

## 基于数据挖掘分析256例慢性肾脏病肾阳虚证候的演变规律

张新江<sup>1</sup>, 张新雪<sup>1</sup>, 严祖楨<sup>2</sup>, 刘运华<sup>1</sup>, 王舒月<sup>1</sup>, 王思童<sup>1</sup>, 周楷栋<sup>1</sup>, 赵宗江<sup>1\*</sup>, 张燕<sup>2\*</sup>

(1. 北京中医药大学中医学院, 北京 102488;

2. 北京市朝阳区王四营社区卫生服务中心, 北京 100124)

**[摘要]** 目的:分析肾阳虚证候在不同慢性肾脏病(CKD)病程阶段和时间演变中的变化特征,从而探索肾阳虚证候在CKD中的演变规律。方法:按照相关标准于2020年10月至2022年9月收集256例CKD患者的证候信息,制定“慢性肾脏病肾阳虚证评价量表”,利用SPSS Statistics 20.0软件、SPSS Modeler 18.0软件、Gephi 0.9.2软件和R 4.2.1软件,采用复杂网络分析、关联规则分析、概率转移矩阵分析和卡方检验等方法对CKD各期人群的证候信息及1周年时的证候变化进行数据挖掘和统计分析,并对各期患者的肾阳虚证进行综合评价。结果:在CKD人群中,女性中的肾阳虚证比例显著高于男性( $P<0.01$ ),65岁以上人群中占比高于65岁以下人群,并且随着肾病进展,肾阳虚证人群比例上升,CKD IV~V期人群中的肾阳虚证比例显著高于CKD I~II期( $P<0.01$ )。CKD I~V期,暗淡舌频率持续升高,胖大舌和齿痕舌在CKD III期以后频率升高,厚苔和腻苔在CKD V期位居频率分布的前3位,在CKD III期以后,位居频率分布前3位的全是以肾阳虚证为特征的弱脉、沉脉和细脉。舌脉复杂网络分析显示CKD终末期患者的核心舌脉特征是齿痕舌、白苔、沉脉和细脉。症状频数分析和复杂网络分析结果显示,畏寒喜暖、膝软乏力、形寒肢冷是CKD I~III期肾阳虚证患者症状频率分布位居前3位的主要症状,在CKD IV~V期,困倦乏力、水肿、夜尿频多等阳虚水泛的表现成为特征性症状。水肿、面色晄白、腰膝酸软、便溏、精神萎靡症状的积分及肾阳虚证总积分随疾病进展逐渐升高,在CKD不同阶段之间差异有统计学意义( $P<0.05$ ,  $P<0.01$ )。病性证素频数分析显示,随着疾病进展,阳虚证、痰湿证、血瘀证、浊毒证频率逐渐升高并且在CKD不同阶段分布具差异有统计学意义( $P<0.05$ ,  $P<0.01$ )。复杂网络分析结果显示阳虚证是贯穿CKD各期的核心证素,是CKD的主要证素类型,而痰湿证、血瘀证和浊毒证等兼证在CKD中后期逐渐显现。在CKD肾阳虚证人群中,作为兼夹证的痰湿证、血瘀证和浊毒证在不同CKD阶段的分布具差异有统计学意义( $P<0.05$ ,  $P<0.01$ ),关联规则分析显示,随着疾病进展,痰湿证、血瘀证、浊毒证和饮停证这些兼证与肾阳虚证的关联程度逐渐增强。比较CKD肾阳虚证在1年内的变化情况,结果显示,病位以肾为中心,在脾、胃、心和肝之间传变,肾阳虚证有23.81%的概率向气虚相关证候(脾肾气虚、肝郁脾虚和心气亏虚)转化,23.79%向阴虚相关证候(肝肾阴虚,气阴两虚和肝胃阴虚)转化,9.52%向湿证相关证候(痰湿内阻和风湿痹阻)转化。而脾肾气虚证有20%向肾阳虚证转化,气虚血瘀证有33.33%向肾阳虚证转化。结论:随着CKD I期进展到CKD V期,肾阳虚症状的严重程度在逐渐加重,肾阳虚证候特征逐渐显著,并且痰湿、血瘀和浊毒等实邪证素在逐渐增多。随着时间的变化,CKD肾阳虚证有向气虚、阴虚和湿证相关证候演变的趋势。这些规律的发现,为CKD辨证论治提供了理论基础和参考指导。

**[关键词]** 慢性肾脏病; 肾阳虚证; 演变规律; 数据挖掘

**[中图分类号]** R2-0;R22;R242;R2-031;R287 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2023)11-0141-10

**[doi]** 10.13422/j.cnki.syfjx.20230923 **[增强出版附件]** 内容详见 <http://www.syfjxzz.com> 或 <http://cnki.net>

**[网络出版地址]** <https://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20230302.1139.003.html>

**[网络出版日期]** 2023-03-02 16:26:51

### Evolution Patterns of 256 Cases of Chronic Kidney Disease with Kidney Yang Deficiency Syndrome Based on Data Mining

ZHANG Xinjiang<sup>1</sup>, ZHANG Xinxue<sup>1</sup>, YAN Zuzhen<sup>2</sup>, LIU Yunhua<sup>1</sup>, WANG Shuyue<sup>1</sup>, WANG Sitong<sup>1</sup>,  
ZHOU Kaidong<sup>1</sup>, ZHAO Zongjiang<sup>1\*</sup>, ZHANG Yan<sup>2\*</sup>

(1. School of Traditional Chinese Medicine, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 102488,

**[收稿日期]** 2022-12-11

**[基金项目]** 国家科技部重点研发计划项目(2018YFC1704300,2018YFC1704304)

**[第一作者]** 张新江, 硕士, 从事中医药防治慢性肾脏疾病分子机制研究, E-mail: 2356818753@qq.com

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

\* 张燕, 主任医师, 从事社区慢性疾病的防治与研究, E-mail: 1492028719@qq.com

China; 2. Wangsiying Community Health Service Center, Chaoyang District, Beijing 100124, China)

