



血清高迁移率族蛋白B1与糖尿病肾病病人肾功能、炎症因子及氧化应激指标的相关性研究

黄丹, 胡韬韬, 陈丹

引用本文:

黄丹,胡韬韬,陈丹. 血清高迁移率族蛋白B1与糖尿病肾病病人肾功能、炎症因子及氧化应激指标的相关性研究[J]. 蚌埠医学院学报, 2022, 47(8): 1021-1025.

在线阅读 View online: <https://doi.org/10.13898/j.cnki.issn.1000-2200.2022.08.008>

您可能感兴趣的其他文章

Articles you may be interested in

外周血高密度脂蛋白水平与糖尿病肾病病人炎性指标、肾功能及胰岛素抵抗的关系

Study on the correlation between the level of high density lipoprotein in peripheral blood and inflammatory index, renal function and insulin resistance in diabetic nephropathy

蚌埠医学院学报. 2022, 47(4): 491-495 <https://doi.org/10.13898/j.cnki.issn.1000-2200.2022.04.016>

2型糖尿病病人尿ACR与血清胱抑素C及 β_2 微球蛋白的相关性研究

Correlation between urine ACR and serum cystatin C, β_2 -microglobulin in type 2 diabetes mellitus patients

蚌埠医学院学报. 2021, 46(4): 444-447 <https://doi.org/10.13898/j.cnki.issn.1000-2200.2021.04.006>

血清betatrophin水平与2型糖尿病肾病的相关性研究

Correlation between serum betatrophin level and type 2 diabetic nephropathy

蚌埠医学院学报. 2020, 45(6): 731-734,738 <https://doi.org/10.13898/j.cnki.issn.1000-2200.2020.06.008>

2型糖尿病合并冠心病病人血清超敏C反应蛋白、肿瘤坏死因子- α 、高迁移率蛋白B1水平变化及临床意义

Changes of the serum levels of hs-CRP, TNF- α and HMGB1 in patients with type 2 diabetes mellitus complicated with coronary heart disease, and its clinical diagnosis value

蚌埠医学院学报. 2020, 45(1): 48-50,56 <https://doi.org/10.13898/j.cnki.issn.1000-2200.2020.01.012>

中性粒细胞与淋巴细胞比值与2型糖尿病不同程度白蛋白尿的相关性分析

Correlation analysis between the ratio of neutrophils to lymphocytes and different levels of albumin in type 2 diabetes mellitus

蚌埠医学院学报. 2020, 45(12): 1677-1680 <https://doi.org/10.13898/j.cnki.issn.1000-2200.2020.12.022>

血清高迁移率族蛋白 B1 与糖尿病肾病病人肾功能、炎症因子及氧化应激指标的相关性研究

黄丹, 胡韬韬, 陈丹

[摘要] **目的:**探讨血清高迁移率族蛋白 B1(HMGB1)与糖尿病肾病(DN)病人肾功能、炎症因子及氧化应激指标的相关性。**方法:**117 例 DN 病人根据 24 h 尿白蛋白定量(24hUPQ)分为微量白蛋白尿组($n=55$ 例)和大量白蛋白尿组($n=62$ 例),同期选择 50 例单纯 2 型糖尿病病人作为对照组。检测各组肾功能指标[血清肌酐(SCr)、尿素氮(BUN)、肾小球滤过率(GFR)、胱抑素 C(Cys-C)],炎症因子[血清核因子 κ B(NF- κ B)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、细胞间黏附分子-1(ICAM-1)、白细胞介素-6(IL-6)]及氧化应激指标[丙二醛(MDA)、晚期氧化蛋白产物(AOPP)、超氧化物歧化酶(SOD)总抗氧化能力(T-AOC)],并分析血清 HMGB1 与肾功能、炎症因子及氧化应激指标的相关性。**结果:**大量白蛋白尿组和微量白蛋白尿组病人血清 HMGB1 表达水平均高于单纯 2 型糖尿病组,差异有统计学意义($P<0.05$),而大量白蛋白尿组病人血清 HMGB1 表达水平高于微量白蛋白尿组,差异有统计学意义($P<0.05$);各组病人 SCr、BUN、GFR、Cys-C 等肾功能指标比较差异均有统计学意义($P<0.01$),单纯 2 型糖尿病组、微量白蛋白尿组、大量白蛋白尿组病人 SCr、BUN、Cys-C 依次逐渐升高,而 GFR 依次逐渐降低($P<0.01$);各组病人血清 NF- κ B、TNF- α 、ICAM-1、IL-6 等炎症因子表达水平比较差异均有统计学意义($P<0.01$),单纯 2 型糖尿病组、微量白蛋白尿组、大量白蛋白尿组病人血清 NF- κ B、TNF- α 、ICAM-1、IL-6 水平依次逐渐升高($P<0.01$);各组病人血清 MDA、T-AOC、SOD、AOPP 等氧化应激指标比较差异均有统计学意义($P<0.01$),单纯 2 型糖尿病组、微量白蛋白尿组、大量白蛋白尿组病人血清 MDA、AOPP 水平依次逐渐升高,而血清 T-AOC、SOD 水平依次逐渐降低($P<0.01$);血清 HMGB1 与肾功能、炎症因子及氧化应激指标呈明显的相关性关系($P<0.05$)。**结论:**DN 病人血清 HMGB1 表达水平随病情严重程度加重而明显升高,与肾功能损伤、炎症及氧化应激反应严重程度存在一定相关性。

