足^[37]。在先天之精缺损的情况下后天之精未能得以补充,肾虚败精流注,患者日渐低迷。本次研究中也发现肾阳虚证组患者尿蛋白定性等级高于非肾阳虚证组,尿蛋白情况相对更为严峻。蛋白等精微的流失使得耳窍脑髓海失养,阳气原可催精化气上荣,温润心神,肾阳虚证患者便更易出现耳鸣、耳背、头晕及情绪低落和倦怠乏力。精气血的缺损反使有限的气血流通滞碍,经络不容,出现紫暗瘀点舌、舌脉瘀滞。《医门棒喝》曰:“脾胃之生化,实为肾阳之鼓舞。脾失健运,致精微失常,后升清失司,致精微下注”指出蛋白尿与肾阳息息相关。一般蛋白尿分为肾小球性、肾小管性、溢出性、组织性蛋白尿。肾小球性最常见,主要源于由内皮细胞、基底膜、足细胞等多层复杂结构构成的半透膜性质的肾小球率过膜屏障的破坏,包括电荷屏障和分子屏障,成因复杂^[38],最终导致血浆蛋白的通透性增高和(或)肾小管重吸收障碍从而出现尿蛋白^[39],生理状态下,近曲小管也能够重吸收几乎所有滤过的小分子蛋白质,一旦因免疫、炎症等因素致其受损则产生蛋白尿,有医家将这种外邪因素称风邪,“肾风”导致病情反复,免疫维持是肾阳功能的重要体现,肾阳衰弱卫外无力更易受邪内伐^[40]。此外,尿蛋白本身也是肾功能减退的一种独立恶化因素,多预示着不良的临床预后^[41],肾阳亏虚,精微下泄,糟粕内停,滞留的蛋白成为血瘀浊毒积聚于小管引起纤维化,加速肾小球硬化,加重肾损。

中医学强调“治未病”理念,上工治未病,诊疗之外预防更重。通过各种生活习惯、养生保健上的积极处理能够起到早期干预和病势截流的作用,防患于未然,遏病于初始,危险因素的探索协助早期有效干预。本研究通过比较分析肾阳虚证组与非肾阳虚证组的吸烟史、饮酒史、过敏史、BMI、疾病史等多重相关因素发现女性、有饮食偏好及运动量少者CKD肾阳虚证出现率更高。女子以为阴气为盛,阳气不足,更易收到损伤,受雌激素影响及绝经期后激素变动都可影响肾功能。此外,女性泌尿系统感染概率,临床上大量运用抗生素或清热解毒药物损及肾阳现象屡见不鲜。《景岳全书·传忠录》有言“性动而走者为阳,性静而守者为阴”,运动是体内

活力的一种体现,阳气的一种特性,从研究结果来看,运动步数过少对于肾阳虚证的形成起到加速的作用,而适当的运动可以振奋阳气,促进阳气的升发和流通,指导患者进行合理安全的体育运动将能够缓解CKD肾阳虚证进展,改善患者症状。饮食偏嗜对于CKD肾阳虚证有影响,可推测生冷咸寒之品入肾,多食之损肾阳,对于肾阳虚证的患者,提倡少食甚者不食生冷苦寒之品,多需炖、蒸或煮后食用,固护脾肾之阳^[42-43],女性患者更需要注意固护阳气。

本次研究以横断面研究方式分析了CKD肾阳虚证的证候特征与现代医学指标相关性及其危险因素,旨在从中医及西医诊断角度提升诊疗准确性,预防疾病发生发展。但受限于样本例数较少,指标相对匮乏,总体尚有欠缺,需进一步开展大样本多指标的临床研究,以探索全面完善的辨证标准,将结果转化为临床实用体系。中医现代化是创造性的探索,需要更高层次高质量地开展关于病证结合的相关临床及实验研究,汲取辨证论治的优势,在继承精华的基础上不断发扬与创新,运用成熟的中医思维模式治疗中医、西医疾病,最终建立针对疾病完整的中医特色的诊疗体系。

