

糖尿病肾病分期证候分布与聚类分析探索

周迪夷¹ 赵进喜¹ 牟 新² 刘文洪³ 周旦阳² 刘颖慧² 马国玲² 胡永宾² 寿成珉² 陈家炜²

(1 北京中医药大学东直门医院肾病内分泌科,教育部和北京市中医内科学重点实验室,100700; 2 杭州市红十字会医院内分泌科; 3 浙江中医药大学)

摘要 目的:基于疾病分期,探索糖尿病肾病(DN)中医证候分布规律和研究方法,为进一步研究该病的病因病机及证候特点提供依据。方法:按照量表的制作方法,制定 DN 中医证候问卷,对 180 例患者进行了分层、横断面调查,对所得数据进行频数统计和聚类分析。结果:Ⅲ期以气虚、阴虚表现多见,兼有内热、血瘀、痰湿;Ⅳ期在Ⅲ期基础上出现了血虚、阳虚,还可兼有热结、湿浊表现。Ⅴ期本虚更甚,还可兼有气滞、郁热等多种表现。对症状条目进行聚类分析,得到 8 种证候组合。结论:DN 中医证候具有本虚标实的特点,血瘀证贯穿病程始终,证素组合多样,应用聚类分析方法具有可行性。

关键词 糖尿病肾病;分期辨证;聚类分析;四诊信息;中医证候;症状

The Distribution of Stage-based TCM Syndromes of Diabetic Nephropathy and Cluster Analysis Exploration

Zhou Diyi¹, Zhao Jinxi¹, Mou Xin², Liu Wenhong³, Zhou Danyang², Liu Yinghui², Ma Guoling², Hu Yongbin², Shou Chengmin², Chen Jiawei²

(1 Dongzhimen Hospital Department of Nephropathy and Endocrinology affiliated to Beijing University of Traditional Chinese Medicine, Ministry of Education and Beijing Key Laboratory of Internal Chinese Medicine, Beijing, Post code: 100700; 2 Hangzhou Red Cross Hospital Department of Endocrinology; 3 Zhejiang Chinese Medical University)

Abstract Objective: To explore the distribution of TCM syndromes and research methodology of diabetic nephropathy (DN) based on stage of disease, in order to further discover its etiology and pathogenesis and provide the basis for the syndrome characteristics. **Methods:** According to the methods of scale making, we developed DN TCM questionnaire, and performed a layered, cross-sectional survey on 180 cases of patients, dealt data with the frequency and cluster analysis. **Results:** The major syndromes of stage Ⅲ is Qi and Yin deficiency, combined with heat, blood stasis, phlegm; IV stage emerges Blood and Yang deficiency on top of stage Ⅲ, adding the combination of heat accumulating and turbid dampness. Stage V original deficiency becomes more serious, plus Qi stagnation and stagnation heat. Cluster analyses of symptoms got 8 clusters of combinations. **Conclusion:** DN's TCM syndromes is characterized by deficiency in origin and excess in superficiality, blood stasis throughout the whole course of the disease, with multiple combinations. The application of cluster analysis method is feasible.

Key Words Diabetic nephropathy; Stage-based syndrome differentiation; Cluster analysis; Four diagnostic information; TCM syndromes; Symptoms

糖尿病肾病(Diabetic Nephropathy, DN)以尿蛋白排泄率升高和进行性肾功能丧失为主要特征,是糖尿病(Diabetic Mellitus, DM)常见的微血管并发症之一^[1]。随着 DN 患病率的逐年升高,其引发的终末期肾病(End-stage Renal Disease, ESRD)已成为威胁 DM 患者生命的首要原因。而在 ESRD 患者中,约有 40% 是由 DN 导致的,每年新增的 ESRD 患者中,由 DN 引发者占到了 50% 以上^[2]。现代医学对于防治 DN 尚缺乏特效疗法,中医中药在防治及延缓病情进展方面起到了重要作用,但因中医对其证候分布规律和辨证标准缺乏共识,极大地阻碍了中医药研究成果推广。本研究根据现代医学对疾病分期,从症状出发,搜集患者四诊信息,利用现代数理统计技术,对症状条目进行

描述性频次统计和无指导性的聚类分析,以期获得 DN 分期基础上相对客观、符合临床实际的证候分布规律。

1 资料与方法

1.1 一般资料 自 2009 年 1 月至 2010 年 2 月,就诊于北京中医药大学东直门医院肾病内分泌科、杭州市红十字会医院内分泌科符合入选标准的连续 DN 患者 180 例。其中男性 87 例,女性 93 例,年龄 39 ~ 85 岁,平均(66.12 ± 10.32)岁,DM 平均病程(12.71 ± 7.76)年。