[关键词] 糖尿病肾病;高迁移率族蛋白 B1;肾功能;炎症因子;氧化应激反应

[中图分类号] R 587.2;R 692.9

[文献标志码] A

DOI:10.13898/j.cnki.issn.1000-2200.2022.08.008

Correlation of serum high mobility group protein B1 with renal function, inflammatory factors and oxidative stress in patients with diabetic nephropathy

HUANG Dan, HU Tao-tao, CHEN Dan

(Department of Nephrology, The Hospital of Chinese Integrated Traditional and Western Medicine of Wuhan, Wuhan Hubei 430000, China)

[Abstract] **Objective:**To observe the correlation of serum high mobility group protein B1(HMGB1) with renal function, inflammatory factors, oxidative stress of patients with diabetic nephropathy(DN). **Methods:**One hundred and seventeen patients with DN were divided into the microalbuminuria group($n=55$) and the large albuminuria group($n=62$) according to the 24hUPQ, and 50 patients with simple type 2 diabetes mellitus were selected as the control group during the same period. Renal function indexes [serum creatinine(SCr), blood urea nitrogen(BUN), glomerular filtration rate(GFR), cystatin C(Cys-C)], inflammatory factors [nuclear factor- κ B(NF- κ B), tumor necrosis factor- α (TNF- α), intercellular cell adhesion molecule-1(ICAM-1), interleukin 6(IL-6)] and oxidative stress indicators [malondialdehyde(MDA), total antioxidant capability(T-AOC), superoxide dismutase(SOD), advanced oxidation protein products(AOPP)] in each group were measured, and the correlation of serum HMGB1 with renal function, inflammatory factors, oxidative stress indexes were analyzed. **Results:**The serum HMGB1 level in the large albuminuria group and the microalbuminuria group were higher than that in the simple type 2 diabetes mellitus group($P<0.05$), while the serum HMGB1 level of patients in the large albuminuria group was higher than that in the microalbuminuria group($P<0.05$). There was a statistically significant difference in three groups between the renal indicators such as SCr, BUN, GFR, Cys-C($P<0.01$), and the SCr, BUN, Cys-C in the simple type 2 diabetes mellitus group, the microalbuminuria group and the large albuminuria group gradually increased, but the GFR gradually decrease($P<0.01$). There was a statistically significant difference in the levels of serum NF- κ B, TNF- α , ICAM-1, IL-6 in three groups ($P<0.01$). The levels of NF- κ B, TNF- α , ICAM-1 and IL-6 in the simple type 2 diabetes mellitus group, the microalbuminuria group and the large albuminuria group gradually increased ($P<0.01$). There was a statistically significant difference in three groups between the oxidative stress indicators such as

[收稿日期] 2020-08-15 [修回日期] 2022-03-17

[基金项目] 湖北省卫生计生委中医药科研项目(ZY2019Q032)

[作者单位] 湖北省武汉市中西医结合医院 肾病内科, 430000

[作者简介] 黄丹(1985-),女,硕士,住院医师。

MDA, T-AOC, SOD, AOPP ($P < 0.01$). The serum MDA and AOPP levels in simple type 2 diabetes mellitus group, microalbuminuria group and the large albuminuria group gradually increased, but the serum T-AOC and SOD levels gradually decreased ($P < 0.01$). Serum HMGB1 was significantly correlated with renal function, inflammatory factors and oxidative stress indicators ($P < 0.05$).

