

doi: 10.3969/j.issn.1674-1242.2026.02.033

# 血清 TGF- $\beta$ 1、Smad2、Smad3 水平与糖尿病肾病 患者肾功能和预后的相关性

李彦熹<sup>1</sup>, 李晓飞<sup>2</sup>, 李娜<sup>2</sup>, 杨柳<sup>2</sup>(1. 西峡县中医院 糖尿病科, 河南南阳 474500; 2. 西峡县中医院 消化肾病内分泌科,  
河南南阳 474500)

**【摘要】目的** 探讨血清转化生长因子- $\beta$ 1(transforming growth factor- $\beta$ 1, TGF- $\beta$ 1)、母源性抗蜕皮蛋白同源物 2(mothers against decapentaplegic homolog 2, Smad2)、母源性抗蜕皮蛋白同源物 3(mothers against decapentaplegic homolog 3, Smad3)水平与糖尿病肾病(diabetic kidney disease, DKD)患者肾功能损伤程度及预后的关系。**方法** 选取 2022 年 1 月至 2024 年 12 月西峡县中医院收治的 83 例 DKD 患者开展研究。制作一般资料调查表收集患者信息,并收集其血清 TGF- $\beta$ 1、Smad2、Smad3 测定结果。应用 Pearson 相关性分析法分析血清指标与肾功能指标的相关性。研究随访 12 个月,应用多因素 Logistic 回归模型探讨 DKD 患者预后的独立危险因素。**结果** 随着肾功能损伤程度加重,血清 TGF- $\beta$ 1、Smad2、Smad3 水平逐渐升高(均  $P < 0.05$ ),三项指标与肌酐(serum creatinine, Scr)和 24 h 尿蛋白(24 hours urine protein, 24 h UP)定量均呈正相关(均  $P < 0.05$ ),与估算肾小球滤过率(estimated glomerular filtrations rate, eGFR)均呈负相关(均  $P < 0.05$ ),且均为 DKD 患者发生不良预后的独立危险因素(均  $P < 0.05$ )。**结论** 血清 TGF- $\beta$ 1、Smad2、Smad3 水平与 DKD 患者肾功能损伤程度密切相关,是预测患者不良预后的重要生物学标志物。

**【关键词】** 糖尿病肾病; 血清转化生长因子- $\beta$ 1; Smad2; Smad3; 肾功能; 预后**【中图分类号】** R587.2**【文献标志码】** A

文章编号: 1674-1242 (2026) 02-0163-04

## The correlation between serum TGF- $\beta$ 1, Smad2, and Smad3 levels and renal function and prognosis in patients with diabetic kidney disease

LI Yanxi<sup>1</sup>, LI Xiaofei<sup>2</sup>, LI Na<sup>2</sup>, YANG Liu<sup>2</sup>(1. Diabetes Department, Westxia County Hospital, Nanyang 474500, Henan, China; 2. Digestive and Endocrine  
Department of Diabetes, Westxia County Hospital, Nanyang 474500, Henan, China)

**【Abstract】Objective** To explore the correlation between serum transforming growth factor- $\beta$ 1 (TGF- $\beta$ 1), mothers against decapentaplegic homolog 2 (Smad2), and mothers against decapentaplegic homolog 3 (Smad3) levels and the degree of renal function impairment and prognosis in patients with diabetic kidney disease (DKD). **Methods** A total of 83 patients with DKD who were admitted to our hospital from January 2022 to December 2024 were selected for this study. A general information questionnaire was used to collect the general information of the patients, and the measurement results of serum TGF- $\beta$ 1, Smad2, and Smad3 were also collected. The Pearson correlation analysis method was applied to analyze the correlation between serum indicators and renal function indicators. The entire study was followed up for 12 months, and the independent risk factors for the prognosis of DKD patients were explored and analyzed using the multivariate Logistic regression model. **Results** As the degree of renal function impairment increases, the levels of serum TGF- $\beta$ 1, Smad2, and Smad3 gradually rise (all  $P < 0.05$ ). These three indicators had a positive correlation with serum creatinine (Scr) and 24 hours urine protein (24 h UP) quantification (all  $P < 0.05$ ), while they showed a negative correlation with estimated glomerular filtrations rate (eGFR) (all  $P < 0.05$ ). They were independent risk factors for poor prognosis in patients with DKD (all  $P < 0.05$ ). **Conclusion** Serum TGF- $\beta$ 1, Smad2, and Smad3 levels are closely related to the degree of renal function impairment in DKD patients and are important biological markers for predicting the adverse prognosis of patients.