1.2 诊断标准 符合 1999 年 WHO 提出的糖尿病诊断标准^[3]和 2003 年中华医学会糖尿病分会编写的《中国糖尿病防治指南》提出的 2 型糖尿病(Type 2 Diabetes Mellitus, T2DM)诊断标准^[4]。糖尿病肾病分期参照国际公认的丹麦学者 Mogensen 分期方法进行^[5],根据患者的尿微量白蛋白排泄率、24h 尿蛋白定量、血清肌酐值(SCr)将病例分为Ⅲ、Ⅳ、Ⅴ三期。患者一般情

基金项目:国家自然科学基金(编号:30801467)

通讯作者:赵进喜,教授,博士生导师, E-mail: zhaojx888@126.com

况见表 1。

表 1 患者一般情况

	DNⅢ期	DNⅣ期	DNⅤ期
例数	107	31	42
性别(男/女)	52/55	15/16	20/22
平均年龄(岁, $\bar{x} \pm s$)	68.42 $\pm$ 8.07	65.65 $\pm$ 11.50	58.44 $\pm$ 12.81
DM 病程(年, $\bar{x} \pm s$)	11.22 $\pm$ 6.77	12.74 $\pm$ 8.81	15.19 $\pm$ 8.09
SCr($\mu\text{mol/L}$, $\bar{x} \pm s$)	83.28 $\pm$ 15.82	110.85 $\pm$ 37.87	509.33 $\pm$ 223.83

1.3 纳入标准 明确诊断的 DN 患者,性别年龄不限,排除原发性高血压、心力衰竭、泌尿系感染、酮症酸中毒等引起尿白蛋白增加的因素者;其他感染、酸中毒、电解质紊乱、高血压等得到有效控制者。

1.4 排除病例标准 肾血管性高血压;6 个月内有恶性高血压、心肌梗死、脑血管意外、糖尿病酮症酸中毒等危急重症病史者;合并有心、脑、肝和造血系统等严重原发性疾病,精神病患者;癌症、妊娠、哺乳期患者。

1.5 研究内容与方法 按照课题组统一制定的调查表,从门诊、病房收集连续性 DN 患者,签署知情同意后进行调查。由经过统一培训的调查医生采集所研究病例的年龄、性别、文化等人口统计学特征等背景资料,以及中医四诊信息、血糖指标、尿蛋白、肾功能指标。证候调查量表参考课题组经过“十五”攻关项目研究、世界中医药学会联合会糖尿病专业委员会通过并推荐的 DM 中医证候初步量表中的相关内容^[6],并在此基础上按四诊顺序排列条目,对量表条目进行初筛,在此基础上建立调查问卷^[7-8],采用有、无判断进行评价。被调查者在知情并获得同意的基础上,在调查医生的协助下,采用患者自填法,或者由调查医生逐条询问填写,实验室检查、西医诊断由调查医生填写。

1.6 数据库建立及统计方法 采用 ACCESS2003 软件建立数据库,两人双机独立录入数据,经纠错、核查无误后,锁定数据库。应用 SPSS 13.0 软件进行统计分析,对人口统计学资料、一般情况等计数资料采用描述性统计、卡方检验,对症状采用描述性频数统计及聚类分析法进行统计分析。

2 结果

2.1 DN 各期症状分布特点及聚类分析结果 1) DN Ⅲ期。出现频率较高的症状依次为:多食易饥、口干、舌苔白,视物模糊,腰酸,乏力,自汗,表明 DN Ⅲ期本虚证以气虚、阴虚表现多见。另一方面,怕热、肢体麻木、肌肤甲错、耳鸣耳聋、咯白痰,提示标实证以内热、血瘀证多见,也有痰湿证出现,病位在肾,常可病及肝、脾。2) DN Ⅳ期。出现频率较高的症状依次为:多食易饥、乏力、口干、怕热、舌苔白、视物模糊、夜尿多、自汗、肢

体麻木、畏寒、面色萎黄,提示病情进展至 DN Ⅳ期,本虚证气虚、阴虚证较Ⅲ期更显著,也有血虚证表现出现。此外,下肢浮肿、咯白痰、心烦、大便干结皮肤瘀斑出现频率位次也较前上升,提示标实证中以湿浊、痰湿、内热、热结、血瘀证多见,血瘀证的表现进一步加重,病位在肾,常累及肝、脾、胃肠或肺。3) DN Ⅴ期。出现频率较高的症状依次为:乏力、视物模糊、胸闷憋气、下肢浮肿、肌肤甲错、畏寒、口干、大便干结、皮肤瘀斑出现频率较高,提示 DN Ⅴ期,病情进展至终末期肾病,本虚证中气虚、阴虚、阳虚证均较前两期更重。善太息、心烦、头晕、颜面浮肿、口苦、恶心呕吐出现的频率也增高,表明 DN Ⅴ期临床表现趋于复杂,标实证则可以表现为气滞、郁热、湿浊、血瘀、热结等多种表现,病位以肾为中心,伤及肝脾、亦可累及心肺,五脏皆可出现病变。

