

DOI:10.13288/j.11-2166/r.2024.11.010

阳虚证与糖尿病肾脏疾病Ⅳ期患者终点事件的相关性 ——一项回顾性队列研究

张佳乐¹, 薛哲哲², 侠晨辉¹, 吴巧茹¹, 魏蜀吴¹, 姜伟民¹,
陈荟溪¹, 郑慧娟¹, 王耀献¹, 孙卫卫¹✉

1. 北京中医药大学东直门医院, 北京市东城区海运仓5号, 100700; 2. 陕西省西安市第一医院

[摘要] **目的** 探讨阳虚证对糖尿病肾脏疾病(DKD)Ⅳ期患者终点事件的影响。**方法** 采用回顾性研究方法, 收集2016年9月1日至2021年9月30日在北京中医药大学东直门医院就诊的DKDⅣ期患者病历资料, 包括一般情况、临床资料[包括糖尿病病程、蛋白尿持续时间、吸烟饮酒史、血红蛋白(HGB)、空腹血糖(FBG)、白蛋白(ALB)、血肌酐(Scr)、尿素氮(BUN)、尿酸(UA)、胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)、低密度脂蛋白(LDL)、24小时尿蛋白定量(24h-UTP)、估算肾小球滤过率(eGFR)]及中医证候学资料(包括症状、舌脉、证候积分)。以是否为阳虚证分为阳虚证组和非阳虚证组, 比较两组患者的一般资料、实验室指标、终点事件发生率, 并分析阳虚证对DKDⅣ期患者终点事件的影响。生存分析采用Kaplan-Meier方法进行, 使用多变量Cox比例风险模型确定进入终点事件的独立预测因子。**结果** 共160例DKDⅣ期患者资料纳入研究, 其中阳虚证43例, 非阳虚证117例。与非阳虚组相比, 阳虚组患者腰围、BUN值、终点事件发生率明显升高($P<0.05$ 或 $P<0.01$)。Spearman相关性分析显示, 阳虚证($r_s=0.167$, $P=0.035$)与DKDⅣ期患者终点事件呈正相关。24h-UTP、BUN水平亦与DKDⅣ期患者终点事件呈正相关($P<0.01$), ALB、HGB水平与DKDⅣ期患者终点事件呈负相关($P<0.01$)。Kaplan-Meier生存曲线显示阳虚证(Log Rank $P=0.011$)与发生终点事件的风险增加相关。此外, $24h-UTP\geq 3500$ g、 $BUN\geq 8$ mmol/L、 $ALB<30$ g、 $HGB<11$ g亦与发生终点事件的风险增加相关($P<0.05$ 或 $P<0.01$)。多因素Cox回归分析显示, 阳虚证[HR(95%CI): 2.36 (1.32, 4.21), $P=0.004$]是影响DKDⅣ期患者进入终点事件的独立危险因素。 $24h-UTP\geq 3500$ mg、 $BUN\geq 8$ mmol/L、 $HGB<11$ g及 $ALB<30$ g亦是影响DKDⅣ期患者进入终点事件的独立危险因素($P<0.05$ 或 $P<0.01$)。**结论** 在DKDⅣ期中, 阳虚证患者更容易发生终点事件, 且为DKDⅣ期患者进入终点事件的独立危险因素。

[关键词] 糖尿病肾脏疾病; 阳虚证; 终点事件; 危险因素; 回顾性队列研究

糖尿病肾脏疾病(diabetic kidney disease, DKD)是糖尿病最常见和最严重的并发症之一, 发病率呈逐年上升的趋势^[1]。与其他慢性肾脏病(CKD)相比, 大量蛋白尿期的DKD发展为终末期肾病(end-stage renal disease, ESRD)的速度可达其他类型肾病的14倍^[2]。临床中DKD的治疗主要集中在降血压、降血糖、降血脂等综合疗法^[3-4], 但仍

存在一定的局限性: 一方面, 相关药物副作用及不良事件限制了适用人群的治疗, 尤其对于并发多种疾病的老年人群, 且估算肾小球滤过率($eGFR<30$ ml/(min $\cdot$ 1.73m²))时多数药物禁用; 另一方面, 目前仍有部分患者无法从临床一线治疗方案中获益, 导致DKD快速进展至ESRD或死亡^[5-6]。中医药在治疗DKD中具有独特的优势, 可以覆盖疾病全程, 且疗效较好, 副作用较小^[7]。中医学认为, DKD早期病机主要为糖尿病阴虚燥热, 日久不愈, 进而损伤肾体, 肾主封藏, 肾不固精, 精微渗漏,

基金项目:首都卫生发展科研专项(首发2016-1-4192)

✉ 通讯作者:sunweitcm@163.com, (010)80816655 转 8055

伤阴耗气，导致气阴两虚；随着病情进展，肾元继续受损，气虚伤阴及血，阴损及阳，最终形成阴阳两伤的复杂证候。有研究^[8]显示，“阳虚”是DKD IV期常见证素之一，且随着病情进展阳虚证所占比例逐渐增多。因此，本研究旨在探讨阳虚证对DKD IV期终点事件的影响，从而为DKD的预防和治疗提供理论依据。本研究通过北京中医药大学东直门医院伦理委员会审核和批准（伦理批件号：2022-DZMEC-317-02）。