**[Abstract] Objective:** To analyze the characteristics of kidney Yang deficiency syndrome in different stages and time evolution of chronic kidney disease (CKD) to explore the evolution patterns of kidney Yang deficiency syndrome in CKD. **Method:** The evidence information of 256 patients with CKD was collected from October 2020 to September 2022 according to relevant standards, and the "Kidney Yang Deficiency Syndrome Evaluation Scale for Chronic Kidney Disease" was developed. With SPSS Statistics 20.0, SPSS Modeler 18.0, Gephi 0.9.2, and R 4.2.1, the syndrome information of CKD patients at various stages and the syndrome changes after one year were statistically analyzed using complex network analysis, association rule analysis, probability transition matrix analysis, and chi-square test, and the kidney Yang deficiency syndrome of patients at various stages was comprehensively evaluated. **Result:** In the CKD population, the proportion of females with kidney Yang deficiency syndrome was higher than that of males ( $P<0.01$ ), and the proportion of people over 65 years old was higher than in people under 65 years old. The proportion of people with kidney Yang deficiency syndrome increased with the progression of kidney disease, and the proportion of IV - V CKD patients with kidney Yang deficiency syndrome was higher than that of I - II CKD patients ( $P<0.01$ ). From I CKD to V CKD, the frequency of dull tongue continued to increase, and the frequency of enlarged tongue and tooth-marked tongue continued to increase after III CKD. The frequency of thick coating and greasy coating ranked in the top 3 of frequency distribution in V CKD. After III CKD, the top 3 tongue characteristics were weak pulse, deep pulse, and thready pulse, all of which were characteristics of kidney Yang deficiency syndrome. Complex network analysis of the tongue and pulse showed that the core tongue and pulse characteristics of patients with end-stage CKD were tooth-marked tongue with white coating and deep and thready pulse. The results of symptom frequency analysis and complex network analysis showed that aversion to cold and preference for warmth, weakness of the knees, and cold extremities were the top 3 symptoms in I - III CKD patients with kidney Yang deficiency syndrome, and in IV - V CKD, the manifestations of the syndrome of Yang deficiency and water diffusion, such as drowsiness and fatigue, edema, and frequent urination at night became characteristic symptoms. The scores of edema, pale complexion, soreness and weakness of the waist and knees, loose stools, and mental depression symptoms, as well as the total score of kidney Yang deficiency syndrome gradually increased with disease progression, with statistical differences between different stages of CKD ( $P<0.05$ ,  $P<0.01$ ). The frequency analysis of disease-related syndrome elements showed that the frequencies of Yang deficiency syndrome, phlegm-dampness syndrome, blood stasis syndrome, and turbidity-toxin syndrome gradually increased with disease progression, and there were statistically significant differences in the distribution between different stages of CKD ( $P<0.05$ ,  $P<0.01$ ). The results of complex network analysis showed that Yang deficiency syndrome was the core syndrome element throughout all stages of CKD and was the main syndrome element type of CKD, while phlegm-dampness syndrome, blood stasis syndrome, and turbidity-toxin syndrome were gradually revealed in the middle and late stages of CKD. In the CKD population with kidney-Yang deficiency syndrome, the distribution of phlegm-dampness syndrome, blood stasis syndrome, and turbidity-toxin syndrome as concurrent syndromes in different CKD stages had statistically significant differences ( $P<0.05$ ,  $P<0.01$ ). The association rule analysis showed that as the disease progressed, associations between the concurrent syndromes, such as phlegm-dampness syndrome, blood stasis syndrome, turbidity-toxin syndrome, and fluid retention syndrome, and kidney-Yang deficiency syndrome were gradually enhanced. The comparison of the changes in CKD with kidney Yang deficiency syndrome within one year showed that the disease location was centered on the kidney and transmitted between the spleen, stomach, heart, and liver. There is a 23.81% probability of kidney-Yang deficiency syndrome transforming into Qi deficiency syndromes (Qi deficiency in the spleen and kidney, Qi deficiency in the liver, and Qi deficiency in the heart), 23.79% into Yin deficiency

syndromes (Yin deficiency in the liver and kidney, Qi and Yin deficiency, and Yin deficiency in the liver and stomach), and 9.52% into dampness syndromes (phlegm-dampness internal obstruction and wind-dampness obstruction). In contrast, 20% of spleen and kidney Qi deficiency syndrome transformed into kidney Yang deficiency syndrome, and 33.33% of Qi deficiency and blood stasis syndrome transformed into kidney Yang deficiency syndrome. **Conclusion:** As I CKD progresses to V CKD, the severity of kidney Yang deficiency syndrome gradually increases, and the syndrome characteristics of kidney Yang deficiency become pronounced. Furthermore, the pathogenic factors, such as phlegm-dampness, blood stasis, and turbidity-toxin, gradually increase. With the change of time, kidney Yang deficiency syndrome in CKD tends to evolve into syndromes related to Qi deficiency, Yin deficiency, and dampness. The discovery of these rules provides a theoretical basis and reference guidance for the treatment of CKD based on syndrome differentiation.

**[Keywords]** chronic kidney disease; kidney Yang deficiency; evolution pattern; data mining

我国慢性肾脏病(CKD)是一种常见病、多发病,研究显示,其发病率为10.8%,患病人数为1.2亿,每10个人中就有1个肾脏病患者。我国已成为CKD患病人数最多的国家之一<sup>[1-2]</sup>。中医学的辨证论治理念在慢性肾脏病的诊疗过程中发挥着巨大的优势,中医学认为,证候是对疾病某一发展阶段病理现象的概括和总结<sup>[3-4]</sup>,在疾病的不同发展阶段会出现不同的证候特征或同一证候在疾病的不同阶段呈现出不同的表现程度和特点。肾阳虚证在CKD中占有重要地位,诸多医家认为阳虚是CKD进展至终末期的主要证候,例如叶传蕙教授认为糖尿病肾病久病不愈,由初期的阴虚燥热发展为后期的阴阳两虚,杜雨茂教授认为慢性肾衰竭多属少阴、厥阴病证<sup>[5-6]</sup>。本课题组前期参阅大量文献并结合临床研究,发现肾阳虚证在CKD的发生发展和治疗预后方面具有举足轻重的地位,揭示了CKD肾阳虚证与临床生化指标的相关性,并通过构建CKD肾阳虚证动物模型进行理论验证,利用转录组学和代谢组学等科学技术手段客观化、直观化和定量地阐释了肾阳虚型慢性肾脏病病程中的生物学变化,说明了其与神经-内分泌-代谢-免疫炎症等多个系统的相关性,揭示相关病证本质,并逐步构建起CKD肾阳虚证病证结合研究理论体系<sup>[7-10]</sup>。通过上述研究和大量临床实践经验可以得知,肾阳虚证候的变化情况体现了CKD病理生理改变的内在实质与规律,本研究通过四诊合参结合CKD肾阳虚证量表评定的方式,收集了256例慢性肾脏病患者的临床辨证信息,利用多种数据挖掘方法客观化地阐释肾阳虚证候在CKD病程中的阶段性演变规律和时间层面的演变规律,从而为肾病临床工作者提供理论参考,推动肾阳虚证候在病证结合模式下的规范化和标准化研究,为构建CKD肾阳虚证候辨治体系

