

# 糖尿病肾病肾精亏虚证与 TGF- $\beta_1$ 、Klotho、MMP-9、TIMP-1 的相关性研究\*

史 扬<sup>1</sup>, 柳红芳<sup>1</sup>, 郭 燕<sup>1</sup>, 安至超<sup>2</sup>, 宿家铭<sup>1</sup>, 蒋 威<sup>1</sup>, 南 茜<sup>3Δ</sup>

1 北京中医药大学东直门医院, 北京 100700; 2 北京市房山区中医院, 北京 102499;

3 北京中医药大学第三附属医院, 北京 100029

**[摘要]** 目的:探讨糖尿病肾病(diabetic nephropathy, DN)肾精亏虚证与血清纤维化因子转化生长因子 $\beta_1$ (Transforming growth factor- $\beta_1$ , TGF- $\beta_1$ )、可溶性 $\alpha$ Klotho蛋白(soluble  $\alpha$ Klotho protein, Klotho)、基质金属蛋白酶9(matrix metalloproteinase 9, MMP9)、组织金属蛋白酶抑制剂1(tissue inhibitors of metalloproteinase 1, TIMP-1)水平的相关性。方法:收集2型糖尿病患者85例,其中单纯2型糖尿病患者29例, DN III、IV期患者56例(肾精亏虚证组36例、非肾精亏虚证组20例)的一般资料及临床生化指标,检测患者血清纤维化因子水平,比较DN组与糖尿病组患者一般资料和血清纤维化因子水平的差异;并分析DN肾精亏虚证组与非肾精亏虚证组各项指标差异。结果:与糖尿病组比较, DN组血清TGF- $\beta_1$ 、TIMP-1水平升高( $P < 0.01$ ), Klotho水平及MMP9/TIMP-1水平降低( $P < 0.05$ )。与DN非肾精亏虚证组比较, DN肾精亏虚证组血清TGF- $\beta_1$ 、TIMP-1水平升高( $P < 0.05$ ), 血清Klotho水平降低( $P < 0.01$ )。DN肾精亏虚证评分与TGF- $\beta_1$ 呈正相关( $r=0.426, P < 0.01$ ), DN肾精亏虚证评分与Klotho呈负相关( $r=-0.375, P < 0.01$ ), DN肾精亏虚证评分与MMP9、TIMP-1及MMP9/TIMP-1未见明显相关性( $P > 0.05$ )。DN肾精亏虚证组的血红蛋白(hemoglobin, HGB)、肾小球滤过率(estimated glomerular filtration rate, eGFR)水平低于非肾精亏虚证组( $P < 0.01$ ), 血清尿素氮(blood urea nitrogen, BUN)、血清肌酐(serum creatinine, SCr)、24 h尿蛋白定量(24-hour urine protein quantification, 24 h UTP)水平高于非肾精亏虚证组( $P < 0.05$ )。结论:肾精亏虚可能是DN发生发展的重要内在病机,血清TGF- $\beta_1$ 、Klotho水平与肾精亏虚证可能具有一定相关性。

**[关键词]** 糖尿病肾病; 肾精亏虚; 纤维化因子

**[中图分类号]** R277.5 **[文献标识码]** B **[文章编号]** 2096-9600(2026)02-0136-05

## Correlational Study between Diabetic Nephropathy with Kidney Essence Deficiency Pattern, and TGF- $\beta_1$ , Klotho, MMP-9 and TIMP-1

SHI Yang<sup>1</sup>, LIU Hongfang<sup>1</sup>, GUO Yan<sup>1</sup>, AN Zhichao<sup>2</sup>, SU Jiaming<sup>1</sup>, JIANG Wei<sup>1</sup>, NAN Qian<sup>3Δ</sup>

