

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2019.12.005  
文章编号: 1005-8982 (2019) 12-0021-06

## 2型糖尿病患者血清 ChREBP 水平 与糖尿病肾病的相关性\*

陈琰, 白倩, 蔡妍, 赵淑杰

(吉林大学第二医院 内分泌科, 吉林 长春 130041)

**摘要: 目的** 探讨2型糖尿病患者血清 ChREBP 水平与糖尿病肾病的关系。**方法** 选取2017年1月—2018年1月于吉林大学第二医院内分泌科确诊为2型糖尿病的80例患者, 分为糖尿病肾病组 [DN组, 24 h 尿白蛋白排泄率 (24 h UAER)  $\geq$  30 mg/24 h] 和单纯2型糖尿病组 (T2DM组, 24 h UAER < 30 mg/24 h), 每组40例, 从体检中心收集同期健康群众40例作为对照组 (NC组)。采集研究对象的性别、年龄、病程、身高及体重等资料, 计算体重指数。测定空腹血糖 (FPG)、糖化血红蛋白 (HbA1c)、甘油三酯 (TG)、总胆固醇 (TC)、高密度脂蛋白胆固醇 (HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇 (LDL-C)、尿素氮、血清肌酐 (Scr)、空腹胰岛素 (FINS) 及 24 h UAER, 计算肾小球滤过率 (eGFR) 和稳态胰岛素评价指数 (HOMA-IR)。采用酶联免疫吸附 (ELISA) 法检测血清中 ChREBP、高迁移率族蛋白-1、TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$  及 IL-6 水平。**结果** 血清 ChREBP 水平 DN 组最高, NC 组最低 ( $P < 0.05$ )。ChREBP 与 eGFR 呈负相关 ( $r_s = -0.694$ ,  $P = 0.000$ ); ChREBP 与 24 h UAER、IL-1 $\beta$ 、IL-6、TNF- $\alpha$  及 HMG-1 呈正相关 ( $r_s = 0.596$ 、0.711、0.650、0.684 和 0.515,  $P < 0.05$ )。Logistic 回归分析显示, 病程 [ $\hat{OR} = 1.44$ , 95% CI (1.10, 1.87)]、HOMA-IR [ $\hat{OR} = 2.22$ , 95% CI (1.31, 3.76)]、24 h UAER [ $\hat{OR} = 1.03$ , 95% CI (1.00, 1.06)] 及 ChREBP [ $\hat{OR} = 1.01$ , 95% CI (1.00, 1.03)] 是糖尿病患者肾脏病变的独立危险因素 ( $P < 0.05$ )。**结论** 2型糖尿病患者血清 ChREBP 水平升高可能与糖尿病肾病的发生、发展相关。

**关键词:** 糖尿病, 2型; 糖尿病肾病; Logistic 模型

**中图分类号:** R446.11

**文献标识码:** A

## Association of serum carbohydrate-responsive element-binding protein with diabetic kidney disease in patients with type 2 diabetes mellitus\*

Yan Chen, Qian Bai, Yan Cai, Shu-jie Zhao

(Department of Endocrinology, the Second Hospital of Jilin University, Changchun, Jilin 130041, China)

**Abstract: Objective** To explore the relationship between the serum levels of ChREBP with the development of diabetic kidney disease in patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM). **Methods** A total of 80 patients with T2DM in the Department of Endocrinology of the Second Hospital of Jilin University were included. They were divided into two groups as: T2DM with DN group (DN, 24 hUAER  $\geq$  30 mg/24 h,  $n = 40$ ), T2DM without DN group (T2DM, 24 hUAER < 30 mg/24 h,  $n = 40$ ). In the same period, 40 healthy subjects were collected from the medical examination center as normal control group (NC,  $n = 40$ ). Data including gender, age, duration of diabetes, height,