Conclusions: The level of serum HMGB1 in DN patients is increased significantly with the aggravation of disease severity, which is related to the injury of renal function, inflammation and the severity of oxidative stress reaction.

[Key words] diabetic nephropathy; high mobility group protein B1; renal function; inflammatory factors; oxidative stress response

糖尿病肾病 (diabetic nephropathy, DN) 是糖尿病病人发生率较高的并发症, 由于近年我国糖尿病病人人数明显增多, DN 发病率也呈逐渐升高的趋势^[1]。有研究^[2-3]发现 20% ~ 45% 的糖尿病病人肾脏生理功能存在不同程度的损伤, 如未采取及时有效的治疗措施予以干预, 多数病人最终可发展成为终末期肾病 (ESRD)。目前 DN 的发病机制仍未研究清楚, 但较多研究认为炎症反应、氧化应激反应在 DN 发病过程中占有重要的地位^[4-5]。高迁移率族蛋白 B1 (high mobility group box 1, HMGB1) 是一种非组蛋白染色体结合蛋白, 炎症细胞及坏死细胞激活活化后可将其大量分泌和释放至细胞外, 在较多疾病及炎症反应发生、发展过程中发挥重要的作用^[6]。但目前关于血清 HMGB1 与 DN 病人肾功能、炎症因子及氧化应激反应相关性的文献报道较为少见, 故本研究拟进行探讨, 从而研究 HMGB1 在 DN 发病过程中发挥的作用。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择我科 2017 年 1 月至 2019 年 10 月期间住院治疗的 117 例 DN 病人作为研究对象, 根据 24 h 尿白蛋白定量 (24 h urine protein quantitation, 24hUPQ) 分为 2 组, 其中微量白蛋白尿组 ($30 \text{ mg} \leq 24\text{hUPQ} < 300 \text{ mg}$) 55 例, 男 30 例, 女 25 例, 平均年龄 (52.3 ± 10.6) 岁, DN 病程平均 (6.3 ± 2.5) 年; 大量白蛋白尿组 ($24\text{hUPQ} \geq 300 \text{ mg}$) 62 例, 男 35 例, 女 27 例, 平均年龄 (52.5 ± 10.4) 岁, DN 病程平均 (6.5 ± 2.4) 年。同期选择 50 例单纯 2 型糖尿病病人作为对照组, 其中男 28 例, 女 22 例, 平均年龄 (52.0 ± 10.9) 岁。3 组临床资料均具有可比性, 本研究方案已通过医院伦理委员会审核和批准。

1.2 纳入及排除标准 纳入标准: (1) 根据病人既往糖尿病病史、实验室检查或病理诊断确诊为 2 型糖尿病和/或 DN^[7]; (2) 病人均知晓研究方案并签署同意书。排除标准: (1) 1 型糖尿病; (2) 伴随有急性生理代谢紊乱现象的病人; (3) 合并有其他类型急性慢性肾脏疾病的病人; (4) 近期口服影响肾脏生理功能的病人; (5) 伴随有自身免疫系统疾病、恶

