

DOI:10.13350/j.cjpb.241124

• 临床研究 •

# 老年糖尿病足感染患者血清 HMGB1 和 KLF5 表达与病原菌感染程度及预后的关系\*

梁珣<sup>1\*\*</sup>, 张杰<sup>2</sup>, 张晓蕾<sup>1</sup>, 赵文慧<sup>1</sup>, 王小清<sup>2</sup>

(1. 江苏护理职业学院, 江苏淮安 223300; 2. 徐州医科大学附属淮安市第二人民医院)

**【摘要】** 目的 分析老年糖尿病足感染患者血清高迁移率族蛋白 B1(HMGB1)和 Kruppel 样因子 5(KLF5)表达与病原菌感染程度及预后的关系。方法 选取 2020 年 3 月至 2023 年 3 月在院诊治的老年糖尿病足感染患者 102 例作为此次研究对象,根据病原菌感染程度分为轻度组(32 例),中度组(43 例)和重度组(27 例)。采用酶联免疫吸附(ELISA)法检测血清 HMGB1 和 KLF5 水平;采用 Pearson 法分析血清 HMGB1 和 KLF5 水平的相关性;采用 Spearman 分析血清 HMGB1 和 KLF5 与老年糖尿病足感染患者病原菌感染程度的相关性;采用 Logistic 回归分析老年糖尿病足感染患者不良预后的影响因素;采用受试者工作特征(ROC)曲线分析血清 HMGB1 和 KLF5 对老年糖尿病足感染患者预后不良的预测价值。结果 中度和重度组血清 HMGB1 和 KLF5 水平显著高于轻度组( $P < 0.05$ ),且重度组显著高于中度组( $P < 0.05$ )。根据 Pearson 相关性分析得知,血清 HMGB1 和 KLF5 水平呈正相关( $P < 0.05$ )。根据 Spearman 相关性分析得知,血清 HMGB1 和 KLF5 水平与病原菌感染程度均呈正相关( $P < 0.05$ )。预后不良组血清 HMGB1 和 KLF5 水平显著高于预后良好组( $P < 0.05$ )。根据 Logistic 回归分析得知, HMGB1 和 KLF5 升高均为影响老年糖尿病足感染患者不良预后的危险因素( $P < 0.05$ )。根据 ROC 曲线得知,血清 HMGB1 预测老年糖尿病足感染患者预后不良的曲线下面积(AUC)为 0.859,血清 KLF5 预测老年糖尿病足感染患者预后不良的 AUC 为 0.890,二者联合预测老年糖尿病足感染患者预后不良的 AUC 为 0.963,二者联合优于 HMGB1 和 KLF5 各自单独预测( $Z_{\text{联合vsHMGB1}} = 2.634, Z_{\text{联合vsKLF5}} = 2.721$ ,均  $P < 0.05$ )。结论 老年糖尿病足感染患者血清 HMGB1 和 KLF5 水平均显著升高,二者与病原菌感染程度及预后密切相关,二者联合可提高患者不良预后的预测价值。

**【关键词】** 糖尿病足;感染;高迁移率族蛋白 B1;Kruppel 样因子 5;严重程度;预后

**【文献标识码】** A **【文章编号】** 1673-5234(2024)11-1367-04

[Journal of Pathogen Biology. 2024 Nov.;19(11):1367-1370,1380.]

## The relationship between the expression of serum HMGB1 and KLF5 with the degree of pathogenic infection and prognosis in elderly patients with diabetic foot infection

LIANG Xun<sup>1</sup>, ZHANG Jie<sup>2</sup>, ZHANG Xiaolei<sup>1</sup>, ZHAO Wenhui<sup>1</sup>, WANG Xiaoqing<sup>2</sup> (1. Jiangsu Vocational College of Nursing, Huai'an, Jiangsu, 223300, China; 2. The Huai'an Second People's Hospital, Affiliated to Xuzhou Medical University)\*\*\*

