·临床研究·

VD－FGF23－Klotho 轴与糖尿病肾脏病中医证候的相关性*

康意[1,2]，吕杰[1]，靳茜[2]，周梦琪[3]，李傲霜[1,2]，王耀献[1,4]

1. 北京中医药大学东直门医院，北京 100700；2. 北京中医药大学，北京 100029；3. 北京普仁医院，北京 100000；
4. 河南中医药大学，河南 郑州 450046

摘要：目的：观察糖尿病肾脏病（diabetic kidney disease，DKD）的中医证候分布特点，基于肾主骨理论进一步分析由肾脏合成的活性维生素 D（vitamin D，VD）、骨骼合成的成纤维细胞生长因子 23（fibroblast growth factor 23，FGF23）和 Klotho 蛋白（Klotho）组成的 VD－FGF23－Klotho 轴与 DKD 中医证候的相关性。方法：采用横断面研究方法，选取 2021 年 5 月至 2023 年 3 月于北京中医药大学东直门医院住院的 2 型糖尿病患者 126 例，首先将其分为非糖尿病肾脏病组（NDKD 组）、DKD Ⅲ期组、DKD Ⅳ期组、DKD Ⅴ期组，采用电化学发光法测定患者血 25（OH）D3 水平，酶联免疫吸附法检测血 FGF23 和 Klotho 水平，比较 4 组间 25（OH）D3、Klotho、FGF23 的差异。针对其中的 96 例 DKD 患者，采用本团队前期制定的四诊信息条目表，收集中医证候信息，辨证分为脾肾亏虚证组、肝肾阴虚证组、气阴两虚证组和阴阳两虚证组 4 个本虚证候组；湿浊证组、湿热证组、瘀血证组和痰瘀证组 4 个标实证候组，运用 SPSS 27.0 软件分别统计分析 25（OH）D3、Klotho、FGF23 与中医本虚及标实证候的相关性。结果：NDKD 组、DKD Ⅲ期组、DKD Ⅳ期组、DKD Ⅴ期组患者血清 25（OH）D3、Klotho、FGF23 比较，差异有统计学意义（$P<0.001$）。DKD 患者中本虚证以脾肾亏虚证为主，标实证以湿热证为主，肝肾阴虚证组 25（OH）D3 水平最高（$P<0.05$），阴阳两虚证组最低（$P<0.05$）；气阴两虚/肝肾阴虚证组 Klotho 水平均高于脾肾亏虚/阴阳两虚证组（$P<0.05$）；湿热证组 FGF23 水平最高（$P<0.05$）。结论：DKD 患者血清肾骨相关指标 25（OH）D3、Klotho、FGF23 与中医证候存在一定相关性，25（OH）D3、Klotho 有望成为指导本虚辨证的间接参考指标，FGF23 有望成为指导标实证候判定的间接参考指标。

关键词：糖尿病肾脏病；中医证候；VD－FGF23－Klotho 轴；肾主骨
DOI：10.16368/j.issn.1674－8999.2025.02.070
中图分类号：R259.872　　**文献标志码**：A　　**文章编号**：1674－8999（2025）02－0430－07

Correlation Between VD－FGF23－Klotho Axis and Diabetic Kidney Disease TCM Syndrome Based on Kidney Dominating Bone Theory

KANG Yi[1,2]，LYU Jie[1]，JIN Qian[2]，ZHOU Mengqi[3]，LI Aoshuang[1,2]，WANG Yaoxian[1,4]

1. Dongzhimen Hospital of Beijing University of Chinese Medicine，Beijing China 100700；2. Beijing University of Chinese Medicine，Beijing China 100029；3. Beijing Puren Hospital，Beijing China 100000；4. Henan University of Chinese Medicine，Zhengzhou Henan China 450046

Abstract：Objective：To observe the distribution of Chinese medicine symptoms in diabetic kidney disease（DKD），and to further analyze the correlation between the VD－FGF23－Klotho axis，which is composed of vitamin D synthesized by the kidney，fibroblast growth factor 23 synthesized by the bone，and Klotho protein（Klotho），and the Chinese medicine symptoms of DKD，on the basis of the theory

