

六味地黄丸合二至丸组方联合西医常规治疗对早期糖尿病肾病(肝肾阴虚证)患者的临床疗效观察[△]

张政赢^{1*}, 鞠阳², 刘晓宁², 江冉冉¹, 庞坤³, 王竞¹, 路露¹, 王晶¹, 仝超¹(1. 华北医疗健康集团峰峰总医院药剂科, 河北邯郸 056200; 2. 华北医疗健康集团峰峰总医院内科, 河北邯郸 056200; 3. 华北医疗健康集团峰峰总医院检验科, 河北邯郸 056200)

中图分类号 R932 文献标志码 A 文章编号 1672-2124(2024)01-0047-04
DOI 10.14009/j.issn.1672-2124.2024.01.011



摘要 目的:探讨六味地黄丸合二至丸组方联合恩格列净片、缬沙坦片对早期糖尿病肾病(肝肾阴虚证)患者的疗效及对血糖指标、肾功能、血清单核细胞趋化蛋白-1(MCP-1)、转化生长因子- β 1(TGF- β 1)和炎症因子的影响。方法:选取2020年9月至2023年2月该院收治的早期糖尿病肾病(肝肾阴虚证)患者128例,按随机数字表法分为对照组与观察组,各64例。两组患者均给予健康教育和饮食指导,在此基础上,对照组患者口服恩格列净片和缬沙坦片,观察组患者在对照组的基础上联合六味地黄丸合二至丸组方治疗,共治疗8周。评估临床疗效和不良反应发生情况,检测治疗前后两组患者的血糖指标[空腹血糖(FBG)、糖化血红蛋白(HbA_{1c})],肾功能指标[尿素氮(BUN)、血肌酐(Scr)和尿白蛋白排泄率(UAER)],血清MCP-1、TGF- β 1和炎症因子[肿瘤坏死因子 α (TNF- α)、白细胞介素 1β (IL- 1β)]水平。结果:观察组患者的总有效率为93.75%(60/64),较对照组(81.25%, 52/64)更高,差异有统计学意义($P<0.05$)。治疗后,两组患者的FBG、HbA_{1c}、BUN、Scr、UAER、MCP-1、TGF- β 1、TNF- α 和IL- 1β 水平均较治疗前显著降低,且观察组患者的FBG、HbA_{1c}、BUN、Scr、UAER、MCP-1、TGF- β 1、TNF- α 和IL- 1β 水平较对照组更低,差异均有统计学意义($P<0.05$)。对照组、观察组患者的总不良反应发生率分别为12.50%(8/64)、14.06%(9/64),差异无统计学意义($P>0.05$)。结论:六味地黄丸合二至丸组方联合恩格列净片、缬沙坦片可有效改善早期糖尿病肾病(肝肾阴虚证)患者的血糖、肾功能指标、MCP-1、TGF- β 1及炎症因子水平,提高临床疗效,且安全性较好。

关键词 六味地黄丸合二至丸组方; 恩格列净片; 缬沙坦片; 肝肾阴虚证; 糖尿病肾病

Clinical Efficacy of Liuwei Dihuang Pills and Erzhi Pills Prescription Combined with Conventional Western Medicine in the Treatment of Patients with Early Diabetic Nephropathy (Liver-Kidney Yin Deficiency Syndrome)[△]

ZHANG Zhengying¹, JU Yang², LIU Xiaoning², JIANG Ranran¹, PANG Kun³, WANG Jing¹, LU Lu¹, WANG Jing¹, TONG Chao¹(1. Dept. of Pharmacy, Fengfeng General Hospital of North China Medical and Health Group, Hebei Handan 056200, China; 2. Dept. of Internal Medicine, Fengfeng General Hospital of North China Medical and Health Group, Hebei Handan 056200, China; 3. Dept. of Laboratory, Fengfeng General Hospital of North China Medical and Health Group, Hebei Handan 056200, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To probe into the efficacy of Liuwei Dihuang pills and Erzhi pills combined with Empagliflozin tablets and Valsartan tablets in the treatment of patients with early diabetic nephropathy (liver-kidney Yin deficiency syndrome) and the effects on blood glucose indicator, kidney function, serum monocyte chemotactic protein-1 (MCP-1), transforming growth factor- β 1 (TGF- β 1) and inflammatory factors. **METHODS:** A total of 128 patients with DN (early liver-kidney yin deficiency syndrome) in this hospital from Sept. 2020 to Feb. 2023 were extracted to be divided into control group and observation group via the random number table method, with 64 cases in each group. Two groups were given health education and dietary guidance, on the basis of which the control group was given oral treatment of Empagliflozin tablets and Valsartan tablets, the observation group received Liuwei Dihuang pills and Erzhi pills prescription on the basis of the control group, with 8 weeks of total treatment. Clinical efficacy and occurrence of adverse drug reactions were evaluated. Blood glucose indicators [fasting blood glucose (FBG), glycosylated hemoglobin (HbA_{1c})], renal function [blood urea nitrogen (BUN), serum creatinine (Scr), urinary albumin

