

白细胞介素-37 与 2 型糖尿病肾脏病的相关性分析^{*}

闫妮¹ 李婧² 刘玲娇² 林燕²

(陕西省人民医院 1. 风湿免疫科, 2. 内分泌科, 陕西 西安 710068)

【摘要】目的 探讨白细胞介素-37(IL-37)在 2 型糖尿病(T2DM)及糖尿病肾脏病(DKD)患者中的表达及与 DKD 的相关性。**方法** 纳入陕西省人民医院 2018 年 12 月~2019 年 12 月住院的 T2DM 患者 228 例,根据尿白蛋白与肌酐比值(UACR)和估算肾小球滤过率(eGFR),分为正常蛋白尿(单纯 DM)组 80 例、微量白蛋白尿(早期 DKD)组 76 例、大量白蛋白尿(临床 DKD)组 72 例,另选取 60 例门诊健康体检者作为对照组。收集各组基本资料、实验室指标,采用酶联免疫吸附(ELISA)法检测各组血清 IL-37 水平;分析 IL-37 浓度在各组间的差异及与实验室指标的相关性。**结果** 单纯 DM 组、早期 DKD 组及临床 DKD 组患者血清 IL-37 浓度均显著高于对照组,差异有统计学意义(均 $P < 0.05$);临床 DKD 组 IL-37 浓度较早期 DKD 组显著升高,差异有统计学意义($P = 0.043$),但早期 DKD 组 IL-37 浓度与单纯 DM 组相比差异无统计学意义($P > 0.05$)。Spearman 相关分析血清 IL-37 浓度与尿蛋白定量、尿 ALB、尿 α 1-MG、尿 β 2-MG 及 HbA1C 呈显著正相关(r 分别为 0.302, 0.286, 0.222, 0.216, 0.265, $P < 0.05$),与 eGFR 呈显著负相关($r = -0.357, P = 0.001$)。Logistic 回归分析提示 IL-37 可能是 T2DM 合并 DKD 的保护因素($OR = 0.822, 95\%CI: 0.702 \sim 0.962$)。**结论** IL-37 血清浓度与 T2DM 患者合并 DKD 的发展有关,IL-37 可能成为治疗 DKD 的潜在新方法。

【关键词】 白细胞介素-37; 2 型糖尿病; 糖尿病肾脏病; 蛋白尿

【中图分类号】 R587 **【文献标志码】** A **DOI:**10. 3969/j. issn. 1672-3511. 2022. 06. 019

Correlation between interleukin-37 and diabetic kidney disease in type 2 diabetes mellitus

YAN Ni¹, LI Jing², LIU Lingjiao², LIN Yan²

(1. Department of Rheumatology Immunology, Shanxi Provincial People's Hospital, Xi'an 710068, China;

2. Department of Endocrinology, Shanxi Provincial People's Hospital, Xi'an 710068, China)

【Abstract】Objective To explore the expression of Interleukin-37 (IL-37) in patients with type 2 diabetes mellitus complicated with diabetic kidney disease (DKD) and investigate correlation between IL-37 and DKD. **Methods** A total of 228 patients with T2DM were included in this pilot study. According to urinary albumin to creatinine ratio(UACR) and estimated glomerular filtration rate (eGFR), the patients were separated into three groups: normoalbuminuria (DM) group with 80 patients, microalbuminuria (early DKD) group with 76 patients and macroalbuminuria (clinical DKD) group with 72 patients. 60 healthy people were selected as control group. The basic data, laboratory examination data of patients in each group were collected. Level of IL-37 in each group were detected by Enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA), Levels of IL-37 between the study groups were examined and compared. The correlations between IL-37 concentration and laboratory examination data were analyzed. **Results** IL-37 concentration in DM group, early DKD and clinical DKD group were significantly higher than control group ($P < 0.05$), and the clinical DKD group was significantly higher than the early DKD group ($P = 0.043$). However, the concentration of IL-37 in the early DKD group was not significantly different from that of the DM group ($P > 0.05$). Spearman correlation analysis showed that positive correlations were detected between IL-37 and 24-hours urinary protein, urinary ALB, urine α 1-MG, β 2-MG and HbA1C ($r = 0.302, 0.286, 0.222, 0.216, 0.265$, respectively, $P < 0.05$); However, a negative correlation between IL-37 and eGFR

