

# 糖尿病肾病中医证候的现代研究

王倩<sup>1,2</sup> 严美花<sup>1</sup> 李平<sup>1</sup>

(1 中日友好医院临床医学研究所,北京,100029; 2 北京中医药大学,北京,100029)

**摘要** 糖尿病肾病是糖尿病重要的微血管并发症,目前尚无令人满意的西医治疗方法。中医中药在糖尿病肾病的治疗上具有一定的优势和特色。中医证候是辨证论治的核心,是中医学对疾病的定位及定性,决策了疾病的治疗方案及用药配伍方法,是现代医学探索中医学、联合中西医的关键切入点之一。运用现代医学的研究技术与手段使糖尿病肾病的中医证候逐步实现客观化及量化,对中医药在糖尿病肾病的认识、诊治及提高疗效中至关重要,更有利于推进中医药发展并促进中西医结合。据此,特结合近年来有关糖尿病肾病中医证候的研究概况,依次从其现代研究方法及其证候分布情况、证型与理化指标的相关性,以及代谢组学方法在中医证候研究中的应用 3 方面展开论述,以期对糖尿病肾病的现代医学研究及临床诊疗提供新思路。

**关键词** 糖尿病肾病;中医药;证候;证型;研究方法;理化指标;系统生物学;代谢组学

## Modern Study on Traditional Chinese Medicine Syndromes of Diabetic Nephropathy

Wang Qian<sup>1,2</sup>, Yan Meihua<sup>1</sup>, Li Ping<sup>1</sup>

(1 Institute of Clinical Medicine, China-Japan Friendship Hospital, Beijing 100029, China;

2 Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100029, China)

**Abstract** Diabetic nephropathy is an important microvascular complication of diabetes mellitus, which is still no satisfactory treatment by western medicine at present. Traditional Chinese Medicine (TCM) has some advantages and characteristics in the treatment of diabetic nephropathy. TCM syndrome is the core of syndrome differentiation and treatment, and it is the localization and qualitative analysis of diseases in TCM, the decision-making of disease treatment program, and the compatibility method of medications. It is also one of the key breakthrough points for modern medicine to explore TCM and to combine Chinese and Western medicine. Using modern medical study technologies and means to make TCM syndromes of diabetic nephropathy gradually achieve objectification and quantification, it is very important for TCM to recognize, diagnose and improve the curative effect of diabetic nephropathy, and is more conducive to promote the development of TCM and the integration of Chinese and Western medicine. Therefore, combining with recent studies on the TCM syndrome of diabetic nephropathy, this paper started from three aspects of its syndrome, which were the modern research methods and the distribution of syndrome, the correlation between syndromes and the index of western medicine, and the application of metabolomics in TCM syndrome research, in order to provide new ideas for modern medical study and clinical diagnosis and treatment of diabetic nephropathy.

**Key Words** Diabetic nephropathy; Traditional Chinese medicine; Syndrome; Syndrome types; Research methods; Physical and chemical indicators; Systems biology; Metabolomics

中图分类号:R587.1;R2-03 文献标识码:A doi:10.3969/j.issn.1673-7202.2018.06.005

糖尿病肾病(Diabetic Nephropathy, DN)作为糖尿病的主要并发症,起病隐匿,病程进展迅速,其患病率更是随着糖尿病患者人数的增长而逐年升高,并成为导致终末期肾脏病(End-stage Renal Disease, ESRD)的重要原因<sup>[1]</sup>。西医治疗糖尿病肾病虽已取得一些新的进展,可以使患者的病情部分延缓或控制,但长期预后仍不尽如人意。中医中药在诊治该疾病上具有一定的优势和特色。辨证论治是中医学的特色与精髓,也是指导临床诊治疾病的基本法则。

“法随证立,方从法出,方以药成”,辨证是论治的前提,证候是其关键。现代医学强调中西医并举,证候研究对于发现中医药治疗糖尿病肾病的证候规律和客观依据,提高临床疗效至关重要,亦是西医通过代谢组学等系统生物学技术与中医融会贯通的桥梁。纵观近年来有关糖尿病肾病中医证候的研究历程,通过多种现代研究方法与技术的辅助,从起初仅分析其基本的证候分布情况及演变规律,到与各项现代理化指标相匹配以探索 2 者的相关性,再到同系

基金项目:国际(地区)合作与交流项目(81620108031);国际科技合作项目(2011DFA31860)