**【Abstract】** **Objective** To analyze the relationship between the expression of serum high mobility group protein B1 (HMGB1) and Kruppel like factor 5 (KLF5) with the degree of pathogenic infection and prognosis in elderly patients with diabetic foot infection. **Methods** A total of 102 elderly patients with diabetic foot infection diagnosed and treated in our hospital from March 2020 to March 2023 were collected as the subjects of this study, according to the degree of pathogen infection, they were grouped into mild group (32 cases), moderate group (43 cases), and severe group (27 cases). Enzyme linked immunosorbent assay (ELISA) was applied to detect serum levels of HMGB1 and KLF5. Pearson method was applied to analyze the correlation between serum HMGB1 and KLF5 levels. Spearman was used to analyze the correlation between serum HMGB1 and KLF5 with the degree of pathogenic infection in elderly patients with diabetic foot infection. Logistic regression was applied to analyze the influencing factors of poor prognosis in elderly patients with diabetic foot infection. Receiver operating characteristic (ROC) curve was used to analyze the predictive value of serum HMGB1 and KLF5 for poor prognosis in elderly patients with diabetic foot infection. **Results** The serum levels of HMGB1 and KLF5 in the moderate and severe groups were obviously higher than those in the mild group ( $P < 0.05$ ), and those in the severe group were obviously higher than those in the moderate group ( $P < 0.05$ ). According to Pearson

\* **【基金项目】** 淮安市自然科学研究计划项目(No. HAB202134);淮安市自然科学研究计划(联合专项)项目(No. HABL202113);淮安市卫健委科研项目(No. HAWJ202014)。

\*\* **【通讯作者(简介)]** 梁珣(1980-),女,江苏淮安人,硕士、副教授,从事老年慢病管理与教育等工作。E-mail:liangxun3639@163.com

correlation analysis, there was a positive correlation between serum HMGB1 and KLF5 levels ( $P < 0.05$ ). According to Spearman correlation analysis, the serum levels of HMGB1 and KLF5 were positively correlated with the degree of pathogen infection ( $P < 0.05$ ). The serum levels of HMGB1 and KLF5 in the poor prognosis group were obviously higher than those in the good prognosis group ( $P < 0.05$ ). Logistic regression analysis showed that the increases of HMGB1 and KLF5 were risk factors for poor prognosis in elderly patients with diabetic foot infection ( $P < 0.05$ ). According to the ROC curve, the area under the curve (AUC) of serum HMGB1 in predicting poor prognosis in elderly patients with diabetic foot infection was 0.859, the AUC of serum KLF5 in predicting poor prognosis in elderly patients with diabetic foot infection was 0.890, the AUC of the combination of the two factors in predicting poor prognosis in elderly patients with diabetic foot infection was 0.963, the combination of the two was superior to the individual predictions of HMGB1 and KLF5 ( $Z_{\text{combination vs HMGB1}} = 2.634, Z_{\text{combination vs KLF5}} = 2.721, P < 0.05$ ). **Conclusion** The serum HMGB1 and KLF5 levels in elderly patients with diabetic foot infection are obviously increased, which are closely related to the degree of pathogen infection and prognosis. The combination of the two can improve the predictive value for poor prognosis in patients.

**【Keywords】** diabetic foot; infection; high mobility group protein B1; Kruppel like factor 5; severity; prognosis

糖尿病足是糖尿病中最常见的一种并发症,其会导致机体神经性病变从而使下肢功能减弱,还会使得下肢组织中的血管发生病变从而导致灌注不足,引起血液循环障碍,患者出现足部溃疡和坏疽<sup>[1]</sup>。如果不能进行有效控制,溃疡久治不愈会导致患者截肢甚至死亡,严重影响患者的生活质量<sup>[2]</sup>。病原菌感染在糖尿病足的发生发展中起着十分重要的作用,糖尿病足患者随着感染的加重会增加截肢的风险<sup>[3]</sup>。因此临床应重视感染防控,寻找灵敏的生物标记物对于评估患者病原菌感染程度以及预后,并以此制定治疗方案尤为关键。高迁移率族蛋白 B1(HMGB1)是一种非组蛋白核蛋白,主要分布在肾脏等重要脏器中且高度保守,迁移能力高,可参与致炎反应<sup>[4]</sup>。有研究表明在糖尿病肾病患者血清中 HMGB1 表达水平增加<sup>[5]</sup>。Kruppel 样因子 5(KLF5)作为转录激活因子,可以调节细胞的增殖、分化以及凋亡等过程,还会在血管生成、细胞迁移以及多种炎症反应中起重要作用<sup>[6]</sup>。有研究发现 KLF5 参与糖尿病心肌病的发生发展<sup>[7]</sup>。

