

胰岛素强化治疗对重度颅脑损伤应激性高血糖患者 HMGB1/NF- κ B 通路的影响

朱星星¹ 张红² 尚福泰¹ 臧奎¹ 章向成¹

¹南京医科大学附属淮安第一医院 ICU 223300; ²南京医科大学附属淮安第一医院内分泌科 223300

通信作者:章向成, Email: zhxc0318@163.com

【摘要】目的 探讨胰岛素强化治疗(IIT)对重度颅脑损伤(sTBI)应激性高血糖患者高迁移率族蛋白 B1/核转录因子- κ B(HMGB1/NF- κ B)相关炎症信号的影响。**方法** 选取2015年7月至2017年10月南京医科大学附属淮安第一医院重症加强治疗病房(ICU)收治的61例sTBI应激性高血糖患者[格拉斯哥昏迷评分(GCS)≤8分,3次随机血糖均>11.1 mmol/L,糖化血红蛋白(HbA1c)<0.065],按随机数字表法将患者分为IIT组(29例,使血糖保持在4.4~7.8 mmol/L)和传统治疗组(CGT组,32例,使血糖保持在7.8~12.2 mmol/L)。分别于治疗前及治疗1、7、14 d采用酶联免疫吸附试验(ELISA)检测血浆HMGB1、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)水平,用全自动生化仪测定C-反应蛋白(CRP)水平,用实时定量聚合酶链反应(PCR)检测外周血单核细胞NF- κ B p65基因表达。**结果** 9例患者因连续4次血糖监测未达目标值、合并重症感染或脑损伤严重放弃治疗而退出观察,最终纳入52例患者,其中CGT组28例,IIT组24例。两组治疗1 d血浆HMGB1、TNF- α 、CRP水平及单核细胞NF- κ B基因表达均较治疗前明显升高,并达峰值,之后逐渐下降,治疗7 d起即显著低于治疗1 d时。IIT组治疗7 d血浆CRP、TNF- α 水平即显著低于CGT组[CRP(mg/L):36.7±4.4比45.1±6.1, TNF- α (ng/L):42.4±9.7比53.2±9.1,均 $P<0.05$],治疗14 d血浆HMGB1水平及单核细胞NF- κ B p65基因表达即较CGT组显著下降[HMGB1(μ g/L):60.1±8.7比80.5±9.1, NF- κ B p65(Δ Ct):35.8±8.5比53.5±7.3,均 $P<0.05$]。**结论** IIT通过HMGB1/NF- κ B通路抑制sTBI应激性高血糖患者的炎症反应。

【关键词】 颅脑损伤; 胰岛素强化治疗; 高迁移率组蛋白 B1; 核转录因子- κ B

基金项目: 国家自然科学基金(81400807)

DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2019.08.007

Effect of intensive insulin therapy on high mobility group box-1/nuclear factor- κ B pathway in severe traumatic brain injury patient with stress hyperglycemia

Zhu Xingxing¹, Zhang Hong², Shang Futai¹, Zang Kui¹, Zhang Xiangcheng¹

¹Department of ICU, the Affiliated Huaian No.1 People's Hospital of Nanjing Medical University, Huaian 223300, Jiangsu, China; ²Department of Endocrinology, the Affiliated Huaian No.1 People's Hospital of Nanjing Medical University, Huaian 223300, Jiangsu, China