* **基金项目**：国家自然科学基金面上项目（82174342）；国家中医药传承创新人才项目领军人才支持计划项目（Grant No. 2018，No. 12）；中央高校基本科研业务费专项资金资助项目（2023－JYB－JBQN－020）

of the Kidney dominating bone. (VD), fibroblast growth factor 23 (FGF23) and Klotho protein (Klotho) synthesized by the Kidney, and the correlation between the VD – FGF23 – Klotho axis and the TCM syndrome of DKD. Methods: By using a cross – sectional study method, 126 patients with type 2 diabetes mellitus who were hospitalized in Dongzhimen Hospital of Beijing University of Chinese Medicine from May 2021 to March 2023 were selected. Firstly, they were divided into non – diabetic kidney disease group (NDKD group), DKD stage Ⅲ group, DKD Ⅳ group, DKD Ⅴ group, and the patients were measured by electrochemiluminescence to determine their blood 25(OH)D3 levels, enzyme – linked Blood levels of 25(OH)D3 were measured by electrochemiluminescence, and blood levels of FGF23 and Klotho were measured by enzyme – linked immunosorbent assay, to compare the differences of 25(OH)D3, Klotho and FGF23 among the four groups. For the 96 DKD patients, the four diagnostic information entry form developed by our team was used to collect information on Chinese medicine symptoms, and the symptoms were divided into four root deficiency groups: Spleen and Kidney deficiency, Liver and Kidney Yin deficiency, Qi and Yin deficiency, and Yin and Yang deficiency; and four symptom excess groups: Dampness – Turbidity syndrome group, Dampness – Heat syndrome group, stasis syndrome group and Phlegm – stasis syndrome group, using SPSS 27.0 to statistically analyze the 25(OH)D3, Klotho, FGF23 and FGF23 levels between the four groups, respectively. D3, Klotho and FGF23 were statistically analyzed using SPSS 27.0 software to correlate with the TCM symptoms of principal deficiency and standardized solid. Results: Comparison of serum 25(OH)D3, Klotho and FGF23 among patients in NDKD, DKD stage Ⅲ, DKD stage Ⅳ and DKD stage Ⅴ groups showed statistically significant differences ($P<0.001$). The symptoms of Spleen and Kidney deficiency were dominated by the syndrome of Spleen and Kidney deficiency, and the symptoms of Dampness and Heat were dominated by the syndrome of standardized solidity in patients with DKD. The highest level of 25(OH)D3 was found in the group of Liver and Kidney Yin deficiency ($P<0.05$), and the lowest was found in the group of Yin and Yang deficiency ($P<0.05$), and the lowest was found in the group of Yin and Yang deficiency ($P<0.05$), and the lowest was found in the group of Yin and Yang deficiency. Klotho levels were higher in the Qi and Yin deficiency/Liver and Kidney Yin deficiency group than in the Spleen and Kidney deficiency/Yin and Yang deficiency group ($P<0.05$); FGF23 levels were highest in the Dampness – Heat group ($P<0.05$). Conclusion: There is a certain correlation between serum renal bone – related indexes 25(OH)D3, Klotho, and FGF23 in DKD patients and Chinese medicine syndromes. 25(OH)D3 and Klotho are expected to be indirect reference indexes guiding the deficiency syndrome identification, and FGF23 is expected to be an indirect reference index guiding the determination of the standardized excess syndromes.

Key words: diabetic kidney disease; Chinese medicine syndrome; VD – FGF23 – Klotho axis; Kidney dominating bone

糖尿病肾脏病(diabetic kidney disease, DKD)是糖尿病常见的微血管并发症,主要表现为不同程度的蛋白尿和肾功能进行性下降。2021 年全球 20 ~ 79 岁人群中有 5.37 亿人患有糖尿病,到 2045 年预计将增加到 7.83 亿[1],有近 40% 的糖尿病患者会发展为 DKD[2],给全球卫生医疗体系带来巨大负担[3]。DKD 发病机制复杂,既往研究多将肾脏作为一个独立的器官探索其病理改变的分子机制。然而,随着研究的不断深入,器官之间的相互作用在疾病发生、发展中的作用逐渐被学者认识,DKD 的机制研究以“骨 – 肾”轴为代表。骨骼被视为内分泌器官之一,骨源性激素在糖代谢及糖尿病并发症的形成中具有重要作用[4]。肾脏合成的活性维生素 D(vitamin D, VD)、骨骼合成的成纤维细胞生长因子 23(fibroblast growth factor 23, FGF23)与 Klotho 蛋白(Klotho)相互作用组成的 VD – FGF23 – Klotho 轴在慢性肾脏病(chronic kidney disease, CKD)及其并发症形成中具有重要作用[5-7]。中医古籍中无 DKD 明确记载,根据其病因及症状表现,可将其归属于“消渴”“肾消”“尿浊”等范畴。肾主骨是中医藏象学说的重要组成部分,肾与骨两者内外相应,肾之精气可滋养骨骼,骨的荣枯亦能反映肾的功能状态,肾脏疾患会导致骨病发生,骨骼疾患亦会影响肾脏功能的发挥。研究表明,VD – FGF23 – Klotho 轴与“骨肾相关、骨肾互及”的病理及生理特征具有相关性,是“肾主骨”理论的重要体现[8]。故本文基于肾主骨理论将肾骨相关指标 25 羟维生素 D3[25(OH)D3]、FGF23、Klotho 与 DKD 中医证候相联系,以期重新认识 DKD 的疾病特征,为中医药辨治 DKD 提供客观依据。