1 Dongzhimen Hospital of Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100700, China;

2 Fangshan District Hospital of Traditional Chinese Medicine, Beijing 102499, China;

3 The Third Affiliated Hospital of Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100029, China

**Abstract** Objective: To discuss the correlation between diabetic nephropathy (DN) with kidney essence deficiency pattern, and the levels of TGF- $\beta_1$ , Klotho, MMP-9 and TIMP-1 in the serum. Methods: We collected the general information and clinical biochemical indicators of 85 patients suffering type 2 diabetes mellitus (T2DM), among them, there were 29 cases of uncomplicated T2DM, 56 cases of stage III and stage IV DN (36 cases of kidney essence deficiency pattern, and 20 cases of non kidney essence deficiency pattern), to detect the levels of serum fibrosis factors, and to compare the differences in general information and the levels of serum fibrosis factors between DN group and T2DM group; and a comparative analysis of all indicators was performed between the DN group with kidney essence deficiency pattern and the DN group with non kidney essence deficiency pattern. Results: The elevation in the levels of TGF- $\beta_1$ , and TIMP-1 was observed in DN group when compared with T2DM group ( $P < 0.01$ ), and DN group demonstrated the decreased levels of Klotho, MMP-9/TIMP-1 ( $P < 0.05$ ). DN group of kidney essence deficiency pattern exhibited the elevated levels of TGF- $\beta_1$ , and TIMP-1 when it was compared with DN group of non kidney essence deficiency pattern ( $P < 0.05$ ), and the decrease in serum Klotho ( $P < 0.01$ ). The scores of DN group of kidney essence deficiency pattern were positively related to TGF- $\beta_1$  ( $r=0.426, P < 0.01$ ), while the scores of DN group of kidney essence deficiency pattern were negatively related to Klotho ( $r=-0.375, P < 0.01$ ), no significant correlation was observed between the scores of DN group of

kidney essence deficiency pattern, and the levels of MMP9, TIMP-1, and MMP-9/TIMP-1 ( $P>0.05$ ). The levels of HGB and eGFR in DN group of kidney essence deficiency pattern were lower than these in DN group of non kidney essence deficiency pattern ( $P<0.01$ ), while the levels of BUN, SCr and 24h UTP were higher than these in DN group of non kidney essence deficiency pattern ( $P<0.05$ ). Conclusion: Kidney essence deficiency might be the important pathogenesis in the incidence and development of DN, serum levels of TGF- $\beta_1$  and Klotho may be correlated with the kidney essence deficiency pattern.

**Keywords** diabetic nephropathy; kidney essence deficiency; fibrosis markers

糖尿病肾病(diabetic nephropathy, DN)是糖尿病最常见的致死性并发症之一<sup>[1]</sup>,由DN进展至终末期肾病的患者较其他原因导致终末期肾病患者具有更高的死亡率<sup>[2]</sup>。尿微量白蛋白(microalbuminuria, mAlb)作为评估DN的主要指标,其检测受多种因素影响且对肾脏病情的预测存在一定滞后性,有研究提出将纤维化因子作为评估DN患者肾脏功能的生物学指标<sup>[3]</sup>。柳红芳教授根据多年临床经验归纳概括出“精损络痹”的DN理论假说,其中肾精亏虚是DN的病机核心且贯穿病程始终<sup>[4]</sup>,基于该核心病机指导下的以填补肾精为重心的填精通络治法临床收效良好<sup>[5]</sup>。本研究探讨DN肾精亏虚证的物质基础与科学内涵,以期对DN临床诊疗提供一定参考。

## 1 资料与方法

**1.1 临床资料** 选取2019年7月至2021年1月就诊于北京中医药大学东直门医院东城院区、通州院区及北京市朝阳区惠新东街社区卫生服务中心的2型糖尿病患者85例。其中单纯2型糖尿病患者29例, DN III、IV期患者56例(肾精亏虚证组36例、非肾精亏虚证组20例)。DN组中男39例,女17例;平均年龄(61.00±11.00)岁;平均体质指数(body mass index, BMI)(25.98±3.48)kg/m<sup>2</sup>;糖尿病组中男15例,女14例;平均年龄(66.00±15.00)岁;平均BMI(25.47±3.27)kg/m<sup>2</sup>。DN肾精亏虚证组中男25例,女11例;平均年龄(62.19±10.78)岁;平均BMI(25.39±3.84)kg/m<sup>2</sup>;DN非肾精亏虚证组中男14例,女6例;平均年龄(57.60±11.39)岁,平均BMI(25.22±6.05)kg/m<sup>2</sup>。DN组与糖尿病组及DN肾精亏虚证组与非肾精亏虚证组的基线资料比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ ),具有可比性。