Corresponding author: Zhang Xiangcheng, Email: zhxc0318@163.com

【Abstract】Objective To explore the effect of intensive insulin therapy (IIT) on high mobility group box-1/nuclear factor- κ B (HMGB1/NF- κ B) signaling pathway in severe traumatic brain injury (sTBI) patient with stress hyperglycemia. **Methods** Sixty-one sTBI patients with stress hyperglycemia [Glasgow coma scale (GCS) \leq 8, three times of random blood glucose levels $>$ 11.1 mmol/L, glycosylated hemoglobin (HbA1c) $<$ 0.065] admitted to the Affiliated Huaian No.1 People's Hospital of Nanjing Medical University from July 2015 to October 2017 were enrolled. Patients were divided into IIT group (29 cases, keeping blood glucose at 4.4–7.8 mmol/L) and conventional glycemic therapy (CGT) group (32 cases, keeping blood glucose at 7.8–12.2 mmol/L) according to the random number table method. Before treatment and 1, 7 and 14 days after treatment, the levels of plasma HMGB1 and tumor necrosis factor- α (TNF- α) were measured by enzyme linked immunosorbent assay (ELISA); C-reactive protein (CRP) was determined by automatic biochemical analyzer, and NF- κ B p65 gene expression in peripheral blood mononuclear cells was detected by real-time quantitative polymerase chain reaction (PCR). **Results** Nine patients were withdrawn from the observation because the 4 consecutive blood glucose monitoring did not reach the target value, combined with severe infection, or abandoned the treatment with serious brain damage. Finally, 52 patients were enrolled in the analysis, including 28 in CGT group and 24 in IIT group. The levels of plasma HMGB1, TNF- α , CRP and the expression of NF- κ B gene in monocytes of the two groups at 1 day after treatment were significantly higher than those before treatment, and reached the peak value, then gradually decreased. After 7 days of treatment, they were significantly lower than 1 day. The levels of plasma CRP and TNF- α in the IIT group were significantly lower than those in the CGT group [CRP (mg/L): 36.7 \pm 4.4 vs. 45.1 \pm 6.1, TNF- α (ng/L): 42.4 \pm 9.7 vs. 53.2 \pm 9.1, both $P <$ 0.05], the level of HMGB1 in plasma and the expression of NF- κ B p65 in monocytes were significantly lower than those in the CGT group after 14 days of treatment [HMGB1 (μ g/L): 60.1 \pm 8.7

vs. 80.5 ± 9.1 , NF- κ B p65 (Δ Ct): 35.8 ± 8.5 vs. 53.5 ± 7.3 , both $P < 0.05$]. **Conclusion** IIT inhibits the inflammatory response in sTBI patients with stress hyperglycemia through HMGB1/NF- κ B pathway.

【Key words】 Traumatic brain injury; Intensive insulin therapy; High mobility group box-1; Nuclear factor- κ B

Fund program: National Natural Science Foundation of China (81400807)

DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2019.08.007

重度颅脑损伤(sTBI)是世界范围内创伤性疾病致死率和致残率较高的主要原因^[1-2]。高血糖是sTBI非糖尿病患者神经功能恢复差的独立预测因子,其加剧了患者继发性脑损伤的过程^[3-5]。越来越多的证据表明,脑创伤后的炎症反应是促发继发性脑损伤、促进神经功能恢复不良及病死率高的主要原因^[6]。国内外研究均表明,胰岛素强化治疗(IIT)控制血糖可以明显降低危重病患者的病死率和感染率^[7-10]。本课题组前期Meta分析也表明,IIT可明显降低sTBI患者的病死率,减少感染的发生^[11]。但IIT对sTBI患者预后的改善是通过抑制何种炎症信号目前尚不明确。本研究旨在探讨IIT对sTBI患者高迁移率族蛋白B1(HMGB1)及下游炎症分子的影响。

1 资料和方法

1.1 病例的纳入及排除标准:选择2015年7月至2017年10月本院重症加强治疗病房(ICU)收治的61例sTBI患者。

1.1.1 纳入标准:符合sTBI诊断标准[格拉斯哥昏迷评分(GCS)≤8分],3次随机血糖均>11.1 mmol/L;糖化血红蛋白(HbA1c)<0.065。

1.1.2 排除标准:既往有糖尿病史;既往有严重心、肺、肝、肾等系统性疾病者;治疗3~14 d连续4次血糖监测未达预期控制目标者;合并急性呼吸窘迫综合征(ARDS)、感染性休克等重症感染者;治疗14 d内死亡者。