收稿日期: 2018-12-13

\* 基金项目: 吉林省科技厅优秀青年人才基金项目 (No: 20180520122JH); 吉林省卫计委科技骨干培育计划 (No: 2017Q030) [通信作者] 赵淑杰, E-mail: zsjdr@sina.com; Tel: 0431-81136436

weight, body mass index. Fasting plasma glucose (FPG), glycosylated hemoglobin (HbA1c), triglycerides (TG), total cholesterol (TC), high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C), low density lipoprotein cholesterol (LDL-C), urea nitrogen (BUN), serum creatinine (Scr), fasting insulin (FINS), 24h urinary albumin excretion rate (24 hUAER) was determined. Estimated glomerular filtration rate (eGFR) and insulin resistance index (HOMA-IR) were calculated. The serum levels of ChREBP, HMG1 and inflammatory cytokines including TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6 were determined by ELISA. **Results** ① The serum levels of ChREBP from high to low were DKD group, T2DM group and NC group ( $P = 0.000$ ). ② There was a negative correlation between ChREBP and eGFR ( $r_s = -0.694$ ,  $P < 0.001$ ). There was a positive correlation between ChREBP and 24hUAER, IL-1 $\beta$ , IL-6, TNF- $\alpha$ , HMG-1 ( $r_s = 0.596$ ,  $r_s = 0.711$ ,  $r_s = 0.650$ ,  $r_s = 0.684$ ,  $r_s = 0.515$ ,  $P < 0.05$ ). ③ Logistic regression analysis showed that duration of diabetes [ $\hat{OR} = 1.44$ , (95% CI 1.10 ~ 1.87)], HOMA-IR [ $\hat{OR} = 2.22$ , (95% CI 1.31 ~ 3.76)], 24hUAER [ $\hat{OR} = 1.03$ , (95% CI: 1.00 ~ 1.06)] and ChREBP [ $\hat{OR} = 1.01$ , (95% CI: 1.00 ~ 1.03)] were independent risk factors of diabetic kidney disease in T2DM. **Conclusions** The elevated of serum ChREBP in T2DM may be related to the occurrence and development of diabetic kidney disease.

**Keywords:** diabetes mellitus, type 2; diabetic nephropathies; logistic models

糖尿病肾病 (diabetic nephropathy, DN) 是糖尿病的微血管并发症, 是增加糖尿病患者疾病负担的主要原因。患者一旦进入临床肾病期, 肾脏损伤难以逆转。因此, 临床需要新的治疗策略来控制其进展。ChREBP 是响应葡萄糖的关键转录因子, 有研究显示高糖处理过的肾系膜细胞, ChREBP 及其下游基因表达均显著增加<sup>[1]</sup>。本研究旨在通过检测 2 型糖尿病患者血清 ChREBP 及相关炎症指标水平, 探讨 ChREBP 与 DN 的相关性及其可能致病机制。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

选取 2017 年 1 月—2018 年 1 月于吉林大学第二医院内分泌科确诊为 2 型糖尿病的患者 80 例作为研究对象。纳入标准: ①年龄 18 ~ 65 岁; ②符合 1999 年世界卫生组织颁布的 2 型糖尿病诊断分型标准<sup>[2]</sup>。③同意参与本研究, 并且资料齐全。排除标准: ① 1 型糖尿病及特殊类型糖尿病; ②妊娠、哺乳期女性; ③其他类型慢性肾脏病、泌尿系感染等; ④心力衰竭、高血压; ⑤糖尿病酮症酸中毒、糖尿病高血糖高渗性综合征及乳酸酸中毒等; ⑥其他自身免疫性疾病和可能影响泌尿系统的疾病; ⑦应用降低尿蛋白药物的患者。患者半年内检测 3 次 24 h 尿白蛋白排泄率 (24 h urinary albumin excretion rate, 24 h UAER),  $\geq 2$  次 24 h UAER  $\geq 30$  mg/24 h 患者作为糖尿病肾病组 (DN 组), 24 h UAER  $< 30$  mg/24 h 患者作为 2 型糖尿病组 (T2DM 组), 每组 40 例。其中 T2DM 组患者男性 20 例, 女性 20 例; 平均年龄 (47.45  $\pm$  14.78)