基金项目:国家自然科学基金资助项目(81700735)

通信作者:林燕, E-mail: linyansmile2003@126.com

引用本文:闫妮,李婧,刘玲娇,等.白细胞介素-37与2型糖尿病肾脏病的相关性分析[J].西部医学,2022,34(6):871-875. DOI:10. 3969/j.

issn. 1672-3511. 2022. 06. 019

($r = -0.357, P = 0.001$). Logistic regression analysis suggested that IL-37 may be a protective factor for T2DM complicated with DKD ($OR = 0.822, 95\% CI: 0.702-0.962$). **Conclusion** The serum concentration of IL-37 is associated with the development of DKD in T2DM patients. IL-37 might be a potential new method for the treatment of DKD.

【Key words】 Interleukin-37; Type 2 Diabetes mellitus; Diabetic kidney disease

2 型糖尿病 (Type 2 Diabetes mellitus, T2DM) 是以慢性高血糖为特征的一组全身代谢性疾病。其具体发病机制尚未完全阐明,胰岛素分泌缺陷和外周组织胰岛素抵抗是其主要发病基础^[1]。近年来认为 T2DM 是一种“慢性低度炎症状态”,慢性炎症及活化的免疫系统在 T2DM 的发病机制中起作用^[2]。糖尿病肾脏病 (Diabetic kidney disease, DKD) 是糖尿病严重的微血管并发症,是终末期肾功能衰竭的主要原因^[3],我国约 20%~40% 的糖尿病患者合 DKD^[4]。近年大量研究^[5-6]表明低水平的全身慢性炎症是导致胰岛素抵抗、肥胖、T2DM 及其并发症的潜在机制。而且炎症反应在 DKD 的发生和发展中起关键作用^[7]。许多炎症细胞因子如 IL-1、IL-6、IL-18、TNF- α 等与 DKD 的发病密切相关^[8]。白细胞介素-37 (Interleukin-37, IL-37) 是一种新型的天然抗炎细胞因子^[9],已被证实参与多种自身免疫性疾病^[10-13]、肥胖^[14]、冠状动脉粥样硬化性心脏病^[15] 等的发生发展。然而 IL-37 在 T2DM 合并肾脏病中研究鲜少。本研究探讨疾病不同阶段 IL-37 浓度与 DKD 危险因素的相关性,分析其在 T2DM 合并 DKD 疾病中的作用。

1 资料和方法

1.1 一般资料 选取 2018 年 12 月~2019 年 12 月于陕西省人民医院内分泌科住院的 T2DM 患者 228 例,分为单纯 DM 组 (正常蛋白尿组,80 例) 和 T2DM 合并 DKD 组 (DKD 组,148 例)。DKD 组又分为早期 DKD 组和临床 DKD 组。同时纳入同期本院体检中心年龄、性别匹配的 60 例健康者作为对照组。所有 T2DM 患者诊断均符合 1999 年 WHO 糖尿病诊断及分型标准。DKD 诊断按 2014 年美国糖尿病协会 (ADA) 与美国肾脏病基金会 (NKF) 达成的共识,认为 DKD 是指由糖尿病引起的慢性肾病,主要包括肾小球滤过率 (GFR) $< 60 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1} \cdot 1.73 \text{ m}^{-2}$ 或尿蛋白/肌酐 (UACR) $> 30 \text{ mg/g}$ 肌酐持续超过 3 个月。排除标准:1 型糖尿病、糖尿病急性并发症、急性痛风发作、妊娠、发热、感染、恶性肿瘤、自身免疫性疾病、慢性炎症性疾病、肝肾功能异常、冠心病、心功能不全、原发性肾小球及继发性肾小球疾病的患者、近半年内有手术或创伤、以及任何原因服用糖皮质激素或免疫抑制剂的患者。本研究经医院伦理委员会通过,所有参与者均签署知情同意书。