## 1.2 诊断标准

**1.2.1 西医诊断标准** 1)2型糖尿病诊断标准参考《中国2型糖尿病防治指南(2017年版)》<sup>[6]</sup>; 2)DN诊断标准参考《中国糖尿病肾脏疾病防治临床指南》<sup>[7]</sup>; 3)DN分期诊断标准参照Mogensen分期标准<sup>[8]</sup>。

**1.2.2 中医辨证标准** 1)依据课题组前期文献研究及专家咨询形成的证型量表<sup>[9]</sup>,并参考《中医诊断学》<sup>[10]</sup>,形成DN肾精亏虚证判定标准,主症:腰膝酸软,耳鸣耳聋;次症:精神萎靡,眩晕,脑鸣,健忘,牙齿松动,发白易脱,耳轮干枯萎缩,小便泡沫,足跟痛; 2)满足2条主症或1条主症+2条次症即可判定为肾精亏虚证(舌脉评判主观性较强,故暂不纳入)。

**1.3 纳入标准** 1)年龄18~90岁; 2)符合2型糖尿病诊断标准或DN诊断标准及III、IV期分期诊断标准; 3)签署知情同意书。

**1.4 排除标准** 1)1型糖尿病; 2)非糖尿病肾脏疾病; 3)近期肾功能迅速恶化及终末期肾脏病; 4)近6个月出现恶性高血压、心肌梗死、脑血管意外和糖尿病酮症酸中毒等危急重症; 5)合并严重感染、精神疾病患者及妊娠期、哺乳期者。

**1.5 分组标准** 按照上述DN诊断及分期标准和糖尿病诊断标准,首先将纳入的受试者分为DN组、糖尿病组,再根据中医证型诊断标准将DN组分为DN肾精亏虚证组与DN非肾精亏虚证组。

## 1.6 观察指标

**1.6.1 纤维化因子** 收集患者晨起空腹静脉血5 mL,置于EDTA抗凝管中,离心后收集上清液。采取酶联免疫吸附法检测相关指标,包括转化生长因子 $\beta_1$ (transforming growth factor- $\beta_1$ , TGF- $\beta_1$ )、可溶性 $\alpha$ Klotho蛋白(soluble  $\alpha$ Klotho protein, Klotho)、基质金属蛋白酶9(matrix metalloproteinase 9, MMP9)、金属蛋白酶组织抑制因子1(tissue inhibitor of metalloproteinase-1, TIMP-1)。

**1.6.2 临床理化指标** 收集患者晨起空腹静脉血10 mL以及24 h尿液,将尿液混匀后记录总尿量并取样,测定指标包括血红蛋白(hemoglobin, HGB)、生化指标[血清尿素氮(blood urea nitrogen, BUN)、血清肌酐(serum creatinine, SCr)、24 h尿蛋白定量(24-hour urine protein quantification, 24 h UTP)],采用CKD-EPI公式估算肾小球滤过率(estimated glomerular

filtration rate, eGFR)。

1.6.3 中医证候评分<sup>[9-10]</sup> 肾精亏虚证按照症状无、轻、中、重的程度分别记0、2、4、6分。

1.7 统计学方法 采用SPSS 25.0软件分析数据,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间符合正态分布和方差齐性数据采用独立样本 *t* 检验,不符合则采用非参数检验。相关性分析中,符合正态分布数据采用Pearson相关性分析方法,不符合则采用Spearman相关性分析。 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。 $0 < r < 1$ 表示正相关; $-1 < r < 0$ 表示负相关。

## 2 结果

### 2.1 纤维化因子水平

2.1.1 DN组与糖尿病组 与糖尿病组比较, DN组患者血清TGF- $\beta_1$ 、TIMP-1水平升高( $P < 0.01$ ), Klotho水平及MMP9/TIMP-1均降低( $P < 0.05$ ),

MMP9水平差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。见表1。

2.1.2 DN肾精亏虚证组与非肾精亏虚证组 与DN非肾精亏虚证组比较, DN肾精亏虚证组血清TGF- $\beta_1$ 、TIMP-1水平均升高( $P < 0.05$ ), 血清Klotho水平降低( $P < 0.01$ ), MMP9、MMP9/TIMP-1水平比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。见表2。