岁。DN 组患者男性 16 例, 女性 24 例; 平均年龄 (51.85  $\pm$  7.69) 岁。同时选取本院健康体检中心同期体检的健康群众 40 例作为对照组 (NC 组)。其中, 男性 21 例, 女性 19 例; 平均年龄 (49.23  $\pm$  5.10) 岁。本研究通过院伦理委员会审批, 受试者签署知情同意书。

### 1.2 方法

**1.2.1 临床资料收集** 收集研究对象的性别、年龄、病程、身高及体重等资料, 并计算 BMI。检测患者空腹血糖 (fasting plasma glucose, FPG)、糖化血红蛋白 (glycosylated hemoglobin, HbA1c)、甘油三酯 (Triglycerides, TG)、总胆固醇 (total cholesterol, TC)、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)、尿素氮 (blood urea nitrogen, BUN)、血清肌酐 (serum creatinine, Scr)、空腹胰岛素 (fasting insulin, FINS) 及 24 h UAER, 计算肾小球滤过率 (eGFR) =  $186 \times \text{Scr}^{-1.154} \times \text{年龄}^{-0.203} \times (0.742, \text{如果是女性})$ , 计算稳态胰岛素评价指数 (homeostasis modeall assessment of insulin resistance, HOMA-IR) =  $\text{FPG} \times \text{FINS} / 22.5$ 。

**1.2.2 血清 ChREBP 及其他炎症指标检测** 受试者禁食 8 ~ 10 h, 采集肘静脉血, 室温静置 2 h 后 3 500 r/min 离心 10 min, 分离上层血清, 置于 -80 $^{\circ}$ C 冰箱中备用。采用长沙达尔锋生物科技有限公司 bioRike 酶联免疫吸附 (ELISA) 试剂盒检测血清指标, ChREBP 检测范围 2.5 ~ 200.0 ng/ml, 检测敏感性  $\leq 1.25$  ng/ml; HMG-1 检测范围 250 ~

20 000 pg/ml; 检测敏感性  $\leq 125$  pg/ml; 白细胞介素  $-1\beta$  (Interleukin  $1\beta$ , IL- $1\beta$ ) 检测范围 1 ~ 80 pg/ml, 检测敏感性  $\leq 0.5$  pg/ml; 白细胞介素  $-6$  (Interleukin 6, IL-6) 检测范围 0.6 ~ 48.0 pg/ml, 检测敏感性  $\leq 0.3$  pg/ml; 肿瘤坏死因子  $\alpha$  (tumor necrosis factor- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ ) 检测范围 1 ~ 80 pg/ml, 检测敏感性  $\leq 0.5$  pg/ml。

### 1.3 统计学方法

数据分析采用 SPSS 18.0 统计软件, 计量资料以均数  $\pm$  标准差 ( $\bar{x} \pm s$ ) 或中位数和四分位数间距 [M ( $P_{25}$ ,  $P_{75}$ )] 表示, 比较用  $t$  检验、方差分析或  $H$  检验; 相关分析用 Spearman 法; 影响因素的分析用多因素 Logistic 回归模型,  $P < 0.05$  为差异有统计学

意义。

## 2 结果

### 2.1 各组一般资料和生化指标比较

各组患者的年龄比较, 差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。各组病程、BMI、FPG、HAb1c、FINS、HOMA-IR、TG、TC、LDL-C、24 h UAER、IL- $1\beta$ 、IL-6、TNF- $\alpha$ 、ChREBP、HMG-1、eGFR 及 HDL-C 比较, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), 病程、BMI、FPG、HbA1c、FINS、HOMA-IR、TG、TC、LDL-C、24hUAER、IL- $1\beta$ 、IL-6、TNF- $\alpha$ 、ChREBP、HMGB-1 的水平在 DN 组最高, NC 组最低; eGFR、HLD-C 水平在 NC 组最高。见表 1。

表 1 各组一般资料和生化指标比较 ( $n = 40$ )

