

临床研究

DOI:10.13406/j.cnki.cyx.003103

糖尿病肾病患者血清高迁移率族蛋白 B1 和肿瘤坏死因子- α 水平与心功能的相关性研究

周 颖¹, 陈 娟², 高鹏霞², 谷慧平³

(南京医科大学附属淮安第一医院 1. 肾内科; 2. 内分泌科; 3. 心电图室, 淮安 223300)

【摘要】目的:探讨糖尿病肾病(diabetic kidney disease, DKD)患者血清高迁移率族蛋白 B1(high-mobility group box-1, HMGB1)和肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)水平与心功能的关系。**方法:**收集 2019 年 6 月至 2020 年 6 月在南京医科大学附属淮安第一医院内分泌科住院的 DKD 患者 122 例(DKD 组)为研究对象,根据尿蛋白-肌酐比值将研究对象分为微量蛋白尿组 58 例、大量蛋白尿组 42 例和肾功能损害组 22 例。选择同期体检的健康人群 106 例为健康对照组。检测所有受试者空腹血糖、血脂、肾功能(尿素氮和肌酐)水平和尿蛋白-肌酐比值。酶联免疫吸附法(enzyme linked immunosorbent assay, ELISA)检测血清 HMGB1 和 TNF- α 水平。采用超声心动图测量左室射血分数(left ventricular ejection fraction, LVEF)、左室舒张末径(left ventricular end-diastolic dimension, LVEDD)和左室收缩末径(left ventricular end-systolic dimension, LVESD)。组间比较采用方差分析。应用 Pearson 相关性检验分析 DKD 患者血清 HMGB1 和 TNF- α 水平与心功能的关系;logistic 多元线性回归分析 DKD 患者心功能的影响因素。**结果:**①DKD 组患者空腹血糖、低密度脂蛋白胆固醇、尿素氮、肌酐和尿蛋白-肌酐比值均明显高于健康对照组(均 $P<0.05$),而血清高密度脂蛋白胆固醇水平与健康对照组相比明显降低($P<0.05$)。②HMGB1、TNF- α 、LVEDD 和 LVESD 随 DKD 病情进展逐渐升高,而 LVEF 随病情进展逐渐下降。③DKD 组患者血清 HMGB1 和 TNF- α 含量与 LVEF 均呈负相关,与 LVEDD、LVESD 均呈明显正相关(均 $P<0.05$)。④Logistic 多元线性回归显示, HMGB1 对 DKD 患者心功能影响最大, HMGB1 每增加 1 mmol/L, LVEF 下降 0.298%, LVEDD 增加 0.324 mm、LVESD 增加 0.318 mm。**结论:** HMGB1 和 TNF- α 均随 DKD 病情进展上升,而 HMGB1 对 DKD 患者心功能影响最大。HMGB1 可能在 DKD 患者心血管事件的发生发展中发挥重要作用,及早检测 HMGB1 有利于减少 DKD 患者心血管并发症的发生。

【关键词】糖尿病肾病;高迁移率族蛋白 B1;肿瘤坏死因子- α ;心功能**【中图分类号】**R587.1**【文献标志码】**A**【收稿日期】**2022-03-28

Correlation between the levels of serum HMGB1 and TNF- α and cardiac function in patients with diabetic kidney disease

Zhou Ying¹, Chen Juan², Gao Pengxia², Gu Huiping³

(1. Department of Nephrology; 2. Department of Endocrinology; 3. Department of ECG, The Affiliated Huai'an No.1 People's Hospital of Nanjing Medical University)