1 临床资料

1.1 诊断标准

DKD西医诊断标准参照《糖尿病肾病防治专家共识（2014年版）》^[3]拟定，对于有明确的糖尿病病史的患者出现以下任意一条即可诊断：1）大量白蛋白尿；2）糖尿病视网膜病变伴任意一期的慢性肾脏病；3）经肾活检证实为糖尿病肾病。DKD IV期（即大量白蛋白尿期）诊断参照目前国际公认的Mogensen分期方法^[9-10]：尿常规或尿沉渣蛋白尿阳性，尿白蛋白肌酐比值（UACR）>300 mg/g（或30 mg/mmol），尿白蛋白排泄率（UAER）>200 μg/min 或>300 mg/24 h，或24小时尿蛋白定量（24h-UTP）>0.5 g，eGFR>20 ml/（min·1.73 m²）。

中医辨证标准参照《消渴病（糖尿病）中医分期辨证与疗效评定标准》^[11]与《糖尿病肾病诊断、辨证分型及疗效评定标准（试行方案）》^[12]中关于DKD的诊断分型标准拟定，按照症状轻、中、重的程度对症状进行量化计分，采用无、轻、中、重4个级别，分别赋以0分、2分、4分和6分；舌苔、脉象采用无、有2个级别，分别赋以0分、2分。1）气虚证：神疲乏力，少气懒言，易自汗，舌胖有齿痕，脉弱无力。2）血虚证：唇甲色淡，经少色淡，面色苍白，检查示贫血，舌质淡白，脉细弱。3）阳虚证：畏寒肢冷，夜尿频多，面浮足肿，舌胖苔淡白，脉沉迟无力。4）阴虚证：目睛干涩或咽干口渴，潮热盗汗，五心烦热，舌红少苔，脉细数。5）气郁证：情绪抑郁或急躁易怒，胸胁胀满喜太息，口苦咽干，脘腹胀满、矢气则舒，舌边浊沫，脉弦。6）湿浊证：形体肥胖，身重困倦，食少呕恶，脘腹痞满，面如蒙油，苔白厚腻，脉滑。7）血瘀证：定位刺痛、夜间加重，肢体麻木，肌肤甲错或皮下瘀斑，面色黧黑，口唇舌紫暗、瘀斑，舌下络脉怒张，脉涩。8）内热证：渴喜冷饮，咽喉肿痛，皮肤疮疡、红肿热痛，小便黄赤，口中

臭秽或生疮，多食易饥，大便干结或黏腻，目赤眵黄，急躁易怒，面赤或口唇红赤，舌红苔黄，脉数。以上证候具备相应症状2项及相应证候积分≥6分即可诊断。同一患者的证候可由多个证型构成，以具备相应症状居多及证候积分最高分为主证，其余均为兼证。

1.2 纳入标准

1）明确临床诊断为DKD IV期患者；2）性别不限，年龄20~80岁；3）未接受透析治疗；4）完成4次随访且病历资料完整者。

1.3 排除标准

1）合并急性慢性感染及急性出血、急性中毒；2）合并严重的免疫系统疾病、血液系统疾病、内分泌系统疾病；3）合并严重的心、肝、脑疾病和其他脏器损害；4）有严重创伤和手术病史；5）服用糖皮质激素、免疫抑制剂、抗炎药或有输血史；6）已接受肾脏替代治疗。

1.4 临床终点事件判定标准

临床终点事件的判定参考目前公认的CKD的临床硬终点^[13]，即：1）进入终末期肾病，即DKD V期；2）进入规律肾脏替代治疗或因肾病死亡。

1.5 一般资料

采用回顾性队列研究方法，通过查阅病历资料，按照纳入标准收集2016年9月1日至2021年9月30日在北京中医药大学东直门医院就诊的210例DKD IV期患者的临床资料。排除并发感染患者25例，服用激素及免疫抑制剂患者7例，已接受肾脏替代治疗患者6例，肝功能不全患者3例，失访患者9例。最终纳入研究分析160例。160例DKD IV期患者中阳虚证43例，非阳虚证117例。

2 方法

2.1 分组方法

以入组时症状及证候积分判定证型，之后每6个月进行1次随访，共随访4次判定证型变化。至随访结束，根据5次记录，≥3次为阳虚证（入组及最后一次随访均为阳虚证）者为阳虚证组，如未完成4次随访即出现终点事件者，以第一次及最后一次证型同时为阳虚证者判定为阳虚证组。否则为非阳虚证组（即气虚证、血虚证、阴虚证、气郁证、湿浊证、血瘀证、内热证）。

2.2 资料收集

1）一般情况：性别、年龄、身高、体重、腰围、体重指数（BMI）、收缩压（SBP）、舒张压（DBP）。

2) 病史资料: 糖尿病病程、蛋白尿持续时间、吸烟饮酒史。3) 中医证候资料: 症状、舌象、脉象、证候积分。4) 实验室检查: 血红蛋白 (HGB)、空腹血糖 (FBG)、白蛋白 (ALB)、血肌酐 (Scr)、尿素氮 (BUN)、尿酸 (UA)、胆固醇 (TC)、甘油三酯 (TG)、低密度脂蛋白 (LDL)、24h-UTP, 其中 eGFR 采用 CKD-EPI 公式^[14] 计算。以上数据均采集第一次就诊数据。5) 随访观察指标: 每隔 6 个月收集一次病例信息, 收集患者的中医证候资料、HGB、FBG、ALB、Scr、BUN、UA、TC、TG、LDL、24h-UTP 值。