1　临床资料

1.1　病例来源　选取 2021 年 5 月至 2023 年 3 月在北京中医药大学东直门医院东城院区肾病内分泌一区住院的 2 型糖尿病患者 126 例。

1.2　伦理审查　本研究通过北京中医药大学东直门

医院伦理委员会审查批准(伦理编号:2022DZMEC - 062 - 03)。

1.3　诊断标准

1.3.1　西医诊断标准

1.3.1.1　2 型糖尿病诊断标准　采用 2020 年版《中国 2 型糖尿病防治指南》[9]制定的标准。

1.3.1.2　DKD 诊断及分期标准　DKD 诊断标准参考文献[10 - 11]和《糖尿病肾脏疾病临床诊疗中国指南》[12]制定:(1)有明确的 2 型糖尿病病史,且尿蛋白、肾功能变化与糖尿病存在因果关系,并排除其他原因引起慢性肾脏病的情况下,至少具备以下一项者可诊断 DKD:①排除干扰因素的情况下,随机尿白蛋白/肌酐比值(urinary albumin/creatinine ratio,UACR)≥ 30 mg · g^{-1},或 24 小时尿白蛋白排泄率(urinary albumin excretion rate,UAER)≥ 30 mg · 24 h^{-1},且在 3 ~ 6 个月内重复检查 UACR 或 UAER,3 次中有 2 次达到或超过临界值;②估测肾小球滤过率(estimated glomerular filtration rate,eGFR) < 60 mL · min^{-1} · 1.73 m^{-2} 持续 3 个月以上;③肾活检证实符合 DKD 病理改变。(2)DKD 分期参照美国国家肾脏病基金会指南[10]及 Mogensen 分期标准[13]制定。分期如下:①DKD Ⅰ期:肾脏病理检查仅见肾小球体积增大;②DKD Ⅱ期:肾脏病理检查见肾小球基底膜增厚,系膜区基质堆积;③DKD Ⅲ期:UAER 持续波动为 30 ~ 300 mg · 24 h^{-1},eGFR 大致正常或略高;④DKD Ⅳ期:UAER > 300 mg · 24 h^{-1},或 24 小时尿蛋白定量 > 0.5 g,eGFR 明显下降但不低于 15 mL · min^{-1} · 1.73 m^{-2};⑤DKD Ⅴ期:eGFR < 15 mL · min^{-1} · 1.73 m^{-2}。

1.3.2　中医辨证分型标准

以《糖尿病肾脏病病证结合诊疗指南》[14]和《中药新药临床研究指导原则》[15]中关于 CKD 的辨证标准为依据进行辨证。

1.4　病例纳入标准

同时符合以下条件:(1)符合 2 型糖尿病诊断标准;(2)非 DKD 患者或 DKD 分期符合 DKD Ⅲ期、DKD Ⅳ期、DKD Ⅴ期的患者;(3)年龄 30 ~ 90 岁,性别不限;(4)患者知情同意,并签署知情同意书。

1.5　病例排除标准

符合以下任一条件:(1)近 6 个月内有使用活性 VD、降钙素、双磷酸钠盐等可能影响钙磷代谢的药物者;(2)已行甲状旁腺切除术者;(3)已行透析治疗者;(4)原发和其他继发性肾脏病;(5)尿路感染或其他急慢性炎症;(6)肝功能异常、自身免疫性疾病、恶性肿瘤、血液系统疾病、精神障碍患者;(7)6 个月内有外伤、手术及精神创伤。

1.6　病例脱落与剔除标准

(1)不完全符合纳入或排除标准者;(2)病史资料及证候信息不全者;(3)未完成所有检验内容者。

2　方法

2.1　研究分组

(1)骨肾相关指标分析时,将符合纳入与排除标准的患者依据 2 型糖尿病、DKD 诊断及分期标准分为非糖尿病肾脏病组(NDKD 组)、DKD Ⅲ期组、DKD Ⅳ期组、DKD Ⅴ期组;(2)DKD(DKD Ⅲ—Ⅴ期)患者证候分析时,按本虚证候分为脾肾亏虚证组、肝肾阴虚证组、气阴两虚证组和阴阳两虚证组;按标实证候分为湿浊证组、湿热证组、瘀血证组和痰瘀证组。