【Abstract】Objective: To explore the correlation between the levels of serum high-mobility group box-1 (HMGB1) protein and tumor necrosis factor- α (TNF- α) and the cardiac function in patients with diabetic kidney disease (DKD). **Methods:** A total of 122 DKD patients (DKD group) hospitalized in the Department of Endocrinology, The Affiliated Huai'an No.1 People's Hospital of Nanjing Medical University between June 2019 to June 2020 were randomly selected into this study. According to the urinary protein-creatinine ratio, the subjects were divided into 58 cases in the microalbuminuria group, 42 cases in the macroalbuminuria group, and 22 cases in the renal impairment group. Meanwhile, 106 healthy people examined during the same period were collected as a healthy control group. The levels of fasting blood glucose, blood lipids and kidney function (urea nitrogen and creatinine) and urinary protein-creatinine ratio were detected in all subjects. Serum HMGB1 and TNF- α levels were detected by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). The left ventricular ejection fraction (LVEF), left ventricular end-diastolic dimension (LVEDD) and left ventricular end-systolic dimension (LVESD) were measured by echocardiography. Analysis of variance was used for comparison between groups. Pearson correlation test was used to analyze the correlation between serum HMGB1 and TNF- α levels and the cardiac function of patients with DKD. Logistic multiple linear regression was used to analyze the influencing factors of cardiac function in patients with DKD. **Results:** ①The fasting blood glucose, LDL-C, urea nitrogen, creatinine, and UALB/Cr ratio of the DKD group were

作者介绍: 周 颖, Email: zhouyinghayysnk@163.com,

研究方向: 慢性肾脏疾病。

通信作者: 谷慧平, Email: guhuiping111@126.com。

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (编号: 82000743)。

优先出版: <https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1046.R.20220922.1343.004.html>
(2022-09-23)

significantly higher than those of the healthy control group (all $P < 0.05$), while the HDL-C level was lower compared to the healthy control group ($P < 0.05$). ②HMGB1, TNF- α , LVEDD, and LVESD gradually increased with the progression of DKD, while the LVEF gradually decreased with the progression of the disease. ③Serum HMGB1 and TNF- α levels in the DKD group were negatively correlated with LVEF, and significantly positively correlated with LVEDD and LVESD (all $P < 0.05$). ④Logistic multiple linear regression showed that HMGB1 had the greatest impact on the cardiac function of patients with DKD. For every increase of 1 mmol/L in HMGB1, LVEF decreased by 0.298%, LVEDD increased by 0.324 mm, and LVESD increased by 0.318 mm. **Conclusion:** Both HMGB1 and TNF- α increase with the progression of DKD, and HMGB1 has the greatest impact on the cardiac function of patients with DKD. HMGB1 may play an important role in the occurrence and development of cardiovascular events in patients with DKD. Early detection of HMGB1 can help reduce the occurrence of cardiovascular complications in patients with DKD.

[Key words] diabetic kidney disease; high-mobility group box-1; tumor necrosis factor- α ; cardiac function

2015年至2017年流行病学调查结果显示,我国18岁及以上成人糖尿病患病率为11.2%,其中20%~40%的糖尿病患者合并糖尿病肾病(diabetic kidney disease, DKD)。由DKD引起的终末期肾病患者人数明显增加^[1],导致医疗花费剧增、心血管事件发生及早死亡增加^[2-3]。心血管疾病是糖尿病肾病患者死亡的常见诱因,慢性肾病患者心脏受损常表现为心室结构和心功能变化,该指标的改变可作为心血管相关死亡预测的重要因素^[3-4]。既往研究证实一系列炎症因子对DKD的发生发展起重要作用,有促炎因子[肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α), 白细胞介素(interleukin, IL)-1、-6、-18]; 黏附因子(细胞间黏附分子-1、血管细胞黏附因子-1); 以及单核细胞趋化因子等^[5]。炎症因子是否参与DKD患者心功能变化目前尚不明确。高迁移率族蛋白B1(high-mobility group box-1, HMGB1)是广泛分布于哺乳动物真核细胞核中的一种高度保守的核蛋白^[6]。HMGB1作为晚期炎症因子可能通过与其受体结合放大炎症反应从而促进DKD病情进展,且HMGB1升高的糖尿病患者心血管不良事件发生率更高^[7]。TNF- α 是由巨噬细胞和单核细胞等分泌的促炎细胞因子。多项研究报道TNF- α 参与狼疮性肾炎、间质性肾炎、急性肾损伤和DKD的发生发展^[8]。TNF- α 与冠状微循环障碍大鼠心功能受损密切相关^[9]。本研究旨在探讨DKD患者血清HMGB1和TNF- α 水平与心功能的关系,为DKD患者心血管并发症风险因素评估提供重要理论依据。