[△] 基金项目:河北省中医药类科研计划项目(No. 2021469);邯郸市科学技术研究与发展计划项目(No. 19422083012-7)

* 主管药师。研究方向:临床药学和医院药学。E-mail: zhangyingzheng984@163.com

excretion rate (UAER)], serum MCP-1, TGF- β 1, inflammatory factors [tumor necrosis factor- α (TNF- α), interleukin-1 β (IL-1 β)] levels were detected before and after treatment. RESULTS: The total effective rate of observation group was 93.75% (60/64), higher than 81.25% (52/64) of control group, with statistically significant difference ($P < 0.05$). After treatment, the levels of FBG, HbA_{1c}, BUN, SCr, UAER, MCP-1, TGF- β 1, TNF- α and IL-1 β in both groups decreased significantly compared with those before treatment, the levels of FBG, HbA_{1c}, BUN, SCr, UAER, MCP-1, TGF- β 1, TNF- α and IL-1 β in observation group were lower than those in control group, with statistically significant differences ($P < 0.05$). The total incidence of adverse drug reactions in control group and observation group was respectively 12.50% (8/64) and 14.06% (9/64), with no statistical significance ($P > 0.05$). CONCLUSIONS: Liuwei Dihuang pills and Erzhi pills combined with Empagliflozin tablets and Valsartan tablets can effectively improve the levels of blood glucose, renal function indicators, MCP-1, TGF- β 1 and inflammatory factors in patients with early DN (liver-kidney Yin deficiency syndrome), and promote clinical efficacy with higher safety.

KEYWORDS Liuwei Dihuang pills and Erzhi pills prescription; Empagliflozin tablets; Valsartan tablets; Liver-kidney Yin deficiency syndrome; Diabetic nephropathy

糖尿病肾病(diabetic nephropathy, DN)为糖尿病常见并发症,表现为蛋白尿、水肿等主要症状,其发病率呈升高趋势,有资料显示, DN 患者在所有糖尿病患者中所占比例高达 40%, DN 如不能及时控制,可发展为慢性肾衰竭,严重危及患者生命健康^[1-2]。目前,西医治疗该病的主要方式为控制血糖和蛋白尿。研究发现,恩格列净除降糖作用外,还具有肾脏保护作用,能够降低肾脏复合终点风险,缬沙坦可改善 DN 患者的肾功能和炎症损伤,但二者疗效尚有欠佳^[3-4]。中医可发挥保护肾功能、改善预后和降低不良反应等优势。六味地黄丸合二至丸组方(组方汤剂)源自《小儿药证直诀》和《医便》,其在慢性肾衰竭的治疗中效果较好^[5]。但尚未有其治疗 DN 的研究报道。我院将六味地黄丸合二至丸组方联合恩格列净、缬沙坦用于治疗早期 DN(肝肾阴虚证),发现其疗效较好,现报告如下。

1 资料与方法

1.1 资料来源

选取 2020 年 9 月至 2023 年 2 月我院收治的 DN 患者 128 例。诊断标准:(1)西医诊断标准,根据《中国糖尿病肾脏病防治指南(2021 年版)》^[6]对 DN 进行诊断,由糖尿病所致超过 3 个月持续期的尿白蛋白/肌酐比值 >30 mg/g 和(或)肾小球滤过率 <60 mL/(min \cdot 1.73 m²)。 (2)中医诊断标准,中医辨证为肝肾阴虚证^[7],症状为尿黄(常有尿浊)、失眠多梦、手足心热、眩晕耳鸣、腰膝酸软、大便干结、口咽干燥、两目干涩、舌红少苔和脉细数。纳入标准:符合上述诊断标准;为 2 型 DN 患者且初次诊断为 DN, Mogensen 分期为 III 期^[6];年龄 18~75 岁。排除标准:重要脏器发生病变者;有多种药物过敏史者;存在认知、精神等障碍者;近 2 周内接受糖皮质激素治疗者。