**【Key words】** Diabetic kidney disease; Serum transforming growth factor- $\beta$ 1; Smad2; Smad3; Renal function; Prognosis

收稿日期: 2025-06-23。

基金项目: 河南省高等学校重点科研项目计划(项目编号: 24B360008)。

作者简介: 李彦熹, 本科, 副主任医师, 研究方向: 糖尿病肾病。E-mail: 17657339944@163.com。

糖尿病肾病(diabetic kidney disease, DKD)在糖尿病人群中较为多见,属于累及全身微血管的并发症,易进展为终末期肾病(end stage renal disease, ESRD)<sup>[1]</sup>。DKD发病机制复杂,目前研究认为,控制血糖血压、应用肾素-血管紧张素系统(renin-angiotensin system, RAS)阻断剂等手段可延缓疾病发展,但仍有部分患者最终发展为肾功能衰竭<sup>[2]</sup>。因此,需积极开展相关研究,探索更多能反映DKD患者预后的生物标志物,为早期干预提供参考。

转化生长因子- $\beta$ 1(transforming growth factor- $\beta$ 1, TGF- $\beta$ 1)是公认的重要促纤维化细胞因子,与DKD病情发展密切相关。TGF- $\beta$ 1通过激活下游Smad蛋白信号通路,尤其是母源性抗蜕皮蛋白同源物2(mothers against decapentaplegic homolog 2, Smad2)和母源性抗蜕皮蛋白同源物3(mothers against decapentaplegic homolog 3, Smad3),介导细胞外基质(extracellular matrix, ECM)过度沉积,导致肾小球硬化及肾小管间质纤维化(tubulointerstitial fibrosis, TIF)<sup>[3]</sup>。研究表明,高糖刺激可使肾组织内TGF- $\beta$ 1表达上调,进而磷酸化Smad2和Smad3,激活的Smad复合物转入核内调控靶基因转录,增加纤维连接蛋白、胶原蛋白等合成<sup>[4]</sup>。

目前,针对血清中TGF- $\beta$ 1、Smad2、Smad3水平与DKD患者肾功能损伤程度及长期预后关系的研究较少。基于此,本研究对此展开分析,探讨上述指标在DKD患者中的临床价值,为临床诊疗提供参考。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

选取2022年1月至2024年12月在西峡县中医院确诊的83例DKD患者开展研究。其中,男49例,女34例;年龄37~78岁,平均(57.26 $\pm$ 10.34)岁;糖尿病病程5~25年,平均(12.58 $\pm$ 5.21)年。纳入标准:①符合《中国糖尿病肾脏病防治指南(2021年版)》<sup>[5]</sup>中DKD的诊断标准;②2型糖尿病;③18~80岁;④资料完整;⑤知情同意并签署同意书,愿意加入研究。排除标准:①合并其他类型的原发性肾小球病变;②合并其他肾脏、泌尿系统疾病;③合并重要脏器功能障碍;④合并肿瘤;⑤合并自身免疫性疾病;⑥妊娠期或哺乳期女性。

### 1.2 研究方法

(1)一般资料:科室自制一般资料调查表,患者

入院当日自行填写。

(2)实验室指标:于患者入院次日清晨采集空腹静脉血,室温静置30 min后,以3 000 r/min离心10 min,置于-80℃冰箱保存待检。采用酶联免疫吸附测定(enzyme linked immunosorbent assay, ELISA)测定血清Smad2、Smad3、TGF- $\beta$ 1水平,采用全自动生化分析仪测定糖化血红蛋白(glycated hemoglobin A1c, HbA1c)、空腹血糖(fasting plasma glucose, FPG)、血尿素氮(blood urea nitrogen, BUN)、血肌酐(serum creatinine, Scr)。各项检测均按试剂使用说明进行,确保准确性。记录患者24 h尿量,测定24 h尿蛋白(24 hours urine protein, 24 h UP)。将检测数据核对无误后录入系统,根据最终数据,按慢性肾脏病流行病学协作公式(chronic kidney disease epidemiology collaboration equation, CKD-EPI)计算估算肾小球滤过率(estimated glomerular filtrations rate, eGFR)水平。

(3)分组依据:①肾功能分组:根据eGFR水平将83例患者分为三组:肾功能轻度损伤组[eGFR $\geq$ 60 ml/(min $\cdot$ 1.73 m<sup>2</sup>),  $n=30$ ]、中度损伤组[30 $\leq$ eGFR $<$ 60 ml/(min $\cdot$ 1.73 m<sup>2</sup>),  $n=32$ ]和重度损伤组[eGFR $<$ 30 ml/(min $\cdot$ 1.73 m<sup>2</sup>),  $n=21$ ]。②预后分组:开展12个月随访,随访终点为患者发生主要肾脏不良事件(major adverse kidney events, MAKE),包括eGFR较基线下降 $\geq$ 30%、进入ESRD或全因死亡。根据随访期间是否发生MAKE事件,分为预后良好组58例,预后不良组25例。