2.2　指标检测

收集患者入院时基线水平静脉血,采用电化学发光法测定 25(OH)D3 水平,另取 3 mL 静脉血,置于抗凝管中,以 3 000 r · min^{-1}、4 ℃离心,10 min 后收集上层血清分装 EP 管中,冻存于 -80 ℃ 冰箱备测,待血液样本收齐后统一采用酶联免疫吸附法测定 FGF23、Klotho 水平。

2.3　数据收集和质量控制

基于研究团队前期建立的 DKD 中医四诊信息条目表,望、闻、问、切采集入组患者入院时的刻下症、体征、舌象、脉象等信息,并经两位高年资中医师进行辨证。通过北京中医药大学东直门医院信息管理系统数据库导出纳入患者的病历信息,收集姓名、年龄、性别、身体质量指数录入 Excel,双人背对背核对,确保数据录入准确性。

2.4　统计学方法

本研究采用 SPSS 27.0 软件进行数据统计分析。计数资料采用 χ^2 检验,计量资料符合正态分布和方差齐性,多组间比较采用单因素方差分析,采用 *LSD* 法进行两两比较;若不符合正态分布或不具有方差齐性,采用非参数检验,多组间比较采用 *Kruskal - Wallis* 检验。$P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

3　结果

3.1　一般资料

本研究共纳入 2 型糖尿病患者 126 例,其中 NDKD 组 30 例、DKD Ⅲ期组 31 例、DKD Ⅳ期组 34 例、DKD Ⅴ期组 31 例,4 组患者性

别($\chi^2=5.583$, $P=0.134$)、年龄($F=0.149$, $P=0.930$)、身体质量指数($H=0.498$, $P=0.919$)比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。纳入的 96 例 DKD 患者中,按本虚证候分组,脾肾亏虚证组 41 例、肝肾阴虚证组 15 例、气阴两虚证组 35 例、阴阳两虚证组 5 例,4 组患者性别($\chi^2=0.897$, $P=0.885$)、年龄($H=5.816$, $P=0.119$)、身体质量指数($H=0.286$, $P=0.835$)比较,差异均无统计学意义($P>0.05$);按标实证候分组,湿热证 36 例组,湿浊证组 23 例,瘀血证组 8 例,痰瘀证 29 例组,4 组患者性别($\chi^2=6.141$, $P=0.102$)、年龄($F=3.418$, $P=0.332$)、身体质量指数($H=0.724$, $P=0.867$)比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。

3.2　4 组患者 25(OH)D3、FGF23、Klotho 水平比较　NDKD 组和 DKD Ⅲ—Ⅴ期组患者血清 25(OH)D3、FGF23、Klotho 水平比较,差异有统计学意义($P<0.001$)。NDKD 组、DKD Ⅲ期组、DKD Ⅳ期组、DKD Ⅴ期组中 25(OH)D3、Klotho 水平均值呈现逐渐下降趋势,FGF23 水平均值呈现逐渐上升趋势。结果见表 1。

表 1　NDKD 组和 DKD Ⅲ－Ⅴ期组患者 25(OH)D3、FGF23、Klotho 水平比较　($\bar{x}\pm s$)

组别	n	25(OH)D3(c/nmol·L^{-1})	FGF23(ρ/ng·L^{-1})	Klotho(ρ/μg·L^{-1})
NDKD 组	30	42.63±17.42	219.95±93.48	0.51±0.14
DKD Ⅲ期组	31	40.58±14.10	227.23±100.45	0.45±0.24
DKD Ⅳ期组	34	23.30±15.80*▲	268.16±91.04	0.37±0.18*
DKD Ⅴ期组	31	21.54±7.31*▲	319.54±131.93*▲	0.32±0.13*▲
H/F 值		50.801	5.821	19.736
P 值		<0.001	<0.001	<0.001

注:与 NDKD 组比较,*$P<0.05$;与 DKD Ⅲ期组比较,▲$P<0.05$。

3.3　DKD 患者本虚标实证候兼夹分布情况　本研究的 96 例 DKD 病例中脾肾亏虚兼夹湿热证、气阴两虚兼夹湿热证的例数最多,占比为 15.6%,其次为脾肾亏虚兼夹湿浊证、脾肾亏虚兼夹痰瘀证,占比为 12.5%。结果见表 2。

表 2　DKD 患者本虚标实证候兼夹分布情况表

证候	湿热证		湿浊证		痰瘀证		瘀血证	
	例数	占比/%	例数	占比/%	例数	占比/%	例数	占比/%
脾肾亏虚证	15	15.6	12	12.5	12	12.5	2	2.1
肝肾阴虚证	4	4.2	3	3.1	6	6.3	2	2.1
气阴两虚证	15	15.6	6	6.3	10	10.4	4	4.2
阴阳两虚证	2	2.1	2	2.1	1	1.0	0	0.0