白蛋白尿分期根据 2012 年 KDIGO CKD 分期, A1 期 UACR $< 30 \text{ mg/g}$ 肌酐, A2 期 UACR 在 $30 \sim 300 \text{ mg/g}$ 肌酐, A3 期 UACR $> 300 \text{ mg/g}$ 肌酐。本研究根据患者的蛋白尿水平分为 3 组,正常蛋白尿组 (单纯 DM 组): UACR 在 $0 \sim 30 \text{ mg/g}$; 微量白蛋白尿组 (早期 DKD 组): UACR 在 $30 \sim 300 \text{ mg/g}$; 大量白蛋白尿组 (临床 DKD 组): UACR $> 300 \text{ mg/g}$ 。

1.2 资料采集 收集所有病例的年龄、性别、病程、血压、身高、体重,计算 BMI。空腹抽取外周静脉血,检测尿素、肌酐、HDL-C、LDL-C、TG、糖化血红蛋白 A1c (HbA1c)。肾小球滤过率 (GFR) 采用慢性肾脏病流行病学协作组 (CKD-EPI) 公式计算估算的肾小球过滤率 (eGFR)。收集晨尿及 24 h 尿液,检测尿微量白蛋白 (尿 ALB)、尿 $\alpha 1$ 微球蛋白 (尿 $\alpha 1$ -MG)、尿 $\beta 2$ 微球蛋白 (尿 $\beta 2$ -MG)、尿微量白蛋白/尿肌酐比值 (UACR) 及尿蛋白总量。

1.3 IL-37 检测 收集所有入选患者及健康对照组的静脉血 3 mL,将血液离心,并分别收集离心后的血清,置 -80°C 冰箱保存待检。用酶联免疫吸附试验 (ELISA) 检测血清 IL-37 水平。购买美国 AdipoGen 公司 IL-37 (human) ELISA 试剂盒 (Cat. NO. AG-45A-0041YEK-K101),严格按照说明书操作。

1.4 统计学分析 统计分析采用 SPSS 19.0 版软件进行处理。计量数据以均数 \pm 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示,通过单因素方差分析和 LSD 检验进行组间比较;计数资料以例数或百分比 (%) 表示,组间比较采用 χ^2 检验。通过 Spearman 相关分析 IL-37 与各检测值之间的相关性。采用 Logistic 回归分析 DKD 影响因素。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 4 组研究对象各临床资料比较 4 组在年龄、性别、血压、血脂 (TG、TC、HDL-C、LDL-C) 方面差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。然而 BMI、HbA1c、FBG、SCre、BUN、eGFR、尿 ALB、尿 $\beta 2$ -MG、尿 $\alpha 1$ -MG 在 4 组间差异均有统计学意义 ($P < 0.05$)。BUN、SCre、尿 ALB、尿 $\alpha 1$ -MG、尿 $\beta 2$ -MG 均随蛋白尿增加而增加, eGFR 呈下降趋势 (均 $P < 0.05$)。进一步分析 3 组病例组之间实验室检查资料,发现早期 DKD 组和临床 DKD 组患者 eGFR 显著低于单纯 DM 组 ($P < 0.001$),临床 DKD 组显著低于早期 DKD 组 ($P =$

0.003);尿蛋白定量在临床 DKD 组显著高于单纯 DM 组、早期 DKD 组($P < 0.001$);尿 $\alpha 1$ -MG 在临床 DKD 组显著高于单纯 DM 组($P = 0.028$);尿 ALB 在临床 DKD 组显著高于单纯 DM 组及早期 DKD 组($P < 0.001$),早期 DKD 组显著高于单纯 DM 组($P <$