作者简介:王倩(1992.05—),女,博士研究生在读,研究方向:肾病,E-mail:371822964@qq.com

通信作者:李平(1956.12—),女,博士,教授,研究方向:中西医结合治疗慢性肾脏病,E-mail:lp8675@163.com

统生物学技术方法相结合以求实现中医证候的客观化与量化,总体经历了由表及里、从浅入深的发展过程。综上,特将糖尿病肾病中医证候的现代研究进展及成果分述如下。

## 1 分类综述

### 1.1 现代中医对糖尿病肾病证候的认识

糖尿病肾病虽暂未在古代医书中找到明确的中医对应名称,但后人对其中医领域的探索从未因此而停止,并为求建立更为完整的糖尿病肾病中医认识及理论体系展开大量研究。目前已得到共识的是,糖尿病肾病的中医证候复杂多样,但究其根本,仍以本虚标实为主。本虚有气虚、血虚、阴虚及阳虚之分,而标实又有气滞、血瘀和痰湿之别。不同于传统的中医理论分型,现代医家多以自身临床经验为基础,结合现代医学对糖尿病肾病的分期方法及相关理化指标展开证候研究。

参照 Mogensen 分期法<sup>[2]</sup>可将糖尿病肾病分为 I-V 期。由于 I-II 期缺乏临床表现,需要借助肾穿刺病理进行诊断,因此,临床上中医多以 III 期为早期、IV 期为中期(又称临床期)、V 期为晚期(又称终末期)。我们在继承时振声教授<sup>[3]</sup>经验中发现:糖尿病肾病的中医证候根本为本虚标实,证候特点随着疾病进程动态变化。糖尿病肾病早期可表现为肝肾阴虚、脾肾气虚及气阴两虚 3 型;中期以气阴两虚为主,肝肾阴虚或脾肾气虚多可向气阴两虚转化,并兼有水湿、湿热、气滞及瘀血等实邪,常呈现出正虚邪实的病机特征;随着肾功能逐渐衰竭,晚期糖尿病肾病则以气血阴阳俱虚为主,实邪则以湿毒上逆最为突出。

分期辨证是较多专家一致认可的辨证方法,也是目前针对糖尿病肾病证候的报道中应用最多的一种研究方案。更有研究证实<sup>[4]</sup>,较之直接以望闻问切为手段的单纯辨证方法,结合西医诊断方法的分期与中医分型的辨证论治方法更能体现糖尿病肾病疾病发展的趋势及变化的过程。尤其是时振声教授提出的 3 期辨证,对糖尿病肾病中医证候的现代研究具有重要指导意义。基于 Mogensen 分期法,使辨病与辨证相结合,提出具有现代医学特征的糖尿病肾病中医证候分型方法,为其临床诊治及中医科学研究提供了丰富的借鉴与指导。

### 1.2 糖尿病肾病的证候分布研究

就糖尿病肾病而言,虽然有大量的名家经验支撑,但至今仍没有较为统一的辨证分型标准,而呈现出统一性和多样化并存的辨证分型特点。一方面,

局限于患者体质、南北地域差异,以及不同医家之间临床经验差异等原因,导致现有的多种分型方法难以统一;另一方面,由于糖尿病肾病本身证候复杂多样,致使规范其分型标准并非一件易事<sup>[5]</sup>。统一的辨证分型标准虽然不易实现,却对中医诊治糖尿病肾病的科研、推广及应用是不可或缺的。通过多种现代技术与方法研究糖尿病肾病证候的分布情况,是对现有多种辨证分型方法的验证与补充,是展开其证候研究、推动其证型标准化的第一步。

#### 1.2.1 研究方法

截至目前,有关糖尿病肾病证候分布的研究类型大致可分为 3 类,包括临床试验研究、文献研究及专家问卷调查。常用的研究方法包括聚类分析、因子分析、主成分分析等现代数理研究方法,以及德尔菲法和“证素辨证”等。

#### 1.2.2 横断面病例研究

横断面病例研究是目前关于糖尿病肾病中医证候的报道中最为常见的研究方法。通过设计糖尿病肾病的证候量表,采集患者的症状、体征、舌脉等主观或客观信息进行统计学处理,应用聚类分析、因子分析等研究方法,得出该病主要症状及证型的分布情况。并随着糖尿病肾病证候量表的不断完善及多中心临床试验的展开取得一定的成果。尤其是“证素辨证”的应用,对其证候的分布、演变规律等研究具有重要推动作用。