2.3 统计学方法

采用 SPSS 26.0 统计分析软件。计量资料符合正态分布及方差齐时用均值±标准差 ($\bar{x}\pm s$) 表示, 两组之间比较采用独立样本 *t* 检验。计量资料不符合正态分布或符合正态分布但方差不齐时用中位数和四分位数 [*M* (*P*₂₅, *P*₇₅)] 表示, 两组比较采用 Mann-Whitney *U* 检验。计数资料用例 (%) 表示,

采用卡方检验。采用 Spearman 相关性分析分析阳虚证与终点事件发生的相关性, 以一般资料 (性别、年龄、腰围、BMI、SBP、DBP)、临床资料 (糖尿病病程、蛋白尿持续时间、吸烟饮酒史、HGB、FBG、ALB、Scr、BUN、UA、TC、TG、LDL、24h-UTP)、中医证候 (是否阳虚证) 为自变量, 以是否发生终点事件为因变量。终点事件与各变量间用 Cox 单因素回归和 Cox 多因素回归模型分析, 以生存时间及终点事件发生作为因变量, 以观察指标所涉及的多种变量 (如性别、年龄、理化指标等) 作为自变量, 并根据分组水平绘制 Kaplan-Meier 生存曲线, 组间生存曲线采用 Log-rank 检验。设定统计检验水准 $\alpha = 0.05$ 。

3 结果

3.1 阳虚证与非阳虚证患者临床资料比较

表 1 示, 与非阳虚组相比, 阳虚组患者腰围、BUN 值、终点事件发生率明显升高 ($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。

表 1 阳虚证与非阳虚证糖尿病肾脏疾病 IV 期患者临床资料比较

Table 1 Comparison of clinical data between stage IV diabetic kidney disease patients with or without yang deficiency syndrome

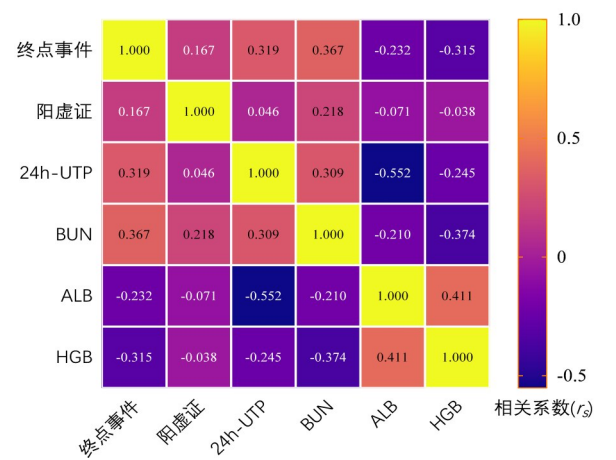
项目	阳虚证 (43 例)	非阳虚证 (117 例)	<i>P</i> 值
年龄/岁, $\bar{x}\pm s$	58.93±8.97	58.50±9.29	0.800
男性/例 (%)	34 (79.07)	81 (69.23)	0.220
吸烟史/例 (%)	25 (58.14)	63 (53.85)	0.628
饮酒史/例 (%)	17 (39.53)	41 (35.04)	0.600
终点事件发生率/例 (%)	21 (48.84)	36 (30.77)	0.034
糖尿病病程/年, <i>M</i> (<i>P</i> ₂₅ , <i>P</i> ₇₅)	16.00 (11.00, 20.00)	15.00 (10.00, 20.00)	0.257
蛋白尿持续时间/月, <i>M</i> (<i>P</i> ₂₅ , <i>P</i> ₇₅)	24.00 (10.00, 60.00)	24.00 (7.00, 56.50)	0.460
SBP/mmHg, <i>M</i> (<i>P</i> ₂₅ , <i>P</i> ₇₅)	137.00 (130.00, 150.00)	140.00 (130.00, 145.00)	0.945
DBP/mmHg, <i>M</i> (<i>P</i> ₂₅ , <i>P</i> ₇₅)	79.00 (70.00, 84.00)	80.00 (75.50, 85.00)	0.162
BMI/kg·m ⁻² , <i>M</i> (<i>P</i> ₂₅ , <i>P</i> ₇₅)	26.16 (24.57, 28.79)	25.61 (23.66, 27.77)	0.330
腰围/cm, <i>M</i> (<i>P</i> ₂₅ , <i>P</i> ₇₅)	92.00 (90.00, 102.00)	92.00 (85.00, 96.00)	0.040
HGB/g·dl ⁻¹ , <i>M</i> (<i>P</i> ₂₅ , <i>P</i> ₇₅)	12.10 (11.10, 14.00)	12.60 (11.00, 13.80)	0.634
FBG/mmol·L ⁻¹ , <i>M</i> (<i>P</i> ₂₅ , <i>P</i> ₇₅)	8.00 (6.10, 10.43)	7.68 (6.01, 9.51)	0.409
ALB/g·L ⁻¹ , <i>M</i> (<i>P</i> ₂₅ , <i>P</i> ₇₅)	37.80 (31.50, 41.60)	38.30 (34.65, 43.10)	0.370
BUN/mmol·L ⁻¹ , <i>M</i> (<i>P</i> ₂₅ , <i>P</i> ₇₅)	10.08 (7.09, 12.40)	7.43 (6.07, 9.71)	0.006
UA/mmol·L ⁻¹ , $\bar{x}\pm s$	401.56±98.15	374.75±85.75	0.094
TC/mmol·L ⁻¹ , <i>M</i> (<i>P</i> ₂₅ , <i>P</i> ₇₅)	4.94 (4.03, 6.04)	5.03 (3.88, 5.83)	0.454
TG/mmol·L ⁻¹ , <i>M</i> (<i>P</i> ₂₅ , <i>P</i> ₇₅)	1.66 (1.33, 2.73)	1.90 (1.40, 3.08)	0.316
LDL/mmol·L ⁻¹ , <i>M</i> (<i>P</i> ₂₅ , <i>P</i> ₇₅)	2.82 (2.08, 3.52)	2.82 (2.13, 3.13)	0.295
24h-UTP/mg, <i>M</i> (<i>P</i> ₂₅ , <i>P</i> ₇₅)	2250.00 (1130.00, 3675.00)	1793.00 (845.50, 4087.50)	0.560
Scr/ μ mol·L ⁻¹ , <i>M</i> (<i>P</i> ₂₅ , <i>P</i> ₇₅)	112.00 (78.00, 137.00)	91.00 (71.00, 130.00)	0.095
eGFR/ ml·min ⁻¹ ·(1.73 m ²) ⁻¹ , <i>M</i> (<i>P</i> ₂₅ , <i>P</i> ₇₅)	56.91 (45.24, 93.56)	70.78 (46.61, 95.56)	0.224