1 对象与方法

1.1 对象

收集2019年6月至2020年6月在南京医科大学附属淮安第一医院内分泌科住院的DKD患者122例为研究对

象。DKD诊断标准:根据持续存在的白蛋白尿和(或)肾小球滤过率(estimated glomerular filtration rate, eGFR)下降,同时排除其他原因引起的慢性肾脏病。根据DKD患者尿蛋白-肌酐比值进行分期,分为3组:微量蛋白尿组(58例)、大量蛋白尿组(42例)和肾功能损害组(22例)。收集106例同期体检的健康者为健康对照组。排除标准:①合并其他肾脏疾病,如系膜增生性肾小球肾炎、膜性肾病、肾病综合征者;②近3个月服用可能引起肾损害药物或明确有药物性肾损害者;③近3个月使用影响心肌收缩力药物;④合并严重肺、肝、脑血管疾病及慢性消耗性疾病患者;⑤妊娠期及哺乳期妇女;⑥既往存在器质性心脏疾病如陈旧性心肌梗死、扩张型心肌病、瓣膜性心脏病或高血压性心脏病患者。本研究方案经南京医科大学附属淮安第一医院伦理委员会批准,所有纳入的研究对象均签署知情同意书。

1.2 方法

收集所有研究对象性别、年龄、糖尿病病程等一般情况。检测空腹血糖(fasting blood glucose, FBG)、血脂[血总胆固醇(total cholesterol, TC)、三酰甘油(triglyceride, TG)、高密度脂蛋白胆固醇(high-density lipoprotein cholesterol, HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇(low-density lipoprotein cholesterol, LDL-C)]和肾功能[尿素氮(blood urea nitrogen, BUN)、肌酐(serum creatinine, Scr)]水平。FBG用氧化酶法检测,血脂和肾功能在DXC800全自动生化分析仪上检测。留取DKD患者24 h的尿液用放射免疫分析法检测尿白蛋白和肌酐水平,从而计算尿蛋白-肌酐比值。血清HMGB1和TNF- α 浓度测定用酶联免疫吸附法(enzyme linked immunosorbent assay, ELISA),试剂盒分别购自日本Shino-Test公司和美国R&D Systems公司。

心功能测定:用心脏彩超仪器记录所有研究对象左室射血分数(left ventricular ejection fraction, LVEF)、左室舒张末期左室腔内径(left ventricular end diastolic dimension, LVEDD)和左室收缩末期左室腔内径(left ventricular end-systolic dimension, LVESD)。

1.3 统计学处理

应用SPSS 21.0软件进行统计分析。正态计量资料用均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,计数资料用构成比表示。独立样本 t 检验用于2组间样本比较,卡方检验用于构成比比较,单因素方差分析用于多组间样本比较,且组间比较采用Bonferroni

法校正。Pearson 相关性分析检测 DKD 患者血清 HMGB1 和 TNF- α 水平与心功能的相关性。Logistic 多元线性回归分析 DKD 患者心功能的影响因素。检验水准 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 研究对象一般情况

DKD 组患者 FPG、LDL-C、肾功能(BUN 和 Scr)和尿蛋白-肌酐比值高于健康对照组,而 HDL-C 低于健康对照组,差异有统计学意义($P<0.05$);DKD 组与健康对照组年龄、TC 和 TG 相比差异无统计学意义(均 $P>0.05$)。见表 1。

表 1 DKA 组患者与健康对照组人群一般资料的比较 ($n, \%; \bar{x} \pm s$)

