

DOI: 10.13288/j.11-2166/r.2016.16.014

证候 · 诊断

肾虚证候相关检验医学指标的筛选

辛文瀚¹, 冷平¹, 庞博², 周小燕², 罗萍[✉]

(1. 成都中医药大学医学技术学院, 四川省成都市金牛区十二桥路 37 号, 610075; 2. 彭州市中医院)

摘要 目的 筛选辅助诊断肾虚证的检验医学指标。方法 根据现代生物医学肾虚证候病理机制研究成果, 参照文献资料报道的肾虚患者检验医学指标异常变化, 结合临床常规检验项目开展现状, 初步筛选相关检验指标, 其中免疫指标 7 个, 包括免疫球蛋白 A (IgA)、免疫球蛋白 G (IgG)、免疫球蛋白 M (IgM)、补体 C3、补体 C4、辅助性 T 淋巴细胞 (CD4+)、抑制细胞毒素性 T 细胞 (CD8+); 肾上腺轴相关指标 5 个, 包括肾上腺素 (ADR)、去甲肾上腺素 (NOR)、促肾上腺皮质激素 (ACTH)、多巴胺 (DOP)、皮质醇; 血清微量元素指标 5 个, 包括钙 (Ca)、镁 (Mg)、铜 (Cu)、锌 (Zn)、铁 (Fe)。临床选取肾阳虚证者 25 例, 肾阴虚证者 25 例, 健康志愿者 24 例, 分别采集血清进行指标检测与比较。结果 与健康对照组比较, 肾阳虚证组与肾阴虚证组血清补体 C3、CD4+/CD8+、IgM、ACTH、Mg、Cu、Zn、Fe 均显著降低 ($P < 0.01$); 肾阳虚证组与肾阴虚证组多巴胺水平较健康对照组升高, 其中肾阴虚证组的升高程度具有统计学意义 ($P < 0.05$); 肾阳虚证组 NOR、ADR 较肾阴虚证组和健康对照组降低显著 ($P < 0.05$); 肾阴虚证者 IgG 水平显著高于健康对照组 ($P < 0.01$)。结论 肾虚证者表现为机体免疫、肾上腺相关激素和微量元素代谢指标的改变。临床上可以结合患者表现体征, 对上述筛选出的指标进行组合检测可实现肾虚证候量化检测和分型诊断。

关键词 肾虚证; 肾阳虚; 肾阴虚; 检验医学指标

传统中医认为, 肾为先天之本, “肾气旺盛则寿延, 肾气虚则五脏虚, 变生诸病而寿夭”, 把肾气及阴阳平衡作为衡量人体健康的重要临床标志。肾阴亏虚, 阴阳失调, 易导致肾虚出现。肾虚患者常表现出腰腿酸软、四肢乏力、夜间多梦、气短盗汗, 部分患者出现阳痿早泄、不孕不育。近年来众多学者运用现代技术和方法, 初步证实, 肾虚证候具有现代病理生理学基础, 肾虚证是内分泌系统功能、免疫功能及生理代谢异常为主的整体调节机能的障碍, 临床上表现为肾上腺轴、甲状腺轴、性腺轴、肾素-血管紧张素 (RAS)、免疫功能、肝肾功能及造血功能等相关检验医学指标变化^[1-3]。但是由于其涉及的检验项目众多, 且各检验指标与肾虚证候的关联程度尚不明晰, 单一的检验医学指标不能反映肾虚证候的本质和状态, 因此, 目前检验指标尚难于直接应用于肾虚证候客观诊断和认知。本

研究根据现代生物医学肾虚证候病理机制的研究成果, 参照文献资料^[1-3]报道的肾虚患者检验医学指标异常变化, 结合临床常规检验项目开展现状, 筛选与肾虚证候相关的检验医学指标, 分别对临床诊断为肾阳虚、肾阴虚患者及健康人群进行项目检测和分析, 遴选出与肾虚证候高度相关、临床广泛开展的检测项目, 形成肾虚证特异性诊断候选指标群, 为肾虚证候的客观诊断及肾虚本质的认知提供新的途径。