奠定理论基础。

## 1 资料和方法

**1.1 病例来源** 2020年10月至2022年9月在王四营社区卫生服务中心、北京东城中医医院、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256例CKD患者,其中男性143人,女性113人,年龄33~85岁,平均年龄(64.26±11.05)岁,CKD I期52人,CKD II期59人,CKD III期66人,CKD IV期57人,CKD V期22人,辨证为肾阳虚证的人数为96人。本项目开展前通过了北京中医药大学伦理委员会的伦理审查批准(批件号2020BZYLL 0513)。

## 1.2 诊断标准

**1.2.1 西医诊断标准** 参考2012年版《KDIGO慢性肾脏病评价与管理临床实践指南》<sup>[11]</sup>中CKD诊断及分期标准。CKD诊断标准,(1)肾损伤标志:①白蛋白尿[尿白蛋白排泄率 $\geq 30 \text{ mg} \cdot (24 \text{ h})^{-1}$ ];尿白蛋白肌酐比值 $\geq 30 \text{ mg} \cdot \text{g}^{-1}$ ];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。(2)肾小球滤过率(eGFR)降低:GFR $< 60 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1} \cdot (1.73 \text{ m})^{-2}$ 。上述指标至少满足一项,且持续超过3个月,即可诊断。CKD分期标准:CKD I期 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 GFR $< 15 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1} \cdot (1.73 \text{ m})^{-2}$ 。

**1.2.2 中医诊断标准** 依据《中药新药临床研究指导原则(试行)》<sup>[12]</sup>中CKD各个证型的主证、次证、舌诊、脉诊的判定标准,结合本课题组制定的,并经专家讨论认证的CKD肾阳虚证评价量表。量表内容

包括主证5项和次证5项,主证为畏寒肢冷,腰膝冷痛,水肿,面色㿔白,夜尿频多,每一症状评分标准为正常(0分)、轻(2分)、中(4分)和重(6分);次证为腰膝酸软,小便清长,便溏,精神萎靡,性欲减退,每一症状评分标准为正常(0分)、轻(1分)、中(2分)和重(3分)。符合“主证2项和次证2项”,结合舌脉即可诊断为慢性肾脏病肾阳虚证。

**1.3 纳入标准** 自愿参与本临床试验研究,并签署知情同意书;符合CKD诊断标准;年龄30~90周岁。

**1.4 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;生命体征不平稳,严重电解质紊乱;妊娠期妇女,哺乳期妇女或近期有怀孕计划的女性。

### 1.5 研究方法

**1.5.1 调查表的设计** 课题组根据《中药新药临床研究指导原则(试行)》<sup>[12]</sup>和《中医病证诊断疗效标准》<sup>[13]</sup>等,并多次召开专家论证会议,制定了“慢性肾脏病肾阳虚证评价量表”,对CKD患者的人口学资料、原发病、中医四诊信息(症状、舌象、脉象)、证素信息和主要实验室指标等统一按照设计的调查表内容进行信息的调查和记录。

**1.5.2 现场调查及质量控制** 按照课题组前期制订的调查表,以各医疗机构为单位进行患者的招募工作并填写调查表,并在1年后对部分人群开展随访工作。在开展调研之前,对所有研究人员进行统一培训,在受试者签署知情同意书的基础上由经过统一培训的人员进行调研和信息的采集记录。调查结束后对数据进行复核,由副主任及以上职称的医师对肾阳虚和疑难证候类型进行再次判定,确保数据质量。

**1.5.3 统计学方法** 数据统一录入Excel并建立数据库,运用统计学软件SPSS Statistics 20.0、SPSS Modeler 18.0和Gephi 0.9.2进行数据分析,计数资料以例(%)表示,计数资料的组间比较采用卡方检验,计量资料符合正态分布并且方差齐性以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用单因素方差分析。关联规则以SPSS Modeler 18.0软件中的Apriori算法进行分析,并设置最低条件支持度为2%,最小规则置信度为20%。分别以舌脉信息、症状信息、证素信息为点,舌脉间的关系、症状间的关系、证素间的关系为边,采用Gephi 0.9.2形成可视化图谱和拓扑结构,用于复杂网络的分析。运用R 4.2.1软件进行概率转移

矩阵分析。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 CKD患者肾阳虚证人群的分布特征** 结果显示,女性中的肾阳虚证比例显著高于男性( $P < 0.01$ ),65岁以上人群中占比高于65岁以下人群,并且随着肾病进展,肾阳虚证人群比例上升,CKD IV~V期人群中的肾阳虚证比例显著高于CKD I~II期( $P < 0.01$ ),CKD肾阳虚证人群分布特征见表1。

表1 CKD肾阳虚证人群分布特征

Table 1 Distribution characteristics of population with kidney Yang deficiency evidence in CKD

特征	分类	人数	比例/%
性别	男	36	25.17
	女	60	53.10 <sup>1)</sup>
年龄	≤65	40	34.19
	>65	56	40.29
肾病分期	CKD I~II	30	27.03
	CKD III	26	39.39
	CKD IV~V	40	50.06 <sup>2)</sup>

注:与男性比较<sup>1)</sup> $P < 0.01$ ;与CKD I~II期比较<sup>2)</sup> $P < 0.01$

### 2.2 CKD肾阳虚证的病程阶段性演变规律

**2.2.1 舌脉演变规律** 各期CKD肾阳虚证人群舌象频数分布,提取CKD各期频数分布排名前5位的舌脉,结果显示,CKD I期至CKD V期,暗淡舌频率持续升高,胖大舌和齿痕舌在CKD III期以后频率升高,厚苔和腻苔在CKD V期位居频率分布的前3位,各期舌象频数分布见表2。

各期CKD肾阳虚证人群脉象频数分布,结果显示,在CKD III期以后,位居频数分布前3位的全是以肾阳虚证为特征的弱脉、沉脉和细脉,各期脉象频数分布见表3。

各期CKD人群舌脉复杂网络的构建,舌脉复杂网络分析显示,在CKD I期,平均节点度值为12.957,筛选出大于平均节点度值的节点。其中舌质节点度值排在第1位的是淡红舌,舌苔节点度值排在第1位的是白苔,脉象节点度值排在第1位的是细脉和弱脉;在CKD II期,平均节点度值为13.692,筛选出大于平均节点度值的节点,其中舌质节点度值排在第1位的是紫暗舌,舌苔节点度值排在第1位的是白苔,脉象节点度值排在第1位的是细脉和弦脉;在CKD III期,平均节点度值为15.143,筛选出大于平均节点度值的节点,其中舌质节点度值排在第1位的是齿痕舌,舌苔节点度值排在