3.4　DKD 本虚证候间 25(OH)D3、FGF23、Klotho 蛋白水平比较　DKD 组不同本虚证候间,25(OH)D3 分布差异具有统计学意义($P<0.001$),其中肝肾阴虚证组水平最高($P<0.05$),阴阳两虚证组水平最低($P<0.05$);FGF23 分布差异无统计学意义($P>0.05$);Klotho 分布差异具有统计学意义($P<0.001$),气阴两虚/肝肾阴虚证组 Klotho 水平均高于脾肾亏虚/阴阳两虚证组($P<0.05$)。结果见表 3。

表 3　DKD 本虚证候间 25(OH)D3、FGF23、Klotho 蛋白水平比较　($\bar{x}\pm s$)

组别	n	25(OH)D3(c/nmol·L^{-1})	FGF23(ρ/ng·L^{-1})	Klotho(ρ/μg·L^{-1})
脾肾亏虚证组	41	26.03±10.11	268.37±97.80	0.27±0.11
肝肾阴虚证组	15	43.73±22.86*	266.50±109.23	0.50±0.20*
气阴两虚证组	35	26.70±13.41▲	280.84±128.46	0.48±0.20*
阴阳两虚证组	5	12.00±2.92*▲#	247.45±168.56	0.28±0.16▲#
H/F 值		15.823	0.168	29.778
P 值		0.001	0.917	<0.001

注:与脾肾亏虚证组比较,*$P<0.05$;与肝肾阴虚证组比较,▲$P<0.05$;与气阴两虚证组比较,#$P<0.05$。

3.5　DKD 患者标实证候间 25(OH)D3、FGF23、Klotho 蛋白水平比较　DKD 不同标实证候间，25(OH)D3、Klotho 分布差异无统计学意义（$P > 0.05$），FGF23 分布差异具有统计学意义（$P < 0.001$），湿热证患者 FGF23 水平最高（$P < 0.05$）。结果见表 4。

表 4　DKD 标实证候间 25(OH)D3、FGF23、Klotho 蛋白水平比较　（$\bar{x} \pm s$）

组别	n	25(OH)D3(c/nmol·L^{-1})	FGF23(ρ/ng·L^{-1})	Klotho(ρ/μg·L^{-1})
湿浊证组	23	29.12±14.60	255.66±131.51	0.37±0.20
湿热证组	36	26.40±15.60	310.85±99.79*	0.40±0.20
瘀血证组	8	33.85±23.34	216.13±95.70▲	0.39±0.23
痰瘀证组	29	28.52±13.80	250.62±110.08▲	0.37±0.19
H 值		1.565	9.044	0.35
P 值		0.667	<0.05	0.95

注：与湿浊证组比较，*$P < 0.05$；与湿热证组比较，▲$P < 0.05$。

4　讨论

DKD 是继发于糖尿病的 CKD，已成为终末期肾脏病的主要病因。本研究以“肾主骨”理论为核心线索，对 126 例糖尿病患者血 25(OH)D3、Klotho、FGF23 水平进行分析，探讨了 DKD 患者 25(OH)D3、Klotho、FGF23 水平与中医证候的相关性，以期为 DKD 进展的评估以及辨证提供参考依据。

DKD 患者中本虚证以脾肾亏虚证为首，其次为气阴两虚证、肝肾阴虚证、阴阳两虚证。标实证分布以湿热证为首，其次为痰瘀证、湿浊证和瘀血证。“脾为百骸之母，肾为生命之根”（《理虚元鉴》[16]），消渴病与脾肾相关，消渴之人多嗜食肥甘，水谷精微不归正化，则易变生水湿痰浊壅滞脾土，“脾病则下流乘肾”（《脾胃论·脾胃胜衰论》[17]），痰浊久壅与瘀、热诸邪相互搏结，下扰肾络，损伤肾元；加之精微物质（如糖、蛋白）经溺窍外溢，无以滋养四肢百骸。这又进一步耗竭脾肾之本，盗耗人体正气。本虚是邪实留滞的原因之一，脾虚水无所制，运化不及则泛生痰浊水湿之邪，肾虚气化不济无以蒸腾水液，津液代谢失衡，壅滞为患，亦可变生痰瘀水湿等病理产物；再者饮食劳逸、六淫七情皆可致标实之证。《顾松园医镜》言：“烟为辛热之魁，酒为湿热之最，凡姜、椒、芥、蒜及一切辛辣热物，极能伤阴[18]。”多数消渴患者嗜食烟酒，一者辛热伤阴，二者酿生湿热。《丹溪心法·消渴》言：“酒面无节，酷嗜炙燥……渴饮水浆而不能自禁[19]。”酒肉肥腻之品也极易助长痰湿。内热是消渴病肾病进展的始动病机，邪热贯穿病程始终，火热之邪偏盛，极易与湿相合而见湿热证候。