注: SBP, 收缩压; DBP, 舒张压; BMI, 体质指数; HGB, 血红蛋白; FBG, 空腹血糖; ALB, 白蛋白; BUN, 尿素氮; UA, 尿酸; TC, 胆固醇; TG, 甘油三酯; LDL, 低密度脂蛋白; 24h-UTP, 24 小时尿蛋白定量; Scr, 血肌酐; eGFR, 估算肾小球滤过率。

3.2 影响DKD IV期患者终点事件的危险因素分析

3.2.1 阳虚证、实验室指标及临床观察指标与DKD IV期患者终点事件的Spearman相关性分析

对阳虚证及可能影响DKD IV期患者终点事件的危险因素进行相关性分析。图1示，阳虚证 ($r_s=0.167, P=0.035$)、24h-UTP ($r_s=0.319, P<0.001$)、BUN ($r_s=0.367, P<0.001$) 水平与DKD IV期终点事件呈正相关，ALB ($r_s=-0.232, P=0.003$)、HGB ($r_s=-0.315, P<0.001$) 水平与DKD IV期终点事件呈负相关。



注：24h-UTP，24小时尿蛋白定量；HGB，血红蛋白；ALB，白蛋白；BUN，尿素氮。

图1 影响DKD IV期患者终点事件危险因素的Spearman相关性分析热图

Figure 1 Spearman correlation analysis heat map of risk factors affecting end-point events in patients with stage IV DKD

3.2.2 影响DKD IV期患者终点事件危险因素的生存曲线分析

160例患者平均随访时间为(27.96±15.19)个月，随访期间，共有57例患者发生终点事件，总体中位生存时间为48个月；其中阳虚证组21例(48.8%)发生终点事件，中位生存时间为34个月，非阳虚证组36例(30.8%)发生终点事件，中位生存时间为49个月。图2示，阳虚证与非阳虚证患者之间终点事件发生率差异具有统计学意义($P<0.01$)，阳虚证与发生终点事件的风险增加相关(Log Rank $P=0.011$)。同时，24h-UTP≥3500 g与24h-UTP<3500 g、BUN≥8 mmol/L与BUN<8 mmol/L、ALB<30 g与ALB≥30 g及HGB≥11 g与HGB<11 g患者之间终点事件发生率差异具有统计学意义($P<0.05$)，其中24h-UTP≥3500 g (Log Rank $P<0.001$)、BUN≥8 mmol/L (Log Rank $P<0.001$)、ALB<30 g (Log Rank $P=0.033$)、HGB<