### 1.3 统计学方法

采用SPSS 26.0软件处理数据。经正态性检验,计量资料均符合正态分布,以均数 $\pm$ 标准差( $\bar{x}\pm s$ )表示,组间比较采用独立样本 $t$ 检验;计数资料以例(%)表示,组间比较采用 $\chi^2$ 检验。采用Pearson相关分析法分析血清TGF- $\beta$ 1、Smad2、Smad3水平与肾功能指标的相关性,采用多因素Logistic回归分析预后的影响因素,汇报比值比(odds ratio, OR)及95%置信区间(95% confidence interval, 95%CI)。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 不同肾功能损伤程度组患者的一般资料及血清指标比较

随着肾功能损伤程度加重,患者体重指数(body mass index, BMI)无统计学差异( $P > 0.05$ ),糖尿病病

程、Scr、BUN、24 h UP 定量均升高 (均  $P < 0.05$ ), 轻度损伤组最低, 三组间两两比较差异均有统计学意义 (均  $P < 0.05$ ) (表1)  
eGFR 降低 (均  $P < 0.05$ )。重度损伤组患者血清 TGF- $\beta$ 1、Smad2、Smad3 水平最高, 中度损伤组次之,

表1 不同肾功能损伤程度组临床指标及血清 TGF- $\beta$ 1、Smad2、Smad3 水平比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

指标	轻度损伤组 (n=30)	中度损伤组 (n=32)	重度损伤组 (n=21)	F	P
年龄 (岁)	56.43±9.87	57.91±10.52	58.24±11.03	0.891	0.415
糖尿病病程 (年)	10.21±4.12	12.89±5.03*	15.67±5.84**	7.234	< 0.001
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	24.58±2.96	25.01±3.12	24.87±3.34	0.345	0.709
Scr ( $\mu$ mol/L)	78.34±15.21	152.67±30.45*	301.56±85.23**	156.234	< 0.001
BUN (mmol/L)	5.67±1.23	9.34±2.56*	18.45±5.67**	89.456	< 0.001
eGFR [ml/(min·1.73 m <sup>2</sup> )]	82.56±10.34	45.23±7.89*	18.67±6.12**	245.678	< 0.001
24 h UP 定量 (g/24 h)	0.85±0.34	2.13±0.89*	4.56±1.34**	67.891	< 0.001
TGF- $\beta$ 1 (ng/ml)	28.45±6.78	45.67±10.23*	67.89±15.34**	56.234	< 0.001
Smad2 (pg/ml)	156.34±30.21	234.56±45.67*	345.78±67.89**	63.456	< 0.001
Smad3 (pg/ml)	189.45±35.67	278.90±50.23*	412.34±78.90**	70.891	< 0.001

注: TGF- $\beta$ 1 为转化生长因子- $\beta$ 1; Smad2 为母源性抗蛻皮蛋白同源物 2; Smad3 为母源性抗蛻皮蛋白同源物 3; BMI 为体重指数; Scr 为血肌酐; BUN 为血尿素氮; eGFR 为估算肾小球滤过率; 24 h UP 为 24 h 尿蛋白; 与轻度损伤组比较, \* $P < 0.05$ ; 与中度损伤组比较, \*\* $P < 0.05$ 。

## 2.2 血清 TGF- $\beta$ 1、Smad2、Smad3 水平与肾功能指标的相关性分析

血清 TGF- $\beta$ 1、Smad2、Smad3 水平两两之间呈显著

正相关 (均  $P < 0.001$ ), TGF- $\beta$ 1、Smad2、Smad3 水平与 Scr、24 h 尿蛋白定量均呈显著正相关 (均  $P < 0.001$ ), 与 eGFR 均呈显著负相关 (均  $P < 0.001$ ) (表 2)。

表2 血清 TGF- $\beta$ 1、Smad2、Smad3 水平与肾功能指标的相关性分析

指标	统计值	TGF- $\beta$ 1	Smad2	Smad3	Scr	24 h UP	eGFR
TGF- $\beta$ 1	r	1.000	0.685	0.712	0.601	0.634	-0.623
	P	—	< 0.001	< 0.001	< 0.001	< 0.001	< 0.001
Smad2	r	0.685	1.000	0.743	0.578	0.591	-0.587
	P	< 0.001	—	< 0.001	< 0.001	< 0.001	< 0.001
Smad3	r	0.712	0.743	1.000	0.623	0.667	-0.654
	P	< 0.001	< 0.001	—	< 0.001	< 0.001	< 0.001