根据随机数字表法将患者分为观察组与对照组,各 64 例。观察组患者中,男性 41 例,女性 23 例;年龄 41~73 (57.46 \pm 8.27)岁;体重指数 21~28(24.29 \pm 2.17) kg/m²;糖尿病病程 5~19(11.65 \pm 2.11)年。对照组患者中,男性 44 例,女性 20 例;年龄 42~72 (56.98 \pm 8.22)岁;体重指数 20~27 (24.25 \pm 2.13) kg/m²;糖尿病病程 4~19(11.53 \pm 2.14)年。两组患者临床资料具有可比性。本研究经医院伦理委员会批准

(批准编号:2020-LCLS-033),患者均签署知情同意书。

1.2 方法

(1)基础治疗:两组患者均接受健康教育、饮食指导,了解 DN 发病机制、注意事项等内容,禁食高糖、高钠盐、高脂食物,饮食以清淡、易消化为主。(2)对照组患者给予恩格列净片(规格:10 mg)和缬沙坦片(规格:80 mg)口服治疗,其中恩格列净片 1 次 10 mg,缬沙坦片 1 次 80 mg,均为 1 日 1 次,4 周为 1 个疗程,共治疗 2 个疗程。(3)观察组患者在对照组的基础上联合六味地黄丸合二至丸组方治疗,组方:茯苓、泽泻各 30 g,怀山药、生地黄各 15 g,旱莲草、女贞子和山茱萸各 12 g,牡丹皮 10 g,甘草 3 g;加冷水煎煮 2 h,取汁 300 mL,分早中晚餐后温服,1 日 1 剂,4 周为 1 个疗程,共治疗 2 个疗程。

1.3 观察指标

(1)血糖指标:治疗前后采集空腹静脉血,检测空腹血糖(FBG)、糖化血红蛋白(HbA_{1c})水平。(2)肾功能:检测患者治疗前后尿素氮(BUN)、血肌酐(SCr)水平;收集治疗前后患者 24 h 尿液,检测尿白蛋白排泄率(UAER)水平。(3)检测患者治疗前后血清单核细胞趋化蛋白-1(MCP-1)、转化生长因子- β 1(TGF- β 1)、肿瘤坏死因子 α (TNF- α)和白细胞介素 1 β (IL-1 β)水平。(4)不良反应:用药期间观察低血压、头痛、水肿、腹泻和氨基转移酶升高等不良反应发生情况。

1.4 疗效评定标准

显效:症状消失,UAER 恢复正常或降低 $>50\%$, HbA_{1c} 和 FBG 恢复正常或降低 1/3, 24 h 尿蛋白定量降低 $>50\%$, 肾功能恢复正常;有效:症状好转, HbA_{1c}、FBG、UAER 和 24 h 尿蛋白定量降低但不及显效标准;无效:症状无改善,上述指标升高或无变化^[8]。总有效率=(显效病例数+有效病例数)/总病例数 $\times 100\%$ 。

1.5 统计学方法

采用 SPSS 26.0 软件分析数据,计数资料如疗效、不良反应等用率(%)表示,行 χ^2 检验;计量资料如血糖指标、肾功能指标用 $\bar{x}\pm s$ 表示,行 t 检验; $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 临床疗效

观察组患者的总有效率较对照组更高(93.75% vs.

81.25%)，差异有统计学意义($\chi^2=4.571, P=0.033$)，见表1。

表1 两组临床疗效比较[例(%)]

组别	显效	有效	无效	总有效
观察组(n=64)	42 (65.62)	18 (28.12)	4 (6.25)	60 (93.75)
对照组(n=64)	36 (56.25)	16 (25.00)	12 (18.75)	52 (81.25)

表2 两组患者治疗前后血糖指标比较($\bar{x}\pm s$)

组别	FBG/(mmol/L)				HbA _{1c} /%			
	治疗前	治疗后	t	P	治疗前	治疗后	t	P
观察组(n=64)	9.65±1.46	5.17±0.73	21.956	<0.001	10.12±2.47	6.16±1.04	11.821	<0.001
对照组(n=64)	9.73±1.51	6.94±0.91	12.660	<0.001	10.03±2.41	7.82±1.13	6.642	<0.001
t	0.305	12.138			0.209	8.647		
P	0.761	<0.001			0.835	<0.001		

2.3 肾功能

治疗前,两组患者BUN、SCr和UAER水平的差异均无统计学意义($P>0.05$);治疗后,两组患者的BUN、SCr和UAER水平均较治疗前显著降低,且观察组患者较对照组更低,差异均有统计学意义($P<0.05$),见表3。