项目	DKD 组 ($n=122$)	健康对照组 ($n=106$)	χ^2/t 值	P 值
性别(女/男)	70/52	51/55	1.950	0.148
年龄/岁	54.37 ± 7.69	53.40 ± 7.23	-0.979	0.412
病程/年	5.78 ± 2.29	-	-	-
FBG/(mmol·L ⁻¹)	10.74 ± 3.55	5.20 ± 0.80	-15.668	<0.001
TC/(mmol·L ⁻¹)	4.70 ± 1.30	4.33 ± 1.08	-2.310	0.075
TG/(mmol·L ⁻¹)	1.81 ± 0.37	1.57 ± 0.39	-4.760	0.349
HDL-C/(mmol·L ⁻¹)	1.53 ± 0.28	1.88 ± 0.18	10.824	<0.001
LDL-C/(mmol·L ⁻¹)	2.68 ± 0.87	2.25 ± 0.59	-4.304	<0.001
BUN/(mmol·L ⁻¹)	6.80 ± 0.90	6.28 ± 0.71	-4.765	0.019
Scr/(mmol·L ⁻¹)	112.82 ± 45.00	90.20 ± 15.89	-4.908	<0.001
尿蛋白-肌酐比值/ (mg·g ⁻¹)	80.80 ± 37.10	17.55 ± 8.89	-17.083	<0.001

2.2 血清 HMGB1 和 TNF- α 水平比较

DKD 患者微量蛋白尿组、大量蛋白尿组及肾功能损害组患者血清 HMGB1 和 TNF- α 水平与健康对照组相比均明显升高,组间比较差异有统计学意义(均 $P<0.001$)。与微量蛋白尿组和大量蛋白尿组相比,肾功能损害组患者血清 HMGB1 和 TNF- α 水平均明显升高,差异有统计学意义(均 $P<0.001$),且大量蛋白尿组血清 HMGB1 和 TNF- α 水平明显高于微量蛋白尿组,差异有统计学意义(均 $P<0.001$)。见表 2。

表 2 各组患者血清 HMGB1 和 TNF- α 水平的比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	HMGB1/(ng·mL ⁻¹)	TNF- α /(pg·mL ⁻¹)
健康对照组($n=106$)	5.25 ± 1.27	7.05 ± 1.53
微量蛋白尿组($n=58$)	9.19 ± 2.10^a	14.72 ± 3.51^a
大量蛋白尿组($n=42$)	16.99 ± 3.51^{ab}	17.97 ± 5.18^{ab}
肾功能损害组($n=22$)	32.64 ± 5.71^{abc}	21.78 ± 4.81^{abc}
F 值	717.357	194.031
P 值	<0.001	<0.001

注:a,与健康对照组相比, $P<0.05$;b:与微量蛋白尿组相比, $P<0.05$;c:与大量蛋白尿组相比, $P<0.05$

2.3 各组心功能水平比较

DKD 患者微量蛋白尿组、大量蛋白尿组及肾功能损害组患者 LVEF 与健康对照组相比均明显下降,而 LVEDD 和 LVESD 水平均明显上升,组间比较差异有统计学意义(均 $P<0.001$)。与微量蛋白尿组和大量蛋白尿组患者相比,肾功能损害组患者血清 LVEF 水平降低,而 LVEDD 和 LVESD 水平明显升高;大量蛋白尿组患者血清 LVEF 水平低于微量蛋白尿组,而 LVEDD 和 LVESD 水平高于微量蛋白尿组,组间比较差异有统计学意义(均 $P<0.001$)。见表 3。

表 3 各组心功能水平的比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	LVEF/%	LVEDD/mm	LVESD/mm
健康对照组($n=106$)	63.78 ± 6.13	41.72 ± 4.88	26.53 ± 2.94
微量蛋白尿组($n=58$)	63.44 ± 6.50	46.65 ± 4.89^a	30.53 ± 3.50^a
大量蛋白尿组($n=42$)	53.38 ± 5.96^{ab}	53.92 ± 4.45^{ab}	35.23 ± 4.27^{ab}
肾功能损害组($n=22$)	49.68 ± 5.89^{abc}	57.86 ± 4.86^{abc}	42.68 ± 6.77^{abc}
F 值	55.409	108.938	131.933
P 值	<0.001	<0.001	<0.001