性肿瘤疾病及急慢性炎症感染反应的病人。

1.3 方法 所有病人清晨空腹时均采集 5 mL 肘部静脉血液, 以 3000 r/min 转速离心处理 5 min, 吸取上层血清, 采用酶联免疫吸附法 (enzyme linked immunosorbent assay, ELISA) 检测血清 HMGB1 表达水平 (试剂盒购自德国 IBM 公司); 采用全自动生化仪检测病人血清肌酐 (serum creatinine, SCr)、尿素氮 (blood urea nitrogen, BUN)、肾小球滤过率 (glomerular filtration rate, GFR)、胱抑素 C (Cystatin C, Cys-C) 等肾功能指标 (试剂盒购自北京中山生物技术有限公司); 采用 ELISA 检测血清核因子 κB (nuclear factor- κB , NF- κB)、肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、细胞间黏附分子-1 (intercellular cell adhesion molecule-1, ICAM-1)、白细胞介素-6 (interleukin 6, IL-6) 等炎症因子表达水平 (试剂盒购自武汉优尔生科技股份有限公司); 采用放射免疫法检测丙二醛 (malondialdehyde, MDA)、晚期氧化蛋白产物 (advanced oxidation protein products, AOPP), 采用黄嘌呤氧化酶法检测血清超氧化物歧化酶 (superoxide Dismutase, SOD) 表达水平, 采用 ELISA 检测血清总抗氧化能力 (total antioxidant capability, T-AOC) 表达水平 (试剂盒购自上海恒远生物科技有限公司)。所有操作均由本院检验科专职医师根据试剂盒说明书进行检测。其中男性 $\text{GFR} = (140 - \text{年龄}) \times \text{体质量} \times 1.23 / \text{SCr}$, 女性 $\text{GFR} = (140 - \text{年龄}) \times \text{体质量} \times 1.03 / \text{SCr}$ 。

1.4 统计学方法 采用方差分析、 q 检验和 Pearson 相关分析。

2 结果

2.1 3 组病人血清 HMGB1 表达水平比较 大量白蛋白尿组病人血清 HMGB1 表达水平 [$(118.13 \pm 23.83) \mu\text{g/L}$] 高于微量白蛋白尿组 [$(91.70 \pm 17.06) \mu\text{g/L}$], 差异有统计学意义 ($t = 3.74, P < 0.05$), 且大量白蛋白尿组和微量白蛋白尿组病人血清 HMGB1 表达水平均高于单纯 2 型糖尿病组 [$(70.34 \pm 12.52) \mu\text{g/L}$], 差异有统计学意义 ($t = 5.38, 4.22, P < 0.05$)。

2.2 3 组病人肾功能指标比较 3 组病人 SCr、BUN、GFR、Cys-C 等肾功能指标比较差异均有统计学意义($P < 0.01$),单纯 2 型糖尿病组、微量白蛋白

尿组、大量白蛋白尿组病人 SCr、BUN、Cys-C 水平依次逐渐升高,而 GFR 依次逐渐降低,差异均有统计学意义($P < 0.01$)(见表 1)。

表 1 3 组病人肾功能指标比较($\bar{x} \pm s$)

分组	<i>n</i>	SCr/($\mu\text{mol/L}$)	BUN/(mmol/L)	GFR/($\text{mL} \cdot \text{min}^{-1} \cdot 1.73 \text{ m}^{-2}$)	Cys-C/(mg/L)
单纯 2 型糖尿病组	50	69.04 \pm 16.25	4.32 \pm 1.87	102.91 \pm 17.82	1.12 \pm 0.34
微量白蛋白尿组	55	107.46 \pm 25.71 **	6.41 \pm 2.05 **	81.26 \pm 14.77 **	1.61 \pm 0.51 **
大量白蛋白尿组	62	140.85 \pm 34.38 ***	9.18 \pm 2.54 ***	62.73 \pm 12.16 ***	2.24 \pm 0.65 ***
<i>F</i>	—	96.98	69.08	100.80	63.72
<i>P</i>	—	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
<i>MS</i> _{组内}	—	736.185	4.828	221.708	0.277

q 检验:与单纯 2 型糖尿病组比较 ** $P < 0.01$;与微量白蛋白尿组比较### $P < 0.01$

2.3 3 组病人血清炎症因子表达水平比较 3 组病人血清 NF- κ B、TNF- α 、ICAM-1、IL-6 等炎症因子表达水平比较差异均有统计学意义($P < 0.01$),单纯 2

型糖尿病组、微量白蛋白尿组、大量白蛋白尿组病人血清 NF- κ B、TNF- α 、ICAM-1、IL-6 水平依次逐渐升高,差异均有统计学意义($P < 0.01$)(见表 2)。

表 2 3 组病人血清炎症因子表达水平比较($\bar{x} \pm s$)

