

本文引用:廖林丽,李翔,邓颖,彭清华.慢性肾脏病中医证素与黄斑中心凹下脉络膜厚度的相关性研究[J].湖南中医药大学学报,2022,42(6):981-985.

# 慢性肾脏病中医证素与黄斑中心凹下脉络膜厚度的相关性研究

廖林丽<sup>1,2,3</sup>,李翔<sup>1,2,3</sup>,邓颖<sup>1</sup>,彭清华<sup>1,2,3\*</sup>

(1.湖南中医药大学,湖南长沙410208;2.湖南省中医药防治眼耳鼻咽喉疾病与视功能保护工程技术研究中心,湖南长沙410208;3.中医药防治眼耳鼻咽喉疾病湖南省重点实验室,湖南长沙410208)

**[摘要]** 目的 分析慢性肾脏病(chronic kidney disease, CKD)患者中医证素与黄斑中心凹下脉络膜厚度(subfoveal choroidal thickness, SFCT)的相关性。方法 通过横断面调查、现场问卷的方式,统一、规范收集CKD患者的一般情况资料、中医四诊资料和光学相干断层成像图片,运用“WF文锋-III中医(辅助)诊疗系统”规范提取证素,利用SPSS 26.0统计软件分析CKD患者中医证素与SFCT的相关性。结果 病性证素“湿”与SFCT具有相关性,差异有统计学意义( $P<0.05$ );其他证素与SFCT均显示没有相关性( $P>0.05$ )。结论 SFCT对病性证素“湿”较为敏感,SFCT的大小对病性证素“湿”的判定有一定的贡献度。

**[关键词]** 慢性肾脏病;证素;眼底图像;黄斑中心凹下脉络膜厚度;光学相干断层成像;增强深度扫描

**[中图分类号]**R259 **[文献标志码]**A **[文章编号]**doi:10.3969/j.issn.1674-070X.2022.06.017

## Correlation between TCM syndrome elements of chronic kidney disease and subfoveal choroidal thickness

LIAO Linli<sup>1,2,3</sup>, LI Xiang<sup>1,2,3</sup>, DENG Ying<sup>1</sup>, PENG Qinghua<sup>1,2,3\*</sup>

(1. Hunan University of Chinese Medicine, Changsha, Hunan 410208, China; 2. Hunan Engineering Technology Research Center for the Prevention and Treatment of Otorhinolaryngologic Diseases and Protection of Visual Function with Chinese Medicine, Changsha, Hunan 410208, China; 3. Hunan Provincial Key Laboratory for the Prevention and Treatment of Ophthalmology and Otolaryngology Diseases with Traditional Chinese Medicine, Changsha, Hunan 410208, China)

**[Abstract]** **Objective** To analyze the correlation between traditional Chinese medicine (TCM) syndrome elements and subfoveal choroidal thickness (SFCT) in patients with chronic kidney disease (CKD). **Methods** General information, four-diagnosis data of TCM, and optical coherence tomography images of CKD patients were collected in a unified and standardized manner through cross-sectional investigation and on-site questionnaire. "WF Wenfeng-III TCM (auxiliary) diagnosis and treatment system" was used to standardize the extraction element. SPSS 26.0 statistical software was used to analyze the correlation between TCM syndrome elements and SFCT in CKD patients. **Results** The syndrome element "dampness" was correlated with SFCT, and the difference was statistically significant ( $P<0.05$ ). There was no correlation between other syndrome elements and SFCT ( $P>0.05$ ). **Conclusion** SFCT is more sensitive to syndrome element "dampness". The size of SFCT has a certain contribution to the determination of syndrome element "dampness".