1 临床资料

1.1 中医辨证辨准

参照《中医临床诊疗术语·证候部分》^[4]中肾阴虚证、肾阳虚证诊断标准。

1.2 纳入标准

1) 符合上述肾阳虚证、肾阴虚证的诊断标准; 2) 年龄 ≥ 18 岁; 3) 签署知情同意书。

1.3 排除标准

1) 患有严重的免疫缺陷或内分泌系统疾病的

基金项目: 四川省科技支撑计划项目 (2011SZ0299)

* 通讯作者: 842380596@qq.com

患者; 2) 正在接受激素治疗或免疫治疗的患者; 3) 患者有精神病、传染病、严重感染性疾病的患者; 4) 妊娠期妇女; 5) 有其他中医证候可能会影响检测结果。

1.4 一般资料

收集 2014 年 3 月至 2015 年 8 月在彭州市中医院肾内科就诊的肾虚证患者 50 例, 肾阳虚证 25 例, 肾阴虚证 25 例; 同时在彭州市中医院体检中心选取 24 例健康人员作为此次课题的对照组。肾阳虚证组中男 13 例, 女 12 例, 年龄 22 ~ 78 岁, 平均 (55.6 ± 13.6) 岁; 肾阴虚证组中男 11 例, 女 14 例, 年龄 19 ~ 89 岁, 平均 (53.3 ± 15.7) 岁。健康对照组 24 例, 其中男 11 例, 女 13 例, 年龄 19 ~ 80 岁, 平均 (51.0 ± 14.9) 岁。各组一般情况比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。

2 方法

2.1 检验指标初筛与检测

74 例受试者均在早 8 ~ 10 时空腹抽取 5 ml 静脉血, 室温放置半小时后 4000 r/min 离心 15 min。

根据文献资料报道^[5,9-13], 整理出与肾虚证候相关的系列检验指标, 从中选取免疫相关指标 7 个: 免疫球蛋白 A (IgA)、免疫球蛋白 G (IgG)、免疫球蛋白 M (IgM)、补体 C3、补体 C4、辅助性 T 淋巴细胞 (CD4+)、抑制细胞毒素性 T 细胞 (CD8+); 肾上腺轴相关指标 5 个: 肾上腺素 (ADR)、去甲肾上腺素 (NOR)、促肾上腺皮质激素 (ACTH)、多巴胺 (DOP)、皮质醇; 血清微量元素指标 5 个: 钙 (Ca)、镁 (Mg)、铜 (Cu)、锌 (Zn)、铁 (Fe)。所有检测均于彭州市中医院检验科进行。

2.2 统计学方法

所有数据统计均采用 SPSS 22.0 软件进行。计

量资料以均值 ± 标准差表示, 均符合正态分布且方差齐, 多组间比较采用方差分析, 两两比较采用 SNK 法。以 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

3 结果

3.1 各组免疫相关指标比较

表 1 示, 肾阳虚证组、肾阴虚证组补体 C3、CD4+ / CD8+、IgM 水平均显著低于健康对照组 ($P < 0.01$); 肾阴虚组 IgG 水平显著高于健康对照组 ($P < 0.01$)。肾阴虚证组与肾阳虚证组比较, 各指标差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。

3.2 各组激素类指标比较

表 2 示, 肾阳虚证组 NOR、ADR 水平均显著低于健康对照组和肾阴虚证组 ($P < 0.05$); 肾阳虚证组、肾阴虚证组 ACTH 水平显著性低于健康对照组 ($P < 0.01$); 肾阴虚证组 DOP 较健康对照组显著升高 ($P < 0.05$)。各组皮质醇水平比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。