分组	<i>n</i>	NF- κ B/(ng/L)	TNF- α /($\mu\text{g/L}$)	ICAM-1/($\mu\text{g/L}$)	IL-6/($\mu\text{g/L}$)
单纯 2 型糖尿病组	50	4.51 \pm 0.82	35.12 \pm 5.16	21.04 \pm 2.39	9.15 \pm 2.78
微量白蛋白尿组	55	6.27 \pm 1.16 **	43.87 \pm 7.05 **	27.61 \pm 3.44 **	15.77 \pm 3.71 **
大量白蛋白尿组	62	8.32 \pm 1.50 ***	58.32 \pm 8.94 ***	32.07 \pm 4.09 ***	26.83 \pm 5.35 ***
<i>F</i>	—	137.18	143.53	142.72	257.95
<i>P</i>	—	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
<i>MS</i> _{组内}	—	1.481	54.048	11.825	17.487

q 检验:与单纯 2 型糖尿病组比较 ** $P < 0.01$;与微量白蛋白尿组比较### $P < 0.01$

2.4 3 组病人血清氧化应激指标比较 3 组病人血清 MDA、T-AOC、SOD、AOPP 等氧化应激指标比较差异均有统计学意义($P < 0.01$),单纯 2 型糖尿病组、微量白蛋白尿组、大量白蛋白尿组病人血清

MDA、AOPP 水平依次逐渐升高,而血清 T-AOC、SOD 水平依次逐渐降低,差异均有统计学意义($P < 0.01$)(见表 3)。

表 3 3 组病人血清氧化应激指标比较($\bar{x} \pm s$)

分组	<i>n</i>	MDA($\mu\text{mol/L}$)	T-AOC(U/mL)	SOD(U/mL)	AOPP($\mu\text{mol/L}$)
单纯 2 型糖尿病组	50	4.73 \pm 0.82	15.07 \pm 1.85	81.35 \pm 18.23	2.92 \pm 0.54
微量白蛋白尿组	55	8.35 \pm 1.95 **	12.38 \pm 1.52 **	60.17 \pm 15.09 **	4.67 \pm 1.08 **
大量白蛋白尿组	62	13.51 \pm 2.74 ***	8.93 \pm 1.16 ***	45.65 \pm 12.28 ***	6.54 \pm 1.73 ***
<i>F</i>	—	257.98	232.51	76.73	115.21
<i>P</i>	—	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
<i>MS</i> _{组内}	—	4.245	2.284	230.361	1.584

q 检验:与单纯 2 型糖尿病组比较 ** $P < 0.01$;与微量白蛋白尿组比较### $P < 0.01$

2.5 血清 HMGB1 与肾功能、炎症因子及氧化应激指标的相关性分析 血清 HMGB1 与 SCr、BUN、Cys-C 等肾功能指标呈正相关关系($r = 0.352$ 、 0.327 、 0.385 , $P < 0.05$),而与 GFR 呈负相关关系($r = -0.371$, $P < 0.05$);与 NF- κ B、TNF- α 、ICAM-1、

IL-6 等炎症因子呈正相关关系($r = 0.403$ 、 0.391 、 0.363 、 0.378 , $P < 0.05$);与 MDA、AOPP 等氧化应激指标呈正相关关系($r = 0.336$ 、 0.348 , $P < 0.05$),而与 T-AOC、SOD 等氧化应激指标呈负相关关系($r = -0.412$ 、 -0.431 , $P < 0.05$)。

3 讨论

DN 是目前导致 ESRD 发生的常见病因,也是 2 型糖尿病病人最终死亡的主要原因,对病人生活质量及生存时间均造成严重威胁,而 DN 的发病机制仍未研究清楚,但较多研究认为炎症反应、氧化应激反应可能发挥重要的作用^[8-9]。HMGB1 不但是具有多种生物学功能作用的蛋白分子,而且还是一种重要的促炎细胞因子,与脓毒血症、急性肺损伤、类风湿性关节炎等疾病有着密切的联系。近些年研究文献^[10-12]报道认为, HMGB1 可能是导致肾脏生理功能受到严重损害的潜在因素,随着 DN 病人病情的持续进展,定植在肾小球、肾小管上皮细胞核中的 HMGB1 可主动分泌和释放至细胞外液,加重炎症反应的严重程度。其可通过与晚期糖基化终末产物受体 (RAGE) 和 toll 样受体 (TLRs) 等细胞表面受体相互结合而发挥作用,从而在机体内炎症反应发生、发展过程中起到调控功能^[13-14]。本研究发现, DN 病人血清 HMGB1 表达水平明显高于单纯 2 型糖尿病病人,且随着病情加重,病人血清 HMGB1 表达水平明显升高,提示 DN 病人血清存在 HMGB1 的异常高表达,可能是导致 DN 发生的重要因素,与上述研究相符。但目前尚缺少其与 DN 病人肾功能、炎症因子及氧化应激指标的相关性研究。