表2 各期CKD肾阳虚证人群舌象分布

Table 2 Distribution of tongue signs in people with kidney-Yang deficiency evidence in each stage of CKD

分期	舌象	频数/例(%)
CKD I期	白苔、薄苔	13(22.81)
	紫暗舌	9(15.79)
	腻苔	6(10.53)
	淡红舌、黄苔	3(5.26)
	齿痕舌、红舌、厚苔	2(3.51)
CKD II期	白苔	9(19.15)
	薄苔	8(17.02)
	淡红舌、暗淡舌、黄苔、腻苔	5(10.64)
	紫暗舌	3(6.38)
	红舌	2(4.26)
CKD III期	白苔	18(21.43)
	暗淡舌	10(11.90)
	薄苔、厚苔	8(9.52)
	黄苔、腻苔	7(8.33)
	紫暗舌	6(7.14)
CKD IV期	白苔	20(21.74)
	暗淡舌	12(13.04)
	腻苔、舌尖红	10(10.87)
	胖大舌、厚苔	8(8.70)
	齿痕舌	7(7.61)
CKD V期	白苔	8(25.00)
	暗淡舌	5(15.63)
	舌尖红、舌脉淤滞、腻苔、厚苔	3(9.38)
	胖大舌、齿痕舌、淡红舌	2(6.25)

第1位的是白苔,脉象节点度值排在第1位的是弦脉、沉脉和弱脉;在CKD IV~V期,平均节点度值为12.67,筛选出大于平均节点度值的节点,其中舌质节点度值排在第1位的是齿痕舌,舌苔节点度值排在第1位的是白苔,脉象节点度值排在第1位的是沉脉和细脉,CKD各期舌脉复杂网络图及舌脉复杂网络节点度值见增强出版附加材料。

**2.2.2 症状演变规律** 各期CKD肾阳虚证人群症状频数分布,提取各期频率排名前5的肾阳虚症状,其中畏寒喜暖、膝软乏力、形寒肢冷是CKD I~III期位居频率分布前3位的症状,在CKD IV期,困倦乏力、畏寒喜暖、水肿和夜尿频多位居症状频率分布的前3位。在CKD V期,水肿和困倦乏力、畏寒喜暖、恶心呕吐位居症状频率分布前3位。见表4。

各阶段CKD人群肾阳虚症状积分,结果显示,与CKD I~II期和CKD III期相比,水肿、面色晄

表3 各期CKD肾阳虚证人群脉象分布

Table 3 Distribution of pulse signs in population with kidney-Yang deficiency evidence in each stage of CKD

分期	脉象	频数/例(%)
CKD I期	细脉	8(32.00)
	弱脉、弦脉	6(24.00)
	沉脉	4(16.00)
	滑脉	1(4.00)
CKD II期	弱脉	7(28.00)
	沉脉	5(20.00)
	细脉、弦脉	4(16.00)
CKD III期	缓脉、滑脉	2(8.00)
	涩脉	1(4.00)
	弱脉、沉脉	9(21.95)
CKD IV期	细脉、弦脉	8(19.51)
	滑脉	5(12.20)
	缓脉	2(4.88)
	沉脉、弱脉	13(27.08)
CKD V期	细脉	10(20.83)
	缓脉	7(14.58)
	弦脉	3(6.24)
	滑脉	2(4.17)
	沉脉	6(31.58)
CKD V期	弱脉	5(26.32)
	细脉	4(21.05)
	缓脉	3(15.79)
濡脉	1(5.26)	

白、便溏、精神萎靡和肾阳虚症状的总积分在CKD IV~V期显著升高( $P<0.01$ )。腰膝酸软在CKD IV~V期的积分高于CKD I~II期( $P<0.05$ ),CKD III期肾阳虚症状总积分高于CKD I~II期( $P<0.05$ )。见表5。

各期CKD人群症状复杂网络的构建,症状复杂网络分析显示,CKD I期,平均节点度值为24.12,筛选出大于平均节点度值的症状,其中节点度值排名前5的症状是困倦乏力、腰部酸痛、不寐、口干、夜尿频多;CKD II期,平均节点度值为26.82,筛选出大于平均节点度值的症状,其中节点度值排名前5的症状是夜尿频多、耳鸣耳聋、口干、膝软乏力、腰部酸痛;CKD III期,平均节点度值为24.70,筛选出大于平均节点度值的症状,其中节点度值排名前5的症状是腰部酸痛、畏寒喜暖、性欲减退、膝软乏力、不寐;CKD IV~V期,平均节点度值为15.72,筛选出大于平均节点度值的症状,节点度值排名前5

表4 各期CKD肾阳虚证人群症状频数分布

Table 4 Frequency distribution of symptoms in population with kidney-Yang deficiency evidence in each stage of CKD

分期	症状	频数/例(%)
CKD I期	畏寒喜暖	18(10.23)
	膝软乏力	14(7.95)
	形寒肢冷	13(7.39)
	夜尿频多	11(6.25)
	腰部酸痛	10(5.68)
CKD II期	畏寒喜暖	20(9.66)
	膝软乏力	15(7.25)
	形寒肢冷、腰部酸痛	12(5.80)
	腰膝畏寒、不寐	11(5.31)
	耳鸣耳聋、夜尿频多	9(4.35)
CKD III期	畏寒喜暖	30(8.96)
	膝软乏力	27(8.06)
	形寒肢冷	24(7.16)
	夜尿频多	22(6.57)
	不寐	21(6.27)
CKD IV期	困倦乏力	19(11.66)
	畏寒喜暖	15(9.20)
	水肿、夜尿频多	14(8.59)
	腰部酸痛	13(7.98)
	面色晄白、口干	8(4.91)
CKD V期	水肿、困倦乏力	7(15.56)
	畏寒喜暖	5(11.11)
	恶心呕吐	4(8.89)
	腰部酸痛	3(6.67)
	面色晄白、气短	2(4.44)

的症状是困倦乏力、夜尿频多、水肿、腰部酸痛、口干,CKD各期症状复杂及症状复杂网络节点度值见增强出版附加材料。

**2.2.3 证素演变规律** 各阶段CKD人群证素频数分布,结果显示,随着慢性肾脏病的进展,阳虚、痰湿、血瘀、浊毒和饮停证素频率逐渐升高,并且阳虚、痰湿、血瘀和浊毒证素在CKD I~II期、CKD III期和CKD IV~V期之间的分布具差异有统计学意义( $P<0.05$ , $P<0.01$ )。见表6。