0.01);尿 $\beta 2$ -MG 在临床 DKD 组均显著高于单纯 DM 组及早期 DKD 组($P < 0.001$);FBG 在临床 DKD 组显著高于单纯 DM 组($P = 0.032$),早期 DKD 组显著高于单纯 DM 组($P = 0.031$);HbA1C 在临床 DKD 组显著高于单纯 DM 组($P = 0.039$)。见表 1。

表 1 4 组研究对象临床资料比较($\bar{x} \pm s$)

Table 1 Comparison of clinical data among the four groups

| 临床特征 | 对照组($n=60$) | 单纯 DM($n=80$) | 早期 DKD($n=76$) | 临床 DKD($n=72$) | χ^2/F | P |
|-----------------------------------|---------------|---------------------------|----------------------------|---------------------------------|------------|--------|
| 年龄(岁) | 51.55±7.83 | 51.37±13.70 | 54.50±12.93 | 59.61±9.25 | 1.931 | 0.129 |
| 性别(男/女) | 32/28 | 46/34 | 40/36 | 40/32 | $F=0.448$ | 0.930 |
| BMI(kg/m ²) | 22.58±1.608 | 25.56±2.08 | 26.32±2.31 | 26.67±2.01 | $F=16.18$ | <0.001 |
| 收缩压(mmHg) | 126.06±9.13 | 124.75±17.38 | 122.54±12.11 | 132.50±9.63 | 1.16 | 0.330 |
| 舒张压(mmHg) | 75.88±7.01 | 82.47±9.67 ^① | 77.65±12.32 ^② | 76.70±9.55 | 1.297 | 0.279 |
| HbA1C($\times 10^{-2}$) | 5.43±0.45 | 10.88±2.17 ^① | 9.90±2.29 ^{①②} | 9.40±2.29 ^{①②} | 29.090 | <0.001 |
| FBG(mmol/L) | 5.26±0.51 | 12.14±4.03 ^① | 10.25±4.10 ^{①②} | 9.42±2.44 ^{①②} | 15.127 | <0.001 |
| TG(mmol/L) | 2.05±1.25 | 1.94±1.36 | 2.21±1.23 | 2.17±1.36 | 0.260 | 0.854 |
| TC(mmol/L) | 4.66±0.53 | 4.62±1.00 | 4.47±0.91 | 4.93±1.90 | 0.437 | 0.727 |
| HDL-C(mmol/L) | 1.07±0.34 | 1.00±0.12 | 1.02±0.23 | 1.21±0.26 ^{②③} | 2.008 | 0.117 |
| LDL-C(mmol/L) | 2.35±0.71 | 2.79±0.76 ^① | 2.57±0.73 | 2.52±0.94 | 1.592 | 0.196 |
| BUN(mmol/L) | 5.42±1.39 | 4.60±1.28 ^① | 5.31±1.17 ^② | 6.61±2.06 ^{①②③} | 7.086 | <0.001 |
| Scrc(mmol/L) | 50.49±9.08 | 55.06±11.64 | 53.14±13.93 | 67.11±17.88 ^{①②③} | 3.967 | 0.010 |
| eGFR(mL/min 1.73 m ²) | 123.18±16.59 | 117.56±16.50 ^① | 102.84±10.99 ^② | 85.42±14.53 ^{①②③} | 18.701 | <0.001 |
| 尿蛋白量(mg/L) | 43.86±24.26 | 68.73±59.91 | 161.68±122.14 | 2581.755±2436.24 ^{①②③} | 35.927 | <0.001 |
| 尿 $\alpha 1$ -MG(μ g/mL) | 6.667±3.05 | 21.22±19.26 ^① | 31.37±35.40 ^① | 39.50±28.46 ^{①②} | 5.245 | 0.002 |
| 尿 $\beta 2$ -MG(ng/mL) | 97.72±79.30 | 233.24±191.18 | 309.39±377.55 ^① | 799.76±748.58 ^{①②③} | 10.850 | <0.001 |
| 尿 ALB(μ g/mL) | 5.07±2.72 | 14.15±15.78 ^① | 38.87±14.60 ^{①②} | 48.49±4.75 ^{①②③} | 35.843 | <0.001 |