2.2 DN肾精亏虚证评分与纤维化因子相关性 DN肾精亏虚证评分与TGF- $\beta_1$ 呈正相关( $r = 0.426$ ,  $P < 0.01$ ), DN肾精亏虚证评分与Klotho呈负相关( $r = -0.375$ ,  $P < 0.01$ ), DN肾精亏虚证评分与MMP9、TIMP-1及MMP9/TIMP-1未见明显相关性( $P > 0.05$ )。见表3。

2.3 临床生化指标 DN肾精亏虚证组的HGB、eGFR水平低于非肾精亏虚证组( $P < 0.01$ ), 24 h UTP、BUN、SCr水平高于非肾精亏虚证组( $P < 0.05$ )。见表4。

表1 DN组与糖尿病组纤维化因子水平比较( $\bar{x} \pm s$ )

组别	例数	TGF- $\beta_1$ /(pg·mL <sup>-1</sup> )	Klotho/(ng·mL <sup>-1</sup> )	MMP9/(ng·mL <sup>-1</sup> )	TIMP-1/(ng·mL <sup>-1</sup> )	MMP9/TIMP-1
DN组	56	275.15 ± 69.91	2.27 ± 0.50	3.22 ± 0.51	1.63 ± 0.28	2.00 ± 0.28
糖尿病组	29	210.18 ± 40.25	2.76 ± 0.86	3.38 ± 0.65	1.44 ± 0.29	2.38 ± 0.43
Z		-4.343	-2.206	-0.589	-3.332	-3.441
P		< 0.01	0.027	0.556	0.001	0.001

表2 DN肾精亏虚证组与非肾精亏虚证组纤维化因子水平比较( $\bar{x} \pm s$ )

组别	例数	TGF- $\beta_1$ /(pg·mL <sup>-1</sup> )	Klotho/(ng·mL <sup>-1</sup> )	MMP9/(ng·mL <sup>-1</sup> )	TIMP-1/(ng·mL <sup>-1</sup> )	MMP9/TIMP-1
肾精亏虚证组	36	295.61 ± 72.01	2.09 ± 0.48	3.28 ± 0.49	1.69 ± 0.31	1.97 ± 0.29
非肾精亏虚证组	20	238.32 ± 48.73	2.59 ± 0.36	3.11 ± 0.54	1.51 ± 0.19	2.06 ± 0.26
Z		3.171	-3.394	1.214	-2.471	-1.206
P		0.003	0.001	0.230	0.013	0.233

表3 DN肾精亏虚证评分与纤维化因子的相关性分析

	TGF- $\beta_1$ 和 肾精亏虚证评分	Klotho和 肾精亏虚证评分	MMP9和 肾精亏虚证评分	TIMP-1和 肾精亏虚证评分	MMP9/TIMP-1和 肾精亏虚证评分
相关系数	0.426	-0.375	-0.032	0.125	-0.117
P	0.001	0.004	0.816	0.360	0.392

表4 DN肾精亏虚证组与非肾精亏虚证组临床生化指标比较( $\bar{x} \pm s$ )

组别	例数	HGB/(g·L <sup>-1</sup> )	eGFR/[mL/(min·1.73 m <sup>2</sup> )]	BUN/(mmol·L <sup>-1</sup> )	SCr/( $\mu$ mol·L <sup>-1</sup> )	24 h UTP/g
肾精亏虚证组	36	122.08 ± 20.66	66.01 ± 39.85	9.77 ± 3.54	126.86 ± 63.79	3.90 ± 3.81
非肾精亏虚证组	20	142.65 ± 20.91	106.26 ± 62.01	6.90 ± 2.68	80.54 ± 30.68	1.24 ± 1.52
Z		-3.555	-2.856	3.154	-2.257	-3.745
P		0.001	0.004	0.003	0.024	< 0.01

## 3 讨论

肾纤维化是DN疾病进展的重要病理表现,其以细胞外基质积累为特征,逐渐出现肾小球基底

膜及系膜增厚、基质增生,最终导致肾小球硬化和肾间质纤维化<sup>[11]</sup>。研究发现,患者体内纤维化因子表达水平一定程度上可反映DN的病程进展<sup>[12]</sup>。