注:a,与健康对照组相比, $P<0.05$;b:与微量蛋白尿组相比, $P<0.05$;c:与大量蛋白尿组相比, $P<0.05$

2.4 糖尿病肾病患者血清 HMGB1 和 TNF- α 水平与心功能的相关性分析

DKD 患者血清 HMGB1 浓度与 LVEF 呈负相关,而与 LVEDD 和 LVESD 均呈正相关(均 $P<0.001$);DKD 患者血清 TNF- α 水平与 LVEF 呈负相关,而与 LVEDD 和 LVESD 均呈正相关(均 $P<0.05$),如图 1 所示。

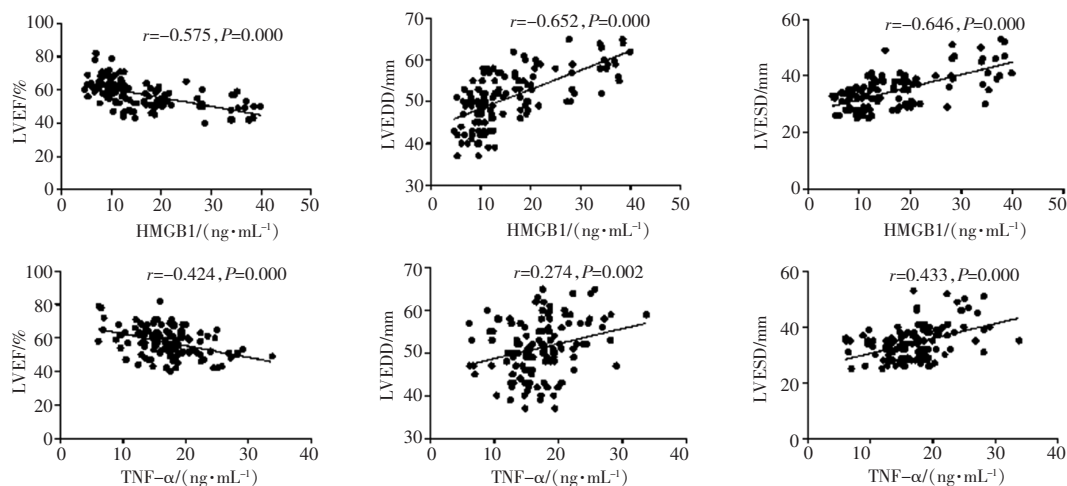


图 1 血清 HMGB1 浓度和 TNF- α 水平与 DKD 患者心功能指标的相关性分析 (Pearson 检验)

表 4 糖尿病肾病患者心功能影响因素的多元线性回归分析

自变量	LVEF		LVEDD		LVESD	
	β (95%CI)	P 值	β (95%CI)	P 值	β (95%CI)	P 值
FBG	0.110 (-0.241~0.461)	0.535	-0.203 (-0.462~0.055)	0.122	-0.020 (-0.277~0.237)	0.879
TC	0.620 (-0.315~1.555)	0.192	-0.127 (-0.816~0.562)	0.715	0.291 (-0.394~0.976)	0.402
TG	-0.992 (-4.300~2.315)	0.553	0.199 (-2.238~2.635)	0.872	0.759 (-1.666~3.183)	0.537
HDL-C	-1.500 (-5.973~2.972)	0.508	-1.678 (-4.973~1.617)	0.315	0.280 (-2.999~3.559)	0.866
LDL-C	0.104 (-1.292~1.501)	0.883	-0.564 (-1.592~0.465)	0.280	0.303 (-0.720~1.327)	0.558
BUN	0.586 (-0.768~1.939)	0.393	1.144 (0.147~2.141)	0.025	0.123 (-0.869~1.115)	0.806
Scr	0.031 (-0.004~0.066)	0.082	0.004 (-0.022~0.030)	0.765	0.004 (-0.021~0.030)	0.729
尿蛋白-肌酐比值	-0.113 (-0.177~-0.049)	0.001	0.046 (-0.001~0.093)	0.055	0.026 (-0.020~0.073)	0.266
HMGB1	-0.298 (-0.535~-0.060)	0.014	0.324 (0.149~0.499)	0.000	0.318 (0.144~0.492)	0.000
TNF- α	0.020 (-0.309~0.349)	0.903	-0.154 (-0.396~0.089)	0.212	0.117 (-0.124~0.358)	0.339