注:与对照组比较,① $P < 0.05$;与单纯 DM 组比较,② $P < 0.05$;与早期 DKD 组比较,③ $P < 0.05$

2.2 4 组研究对象血清 IL-37 水平比较 ELISA 法检测 4 组研究对象 IL-37 血清浓度在对照组、单纯 DM 组、早期 DKD 组及临床 DKD 组分别为 66.48±37.84 pg/mL、92.47±38.32 pg/mL、98.78±43.73 pg/mL、118.41±34.31 pg/mL。与对照组相比,单纯 DM 组、早期 DKD 组及临床 DKD 组患者血清 IL-37 蛋白水平均显著升高($P < 0.05$);临床 DKD 组患者血清 IL-37 较早期 DKD 组显著升高,差异有统计学意义($t = 2.056, P = 0.043$);早期 DKD 组患者血清 IL-37 浓度虽高于与单纯 DM 组,但差异无统计学意义($t = 0.641, P > 0.05$)。见图 1。

2.3 血清 IL-37 水平与各临床指标的相关性 采用 Spearman 秩相关分析血清 IL-37 浓度与上述组间有统计学差异实验室指标的相关性,结果显示血清 IL-37 浓度与尿蛋白定量、尿 ALB、尿 $\alpha 1$ -MG、尿 $\beta 2$ -MG、HbA1C 呈显著正相关(均 $P < 0.05$),与 eGFR 呈显著负相关($P < 0.05$),见表 2。

2.4 影响 T2DM 合并 DKD 的 Logistics 多因素回归分析 以有无 DKD 为因变量,年龄、BMI、HbA1C、IL-37 为自变量行二分类 Logistics 回归分析。结果

显示:HbA1C 和 IL-37 是影响 T2DM 合并 DKD 的主要因素。HbA1C 是 T2DM 合并 DKD 的独立危险因素($OR = 2.745, 95\% CI: 1.736-5.536, P = 0.027$),IL-37 是其保护性因素($OR = 0.822, 95\% CI: 0.702-0.962, P = 0.015$)。

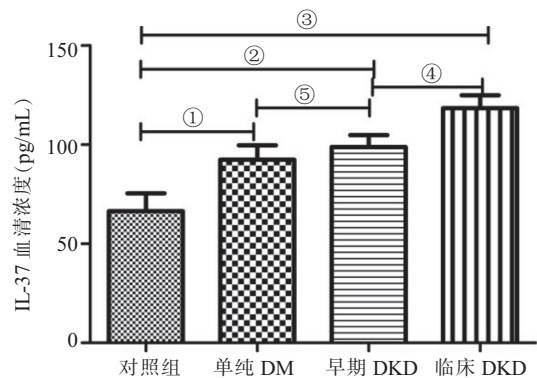


图 1 IL-37 在 4 组研究对象中的比较

Figure 1 Comparison of IL-37 protein concentration in the four groups

注:单纯 DM 组与对照组比较,① $P = 0.029$;早期 DKD 组与对照组比较,② $P = 0.007$;临床 DKD 组与对照组比较,③ $P < 0.001$;临床 DKD 组与早期 DKD 组比较,④ $P = 0.043$;早期 DKD 组与单纯 DM 组比较,⑤ $P > 0.05$

表 2 各项指标与血清 IL-37 水平的相关性分析

Table 2 Correlation analysis of each index and serum IL-37 level

| 指标 | r | P |
|---------|--------|--------|
| 尿蛋白定量 | 0.302 | <0.001 |
| 尿 ALB | 0.286 | 0.015 |
| 尿 α1-MG | 0.222 | 0.034 |
| 尿 β2-MG | 0.216 | 0.009 |
| HbA1C | 0.265 | 0.037 |
| eGFR | -0.357 | 0.001 |