围绕辨证论治缺乏系统概念及理论框架,朱文锋率先提出建立统一辨证体系的设想<sup>[6]</sup>,并创建和定义了证素。证素,即辨证的基本要素,是通过“证候”(症状、体征等病理信息)的辨识,来确定病位(病位证素)和病性(病性证素),是构成“证名”的基本要素。更借此于 2004 年提出创立以证素为核心、多种辨证方法为基础的新型辨证体系——“证素辨证”体系<sup>[7]</sup>。证素与“证素辨证”的出现简化了证候的复杂分型以便于学习和临床应用,较好地避免了因辨证分型不统一导致的临床及科研难以操作,对学术界产生了巨大的影响。

在多种研究方法的共同作用下,横断面病例研究为糖尿病肾病的中医证候探索提供了诸多数据和线索。同时,如何继续完善糖尿病肾病的证候量表、实现证素提取方法的标准化等,亦是亟待解决的重要问题。

#### 1.2.3 文献研究

文献研究属于 2 次研究,是对已有研究成果的再提炼和再挖掘。纵观目前有关糖尿病肾病中医证候的文献研究,主要集中于对大量临床试验研究的文本数据挖掘<sup>[8]</sup>,亦有针对该领域内部分名中医辨治糖尿病肾病的临床经验总结文献进

行数据采集和分析<sup>[9]</sup>。随着计算机技术的发展,文本数据挖掘是处理大数据研究的有力工具,尤其在中医证候的研究中具有重要地位。但文献来源的质量水平是否有保证、数据处理人员的主观性及专业水平等,是进行文献研究必须重视的因素。

1.2.4 专家问卷调查 专家问卷调查是以专家的知识、经验、直觉和判断为基础展开的一种研究手段,可作为中医证候研究的参考依据。因此,问卷的问题制定和内容设计对该种调查方法非常重要。

1.3 研究成果 基于上述研究方法,2006年我们在国家“973计划”项目的资助下,由7家参研单位<sup>[10]</sup>共同提供了350例III-V期2型糖尿病肾病患者的横断面资料,分析了各期患者中医证候分布及演变规律。结果表明,糖尿病肾病患者III期本虚证以气虚、阴虚为主,IV期以阴虚、阳虚为主,V期以阴阳气血俱虚为主;各期标实证均可见血瘀证。我们发现从气阴两虚到阴阳两虚,最终进展至气血阴阳俱虚的过程是糖尿病肾病的中医证候演变规律,血瘀证贯穿疾病始终。我们<sup>[5]</sup>还对308例糖尿病肾病患者中医症状分布情况进行统计分析,发现III期患者的主要中医症状包括神疲乏力、咽干口渴、怕热汗出或有盗汗、手足心热或五心烦热、少气懒言、口唇舌紫或紫暗,舌下络脉色紫怒张,脉细无力、脉细数等气虚、阴虚及血瘀证表现;IV期症状在III期的基础上,出现了面足浮肿、腰膝怕冷等阳虚证表现;V期症状加重,并表现为气血阴阳俱虚的临床症状。

运用“证素辨证”的研究方法,我们<sup>[11]</sup>借助数据挖掘对243篇文献中糖尿病肾病的证素进行聚类分析,发现气阴两虚夹杂血瘀实证为糖尿病肾病的常见证素,并得到了2条证候演变规律线:1)自虚及实,2)虚证益甚。自虚及实,是指早期以虚为主,至临床期和终末期的血瘀、浊毒等实证普遍出现,甚至贯穿始终;虚证益甚,即验证了糖尿病肾病从气阴两虚到阴阳两虚,最终进展至气血阴阳俱虚的证候演变过程。

针对糖尿病肾病的中医证候,我们<sup>[12]</sup>借助德尔菲法,通过专家问卷调查的方式,反复与专家进行沟通,使专家意见趋于集中,从而最终确定糖尿病肾病的证候特点。调查显示:1)所有专家均认为糖尿病肾病应当进行合理的、符合临床实际的分期辨证和治疗;2)气阴两虚兼血瘀是糖尿病肾病的基本证候,且随着病期的进展,脾肾阳虚、阴阳两虚以及浊毒、水湿等证候增加,提示糖尿病肾病出现阳虚、湿毒等

证候时常意味着病情的加重。

此外,基于Tervaet<sup>[13]</sup>提出的糖尿病肾病病理分期标准,陈茂盛等<sup>[14]</sup>对353例经肾活检确诊的糖尿病肾病患者展开中医证候研究,表明其不同病理分期与证型分布间有一定规律可循。并通过生存率分析发现阴阳两虚证和痰瘀证患者的病情最重、预后最差,处于病情的终末期阶段,验证了阴阳两虚是该疾病中医证候演变的结局。