[利益冲突] 本文不存在任何利益冲突。

[参考文献]

- [1] 马聘笛,李银平.慢性肾脏病患者衰弱状态评估的现状与应用价值[J].医学综述,2021,27(2):323-328.
- [2] LV J C, ZHANG L X. Prevalence and disease burden of chronic kidney disease [J]. Adv Exp Med Biol, 2019, doi: 10.1007/978-981-13-8871-2-1.
- [3] WANG F, TANG C, LONG J, et al. Executive summary for the 2015 annual data report of the china kidney disease network (CK-NET) [J]. Kidney Inter, 2019, 95 (3): 501-505.
- [4] 张杰.戴恩来教授运用温阳法治疗慢性肾衰竭经验[J].亚太传统医药,2008,4(3):54-55.
- [5] 杜雨茂,杜治宏.慢性肾功能衰竭的辨证用药思路与方法[J].新中医,2001,33(5):3-5.
- [6] 张萌萌,焦婷婷,张新雪,等.慢性肾脏病肾阳虚证的研究与思考[J].世界科学技术—中医药现代化,2020,22(1):58-62.
- [7] 常静.糖尿病肾病慢性肾衰竭中医证候学研究[D].北京:北京中医药大学,2011.
- [8] KDIGO Anemia Work Group. KDIGO clinical practice guideline for anemia in chronic kidney disease [J]. Kidney Inter, 2012, 2(Suppl): 279-335.
- [9] 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,2002:163-165.
- [10] 邓玲. 中医病证诊断疗效标准[M]. 北京:中国中医药出版社,2017:44-45.
- [11] 王琮瑞,詹继红,郭银雪,等. 白通汤对慢性肾脏病3期脾肾阳虚患者的临床疗效观察[J]. 贵州中医药大学学报,2022,44(2):42-46.
- [12] 赵珍. 温肾活血泄浊方对慢性肾脏病CKD3-4期脾肾阳虚湿瘀证患者血尿NGAL影响及疗效观察[J]. 内蒙古中医药,2022,41(2):87-89.
- [13] 虞笑娟. 补肾健脾涤浊汤辅助治疗慢性肾脏病3期脾肾阳虚证临床研究[J]. 新中医,2022,54(4):93-97.
- [14] 李静,杨晓莉. 右归丸对慢性肾脏病脾肾阳虚证患者矿物质和骨代谢的影响[J]. 光明中医,2022,37(2):256-259.
- [15] National Kidney Foundation. K/DOQI clinical Practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. [J]. Am J Kidney Dis,2002,39(2 Suppl):s1-266.
- [16] 梁琛瑜,王万州,马麟,等. 大气NO₂长期暴露与中国成人慢性肾脏病的关联:基于中国慢性肾脏病流行病学调查[J]. 环境与职业医学,2021,38(6):566-572.
- [17] 谢治卿,卢玉龙,李流,等. 黔南州农村30岁及以上高血压、糖尿病人群慢性肾脏疾病的流行病学特征分析[J]. 现代预防医学,2021,48(4):586-589,593.
- [18] 党赢,师建平,兰丹丹,等. 病证结合观下的辨证论治与精准医学的对比研究[J]. 中华中医药杂志,2019,34(12):5615-5617.
- [19] 张华,郜俊清,李颖. 急性ST段抬高型心肌梗死中医证型分布与生化指标的相关性研究[J]. 中国中医急症,2022,31(1):98-101.
- [20] 谭从娥,杨飞. 从中西医理论交叉联系论肾阳的免疫功能特性[J]. 中国中医药信息杂志,2018,25(8):1-3.