1.1.3 伦理学:本研究符合医学伦理学标准,经医院伦理委员会批准同意(审批号:KY-P-2015-007-01),并取得患者或家属的知情同意。

1.2 患者分组及治疗:根据随机数字表,将61例入选患者分为IIT组(29例)和传统治疗组(CGT组,32例)。IIT组持续静脉泵入胰岛素,初始速度设定为2~4 U/h,每0.5~2.0 h监测毛细血管血糖,使血糖保持在4.4~7.8 mmol/L,持续7~10 d后改用常规胰岛素治疗;CGT组采用胰岛素皮下或静脉治疗,每2.0~4.0 h监测毛细血管血糖,使血糖保持在7.8~12.2 mmol/L。IIT及CGT方案由ICU及内分泌医生共同制定。

1.3 检测指标及方法

1.3.1 标本收集:于治疗前及治疗1、7、14 d抽取患者清晨静脉血5 mL,3 mL全血加入肝素钠抗凝管,应用Ficoll淋巴细胞分离液分离单核细胞;另外2 mL全血不抗凝,离心后取血浆加入小离心管(EP管),置于-70℃保存待用。

1.3.2 血糖及炎症因子检测:采用强生OneTouch® UltraVue血糖仪测定毛细血管血糖;采用酶联免疫吸附试验(ELISA)测定血浆HMGB1、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)水平,试剂盒由美国R&D公司提供;用全自动生化仪测定C-反应蛋白(CRP)水平。

1.3.3 外周血单个核细胞核转录因子- κ B(NF- κ B)表达测定:采用实时定量聚合酶链反应(PCR)检测。提取单核细胞总RNA,反转录为cDNA,进行PCR扩增,总体系为20 μ L;PCR反应条件:95℃预变性30 s,95℃变性5 s,60℃退火34 s,共40个循环。目的基因及内参 β -肌动蛋白(β -actin)的引物序列由美国Invitrogen公司合成(表1)。采用 Δ Ct比较法计算目的基因水平, Δ Ct为目的基因Ct值与 β -actin Ct值之差。

表1 目的基因和内参基因的引物序列

变量	引物序列
NF- κ B	上游引物:5'-GTTTCACAGACCTGGCATCCGT-3'
	下游引物:5'-GAGAAGTCCATGTCCGCAATG-3'
β -actin	上游引物:5'-ACCCTGAAGTACCCCATCGAG-3'
	下游引物:5'-ACATGATCTGGGTTCATCTTCTCG-3'

注:NF- κ B为核转录因子- κ B, β -actin为 β -肌动蛋白

1.4 统计学处理:应用SPSS 17.0统计软件对数据进行处理。用Kolmogorov-Smirnov法分析计量资料正态分布情况,正态分布数据以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,治疗前后比较采用配对t检验,组间差异采用独立样本t检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 患者基本情况:治疗14 d进行评估前,CGT组有4例患者因连续4次血糖监测未达目标值、合并重症感染、脑损伤严重放弃治疗而被剔除;IIT组有5例因连续4次血糖监测未达目标值、合并ARDS而被剔除。最终52例患者纳入研究,男性34例,女性18例;年龄18~70岁,平均(40.9±17.4)岁;致伤

原因:广泛脑挫裂伤 15 例,脑挫裂伤合并颅内血肿 27 例,颅骨骨折合并颅内血肿 6 例,原发性脑干损伤 4 例。其中 CGT 组 28 例, IIT 组 24 例。

2.2 两组患者治疗前后血糖水平变化比较(表 2): 两组患者治疗前 HbA1c、血糖水平差异无统计学意义(均 $P>0.05$)。两组治疗 1、7 及 14 d 血糖水平均较治疗前明显下降(均 $P<0.05$); 且 IIT 组治疗后各时间点血糖水平较 CGT 组明显降低(均 $P<0.05$)。