2.5 DKD 患者心功能影响因素的多元线性回归分析

分别以血糖、血脂(TC、TG、HDL-C、LDL-C)、肾功能(BUN、Scr)、尿蛋白-肌酐比值、HMGB1、TNF- α 为自变量,以 LVEF、LVEDD、LVESD 为因变量行多元线性回归分析。结果显示,BUN、尿蛋白-肌酐比值和 HMGB1 是影响心功能的重要影响因素, HMGB1 对心功能影响最大。HMGB1 每增加 1 mmol/L, LVEF 下降 0.298%, LVEDD 增加 0.324 mm, LVESD 增加 0.318 mm。见表 4。

3 讨论

DKD 是糖尿病微血管并发症之一,也是终末期肾病的首要原因。DKD 是冠心病、脑卒中等心血管事件的高危因素,而心血管疾病则是 DKD 患者首位死亡原因^[10]。因此,重视 DKD 患者心血管风险的评估和管理对改善 DKD 患者预后至关重要。本研究发现 DKD 患者血清 HMGB1 和 TNF- α 水平与心功能有相关性。多元线性回归分析显示, HMGB1 是心脏 LVEF、LVEDD、LVESD 最重要的影响因素。

研究表明, DKD 可促进心血管疾病的发生发展^[10]。DKD 患者常合并高血糖、高血压、高血脂、高凝状态、肥胖等,这些亦为心血管疾病发生的传统危险因素。DKD 引起的全身慢性炎症反应、氧化应激和血管内皮功能损伤,以及慢性肾衰竭出现的贫血、电解质紊乱等因素均会加速 DKD 患者心血管疾病的发生发展^[11]。HMGB 是晚期炎症介质。研究证实, HMGB1 可通过坏死细胞被动释放和炎症细胞主动分泌转移至细胞外,一方面通过刺激单核细胞、中性粒细胞等产生促炎细胞因子,还通过多种趋化因子作用,使更多的炎症细胞浸润受损组织^[12]。此外,活化的单核巨噬细胞、多种细胞因子如 γ 干扰素和 IL-1 可刺激组织释放大量的 HMGB1。有研究报道 HMGB1 在糖尿病肾病、狼疮肾炎、ANCA 相

关性血管炎肾损害、急性肾损伤和间质性肾炎等疾病发生发展中起重要作用^[13-14]。本课题组前期基础研究发现 DKD 大鼠肾脏组织 HMGB1 水平明显升高,且 HMGB1 抑制剂甘草酸改善糖尿病大鼠肾损伤,其机制可能与调控 RAGE/TLR4 相关的 ERK、p38MAPK/NF- κ B 介导的炎症反应有关^[15]。2 型糖尿病患者血清 HMGB1 浓度上升^[16]。本研究发现 DKD 患者血清中 HMGB1 水平高于健康对照组,随 DKD 病情进展,血清 HMGB1 水平逐渐升高,差异有统计学意义。心力衰竭是心血管疾病发展的终末状态^[17]。多项研究证实炎症反应及炎症细胞因子在心力衰竭进展中发挥重要作用^[18]。炎症因子水平升高提示心血管不良事件发生率增加。既往研究证实心衰患者血浆中 HMGB1 含量明显高于健康对照组,随访 2 年后发现 HMGB1 是心衰患者死亡和心脏移植等终点事件的独立预测因子^[19]。本研究发现 HMGB1 与 DKD 心功能相关, HMGB1 与反映心室收缩功能指标 LVEF 呈负相关,与反映心脏早期舒张功能指标 LVEDD 和 LVESD 呈正相关。回归分析发现 HMGB1 对 DKD 患者心功能影响最大。其机制可能是 HMGB1 与其配体结合,促进炎症因子释放,参与 DKD 患者心功能衰竭的病情进展^[20]。上述研究结果提示 HMGB1 水平可能参与 DKD 患者心功能病情进展,且 HMGB1 浓度越高,心功能指标越差,诱发心力衰竭风险越大。