“肾主骨”是中医理论的重要组成部分，现代医学中的肾脏、骨骼与中医学中的肾和骨不同，但却有很多相似之处。张景岳《类经图翼》云：“今夫人之一身，外自皮毛，内至脏腑，无巨无名，无细无目[20]。”笔者认为，西医解剖的肾脏与骨骼分别是中医肾、骨的重要组成部分。课题组前期探讨了骨源性激素 FGF23 与肾脏合成的 VD、Klotho 形成的 VD－FGF23－Klotho 轴在“肾主骨”理论中的体现，并指出 VD、Klotho 是中医“肾精”的重要组成成分。生理情况下，VD 通过调节钙、磷、全段甲状旁腺激素水平以反馈性调节 FGF23 平衡，Klotho 通过与 FGFRs 结合参与 FGF23 调节并防止 FGF23 高毒性的发生，这是“肾主骨”的重要体现。CKD 过程中 VD、Klotho 的合成不足所致的 FGF23 抵抗是“肾病及骨”的体现，FGF23 过度分泌所致的 VD 分解过盛、合成不足是“骨病及肾”的体现[8]。

本研究中 DKD 患者各本虚证候间 25(OH)D3 分布比较，差异具有统计学意义（$P < 0.05$），肝肾阴虚证组 25(OH)D3 水平最高，阴阳两虚证组 25(OH)D3 水平最低，而在不同标实证候组间 25(OH)D3 分布比较，差异无统计学意义（$P > 0.05$）。VD 可广泛作用于人体的组织器官参与功能的调节，在机体生长发育、生殖、免疫防御等多方面与“肾精”的功能极为相似，是肾精的物质基础之一[21-22]。“精依气生，气聚则精盈”，25(OH)D3 是 VD（肾精）的前体，当为肾气的内在体现形式之一。阴虚为消渴病肾病早期的典型证候，故肝肾阴虚证组血清 25(OH)D3 水平高于其他证候。随着病程进展，瘀热浊毒裹结肾络，肾气渐耗，久则阴损及阳，待到阴阳两虚之时气精亏极，故而表现出阴阳两虚

证组血清 25(OH)D3 水平明显下降。VD 缺乏与中医肾虚证候的表现密切相关[23],临床运用补益肾气(真武汤[24])、填补肾精(健脾补肾汤[25]:菟丝子、肉苁蓉、熟地黄、枸杞子、补骨脂、杜仲等)、阴阳同补(地黄饮子[26])的方剂有效提高了血清 25(OH)D3 水平,也从侧面证明了以上推断的可能性。

本研究各标实证候间 FGF23 分布比较,差异具有统计学意义($P<0.05$),湿热证组与湿浊证组、瘀血证组、痰瘀证组比较,差异均有统计学意义($P<0.05$),FGF23 水平在湿热证组最高,但在正虚各证候组间分布比较,差异无统计学意义($P>0.05$),考虑血清 FGF23 过度升高是 CKD 邪实的内在体现之一。在 CKD 动物模型中炎症因子 TNF-α 会促进全身 FGF23 水平升高[27],推断 FGF23 是 DKD 患者炎症状态的反应之一。《重订广温热论》云:"中医所谓伏火症,即西医所谓内炎症也[28]。"炎症当属中医热邪范畴。章雪莲等[29]运用清肾颗粒(白花蛇舌草、大黄、茵陈、车前草、黄连等)治疗 CKD Ⅲ—Ⅴ期湿热证患者,血清 FGF23 水平明显降低,且有效改善患者钙磷代谢紊乱。胡顺金等[30]应用蓉黄颗粒(肉苁蓉、大黄、蒲公英、茯苓、竹茹等)治疗 CKD 合并矿物质代谢异常湿热证,患者血清 FGF23 水平显著下降,中医证候积分显著降低。可见 FGF23 可能是邪实的重要体现之一,与湿热证密切相关。