注: TGF- $\beta$ 1 为转化生长因子- $\beta$ 1; Smad2 为母源性抗蛻皮蛋白同源物 2; Smad3 为母源性抗蛻皮蛋白同源物 3; Scr 为血肌酐; 24 h UP 为 24 h 尿蛋白; eGFR 为估算肾小球滤过率。

## 2.3 不同预后分组患者血清指标比较

经过 12 个月随访, 83 例患者中 25 例发生 MAKE 事件, 纳入预后不良组; 58 例未发生, 纳入预后良好组。两组年龄、糖尿病病程、Scr、eGFR、24 h 尿蛋白

定量比较差异均有统计学意义 (均  $P < 0.05$ ), 预后不良组血清 TGF- $\beta$ 1、Smad2、Smad3 水平均显著高于预后良好组 (均  $P < 0.05$ ) (表 3)。

表3 临床资料及血清指标比较

指标	预后良好组 (n=58)	预后不良组 (n=25)	t/ $\chi^2$	P
性别 (男/女, 例)	35/23	14/11	0.156	0.693
年龄 ( $\bar{x} \pm s$ , 岁)	55.89±9.78	60.34±10.56	-2.134	0.036
糖尿病病程 ( $\bar{x} \pm s$ , 年)	11.23±4.56	15.67±5.89	-3.567	0.001
Scr ( $\bar{x} \pm s$ , $\mu$ mol/L)	145.67±67.89	278.90±98.78	-6.234	< 0.001
eGFR [ $\bar{x} \pm s$ , ml/(min·1.73 m <sup>2</sup> )]	56.78±23.45	28.90±15.67	5.891	< 0.001
24 h UP 定量 ( $\bar{x} \pm s$ , g/24h)	1.89±1.12	3.98±1.67	-5.678	< 0.001
TGF- $\beta$ 1 ( $\bar{x} \pm s$ , ng/ml)	38.45±12.34	67.89±18.90	-7.123	< 0.001
Smad2 ( $\bar{x} \pm s$ , pg/ml)	198.67±60.23	345.67±89.45	-8.234	< 0.001
Smad3 ( $\bar{x} \pm s$ , pg/ml)	234.56±70.12	423.45±98.56	-9.567	< 0.001

注: Scr 为血肌酐; eGFR 为估算肾小球滤过率; 24 h UP 为 24 h 尿蛋白; TGF- $\beta$ 1 为转化生长因子- $\beta$ 1; Smad2 为母源性抗蛻皮蛋白同源物 2; Smad3 为母源性抗蛻皮蛋白同源物 3。

## 2.4 DKD患者发生不良预后的多因素分析

变量赋值见表4,多因素分析显示,多因素分析显示,TGF- $\beta$ 1、Smad2、Smad3水平升高均为DKD患者发生不良预后的独立危险因素( $P < 0.05$ (表5))。

表4 变量赋值表

变量名称	变量类型	赋值说明
预后(因变量)	二分类	预后良好 = 0, 预后不良 = 1
TGF- $\beta$ 1	连续变量	以实测值 (ng/ml) 代入
Smad2	连续变量	以实测值 (pg/ml) 代入
Smad3	连续变量	以实测值 (pg/ml) 代入
24 h UP	连续变量	以实测值 (g/24h) 代入

表5 DKD患者发生不良预后的多因素 Logistic 回归分析

变量	$\beta$	SE	Wald $\chi^2$	P	OR	95%CI
TGF- $\beta$ 1	1.046	0.364	8.256	0.004	2.847	1.396 ~ 5.804
Smad2	0.743	0.325	5.226	0.022	2.103	1.112 ~ 3.978
Smad3	1.168	0.360	10.521	<0.001	3.216	1.587 ~ 6.515
24 h UP	0.512	0.241	4.512	0.034	1.669	1.041 ~ 2.676

注: DKD为糖尿病肾病; OR为比值比; 95%CI为95%置信区间; TGF- $\beta$ 1为转化生长因子- $\beta$ 1; Smad2为母源性抗蜕皮蛋白同源物2; Smad3为母源性抗蜕皮蛋白同源物3; 24 h UP为24 h尿蛋白。

