

·论 著·

糖尿病肾脏疾病合并贫血患者中医证型与IL-6、TNF- α 、铁调素的关系研究

王晓卫 徐海虹

[摘要] 目的 研究糖尿病肾脏疾病(DKD)合并贫血患者中医证型与白介素-6(IL-6)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、铁调素关系。方法 选取DKD合并贫血患者245例,辨别中医证型,并检测患者IL-6、TNF- α 、铁调素水平,分析其与中医证型的关系。结果 245例DKD合并贫血患者中,气阴两虚证78例(31.84%)、脾肾阳虚证70例(28.57%)、气血两虚证50例(20.41%)、阴阳两虚证47例(19.18%)。DKD合并贫血患者不同中医证型之间贫血程度不同,差异有统计学意义($\chi^2=46.71, P<0.05$)。阴阳两虚证患者血清IL-6、TNF- α 、铁调素水平高于脾肾阳虚证患者(LSD- t 分别=6.73、8.63、9.67, P 均 <0.05);脾肾阳虚证患者血IL-6、TNF- α 、铁调素水平高于气血两虚证患者(LSD- t 分别=5.15、7.19、6.44, P 均 <0.05);气血两虚证患者血清IL-6、TNF- α 、铁调素水平高于气阴两虚证患者(LSD- t 分别=8.41、19.11、8.68, P 均 <0.05)。结论 DKD合并贫血患者中医证型与IL-6、TNF- α 、铁调素存在一定相关性,IL-6、TNF- α 、铁调素有可能成为DKD合并贫血中医辨证的潜在生物学指标。

[关键词] 糖尿病肾脏疾病; 贫血; 中医证型; 白细胞介素-6; 肿瘤坏死因子- α ; 铁调素

Relationship between TCM syndrome type and IL-6, TNF- α and hepcidin in patients with diabetic kidney disease complicated with anemia WANG Xiaowei, XU Haihong. Graduate School of Zhejiang University of Traditional Chinese Medicine, Hangzhou 310000, China.

[Abstract] **Objective** To study the relationship between TCM syndrome type and interleukin-6 (IL-6), tumor necrosis factor- α (TNF- α) and hepcidin in patients with diabetic kidney disease (DKD) complicated with anemia. **Methods** A total of 245 patients with DKD complicated with anemia were enrolled to identify TCM syndrome types, and the levels of IL-6, TNF- α and hepcidin were detected, and the relationship between them and TCM syndrome types was analyzed. **Results** Among 245 patients with DKD complicated with anemia, 78 cases (31.84%) had Qi Yin deficiency syndrome, 70 cases (28.57%) had Spleen Kidney Yang deficiency syndrome, 50 cases (20.41%) had Qi Blood deficiency syndrome, and 47 cases (19.18%) had Yin Yang deficiency syndrome. The degree of anemia varies among different TCM syndrome types in patients with DKD combined with anemia, and the difference was statistically significant ($\chi^2=46.71, P<0.05$). The serum levels of IL-6, TNF- α , and hepcidin in patients with Yin Yang deficiency syndrome were higher than those in patients with Spleen Kidney Yang deficiency syndrome (LSD- $t=6.73, 8.63, 9.67, P<0.05$). The levels of IL-6, TNF- α , and hepcidin in patients with Spleen Kidney Yang deficiency syndrome were higher than those in patients with Qi and Blood deficiency syndrome (LSD- $t=5.15, 7.19, 6.44, P<0.05$). The levels of serum IL-6, TNF- α , and hepcidin in patients with Qi and Blood deficiency syndrome were higher than those in patients with Qi and Yin deficiency syndrome (LSD- $t=8.41, 19.11, 8.68, P<0.05$). **Conclusion** There is a certain correlation between TCM syndrome type and IL-6, TNF- α and hepcidin in patients with DKD complicated with anemia, and IL-6, TNF- α and hepcidin may be potential biological indicators of TCM syndrome differentiation in DKD complicated with anemia.