**[Keywords]** chronic kidney disease; syndrome elements; fundus image; subfoveal choroidal thickness; optical coherence tomography; enhanced depth imaging

**[收稿日期]**2021-11-15

**[基金项目]**湖南中医药大学中医学国内一流建设学科(湘教通[2018]469号);中央财政支持地方高校重点学科和中医眼科创新团队建设项目的;湖南省中医药防治眼耳鼻咽喉疾病与视功能保护工程技术研究中心建设项目(2018TP2008);湖南省中医药科研计划重点课题(201901);湖南省研究生科研创新项目(CX20200790,CX20200789);湖南中医药大学研究生培养质量工程项目(2019CX41)。

**[第一作者]**廖林丽,女,博士研究生,研究方向:中医目诊,中医药防治眼底病。

**[通信作者]\***彭清华,男,二级教授,主任医师,博士研究生导师,E-mail:pqh410007@126.com。

慢性肾脏病(chronic kidney disease, CKD)是由多种原因引起的肾脏结构和功能在几个月或几年内发生的不可逆转改变的疾病<sup>[1]</sup>。CKD已经成为全球最主要的公共卫生问题之一,其全球患病率约为13.4%<sup>[2]</sup>。一项关于中国成年人CKD患病率的横断面研究表明,中国CKD的患病率为10.8%<sup>[3]</sup>。视网膜微血管和肾脏微小血管都属于机体的微循环系统,两者相互联系、相互影响<sup>[4]</sup>。机体视网膜血管系统是唯一可以通过非侵入性方式观察的微小血管,视网膜是肾病的观察之窗,视网膜微血管异常是肾功能不全的有效预测因子<sup>[5]</sup>。目前,CKD的中医辨证并没有建立一个可量化、客观、统一的标准,大都主观性较强。随着中医四诊客观化发展进程和医学影像学、数据挖掘、信息技术等在中医药领域的纵深发展,使视网膜、脉络膜血管的相关参数有望成为CKD中医辨证的客观化指标之一。将眼底客观、量化的指标引入中医整体辨证中,使中医辨证更具客观性。本研究分析了CKD患者中医证素与黄斑中心凹下脉络膜厚度(subfoveal choroidal thickness, SFCT)的相关性,以期把眼底客观、量化的指标引入CKD的中医辨证中,使CKD的中医辨证更具客观性,为CKD的客观化辨证提供新视角。

## 1 资料与方法

### 1.1 资料来源

本研究纳入的107例CKD患者均来自2018年3月至2020年12月湖南中医药大学第一附属医院肾内科、眼科住院部。其中,男性53例,女性54例,年龄为(44.57±12.75)岁。本研究已经通过湖南中医药大学第一附属医院医学伦理委员会审批(审批号:HN-LL-KY-2019-034-02),研究过程中遵循赫尔辛基宣言和医学伦理学的相关要求。

### 1.2 病例选择标准

1.2.1 诊断标准 CKD西医诊断标准参考2012年“肾脏疾病:改善整体预后(kidney disease: improving global outcomes, KDIGO)CKD工作组”制定的CKD临床实践指南<sup>[6]</sup>。(1)肾小球滤过率(glomerular filtration rate, GFR)<60 mL/(min·1.73 m<sup>2</sup>);(2)肾损伤标志物(1个或更多):①白蛋白尿(ACR≥30 mg/g);②尿沉渣异常;③肾小管相关病变;④组织学异常;

⑤影像学所见的结构异常;⑥肾移植病史。出现上述中任何一项指标,持续时间超过3个月,即可诊断CKD。

1.2.2 纳入标准 (1)符合CKD西医诊断标准;(2)有完整的临床资料,包括一般情况资料、中医四诊资料、光学相干断层成像(optical coherence tomography, OCT)图片等;(3)屈光间质透明或者混浊程度不影响对眼底脉络膜厚度的测算;(4)签订知情同意书,自愿加入本研究。

1.2.3 排除标准 (1)OCT图像质量差的患者;(2)本身合并其他严重眼病者,如青光眼、视网膜静脉阻塞、视神经炎等;(3)本身合并有其他严重系统性疾病者,如心力衰竭、肝衰竭、肿瘤等;(4)眼科专科检查时,眼睛无法固视,不能配合完成OCT检查者。有上述任一项,即排除。

本研究纳入每个患者的单眼为研究对象,原则上选取OCT图像质量高的眼别纳入,若双眼OCT图像质量均高,则纳入右眼。

## 1.3 研究方法

1.3.1 证素提取 依据朱文锋主编的《证素辨证学》<sup>[7]</sup>,运用“WF文锋-Ⅲ中医(辅助)诊疗系统”规范提取CKD患者的证素。在该中医(辅助)诊疗系统中,输入CKD患者的一般信息、症状、体征、舌苔、脉象等,通过加权求和浮动阈值计算,得出患者的证素分布数据。该诊疗系统自动输出总权值>70的证素结果,若某证素的总权值<70,则该证素不能成立,系统不会输出该证素。最后将每个患者的证素分布数据录入到Excel 2019表格中。