2.4 血清MCP-1、TGF- β 1和炎症因子水平

治疗前,两组患者血清MCP-1、TGF- β 1、TNF- α 和IL-1 β 水

2.2 血糖指标

平,两组患者FBG和HbA_{1c}水平的差异均无统计学意义($P>0.05$);治疗后,两组患者的FBG和HbA_{1c}水平均较治疗前显著降低,且观察组患者较对照组更低,差异均有统计学意义($P<0.05$),见表2。

平的差异均无统计学意义($P>0.05$);治疗后,两组患者血清MCP-1、TGF- β 1、TNF- α 和IL-1 β 水平较治疗前显著降低,且观察组患者较对照组更低,差异均有统计学意义($P<0.05$),见表4。

2.5 不良反应

对照组和观察组患者总不良反应发生率比较(12.50% vs. 14.06%),差异无统计学意义($\chi^2=0.068, P=0.795$),见表5。

表3 两组患者治疗前后肾功能比较($\bar{x}\pm s$)

组别	BUN/(mmol/L)				SCr/(μ mol/L)				UAER/(μ g/min)			
	治疗前	治疗后	t	P	治疗前	治疗后	t	P	治疗前	治疗后	t	P
观察组(n=64)	9.41±1.42	5.11±1.19	18.567	<0.001	137.89±23.24	83.47±14.35	15.939	<0.001	156.03±12.71	102.53±10.34	26.122	<0.001
对照组(n=64)	9.65±1.49	7.32±1.35	9.271	<0.001	138.96±23.15	107.62±15.27	9.041	<0.001	153.68±10.23	121.54±9.07	18.807	<0.001
t	0.933	9.824			0.261	9.220			1.152	11.057		
P	0.353	<0.001			0.795	<0.001			0.251	<0.001		

表4 两组患者治疗前后血清MCP-1、TGF- β 1和炎症因子水平比较($\bar{x}\pm s$)

组别	MCP-1/(pg/mL)				TGF- β 1/(ng/mL)			
	治疗前	治疗后	t	P	治疗前	治疗后	t	P
观察组(n=64)	275.14±18.95	143.51±15.79	42.691	<0.001	64.09±8.73	20.57±3.94	36.350	<0.001
对照组(n=64)	271.32±19.34	186.70±16.38	26.710	<0.001	63.41±9.04	27.41±4.02	29.110	<0.001
t	1.129	15.187			0.433	9.721		
P	0.261	<0.001			0.666	<0.001		

组别	TNF- α /(pg/mL)				IL-1 β /(pg/mL)			
	治疗前	治疗后	t	P	治疗前	治疗后	t	P
观察组(n=64)	189.72±21.72	107.33±12.94	26.070	<0.001	32.97±6.05	13.67±3.06	22.773	<0.001
对照组(n=64)	191.34±23.05	142.59±16.30	13.815	<0.001	33.76±6.19	24.04±4.18	10.411	<0.001
t	0.409	13.554			0.730	16.014		
P	0.683	<0.001			0.467	<0.001		

表5 两组患者不良反应发生情况比较[例(%)]

组别	低血压	头痛	水肿	腹泻	氨基转移酶升高	合计
观察组(n=64)	2 (3.12)	3 (4.69)	1 (1.56)	2 (3.12)	1 (1.56)	9 (14.06)
对照组(n=64)	2 (3.12)	1 (1.56)	1 (1.56)	2 (3.12)	2 (3.12)	8 (12.50)

3 讨论

DN属于糖尿病微血管并发症,多由慢性高血糖引起机体代谢紊乱所致,该病呈进行性发展,可逐渐发展为肾小球纤维化,最终造成肾衰竭^[9-10]。DN发病机制较复杂,可能与糖代谢紊乱、炎症和遗传等因素有关。西医常规治疗DN一般使用降糖药物使血糖达标,使用降压药物使血压达标,血糖、血压达标后能够延缓DN的进展。目前恩格列净和缬沙坦是临床治疗DN的常用药物。恩格列净在调节DN患者血糖、改善炎症指数和肾功能方面均有显著作用^[11]。研究发现,缬沙坦在改善DN患者炎症、尿蛋白、肾功能和细胞免疫方面效果显著,可有