[Key words] diabetic kidney disease; anemia; TCM syndrome type; interleukin-6; tumor necrosis factor- α ; hepcidin

DOI: 10.13558/j.cnki.issn1672-3686.2024.009.006

基金项目:浙江省自然科学基金项目(2023J011898)

作者单位:310000 浙江杭州,浙江中医药大学研究生院(王晓卫);临海市中医院中医内科(王晓卫,徐海虹)

随着糖尿病发病率逐渐升高,其并发症糖尿病

肾脏疾病(diabetic kidney disease, DKD)发病率也随之升高, DKD已成为严重危害人类健康的公共疾病^[1,2]。既往研究发现DKD合并贫血患者机体普遍存在程度不同的炎症反应^[3]。近年来,现代医学检测指标为疾病的发生发展及靶向治疗机制提供了更加明确的信息,现代医学检测结果可以间接反映中医证型不同状态下功能情况。白介素-6(interleukin-6, IL-6)、肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)和铁调素是参与炎症反应的重要炎症因子,可以直接刺激铁调素表达^[4]。本研究探讨IL-6、TNF- α 、铁调素与DKD合并贫血中医证型的相关性,旨在为将来中医治疗DKD合并贫血提供循证证据支持。

1 资料与方法

1.1 一般资料 回顾性选取2020年1月至2024年4月临海市中医院临床诊断为DKD合并贫血患者245例,其中男性140例、女性105例;年龄32~70岁,平均年龄(57.57±9.96)岁。纳入标准包括:18~75岁;符合DKD合并贫血中西医诊断标准^[5~7];临床资料完整。排除标准为:①目前接受透析治疗;②近期患有创伤、应激、手术、感染性疾病;③患有肿瘤;④有严重肝肾损伤、血液、免疫类疾病;⑤处于妊娠期或哺乳期。本次研究经医院医学伦理委员会审核批准,所有患者对研究内容均知情同意。

1.2 方法

1.2.1 中医证型辨证 由2名主治医师进行辨证,若2名医生辨证存在分歧,则由第3名副主任中医师重新辨证。

1.2.2 贫血检测 取患者空腹静脉血5 mL,采用血细胞分析仪测定血红蛋白,轻度:血红蛋白浓度 ≥ 90 g/L,但小于正常值;中度:血红蛋白浓度61~89 g/L;重度:血红蛋白浓度 ≤ 60 g/L。

1.2.3 IL-6、TNF- α 、铁调素含量检测 采集患者入院后清晨空腹状态下静脉血5 mL,置于EDTA-2K抗凝管中,4 h内于离心机上以3 000 r/min离心5 min,收集血浆,置于-80℃保存,采用酶联免疫吸附法检测血浆中IL-6、TNF- α 、铁调素的含量。

1.3 统计学方法 采用SPSS 24.0统计分析,计资料以例(%)表示,采用 χ^2 检验进行检验。符合正态分布的计量资料两组间比较采用 t 检验,多组间比较采用单因素方差分析,两两比较采用LSD- t 检验。设 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 DKD合并贫血患者中医证型 245例DKD合并贫血患者中,气阴两虚证78例(31.84%)、脾肾阳虚证70例(28.57%)、气血两虚证50例(20.41%)、阴阳两虚证47例(19.18%)。

2.2 DKD合并贫血患者中医证型贫血严重程度分布特点见表1

表1 DKD合并贫血患者中医证型与贫血严重程度分布情况/例(%)

中医证型	贫血程度			合计
	轻度	中度	重度	
气阴两虚证	8(10.26)	23(29.48)	47(60.26)	78(31.84)
气血两虚证	9(18.00)	11(22.00)	30(60.00)	50(20.41)
脾肾阳虚证	29(41.43)	26(37.14)	15(21.43)	70(28.57)
阴阳两虚证	18(38.30)	19(40.42)	10(21.28)	47(19.18)
合计	64(26.12)	79(32.25)	102(41.63)	245(100)