表 2 两组重度颅脑损伤应激性高血糖患者治疗前后血糖变化比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数(例)	HbA1c	血糖(mmol/L)			
			治疗前	治疗 1 d	治疗 7 d	治疗 14 d
CGT 组	28	0.054±0.008	20.1±3.6	14.2±2.7 ^a	11.3±2.4 ^a	10.8±1.7 ^a
IIT 组	24	0.051±0.006	19.5±2.8	10.7±2.3 ^{ab}	5.9±1.7 ^{ab}	6.1±1.2 ^{ab}

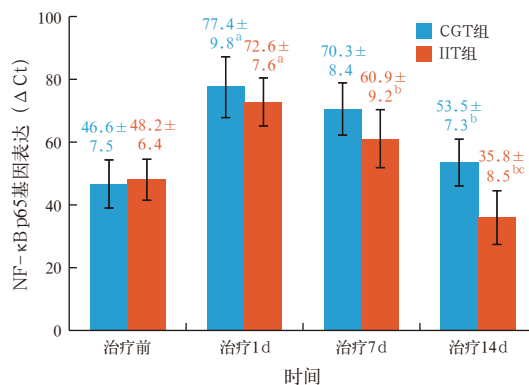
注: CGT 为传统治疗, IIT 为胰岛素强化治疗, HbA1c 为糖化血红蛋白; 与本组治疗前比较, ^a $P<0.05$; 与 CGT 组比较, ^b $P<0.05$

2.3 两组患者治疗前后血浆炎症因子水平变化比较(表 3): 两组患者治疗前血浆 CRP、TNF- α 及 HMGB1 水平差异无统计学意义(均 $P>0.05$)。治疗 1 d 时, 两组患者血浆 CRP、TNF- α 、HMGB1 水平均较治疗前明显升高(均 $P<0.05$), 而两组间差异无统计学意义(均 $P>0.05$)。随后, 两组患者血浆 CRP、TNF- α 、HMGB1 水平均逐渐下降, 其中 CRP、TNF- α 水平于治疗 7 d 明显低于 1 d 时, HMGB1 于治疗 14 d 明显低于 1 d 时(均 $P<0.05$)。且与 CGT 组比较, IIT 组治疗 7 d 起血浆 CRP、TNF- α 水平及治疗 14 d HMGB1 水平均明显下降(均 $P<0.05$)。

2.4 两组患者治疗前后单核细胞 NF- κ B 基因表达变化比较(图 1): 两组治疗 1 d NF- κ B p65 基因表达均较治疗前有升高趋势(均 $P<0.05$), 但两组间比较差异无统计学意义($P>0.05$)。两组治疗 7 d 及 14 d NF- κ B p65 基因表达均较治疗 1 d 时下降, 7 d 时仅 IIT 组下降差异有统计学意义($P<0.05$); 14 d 时 IIT 组 NF- κ B p65 基因表达较 CGT 组显著降低($P<0.05$)。

3 讨论

颅脑损伤(TBI)后神经系统并发症是由瞬间冲击造成的原发性创伤及受伤一定时间或数天后出现的继发性脑损伤造成的, 而 90% 的 sTBI 患者死于



注: CGT 为传统治疗, IIT 为胰岛素强化治疗, NF- κ B p65 为核转录因子- κ B p65; 与本组治疗前比较, ^a $P<0.05$; 与本组治疗 1 d 比较, ^b $P<0.05$; 与 CGT 组比较, ^c $P<0.05$