1.3.2 OCT图像采集、标定、评估和SFCT的测量 (1)采集仪器:德国海德堡频域光学相干断层扫描成像(spectral domain optical coherence tomography, SD-OCT),模型软件版本为Heidelberg Engineering Version Heyex 1.9.10.0;(2)采集方法:由同一名经验丰富的眼科技师利用OCT深度增强成像技术(enhanced depth imaging, EDI)以黄斑中心凹为中心进行扫描,选择单线扫描模式,作水平线和垂直线的B-scan扫描;(3)图像标定、评估:由受过专业图像标定训练的眼科专业人员进行OCT图像的标定,并将拍摄得到的OCT图像由2名资深眼科医生进行评估;(4)SFCT的测量:SFCT的测量利用ImageJ

图像处理软件,将原始 OCT 图片导入该软件中进行测量。分别测量水平线和垂直线扫描图像的 SFCT,最终得到的 SFCT 为两者的平均值,整个测量由同一个人完成。

1.3.3 数据处理与分析 通过 Microsoft Office 2019 中的 Excel 表格建立 CKD 患者临床数据库,主要内容包括患者的基本信息、中医四诊资料、证素分布数据、SFCT 等。临床数据信息采取双人录入,再由第三人核对录入数据和原始数据资料,确保数据无遗漏和差错。运用 SPSS 26.0 统计软件进行统计学分析,采用双侧检验,  $P < 0.05$  被认为差异有统计学意义。所有计量资料用“ $\bar{x} \pm s$ ”表示。两组或多组间比较,若数据满足正态性、方差齐性,则采用单因素方差分析;若数据满足正态分布但不满足方差齐性,则采用校正单因素方差分析。

## 2 结果

### 2.1 CKD 患者中医症状分布情况

本研究依据朱文锋的《证素辨证学》规范各症状后,共统计出 157 项症状,累计出现频数为 1609 次。其中,高频症状 31 项(单个症状出现频率  $> 10\%$ , 频率 = 单个症状出现频数/症状总项数),将其从高到低排序,依次为尿有蛋白、肌酐高、舌淡、倦怠乏力、尿素氮升高、血红蛋白低、神疲、舌淡红、舌苔薄白、水肿、下肢微肿、脉弦、小便浑浊、睡眠不实、缓起久病、脉沉、舌苔腻、舌苔黄、舌赤、头晕、夜尿多、面脸浮肿、胸闷、腰痛、失眠、脉细、舌苔白厚、脉弦细、舌苔黄腻、脉沉细、尿少。

### 2.2 CKD 患者中医证素分布情况

本研究规范提取了 107 例 CKD 患者的证素,共提取得到证素 30 项,累计出现频数为 505 次。其中,病位证素 12 项,依次为肾、脾、心神、肺、肝、胃、心、表、大肠、膀胱、经络、胸膈;病性证素 18 项,依次为湿、气虚、水停、血虚、阴虚、痰、热、阳虚、阳亢、气滞、气逆、食积、气不固、风、饮、血瘀、津亏、动血。高频证素(出现频率  $> 12\%$ )有 14 项,其中:病位证素 6 项,分别为肾、脾、心神、肺、肝、胃;病性证素 8 项,分别为湿、气虚、水停、血虚、阴虚、痰、热、阳虚。详见表 1。

### 2.3 CKD 患者中医证素与 SFCT 的相关性

#### 2.3.1 CKD 患者高频病性证素与 SFCT 的相关性 经

表 1 CKD 患者高频证素分布表

证素	频数/次	频率/%	证素	频数/次	频率/%
肾	66	61.68	痰	23	21.50
湿	63	58.88	心神	21	19.63
气虚	55	51.40	热	18	16.82
水停	47	43.93	肺	17	15.89
血虚	43	40.19	肝	14	13.08
脾	42	39.25	胃	13	12.15
阴虚	25	23.36	阳虚	13	12.15