3.3 各组微量元素指标比较

表 3 示, 肾阳虚证组、肾阴虚证组 Mg、Cu、Zn、Fe 水平均显著性低于健康对照组 ($P < 0.01$)。肾阴虚证组上述 4 项微量元素下降程度较肾阳虚组更明显, 但肾阳虚证组和肾阴虚证组比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。各组 Ca 水平比较, 差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。

4 讨论

前期研究^[2-6,16-18]表明, 肾虚主要是内分泌功能、免疫功能及代谢异常为主的整体机能的障碍, 但实际临床检验中上述系统异常所涉及的检验指标众多, 各指标的检测方法实验要求等差异较大, 且考虑到部分项目检测过程繁琐、成本高、实验要求高, 难以成为医院的常规检测项目。为此本研究对

表 1 健康对照与肾阳虚证组、肾阴虚证组患者免疫指标水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	CD4+ / CD8+	免疫球蛋白 A (g/L)	免疫球蛋白 G (g/L)	免疫球蛋白 M (g/L)	补体 C3 (g/L)	补体 C4 (g/L)
健康对照组	24	2.21 ± 0.09	2.20 ± 0.11	9.71 ± 0.50	1.77 ± 0.12	1.38 ± 0.03	0.27 ± 0.01
肾阳虚证组	25	1.19 ± 0.09*	2.34 ± 0.16	10.56 ± 0.36	1.33 ± 0.10*	1.17 ± 0.45*	0.23 ± 0.02
肾阴虚证组	25	1.08 ± 0.07*	2.50 ± 0.18	11.49 ± 0.49*	1.33 ± 0.10*	1.11 ± 0.41*	0.23 ± 0.02

注: CD4+ / CD8+, 抑制细胞毒素性 T 细胞 / 辅助性 T 淋巴细胞; 与健康对照组比较, * $P < 0.01$

表 2 健康对照与肾阳虚证组、肾阴虚证组患者激素类指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	去甲肾上腺素 (ng/L)	促肾上腺皮质激素 (ng/L)	多巴胺 (ng/L)	肾上腺素 (ng/L)	皮质醇 (nmol/L)
健康对照组	24	985.47 ± 46.62	59.71 ± 2.93	113.96 ± 5.12	157.40 ± 10.1	394.28 ± 36.68
肾阳虚证组	25	205.28 ± 53.21*	26.05 ± 2.24**	130.92 ± 7.98	126.13 ± 8.84*	393.68 ± 22.32
肾阴虚证组	25	990.02 ± 58.55 [△]	22.39 ± 1.73**	135.35 ± 6.72*	160.87 ± 11.41 [△]	409.63 ± 26.39

注: 与健康对照组比较, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$; 与肾阳虚证组比较, $\Delta P < 0.05$, $\Delta\Delta P < 0.01$

表 3 健康对照受试者与肾阳虚证组、肾阴虚证组患者微量元素指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	钙 (mmol/L)	镁 (mmol/L)	铜 ($\mu\text{mol/L}$)	锌 (mmol/L)	铁 (mmol/L)
健康对照组	24	1.52 $\pm$ 0.06	1.66 $\pm$ 0.06	24.26 $\pm$ 1.40	113.43 $\pm$ 5.11	9.26 $\pm$ 0.24
肾阳虚证组	25	1.39 $\pm$ 0.02	1.46 $\pm$ 0.04*	16.98 $\pm$ 0.83*	93.65 $\pm$ 2.78*	8.05 $\pm$ 0.16*
肾阴虚证组	25	1.39 $\pm$ 0.02	1.34 $\pm$ 0.03*	15.72 $\pm$ 0.52*	85.39 $\pm$ 2.22*	7.93 $\pm$ 0.14*