由表1可见,DKD合并贫血患者不同中医证型之间贫血程度不同,差异有统计学意义($\chi^2=46.71, P < 0.05$)。

2.3 DKD合并贫血患者不同中医证型IL-6、TNF- α 、铁调素比较见表2

表2 DKD合并贫血患者不同中医证型的IL-6、TNF- α 、铁调素比较

中医证型	IL-6/ng/L	TNF- α /ng/L	铁调素/ μ g/L
气阴两虚证	73.48±6.76	101.60±9.75	81.12±6.32
气血两虚证	78.68±6.62*	110.88±9.15*	85.70±5.86*
脾肾阳虚证	83.83±6.89 [#]	118.07±9.06 [#]	92.14±5.72 [#]
阴阳两虚证	91.19±10.08 [△]	126.70±12.69 [△]	102.45±11.07 [△]

注:*:与气阴两虚证比较, $P < 0.05$;#:与气血两虚证比较, $P < 0.05$;[△]:与脾肾阳虚证比较, $P < 0.05$ 。

由表2可见,DKD合并贫血患者不同中医证型的IL-6、TNF- α 、铁调素水平比较,差异均有统计学意义(F 分别=52.64、68.78、72.57, P 均 < 0.05)。进一步两两比较,阴阳两虚证患者血清IL-6、TNF- α 、铁调素水平高于脾肾阳虚证患者(LSD- t 分别=6.73、8.63、9.67, P 均 < 0.05);脾肾阳虚证患者血IL-6、TNF- α 、铁调素水平高于气血两虚证患者(LSD- t 分别=5.15、7.19、6.44, P 均 < 0.05);气血两虚证患者血清IL-6、TNF- α 、铁调素水平高于气阴两虚证患者(LSD- t 分别=8.41、19.11、8.68, P 均 < 0.05)。

3 讨论

随着糖尿病患病率的上升,糖尿病导致慢性肾

脏病人数已超过肾小球肾炎导致慢性肾脏病人数,成为慢性肾脏病最常见的病因^[8]。DKD不仅是终末期肾病的主要原因,同时也是并发贫血的重要因素。从中医学的角度分析,DKD合并贫血基础病机为脾肾肝亏损为本,湿、浊、瘀、毒蓄积为标。《黄帝内经》曰“肾者,主蛰,封藏之本,精之处也”。肾为先天之本,具有藏精的作用。《诸病源候论》记载“肾藏精,精血同源,血之所成也”。DKD患者处于肾虚失固摄、精微外泄状态,肾虚导致精亏,精亏则化血无源。《灵枢·决气》曰:“中焦受气取汁,变化而赤,是谓血”。脾为后天之本,主运化水谷,气血生化之源。脾气虚则精微物质难以运化,精血化生无源。《张氏医通》记载“人之虚,非气即血……阴血阴精之源头在乎肾,气之源头在乎脾”,可见脾肾亏虚是DKD发病贫血的病机基础。脾肾亏损,气血匮乏,精难以化血。《张氏医通·诸血门》记载“气不耗,归精于肾而为精;精不泄,归精于肝而化精血”。肝肾同源,肾精不足,导致肝血亏虚,肝失疏调,导致气血失和。脾肾肝亏虚,气血失调,水湿不运,气血则血瘀,血不利则为水,加脾虚不运水谷,引起水湿内蕴,湿聚成浊,浊炼蕴毒,毒耗气血,加重DKD患者贫血。中医药治疗DKD合并贫血具有低毒高效、整体调控的特色,因此对于DKD合并贫血中医证型与西医检测指标深入分析,可更好指导临床实践,从而拓展中医辨证治疗优势。

既往研究表明DKD中医证型以气阴两虚证人数最多,其次为脾肾阳虚证^[9]。本次研究中发现245例DKD合并贫血患者中医证型占比依次为气阴两虚证、脾肾阳虚证、气血两虚证、阴阳两虚证。DKD患者由糖尿病慢性演变所致,糖尿病基础病机为阴虚燥热,DKD阴虚为本,气阴两虚致精血不足,致血脉枯涩,导致贫血,故气阴两虚证人数最多。本次研究结果显示,轻度贫血中以脾肾阳虚证为主;中度贫血以阴阳两虚证居多;重度贫血以气阴两虚证和气血两虚证多见。DKD早期以阴虚为主,阴虚致气无所依,导致气阴两虚;血属于阴,阴虚则血亏,阴不载气,导致气血两虚,引起DKD贫血,肝主藏血,早期DKD贫血以肝阴、肝血不足为主。DKD病位在肾,随着DKD进展,阴损及阳,导致脾肾阳虚,脾肾为先后天之本,气血精生化之源,脾肾阳虚,气血精化生无源,导致DKD贫血进一步加重。