目前关于 HMGB1 和 KLF5 在老年糖尿病足感染中的研究鲜有报道,因此,本研究主要探讨老年糖尿病足感染患者血清 HMGB1 和 KLF5 表达与病原菌感染程度及预后的关系,旨在为临床治疗老年糖尿病足感染患者提供依据。

## 材料与方 法

### 1 一般资料

选取 2020 年 3 月至 2023 年 3 月在淮安市第二人民医院诊治的 102 例老年糖尿病足感染患者为研究对象,其中男 57 例,女 45 例,年龄 60~85 岁。纳入标准:(1)符合糖尿病足相关诊断标准<sup>[8]</sup>,确诊为糖尿病足感染,溃疡部位病原菌培养阳性;(2)临床资料完整;(3)患者治疗时依从性好;(4)患者签署承诺书。排除

标准:(1)合并肝脏、肾脏等重要器官功能不全者;(2)合并恶性肿瘤疾病者;(3)抗生素滥用者;(4)近 1 个月内有感染性疾病史、创伤史者。

本研究获本院伦理委员会审核批准(编号 JSHL202030)。

### 2 血清 HMGB1 和 KLF5 检测以及一般资料收集

采集糖尿病足感染患者入组第二天早晨起来空腹外周静脉血 5 mL,3 500 r/min 离心(离心半径 10 cm)20 min,留上清液,置于-80 °C 冰箱保存待检。以酶联免疫吸附(ELISA)法检测血清 HMGB1 和 KLF5 水平,采用对应 ELISA 试剂盒(货号分别为 EK-H10778 和 XY-KLF5-H,分别购自上海酶研公司和上海信裕公司),按照配套说明书进行检测。收集患者年龄、性别、体质量指数(BMI)、糖尿病病程、糖尿病足病程、糖尿病足溃疡面积、高血压史、冠心病史、脑血管疾病史、总胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、糖化血红蛋白(HbA1c)等资料。

### 3 病原菌感染程度判定

病原菌感染评定主要参照文献<sup>[9]</sup>,当患者溃疡边缘红肿 $< 2$  cm,局部红肿、化脓、疼痛,或者在皮下出现炎症反应时为轻度;当患者溃疡周围的红斑 $> 2$  cm,溃疡部位出现红肿化脓,或者出现感染症状为中度;当上述症状伴全身出现炎症反应综合征为重度。根据病原菌感染程度分为 3 组,轻度组(32 例),中度组(43 例)和重度组(27 例)。

### 4 预后

患者入院后进行 6 个月随访,记录观察患者的预后情况,当患者溃疡愈合则为预后良好组,患者溃疡部位未愈合、截肢甚至死亡则为预后不良组。

### 5 统计学处理

SPSS 25.0 处理数据。计量数据均符合正态分

布,用( $\bar{x}\pm s$ )表示,多组间比较采用单因素方差分析,组间两两比较采用SNK- $q$ 检验。计数资料用 $n$ 表示,采用 $\chi^2$ 检验;采用Pearson法分析血清HMGB1和KLF5水平的相关性;采用Spearman分析血清HMGB1和KLF5与老年糖尿病足感染患者病原菌感染程度的相关性;采用Logistic回归分析老年糖尿病足感染患者不良预后的影响因素;采用受试者工作特征(ROC)曲线分析血清HMGB1和KLF5对老年糖尿病足感染患者预后不良的预测价值。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

## 结果

### 1 三组患者一般资料比较

轻度组、中度组和重度组患者年龄、男/女、BMI、糖尿病病程、糖尿病足病程、糖尿病足溃疡面积、高血压史、冠心病史、脑血管疾病史、TC、TG、LDL-C、HDL-C、HbA1c等资料差异均无统计学意义(均 $P>0.05$ )(表1)。