组别	年龄 / (岁, $\bar{x} \pm s$ )	病程 / (年, $\bar{x} \pm s$ )	BMI / ( $\text{kg}/\text{m}^2$ , $\bar{x} \pm s$ )	FPG/[mmol/L, M ( $P_{25}$ , $P_{75}$ )]	HAb1c[% , M ( $P_{25}$ , $P_{75}$ )]
NC 组	49.23 $\pm$ 5.10	-	22.15 $\pm$ 2.25	5.4 (5.20, 5.80)	5.35 (4.98, 5.68)
T2DM 组	47.45 $\pm$ 14.78	7.34 $\pm$ 4.28	24.52 $\pm$ 2.61	10.5 (6.59, 11.55)	7.50 (6.30, 10.98)
DN 组	51.85 $\pm$ 7.69	13.98 $\pm$ 5.34	25.69 $\pm$ 3.41	11.5 (9.92, 12.21)	8.75 (8.00, 10.2)
$F/H$ 值	1.938	-6.131	16.590	52.292	78.733
$P$ 值	0.149	0.000	0.000	0.000	0.000

  

组别	FINS/[mIU/L, M ( $P_{25}$ , $P_{75}$ )]	HOMA-IR/M ( $P_{25}$ , $P_{75}$ )	TG/[mmol/L, M ( $P_{25}$ , $P_{75}$ )]	TC/ (mmol/L, $\bar{x} \pm s$ )
NC 组	8.23 (7.67, 9.32)	1.98 (1.80, 2.32)	0.71 (0.56, 0.75)	2.92 $\pm$ 0.28
T2DM 组	18.06 (12.79, 23.36)	6.07 (2.65, 8.95)	1.61 (1.45, 3.08)	5.59 $\pm$ 0.92
DN 组	21.52 (11.03, 32.52)	12.90 (10.45, 13.44)	2.36 (1.89, 4.29)	5.93 $\pm$ 1.72
$F/H$ 值	31.470	77.723	73.334	74.348
$P$ 值	0.000	0.000	0.000	0.000

  

组别	ChREBP/[ng/ml, M ( $P_{25}$ , $P_{75}$ )]	HDL-C/[mmol/L, M ( $P_{25}$ , $P_{75}$ )]	LDL-C/[mmol/L, M ( $P_{25}$ , $P_{75}$ )]	24 h UAER/[mg/24 h, M ( $P_{25}$ , $P_{75}$ )]	eGFR/[ml/ (min $\cdot$ 1.73m <sup>2</sup> ), M ( $P_{25}$ , $P_{75}$ )]
NC 组	118.83 (97.44, 171.49)	1.56 (1.04, 1.98)	1.93 (1.42, 2.69)	20 (15.25, 21.00)	126.32 (121.23, 136.89)
T2DM 组	154.75 (132.97, 238.96)	1.35 (0.96, 1.46)	2.52 (2.13, 2.79)	69 (54.75, 76)	93.75 (78.48, 96.64)
DN 组	233.61 (132.65, 973.90)	1.22 (1.03, 1.37)	2.57 (2.21, 3.16)	106 (78, 198)	90.95 (68.89, 92.00)
$H$ 值	25.981	8.462	17.932	82.116	69.455
$P$ 值	0.000	0.015	0.000	0.000	0.000

  

组别	IL- $1\beta$ /[pg/ml, M ( $P_{25}$ , $P_{75}$ )]	IL-6/[pg/ml, M ( $P_{25}$ , $P_{75}$ )]	TNF- $\alpha$ /[pg/ml, M ( $P_{25}$ , $P_{75}$ )]	HMG-1/[pg/ml, M ( $P_{25}$ , $P_{75}$ )]
NC 组	45.21 (37.07, 49.57)	28.19 (23.53, 59.28)	37.74 (34.99, 55.05)	8 651.50 (7 558.64, 17 523.65)
T2DM 组	66.91 (54.42, 97.87)	94.35 (64.59, 143.77)	137.24 (56.40, 148.49)	18 921.46 (16 527.75, 35 896.64)
DN 组	88.81 (72.32, 100.76)	97.63 (44.27, 230.15)	142.98 (44.79, 255.85)	19 911.04 (14 256.12, 53 566.65)
$H$ 值	38.032	36.922	38.991	37.296
$P$ 值	0.000	0.000	0.000	0.000