血糖长期处于较高水平时 DN 病人肾小球血流动力学相关指标可出现明显异常,表现为肾小球高灌注、高滤过等病理状态,尿白蛋白表达水平显著性升高,使得病人肾小球生理功能进一步损伤,最终导致 DN 分期逐渐进展^[15]。本研究结果显示,随着 DN 病人的病情加重,SCr、BUN、Cys-C 明显升高,而 GFR 明显降低,提示病人肾脏生理功能受损程度逐渐加重,相关性研究发现血清 HMGB1 与 SCr、BUN、Cys-C 等肾功能指标呈正相关性关系,而与 GFR 呈负相关性关系,提示血清 HMGB1 可诱导 DN 病人肾脏生理功能损伤明显加重。分析原因可能是肾小球、肾小管上皮细胞核中的 HMGB1 大量合成和分泌,加重肾脏炎症反应,从而导致肾脏功能受到进一步损伤。

炎症反应在 DN 发病过程中起着关键性的作用,且 2 型糖尿病病人肾脏生理功能的衰退,尿白蛋白含量的升高与肾小管间质出现炎症反应之间存在着密切的联系^[16]。NF- κ B 是机体内调控炎症反应、自身免疫系统反应、细胞增殖等重要生理功能的关键性细胞因子,其激活活化后可使得 ICAM-1、促炎

症细胞因子 (TNF- α 、IL-6) 及血管生成因子等表达水平升高,从而导致炎症反应的发生^[17],此外还可诱导 HMGB1 的合成和分泌明显增多, HMGB1 反之又可加重炎症反应的严重程度^[18]。本研究显示,随着 DN 病人的病情加重,血清 NF- κ B、TNF- α 、ICAM-1、IL-6 水平明显升高,提示 DN 病人机体内存在明显的炎症反应,与上述研究相符,相关性研究发现血清 HMGB1 与这些炎症因子均呈正相关关系,提示血清 HMGB1 可加重 DN 病人机体内的炎症反应,分析原因可能是 HMGB1 可激活活化较多炎症信号通路及一系列免疫反应因子。

除了炎症反应的作用以外,氧化应激反应也是导致 DN 发病的重要作用机制。有研究^[19]证实, DN 病人肾脏组织内氧化代谢产物的合成明显过量,而抗氧化物质则消耗过度,氧化应激可能是导致 DN 病人肾脏生理功能受到严重损伤的重要因素。MDA、AOPP 是机体氧化反应过程中蛋白质、氧自由基代谢产生的物质,可对脏器组织和细胞的解剖结构及功能造成明显影响,最终对脏器组织造成严重损伤^[20]。T-AOC、SOD 则主要反映机体的抗氧化能力,其可有效清除体内存在的有害氧自由基分子,从而起到保护细胞膜免受损伤的作用^[21]。本研究显示,随着 DN 病人的病情加重,血清 MDA、AOPP 水平逐渐升高,而血清 T-AOC、SOD 水平逐渐降低,提示 DN 病人机体内存在明显的氧化应激反应,与上述研究相符,相关性研究发现血清 HMGB1 与 MDA、AOPP 呈正相关关系,而与 T-AOC、SOD 呈负相关关系,提示血清 HMGB1 可加重 DN 病人机体内的氧化应激反应,分析原因可能是 HMGB1 通过激活某些信号通路及炎症细胞因子而增强氧化应激反应。

综上所述, DN 病人血清 HMGB1 表达水平随病情严重程度加重而明显升高,且与肾功能损伤、炎症及氧化应激反应严重程度存在一定相关性。

[参 考 文 献]