本研究中各本虚证候间 Klotho 分布差异具有统计学意义($P<0.05$),从气阴两虚证/肝肾阴虚证→脾肾亏虚证/阴阳两虚证呈现下降趋势,而在标实证各组间 Klotho 分布比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。Klotho 是近年来发现主要由肾脏合成的与衰老密切相关的蛋白,其在调节机体生长发育、生殖代谢等方面与"肾精"的功能存在密切联系,被认为是肾精的组成成分之一[31]。血清中的 Klotho 是通过特定酶切割 Klotho 的胞外域入血而产生[32]。孙龙等[33]指出,血清中循环的 Klotho 是肾气的内在体现。从肝肾阴虚证/气阴两虚证→脾肾亏虚证/阴阳两虚证,是肾气逐渐耗伤的过程,故而出现逐级下降的趋势。临床运用补益肾气的方剂,如益肾泄浊汤[34](熟地黄、骨碎补、杜仲、补骨脂等)、补肾健骨方[35](杜仲、补骨脂、淫羊藿等)均有效提高了 CKD 患者血清 Klotho 水平。

综上,25(OH)D3、FGF23、Klotho 水平在 NDKD 组和 DKD 组之间存在显著差异,且与 DKD 中医证候具有相关性,25(OH)D3、Klotho 有望成为指导本虚辨证分型的间接参考指标,FGF23 有可能成为指导标实证候判定的间接参考指标。DKD 病位以肾为中心,因肾之本气自病。《医方考》云:"肾气虚,则湿胜而流坎者势也[36]。"疾病证候演变中肾虚与湿热往往互为因果。《温热经纬》亦载:"下元虚人,安得不患湿热之证乎[37]。"这与病理状态下 VD-FGF23-Klotho 轴中 VD 与 FGF23 的反馈调节不谋而合。

参考文献:

[1] SUN H, SAEEDI P, KARURANGA S, et al. IDF Diabetes Atlas: Global, regional and country-level diabetes prevalence estimates for 2021 and projections for 2045[J]. Diabetes Res Clin Pract, 2022, 183: 109119.

[2] DANTA C C, BOA A N, BHANDARI S, et al. Recent advances in drug discovery for diabetic kidney disease[J]. Expert Opin Drug Discov, 2021, 16(4): 447-461.

[3] COLLABORATION G C K D. Global, regional, and national burden of chronic kidney disease, 1990-2017: a systematic analysis for the global burden of disease study 2017[J]. Lancet, 2020, 395(10225): 709-733.

[4] LI Y X, GU Z H, WANG J, et al. The emerging role of bone-derived hormones in diabetes mellitus and diabetic kidney disease[J]. Front Endocrinol, 2022, 13: 938830.

[5] KARAVA V, DOTIS J, KONDOU A, et al. Fibroblast growth-factor 23 and vitamin D are associated with iron deficiency and Anemia in children with chronic kidney disease[J]. Pediatr Nephrol, 2023, 38(8): 2771-2779.

[6] AGORO R, WHITE K E. Regulation of FGF23 production and phosphate metabolism by bone-kidney interactions[J]. Nat Rev Nephrol, 2023, 19(3): 185-193.

[7] YAMADA S, GIACHELLI C M. Vascular calcification in CKD-MBD: roles for phosphate, FGF23, and klotho[J]. Bone, 2017, 100: 87-93.

[8] 康意, 王耀献, 陈振杰, 等. 基于"VD-FGF23-Klotho 轴"浅析"肾藏精主骨"的生物学内涵[J]. 中医药学报, 2022, 50(12): 9-12.

[9] 中华医学会糖尿病学分会. 中国 2 型糖尿病防治指南(2020 年版)[J]. 中华内分泌代谢杂志, 2021, 37(4): 311-398.

[10] KDOQI. KDOQI clinical practice guidelines and clinical practice recommendations for diabetes and chronic kidney