## 2.2 血清 ChREBP 水平与其他指标的相关性

ChREBP 与 eGFR 呈负相关( $r_s=-0.694, P=0.363$ ), 与 24 h UAER、IL-1 $\beta$ 、IL-6、TNF- $\alpha$  及 HMG-1 呈正相关( $r_s=0.596、0.711、0.650、0.684$  和  $0.515$ , 均  $P=0.000$ )。

## 2.3 2 型糖尿病患者 DN 发病的 Logistic 回归分析

单因素 Logistic 回归分析显示, 年龄、病程、

HOMA-IR、24 h UAER 及 ChREBP 均与糖尿病肾病发病存在关联( $P<0.05$ )。将以上因素作为自变量纳入多因素 Logistic 回归, 结果显示: 病程、HOMA-IR、24 h UAER 及 ChREBP 是糖尿病患者肾脏病变的独立危险因素( $P<0.05$ )。病程越长, HOMA-IR、24 h UAER 及 ChREBP 水平越高, 患糖尿病肾病的风险越大。见表 2、3。

表 2 糖尿病患者 DN 发病单因素 Logistic 回归分析参数

变量	$b$	$S_b$	Wald $\chi^2$	$P$ 值	$\hat{OR}$	95% CI	
						下限	上限
年龄	0.03	0.02	2.66	0.000	1.12	1.06	1.17
性别	-0.20	0.45	0.20	0.653	1.22	0.51	2.96
病程	0.25	0.06	19.94	0.000	1.29	1.15	1.44
BMI	0.13	0.08	2.81	0.093	1.14	0.98	1.33
FPG	0.14	0.08	3.28	0.070	1.15	0.99	1.33
HAb1c	0.16	0.12	1.72	0.189	1.17	0.93	1.48
FINS	0.04	0.02	2.65	0.103	1.04	0.99	1.09
HOMA-IR	0.39	0.08	23.38	0.000	1.47	1.26	1.72
TG	0.19	0.15	1.62	0.203	1.20	0.90	1.60
TC	0.28	0.18	2.63	0.105	1.33	0.94	1.87
ChREBP	0.01	0.01	7.21	0.007	1.04	1.01	1.06
HDL-C	-0.24	0.71	0.12	0.785	0.79	0.19	3.16
LDL-C	0.74	0.38	3.78	0.052	2.09	0.99	4.38
24 hUAER	0.03	0.01	12.99	0.000	1.03	1.01	1.05
eGFR	-0.02	0.01	3.44	0.064	0.98	0.96	1.01
IL-1 $\beta$	0.01	0.01	2.85	0.091	1.01	0.99	1.01
IL-6	0.01	0.02	3.67	0.055	1.01	0.99	1.01
TNF- $\alpha$	0.01	0.01	3.73	0.053	1.00	0.99	1.01
HMG-1	0.01	0.01	3.69	0.055	1.00	0.99	1.01

表 3 糖尿病患者 DN 发病多因素 Logistic 回归分析参数

自变量	$b$	$S_b$	Wald $\chi^2$	$P$ 值	$\hat{OR}$	95% CI	
						下限	上限
年龄	-0.05	0.05	1.07	0.301	0.95	0.87	1.04
病程	0.36	0.13	7.24	0.007	1.44	1.10	1.87
HOMA-IR	0.79	0.27	8.67	0.003	2.22	1.31	3.76
ChREBP	0.01	0.01	4.73	0.030	1.01	1.00	1.03
24 h UAER	0.03	0.01	4.28	0.039	1.03	1.00	1.06