- [1] WEIL EJ, FUFUAA G, JONES LI, et al. Erratum. Effect of losartan on prevention and progression of early diabetic nephropathy in American Indians with type 2 diabetes [J]. *Diabetes*, 2018, 67 (3): 532.
- [2] YAKG D, LIVIKGSTOK MJ, LIU Z, et al. Autophagy in diabetic kidney disease: regulation, pathological role and therapeutic potential [J]. *Cell Mol Life Sci*, 2018, 75 (4): 669.
- [3] 吕佳璇, 李月红. 糖尿病肾病的研究进展 [J]. *临床内科杂志*, 2016, 33 (5): 296.
- [4] HU C, SUN L, XIAO L, et al. Insights into the mechanisms involved in the expression and regulation of extracellular matrix proteins in diabetic nephropathy [J]. *Curr Med Chem*, 2015, 22

- (24):2858.
- [5] 阎婷婷,赵英政,易宪文,等.氧化应激及炎症对糖尿病肾病的影响[J].新乡医学院学报,2019,36(8):701.
- [6] 张玉凤,邓慧玲,符佳,等.高迁移率族蛋白 B1 的临床研究进展[J].中国小儿急救医学,2017,24(8):606.
- [7] 中华医学会糖尿病学分会.中国 2 型糖尿病防治指南(2013 年版)[J].中国糖尿病杂志,2014,22(8):2.
- [8] 操轩,胡亚琳,陈健.早期糖尿病肾病与胰岛素抵抗及微炎症状态之间关系的研究[J].临床内科杂志,2016,33(1):28.
- [9] 陈小永,宋军营,王自闯.炎症和氧化应激在糖尿病肾病中的作用[J].中国老年学杂志,2017,37(1):6254.
- [10] 苏静,陈琰,王爱平,等.血清高迁移率族蛋白 B1 水平与老年 2 型糖尿病肾病的相关性[J].中国老年学杂志,2018,38(1):111.
- [11] 姚迪,陆卫平,周莉,等.高迁移率族蛋白 B1 在糖尿病肾病中的表达及意义[J].南京医科大学学报(自然科学版),2016,36(1):60.
- [12] ZHU P, XIE L, DING HS, *et al.* High mobility group box 1 and kidney diseases(Review)[J]. *Int J Mol Med*, 2013, 31(4):763.
- [13] XU M, ZHOU GM, WANG LH, *et al.* Inhibiting high-mobility group box 1 (HMGB1) attenuates inflammatory cytokine expression and neurological deficit in ischemic brain injury following cardiac arrest in rats[J]. *Inflammation*, 2016, 39(3):1.
- [14] WANG X, GUO Y, WANG C, *et al.* MicroRNA-142-3p inhibits chondrocyte apoptosis and inflammation in osteoarthritis by targeting HMGB1[J]. *Inflammation*, 2016, 39(2):1.
- [15] HADJADJ S, CARIOU B, FUMERON F, *et al.* Death, end-stage renal disease and renal function decline in patients with diabetic nephropathy in French cohorts of type 1 and type 2 diabetes[J]. *Diabetologia*, 2016, 59(1):208.
- [16] PEKG W, HUAKEG S, SHEK L, *et al.* Long noncoding RKA KOKHSAG053901 promotes diabetic nephropathy via stimulating Egr-1/TGF- β -mediated renal inflammation[J]. *J Cell Physiol*, 2019, 234(10):18492.
- [17] YANG X, WANG Y, GAO G. High glucose induces rat mesangial cells proliferation and MCP-1 expression via ROS-mediated activation of NF- κ B pathway, which is inhibited by eleutheroside E[J]. *J Recept Signal Transduct Res*, 2016, 36(2):152.
- [18] TANG DL, KANG R, LIVESEY KM, *et al.* High-mobility group box1 is essential for mitochondrial quality control[J]. *Cell Metabol*, 2011, 6(13):701.
- [19] LIU J, WANG C, LIU F, *et al.* Metabonomics revealed xanthine oxidase-induced oxidative stress and inflammation in the pathogenesis of diabetic nephropathy[J]. *Anal Bioanal Chem*, 2015, 407(9):2569.
- [20] PEREIRA C, COELHO R, GRACIO D, *et al.* DNA damage and oxidative DNA damage in inflammatory bowel disease[J]. *J Crohns Colitis*, 2016, 10(11):1316.
- [21] NARNE P, PONNALURI KC, SIRAJ M, *et al.* Polymorphisms in oxidative stress pathway genes and risk of diabetic nephropathy in South Indian type 2 diabetic patients[J]. *Nephrology*, 2014, 19(10):623.