表1 三组一般资料的比较  
Table 1 Comparison of the three sets of general data

组别	轻度组 ( $n=32$ )	中度组 ( $n=43$ )	重度组 ( $n=27$ )	$F$	$P$
年龄(岁)	62.42±2.24	62.53±2.51	63.04±2.62	0.528	0.592
男/女	18/14	25/18	14/13	0.269	0.874
BMI( $\text{kg}/\text{m}^2$ )	23.41±2.62	23.53±2.64	23.71±2.83	0.092	0.912
糖尿病病程(年)	13.21±2.76	14.13±2.82	14.24±2.96	1.274	0.284
糖尿病足病程(年)	8.24±2.01	8.57±2.10	9.10±2.31	1.205	0.304
糖尿病足溃疡面积( $\text{cm}^2$ )	7.79±1.35	8.03±1.42	7.96±1.60	0.257	0.774
高血压史	9	12	8	0.026	0.987
冠心病史	7	9	5	0.106	0.948
脑血管疾病史	5	7	4	0.027	0.987
TC( $\text{mmol}/\text{L}$ )	4.32±1.26	4.29±1.21	4.41±1.34	0.077	0.926
TG( $\text{mmol}/\text{L}$ )	1.39±0.42	1.42±0.42	1.46±0.41	0.206	0.814
LDL-C( $\text{mmol}/\text{L}$ )	3.47±0.81	3.52±0.74	3.54±0.72	0.070	0.933
HDL-C( $\text{mmol}/\text{L}$ )	1.57±0.30	1.46±0.32	1.39±0.28	2.676	0.074
HbA1c(%)	8.27±2.12	8.80±2.04	9.43±2.38	2.114	0.126

### 2 不同病原菌感染程度患者血清HMGB1和KLF5水平的比较

轻度组、中度组和重度组血清HMGB1水平分别为(6.72±1.02)ng/mL、(9.72±2.17)ng/mL、(12.51±3.14)ng/mL, KLF5水平分别为(4.25±0.98)ng/mL、(7.25±1.26)ng/mL、(10.72±2.65)ng/mL。中度和重度组血清HMGB1和KLF5水平显著高于轻度组( $F=50.274, 108.753$ , 均 $P<0.05$ ),且重度组显著高于中度组( $P<0.05$ )。

### 3 血清HMGB1和KLF5水平与病原菌感染程度的相关性

根据Pearson相关性分析得知,血清HMGB1和KLF5水平呈正相关( $r=0.564, P<0.05$ )。根据

Spearman相关性分析得知,血清HMGB1和KLF5水平与病原菌感染程度均呈正相关( $r=0.537, 0.583, P<0.05$ )。

### 4 不同预后老年糖尿病足感染患者血清HMGB1和KLF5的比较

59例预后良好组和43例预后不良组HMGB1水平分别为(6.54±1.34)ng/mL、(13.60±3.06)ng/mL, KLF5水平分别为(4.78±1.26)ng/mL、(10.59±2.43)ng/mL。预后不良组血清HMGB1和KLF5水平显著高于预后良好组( $t=15.787, 15.712$ , 均 $P<0.05$ )。

### 5 老年糖尿病足感染患者不良预后的影响因素分析

以是否发生不良预后作为因变量,以HMGB1和KLF5为自变量,自变量赋值为连续变量,根据Logistic回归分析得知, HMGB1和KLF5升高均为影响老年糖尿病足感染患者不良预后的危险因素( $P<0.05$ )(表2)。

表2 老年糖尿病足感染患者不良预后的影响因素分析  
Table 2 Influencing factors of poor prognosis in elderly patients with diabetic foot infection

指标	$\beta$	SE	Wald $\chi^2$	$P$	OR	95%CI
HMGB1	1.627	0.521	9.753	0.002	5.089	1.833~14.129
KLF5	1.449	0.457	10.050	0.002	4.258	1.739~10.428

### 6 血清HMGB1和KLF5对老年糖尿病足感染患者预后不良的预测价值

根据ROC曲线得知,血清HMGB1预测老年糖尿病足感染患者预后不良的曲线下面积(AUC)为0.859,血清KLF5预测老年糖尿病足感染患者预后不良的AUC为0.890,二者联合预测老年糖尿病足感染患者预后不良的AUC为0.963,二者联合优于HMGB1和KLF5各自单独预测( $Z_{\text{联合vsHMGB1}}=2.634, Z_{\text{联合vsKLF5}}=2.721, P$ 均 $<0.05$ )(图1和表3)。

表3 血清HMGB1和KLF5对老年糖尿病足感染患者预后不良的预测价值

Table 3 Predictive value of serum HMGB1 and KLF5 in poor prognosis of elderly patients with diabetic foot infection