### 3 讨论

随着糖尿病发病率的迅猛增长, DN 的发病率亦呈快速上升趋势, 据统计 40% 糖尿病患者合并糖尿病肾脏疾病, 在世界范围内已成为终末期肾脏病的首要原因<sup>[3-7]</sup>。ChREBP 是响应葡萄糖的一个关键转录因子, 在高糖条件下, ChREBP 蛋白的表达上调, 其自身的去磷酸化程度、糖基化程度增加, 并转位进入细胞核, 促进基因的转录<sup>[8-9]</sup>。有研究发现, 高糖激活 ChREBP 途径, 诱导低氧因子 HIF1、脂质合成基因及纤维化相关基因的表达可能参与 DN 的发生<sup>[10-11]</sup>。本研究检测健康群众、糖尿病和 DN 患者血清 ChREBP 的浓度, 结果显示 DN 组患者血清 ChREBP 水平较 NC 组和 T2DM 组升高, ChREBP 与 eGFR 呈负相关, 与 24 h UAER 呈正相关。Logistic 回归分析显示, 病程、HOMA-IR、24 h UAER 及 ChREBP 是糖尿病患者肾脏病变的独立危险因素, ChREBP 水平越高, 患糖尿病肾病的风险越大, 与上述研究结果大致相符。

炎症反应在高糖环境下可加重胰岛素抵抗, 并可促进糖尿病并发症的发生<sup>[12]</sup>。有研究证实, 炎症反应在 DN 的发展过程中起核心作用<sup>[13]</sup>。在 DN 发病早期, 巨噬细胞和 T 细胞即在肾小球和肾间质中积聚, 同时激活的巨噬细胞和肾脏内主要的炎症细胞产生大量的促炎、促纤维化和抗血管生成因子等, 包括 TNF- $\alpha$ 、IL-1、IL-6、转化生长因子- $\beta$ 、血小板衍生生长因子及血管紧张素 II 等<sup>[14-17]</sup>。HMG-1 是一种核内非组蛋白, 其可在免疫激活和细胞死亡等过程中发生转录后修饰并转移到细胞外参与炎症反应。有研究表明, HMG-1 激活 MAPK、NF- $\kappa$ B 及 PKC 等信号通路, 促进炎症因子 TNF- $\alpha$ 、IL-6 及 IL-1 $\beta$  的表达, 导致肾脏损伤<sup>[18-20]</sup>。笔者前期研究发现, 2 型糖尿病患者血清 HMG-1 水平与 IL-6、TNF 等炎症因子的水平呈正相关; 高糖可以显著诱导 SV40-MES-13 细胞中 HMG-1 表达; 干扰 HMG-1 可显著改善高糖引发的炎症因子表达<sup>[21]</sup>。亦有研究验证阻断 HMG1 与其受体之间相互作用, 能够延缓 STZ 诱导的糖尿病小鼠发展为糖尿病肾病的进程<sup>[22]</sup>。因此本研究还检测了 HMG-1、IL-1 $\beta$ 、IL-6 及 TNF- $\alpha$  的浓度, 结果显示 DN 组患者血清 IL-1 $\beta$ 、IL-6、TNF- $\alpha$  及 HMG-1 浓度较 NC 组和 T2DM 组升高, 与上述研究结果一致。相关性分析提示 ChREBP 浓度与 IL-1 $\beta$ 、IL-6、TNF- $\alpha$  及 HMG-1 水平呈正相关。因此, 笔者认为 ChREBP 可能通过诱导 HMG1 及促进炎症因子、促纤维因子的表达和释放, 从而导致 DN 的发生。