效改善DN患者预后^[12]。但由于作用靶点单一,再加上该病病程长,长期服用的不良反应较多。

中医认为,燥热偏盛、津液不足可导致DN的发生,其根本是肝肾之阴亏损。六味地黄丸合二至丸组方可滋补肝肾之阴,补充人体津液,为治本之法。本方以生地黄滋养肾阴,填精补髓,为君药^[13];女贞子、旱莲草补肝肾益阴血,怀山药补脾固精,山茱萸固精敛气,共为臣药^[14];茯苓淡渗脾湿以助山药健脾,丹皮清肝泻火以制山茱萸之温,泽泻以泻肾浊且防生地黄之腻,共为佐药^[15];甘草为使药,可使诸药调和^[16]。全方起到滋补肝肾的效果。药理学研究显示,生地黄可减轻DN大鼠肾

脏炎症状态,改善 DN 大鼠血糖和肾功能及肾脏病理损伤^[17]。

本研究结果发现,观察组患者的总有效率较对照组更优,提示六味地黄丸合二至丸组方联合恩格列净片、缬沙坦片应用于早期 DN(肝肾阴虚证)患者,可提高整体治疗效果,改善临床症状。此外,观察组患者血糖指标、肾功能和炎症因子降低程度均优于对照组,提示六味地黄丸合二至丸组方联合恩格列净片、缬沙坦片治疗早期 DN(肝肾阴虚证)可促使患者血糖指标、肾功能和炎症逐步恢复至恶化前,预防肾衰竭和炎症应激。有研究结果显示,生长因子与 DN 发展关系密切^[18]。TGF- β 1 能够刺激机体产生系膜外基质蛋白,抑制细胞外基质降解,从而促使其沉积于肾小球系膜区,进而导致肾小球硬化^[19];此外,其能够加速足细胞凋亡,TGF- β 1 活性升高时促纤维化作用较强,在肾脏纤维化过程中发挥重要调节作用^[20]。有研究表明,炎症因子参与 DN 的发病和进展过程^[21]。作为趋化因子,MCP-1 能够激活单核巨噬细胞,并促使其聚集于肾脏,通过调节黏附分子表达,增加炎症因子释放,从而引发 DN^[22];MCP-1 可诱导 TGF- β 1 产生,二者通过相互作用,可促进肾小球硬化^[23]。因而,合理控制 TGF- β 1、MCP-1 水平,对于抑制 DN 疾病进展具有重要意义。本研究结果显示,治疗后观察组患者血清 MCP-1、TGF- β 1 水平降低幅度较对照组更优,且两组患者总不良反应发生率的差异无统计学意义($P>0.05$),提示六味地黄丸合二至丸组方联合恩格列净片、缬沙坦片治疗早期 DN(肝肾阴虚证)患者,可有效控制病情进展,改善 MCP-1、TGF- β 1 水平,安全性较好。

综上所述,六味地黄丸合二至丸组方联合恩格列净片、缬沙坦片治疗早期 DN(肝肾阴虚证)患者,可改善血糖、肾功能指标,降低 MCP-1、TGF- β 1 及炎症因子水平,疗效显著,安全性较好。但因纳入样本量不多、未长期随访,本研究结论可能存在一定偏倚,今后需在大量样本基础上深入探究其具体治疗机制。

参考文献

- [1] İÇEN G, DAĞLIOĞLU G, EVRAN M. Evaluation of apelin-13 levels in patients with diabetic nephropathy[J]. *Int Urol Nephrol*, 2023, 55(2): 345-353.
- [2] TUTTLE K R, AGARWAL R, ALPERS C E, et al. Molecular mechanisms and therapeutic targets for diabetic kidney disease[J]. *Kidney Int*, 2022, 102(2): 248-260.
- [3] 姜国良,周淑娇,王萍. 恩格列净对早期糖尿病肾脏病患者肾脏保护作用研究[J]. *中华保健医学杂志*, 2023, 25(1): 55-57.
- [4] 丁仁华, 宣建宗, 吴亮亮, 等. 缬沙坦联合参芪固肾汤对糖尿病肾病患者的蛋白尿及 hs-CRP、IL-6 的干预作用[J]. *中国中西医结合肾病杂志*, 2023, 24(2): 151-153.
- [5] 韩亚男, 杨文, 高乐, 等. 六味地黄丸合二至丸联合氯沙坦对老年慢性肾功能衰竭患者血液流变学及 MCP-1、TGF- β 1 的影响[J]. *陕西中医*, 2021, 42(12): 1721-1723.
- [6] 中华医学会糖尿病学分会微血管并发症学组. 中国糖尿病肾脏病防治指南(2021年版)[J]. *中华糖尿病杂志*, 2021, 13(8): 762-784.
- [7] 中国医师协会中西医结合医师分会内分泌与代谢病学专业委员会. 糖尿病肾病病证结合诊疗指南[J]. *中医杂志*, 2022, 63(2): 190-197.
- [8] 中华中医药学会肾病分会. 糖尿病肾病诊断、辨证分型及疗效