中医学对糖尿病肾病证候的认识,从既往名老中医经验、专家问卷调查,到大量的临床研究和文献数据挖掘,运用聚类分析、主成分分析和因子分析等数学方法以及“证素辨证”等研究与验证,现已基本达成一致。气、血、阴、阳虚证及夹杂血瘀、气滞、痰湿是糖尿病肾病的重要证素;各期证候分布符合从气阴两虚逐渐发展至阴阳俱虚的过程,血瘀证贯穿疾病始终,同时也是糖尿病肾病的中医证候演变规律;结合西医分期辨证是研究糖尿病肾病证候分布的有利途径;“证素辨证”对糖尿病肾病中医证型的标准化及证候的进一步深入研究具有重要的推动作用。临床应用时,更应注重个体化原则,分期分型辨证,以本虚证为主,注重不同分期患者的标实证并加以辨证施治。

#### 1.4 糖尿病肾病的中医证型与理化指标的相关性研究

实验室指标及病理指标是现代医学的特色,更是医疗科技进步的表现,决定了糖尿病肾病以及大多数疾病的诊断与分期。不可否认的是,过去的传统医学以四诊合参为主,在辨证施治的过程中的确存在较多的主观性。中医证候分布情况的探索为进一步完善糖尿病肾病的中医诊疗框架奠定了理论基础,而随着循证医学的诞生,如何为中医证候寻求客观化及量化的证据支持显得尤为重要。据此,现代研究尝试通过探索现代医学指标与中医证候的相关性,揭示其规律,实现辨证指标的量化,以期为中医辨证论治提供客观依据。

1.4.1 中医证型与理化指标具有相关性 1)实验室指标的变化情况验证了不同证候间存在差异及动态演变。研究表明,不同证候之间肾功能及肾小管的损害程度有轻重差异<sup>[15]</sup>,包括血肌酐、胱抑素C、24h尿蛋白定量、尿素氮等实验室指标均可随中医证候的动态演变而进展<sup>[16-17]</sup>,提示中医证候分型的准确性与科学性。此外,部分学者还从细胞因子等物质与中医证候的相关性研究得到了同样的验证,例如C反应蛋白<sup>[18]</sup>、肿瘤坏死因子α及白细胞介素

1、6、8<sup>[19]</sup>等。唐爱华等<sup>[20]</sup>通过检测血清IV型胶原(IV-C)和同型半胱氨酸(Hcy),发现2者的水平按照阴虚燥热证、气阴两虚证、脾肾气虚证、阴阳两虚证顺序呈现逐步增长趋势,与各中医证型呈正相关的关系,验证了糖尿病肾病本证从阴虚、气虚到阳虚的演变,也是其病情逐渐进展的反映。2)实验室指标及病理指标可作为中医辨证的客观依据。通过典型相关分析等方法寻求糖尿病肾病的微观辨证指标,以降低中医辨证的主观性、补充辨证依据、促进辨证标准化与客观化。

## 2 结果

2.1 我们<sup>[10]</sup>经研究发现,血肌酐与阳虚证、餐后血糖与阴虚证,以及低密度脂蛋白胆固醇与湿热证存在典型相关性。认为血肌酐是邪实本虚的体现,阴虚证可以一定程度反映糖尿病肾病患者餐后血糖的控制情况,高脂血症是湿热证的微观辨证指标。此外,痰湿证和体质指数、湿浊证和内生肌酐清除率、阴虚证和糖化血红蛋白<sup>[21]</sup>、血瘀证与尿白蛋白排泄率<sup>[22]</sup>、气阴两虚证与尿白蛋白、肾气虚证与尿半胱氨酸蛋白酶抑制剂C以及尿N-乙酰- $\beta$ -D-氨基葡萄糖苷酶<sup>[23]</sup>等均被报道具有相关性。病理指标方面,陈茂盛等<sup>[14]</sup>从糖尿病肾病Tervaet病理分期入手,发现在血瘀证中,间质纤维化与小管萎缩、间质炎症反应、动脉透明变性、动脉硬化、结节样变、纤维素样渗出等病理指标高于其他几种证型分组,具有统计学差异,表明血瘀证和糖尿病肾病病理指标有较好关联型。