3 讨论

DKD 是最常见的糖尿病微血管并发症,近年来随着我国糖尿病患病率的增加,DKD 的患病率逐年上升,我国 DKD 在终末期肾病(ESRD)中占 16.4%^[16],成为糖尿病患者的主要死亡原因。其发病机制较复杂,与多种因素有关,慢性炎症反应是 DKD 发生发展的重要环节^[17]。参与 DKD 炎症反应的细胞不仅包括肾脏固有细胞(如肾小球内皮细胞、系膜细胞、足细胞、肾小管上皮细胞、成纤维细胞与间质细胞),还包括进入肾脏的外来细胞(如中性粒细胞、淋巴细胞、巨噬细胞等)^[17]。上述细胞分泌细胞因子(包括促炎和抗炎细胞因子)通过复杂的细胞因子网络共同参与 DKD 发病。机体中炎症相关细胞及细胞因子可能会成为糖尿病及其并发症的潜在治疗靶点。

IL-37 是新发现的 IL-1 家族(IL-1 family,IL-1F)第 7 个成员,也称 IL-1F7,是一种天然的免疫应答抑制物,能够抑制多种炎症因子的表达发挥显著的抗炎效应。IL-37 有 5 种亚型(IL-37a-e),其中 IL-37b 是 IL-37 最长的序列,也是其功能性亚型^[18]。IL-37 发挥抗炎作用主要有胞外和胞内两种途径:①胞外 IL-37 与其受体的结合主要有以下机制:胞外 IL-37 与 IL-18 受体 α 链(IL-18Rα)链结合继而招募 IL-1 受体 8(IL-1R8,主要包括 TIR8/SIGIRR),后者可以作为“负性”附属链激活抗炎反应^[19];IL-37 与 IL-18 结合蛋白(IL-18BP)结合,阻止 IL-18Rα 招募 IL-18Rβ,以及后续的炎症基因的转录。②IL-37 能转移到细胞内作为核转录的调节因子与 Smad3 相互作用,从而下调炎症反应;也可以通过抑制信号传导与转录活化因子(STAT)、丝裂原激活蛋白激酶(MAPK)p38α 功能起到显著抗炎的效应^[9]。IL-37 在生理状态下表达极少,在某些诱因如炎症状态下,炎性因子如 IFN-γ、IL-6、IL-1β 能显著上调 IL-37 表达。

最近众多的研究已证实 IL-37 通过抑制炎症参与了自身免疫性疾病如类风湿关节炎(RA)、系统性红斑狼疮(SLE)、炎症性肠病(IBD)、以及代谢综合征等的发生发展,发现上述疾病患者外周血清 IL-37 蛋白

水平显著高于正常对照,IL-37 升高幅度与疾病严重程度或活动性相关,对自身免疫病提供一定保护作用^[10-14]。然而,IL-37 与糖尿病及糖尿病相关并发症的研究较少。本研究结果发现,IL-37 蛋白在单纯 DM(正常蛋白尿组)、早期 DKD(微量蛋白尿组)及临床 DKD 组(大量蛋白尿组)患者血清中的浓度均显著高于正常对照组,且在临床 DKD 患者血清中浓度显著高于早期 DKD 患者。这与彭晶^[20]研究结果相一致,即 IL-37 在糖尿病肾病微量蛋白尿、大量蛋白尿组均显著升高,血清升高的 IL-37 可以作为 DKD 严重程度及预测预后的有效指标。还发现早期 DKD 组患者 IL-37 浓度虽高于单纯 DM 组,但无统计学差异,这与彭晶的结论不相同,可能与样本例数偏少及选择糖尿病病程不同相关。此外,莫春艳^[21]发现在 T2DM 合并增殖性糖尿病视网膜病变患者血清中 IL-37 显著高表达,且随着视网膜病情严重程度增加 IL-37 表达增强。然而,Borzouei S 等^[22]发现在伊朗人群未治疗的 T2DM 合并糖尿病肾病患者血清中 IL-37 表达显著低于对照组,经过 8 个月的西格列汀单药或西格列汀联合维生素 D3 治疗,T2DM 合并糖尿病肾病患者血清中 IL-37 水平明显升高,但具体机制尚未阐明。我们从血清蛋白层面说明体内 IL-37 水平与 DKD 蛋白尿相关,当 T2DM 患者肾脏出现微量或大量蛋白尿,体内炎症水平增加,IL-37 蛋白水平表达也随之升高,从而抑制炎症因子的产生,对糖尿病及 DKD 有保护作用。需要关注的是 IL-37 蛋白浓度在不同疾病或同种疾病不同实验室情况下检测结果也不同,推测造成这种差异的原因可能与检测试剂盒、所选择的检测人群不同有关。