注:与健康对照组比较, * $P < 0.01$

肾虚相关检验指标进行初步筛选,遴选出便于临床实际开展,易于使用且有较好灵敏度和特异性的检测项目,为肾虚证候诊断及分型提供候选指标。本研究通过收集单纯性肾虚证患者作为实验对象,以健康人群为对照,应用初筛指标进行临床验证。研究结果显示,一些免疫功能相关指标、肾上腺激素以及微量元素的变化与肾虚证候显示出高度关联性,提示这些指标可成为肾虚证候诊断及分型的客观指标。

本研究针对 7 个常规的免疫功能检测指标进行检测,结果显示肾虚证者中 CD4⁺/CD8⁺、补体 C3 和 IgM 与健康组比较均显著性下降 ($P < 0.01$);而肾虚证者 IgG 出现不同程度的增高,肾阴虚证者增高具有统计学意义 ($P < 0.01$)。上述免疫学指标的异常反映出肾虚患者在体液免疫和细胞免疫功能的紊乱。CD4⁺/CD8⁺ 作为细胞免疫功能检测的重要指标,其比值的大幅下降,甚至倒置反应出患者细胞免疫功能的急剧下降,细胞免疫的减弱同时加大了患者感染各种病毒的风险^[9]。与此同时,作为人体主要参与免疫吞噬和炎症反应的补体 C3 和 IgM 的降低同样使得体液免疫功能降低,免疫球蛋白 IgG 作为炎症后期主要的免疫蛋白类型在肾虚患者中出现不同程度的增高^[2],联系上述指标的变化规律,我们推测肾虚证候的本质可能为肾脏相关炎症反应。由于肾脏炎症反应导致相关的体液和细胞免疫的异常,进而影响肾脏相关内分泌激素的异常和微量元素利用与代谢的异常。通过对 5 种肾上腺相关激素进行检测后发现,NOR、ADR 在肾阳虚证者中均显著降低 ($P < 0.05$),而肾阴虚证者降低不明显。NOR、ADR 作为同种物质的两种形式,主要为人体提供能量,其含量的下降可能导致患者出现腰膝酸软、浑身乏力等症状,而 ACTH 的降低会减少人体类固醇激素的分泌,一定程度上影响到患者性功能^[2],本研究中肾虚者中 ACTH 均出现较正常组显著性下降 ($P < 0.01$)。同时 NOR、ADR 在肾阳虚证和肾阴虚证者间表现出的差异性也有助于不同肾虚证的鉴别。本研究对肾虚患者几种常见微量元素含量的检测中发现,肾虚证者微量元素 Mg、Cu、Zn、Fe 均出现显著下降 ($P < 0.01$),且肾阴虚患者下降程度更大。Zn 离

子具有增强人体免疫,促进 T 淋巴细胞成熟的功能,成年男子缺少 Zn 离子将导致精子数量和活动度降低,影响生育能力^[22-24]。而微量元素对于机体很多改变较为敏感,肾脏又是离子排泄的主要器官,对微量元素的检测将有助于我们及时发现肾虚证候趋势,结合免疫、激素类相关指标进一步提高肾虚筛查的检验效能。此外,我们在研究过程中还关注到肾虚和垂体-性腺轴的关系,以及不同程度肾虚证候的分级诊断指标。但由于所采集患者标本数量较少,临床病例症状描述欠详细导致无法做进一步的统计学处理,这还有待我们后期进一步探索以建立更为全面具体的肾虚诊断临床体系。

综上所述,通过筛选的人体免疫、激素分泌和微量元素等 20 余个临床常用指标的验证,发现肾虚患者中补体 C3、IgM 和 CD4⁺/CD8⁺、ACTH、DOP、NOR、ADR、Mg、Cu、Zn、Fe 等指标呈现明显改变,反映了肾虚患者细胞免疫和体液免疫功能减退、微量元素代谢障碍、肾上腺皮质激素和髓质激素分泌紊乱是与肾虚证候高度相关的客观检验指标群。