研究证实, TNF- α 参与 DKD 发生发展^[21-22]。本研究也发现 TNF- α 在 DKD 患者血清中明显升高,且随病情进展逐渐上升,与既往研究一致。动物研究发现 TNF- α 具有浓度依赖性的负性肌力作用,能够改变心室的舒张黏性和弹性^[9]。心梗发生后心肌细胞炎症因子水平(TNF- α 、IL-6 等)升高,导致左心室容积异常增加,加重左室顺应性损伤,从而抑制

左室射血功能^[23]。TNF- α 可促进黏附分子表达,直接损害心肌细胞;也可促进胆固醇在血管壁沉积,从而加快斑块硬化进展^[24]。既往研究发现急性心肌梗死伴有 2 型糖尿病患者经胰升糖素样肽-1 类似物联合冠状动脉介入治疗后可降低炎症因子 TNF- α 、IL-6 水平,减轻心肌损伤、心室重构,加强心功能,进一步提示 TNF- α 参与冠心病的发展^[25]。本研究发现 DKD 患者 TNF- α 水平与反映心室收缩功能的指标 LVEF 呈负相关,与反映心脏早起舒张功能的指标 LVEDD 和 LVESD 呈明显正相关。但回归分析发现 TNF- α 对 DKD 患者心功能无明显影响,与既往研究不一致的可能原因是样本量、纳入标准与排除标准差异。

综上所述,DKD 患者 BUN、尿蛋白-肌酐比值和 HMGB1 是影响心功能的重要影响因素,HMGB1 对 DKD 患者心功能影响最为明显。降低 HMGB1 水平可能具有增加 LVEF、减少 LVEDD 和 LVESD 以保护糖尿病肾病患者心功能的作用。