此外,Spearman 相关分析发现 IL-37 浓度与尿蛋白定量、尿 ALB、肾小管损伤指标(尿 α1-MG、尿 β2-MG)、HbA1C 呈显著正相关,与 eGFR 呈显著负相关,部分结果与彭晶^[20]研究相一致。Logistics 回归分析发现 IL-37 可能是 T2DM 并发 DKD 的保护性因素,HbA1C 是 T2DM 合并 DKD 的危险因素。DKD 危险因素包括糖尿病病程、高血糖、高血压、血脂异常、超重、肥胖等。本研究结果发现血脂、血压在单纯 DM、早期 DKD 及临床 DKD3 组间比较无显著性差异,推测与已接受降压、降脂等药物等因素有关;然而 BMI 在 3 组间比较存在统计学差异。本研究还发现 HbA1C 在单纯 DM 组高于其他组,也可能是由于微量、大量蛋白尿组患者随访频繁,血糖监测及降糖药物使用依从性更好所致。Ballak DB^[23]等发现表达人 IL-37 的转基因鼠在高脂饮食喂养后,胰岛素抵抗、血糖水平及脂肪浸润均明显改善,也支持 IL-37 对

于 T2DM 有治疗作用这一观点。以上结果更进一步说明 IL-37 在糖尿病及 DKD 中起抗炎作用,可能成为治疗 T2DM 及其并发症的潜在靶点。

4 结论

本研究结果发现, T2DM 合并 DKD 患者血清 IL-37 浓度升高, 且与尿蛋白量及血糖控制相关, IL-37 可能是 DKD 的保护因素。本研究进一步丰富了 DKD 的发病机制, IL-37 可作为治疗 T2DM 合并 DKD 的潜在新途径。但 DKD 是多因素疾病, 本次研究样本量较小, 仍需大样本及体内外试验进一步阐明 IL-37 在 T2DM 合并 DKD 中的具体作用机制。