**各阶段CKD肾阳虚证人群兼证频数分布** 在慢性肾脏病肾阳虚证人群中,痰湿证、血瘀证和浊毒证的频率随着疾病的进展逐渐升高,并且在CKD I~II期、CKD III期和CKD IV~V期的分布具差异有统计学意义( $P<0.05$ , $P<0.01$ )。见表7。

各期CKD人群证素复杂网络构建,证素复杂网

表5 各阶段CKD患者肾阳虚症状积分( $\bar{x}\pm s$ )

Table 5 Symptom scores of kidney-Yang deficiency in each stage of CKD ( $\bar{x}\pm s$ ) 分

症状	CKD I~II期 (90例)	CKD III期 (49例)	CKD IV~V期 (56例)
畏寒肢冷	0.91±1.44	0.94±1.64	1.46±2.34
腰膝冷痛	0.54±1.07	0.61±1.02	0.80±1.35
水肿	1.02±1.65	1.22±1.62	2.27±2.31 <sup>2,4)</sup>
面色晄白	0.13±0.58	0.29±0.71	0.75±1.35 <sup>2,4)</sup>
夜尿频多	2.06±1.93	2.71±2.38	2.25±2.19
腰膝酸软	0.78±0.78	0.92±0.91	1.16±0.97 <sup>1)</sup>
小便清长	0.26±0.73	0.39±0.93	0.48±0.89
便溏	0.04±0.21	0.04±0.20	0.39±0.80 <sup>2,4)</sup>
精神萎靡	0.56±0.74	0.59±0.73	1.59±0.93 <sup>2,4)</sup>
性欲减退	2.17±1.11	2.45±1.08	2.29±0.76
总积分	3.70±5.03	5.94±6.34 <sup>1)</sup>	13.46±7.27 <sup>2,4)</sup>

注:与CKD I~II期比较<sup>1)</sup> $P<0.05$ ,<sup>2)</sup> $P<0.01$ ;与CKD III期比较<sup>3)</sup> $P<0.05$ ,<sup>4)</sup> $P<0.01$ (表6、表7同)

表6 各阶段CKD人群证素频数分布

Table 6 Frequency distribution of evidence elements in CKD population by stage 例(%)

证素	CKD I~II期	CKD III期	CKD IV~V期
阳虚	31(27.93)	29(43.94) <sup>1)</sup>	49(62.03) <sup>2,3)</sup>
阴虚	28(25.23)	13(19.70)	9(11.39)
气虚	79(71.17)	48(72.73)	58(73.42)
痰湿	19(17.12)	22(33.33) <sup>1)</sup>	28(35.44) <sup>2)</sup>
血瘀	16(14.41)	17(25.76)	39(49.37) <sup>2,4)</sup>
浊毒	0(0.00)	4(6.06) <sup>2)</sup>	47(59.49) <sup>2,4)</sup>
饮停	22(19.82)	17(25.76)	28(35.44)

表7 各阶段CKD肾阳虚兼证证素频数分布

Table 7 Distribution of frequency of evidence elements of kidney-Yang deficiency concurrently in CKD at each stage 例(%)

分期	痰湿	血瘀	浊毒	饮停
CKD I~II期	5(16.67)	4(13.33)	0(0.00)	8(26.67)
CKD III期	6(23.08)	9(34.62)	2(7.69)	11(42.31)
CKD IV~V期	19(47.50) <sup>2,3)</sup>	22(55.00) <sup>2)</sup>	32(80.00) <sup>2,4)</sup>	21(52.50)

络分析显示,CKD I期,平均节点度值为3.69,大于平均节点度值的证素为气虚、阳虚、饮停和血瘀,在CKD II期,平均节点度值为4.93,大于平均节点度值的证素为气虚、阳虚、血瘀、阴虚、饮停和气滞,在CKD III期,平均节点度值为5.33,大于平均节点度值的为气虚、阳虚、血瘀、痰湿、阴虚和湿热,在CKD IV~V期,平均节点度值为6.77,大于平均节点度值的证素为气虚、浊毒、痰湿、血瘀、饮停、阳虚和

阴虚,CKD各期证素复杂及证素复杂网络节点度值见增强出版附加材料。

各期CKD肾阳虚证人群证素关联规则分析,肾阳虚证人群证素关联规则分析显示,CKD I期产生2条关联规则,分别是阳虚-痰湿,阳虚-饮停;CKD II期产生3条关联规则,分别是阳虚-痰湿,阳虚-津亏,阳虚-饮停;CKD III期产生3条关联规则,分别是阳虚-饮停,阳虚-痰湿,阳虚-血瘀;CKD IV~V期产生4条关联规则,分别是阳虚-浊毒,阳虚-血瘀,阳虚-饮停和阳虚-痰湿。CKD各期证素关联规则图、各期CKD肾阳虚证人群证素关联规则见增强出版附加材料。

### 2.3 CKD肾阳虚证候的时间演变规律

**2.3.1 2020年和2021年病位关联规则分析** 通过关联规则分析21例肾阳虚证人群2020年和2021年的病位变化情况,结果显示,2020年CKD肾阳虚证人群的病位关联度排名前3位的是肾-脾,肾-胃和肾-心,2021年CKD肾阳虚证人群的病位关联度排名前三位的是肾-肝,肾-胃和肾-脾,2020年和2021年病位关联图,2020年和2021年病位关联规则见增强出版附加材料。

**2.3.2 证候概率转移矩阵分析** 对41例CKD人群前后两年的证候类型进行总结,2020年主要分为肾阳亏虚证(51.22%)、气虚血瘀证(14.63%)、脾肾气虚证(12.20%)、肝肾阴虚证(9.76%)、气阴两虚证(4.88%)、痰湿内阻证(4.88%)和肝郁脾虚证(2.44%),2021年主要分为肾阳亏虚证(29.27%),肝肾阴虚证(17.07%),脾肾气虚证(12.20%),气虚血瘀证(12.20%),肝胃阴虚证(7.32%),气阴两虚证(4.88%),湿热内阻证(4.88%),痰湿内阻证(4.88%),风湿痹阻证(2.44%),肝郁脾虚证(2.44%),心气亏虚证(2.44%)。通过R 4.2.1软件对2020年的证候向2021年转化的概率进行运算,结果显示,CKD肾阳虚证仍有42.86%仍处于肾阳虚证,23.81%向气虚相关证候(脾肾气虚、肝郁脾虚和心气亏虚)转化,23.79%向阴虚相关证候(肝肾阴虚,气阴两虚和肝胃阴虚)转化,9.52%向湿证相关证候(痰湿内阻和风湿痹阻)方向转化。而脾肾气虚证有20%向肾阳虚证转化,气虚血瘀证有33.33%向肾阳虚证转化,2020年证候向2021年证候转化概率矩阵及2020年证候向2021年证候转化概率矩阵见增强出版附加材料。