- 评定标准(试行方案)[J]. *上海中医药杂志*, 2007, 41(7): 7-8.
- [9] ANDERS H J, PEIRED A J, ROMAGNANI P. SGLT2 inhibition requires reconsideration of fundamental paradigms in chronic kidney disease, 'diabetic nephropathy', IgA nephropathy and podocytopathies with FSGS lesions[J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2022, 37(9): 1609-1615.
- [10] JIAO Y Y, JIANG S M, WANG Y, et al. Activation of complement C1q and C3 in glomeruli might accelerate the progression of diabetic nephropathy: Evidence from transcriptomic data and renal histopathology[J]. *J Diabetes Investig*, 2022, 13(5): 839-849.
- [11] LI Q, WANG X, GUO A L, et al. The promising significance of liraglutide combined with dapagliflozin or empagliflozin in the prevention of early diabetic nephropathy[J]. *Am J Transl Res*, 2022, 14(8): 5622-5629.
- [12] YU M, LIU C Y, JIANG Y. Effects of calcium dobesilate combined with catechicine and valsartan capsules on inflammation and cellular immunity in patients with diabetic nephropathy[J]. *Minerva Surg*, 2023, 78(1): 120-123.
- [13] 张璇, 姜睿斌, 薛松研, 等. 生地黄及其配伍防治糖尿病肾病微炎症状态的药效机制分析[J]. *现代中西医结合杂志*, 2021, 30(35): 3975-3977, 3982.
- [14] 王娟, 韩旭, 李立, 等. 基于网络药理学的墨旱莲-女贞子药对“异病同治”糖尿病肾病与糖尿病视网膜病变的机制研究[J]. *天津中医药大学学报*, 2021, 40(3): 374-383.
- [15] 张慧康, 于淼, 周计春. 六味地黄丸“三泻”药辨疑[J]. *中国中医基础医学杂志*, 2022, 28(2): 280-282.
- [16] 李泽宇, 郝二伟, 李卉, 等. 甘草配伍应用的药理作用及机制分析[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2022, 28(14): 270-282.
- [17] 张璇, 姜睿斌, 张晓菊, 等. 基于 NF- κ B 通路研究生地黄-玄参对糖尿病肾病大鼠肾脏微炎症状态的影响[J]. *国际中医中药杂志*, 2022, 44(1): 49-55.
- [18] AGARWAL R G, KHOKHAR M, PUROHIT P, et al. A clinical and in-silico study of microRNA-21 and growth differentiation factor-15 expression in pre-diabetes, type 2 diabetes and diabetic nephropathy[J]. *Minerva Endocrinol (Torino)*, 2023, 48(2): 172-185.
- [19] CHALKIA A, GAKIPOULOU H, THEOHARI I, et al. Transforming growth factor- β 1/Smad signaling in glomerulonephritis and its association with progression to chronic kidney disease[J]. *Am J Nephrol*, 2021, 52(8): 653-665.
- [20] GIFFORD C C, TANG J Q, COSTELLO A, et al. Negative regulators of TGF- β 1 signaling in renal fibrosis; pathological mechanisms and novel therapeutic opportunities[J]. *Clin Sci (Lond)*, 2021, 135(2): 275-303.
- [21] ZHANG Y, CHEN X L, FAN Y P, et al. XCL1 aggravates diabetic nephropathy-mediated renal glomerular endothelial cell apoptosis and inflammatory response via regulating p53/nuclear Factor-Kappa B pathway[J]. *Nephron*, 2022, 146(1): 84-98.
- [22] SCURT F G, MENNE J, BRANDT S, et al. Monocyte chemoattractant protein-1 predicts the development of diabetic nephropathy[J]. *Diabetes Metab Res Rev*, 2022, 38(2): e3497.
- [23] KHALILI M, BONNEFOY A, GENEST D S, et al. Clinical use of complement, inflammation, and fibrosis biomarkers in autoimmune glomerulonephritis[J]. *Kidney Int Rep*, 2020, 5(10): 1690-1699.

(收稿日期:2023-07-20 修回日期:2023-11-08)