图 1 两组重度颅脑损伤应激性高血糖患者治疗前后外周血单核细胞 NF- κ B p65 基因表达变化比较

继发性脑损伤^[12]。发生继发性脑损伤的原因包括休克、低血压、缺氧、低温或高热、颅内高压、脑水肿、颅内出血或炎症等因素。既往研究表明, 应激性高血糖与继发性脑损伤有关, 是 sTBI 病死率高的独立预测因素^[13-14]。TBI 后出现的高血糖, 其代谢途径与生理状态不同, 大量葡萄糖经无氧酵解途径代谢, 产生大量乳酸和氢离子, 造成细胞内酸中毒, 破坏血脑屏障, 导致脑水肿及梗死面积增大。创伤后神经元、脑支持细胞、小胶质细胞、脑脊液及周围免疫系统均可被激活, 产生大量前炎性细胞因子、趋化分子、释放损伤相关分子模式(DAMP)分子等。创伤后的炎症反应与持续高血糖同步增强, 导致患者神经功能预后不良及病死率增高^[6, 15]。

研究显示, IIT 可以通过降低血糖、抑制炎症反应, 纠正创伤时的高代谢、低合成的代谢紊乱状态, 降低患者感染率及病死率, 缩短 ICU 住院时间^[7]。但近来有研究者发现, IIT 将血糖持续控制在更严格的水平(4.4~6.6 mmol/L)对 TBI 患者的神经功能恢复及病死率可能产生不利影响^[16]; 同样, 糖尿病患者的相关研究及最新版中国糖尿病防治指南表示, 糖尿病重症患者更低的血糖水平对大血管并发症不利甚至死亡风险增加^[17]。因此, 本研究 IIT 组选择的血糖控制目标为 4.4~7.8 mmol/L。然而, 关于 IIT 控制血糖对炎症反应的抑制及机体改善作用

表 3 两组重度颅脑损伤应激性高血糖患者治疗前后血浆炎症因子水平变化比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数(例)	CRP(mg/L)				TNF- α (ng/L)				HMGB1(μ g/L)			
		治疗前	治疗 1 d	治疗 7 d	治疗 14 d	治疗前	治疗 1 d	治疗 7 d	治疗 14 d	治疗前	治疗 1 d	治疗 7 d	治疗 14 d
CGT 组	28	39.1±8.6	53.7±7.3 ^a	45.1±6.1 ^b	39.3±4.9 ^b	40.2±7.1	66.3±10.4 ^a	53.2±9.1 ^b	42.3±10.2 ^b	88.5±9.8	108.6±15.5 ^a	99.4±12.6	80.5±9.1 ^b
IIT 组	24	38.3±8.1	55.2±8.0 ^a	36.7±4.4 ^{bc}	26.5±4.2 ^{bc}	42.5±9.4	63.4±10.0 ^a	42.4±9.7 ^c	29.6±9.6 ^{bc}	86.7±8.4	101.6±10.8 ^a	93.3±15.4	60.1±8.7 ^{bc}

注: CGT 为传统治疗, IIT 为胰岛素强化治疗, CRP 为 C-反应蛋白, TNF- α 为肿瘤坏死因子- α , HMGB1 为高迁移率族蛋白 B1; 与本组治疗前比较, ^a $P<0.05$; 与本组治疗 1 d 比较, ^b $P<0.05$; 与 CGT 组比较, ^c $P<0.05$