TGF- $\beta_1$  是关键纤维化调控因子, MMPs/TIMPs 是维持细胞外基质生成降解平衡的关键蛋白酶系, TGF- $\beta_1$  可通过调控 MMPs/TIMPs 活性抑制细胞外基质降解推进肾纤维化进程。MMPs/TIMPs 以 1:1 的计量结合维持细胞外基质生成与降解的平衡状态<sup>[13]</sup>, 在 MMPs/TIMPs 酶系中, TIMP1 对 MMP9 的抑制作用具有高度特异性, MMP9/TIMP1 的变化与 DN 病情变化呈现一定平行关系<sup>[14]</sup>。Klotho 可通过拮抗 TGF- $\beta_1$ 、抑制炎症、氧化应激等减轻肾纤维化病变<sup>[15]</sup>。高糖状态下, TGF- $\beta_1$  诱导 MMPs/TIMPs 关系失衡、抑制 Klotho 蛋白表达, 从而推进肾纤维化进程<sup>[13,16]</sup>。中医药辨证施治可改善 DN 患者循环水平的纤维化因子表达并延缓疾病进展<sup>[17]</sup>, 已有研究证实 DN 患者血清纤维化因子与阳虚、浊毒等本虚或标实证型存在临床相关性<sup>[18-20]</sup>。以补益肾精为主要治则的中药复合制剂可调节 DN 小鼠肾脏纤维化指标表达, 并能减轻 DN 患者肾脏损伤<sup>[21-22]</sup>, DN 肾精亏虚证与纤维化因子存在一定联系。

我国糖尿病患者群体基数较大, 其继发的肾脏损害是导致临床患者死亡的主要原因, 目前 DN 临床诊断的主要参考指标(mAlb)、肾小球滤过率<sup>[23-24]</sup>在临床应用中尚有不足, 血清纤维化因子检测对 DN 的临床诊断及预后判断有一定指导意义。本研究 DN 组与糖尿病组比较结果显示, DN 组患者血清 TGF- $\beta_1$ 、TIMP-1 水平升高, Klotho、MMP9/TIMP-1 水平降低。肾纤维化关键调控因子(TGF- $\beta_1$ )可抑制具有拮抗纤维化作用的 Klotho 蛋白表达, 从而加速疾病进展, Klotho 表达的抑制又进一步加重肾纤维化病变, Klotho 表达的抑制和 TGF- $\beta_1$  表达的增强是导致肾脏损害进展的恶性循环因素<sup>[25]</sup>, 而此结论与本研究中 DN 患者血清 TGF- $\beta_1$  升高同时伴有 Klotho 水平下降的结果一致。临床研究提示, DN 患者血清 MMP9、TIMP-1 及二者比值水平的上调或降低一定程度上可反映肾脏损害程度<sup>[26]</sup>, 本研究中 DN 组患者血清 MMP9、TIMP-1 水平升高, 二者在机体内的调节作用均增强, 但 TIMP-1 对细胞外基质降解的抑制作用高于 MMP9 对其的降解作用, MMP9/TIMP-1 稳态失衡, 导致细胞外基质过度沉积加速肾纤维化进程。TGF- $\beta_1$ 、Klotho 及 MMP9/TIMP-1 在患者血清中的表达水平可能作为 DN 病情的预测及诊断指标。

在 DN 肾精亏虚证与纤维化因子的相关性研究中, 对 DN 肾精亏虚证组与非肾精亏虚证组进行组间比较发现, 肾精亏虚证组患者 TGF- $\beta_1$ 、TIMP-1 水平升高, Klotho 水平降低; 肾精亏虚证与纤维

化因子的相关性研究表明, 肾精亏虚证评分与 TGF- $\beta_1$  呈正相关, 与 Klotho 呈负相关。说明在 DN 病程中, 肾精亏虚与纤维化相关因子 TGF- $\beta_1$ 、Klotho 表达存在一定相关性。且与非肾精亏虚证组相比, 肾精亏虚证组血 HGB、eGFR 水平降低, BUN、SCr 及 24 h UTP 水平升高, 提示临床肾精亏虚证患者贫血程度更严重、肾功能更差。肾精亏虚作为 DN 发生发展的关键内在病机, 对疾病进展及转归起决定性作用。