2.2 聚类分析结果 根据以上结果,删去无明确辨证含义及出现频率低于 5% 的条目,得到 55 个症状条目,在此基础上进行系统聚类分析,并结合专业知识,以“本虚定证型,标实辨证候”的原则^[9]进行判定。聚为 8 类时较为合理,结果如下。

第一组为:乏力、头晕、耳鸣耳聋、胸闷憋气、心烦、腹胀痞满、瘦薄舌,属于气阴两虚,兼有气滞证范畴,病位在肾,累及肝、脾。第二组为:面色晦暗、面红、颜面浮肿、下肢水肿、多食易饥、恶心呕吐、善太息、肌肤甲错、刺痛、裂纹舌,为阴阳俱虚、热结湿浊血瘀证范畴,病位本在肾,累及肝、脾、胃。第三组为:眼干、腰酸、肢体麻木、怕热、大便黏滞、夜尿多、舌边齿痕,为气阴两虚,兼有湿热证范畴,病位在肾,累及肝、脾。第四组为:颧红、目赤、咯痰白、小便清长、舌暗、舌生瘀点、舌苔白,为阴阳俱虚,血瘀夹热证范畴,病位在肾、肝。第五组为:视物模糊、易怒、舌淡白、舌体胖大、舌红、苔黄,为气阴两虚,兼有郁热、湿热证范畴,病位在肝、脾。第六组为:畏寒、自汗、盗汗、口唇干裂、口舌生疮、口臭、口苦、口黏、咯痰量多,上述症状属于阴阳俱虚,湿热内郁证范畴,病位本在脾、肾,标热在肝、肺、胃。第七组为:口干、足跟痛、胀痛、大便干结、小便黄赤,为阴虚热结证范畴,病位本在肾、病标在肝、胃肠。第八组:面色萎黄、手足心热、皮肤瘀斑、便溏,为阴阳俱虚,血瘀夹热证范畴病位在脾、肾。

3 讨论

DN 在中医学中属“消渴病肾病”范畴。由于中医各医家对其病因病机的认识不同,辨证分型尚无统一标准。DN 病程较长,症状复杂多样,因此,明确疾病的诊断、分期,就显得十分必要,也是进行临床研究的基

本前提。对此,吕仁和教授^[9]较早地提出依据 Mogenson 分期进行分期分型辨证的方法,将 DN 分为早、中、晚三期九度。针对 DN 临床症状复杂的特点,提出“本虚定证型,邪实定证候”的辨证思路,使之既便于临床实践操作,又可与国际分期、疗效判定进行良好接轨。

梳理以上结果,我们可以发现 DN 本虚证中,Ⅲ期以气虚证、阴虚证为主,Ⅳ期在气虚证、阴虚证基础上,出现血虚证、阳虚证,病情进展至 Ⅴ期,气虚证、阴虚证、阳虚证表现均较多见。标实证中,Ⅲ期以内热、血瘀多见,血瘀以肌肤甲错多见,也可见痰湿证表现;Ⅳ期除内热、血瘀、痰湿外,还出现了湿浊、热结证,血瘀证则以皮肤瘀斑多见,病情进展至 Ⅴ期,可出现气滞、郁热、湿浊、血瘀等多种表现。血瘀证贯穿 DN 病程始终,并随着病情进展,症状加重,出现频率增高。聚类分析结果也提示 DN 本虚证主要有:1)阴虚证;2)气阴两虚证;3)阴阳俱虚证 3 型。标实证则有气滞证、血瘀证、湿浊证、热结证、郁热证、湿热证、郁热证 7 候。本虚证中气虚证常与阴虚证并见,阴虚证常与阳虚证并见,气阴两虚证与阴阳两虚证是 DN 中的常见证候类型,也可以有单纯阴虚证候,但是单纯气虚证和单纯阳虚证未在以上证型中出现。表明由于消渴病内热伤阴耗气,故气阴两伤常同时出现,病变日久,则阴损及阳、阳损及阴,故阴阳俱虚并见。标实证中,阴虚证可与热结证并见,气阴两虚证可与气滞证、湿热证、郁热证并见,阴阳俱虚证与血瘀证、湿浊证、湿热证、热结证、郁热证皆可相兼出现。就脏腑定位而言,Ⅲ期病位以肾为中心,Ⅲ期常病及肝、脾,Ⅳ期除肝、脾外,亦可损及肺胃、大肠,至 Ⅴ期则五脏皆可出现病变,标实证中的内热常源于肝胆、肺胃、胃、脾、脾胃之火热,气滞证则常责之于肝、脾,湿浊证、湿热证则病位多在脾肾、肺胃。也有一些学者得出与本研究结果相似的结论。武曦嵩等^[10]回顾性调查 213 例 DN 患者,发现其中医证候以本虚标实为特点,Ⅲ期主要表现为气阴两虚证,或夹血瘀、热盛证;Ⅳ期主要表现为气阴两虚夹瘀证,或夹热盛、湿热证;Ⅴ期均表现为气血阴阳俱虚、湿浊、血瘀的虚实夹杂重症。血瘀证贯穿其病程始终。丁英钧^[11]等对 308 例 DN 患者进行多中心、分层、横断面调查,发现论 DN 证候具有虚实夹杂、证素组合等多维复杂性的特点。DN Ⅲ期以气虚证、阴虚证、血瘀证多见,Ⅳ期以气虚证、阴虚证、阳虚证、血瘀证为主;Ⅴ期以气虚证、阳虚证、血虚证、血瘀证、湿浊证为主。证素组合多样,并随病程发展由少及多、由简单趋复杂。牟新等^[12]观察 265 例 DN 肾功