注:频率=单个证素出现频数/CKD 总病例数。

ANOVA 方差分析,病性证素“湿”与 SFCT 具有相关性,差异有统计学意义 ( $P = 0.034$ )。存在“湿”病性证素的患者 SFCT 小于不存在“湿”病性证素的患者 SFCT。其他高频病性证素与 SFCT 均显示没有相关性 ( $P > 0.05$ )。详见表 2。

表 2 CKD 患者高频病性证素与 SFCT 的相关性 ( $\bar{x} \pm s$ )

证素	存在例数	不存在	存在	F 值	P 值
湿	63	278.05±41.62	259.71±44.67	4.612	0.034
气虚	55	268.62±40.61	265.96±47.65	0.095	0.758
水停	47	266.00±45.80	268.85±42.45	0.109	0.742
血虚	43	266.59±42.21	268.23±47.45	0.035	0.852
阴虚	25	268.07±44.66	264.56±43.33	0.120	0.730
痰	23	269.05±44.85	260.70±41.94	0.643	0.424
热	18	268.00±45.25	263.56±39.42	0.150	0.699
阳虚	13	266.06±45.17	275.85±36.59	0.558	0.457

2.3.2 CKD 患者高频病位证素与 SFCT 的相关性 经 ANOVA 方差分析,CKD 组的高频病位证素与 SFCT 均显示没有相关性 ( $P > 0.05$ )。详见表 3。

表 3 CKD 患者高频病位证素与 SFCT 的相关性 ( $\bar{x} \pm s$ )

证素	存在例数	不存在	存在	F 值	P 值
肾	66	263.66±50.46	269.48±40.03	0.393	0.533
脾	42	272.77±41.64	258.71±47.08	2.622	0.108
心神	21	265.72±42.88	273.52±49.78	0.524	0.471
肺	17	266.64±42.49	270.47±53.60	0.106	0.745
肝	14	269.46±45.15	252.57±34.93	1.792	0.184
胃	13	268.11±42.20	261.08±58.24	0.177	0.681

## 3 讨论

目前,CKD 已经成为全球最主要的公共卫生问题之一,其发病率逐年升高,带来沉重的社会负担。CKD 患者早期大都无明显症状,只有在较晚期才会出现明显的肾功能障碍和各种并发症。因此,如何早期诊断、早期治疗 CKD 是临床中的关注焦点。传统中医文献中没有明确提出 CKD 的病名,依据其临

床表现、发病特点可将其归属于中医学“水肿”“风水”“虚劳”等范畴。目前,多数医家认为<sup>[8-10]</sup>,本虚标实、虚实夹杂是CKD的病机特点。中医诊病,望闻问切,四诊合参,病证相互结合,这对CKD患者的早期诊疗非常有意义。然CKD的病因众多,机制复杂,在疾病的进展中表现出多种多样的症状,其中医辨证往往主观性强。目前,临床上亟需建立一个可量化、客观、统一的CKD中医辨证标准体系。

“证素辨证”是朱文锋教授提出的,证素主要包括病位证素和病性证素,是构成证名的基本要素<sup>[11]</sup>。证素是最小的辨证单元,动态观察疾病的证素变化,可以更好地把握疾病每个时期的病机特点和更准确地辨证用药。将证素辨证引入CKD的中医辨证中,可以动态观察CKD患者不同时期下证素分布特点,更准确地辨证,从而为CKD患者不同时期的治疗更加恰当地遣方处药。

中医目诊认为,眼睛和五脏六腑之间关系密切,是五脏六腑的缩影,脏腑发生病理变化时可以映射到眼睛上<sup>[12-13]</sup>。肾,作为“五脏”之一,与眼睛在生理、病理上存在着诸多的联系。因此,通过对眼睛神、色、形、态及眼底的观察,可以作为中医辨病辨证的依据,也就是说通过对眼睛全方位观察、分析可以用以辅助诊断CKD及其辨证。此外,现代医学研究也发现,眼睛和肾脏在组织、结构、发育等方面存在相似之处<sup>[14]</sup>。视网膜微血管和肾脏微小血管同属于机体的微循环系统,两者相互联系、相互影响。眼底血管参数的变化可以一定程度上反映肾脏疾病的情况。而且,眼底血管是唯一可以通过非侵入性方式观察的微小血管,眼底被认为是观察人体微循环最好的窗口,是肾病的观察之窗。目前,多项研究表明,眼底血管参数的异常变化和CKD的进展有关,眼微循环的改变和肾功能障碍之间密切相关<sup>[15-20]</sup>。因此,眼底血管(主要为视网膜血管和脉络膜血管)的相关参数有望成为CKD患者早期诊断、治疗实时监测、病情预后评估和中医辨证的客观化参考指标之一。