11 g (Log Rank $P=0.001$) 均与发生终点事件的风险增加相关。

3.2.3 影响DKD IV期患者终点事件的Cox回归分析

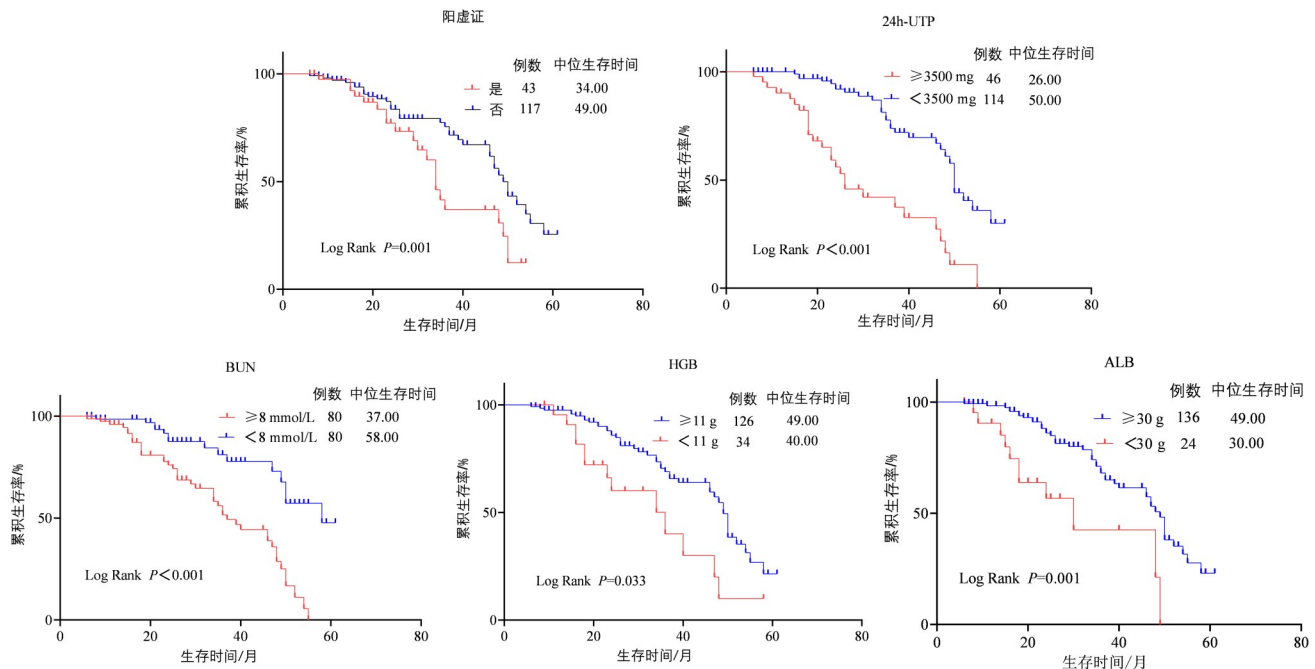
表2示，采用单因素Cox回归分析对160例DKD IV期患者进入终点事件的危险因素进行初筛。结果显示，阳虚证、24h-UTP≥3500 mg、BUN≥8 mmol/L、HGB<11 g及ALB<30 g与DKD进展至临床终点事件有关($P<0.05$ 或 $P<0.01$)。进一步将单因素中 $P<0.1$ 的指标进行多因素Cox回归分析，表3示，在排除其他因素的影响后，阳虚证、24h-UTP≥3500 mg、BUN≥8 mmol/L、HGB<11 g及ALB<30 g是影响DKD IV期患者终点事件的独立危险因素。DKD IV期阳虚证患者发生终点事件的风险是非阳虚证患者的2.36倍；24h-UTP≥3500 mg的DKD患者发生终点事件的风险是24h-UTP<3500 mg患者的3.26倍；BUN≥8 mmol/L的DKD患者发生终点事件的风险是BUN<8 mmol/L患者的2.40倍；HGB<11 g的DKD患者发生终点事件的风险是HGB≥11 g患者的2.10倍；ALB<30 g的DKD患者发生终点事件的风险是ALB≥30 g患者的2.87倍。

表2 影响糖尿病肾脏疾病IV期患者终点事件危险因素的
单因素Cox回归分析结果

Table 2 Univariate Cox regression analysis of risk factors affecting end-point events in patients with stage IV diabetic kidney disease

项目	β	SE	瓦尔德	HR (95%CI)	P值
阳虚证	0.69	0.28	6.06	1.99(1.15,3.44)	0.014
24h-UTP/mg					
<3500				1.00	
≥3500	1.38	0.27	25.99	3.99(2.34,6.79)	<0.001
BUN/mmol·L ⁻¹					
<8				1.00	
≥8	1.30	0.32	16.95	3.66(1.97,6.79)	<0.001
HGB/g·L ⁻¹					
≥11				1.00	
<11	0.61	0.30	4.28	1.85(1.03,3.30)	0.039
ALB/g·L ⁻¹					
≥30				1.00	
<30	1.12	0.35	10.48	3.07(1.56,6.05)	0.001
LDL	0.30	0.16	3.38	1.35(0.98,1.85)	0.066

注：24h-UTP，24小时尿蛋白定量；BUN，尿素氮；HGB，血红蛋白；ALB，白蛋白；LDL，低密度脂蛋白。



注：24h-UTP，24 小时尿蛋白定量；BUN，尿素氮；HGB，血红蛋白；ALB，白蛋白。

图2 影响糖尿病肾脏疾病Ⅳ期患者终点事件危险因素的Kaplan-Meier生存曲线

Figure 2 Kaplan-Meier survival curve of risk factors affecting end-point events in patients with stage IV diabetic kidney disease

表3 影响糖尿病肾脏疾病Ⅳ期患者终点事件危险因素的多因素Cox回归分析结果

Table 3 Multivariate Cox regression analysis of risk factors affecting end-point events in patients with stage IV diabetic kidney disease

项目	β	SE	瓦尔德	HR (95%CI)	P 值
阳虚证	0.86	0.30	8.41	2.36(1.32,4.21)	0.004
24h-UTP/mg					
<3500				1.00	
≥3500	1.18	0.29	16.64	3.26(1.85,5.74)	<0.001
BUN/mmol·L ⁻¹					
<8				1.00	
≥8	0.88	0.34	6.86	2.40(1.25,4.63)	0.009
HGB/g·L ⁻¹					
≥11				1.00	
<11	0.74	0.31	5.72	2.10(1.14,3.87)	0.017
ALB/g·L ⁻¹					
≥30				1.00	
<30	1.05	0.35	9.23	2.87(1.45,5.66)	0.002