### 3 讨论

在世界范围内,CKD的患病率为11%~13%,大

约有7亿人患有不同程度的CKD,在中国,III期和IV期CKD的患病率相较于欧美国家偏低,糖尿病、高血压和肥胖是慢性肾脏病发生发展的主要危险因素<sup>[14]</sup>,中国的CKD发病率情况不容乐观,白雪莲等人对中国成人CKD的发病率进行Meta分析,研究显示中国成人CKD的患病率已达到13.1%,并且接受血液透析的病人比例在将在2025年进一步上升<sup>[15-17]</sup>。及时发现并尽早干预CKD是防止早期CKD向终末期肾病进展的关键举措,中医学中的“治未病”理念和“辨证论治”思想则体现了对疾病发展的预见性和病机发展的动态认知过程,因此,把握关键证候在疾病进展阶段和时间层面的演变特征有利于以整体动态的视角总结疾病的病机演变规律,从而适时采取果断的治疗方法,截断疾病的进展。

根据前期大量临床实践观察和相关文献研究,发现肾阳虚证是CKD的关键证候,CKD与肾阳亏虚相互影响,CKD的持续存在可能会导致肾脏虚损,阳气亏虚;而由于先天或后天因素导致的肾阳虚证,也会影响CKD的发生与发展<sup>[18-19]</sup>。本研究纳入256例不同病程阶段的CKD患者,探索肾阳虚证在不同CKD发展阶段的演变特征,利用频数分析、复杂网络分析和关联规则分析等数据挖掘手段,从患者的舌脉、症状、证素等方面初步揭示了肾阳虚证与CKD进展的相关性,为病证结合研究模式下CKD肾阳虚证的理论研究奠定基础。

舌脉的变化能够反映病证的虚实和病位的深浅<sup>[20]</sup>,复杂网络分析显示,随着CKD病程进展,齿痕舌和紫暗舌逐渐成为核心舌质特征。有研究发现齿痕舌的形成与阳虚质人群密切相关,常见于阳虚质人群中的阳虚湿盛型<sup>[21]</sup>。对不同分期的CKD肾阳虚证人群的舌质进行频数分析,发现暗淡舌比例逐渐升高,胖大舌和齿痕舌在CKD III期以后比例上升,刘氏对95例CKD3-5期的舌质进行研究,发现以胖舌最为多见<sup>[22]</sup>。《通俗伤寒论》记载:“舌色见紫,总属肝脏络瘀,因热而瘀者,舌必深紫而赤,或干或焦;因寒而瘀者,舌多淡紫带青,或暗或滑”。因此紫舌也是阳虚质人群临床常见舌象之一,常见于阳虚兼血瘀者,阳气具有温煦和推动气血运行的作用,由于阳气虚弱,则血运无力,温煦作用失常,则寒凝血瘀。胖大舌与湿、痰、饮、阳虚、气虚等病性证素有关,如《伤寒指掌》曰:“更兼粘腻形浮胖,伏饮凝痰开逐斟”,唐亚平等发现胖大舌对阳虚、水停的诊断权值最高,因此胖大舌与阳虚、水停证

素的关系十分密切<sup>[23]</sup>。在舌苔方面,CKD肾阳虚证后期薄苔比例下降,厚苔和腻苔成为CKD III期以后肾阳虚证人群的主要舌象,呈现出了白苔、厚苔和腻苔以阳虚湿盛为主的表现,说明随着病程的进展,痰饮、水湿等实邪证素特征显现,窦氏研究发现随着糖尿病肾病患者病程进展,暗淡舌,胖大舌、齿痕舌及厚腻苔等血瘀、水湿舌象所占比重逐渐增高<sup>[24]</sup>。脉象的复杂网络分析显示,CKD发展至IV~V期,则以细脉、沉脉和弱脉为主要特征,CKD肾阳虚证人群的脉象频数分析显示,沉脉、弱脉和细脉是肾阳虚证人群的主要脉象。《伤寒论》记载:“少阴病,脉微细沉,但欲寐”,《濒湖脉学》记载:“沉脉主里,有力里实,无力里虚”,因此,可以推测,随着慢性肾脏病的进展,沉脉、弱脉和细脉的特征更加明显,患者机体正气渐衰,阳气进一步衰减,则无力鼓动脉搏。

证候的临床表现为一组相关的自觉症状与体征,症状是辨证的主要依据<sup>[25]</sup>,通过分析CKD各阶段特征性症状的变化情况,能够反映出证候的演变特征。CKD各期的症状复杂网络分析显示,腰部酸痛是贯穿病程始终的主要症状。在CKD肾阳虚证人群中,畏寒喜暖、膝软乏力、形寒肢冷和腰部酸痛位居CKD I~III期肾阳虚症状频数分布的前3位,CKD III~V期,畏寒喜暖和水肿表现更加突出,成为了CKD中晚期的特征性症状,在CKD IV~V期的肾阳虚证人群中,困倦乏力、水肿、夜尿频多和畏寒喜暖位居肾阳虚症状频率的前3位,说明随着病程进展,阳虚水泛相关症状趋于严重。《黄帝内经·素问·脉要精微论》记载:“腰者,肾之府,转摇不能,肾将惫矣”,腰痛的中医学证候繁杂,总体以虚证多见,以肝肾亏虚,脾肾阳虚和气血两虚为主<sup>[26]</sup>,而肾阳亏虚则是引起腰痛的重要因素,督脉为阳脉之海,与肾有着密切的经脉联系,《黄帝内经·素问·骨空论》记载:“督脉起少腹以下骨中央……合少阴上股内后廉,贯脊属肾……入循膂络肾而止”。若肾阳不足,则腰脊外府失于温养,发为腰痛,肾中内藏元阳,为全身阳气之本,慢性肾脏病日久,则肾阳衰微,推动激发脏腑经络各种机能的能力下降,全身失于温煦,影响周身气血津液的疏布<sup>[27]</sup>,一系列虚寒性症状和水液代谢紊乱的症状特点则会加剧。本研究采用慢性肾脏病肾阳虚证评价量表,对肾阳虚证主要症状积分和肾阳虚证总积分进行了定量分析,研究发现,随着CKD的进展,肾阳虚证总积分逐渐增加,CKD的前期、中期和后期的积分差异具