disease[J]. Am J Kidney Dis,2007,49(2 Suppl 2):S12 - S154.
[11]Kidney Disease:Improving Global Outcomes Diabetes Work Group. KDIGO 2022 clinical practice guideline for diabetes management in chronic kidney disease[J]. Kidney Int,2022,102(5S):S1 - S115.
[12]中华医学会肾脏病学分会专家组. 糖尿病肾脏疾病临床诊疗中国指南[J]. 中华肾脏病杂志,2021,37(3):255 - 304.
[13]MOGENSEN C E,SCHMITZ A,CHRISTENSEN C K. Comparative renal pathophysiology relevant to IDDM and NIDDM patients[J]. Diabetes Metab Rev,1988,4(5):453 - 483.
[14]余江毅,倪青,刘苏. 糖尿病肾病病证结合诊疗指南[J]. 中医杂志,2022,63(2):190 - 197.
[15]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 - 167.
[16]汪绮石. 理虚元鉴[M]. 北京:人民卫生出版社,1988.
[17]李杲. 脾胃论[M]. 北京:中国中医药出版社,2019.
[18]顾靖远. 顾松园医镜[M]. 北京:中国医药科技出版社,2014.
[19]朱丹溪. 丹溪心法[M]. 北京:中国中医药出版社,2008.
[20]张景岳. 类经图翼[M]. 太原:山西科学技术出版社,2023.
[21]陈功,柴艺汇,陈伟,等. 基于肾藏象理论探讨维生素 D 缺乏与“肾精不足”之间的关系[J]. 贵阳中医学院学报,2016,38(4):5 - 9.
[22]管连城,高洁,柴艺汇,等. 维生素 D 与“肾藏精主生殖”的功能探讨[J]. 中华中医药学刊,2017,35(7):1763 - 1765.
[23]柴艺汇,高洁,秦忠,等. 从类固醇激素生成探讨维生素 D 轴与肾虚证相关性[J]. 时珍国医国药,2014,25(9):2286 - 2287.
[24]傅洁,文雅雅,周卫东. 真武汤对脾肾阳虚型桥本甲状腺炎合并甲状腺功能减退症抗体滴度、25 羟维生素 D、血脂水平的影响[J]. 中医临床研究,2021,13(32):117 - 121.
[25]李建浩,陆伟峰,王国樑. 健脾补肾汤治疗继发性肾性骨质疏松症临床观察[J]. 新中医,2017,49(12):86 - 88.
[26]李欣荣,朱均权,童竹月. 地黄饮子联合耳针对肾虚髓减型内分泌治疗期绝经后乳腺癌患者认知水平及激素水平、血脂、维生素 D3 水平的影响[J]. 中华中医药学刊,2019,37(1):246 - 249.
[27]EGLI - SPICHTIG D,IMENEZ SILVA P H,GLAUDEMANS B,et al. Tumor necrosis factor stimulates fibroblast growth factor 23 levels in chronic kidney disease and non - renal inflammation[J]. Kidney Int,2019,96(4):890 - 905.
[28]戴天章. 重订广温热论[M]. 福州:福建科学技术出版社,2010.
[29]章雪莲,张磊,王亿平,等. 清肾颗粒对非透析 CKD3 - 5 期湿热证患者 FGF23、Klotho 蛋白的影响[J]. 时珍国医国药,2022,33(10):2448 - 2450.
[30]胡顺金,王东,张芮,等. 蓉黄颗粒对非透析 CKD - MBD 肾虚湿热证患者血清 FGF23、FGFRs、Klotho 蛋白的影响[J]. 南方医科大学学报,2018,38(12):1427 - 1432.
[31]王长江,王平,王小琴,等. 基于 Klotho 基因的生物学效应探讨“肾藏精”的科学内涵[J]. 中医杂志,2016,57(24):2078 - 2082.
[32]XU Y C,SUN Z J. Molecular basis of Klotho:from gene to function in aging[J]. Endocr Rev,2015,36(2):174 - 193.
[33]孙龙,王小琴. 基于“肾主骨”理论的 FGF23 - KL 轴在肾性骨营养不良中的作用探讨[J]. 时珍国医国药,2020,31(10):2463 - 2465.
[34]吴睿轩,胡振奋. 益肾泄浊汤联合基础治疗肾虚湿浊证慢性肾脏病 3 ~ 5 期疗效及对血清 FGF23 和 Klotho 蛋白及钙磷代谢的影响[J]. 中华中医药学刊,2021,39(11):228 - 232.
[35]于思明,郭丹丹,代丽娟,等. 补肾健骨方对维持性血液透析患者肾性骨病与血清 Klotho 蛋白水平的影响[J]. 中国临床保健杂志,2021,24(4):454 - 458.
[36]吴崑. 医方考[M]. 北京:中国中医药出版社,2022.
[37]王士雄. 温热经纬[M]. 沈阳:辽宁科学技术出版社,1997.

收稿日期:2024 - 09 - 16

作者简介:康意(1996 -),男,山西吕梁人,博士研究生,研究方向:中医药防治肾病内分泌疾病。
通信作者:王耀献,男,医学博士,教授,博士研究生导师,研究方向:中医药防治慢性肾脏病。E - mail:tcmwyx123@126.com

编辑:秦小川