柳红芳基于多年临证经验提出 DN“精损络痹”病机理论, 认为糖尿病阴虚燥热日久, 必伤及人体阴精, 肾为一身藏精之处, 故精亏者必涉及肾, 形成以肾精亏虚为核心的基本病机, 且随病情进展蛋白尿等精微物质的外泄又可进一步加重肾精亏虚的病理因素; 精在气先, 气由精化、通贯阴阳, 肾精不足则肾气化生无源, 肾之阴阳外在功能俱不足, 虚则留滞、滞留乘虚<sup>[27]</sup>, 导致痰湿瘀热浊毒等邪气壅滞肾络, 形成“精损”为本、“络痹”为标的病机演变规律。疾病早期之“络痹”多因实邪过盛而积聚, 随病情进展则演变为“精损”后气血阴阳俱不足、因虚致实之“络痹”; 形成愈虚愈实、“精损”与“络痹”相互叠加的疾病状态。相关研究对肾精的现代物质基础进行了深入探讨, 认为具有肾脏保护功能的 Klotho 能通过拮抗 TGF- $\beta_1$  发挥抗肾脏纤维化作用, 其生物学效应与“肾精”的作用特点高度吻合<sup>[28]</sup>, 当属于“肾精”范畴; 从肾脏纤维化角度看, TGF- $\beta_1$  促进肾纤维化发展, 可属“邪”范畴<sup>[29-30]</sup>。本研究中, DN 患者血清 TGF- $\beta_1$ 、Klotho 与肾精亏虚证评分同时呈现正向及负向相关关系, 其变化趋势与“精损络痹”病机理论相互吻合。基于“精损络痹”理论指导下的补益肾精中药复方(芪地糖肾方)可有效降低 DN 患者蛋白尿水平<sup>[22]</sup>, 这可能与改善机体纤维化相关因子表达、延缓肾脏纤维化进程有关。纤维化因子在 DN 病程进展中有可能作为肾精亏虚的物质基础, 为临床诊疗提供参考依据。

#### 参考文献

- [1] HUA F. New insights into diabetes mellitus and its complications: a narrative review [J]. Ann Transl Med. 2020, 8(24):1689.
- [2] GIORDA C B, CARNÀ P, SALOMONE M, et al. Ten-year comparative analysis of incidence, prognosis, and associated factors for dialysis and renal transplantation in type 1 and type 2 diabetes versus non-diabetes [J]. Acta Diabetol, 2018, 55(7):733-740.
- [3] 朱晗玉. 糖尿病肾病诊断及预后生物学标志物的研究现状及展望 [J]. 中华实用诊断与治疗杂志, 2018, 32(1):1-4.
- [4] 胡济源, 柳红芳, 张向伟. 糖尿病肾病“精损络痹”病机