研究表明免疫和系统性慢性低度炎症与DKD进展密切相关,检测TNF- α 、IL-6等炎症标志物,对

DKD诊断和病情监测有重要价值^[10]。炎症反应被认为是引起DKD诱发贫血发生的最重要的机制。IL-6具有促炎和抗炎双重作用,它不仅能作用于肾小球细胞增殖,促进细胞外基质合成和肾小球基底膜增厚,促进DKD的进展,同时IL-6是导致DKD贫血重要因素^[11]。铁调素是机体维持铁稳态的关键激素,可负向调节铁代谢,主要由肝脏合成,当机体铁负荷增高时,肝脏分泌铁调素增多,进而减少铁的吸收与排放入血^[12]。IL-6等炎症因子可刺激铁调素生成,抑制巨噬细胞释放铁,降低细胞外液的铁浓度^[13,14],从而导致DKD患者贫血。研究表明炎症水平与肾功能呈负相关关系^[15]。气阴两虚证→气血两虚证→脾肾阳虚证→阴阳两虚证是中医肾病病程逐渐进展的过程,最终导致肾衰竭。本次研究发现DKD合并贫血患者IL-6、TNF- α 、铁调素水平从高到低中医证型依次为阴阳两虚证、脾肾阳虚证、气血两虚证、气阴两虚证,随着病情进展,阴损及阳,阴阳两虚,IL-6、TNF- α 、铁调素水平逐渐升高,从而导致DKD合并贫血逐渐加重。综上所述,血清IL-6、TNF- α 、铁调素可以反映DKD合并贫血中医证型的病理生理机制,有可能成为中医辨证的潜在生物学指标。

本次研究存在一定的缺陷,如由于时间、研究条件、研究人数等多种因素的限制,可能导致研究结果出现偏倚,又由于经费有限,研究实验室指标偏少,并且只对DKD合并贫血其并发症进行研究,今后将扩大研究范围,进行多中心研究,制定更合理、规范评判流程,进而为制定DKD合并贫血中医证型及临床疗效评价体系构建提供参考。

参考文献

- 1 Guo W, Song Y, Sun Y, et al. Systemic immune-inflammation index is associated with diabetic kidney disease in Type 2 diabetes mellitus patients: Evidence from NHANES 2011-2018[J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2022, 13: 1071465.
- 2 潘荣强,邢铭芬,沈萍.中性粒细胞与淋巴细胞比值、肌酐、尿免疫球蛋白G及联合检测对老年2型糖尿病肾病患者的诊断价值[J]. *全科医学临床与教育*, 2024, 22(6): 489-492.
- 3 Yan P, Yang Y, Zhang X, et al. Association of systemic immune-inflammation index with diabetic kidney disease in patients with type 2 diabetes: A cross-sectional study in Chinese population[J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2024, 14: 1307692.