眼底检查设备的蓬勃发展,使眼底的组织结构,如黄斑、视乳头、视网膜血管、脉络膜等清晰可见。其中,OCT技术的发展,可以有效捕获高分辨率的视网膜组织的横断面结构,实现对活体视网膜无创检查和量化分析。而EDI SD-OCT技术的出现,

将零延迟线推向脉络膜层面,提高了图像分辨率,更好地显示脉络膜组织结构,从而获得高分辨率脉络膜成像<sup>[21]</sup>。脉络膜是眼睛最重要的血管层,负责眼内大部分的血液供应。全身性疾病可以影响脉络膜厚度的改变,同样,脉络膜厚度的改变也一定程度上暗示着全身性疾病的发生、发展。在当代中医诊断数字化发展浪潮下,中医目诊进行大胆尝试,利用图像处理技术对拍摄得到的眼底图像参数进行半自动化、定量分析,获取数字化的信息,尝试用眼底客观、量化的数据作为疾病发生、发展和中医辨证的依据。

本研究依据《证素辨证学》,运用“WF文锋-III中医(辅助)诊疗系统”规范提取了107例CKD患者证素分布数据,共提取证素30项,其中高频证素(出现频率>12%)14项,涉及的证素涵盖脏腑、气血、阴阳、津液等多个方面。通过对高频证素的归纳总结,可以更好地把握CKD的证素分布特点,更准确地辨证。同时,本研究利用ImageJ图像处理软件测得CKD患者的SFCT,通过SPSS 26.0统计软件分析了CKD患者高频证素与SFCT的相关性。研究结果显示,病性证素“湿”与SFCT具有相关性,存在“湿”病性证素的患者SFCT小于不存在“湿”病性证素的患者SFCT,这提示SFCT对病性证素“湿”较为敏感,SFCT的大小对病性证素“湿”地判定有一定的贡献度。“湿”是中医学的概念,它有内湿和外湿之分。内湿多是由于肺、脾、肾等脏腑功能失常、水液代谢障碍,导致水停湿聚于体内;外湿多是由于气候潮湿、淋雨涉水等因素,使外来水湿浸入人体。CKD多为本虚标实之证,主要以脾肾亏虚为本,以湿、浊、瘀、毒等邪为标。脾肾亏虚,则水液代谢障碍,水湿停留体内,再加上本虚,外邪更易侵袭,内外相互合邪,湿邪更盛。在CKD的发生发展中,“湿”邪贯穿疾病始终。“湿”既是病理产物又是导致CKD不断进展的病理因素。而当肾功能进行性减退时,脉络膜会呈现渐进性的变薄<sup>[20]</sup>,这与随着CKD病情的进展,病理产物(这里主要指湿)越来越盛具有一致性。本研究结果初步表明了SFCT对“湿”较为敏感,SFCT可以反映“湿”的证候,即SFCT变薄,一定程度上既提示了CKD病情的进展,也提示了体内湿邪越来越盛。本研究中,其他高频证素与SFCT均显示没有相关性,考虑原因主要为收集的样本量偏少,加之SFCT受

诸多因素的影响。本研究无法一一排除诸多因素对SFCT的影响,结果可能会有所偏差,今后可进行多中心、大样本的临床研究,进一步探索其他证素与SFCT是否也存在相关性。

本研究旨在尝试将眼底客观、量化的指标与证素相关联,把眼底的定量化指标引入整体辨证中,使中医的辨证更具客观性。这种研究过程是推动中医目诊数字化发展的过程,顺应现代中医诊断数字化发展浪潮。数字化的前提是数据客观化,客观化的基础是数据定量化,眼底定量化的指标有望成为中医辨证客观化的依据之一。