注：24h-UTP，24 小时尿蛋白定量；BUN，尿素氮；HGB，血红蛋白；ALB，白蛋白。

4 讨论

国医大师吕仁和教授针对 DKD 提出了“微型癥瘕”的病机^[15]。本团队根据多年临床实践，将

DKD 病情进展进一步细化分期，认为“内热致癥”是 DKD 发病的初始环节，早期表现为内热络胀，此期主要为消渴日久不愈，气阴亏虚，阴虚燥热，经脉失于濡养，久则因虚致实，导致瘀血形成，阻滞肾络，损伤肾体，肾络癥瘕初现。中晚期表现为阳虚络痹，此期为气阴两虚日久，阴损及阳，而致气血阴阳俱虚，以阳虚为主，肾络癥瘕形成^[16]。因此，阳虚证在 DKD Ⅳ期表现得尤为明显。研究显示，阳虚是 DKD 患者Ⅳ期最常见的证素之一，随着疾病进展，阳虚证出现的比例也逐渐升高，是 DKD Ⅳ期重要的致病因素^[7, 17]。在 DKD 病情进展中，多为慢性持久，迁延难愈之态，而“阳虚”则是疾病发展过程中的常态。本研究结果显示，与非阳虚证相比，阳虚证患者 BUN 值较高，终点事件发生率占比较高，说明阳虚证患者临床症状可能更重，更容易导致疾病进展难愈。

本研究中，Kaplan-Meier 生存曲线显示，阳虚证与发生终点事件的风险增加相关（Log Rank $P=0.011$ ），且 Cox 回归分析显示阳虚证为 DKD Ⅳ期疾病发生临床终点事件的独立危险因素。肾阳为命门之火，可以温煦经络，推动气血运行，但 DKD Ⅳ期患者由于阳气亏虚，失于温煦气化，瘀血、痰湿、浊毒等有形实邪相互胶结，导致肾络受损逐渐

加重,阳气不足,免疫力低下,机体处于微炎症状态,导致炎症因子升高,从而加重病情进展^[18-19]。同时有研究^[20]表明,与非阳虚证患者相比,DKD 阳虚证患者几丁质酶样蛋白 40 (YKL-40)、肿瘤坏死因子受体 1 (TNFR-1)、成纤维细胞生长因子 23 (FGF-23) 等血清炎症因子水平均升高。此外,腹型肥胖患者是 2 型糖尿病与 DKD 的高危人群,腰围是诊断腹型肥胖的重要指标之一^[21]。研究^[22]显示,DKD 患者的腰围明显高于非 DKD 患者。本研究结果也显示,与非阳虚证患者相比,阳虚证患者腰围水平及终点事件发生率更高。我们推测这可能与 DKD IV 期脾肾阳虚、痰湿积聚患者居多相关,而肥人多痰湿,痰湿又加重阳虚,形成恶性循环。同时,内脏脂肪可引起游离脂肪酸、肿瘤坏死因子 α 和白细胞介素 6 等脂肪细胞因子和炎症因子的增加,从而导致胰岛素抵抗、线粒体功能障碍、氧化应激等,最终也可导致肾脏损害^[23]。因此,阳虚证在推动 DKD 疾病进展中发挥着重要作用。

本研究结果显示,24h-UTP ≥ 3500 g (Log Rank $P < 0.001$)、BUN ≥ 8 mmol/L (Log Rank $P < 0.001$)、ALB < 30 g (Log Rank $P = 0.033$)、HGB < 11 g (Log Rank $P = 0.001$) 均与发生终点事件的风险增加相关。且多因素 Cox 回归分析显示 24h-UTP ≥ 3500 mg、BUN ≥ 8 mmol/L、HGB < 11 g 及 ALB < 30 g 等是影响 DKD IV 期患者进入终点事件的独立危险因素。研究^[24]显示,糖尿病 5~10 年后,近 40% 的人开始出现微量白蛋白尿,而一旦出现蛋白尿,肾小球滤过率会逐渐降低,开始出现不可逆的病理变化,约 50% 的终末期肾病发生在蛋白尿发作后 7~10 年。本研究结果也显示,与 24h-UTP < 3500 mg 相比,24h-UTP ≥ 3500 mg 的 DKD IV 期患者发生终点事件的风险将增加至 3.26 倍。因此,蛋白尿的增加与 DKD 病情进展密切相关。研究^[25-26]表明,与其他原因导致的 CKD 患者相比,DKD 患者的贫血发生更早,将 DKD 患者按 eGFR 进行分层后,其平均血红蛋白浓度均低于其他原因导致 CKD 患者的血红蛋白浓度,且 DKD 中较低的血蛋白水平与临床不良结局相关,包括肾脏疾病进展、心血管发病率和死亡率的风险增加。亦有研究^[27]表明,血红蛋白是 DKD 进展为 ESRD 的独立危险因素,即使是轻度贫血也会增加 DKD 进展为 ESRD 的风险。而本研究结果也显示,当 DKD IV 期患者 HGB < 11 g 时,其发生终点事件的风险是 HGB ≥ 11 g 患者的 2.10 倍。DKD 患者出现临床蛋白尿时,病情会进一步

发展,蛋白尿逐渐增多,达到肾病综合征的水平,大量蛋白从肾脏漏出,导致血清白蛋白下降。另外,DKD 患者为减少肾脏负担,通常都会控制蛋白质的摄入,也会导致血清白蛋白的降低。越来越多的证据表明,低白蛋白血症是众多疾病的重要危险因素和增加发病率/死亡率的预测因子^[28]。有学者^[29]对 1513 名 DKD 患者风险预测因子进行探索,发现白蛋白尿、血清肌酐升高、低白蛋白血症和血红蛋白水平降低等是 DKD 患者发生 ESRD 的独立危险因素。本研究结果也显示,ALB 降低是影响 DKD IV 期患者进入终点事件的独立危险因素,与 ALB ≥ 30 g 相比,ALB < 30 g 的 DKD 患者发生终点事件的风险明显增加。同样有研究^[30]表明,白蛋白血症的严重程度与不良肾脏结局显著相关,低白蛋白血症组发生 ESRD 风险是血清白蛋白正常组的 7.37 倍。