综上所述, 2 型糖尿病患者血清 ChREBP 水平升高, DN 患者更高。因此, 血清 ChREBP 水平升高可能与 DN 发生、发展相关。

#### 参 考 文 献:

- [1] ZHANG W, LI X, ZHOU S G. Ablation of carbohydrate-responsive element-binding protein improves kidney injury in streptozotocin-induced diabetic mice[J]. *European Review for Medical & Pharmacological Sciences*, 2017, 21(1):42.
- [2] 中华医学会糖尿病学分会. 中国 2 型糖尿病防治指南 (2017 年版) [J]. *中华糖尿病杂志*, 2018, 10(1): 4-67.
- [3] CHO N H, SHAW J E, KARURANGA S, et al. IDF diabetes atlas: Global estimates of diabetes prevalence for 2017 and projections for 2045[J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2018, 138: 271-281.
- [4] WANG L, GAO P, ZHANG M, et al. Prevalence and ethnic pattern of diabetes and prediabetes in China in 2013[J]. *JAMA*, 2017, 317(24): 2515-2523.
- [5] BREYER M D, SUSZTAK K. Developing treatments for chronic kidney disease in the 21st century[J]. *Semin Nephrol*, 2016, 36(6): 436-447.
- [6] BHATTACHARJEE N, BARMA S, KONWAR N, et al. Mechanistic insight of diabetic nephropathy and its pharmacotherapeutic targets: an update[J]. *Eur J Pharmacol*, 2016, 791: 8-24.
- [7] ZHANG L, LONG J, JIANG W, et al. Trends in chronic kidney disease in China[J]. *N Engl J Med*, 2016, 375(9): 905-906.
- [8] BARAILLE F, PLANCHAIS J, DENTIN R, et al. Integration of ChREBP-mediated glucose sensing into whole body metabolism[J]. *Physiology (Bethesda)*, 2015, 30(6): 428-437.
- [9] GUINEZ C, FILHOULAUD G, RAYAH-BENHAMED F, et al. O-GlcNAcylation increases ChREBP protein content and transcriptional activity in the liver[J]. *Diabetes*, 2011, 60(5): 1399-1413.
- [10] PARK M J, KIM D I, LIM S K, et al. High glucose-induced O-GlcNAcylated carbohydrate response element-binding protein (ChREBP) mediates mesangial cell lipogenesis and fibrosis: the possible role in the development of diabetic nephropathy[J]. *J Biol Chem*, 2014, 289(19): 13519-13530.
- [11] ISOE T, MAKINO Y, MIZUMOTO K, et al. High glucose activates HIF-1-mediated signal transduction in glomerular mesangial cells through a carbohydrate response element binding protein[J]. *Kidney Int*, 2010, 78(1): 48-59.
- [12] LONTCHI-YIMAGOU E, SOBNGWI E, MATSHA T E, et al. Diabetes mellitus and inflammation[J]. *Curr Diab Rep*, 2013, 13(3): 435-444.
- [13] WADA J, MAKINO H. Inflammation and the pathogenesis of diabetic nephropathy[J]. *Clin Sci*, 2013, 124: 139-152.
- [14] JAGDALE A D, BAVKAR L N, MORE T A, et al. Strong inhibition of the polyol pathway diverts glucose flux to protein glycation leading to rapid establishment of secondary complications in diabetes mellitus[J]. *J Diabetes Complications*,

- 2016, 30: 398-405.
- [15] DEHGHAN SHAHREZA F. From oxidative stress to endothelial cell dysfunction[J]. *J Prev Epidemiol*, 2016, 1: 4.
- [16] FALLAHZADEH M H, FALLAHZADEH M A. On the occasion of world kidney disease 2016, renal disease in children[J]. *Acta Persica Pathophysiol*, 2016, 1: 4.
- [17] MENG J, LI L, ZHAO Y, et al. MicroRNA-196a/b mitigate renal fibrosis by targeting TGF- $\beta$  receptor 2[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2016, 27: 3006-3021.
- [18] WU H, CHEN Z, XIE J. High mobility group box-1: a missing link between diabetes and its complications[J]. *Mediators Inflamm*, 2016: DOI: 10.1155/2016/3896147.
- [19] KIM J, SOHN E, KIM C S, et al. The role of high-mobility group box-1 protein in the development of diabetic nephropathy[J]. *Am J Nephrol*, 2011, 33(6): 524-529.
- [20] ZHU P, XIE L, DING H S, et al. High mobility group box 1 and kidney diseases[J]. *Int J Mol Med*, 2013, 31(4): 763-768.
- [21] CHEN Y, QIAO F, 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.
- [22] CHEN X, MA J, KWAN T, et al. Blockade of HMGB1 attenuates diabetic nephropathy in mice[J]. *Sci Rep*, 2018, 8(1): 8319.

(李科 编辑)