诚然,部分指标对糖尿病肾病中医证候的微观辨证价值在多个研究中均已得到认可,但其中仍存在一些疑问。1)中医证候复杂多样,使用上述单一指标是否可以正确、全面地作为临床辨证的客观依据,其中的具体机制也需要继续深入探索,尚有待二者的标准化和规范化,以及更多研究的验证支持;2)通过研究中医证候与实验室及病理指标的相关性,从各项指标微观辨证的同时,能否以证候反推其实实验室及病理指标概况,建立更加客观的中医体系,为患者减少不必要的创伤性检查;3)目前已有更多关于微观辨证的研究,但微观与宏观之间的证候特征,是否的确具有一致性,还需要更全面、科学有力的研究证据支持。

2.2 糖尿病肾病的证候本质研究 从糖尿病肾病的中医框架建立,再到以现代医学指标角度入手以实现其中医证候的客观化及量化。不难看出,中医证候研究正在与时俱进,并在不断寻找与中医学最

为适配的研究技术和方法。系统生物学<sup>[24]</sup>是于2004年重新提出的学科理念,注重研究基因、蛋白质、代谢物等组分间的所有相互关系,是当前生命复杂体系研究比较公认的科学思维方式和研究手段。而具备整体观与复杂性的中医学,正需要与其相似的系统生物学方法才能揭示其科学内涵。

作为系统生物学相关技术之一,代谢组学具有明显的整体反应性特点。它是运用磁共振成像技术<sup>[25]</sup>、质谱及其联用技术<sup>[26]</sup>等方法,研究代谢组在某一时刻细胞内所有代谢物的集合并进行定性和定量分析,可以直接体现生物体系生理和生化功能状态,最有可能反映中医证候“内实外虚”的本质特征。截至目前,有关代谢组学与中医证候的探索已在高血压、冠心病及糖尿病等疾病中广泛展开。肾脏在人体水液代谢过程中具有非常重要的地位,其发生病变时伴随的代谢改变往往很明显<sup>[27]</sup>。因此,从代谢组学角度研究糖尿病肾病的中医证候本质对深化疾病认识、促进中医客观化和中西医融会贯通具有重要意义。

我们团队与清华大学罗国安教授团队合作在该领域率先取得了多个研究成果。基于超高效液相色谱-飞行时间质谱(UPLC/TOFMS)分析技术的血浆代谢指纹谱,对3组中医辨证分型不同的糖尿病肾病患者血样进行代谢组学分析,发现3组间的代谢指纹谱具有明显差异,表明不同的证候存在不同的代谢物组或代谢网络的改变,证实了糖尿病肾病中医证候分型的科学性、客观性及合理性<sup>[28]</sup>。进而创立了糖尿病肾病的定量代谢组学平台<sup>[29]</sup>,并分别建立了磷脂定性及定量分析<sup>[30]</sup>、脂肪酸定量分析、嘌呤嘧啶相关代谢物定量分析<sup>[31-32]</sup>和硫醇氨基酸定量分析<sup>[33]</sup>。基于此,共发现了与糖尿病肾病中医证候分型有关的12个潜在系统生物学标志物,包括:磷脂酰胆碱PC792与PC802、磷脂酰乙醇胺PE750和PE742等4个磷脂类代谢标志物,S-腺苷同型半胱氨酸、同型半胱氨酸、谷胱甘肽、胱氨酸等4个硫醇氨基酸类代谢标志物,以及肌酐、尿嘧啶核苷、肌苷、肌氨酸等4个嘌呤嘧啶类代谢标志物。揭示了以上生物标记物同中医证候及症状评分具有较好的相关性,对糖尿病肾病的早期诊断、中医证候的客观化与量化,以及对中医本质的探索具有重大意义。

此后,通过代谢组学方法探讨糖尿病肾病及其中医证候的研究逐渐展开。王旭方等<sup>[34]</sup>对糖尿病肾病患者血清及尿液分别进行气相色谱/质谱及液相色谱/质谱检测,发现其中的代谢产物在糖尿病

肾病不同时期的变化特点,并筛选出一些早期诊断及疾病进展的候选标志物。部分研究针对治疗糖尿病肾病常用中药加以研究,为其药效物质基础及作用机制提供理论依据<sup>[35-36]</sup>。汪晓娟<sup>[37]</sup>运用代谢组学方法对2型糖尿病肾病III期气阴两虚证进行探索,筛选出3种差异性代谢物作为其潜在生物标志物,以及6种可作为疾病进展的潜在标志物。