项目	AUC	95%CI	灵敏度(%)	特异度(%)	截断值
HMGB1	0.859	0.785~0.933	74.57	87.61	10.245 ng/mL
KLF5	0.890	0.825~0.956	78.12	84.87	7.967 ng/mL
联合预测	0.963	0.933~0.993	85.34	79.24	—

## 讨论

糖尿病足作为糖尿病患者的常见并发症,发病原因是由于糖尿病患者外周血管以及周围神经发生病变,下肢血管保护功能减退,从而引起足部感染、溃疡以及深层组织破坏,导致出现严重的下肢病变<sup>[10-11]</sup>。

糖尿病患者自身免疫功能不全,当其足部发生破溃,病原菌很容易进行入侵,如果不及时治疗会导致患者截肢等,严重威胁患者的生命健康<sup>[12]</sup>。在临床正确评估病原菌感染程度及预后对于指导治疗十分重要,仅凭患者的临床表现来评估病情时会存在较大的主观差异,而血清学指标易操作,常用于临床判断糖尿病足感染的程度<sup>[13]</sup>。

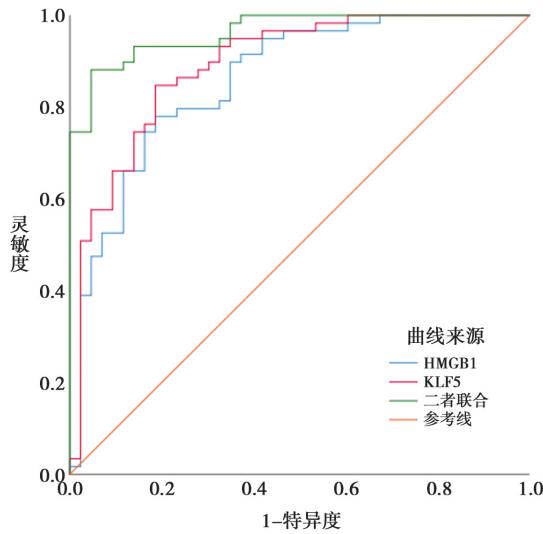


图1 血清 HMGB1 和 KLF5 对老年糖尿病足感染患者预后不良的预测价值

Fig. 1 The predictive value of serum HMGB1 and KLF5 in poor prognosis of elderly patients with diabetic foot infection

HMGB1 作为非组蛋白染色体结合的蛋白,由 215 个氨基酸组成,广泛存在于真核细胞内<sup>[14]</sup>,在机体遭受病原体感染后,会使得肺部淋巴结激活,上皮细胞分泌 HMGB1,通过血液扩散,在机体迅速扩散并损伤组织<sup>[15]</sup>。HMGB1 的作用位点主要在免疫细胞或内皮细胞表面,能刺激多种细胞因子释放,致使机体出现坏死、损伤,从而进一步导致 HMGB1 大量释放,激活免疫系统,而加剧疾病炎症的发生<sup>[16]</sup>。有研究发现 HMGB1 在糖尿病伴下肢动脉粥样硬化闭塞症患者血清中显著升高,还可以对患者预后进行预测<sup>[17]</sup>。还有研究发现 HMGB1 水平在糖尿病合并带状疱疹患者血清中显著升高,还与患者的疼痛程度密切相关<sup>[18]</sup>。本研究发现轻度、中度和重度组血清 HMGB1 水平依次升高,与上述研究相似,表明 HMGB1 参与糖尿病足感染的发生发展,这可能是由于患者发生病原菌感染后机体炎症水平升高,促使 HMGB1 分泌。

KLF5 作为 Kruppel 家族的一员,可以调节机体胚胎发育、血管重塑、应激反应、细胞增殖、分化以及癌变等<sup>[19]</sup>,其还是一种可以调控 DNA 转录的因子,在机体一些炎症因子的刺激下可以激活炎症反应信号通路,加重炎症反应<sup>[20]</sup>。有研究发现 KLF5 参与未破裂

动脉瘤患者体内的炎症反应,表达水平显著升高<sup>[21]</sup>。还有研究发现抑制 KLF5 可以保护肺动脉高压小鼠肺血管重构<sup>[22]</sup>。抑制 KLF5 表达可以降低炎症和氧化应激,改善阿尔茨海默症小鼠的认知功能<sup>[23]</sup>。本研究发现轻度、中度和重度组血清 KLF5 水平依次升高,与上述研究相似,说明 KLF5 参与糖尿病足感染的生物学发展。根据 Pearson 相关性分析得知,血清 HMGB1 和 KLF5 水平呈正相关,说明二者共同参与调节糖尿病足感染的发生发展。根据 Spearman 相关性分析得知,血清 HMGB1 和 KLF5 水平与病原菌感染程度均呈正相关,说明血清 HMGB1 和 KLF5 与病原菌感染程度密切相关。