(本文编辑 周洋)

(上接第 1020 页)

- [8] 中华医学会儿科学分会神经学组.热性惊厥诊断治疗与管理专家共识(2017 实用版)[J].中华实用儿科临床杂志,2017,32(18):1379.
- [9] 施旭来,林忠东,叶秀云,等.温州地区小学生热性惊厥流行病学调查[J].中国当代儿科杂志,2012,14(2):128.
- [10] 耿立蒙,耿立军,高文婷,等.婴幼儿维生素 D 营养状况及影响因素分析[J].中国现代医生,2020,58(16):13.
- [11] ZHU Z, ZHAN J, SHAO J, *et al.* High prevalence of vitamin D deficiency among children aged 1 month to 16 years in Hangzhou, China[J]. *BMC Public Health*, 2012, 12(1):1.
- [12] 刘颖,宋文琪.10 925 例儿童 25-羟基维生素 D3 不足及缺乏情况分析[J].遵义医学院学报,2019,42(1):89.
- [13] MORRIS HA. Vitamin D; a hormone for all seasons--how much is enough? [J]. *Clin Biochem Rev*, 2005, 26(1):21.
- [14] MOON RJ, DAVIES JH, COOPER C, *et al.* Vitamin D, and maternal and child health[J]. *Calcif Tissue Int*, 2019, 106(1):30.
- [15] SASSI F, TAMONE C, D'AMELIO P. Vitamin; nutrien, hormone, and immunomodulator[J]. *Nutrients*, 2018, 10(11):1656.
- [16] REDCAY E, WARNELL KR. A social-interactive neuroscience approach to understanding the developing brain[J]. *Adv Child Dev Behav*, 2018, 54:1.
- [17] 王军文,向阳.四川省江油地区 12 岁以下儿童血清 25-(OH)D 水平调查分析[J].现代检验医学杂志,2020,35(4):147.
- [18] WANG S, SHEN G, JIANG S, *et al.* Nutrient status of vitamin D among Chinese children[J]. *Nutrients*, 2017, 9(4):319.
- [19] GRANT WB, BHATTOA HP, BOUCHER BJ. Seasonal variations of U. S. mortality rates: roles of solar ultraviolet-B doses, vitamin D, gene expression, and infections[J]. *J Steroid Biochem Mol Biol*, 2017, 173:5.
- [20] 桂敏,黄来剑,叶炯,等.学龄前儿童血清 25-(OH)D 水平与日光暴露程度的关系研究[J].预防医学,2016,28(7):738.
- [21] 杨慧,李宇宁,李卫国,等.兰州地区住院婴幼儿维生素 D 营养状况及影响因素[J].中国循证儿科杂志,2013,8(3):181.
- [22] 仰曙芬,吴光驰.维生素 D 缺乏及维生素 D 缺乏性佝偻病防治建议解读[J].中国儿童保健杂志,2015,23(7):680.
- [23] HOLICK EMF. Vitamin D: Physiology, Molecular Biology, and Clinical Applications[J]. *Nutr Food Sci*, 2011, 41(1):81.
- [24] 全国佝偻病防治科研协作组,中国优生科学协会小儿营养专业委员会.维生素 D 缺乏及维生素 D 缺乏性佝偻病防治建议[J].中国儿童保健杂志,2015,23(7):781.
- [25] WAGNER CL, GREER FR, SECT B, *et al.* Prevention of rickets and vitamin D deficiency in infants, children, and adolescents[J]. *Pediatrics*, 2008, 122(5):1142.
- [26] CASEY CF, SLAWSON DC, NEAL LR. Vitamin D supplementation in infants, children, and adolescents[J]. *Am Fam Physician*, 2010, 81(6):745.

(本文编辑 刘璐)