总体而言,代谢组学已经在多种疾病及其中医证候研究中得到应用,并有了一定的成果。然而就其对中医证候实质的探索程度来看,尚处于初级阶段,且近年来针对糖尿病肾病及其中医证候者偏少。虽然现有研究得到很多可能的生物标志物,但其敏感性及特异性仍需要更多更深入的研究加以验证。需要强调的是,中医药的未来发展,以及现代医学对其本质的挖掘和中西医沟通的实现,其根本方法就是运用现代语言来阐释中医独特的理论体系和思维方式,而包括代谢组学在内的系统生物学技术正是其所需求的。

### 3 小结

中医证候是辨证论治的核心,亦是现代医学探索中医学、联合中西医的关键切入点。对糖尿病肾病中医证候的客观化及量化研究对指导临床与提高疗效至关重要。系统生物学技术与方法是研究中医特色理论并诠释其科学内涵的有效手段。以现代技术为工具,深入挖掘和不断验证糖尿病肾病中医证候的特征及本质,将为全面认识疾病、优化诊疗、促进中医药事业的发展和中西医结合创造更多更可靠的科学依据。

### 参考文献

[1] Packham DK, Alves TP, Dwyer JP, et al. Relative Incidence of ESRD Versus Cardiovascular Mortality in Proteinuric Type 2 Diabetes and Nephropathy: Results From the DIAMETRIC (Diabetes Mellitus Treatment for Renal Insufficiency Consortium) Database [J]. American Journal of Kidney Diseases, 2012, 59(1): 75-83.

[2] Mogensen CE, Schmitz A, Christensen CK. Comparative renal pathophysiology relevant to IDDM and NIDDM patients [J]. Diabetes metabolism Reviews, 1988, 4(5): 453-483.

[3] 王玮,张淑珍,杜鹃,等. 肾炎康复片联合前列地尔治疗糖尿病肾病的临床研究[J]. 中国医药, 2014, 9(5): 707-709.

[4] 孙超,谢晴宇,孟庆刚. 糖尿病肾病中医证素分布规律研究[J]. 北京中医药大学学报, 2015, 38(4): 266-270.

[5] 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, 33(10): 695-698.

[6] 朱文锋. 建立辨证统一体系之我见[J]. 北京中医学院学报, 1984, 7(4): 2-5.

[7] 朱文锋. 创立以证素为核心的辨证新体系[J]. 湖南中医学院学报, 2004, 24(6): 38-39.

[8] 王文静,戈娜,郭维加,等. 文本挖掘糖尿病肾病临床试验中医诊疗特点[J]. 中国实验方剂学杂志, 2016(6): 210-215.

[9] 石格,毛志敏,万毅刚,沈山梅,吴薇,杨晶晶,姚建. 糖尿病肾病足细胞损伤的病理机制及中药的干预作用[J]. 中国中药杂志, 2016, 41(13): 2416-2421.

[10] 杨丽平,李平,杜金行,等. 350例2型糖尿病肾病患者中医证候分布及其与实验室指标的相关分析[J]. 中华中医药杂志, 2010(5): 686-689.

[11] 文玉敏,董兴鲁,李平. 糖尿病肾病证候及用药规律的数据挖掘研究[J]. 中华中医药杂志, 2015, 30(10): 3665-3670.

[12] 陈钢,武曦蔼,杨丽萍,等. 基于专家问卷调查及德尔菲法的糖尿病肾病中医证候研究[J]. 中华中医药杂志, 2011, 26(10): 2241-2244.

[13] Tervaert TW, et al. Pathologic classification of diabetic nephropathy. [J]. Journal of the American Society of Nephrology Jasn, 2010, 21(4): 556-563.

[14] 曹晋,周岩,吴大方. 2型糖尿病合并早期糖尿病肾病的危险因素分析[J]. 中国医药, 2014, 9(5): 667-671.

[15] 吕玉慧. 2型糖尿病肾病的中医辨证与肾功能衰竭客观指标的相关性研究[J]. 中医学报, 2013, 28(4): 563-564.

[16] 赵立昌,尚文斌. 糖尿病肾病中医辨证分型与生化指标相关性研究[J]. 山东中医杂志, 2017, 36(1): 13-16.

[17] 宋启明,陈其华,丁兰,等. 糖尿病肾病中医证型与胱抑素C、 $\beta_2$ 微球蛋白的相关性研究[J]. 湖北中医杂志, 2012, 34(11): 22-23.