- 探讨[J]. 北京中医药大学学报, 2019, 42(1):8-11.
- [5] 史扬, 柳红芳, 郭燕, 等. 从“肾藏精”探讨补益肾精法在糖尿病肾病中的应用[J]. 中医学报, 2021, 36(2):257-261.
- [6] Chinese Diabetes Society. 中国2型糖尿病防治指南(2017年版)[J]. 中国实用内科杂志, 2018, 38(4):292-344.
- [7] 中华医学会糖尿病学分会微血管并发症学组. 中国糖尿病肾脏疾病防治临床指南[J]. 中华糖尿病杂志, 2019, 11(1):15-28.
- [8] 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.
- [9] 南茜. 2型糖尿病进展为糖尿病肾病微量蛋白尿期风险预测模型的研究[D]. 北京:北京中医药大学, 2019.
- [10] 朱文锋. 中医诊断与鉴别诊断学[M]. 北京:人民卫生出版社, 1999:733-748.
- [11] UMANATH K, LEWIS J B. Update on diabetic nephropathy: core curriculum 2018[J]. *Am J Kidney Dis*, 2018, 71(6):884-895.
- [12] 朱雪丽, 罗燕, 苏东美, 等. 糖尿病肾病尿液生物标志物研究进展及展望[J]. 标记免疫分析与临床, 2021, 28(6):1076-1080.
- [13] NI W J, DING H H, ZHOU H, et al. Renoprotective effects of berberine through regulation of the MMPs/TIMPs system in streptozocin-induced diabetic nephropathy in rats[J]. *Eur J Pharmacol*, 2015, 764:448-456.
- [14] 刘兰英, 檀金川. TIMP-1、MMP-9与糖尿病肾病的关系[J]. 临床合理用药杂志, 2014, 7(29):173-174.
- [15] GUO J, ZHENG H J, ZHANG W, et al. Accelerated kidney aging in diabetes mellitus[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2020, 2020:1234059.
- [16] LIU Y, BI X, XIONG J, et al. MicroRNA-34a promotes renal fibrosis by downregulation of klotho in tubular epithelial cells[J]. *Mol Ther*, 2019, 27(5):1051-1065.
- [17] 张素英, 田伟伟, 张书芬, 等. 消渴II号方治疗早期糖尿病肾病临床疗效及对患者肾纤维化相关因子的影响[J]. 河北中医, 2019, 41(11):1648-1652.
- [18] 王岚, 王小琴, 韩四萍. Klotho基因多态性与糖尿病肾病中医证候的相关性分析[J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2017, 18(7):596-599.
- [19] 盖丰丰, 姚源璋, 方立明, 等. 糖尿病肾病患者中医证型与TGF- $\beta_1$ 的关系[J]. 光明中医, 2016, 31(23):3392-3394.
- [20] 韩冉, 路遥. TIMP-1、HA、PCIII在糖尿病肾病血瘀证中的表达[J]. 中国当代医药, 2014, 21(18):92-94.
- [21] WANG X, ZHAO L, AJAY A K, et al. QiDiTangShen granules activate renal nutrient-sensing associated autophagy in db/db mice[J]. *Front Physiol*, 2019, 10:1224.
- [22] 徐婧, 柳红芳, 苗桂珍, 等. 芪地糖肾方治疗DKD微量蛋白尿及对尿PCX、LAP的影响[J]. 天津中医药大学学报, 2020, 39(3):280-285.
- [23] CHRISTOFIDES E A, DESAI N. Optimal early diagnosis and monitoring of diabetic kidney disease in type 2 diabetes mellitus: addressing the barriers to albuminuria testing[J]. *J Prim Care Community Health*, 2021, 12:21501327211003683.
- [24] DANIELE C, NARDOZI D, TORELLI A, et al. Transcutaneous measurement of glomerular filtration rate in rodents[J]. *Methods Mol Biol*, 2020, 2067:129-137.
- [25] SUGIURA H, YOSHIDA T, SHIOHIRA S, et al. Reduced Klotho expression level in kidney aggravates renal interstitial fibrosis[J]. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2012, 302(10):1252-1264.
- [26] CAKIRCA G, TURGUT F H. Serum matrix metalloproteinase-9, tissue inhibitor of metalloproteinase-1 and matrix metalloproteinase-9/neutrophil gelatinase-associated lipocalin complex levels in patients with early-stage diabetic nephropathy[J]. *Iran J Kidney Dis*, 2018, 12(5):299-304.
- [27] 柳红芳, 张先慧. 糖尿病肾病“虚气留滞”病机探微[J]. 北京中医药大学学报(中医临床版), 2012, 19(6):4-6.
- [28] 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.
- [29] 黄伟, 晏子友, 皮持衡, 等. 基于伏邪理论初探T细胞亚群功能失调与肾纤维化的关系[J]. 时珍国医国药, 2023, 34(11):2732-2734.
- [30] 宋石开, 李双蕾, 胡洲映, 等. 基于肾藏精探讨维生素D与痛性糖尿病周围神经病变的相关性[J]. 西部中医药, 2023, 36(7):142-145.

收稿日期:2025-11-11

\*基金项目:国家自然科学基金(82004297);北京中医药大学基本科研业务费项目(2020-JYB-XJSJJ-062)。

作者简介:史扬(1995—),女,博士学位,主治医师。研究方向:中医药防治肾病。

△通讯作者:南茜(1990—),女,博士学位,主治医师。研究方向:内分泌疾病的研究。Email:nn284@126.com。