的具体机制尚不明确。

HMGB1是在适当信号刺激下通过炎性细胞主动分泌和坏死细胞被动释放转移至胞外的重要晚期炎性介质,其本身并非前炎性细胞因子,但在炎症放大及维持中起着至关重要的作用^[18],HMGB1水平升高与sTBI预后恶化有关。HMGB1通过与糖基化终产物受体(RAGE)结合经过一系列信号分子,最终使NF-κB活化,启动后续炎症反应,TNF-α、白细胞介素-6(IL-6)释放增多,诱发全身炎症反应综合征(SIRS),甚至死亡^[19]。有研究显示,TBI患者血浆HMGB1水平较健康者明显增高,HMGB1水平与GCS评分相似,可以作为患者病死率高及预后不良的重要预测指标^[20]。本研究结果显示,两组患者治疗前血浆HMGB1、TNF-α、CRP水平及单核细胞NF-κB基因表达无明显差异。治疗1d时,两组血糖水平均明显下降,且IIT组血糖较CGT组下降更明显;而HMGB1、TNF-α、CRP水平及单核细胞NF-κB基因表达则明显升高,但两组间各指标差异均无统计学意义。治疗7d及14d时,两组血糖水平进一步下降,且IIT组较CGT组下降更明显;同时,两组血浆HMGB1、TNF-α、CRP水平及NF-κB基因表达亦逐渐降低。与治疗1d高峰值相比,两组TNF-α、CRP水平在治疗7d即表现出显著下降,血浆HMGB1水平及NF-κB基因表达仅在治疗14d表现出显著降低。与CGT组相比,IIT组血浆TNF-α、CRP水平在治疗7d表现出显著下降,而HMGB1水平及NF-κB基因表达则在治疗14d出现明显降低。提示,IIT控制血糖具有抑制sTBI患者机体炎症反应的作用,表现为早期TNF-α及CRP下降,继而晚期炎性介质HMGB1水平降低,且IIT可以在更好控制血糖的同时,显著抑制TNF-α及CRP等炎性介质水平,抑制血浆HMGB1水平及下游NF-κB基因表达,调节sTBI时的机体炎症反应。

综上所述,给予sTBI并发应激性高血糖患者IIT治疗,在更好控制血糖的同时,可明显抑制机体的炎症反应,该抗炎作用机制可能与抑制炎性介质HMGB1水平、减轻单核细胞NF-κB活化、减少血浆TNF-α释放有关。然而,本研究为小样本单中心研究,关于HMGB1/NF-κB通路在sTBI患者中的表达及IIT治疗对其的影响仍需要更大样本的随机对照试验(RCT)证实。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

[1] Kaur P, Sharma S. Recent advances in pathophysiology of traumatic brain injury [J]. *Curr Neuropharmacol*, 2018, 16 (8): 1224-1238.

DOI: 10.2174/1570159X15666170613083606.

[2] Martins ET, Linhares MN, Sousa DS, et al. Mortality in severe traumatic brain injury: a multivariate analysis of 748 Brazilian patients from Florianópolis city [J]. *J Trauma*, 2009, 67 (1): 85-90. DOI: 10.1097/TA.0b013e318187acee.

[3] Rusnak M, Janciak I, Majdan M, et al. Severe traumatic brain injury in Austria VI: effects of guideline-based management [J]. *Wien Klin Wochenschr*, 2007, 119 (1-2): 64-71. DOI: 10.1007/s00508-006-0765-0.

[4] Jeremitsky E, Omert LA, Dunham CM, et al. The impact of hyperglycemia on patients with severe brain injury [J]. *J Trauma*, 2005, 58 (1): 47-50. DOI: 10.1097/01.ta.0000135158.42242.b1.

[5] Arabi YM, Dehbi M, Rishu AH, et al. sRAGE in diabetic and non-diabetic critically ill patients: effects of intensive insulin therapy [J]. *Crit Care*, 2011, 15 (4): R203. DOI: 10.1186/cc10420.

[6] Hinson HE, Rowell S, Schreiber M. Clinical evidence of inflammation driving secondary brain injury: a systematic review [J]. *J Trauma Acute Care Surg*, 2015, 78 (1): 184-191. DOI: 10.1097/TA.0000000000000468.

[7] van den Berghe G, Wouters P, Weekers F, et al. Intensive insulin therapy in critically ill patients [J]. *N Engl J Med*, 2001, 345 (19): 1359-1367. DOI: 10.1056/NEJMoa011300.

[8] Toschlog EA, Newton C, Allen N, et al. Morbidity reduction in critically ill trauma patients through use of a computerized insulin infusion protocol: a preliminary study [J]. *J Trauma*, 2007, 62 (6): 1370-1375; discussion 1375-1376. DOI: 10.1097/TA.0b013e318047b7dc.