[18] 王宏献,柴可夫. 同型半胱氨酸及C反应蛋白与糖尿病肾病中医证候关系研究[J]. 中华中医药杂志, 2013, 28(3): 778-780.

[19] 薛雄燕,朱嫦琳,潘练华,等. DN不同中医证型NF- $\kappa$ B信号通路相关细胞因子的检测及意义[J]. 重庆医学, 2017, 46(7): 898-900.

[20] 唐爱华,王振刚,李吉武,等. 糖尿病肾病中医证型与IV型胶原、同型半胱氨酸的相关性研究[J]. 中医临床研究, 2016, 8(17): 18-20.

[21] 牟新,周旦阳,赵进喜. 265例糖尿病肾病肾功能不全患者中医证候与实验室指标的典型相关性研究[J]. 药品评价, 2009, 6(4): 153-153.

[22] 王凤丽,陈志强,王月华,等. 糖尿病肾病III、IV期患者中医证型与相关实验室指标典型相关分析[J]. 中医杂志, 2012, 53(9): 767-771.

[23] 万毅刚,孟宪杰,沈山梅,等. 糖尿病肾病III期患者尿蛋白谱特征及其与中医证候的回归分析[J]. 中国中药杂志, 2013, 38(23): 4157-4163.

[24] Weston AD, Hood L. Systems biology, proteomics, and the future of health care: toward predictive, preventative, and personalized medicine [J]. Journal of Proteome Research, 2004, 3(3): 179-196.

[25] Govil G. Metabonomics: A new frontier of nuclear magnetic resonance (NMR) [J]. National Academy Science Letters, 2004, 27(9-10): 289-299.

[26] Dettmer K, Aronov PA, Hammock BD. Mass spectrometry-based metabolomics [J]. Mass Spectrometry Reviews, 2007, 26(1): 51-78.

[27] 李平,杨丽平. 系统生物学方法在中医药研究中的运用[J]. 中西医结合学报, 2008, 6(5): 454-457.

[28] 于欢,黎莉,梁琼麟,等. 代谢组学应用于糖肾方治疗糖尿病肾病的疗效评价[J]. 色谱, 2011, 29(4): 320-324.

- [2] Morton R L, Schlackow I, Mihaylova B, et al. The impact of social disadvantage in moderate-to-severe chronic kidney disease: an equity-focused systematic review [J]. *Nephrology, dialysis, transplantation: official publication of the European Dialysis and Transplant Association-European Renal Association*, 2015, 31(1):46.
- [3] Zhang L, Wang F, Wang L, et al. Prevalence of chronic kidney disease in China: a cross-sectional survey [J]. *Lancet (London, England)*, 2012, 379(9818):815-822.
- [4] 陈香美, 陈以平, 谌贻璞, 等. 286例IgA肾病中医辨证与肾脏病理关系的多中心前瞻性研究[J]. *中国中西医结合杂志*, 2004, 24(2):101-105.
- [5] 王玮, 张淑珍, 杜鹃, 等. 肾炎康复方联合前列地尔治疗糖尿病肾病的临床研究[J]. *中国医药*, 2014, 9(5):707-709.
- [6] 王永钧, 何立群, 孙伟, 等. 慢性肾小球肾炎(CKD3期)中医临床证治优化方案的研究: 一个多中心, 双盲, 双模拟, 随机对照试验[C]. 北京: 中国中西医结合学会肾脏病专业委员会2011年学术年会暨2011年国际中西医结合肾脏病学术会议, 2011.
- [7] Zhang L, Li P, Xing C Y, et al. Efficacy and Safety of Abelmoschus manihot for Primary Glomerular Disease: A Prospective, Multicenter Randomized Controlled Clinical Trial [J]. *American Journal of Kidney Diseases*, 2014, 64(1):57-65.
- [8] Chen Y, Deng Y, Ni Z, et al. Efficacy and safety of traditional chinese medicine (Shenqi particle) for patients with idiopathic membranous nephropathy: a multicenter randomized controlled clinical trial [J]. *American Journal of Kidney Diseases*, 2013, 62(6):1068-1076.
- [9] Chen D, Ma Y, Wang X, et al. Triptolide-containing formulation in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease and proteinuria: an uncontrolled trial [J]. *American Journal of Kidney Diseases the Official Journal of the National Kidney Foundation*, 2014, 63(6):1070-1072.
- [10] Wang Y J, He L Q, Sun W, et al. Optimized project of traditional Chinese medicine in treating chronic kidney disease stage 3: a multi-center double-blinded randomized controlled trial [J]. *Journal of Ethnopharmacology*, 2012, 139(3):757-764.
- [11] 陈香美, 陈建, 陈以平, 等. 肾华片治疗IgA肾病(气阴两虚证)多中心随机对照临床观察[J]. *中国中西医结合杂志*, 2007, 27(2):101-105.
- [12] 陈香美, 陈以平, 周柱亮, 等. 肾乐胶囊治疗IgA肾病脾肺气虚证患者的前瞻性多中心随机对照临床研究[J]. *中国中西医结合杂志*, 2006, 26(12):1061-1065.
- [13] Levin A, Stevens P, Bilous RW. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. Chapter 2: Definition, identification, and prediction of CKD progression [M]. *Kidney international supplements*, 2018:63-72.
- [14] Charlson M E, Pompei P, Ales K L, et al. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation [J]. *Journal of Chronic Diseases*, 1987, 40(5):373-383.
- [15] Pattanayak C W, Rubin D B, Zell E R. Propensity Score Methods for Creating Covariate Balance in Observational Studies [J]. *Revista Española De Cardiología*, 2011, 64(10):897.
- [16] Rosenbaum P R, Rubin D B. The central role of the propensity score in observational studies for causal effects [J]. *Biometrika*, 1983, 70(1):41-55.
- [17] 李智文, 李宏田, 张乐, 等. 用SPSS宏程序实现观察对象的倾向评分配比[J]. *中国卫生统计*, 2011, 28(1):89-90.
- [18] Ingsathit A, Thakkinian A, Chairasert A, et al. Prevalence and risk factors of chronic kidney disease in the Thai adult population: Thai SEEK study [J]. *Nephrology, dialysis, transplantation: official publication of the European Dialysis and Transplant Association-European Renal Association*, 2010, 25(5):1567.
- [19] Guh J Y, Chen H C, Tsai J F, et al. Herbal Therapy Is Associated With the Risk of CKD in Adults Not Using Analgesics in Taiwan [J]. *American Journal of Kidney Diseases*, 2007, 49(5):626-633.