有统计学意义,与CKD前期相比,CKD中后期的肾阳虚主要症状积分均升高,并且水肿、面色晄白、腰膝酸软、便溏和精神萎靡在慢性肾脏病不同阶段之间具差异有统计学意义。以上研究结果说明随着CKD的进展,肾阳虚症状逐渐凸显,肾阳虚证候程度逐渐加重。

朱文锋教授和王永炎院士提出了证素和证候要素的概念,证素和证候要素是证候的最小组成单位,起到了降维升阶的作用,从理论上解决了证候的高维性难题<sup>[28]</sup>。本研究揭示了阳虚证是CKD各阶段的核心证素,在CKD I~III期,其节点度值位居证素复杂网络的前2位,而痰湿证、血瘀证等兼证在CKD中后期逐渐显现,王纶《明医杂著》记载:“痰之本,水也,原于肾”,任雪雷等<sup>[29]</sup>研究认为肾阳虚是伏痰、血瘀形成的关键病机,因此,上述实邪证素特征是肾阳虚进一步发展导致的病理产物,郑洪新等<sup>[30]</sup>的研究进一步规范了肾阳虚证的相兼诸证,其中痰湿、水饮和血瘀是肾阳虚证的关键兼证。课题组进一步聚焦CKD肾阳虚证人群,发现肾阳虚证伴有若干兼证,通过分析CKD各期肾阳虚证与兼证之间关系的变化,从而能够具体地呈现肾阳虚证在CKD病程进展过程中的动态演变特点。CKD各期的证素复杂网络分析显示,阳虚作为特征性证素贯穿CKD的各个发展阶段,在CKD的后期,血瘀、痰湿、饮停和浊毒证素集中出现,随着CKD的进展,证素特征趋于复杂,以虚实夹杂为主,在阳虚的同时,实邪特征逐渐显著,痰湿、血瘀和浊毒证素的比例逐渐升高,并且在CKD不同阶段的分布具差异有统计学意义。肾阳虚证人群中痰湿、血瘀和浊毒证素比例随疾病进展升高,并且在CKD各阶段分布具有显著差异。利用关联规则分析肾阳虚证和上述兼证之间的关联度,结果显示,随着疾病的进展,肾阳虚证素与痰湿、血瘀、浊毒和饮停的关联性逐渐增强,以上研究结果说明痰湿、血瘀、浊毒和饮停随着肾阳虚程度的增强也在逐步加重,因此,肾阳虚常与痰湿、血瘀、浊毒等证素相互兼夹,互为因果。浊毒的产生原因有二:一是二便不通,水湿不泄,酝酿日久而成浊;二是病久脾肾衰败,脾虚则清阳不升,肾虚则升降开阖失调,精微不摄,水浊不泄,浊阴郁滞日久而成浊毒<sup>[31-32]</sup>。在CKD的中后期,肾阳虚程度的加重意味着肾脏代谢功能逐步下降,导致痰饮、血瘀、饮停蓄积体内,体内的代谢废物酝酿日久而成浊毒,因此,浊毒证素集中体现于CKD III~V期。在CKD的发展过程中,总体呈现出肾阳愈虚,

邪气愈实的证候演变特点。

从时间层面分析,经过一年的变化,CKD 肾阳虚证患者的病位和病性都发生了变化,肾为先天之本,脾胃为后天之本,肾和脾胃在人体生理病理过程中发挥重要作用,因此,在2020年和2021年,肾和脾胃之间的关联性一直位居关联度排名的前3位,而肾-心于2020年位居关联度的前3位,肾-肝于2021年位居关联度的前3位,中医理论认为肝肾同源,肝主藏血,肾主藏精,精与血之间可互相转化,《类经》记载:“肾之精液入心化赤而为血”,《寿世传真》中指出“人身液化为血,血化为精”,因此,心和肝和肾三者生理关系密切<sup>[33]</sup>。综合来看,CKD 肾阳虚证患者在肾、脾和胃病变的基础上,经过1年的时间变化,其病位有在肾-心和肾-肝之间传变的趋势,根据五行相生理论,木为火之母,火为木之子,肝(木)心(火)的母子关系就是肝心的相生关系,当肝心母子关系受到破坏,可出现母病及子,子病及母的疾病传变表现<sup>[34]</sup>。证候的概率转移矩阵分析显示,CKD 人群肾阳虚证主要向气虚证、阴虚证和湿证方向转化,并且气虚、阴虚、和血瘀相关证候具有向肾阳虚证转化的趋势。气虚证和阳虚证都具有乏力等机体活动度降低的临床表现,而肾阳虚证在此基础上增加了畏寒和水液代谢紊乱的表现,是气虚证的进一步发展。阴阳具有互根互用的关系,《黄帝内经·素问·四气调神大论》记载:“阳气根于阴,阴气根于阳,无阴则阳无以生,无阳则阴无以化”,水火阴阳相互包藏以相互滋生,在其各自的内部就蕴藏着可以互相转化的物质基础<sup>[35]</sup>。阳气具有温化痰湿的作用,当肾阳亏虚,火不暖土、脾阳不振导致气化失常、阳虚水泛、聚湿生痰,从而导致痰湿内盛,因此CKD 肾阳虚证进一步发展易向湿证转化。课题组前期研究发现CKD 肾阳证患者常兼有血瘀证候表现,阳虚阴盛于下且肾主骨,为腰之府,膝为下肢气血关窍所在,阳虚不达四末,肾阳虚寒凝,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<sup>[36]</sup>。同时血瘀日久进一步阻滞气机,加重肾阳虚证候表现,因此,血瘀证候与肾阳虚证候具有相互转化的趋势。

目前,关于慢性肾脏病证候的研究主要以静态的视角阐释疾病的证候分布规律,面对海量的真实世界数据,采用单一的数据挖掘方法难以得出精确且客观的研究结论。而本次研究以真实世界256例CKD 患者的辨证信息为依据,在病证结合研究模式下聚焦于CKD 肾阳虚证人群,以CKD 的不同阶段

和时点为线索,综合运用多种数据挖掘方法,从舌脉、症状和证素的角度重点观察了肾阳虚证在CKD 病程进展过程中的演变特征,从时间层面观察了肾阳虚证在CKD 人群中的变化情况,并采用量表评分的方法对各阶段CKD 肾阳虚证的严重程度变化进行定量分析,探索了肾阳虚证在病程进展过程中与其他证素关联性的变化,将定性和定量的研究方法相结合,以动态视角全方位地阐释了慢性肾脏病肾阳虚证候的演变规律。本研究仍需进一步改进并深化,例如扩大临床观测样本量、采集更多的临床证候生物学信息,进一步细化研究方案,从病程和时间两条线索出发,对不同类型肾脏病的肾阳虚证候进行长时程地跟踪观察是未来CKD 肾阳虚证候研究努力的方向,从而构建起系统化的CKD 肾阳虚证候临床诊疗理论体系。