### 参考文献

- [1] WEBSTER A C, NAGLER E V, MORTON R L, et al. Chronic kidney disease[J]. *Lancet*, 2017, 389(10075): 1238–1252.
- [2] LV J C, ZHANG L X. Prevalence and disease burden of chronic kidney disease[J]. *Advances in Experimental Medicine and Biology*, 2019, 1165:3–15.
- [3] ZHANG L X, WANG F, WANG L, et al. Prevalence of chronic kidney disease in China: A cross-sectional survey[J]. *Lancet*, 2012, 379(9818): 815–822.
- [4] 丁宁,黄雯,王宁利.视网膜血管直径与高血压、白蛋白尿的关系探讨[J].*临床肾脏病杂志*,2019,19(1):58–63.
- [5] ZHANG W B, KANG L, ZHANG Y D, et al. Quantitative analysis of retinal and choroidal microvascular parameters using optical coherence tomography angiography in children with nephrotic syndrome: A pilot study[J]. *Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology*, 2020, 258(2): 289–296.
- [6] Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease[J]. *Kidney International Supplements*, 2013, 3(1): 1–150.
- [7] 朱文锋.证素辨证学[M].北京:人民卫生出版社,2008:88–161.
- [8] 梁晶,郭登洲.郭登洲教授治疗慢性肾脏病的经验研究[J].*河北中医药学报*,2017,32(2):59–62.
- [9] 皮持衡名医工作室.皮持衡肾病学术思想与临证经验[M].南昌:江西高校出版社,2016:18–34.
- [10] 庞欣欣,张雅歌,蔡朕,等.中医辨证治疗慢性肾脏病2~5期患者的临床疗效观察[J].*中医临床研究*,2020,12(14):71–74.
- [11] 朱文锋.证素辨证学[M].北京:人民卫生出版社,2008:36.
- [12] 彭清华,彭俊,谭涵宇,等.中医目诊的基本原理及方法[J].*湖南中医药大学学报*,2015,35(10):1–5.
- [13] 廖林丽,夏飞,王静敏,等.中医目诊的基本理论及临床运用[J].*湖南中医药大学学报*,2019,39(7):922–925.
- [14] FARRAH T E, DHILLON B, KEANE P A, et al. The eye, the kidney, and cardiovascular disease: Old concepts, better tools, and new horizons[J]. *Kidney International*, 2020, 98(2): 323–342.
- [15] GRUNWALD J E, PISTILLI M, YING G S, et al. Retinopathy and progression of CKD: The CRIC study[J]. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, 2014, 9(7): 1217–1224.
- [16] SABANAYAGAM C, SHANKAR A, KLEIN B E K, et al. Bidirectional association of retinal vessel diameters and estimated GFR decline: The beaver dam CKD study[J]. *American Journal of Kidney Diseases*, 2011, 57(5): 682–691.
- [17] SABANAYAGAM C, SHANKAR A, KOH D, et al. Retinal microvascular caliber and chronic kidney disease in an Asian population[J]. *American Journal of Epidemiology*, 2008, 169(5): 625–632.
- [18] GRUNWALD J E, PISTILLI M, YING G S, et al. Association between progression of retinopathy and concurrent progression of kidney disease: Findings from the chronic renal insufficiency cohort (CRIC) study[J]. *JAMA Ophthalmology*, 2019, 137(7): 767–774.
- [19] BALMFORTH C, VAN BRAGT J J, RUIJS T, et al. Chorioretinal thinning in chronic kidney disease links to inflammation and endothelial dysfunction[J]. *JCI Insight*, 2016, 1(20): e89173.
- [20] MULÈ G, VADALÀ M, LA BLASCA T, et al. Association between early-stage chronic kidney disease and reduced choroidal thickness in essential hypertensive patients[J]. *Hypertension Research*, 2019, 42(7): 990–1000.
- [21] 魏文斌,邵蕾.重视对脉络膜厚度及结构的研究[J].*中华眼科杂志*,2014,50(6):401–405.

(本文编辑 匡静之)