- 4 郑婧,熊瑛,张曙红,等.铁调素在肾性贫血中的研究进展[J].广西医科大学学报,2023,40(11):1914-1920.
- 5 中华医学会内分泌学分会.中国成人糖尿病肾脏病临床诊断的专家共识[S].中华内分泌代谢杂志,2015,31(5):379-385.
- 6 万建新.肾性贫血诊治中国专家共识[A]//2014浙江省肾脏病学术年会论文汇编[C].福建医科大学附属第一医院肾内科,2014.
- 7 中华中医药学会.糖尿病肾病中医防治指南[S].中国中医药现代远程教育,2011,9(4):151-153.
- 8 Xia Z, Luo X, Wang Y, et al. Diabetic kidney disease screening status and related factors: A cross-sectional study of patients with type 2 diabetes in six provinces in China[J]. BMC Health Serv Res, 2024, 24(1):489.
- 9 吴倩,黄帅,杨静静.糖尿病肾病中医证型及相关危险因素分析[J].蚌埠医学院学报,2022,47(7):901-904.
- 10 刘丽,张巧玲,杨红梅,等.临床新型炎症指标对糖尿病肾脏疾病辅助诊断价值的研究[J].中国糖尿病杂志,2023,31(3):181-186.
- 11 熊长斌.细胞因子联合临床指标对糖尿病肾脏疾病的相关性分析及诺莫模型的建立[D].江西:南昌大学,2024.
- 12 杨钧岚,邢婕,韦致远,等.铁调素及相关干预药物的研究进展[J].肾脏病与透析肾移植杂志,2024,33(1):71-75.
- 13 孙佳,韩焯,侯建霞.白细胞介素-6-铁调素信号轴调控牙周炎相关性贫血致病机制的研究进展[J].国际口腔医学杂志,2023,50(3):329-334.
- 14 滕广帅,白洁.炎症性贫血的治疗进展[J].天津中医药,2022,39(10):1357-1360.
- 15 朱志伟,叶玉燕,陈丽萍,等.糖尿病肾病患者自身免疫及微炎症指标间的相关性和肾功能关系的研究[J].中国预防医学杂志,2020,21(6):628-631.

(收稿日期 2024-05-21)

(本文编辑 葛芳君)

(上接第780页)

- 9 Zhang J, Zhang X, Yang G, et al. Impulsiveness indirectly affects suicidal ideation through depression and simultaneously moderates the indirect effect: A moderated mediation path model[J]. Front Psychiatry, 2022, 13:913680.
- 10 李宏,吉钰琪,王望杰,等.重型抑郁障碍患者默认网络静态与动态功能连接变化[J].中国医学影像技术,2024,40(4):598-602.
- 11 杨丽,任若佳,卢文婷,等.深部经颅磁刺激治疗抑郁症状疗效及安全性的探索性随机对照研究[J].中华精神科杂志,2023,56(3):161-166.
- 12 胡茂林,陈小磊,殷淑娴,等.青少年双相情感障碍与重型抑郁障碍认知表型的跨诊断聚类分析[J].国际精神病学杂志,2023,50(6):1279-1284.
- 13 王雪,吴涵,袁晓菲,等.双相障碍抑郁发作患者急性期治疗有效后3年的再入院率及影响因素分析[J].神经疾病与精神卫生,2023,23(8):563-569.
- 14 宋仕琪,孙雨蒙,周敏思,等.伴与不伴精神病性症状青少年重度抑郁发作者抑郁及焦虑症状比较[J].国际精神病学杂志,2023,50(1):52-56.
- 15 都业铭,张云巧,王宗琦,等.重性抑郁障碍患者躯体症状与脑源性神经营养因子和炎症因子的相关性研究[J].中国全科医学,2023,26(12):1463-1471.
- 16 古智文,黄雄,陈丽萍,等.电针联合艾司西酞普兰对重性抑郁障碍患者认知功能及血清炎症因子的影响[J].山东中医杂志,2021,40(9):972-976.
- 17 张静,张宇,唐露露,等.5-HT、MT、IL-1 β 、MIF与肝豆状核变性抑郁障碍的相关性及肝豆汤的干预研究[J].中国临床研究,2022,35(7):991-995.
- 18 王雪梅,李毅.双相障碍I型抑郁发作和重度抑郁障碍患者的认知功能与甲状腺功能及临床特征的关系[J].神经疾病与精神卫生,2023,23(11):767-773.
- 19 沈小琴,王丞基,阿丽米热·阿里木江,等.有自杀意念的儿童青少年双相障碍抑郁发作患者SLC6A4基因甲基化研究[J].神经疾病与精神卫生,2023,23(11):774-779.
- 20 陈丽萍,潘集阳.重性抑郁障碍患者文拉法辛治疗前后炎症细胞因子的变化[J].中华行为医学与脑科学杂志,2020,29(7):607-612.

(收稿日期 2024-08-20)

(本文编辑 葛芳君)