[利益冲突] 本文不存在任何利益冲突。

#### [参考文献]

- [1] 郭景鸽, 蔺晓君, 蔡万利, 等. 慢性肾脏病区域发病率研究[J]. 基层医学论坛, 2021, 25(20): 2828-2829.
- [2] 张然, 张雪琴, 牛春兰. 慢性肾脏病中医证候学的回顾性研究[J]. 中国药物与临床, 2021, 21(21): 3624-3625.
- [3] 唐健元, 王忠, 申春梯. 中医证候现代研究理论与实践[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2020: 1-5.
- [4] 冷玉琳, 高泓, 富晓旭, 等. 中医证候临床研究方法研究进展[J]. 中华中医药杂志, 2021, 36(10): 6002-6005.
- [5] 李小会, 雷根平, 潘冬辉. 名老中医杜雨茂教授运用经方辨治慢性肾脏病经验采撷[J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2012, 13(2): 101-102.
- [6] 赵宗江. 叶传蕙教授治疗糖尿病肾病的思路与方法[J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2006, 7(3): 129-131.
- [7] 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.
- [8] 郑鹏飞, 张新雪, 赵宗江. 慢性肾脏病肾阳虚证动物模型的研究与思考[J]. 世界科学技术—中医药现代化, 2020, 22(1): 47-52.
- [9] 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.
- [10] 郑鹏飞, 张新雪, 吴英杰, 等. 阿霉素联合氢化可的松诱导慢性肾脏病肾阳虚证大鼠模型的建立与评价及真武汤干预机制研究[J]. 世界科学技术—中医药现代化, 2021, 23(11): 3887-3896.
- [11] KDIGO Anemia Work Group. KDIGO clinical practice

- guideline for anemia in chronic kidney disease [J]. *Kidney Inter*, 2012, 2(Suppl): 2719-335.
- [12] 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.
- [13] 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.
- [14] LV J C, ZHANG L X. Prevalence and disease burden of chronic kidney disease [J]. *Adv Exp Med Biol*, 2019, 1165:3-15.
- [15] 白雪莲, 张佳宜, 项国梁, 等. 中国成人慢性肾脏病患者率的Meta分析[J]. *中国医药科学*, 2022, 12(9): 49-53.
- [16] ZHANG L, LONG J, JIANG W, et al. Trends in chronic kidney disease in China [J]. *N Engl J Med*, 2016, 375(9):905-906.
- [17] YANG C, YANG Z, WANG J, et al. Estimation of prevalence of kidney disease treated with dialysis in china: A study of insurance claims data [J]. *Am J Kidney Dis*, 2021, 77(6):889-897.
- [18] 吴英杰, 焦婷婷, 吴琪, 等. 慢性肾脏病肾阳虚证特点解析[J]. *世界科学技术—中医药现代化*, 2020, 22(1):53-57.
- [19] 乐文卿. 基于中医“扶阳学说”探讨慢性肾脏病的治疗[J]. *四川中医*, 2022, 40(7):35-37.
- [20] 孙璇, 王哲, 苗德田, 等. 老年高血压病中医证候与舌象客观化指标相关性研究[J]. *辽宁中医药大学学报*, 2022, 24(9):67-73.
- [21] 王晶晶, 周晓凤, 苏维洁, 等. 阳虚质人群常见舌象特征探讨[J]. *中华中医药杂志*, 2018, 33(7): 2942-2944.
- [22] 刘正平. 慢性肾脏病3-5期患者的人体成分、中医证型、舌象的初步研究[D]. 北京:北京中医药大学, 2021.
- [23] 唐亚平, 戴芳, 杨宏宝, 等. 胖大舌与病性证素相关性的研究[J]. *新中医*, 2010, 42(10):61-63.
- [24] 窦荣浩. 基于文献挖掘技术研究糖尿病肾病中医文献中血瘀证的证候特征谱[D]. 郑州:河南中医药大学, 2020.
- [25] 赵宗耀, 何安宇, 张宇初, 等. 论症状的性质及其对症状标准化研究的意义[J]. *中医杂志*, 2022, 63(19): 1801-1805.
- [26] 陆庆旺, 周红海, 秦明芳, 等. 腰痛中医证候规范化及客观化研究进展[J]. *中国中医急症*, 2021, 30(6): 1108-1112.
- [27] 罗彩云, 戴荣水, 林洁, 等. 择时督脉灸治疗肾阳虚型腰痛临床观察[J]. *光明中医*, 2022, 37(6): 1035-1038.
- [28] 于东林, 张磊, 燕珊, 等. 内涵最小的独立证候——单元证[J]. *中华中医药杂志*, 2022, 37(3):1251-1253.
- [29] 任雪雷, 李建保, 田金娜. 基于“肾阳虚-痰气交阻-痰瘀互结”探析哮喘的病机[J]. *中医药导报*, 2022, 28(1):168-171.
- [30] 郑洪新, 李佳. 肾阳虚证的证候要素与核心病机[J]. *中国中医基础医学杂志*, 2021, 27(8):1197-1200.
- [31] 段晓楠, 吕静. 慢性肾脏病的病机关键——浊毒[J]. *山西中医*, 2022, 38(6):1-4.
- [32] 王艳文, 李小会, 陈丽名, 等. 活用“去宛陈莖”理论治疗慢性肾衰竭[J]. *吉林中医药*, 2022, 42(1):28-32.
- [33] 于秀梅, 贾佑铎. 肝肾同源理论在慢性肾脏病中的应用研究进展[J]. *中国医药科学*, 2022, 12(4):39-42.
- [34] 赵国荣, 唐菲, 戴玉微, 等. 浅析中医五行“肝心母子关系”生理、病理及临床[J]. *湖南中医药大学学报*, 2018, 38(4):413-416.
- [35] 贾耿. 周易太极阴阳演变的规则及蕴义[J]. *中国中医药现代远程教育*, 2019, 17(1):26-32.
- [36] 吴琪, 张新雪, 焦婷婷, 等. 慢性肾脏病肾阳虚证证候特征与临床生物学指标相关性危险因素[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2022, 28(19):204-213.

[责任编辑 张丰丰]