(2018-05-10 收稿 责任编辑: 张文婷)

(上接第1324页)

- [29] Xia JF, Liang QL, Ping HU, et al. Recent Trends in Strategies and Methodologies for Metabolomics. [J]. *Chinese Journal of Analytical Chemistry*, 2009, 37(1):136-143.
- [30] Pang LQ, Liang QL, Wang YM, et al. Simultaneous determination and quantification of seven major phospholipid classes in human blood using normal-phase liquid chromatography coupled with electrospray mass spectrometry and the application in diabetes nephropathy [J]. *Journal of Chromatography B*, 2008, 869(1-2):118-125.
- [31] Xia JF, Liang QL, Liang XP, et al. Ultraviolet and tandem mass spectrometry for simultaneous quantification of 21 pivotal metabolites in plasma from patients with diabetic nephropathy. [J]. *Journal of Chromatography B*, 2009, 877(20-21):1930-1936.
- [32] Xia JF, Hu P, Liang QL, et al. Correlations of six related purine metabolites and diabetic nephropathy in Chinese type 2 diabetic patients [J]. *Clinical Biochemistry*, 2009, 42(3):215-220.
- [33] Jiang ZT, Liang QL, Luo GA, et al. HPLC-electrospray tandem mass spectrometry for simultaneous quantitation of eight plasma aminothiols: application to studies of diabetic nephropathy [J]. *Talanta*, 2009, 77(4):1279-1284.
- [34] 王旭方, 李梦婕, 葛永纯, 等. 糖尿病肾病患者血清及尿液代谢组学特点及临床意义[J]. *肾脏病与透析肾移植杂志*, 2012, 21(3):201-209.
- [35] 皮子风, 门丽慧, 张静, 等. 五味子治疗大鼠糖尿病肾病作用机制的血清代谢组学研究[J]. *分析化学*, 2015, 43(2):169-175.
- [36] 门丽慧, 黄岑和黄岑—梔子药对治疗糖尿病肾病的代谢组学研究[D]. 长春: 吉林大学, 2017.
- [37] 汪晓娟. 基于代谢组学的2型糖尿病肾病Ⅲ期气阴两虚证的研究[D]. 广州: 广州中医药大学, 2015.

(2018-05-10 收稿 责任编辑: 张文婷)