预后不良组血清 HMGB1 和 KLF5 水平显著高于预后良好组,说明二者与患者预后密切相关,根据 Logistic 回归分析得知, HMGB1 和 KLF5 升高均为影响老年糖尿病足感染患者不良预后的危险因素。再根据 ROC 曲线得知,血清 HMGB1 预测老年糖尿病足感染患者预后不良的 AUC 为 0.859,血清 KLF5 预测老年糖尿病足感染患者预后不良的 AUC 为 0.890,二者联合预测老年糖尿病足感染患者预后不良的 AUC 为 0.963,二者联合优于 HMGB1 和 KLF5 各自单独预测,说明二者联合可以更好的预测患者的不良预后,可为临床治疗糖尿病足感染患者制定治疗方案提供参考。

综上所述,老年糖尿病足感染患者血清 HMGB1 和 KLF5 水平均显著升高,二者表达水平与病原菌感染程度及预后密切相关,二者联合可提高患者不良预后的预测价值。本研究也存在一定局限性,样本量不足,可能导致研究结果出现误差,后续会扩大样本纳入范围,扩大样本量,对其进一步验证。

【参考文献】

- [1] 郝青,秦世杰,曲艺,等. 糖尿病足感染患者病原菌及血清 APN、IL-17 表达与感染程度的相关性[J]. 中华医院感染学杂志,2021, 31(1):19-23.
- [2] 童涛,田欣,杨文健,等. 糖尿病足患者截肢相关危险因素分析[J]. 重庆医学,2020,49(23):3889-3892,3896.
- [3] 牟军,杨招女,陶小平. 糖尿病足细菌感染的病原菌分布及下肢血管病变程度对其预后的影响[J]. 中国现代医生,2022,60(30): 22-25,56.
- [4] 黄兰芳,黄青华,李梦泽,等. 初步探讨高迁移率族蛋白 B1 对人气道平滑肌细胞炎症介质表达的影响[J]. 广西医科大学学报, 2020,37(4):76-82.
- [5] 陈晨,李晶,叶婷,等. 2 型糖尿病肾病患者血清 miR-92b-5p 和 HMGB1 水平变化及临床意义[J]. 山东医药,2021,61(16):6-10.

(下转 1380 页)

formation and drug efflux mechanism[J]. Nat Commun, 2019, 10(1):1520.

[19] Gomez NO, Tetard A, Ouerdane L, et al. Involvement of the *Pseudomonas aeruginosa* MexAB-OprM efflux pump in the secretion of the metallophore pseudopaline[J]. Mol Microbiol, 2021, 115(1):84-98

[20] Amsalu A, Sapula SA, De Barros Lopes M, et al. Efflux pump driven antibiotic and biocide cross-resistance in *Pseudomonas aeruginosa* isolated from different ecological niches; A case study in the development of multidrug resistance in environmental hotspots[J]. Microorganisms, 2020, 8(11):1647

[21] Antonioni L, Blandizzi C, Pacher P, et al. Quorum sensing in the immune system [J]. Nat Rev Immunol, 2018, 18(9):537-538.

[22] Oshri RD, Zrihen KS, Itzhak S, et al. Selection for increased quorum-sensing cooperation in *Pseudomonas aeruginosa* through the shut-down of a drug resistance pump [J]. ISME J, 2018, 12(10):2458-2469

[23] Abbas HA, Shaldam MA, Eldamasi D. Curtailing quorum sensing in *Pseudomonas aeruginosa* by sitagliptin [J]. Current Microbiol, 2020, 77(6):1051-1060.

[24] Elnegry AA, Mowafy WK, Zahra TA, et al. Study of quorum-sensing LasR and RhlR genes and their dependent virulence factors in *Pseudomonas aeruginosa* isolates from infected burn wounds[J]. Access Microbiol, 2021. 3(3):211.