## 3 讨论

DKD的病理本质是肾小球硬化和TIF,TGF- $\beta$ 1/Smad信号通路已被明确与DKD病情发展密切相关。基础研究证实<sup>[6]</sup>,高糖环境会刺激固有细胞过度表达TGF- $\beta$ 1,进而激活下游的Smad2和Smad3。活化的Smad2/3与Smad4结合形成复合物,该复合物进入细胞核后调控靶基因转录,导致纤连蛋白、胶原蛋白等合成增加,同时抑制基质降解酶活性,最终使这些成分在肾小球及间质区积聚<sup>[7]</sup>。相关动物实验已明确TGF- $\beta$ 1/Smad通路在DKD发病中的作用<sup>[8]</sup>,但在临床实践中,其与患者肾功能及预后的量化关系仍缺少更多数据支持。

本研究结果显示,随着DKD患者肾功能损伤程度从轻度发展至重度,血清中TGF- $\beta$ 1、Smad2、Smad3水平呈显著递增趋势。肾功能重度损伤组TGF- $\beta$ 1、Smad2、Smad3水平高于轻度和中度损伤组。可见,在肾功能不断下降过程中,肾脏纤维化程度逐渐加重,大量促纤维化因子释放入血,导致血清中TGF- $\beta$ 1及其信号通路蛋白水平相应升高。相关性分析显示,TGF- $\beta$ 1、Smad2、Smad3与Scr和24 h UP定量呈显著正相关,与eGFR呈显著负相关,表明

上述指标对监测DKD病情发展可能具有重要价值。近年来相关研究表明,Smad3在促进纤维化方面起主导作用,而Smad2在某些情况下可能具有调节或保护作用<sup>[9]</sup>。本研究发现,Smad3与肾功能指标的相关性系数略高于Smad2,预后不良组Smad3水平更高。分析原因,Smad3可能在DKD病情进展中发挥主要作用,但Smad2水平也随病情加重而升高,提示二者在DKD患者肾脏纤维化发展过程中均发挥作用。在预后方面,本研究发现,发生不良预后患者基线时血清TGF- $\beta$ 1、Smad2、Smad3水平相对较高。多因素分析显示,TGF- $\beta$ 1、Smad2和Smad3是DKD患者发生不良预后的独立危险因素。TGF- $\beta$ 1/Smad信号分子作为纤维化的上游驱动因子,其水平升高可能早于肾功能急剧下降及尿蛋白显著增加。因此,检测血清TGF- $\beta$ 1、Smad2、Smad3水平可能具有更高应用价值,对早期识别潜在疾病进展风险具有重要意义,也能为下一步临床干预提供参考。

综上,血清TGF- $\beta$ 1、Smad2、Smad3水平与DKD患者肾功能损伤程度密切相关,是预测患者不良预后的重要生物学标志物。

### 参考文献

- [1] 时吉来, 刘晓, 郑艺, 等. 运用“虚气留滞”理论辨治糖尿病肾病[J]. 四川中医, 2024, 42 (6): 49-51.
- [2] 谷巍, 张惠娜, 侯丽萍, 等. 脂质相关指数与糖尿病肾病相关性研究[J]. 天津医药, 2024, 52 (12): 1308-1312.
- [3] 李鹏宇, 夏瑜, 李飞. 转化生长因子- $\beta$  (1) 诱导多脏器纤维化机制的研究进展[J]. 疑难病杂志, 2024, 23 (6): 760-763.
- [4] 姜艳, 岳月仪, 吴滨, 等. 转化生长因子- $\beta$ 和镍纹样蛋白与2型糖尿病大血管病变的相关性[J]. 实用临床医药杂志, 2023, 27 (5): 92-96, 103.
- [5] 李洪梅, 朱海清. 中国糖尿病肾脏病防治指南(2021年版)解读[J]. 中国医刊, 2022, 57 (2): 133-138.
- [6] 张倩, 乔赞, 时宜蓉, 等. 基于TGF- $\beta$ 1/Smad3信号通路探讨针刺抗哮喘气道重塑的作用机制[J]. 中国针灸, 2023, 43 (6): 684-690.
- [7] 张衡, 姜南, 费世枝, 等. Smad2、Smad3、TGF- $\beta$ 1、PCT对血液透析导管相关血流感染的诊断价值[J]. 中华医院感染学杂志, 2025, 35 (2): 198-201.
- [8] 吴君, 荆雪宁, 沈伟, 等. 五苓散通过TGF- $\beta$ 1/Smad通路抗大鼠肾间质纤维化的机制研究[J]. 中药新药与临床药理, 2022, 33 (5): 607-615.
- [9] 杨澜, 孙坦男, 李勇, 等. 解毒活血汤对慢性肾脏病大鼠肾脏Smad2、Smad3表达的影响[J]. 陕西中医, 2025, 46 (1): 19-24.