参考文献

- [1] 谢淑仪,李建亚,王蓉生,等. 初探血清 FT3、FT4 测定对肾阳虚的诊断价值 [J]. 成都中医药大学学报,1998,21(4):26-27.
- [2] 吴欣莉,高菁,李彤,等. 肾虚证物质基础研究的初步探讨 [J]. 中国中西医结合肾病杂志,2013,14(2):131-133.
- [3] 呼健,杨明会,路军章. 益气补肾方对老年气虚肾虚证患者免疫功能的影响 [J]. 中国老年医学杂志,2006,26(5):584-586.
- [4] 李琦,周佩云,李浩,等. 更年期综合征中医肾虚证患者实验室指标判别分析 [J]. 中国中西医结合杂志,2013,33(8):1064-1068.
- [5] 王晗. 检验医学在中医肾虚证研究中的应用 [J]. 辽宁中医杂志,2014,41(12):2611-2612.
- [6] 孙理军,郝蕊,薛昶,等. 肾虚质大鼠 CD4⁺CD8⁺T 淋巴细胞亚群表达水平的研究 [J]. 陕西中医,2008,29(12):1671-1672.
- [7] 李淑云,罗颂平. 补肾法对肾虚排卵抑制模型大鼠内分泌激素、脏器湿重及抑制素影响的研究 [J]. 新中医,2010,42(2):90-92.
- [8] 国家技术监督局. 中医临床诊疗术语:证候部分 [S].

- 北京: 中国标准出版社, 2007: 10.
- [7] 薛莎, 汤学军, 马威, 等. 右归丸对家兔肾阳虚证生化指标及皮质醇的影响 [J]. 中医杂志, 2001, 42(7): 434-435, 437.
- [8] 李琦. 更年期综合征中药肾虚证与临床检验指标相关性分析 [J]. 北京: 中国中医科学院, 2011.
- [9] 郑小伟, 包素珍, 刘明哲, 等. 金匱肾气丸对肾阳虚大鼠 ACTH 基因表达的影响 [J]. 中国中西医结合杂志, 2004, 24(3): 238-240.
- [10] 姚建平, 金国琴, 戴薇薇, 等. 右归丸对衰老大鼠下丘脑-垂体-肾上腺轴功能变化的影响 [J]. 中药药理与临床, 2010, 26(1): 8-10.
- [11] 冯晓芬, 王玉萍, 乔玉洁, 等. 滋补肾精方对雌性肾虚小鼠内分泌调节功能影响的实验研究 [J]. 中医研究, 2010, 23(3): 14-17.
- [12] 李淑雯, 吴清和, 黄萍, 等. 缩泉丸对肾虚多尿大鼠肾素-血管紧张素-醛固酮系统的影响 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2010, 16(11): 108-110.
- [13] SUN D, LI C, GAO J, et al. Effects of selenium deficiency on principal indexes of chicken kidney function [J]. Biol Trace Elem Res, 2015, 164(1): 58-63.
- [14] 王济, 王琦, 张惠敏, 等. 中医体质学基础实验方法和研究现状 [J]. 中华中医药杂志, 2012, 27(1): 7-10.
- [15] 许翠萍, 李震, 宋洁, 等. 补肾中药对肾阳虚小鼠肾上腺细胞形态学的影响 [J]. 山东大学学报(医学版), 2011, 49(2): 67.
- [16] 王莉, 陆利民, 俞瑾, 等. 补肾中药天癸方对雄激素致不孕大鼠胰腺及卵巢雄激素受体的影响 [J]. 中华中医药杂志, 2011, 26(4): 679-682.
- [17] 尚晓峰, 席娜娜, 王潭, 等. MOG 诱导的实验性自身免疫性脑脊髓炎小鼠中枢及外周神经系统 CD4 + T 及 CD8 + T 调节性细胞变化 [J]. 细胞与分子免疫学杂志, 2010, 26(8): 746-749.
- [18] 鄂维建, 赵玲莉, 李玉玲, 等. 抗内皮细胞抗体和免疫相关性疾病的研究进展 [J]. 实验检验医师杂志, 2014, 6(2): 117-120.
- [19] 郑小伟, 包素珍, 李荣群, 等. 二仙汤对肾阳虚大鼠垂体 ACTH 基因表达的影响 [J]. 中国医药学报, 2003, 18(12): 716-718.
- [20] 单延春. 锌与免疫功能的研究 [J]. 国外医学免疫学分册, 2001, 24(4): 180-183.
- [21] FUSE H, KAZAMA T, OHTA S, et al. Relationship between zinc concentrations in seminal plasma and various sperm parameters [J]. Int Urol Nephrol, 2009, 31(3): 401-408.
- [22] 邢晏如, 莫和国, 黄健云, 等. 男性不育患者精子形态与精浆锌和精子顶体酶活性关系的研究 [J]. 国际检验医学杂志, 2014, 35(13): 1708-1709.