综上,阳虚证是影响 DKD IV 期患者进入终点事件的独立危险因素,同时,24h-UTP、BUN 升高及 HGB、ALB 降低亦是 DKD IV 期患者进入终点事件的独立危险因素,在临床上我们也要更加关注这些指标的变化并积极干预从而延缓 DKD 的进展。本研究尚存在一些不足,在探讨与疾病进展相关性中,仅观察了阳虚证与 24h-UTP、Scr、BUN、HGB、ALB 等影响 DKD 终点事件的相关性,且把进入终末期肾病、进入规律肾脏替代治疗或因肾病死亡等终点事件作为疾病进展的统一判定标准,并未分别探究阳虚证与 DKD 终点事件如透析、死亡、血肌酐倍增等的关系。同时,本研究样本量小,随访周期短,且作为单中心研究,入组患者可能存在选择偏倚,有待进一步深入研究。

参考文献

- [1]中华医学会糖尿病学分会微血管并发症学组.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.
- [2]RICCIARDI CA,GNUDI L. Kidney disease in diabetes: from mechanisms to clinical presentation and treatment strategies[J]. Metabolism, 2021, 124: 154890. doi: 10.1016/j.jaut. 2009. 11. 007.
- [3]中华医学会糖尿病学分会微血管并发症学组.糖尿病肾脏病防治专家共识(2014年版)[J].中华糖尿病杂志,2014,6(11):792-801.
- [4]American Diabetes Association Professional Practice Committee. 2. Classification and diagnosis of diabetes: standards of medical care in diabetes, 2022 [J]. Diabetes

- Care, 2022, 45(Suppl 1): S17-S38.
- [5] BAKRIS GL, AGARWAL R, ANKER SD, et al. Effect of finerenone on chronic kidney disease outcomes in type 2 diabetes[J]. *N Engl J Med*, 2020, 383(23): 2219-2229.
- [6] PITT B, FILIPPATOS G, AGARWAL R, et al. Cardiovascular events with finerenone in kidney disease and type 2 diabetes[J]. *N Engl J Med*, 2021, 385(24): 2252-2263.
- [7] 杨敏, 李瑾. 中医药治疗糖尿病肾病研究进展[J]. 中国中医药现代远程教育, 2023, 21(23): 86-89.
- [8] 吴文静, 赵进喜, 王世东, 等. 糖尿病肾脏病证候与病机特征回顾性分析[J]. 中医杂志, 2016, 57(3): 216-219.
- [9] MOGENSEN CE. Early renal involvement and nephropathy. Can treatment modalities be predicted from identification of risk factors in diabetics? [J]. *Toxicol Lett*, 1989, 46(1-3): 213-226.
- [10] MOGENSEN CE, SCHMITZ A, CHRISTENSEN CK. Comparative renal pathophysiology relevant to IDDM and NIDDM patients[J]. *Diabetes Metab Rev*, 1988, 4(5): 453-483.
- [11] 中国中医药学会内科学会消渴病专业委员会. 消渴病(糖尿病)中医分期辨证与疗效评定标准[J]. 中国医药学报, 1993, 8(3): 54-56.
- [12] 中华中医药学会肾病分会. 糖尿病肾病诊断、辨证分型及疗效评定标准(试行方案)[J]. 上海中医药杂志, 2007, 41(7): 7-8.
- [13] MOGENSEN CE. Microalbuminuria, blood pressure and diabetic renal disease: origin and development of ideas [J]. *Diabetologia*, 1999, 42(3): 263-285.
- [14] LEVEY AS, STEVENS LA, SCHMID CH, et al. CKD-EPI (chronic kidney disease epidemiology collaboration). A new equation to estimate glomerular filtration rate [J]. *Ann Intern Med*, 2009, 150(9): 604-612.
- [15] 刘尚建, 王翠, 王耀献, 等. “肾络微型癥瘕”理论初探 [J]. 中国中医基础医学杂志, 2009, 15(9): 649-650.
- [16] 闫润泽, 孙卫卫, 王耀献, 等. 王耀献教授辨期论治糖尿病肾病[J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2020, 21(9): 753-755.
- [17] 田哲菁, 王耀献, 韩雪婷, 等. 糖尿病肾脏病 V 期阳虚证分布规律及与甲状腺功能相关性分析[J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2019, 20(5): 434-435.
- [18] 王莹, 王耀献, 刘玉宁, 等. 基于“肾络微型癥瘕”理论的糖尿病肾脏病中医证候学研究[J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2016, 17(9): 773-776.
- [19] 闫润泽, 孙卫卫, 王艺, 等. 温阳消瘕法治疗糖尿病肾病 IV 期患者疗效观察[J]. 现代中西医结合杂志, 2020, 29(29): 3193-3197, 3286.
- [20] 吴巧茹, 王耀献, 孙卫卫, 等. 糖尿病肾脏病阳虚证的临床特征与炎症因子相关性研究[J]. 广州中医药大学学报, 2022, 39(8): 1723-1727.
- [21] ZHAO Q, YI X, WANG Z. Meta-analysis of the relationship between abdominal obesity and diabetic kidney disease in type 2 diabetic patients[J]. *Obes Facts*, 2021, 14(4): 338-345.
- [22] WAN H, WANG Y, XIANG Q, et al. Associations between abdominal obesity indices and diabetic complications: Chinese visceral adiposity index and neck circumference [J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2020, 19(1): 118.
- [23] LAKKIS JI, WEIR MR. Obesity and kidney disease [J]. *Prog Cardiovasc Dis*, 2018, 61(2): 157-167.
- [24] RITZ E. Clinical manifestations and natural history of diabetic kidney disease [J]. *Med Clin North Am*, 2013, 97(1): 19-29.
- [25] YAMANOUCHI M, FURUICHI K, SHIMIZU M, et al. Serum hemoglobin concentration and risk of renal function decline in early stages of diabetic kidney disease: a nationwide, biopsy-based cohort study [J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2022, 37(3): 489-497.
- [26] XIE L, SHAO X, YU Y, et al. Anemia is a risk factor for rapid eGFR decline in type 2 diabetes [J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2023, 14: 1052227. doi: 10.3389/fendo.2023.1052227.
- [27] MOHANRAM A, ZHANG Z, SHAHINFAR S, et al. Anemia and end-stage renal disease in patients with type 2 diabetes and nephropathy [J]. *Kidney Int*, 2004, 66(3): 1131-1138.
- [28] SOETERS PB, WOLFE RR, SHENKIN A. Hypoalbuminemia: pathogenesis and clinical significance [J]. *J Parenter Enteral Nutr*, 2019, 43(2): 181-193.
- [29] KEANE WF, ZHANG Z, LYLE PA, et al. Risk scores for predicting outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy: the RENAAL study [J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2006, 1(4): 761-767.
- [30] ZHANG J, ZHANG R, WANG Y, et al. The level of serum albumin is associated with renal prognosis in patients with diabetic nephropathy [J]. *J Diabetes Res*, 2019, 2019: 7825804. doi: 10.1155/2019/7825804.