- [21] GONG Y, LIU L, HE X, et al. The Th17/Treg immune balance in ulcerative colitis patients with two different chinese syndromes: Dampness-heat in large intestine and spleen and kidney Yang deficiency syndrome[J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2015(1):264317.
- [22] 柯应水. 基于临床科研信息共享系统血透患者中医证候规律及其诊断模型研究[D]. 北京:中国中医科学院,2020.
- [23] 唐娟. 基于证素辨证原理的慢性肾功能衰竭中医证候变化研究[D]. 福州:福建中医药大学,2012.
- [24] 王燕燕,周娟. 影响慢性肾脏病老年患者病情进展的危险因素分析[J]. 当代医学,2021,27(35):147-149.
- [25] 唐维我,张会永,李芹,等. 肾阳虚证动物模型造模方法及模型评价[J]. 世界科学技术—中医药现代化, 2021,23(4):1317-1324.
- [26] 李贞,陈伟琴,郭竹英,等. 慢性肾脏病不同中医证型间生化指标的差异分析[J]. 国际检验医学杂志, 2018,39(24):3039-3043,3049.
- [27] 张家珍. 102例慢性肾脏病3-5期非透析患者中医证候特征及其相关性分析[D]. 武汉:湖北中医药大学,2016.
- [28] 李晓焱,臧学利,应龙. 肾脏功能指标与妊娠期慢性肾脏病孕妇不良妊娠的关系[J]. 临床和实验医学杂志,2021,20(16):1741-1745.
- [29] 刘运华,张新雪,郑鹏飞,等. 慢性肾脏病肾阳虚证“病证结合”大鼠模型的对比研究[J]. 世界科学技术—中医药现代化,2021,23(11):3897-3906.
- [30] 唐维我,张会永,李芹,等. 肾阳虚证动物模型造模方法及模型评价[J]. 世界科学技术—中医药现代化, 2021,23(4):1317-1324.
- [31] 马莹. 慢性肾脏病3-5期合并贫血中医证型及其相关因素分析[D]. 沈阳:辽宁中医药大学,2021.
- [32] 乐偲,陈丽萌. 肾脏功能评价与替代:历史、进展与挑战[J]. 中国科学:生命科学,2021,51(8):927-937.
- [33] LI Y, SHI H, WANG W M, et al. Prevalence, awareness, and treatment of anemia in Chinese patients with nondialysis chronic kidney disease: First multicenter, cross-sectional study [J]. Med (Baltimore), 2016,95(24):e3872.
- [34] 刘莉,吕继成. 非透析慢性肾脏病患者的贫血管理[J]. 中国实用内科杂志,2020,40(11):895-898.
- [35] 沈海燕,刘孝琴. 肾性贫血机制和治疗的研究进展[J]. 现代医药卫生,2022,38(1):81-85.
- [36] 范慧胜,焦新栋. 养阴活血汤对糖尿病肾病患者临床蛋白尿及肾小球滤过率影响研究[J]. 中国药物与临床,2021,21(22):3764-3766.
- [37] 周建华. 蛋白尿的发生机制研究进展[J]. 中国实用儿科杂志,2016,31(11):808-812.
- [38] 王忠娟. 常见肾病蛋白尿临床证候研究[D]. 北京:北京中医药大学,2018.
- [39] 姜丽娜,丁洁. 足细胞分子表达与蛋白尿的关系研究进展[J]. 中国医刊,2017,52(8):20-23.
- [40] 杨燕. 戴恩来教授运用温阳法治疗慢性肾脏病的临床经验总结[D]. 兰州:甘肃中医药大学,2020.
- [41] 李双,黄炜,韩晓东,等. 益气活血方治疗慢性肾脏病尿蛋白的临床研究[J]. 中华中医药学刊,2022,40(4):230-233.
- [42] IOREMBER F M. Malnutrition in chronic kidney disease[J]. Front Pediatr, 2018,6:161.
- [43] 邢冉. 小儿阳虚体质的临床特点及其日常调护探析[J]. 国医论坛,2018,33(6):29-31.

[责任编辑 张丰丰]