Screening of Laboratory Medicine Indexes of Kidney Deficiency Syndrome

XIN Wenhan¹, LENG Ping¹, PANG Bo², ZHOU Xiaoyan², LUO Ping¹

(1. Institute of Medical Technology, Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Sichuan, 610075; 2. Pengzhou Hospital of Traditional Chinese Medicine)

ABSTRACT Objective To screen the laboratory medicine indexes for auxiliary diagnosis of kidney deficiency syndrome. **Methods** According to research results about modern biomedical pathomechanism of kidney deficiency syndrome, referring to literature reports on abnormal laboratory medicine indexes of patients with deficiency of the kidney, and combined with present situation of clinic routine inspection items, the related laboratory indexes were preliminarily screened. They were 7 immune indexes, including immunoglobulin A (IgA), immunoglobulin G (IgG), immunoglobulin M (IgM), complement C3, complement C4, helper T lymphocytes (CD4 +) and inhibited cytotoxic T cell (CD8 +); 5 indexes related to hypothalamic-pituitary-adrenal axis, including adrenaline (ADR), norepinephrine (NOR), adrenocorticotrophic hormone (ACTH), dopamine (DOP), and cortisol; 5 indexes of serous microelement including calcium (Ca), magnesium (Mg), copper (Cu), zinc (Zn), and iron (Fe). Twenty-five patients with kidney-Yang deficiency syndrome, 25 patients with kidney-Yin deficiency syndrome, and 24 healthy volunteers were chosen to compare the indexes. **Results** Compared with those in the healthy control group, serous levels of complement C3, CD4 + /CD8 + , IgM, ACTH, Mg, Cu, Zn, Fe all reduced significantly in the kidney-Yang deficiency syndrome group and the kidney-Yin deficiency syndrome group ($P < 0.01$); In the kidney-Yang deficiency syndrome group and the kidney-Yin deficiency syndrome group, the levels of dopamine were higher than that in the healthy control group, and there was significant difference in the level of dopamine between the kidney-Yin deficiency syndrome group and the healthy group ($P < 0.05$); In the kidney-Yang deficiency syndrome group, levels of NOR and ADR were much lower than those in the kidney-Yin deficiency syndrome group and the healthy control group ($P < 0.05$); In the kidney-Yin deficiency syndrome group, level of IgG was much higher than that in the healthy control group ($P < 0.01$). **Conclusion** Patients with kidney deficiency syndrome showed the changes of body immune, hormones related to adrenal and metabolic indexes of microelement. In clinic, combined with apparent signs of patients, doctors may make combinatorial detection with the above-mentioned indexes to realize quantitative detection and diagnosis by types of kidney deficiency syndrome.

Keywords kidney deficiency syndrome; kidney-yang deficiency; kidney-yin deficiency; indexes of laboratory medicine (收稿日期: 2015 - 10 - 30; 修回日期: 2016 - 02 - 01)

编辑: 焦 爽