参 考 文 献

- [1] Cheng HT, Xu XQ, Lim PS, et al. Worldwide epidemiology of diabetes-related end-stage renal disease, 2000–2015[J]. *Diabetes Care*, 2021, 44(1): 89–97.
- [2] Provenzano M, Coppolino G, De Nicola L, et al. Unraveling cardiovascular risk in renal patients; a new take on old tale[J]. *Front Cell Dev Biol*, 2019, 7: 314.
- [3] Foley RN, Murray AM, Li S, et al. Chronic kidney disease and the risk for cardiovascular disease, renal replacement, and death in the United States Medicare population, 1998 to 1999[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2005, 16(2): 489–495.
- [4] Lim WH, Johnson DW, Hawley C, et al. Type 2 diabetes in patients with end-stage kidney disease; influence on cardiovascular disease-related mortality risk[J]. *Medical J Aust*, 2018, 209(10): 440–446.
- [5] Duran-Salgado MB, Rubio-Guerra AF. Diabetic nephropathy and inflammation[J]. *World J Diabetes*, 2014, 5(3): 393–398.
- [6] Colavita L, Ciprandi G, Salpietro A, et al. HMGB1: a pleiotropic activity[J]. *Pediatr Allergy Immunol*, 2020, 31(S26): 63–65.
- [7] Shi HT, Che YQ, Bai L, et al. High mobility group box 1 in diabetic nephropathy[J]. *Exp Ther Med*, 2017, 14(3): 2431–2433.
- [8] Diaz-Ricart M, Torramade-Mois S, Pascual G, et al. Endothelial damage, inflammation and immunity in chronic kidney disease[J]. *Toxins*, 2020, 12(6): 361.
- [9] Evans S, Tzeng HP, Veis DJ, et al. TNF receptor-activated factor 2 mediates cardiac protection through noncanonical NF- κ B signaling[J]. *JCI Insight*, 2018, 3(3): e98278.
- [10] Zyga S, Kolovos P. Cardiovascular disease and chronic inflammation in end stage kidney disease[J]. *Int J Car Sciences*, 2013, 6(1): 29–36.
- [11] Hamm LL, Thethi TK, Hering-Smith KS. Cardiovascular disease in diabetic nephropathy[M]//*Diabetes and Kidney Disease*. New York, NY: Springer New York, 2014: 135–140.
- [12] Huang JY, Chen X, Lv YC. HMGB1 mediated inflammation and autophagy contribute to endometriosis[J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2021, 12: 616696.
- [13] Xue J, Suarez J, Minaai M, et al. HMGB1 as a therapeutic target in disease[J]. *J Cell Physiol*, 2021, 236(5): 3406–3419.
- [14] Wang Y, Zhang HY, Chen Q, et al. TNF- α /HMGB1 inflammation signalling pathway regulates pyroptosis during liver failure and acute kidney injury[J]. *Cell Prolif*, 2020, 53(6): e12829.
- [15] Zhang H, Zhang R, Chen J, et al. High mobility group Box1 inhibitor glycyrrhizic acid attenuates kidney injury in streptozotocin-induced diabetic rats[J]. *Kidney Blood Press Res*, 2017, 42(5): 894–904.
- [16] Chen Y, Qiao FL, Zhao Y, et al. HMGB1 is activated in type 2 diabetes mellitus patients and in mesangial cells in response to high glucose[J]. *Int J Clin Exp Pathol*, 2015, 8(6): 6683–6691.
- [17] Metra M, Dinatolo E, Dasseni N. The new heart failure association definition of advanced heart failure[J]. *Card Fail Rev*, 2019, 5(1): 5–8.
- [18] Lindner D, Zietsch C, Tank J, et al. Cardiac fibroblasts support cardiac inflammation in heart failure[J]. *Basic Res Cardiol*, 2014, 109(5): 1–16.
- [19] Volz HC, Laohachewin D, Schellberg D, et al. HMGB1 is an independent predictor of death and heart transplantation in heart failure[J]. *Clin Res Cardiol*, 2012, 101(6): 427–435.
- [20] Volz HC, Seidel C, Laohachewin D, et al. HMGB1: the missing link between diabetes mellitus and heart failure[J]. *Basic Res Cardiol*, 2010, 105(6): 805–820.
- [21] Fathy S, Mohamed M, Ali M, et al. Influence of IL-6, IL-10, IFN- γ and TNF- α genetic variants on susceptibility to diabetic kidney disease in type 2 diabetes mellitus patients[J]. *Biomarkers*, 2019, 24(1): 43–55.
- [22] Donate-Correa J, Luis-Rodríguez D, Martín-Núñez E, et al. Inflammatory targets in diabetic nephropathy[J]. *J Clin Med*, 2020, 9(2): 458.
- [23] Huang SB, Frangogiannis NG. Anti-inflammatory therapies in myocardial infarction; failures, hopes and challenges[J]. *Br J Pharmacol*, 2018, 175(9): 1377–1400.
- [24] Yu Y, Wei SG, Weiss RM, et al. TNF- α receptor 1 knockdown in the subfornical organ ameliorates sympathetic excitation and cardiac hemodynamics in heart failure rats[J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2017, 313(4): H744–H756.
- [25] 曹磊, 宋新梅, 冯克娜, 等. 利拉鲁肽干预对急性心肌梗死伴 2 型糖尿病患者心室重构及心功能的影响[J]. *中华内分泌代谢杂志*, 2019, 35(2): 121–127.
- Cao L, Song XM, Feng KN, et al. Effects of liraglutide intervention combined with PCI therapy on ventricular remodeling and cardiac function in patients with acute myocardial infarction and type 2 diabetes mellitus[J]. *Chin J Endocrinol Metab*, 2019, 35(2): 121–127.

(责任编辑:冉明会)