[9] 贾程之,徐良德,王娟.强化胰岛素治疗危重症患者应激性高血糖的临床观察[J].*中国中西医结合急救杂志*, 2012, 19 (2): 71-72. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2012.02.003.

Jia CZ, Xu LD, Wang J. A clinical observation on intensive insulin therapy for critical patients with stress hyperglycemia [J]. *Chin J TCM WM Crit Care*, 2012, 19 (2): 71-72. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2012.02.003.

[10] 吴晓静.危重症患者应激性高血糖与胰岛素强化治疗[J].*中国中西医结合急救杂志*, 2011, 18 (1): 60-62. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2011.01.027.

Wu XJ. Stress hyperglycemia and intensive insulin therapy for severe patients [J]. *Chin J TCM WM Crit Care*, 2011, 18 (1): 60-62. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2011.01.027.

[11] 章向成,张红,尚福泰,等.胰岛素强化治疗对重型颅脑损伤影响的Meta分析[J].*重庆医学*, 2012, 41 (4): 344-346. DOI: 10.3969/j.issn.1671-8348.2012.04.012.

Zhang XC, Zhang H, Shang FT, et al. A Meta analysis of intensive insulin therapy in severe traumatic brain injury [J]. *Chongqing Med J*, 2012, 41 (4): 344-346. DOI: 10.3969/j.issn.1671-8348.2012.04.012.

[12] Durić A, Omerbegović M, Ajanović M, et al. Prevention of secondary brain injury [J]. *Med Arh*, 2006, 60 (2): 120-123.

[13] Salim A, Hadjizacharia P, Dubose J, et al. Persistent hyperglycemia in severe traumatic brain injury: an independent predictor of outcome [J]. *Am Surg*, 2009, 75 (1): 25-29.

[14] Frutos Bernal E, Rubio Gil FJ, Martín Corral JC, et al. Prognostic factors in severe traumatic brain injury [J]. *Med Intensiva*, 2013, 37 (5): 327-332. DOI: 10.1016/j.medint.2012.05.015.

[15] Shi J, Dong B, Mao Y, et al. Review: traumatic brain injury and hyperglycemia, a potentially modifiable risk factor [J]. *Oncotarget*, 2016, 7 (43): 71052-71061. DOI: 10.18632/oncotarget.11958.

[16] Yamada T, Shojima N, Noma H, et al. Glycemic control, mortality, and hypoglycemia in critically ill patients: a systematic review and network meta-analysis of randomized controlled trials [J]. *Intensive Care Med*, 2017, 43 (1): 1-15. DOI: 10.1007/s00134-016-4523-0.

[17] 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. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1674-5809.2018.01.003.

Chinese Diabetes Society. China guideline for type 2 diabetes (2017 Edition) [J]. *Chin J Diabetes Mellitus*, 2018, 10 (1): 4-67. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1674-5809.2018.01.003.

[18] Okuma Y, Wake H, Teshigawara K, et al. Anti-high mobility group box 1 antibody therapy may prevent cognitive dysfunction after traumatic brain injury [J]. *World Neurosurg*, 2019, 122: e864-871. DOI: 10.1016/j.wneu.2018.10.164.

[19] Harris HE, Andersson U, Pisetsky DS. HMGB1: a multifunctional alarmin driving autoimmune and inflammatory disease [J]. *Nat Rev Rheumatol*, 2012, 8 (4): 195-202. DOI: 10.1038/nrrheum.2011.222.

[20] Wang KY, Yu GF, Zhang ZY, et al. Plasma high-mobility group box 1 levels and prediction of outcome in patients with traumatic brain injury [J]. *Clin Chim Acta*, 2012, 413 (21-22): 1737-1741. DOI: 10.1016/j.cca.2012.07.002.

(收稿日期: 2019-02-19)