Association between *Yang* Deficiency Syndrome and the End-point Events of Diabetic Kidney Disease: A Retrospective Cohort Study

ZHANG Jiale¹, XUE Zhezhe², XIA Chenhui¹, WU Qiaoru¹, WEI Shuwu¹, JIANG Weimin¹, CHEN Huixi¹, ZHENG Huijuan¹, WANG Yaoxian¹, SUN Weiwei¹

1. Dongzhimen Hospital, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing, 100700; 2. Xi'an No. 1 Hospital, Shaanxi Province

ABSTRACT **Objective** To investigate the impact of *yang* deficiency syndrome on the progression to end-point events of diabetic kidney disease (DKD). **Methods** A retrospective study among patients with stage IV DKD admitted to Dongzhimen Hospital of Beijing University of Chinese Medicine from September 1st, 2016 to September 30th, 2021 was conducted. Data on the patients' general information, clinical indicators including duration of diabetes, duration of proteinuria, history of smoking and drinking, hemoglobin (HGB), fasting blood glucose (FBG), albumin (ALB), serum creatinine (Scr), urea nitrogen (BUN), uric acid (UA), cholesterol (TC), triglycerides (TG), low-density lipoprotein (LDL), 24-hour urine protein quantification (24h-UTP) and estimated glomerular filtration rate (eGFR), and TCM syndromes including symptoms, tongue and pulse, and syndrome scores were collected. The patients were divided into exposure group (*yang*-deficiency group) and non-exposure group (non-*yang*-deficiency group). The general information, clinical indicators and incidence rates of end-point events were compared, and the impact of *yang* deficiency syndrome on the end-point events of stage IV DKD was analyzed. Survival analysis was performed using Kaplan-Meier method, and multivariate Cox proportional risk models were used to identify independent predictors of end-point events. **Results** A total of 160 patients with stage IV DKD were included in the study, including 43 cases of *yang* deficiency syndrome and 117 cases of non-*yang* deficiency syndrome. Compared to those in the non-*yang* deficiency group, the waist circumference, BUN and the incidence of end-point events in the *yang* deficiency group were significantly higher ($P < 0.05$ or $P < 0.01$). Spearman correlation analysis showed that *yang* deficiency syndrome was positively correlated with incidence of end-point events of stage IV DKD ($r = 0.167$, $P = 0.035$). Furthermore, 24h-UTP and BUN levels were also positively correlated with end-point events in stage IV DKD patients ($P < 0.01$), while ALB and HGB levels were negatively correlated ($P < 0.01$). Kaplan-Meier survival curves showed that *yang* deficiency syndrome was associated with an increased risk of end-point events (Log Rank $P = 0.011$). Moreover, 24h-UTP levels ≥ 3500 mg, BUN level ≥ 8 mmol/L, ALB level < 30 g and HGB level < 11 g were all associated with the increase of the risk of end-point events ($P < 0.05$ or $P < 0.01$). Multivariate Cox regression analysis showed that *yang* deficiency syndrome was an independent risk factor for patients with stage IV DKD to progress into end-point events ($HR = 2.36$, 1.32 to 4.21 ; $P = 0.004$), as well as 24h-UTP ≥ 3500 mg, BUN ≥ 8 mmol/L, HGB < 11 g and ALB < 30 g ($P < 0.05$ or $P < 0.01$). **Conclusions** For stage IV DKD, patients with *yang* deficiency syndrome are more likely to have end-point events, which is an independent risk factor for the progression into end-point events.

Keywords diabetic kidney disease; *yang* deficiency syndrome; end-point events; risk factors; retrospective cohort study

(收稿日期: 2023-09-18; 修回日期: 2024-03-09)

[编辑: 王利芬]