【参考文献】

- [1] KARAM B S, CHAVEZ-MORENO A, KOH W, *et al.* Oxidative stress and inflammation as central mediators of atrial fibrillation in obesity and diabetes [J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2017, 16(1):120.
- [2] DE CANDIA P, PRATTICIZZO F, GARAVELLI S, *et al.* Type 2 Diabetes: How Much of an Autoimmune Disease [J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2019, 4(10):451.
- [3] MARTÍNEZ-CASTELAO A, NAVARRO-GONZÁLEZ J F, GÓRRIZ J L, *et al.* The Concept and the Epidemiology of Diabetic Nephropathy Have Changed in Recent Years [J]. *J Clin Med*, 2015, 4(6):1207-1216.
- [4] ZHANG L, LONG J, JIANG W, *et al.* Trends in Chronic Kidney Disease in China [J]. *N Engl J Med*, 2016, 1; 375(9):905-906.
- [5] WU H, BALLANTYNE C M. Metabolic Inflammation and Insulin Resistance in Obesity [J]. *Circ Res*, 2020, 126(11):1549-1564.
- [6] STRINGHINI S, BATTY GD, BOVET P, *et al.* Association of lifecourse socioeconomic status with chronic inflammation and type 2 diabetes risk; the Whitehall II prospective cohort study [J]. *PLoS Med*, 2013, 10(7):e1001479.
- [7] PÉREZ-MORALES R E, DEL PINO M D, VALDIVIELSO J M, *et al.* Inflammation in Diabetic Kidney Disease [J]. *Nephron*, 2019, 143(1):12-16.
- [8] 张利. 糖尿病肾病的诊断策略 [J]. *西部医学*, 2019, 31(2):170-174.
- [9] XU W D, ZHAO Y, LIU Y. Insights into IL-37, the role in autoimmune diseases [J]. *Autoimmun Rev*, 2015, 14(12):1170-1175.
- [10] YUAN Z C, WANG J M, HUANG A F, *et al.* Elevated expression of interleukin-37 in patients with rheumatoid arthritis [J]. *Int J Rheum Dis*, 2019, 22(6):1123-1129.
- [11] YE L, JI L, WEN Z, *et al.* IL-37 inhibits the production of inflammatory cytokines in peripheral blood mononuclear cells of patients with systemic lupus erythematosus: its correlation with disease activity [J]. *J Transl Med*, 2014, 16(12):69.
- [12] CHEN B, HUANG K, YE L, *et al.* Interleukin-37 is increased in ankylosing spondylitis patients and associated with disease activity [J]. *J Transl Med*, 2015, 28(13):36.
- [13] LI Y, WANG Y, LIU Y, *et al.* The possible role of the novel cytokines il-35 and il-37 in inflammatory bowel disease [J]. *Mediators Inflamm*, 2014, 2014:136329.
- [14] KARSTOFT K, PEDERSEN B K. Exercise and type 2 diabetes: focus on metabolism and inflammation [J]. *Immunol Cell Biol*, 2016, 94(2):146-150.
- [15] JI Q, ZENG Q, HUANG Y, *et al.* Elevated plasma IL-37, IL-18, and IL-18BP concentrations in patients with acute coronary syndrome [J]. *Mediators Inflamm*, 2014, 2014:165742.
- [16] 中华医学会糖尿病学分会微血管并发症学组. 糖尿病肾病防治专家共识(2014年版) [J]. *中华糖尿病杂志*, 2014, 6(11):792-801.
- [17] 胡纯, 吴小燕. 糖尿病肾病炎症发生机制及治疗研究进展 [J]. *重庆医科大学学报*, 2021, 46(5):618-624.
- [18] BORASCHI D, LUCCHESI D, HAINZL S, *et al.* IL-37: a new anti-inflammatory cytokine of the IL-1 family [J]. *Eur Cytokine Netw*, 2011, 22(3):127-147.
- [19] WANG X, XU K, CHEN S, *et al.* Role of Interleukin-37 in Inflammatory and Autoimmune Diseases [J]. *Iran J Immunol*, 2018, 15(3):165-174.
- [20] 彭晶. 2 型糖尿病肾病病变患者血清 IL-37 水平变化及意义 [J]. *实用糖尿病杂志*, 2019, 15(03):30-31.
- [21] 莫春艳. IL-37 在 2 型糖尿病视网膜病变患者血清及玻璃体中的表达 [D]. 重庆医科大学, 2017.
- [22] BORZOUEI S, SHEIKH V, GHASEMI M, *et al.* Anti-Inflammatory Effect of Combined Sitagliptin and Vitamin D3 on Cytokines Profile in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus [J]. *J Interferon Cytokine Res*, 2019, 39(5):293-301.
- [23] BALLAK D B, VAN DIEPEN J A, MOSCHEN A R, *et al.* IL-37 protects against obesity-induced inflammation and insulin resistance [J]. *Nat Commun*, 2014, 5:4711.

(收稿日期: 2021-04-20; 修回日期: 2021-10-17; 编辑: 王小菊)