能不全患者,发现肾功能不全代偿期患者以气虚证、阳虚证和阴虚证为主,而失代偿期则主要以阳虚证的临床表现为主。标实证中,痰湿证和血瘀证贯穿疾病发展的全过程。

本研究在传统描述性统计方法基础上,尝试应用聚类分析对 DN 的中医证候分布规律进行探索。中医症状以及症状与证候之间具有多维度、多层次的复杂联系^[13],需要我们分层之后,对最基本的症状类别进行分析判断。聚类分析作为一种无指导学习的探索性多元统计方法,可以对流行病学获取的症状变量资料按相似程度大小进行归类,达到降维的目的^[14],为证候与症状之间的判别提供一些客观的依据,建立有统计学依据的证候关联。

作为探索性的研究,本研究病例数相对较少,会对一些变量表达和证候归纳的精确性产生一定影响,但是我们看到,聚类分析等数理统计学方法在中医证候研究中有广泛的前景,对促进中医辨证的标准化具有十分积极意义。

参考文献

- [1] Williams ME. Diabetic nephropathy: the proteinuria hypothesis[J]. Am J Nephrol, 2005, 25(2): 77-94.
- [2] Collins AJ, Kasiske B, Herzog C, et al. United States renal data system 2006 annual data report abstract[J]. Am J Kidney Dis, 2007, 49(1 Suppl): A6-A7.
- [3] World Health Organization. Definition, Diagnosis and Classification of Diabetes mellitus and its Complications; Report of a WHO Consultation; Part1: Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Department of Non communicable Disease Surveillance, Geneva. 1999:3-7.
- [4] 《中国糖尿病防治指南》编写组主编. 中国糖尿病防治指南[M]. 北京:北京大学出版社, 2004:15-16.
- [5] Mogensen C E. Early Diabetic Renal Involvement and Nephropathy[J]. Elsevier Science publishers, 1987:30.
- [6] 中国中医药学会消渴病专业委员会. 消渴病(糖尿病)中医分期辨证及疗效评价标准[S]. 中国医药学报, 1993, 8(3): 54-56.
- [7] 牟新, 周山阳, 赵进喜. 糖尿病肾病中医证候量表的研制方法探讨[J]. 中华中医药杂志, 2007, 22(11): 787-788.
- [8] 牟新, 赵进喜, 刘文洪, 等. 糖尿病肾病中医证候量表的条目初筛[J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2011, 12(1): 47-49.
- [9] 吕仁和. 糖尿病及其并发症中西医结合诊疗学(第2版). 北京:人民卫生出版社, 2009:1.
- [10] 武曦嵩, 倪青, 李平. 213 例糖尿病肾病中医证候分布调查[J]. 北京中医药, 2009, 28(1): 13-15.
- [11] 丁英钧, 王世东, 王颖辉, 等. 糖尿病肾病中医证候分布研究[J]. 北京中医药大学学报, 2010, 10(33): 695-698.
- [12] 王永炎. 完善中医辨证方法体系的建议[J]. 中医杂志, 2004, 45(10): 729-731.
- [13] 龚燕冰, 倪青, 王永炎. 中医证候研究的现代方法学述评(一)——中医证候数据挖掘技术[J]. 北京中医药大学学报, 2006, 29(12): 797-800.

(2012-06-27 收稿)