[25] Guo JJ, Yoshida K, Ikegame M, et al. Quorum sensing molecule N-(3-oxododecanoyl)-L-homoserine lactone: An all-rounder in mammalian cell modification[J]. OraBiosci, 2020, 62(1):16-29.

[26] Schwarzer C, Fu Z, Shuai S, et al. *Pseudomonas aeruginosa* homoserine lactone triggers apoptosis and Bak/Bax-independent release of mitochondrial cytochrome C in fibroblasts[J]. Cell Microbiol, 2014, 16(7):1094-1104.

【收稿日期】 2024-07-08 【修回日期】 2024-09-13

(上接 1370 页)

[6] Wang X, Yan C, Liu J. Hyperinsulinemia-induced KLF5 mediates endothelial angiogenic dysfunction in diabetic endothelial cells[J]. J Mol Histol, 2019, 50(3):239-251.

[7] Kyriazis ID, Hoffman M, Gaignebet L, et al. KLF5 Is induced by FOXO1 and causes oxidative stress and diabetic cardiomyopathy [J]. Circ Res, 2021, 128(3):335-357.

[8] Markakis K, Bowling FL, Boulton AJ. The diabetic foot in 2015: An overview[J]. Diabetes Metab Res Rev, 2016, 32(1):169-178.

[9] Lavery LA, Armstrong DG, Murdoch Dp, et al. Validation of the infectious diseases society of America's diabetic foot infection classification system[J]. Clin Infect Dis, 2007, 44(4):562-565.

[10] 陈彦旭, 金智生, 李圆, 等. 肠道微生态紊乱与糖尿病肾病发生发展的相关性分析[J]. 中国微生态学杂志, 2021, 33(6):723-725, 731.

[11] 逯青霞, 李素和, 薛月梅, 等. 2型糖尿病老年患者合并尿路感染及其与血清 sTREM-1、HMGB1 的关系[J]. 中国病原生物学杂志, 2023, 18(9):1083-1087.

[12] Aldana PC, Cartron AM, Khachemoune A. Reappraising diabetic foot ulcers: A focus on mechanisms of ulceration and clinical evaluation[J]. Int J Low Extrem Wounds, 2022, 21(3):294-302.

[13] Mponponsoo K, Sibbald RG, Somayaji R. A comprehensive review of the pathogenesis, diagnosis, and management of diabetic foot infections[J]. Adv Skin Wound Care, 2021, 34(11):574-581.

[14] Wang S, Guan Y, Li T. The Potential therapeutic role of the HMGB1-TLR pathway in epilepsy[J]. Curr Drug Targets, 2021, 22(2):171-182.

[15] Ding X, Li S, Zhu L. Potential effects of HMGB1 on viral replication and virus infection-induced inflammatory responses: A promising therapeutic target for virus infection-induced inflammatory diseases[J]. Cytokine Growth Factor Rev, 2021, 62(1):54-61.

[16] Hubert P, Roncarati P, Demoulin S, et al. Extracellular HMGB1 blockade inhibits tumor growth through profoundly remodeling immune microenvironment and enhances checkpoint inhibitor-based immunotherapy [J]. J Immunother Cancer, 2021, 9(3):e001966.

[17] 郑琴, 彭朝明, 杨红, 等. 血清 UA、HMGB1、UAT 预测糖尿病伴下肢 ASO 患者预后的临床价值[J]. 国际检验医学杂志, 2021, 42(19):2337-2341.

[18] 郭睿, 马瑞娟, 郝雁杰, 等. 血清 TNF- $\alpha$ 、HMGB1 与糖尿病合并带状疱疹疼痛程度的相关性初步探讨[J]. 宁夏医学杂志, 2022, 44(1):14-17.

[19] Sun L, Zhou X, Li Y, et al. KLF5 regulates epithelial-mesenchymal transition of liver cancer cells in the context of p53 loss through miR-192 targeting of ZEB2 [J]. Cell Adh Migr, 2020, 14(1):182-194.

[20] 薛诚, 马骏. 未破裂颅内动脉瘤病人血清 miR-448-3p、KLF5 表达水平及临床意义[J]. 临床外科杂志, 2022, 30(6):565-568.

[21] Li YX, Zhang BT, Xiang LW, et al. TGF- $\beta$  causes docetaxel resistance in prostate cancer via the induction of Bel-2 by acetylated KLF5 and protein stabilization [J]. Theranostics, 2020, 10(17):7656-7670.

[22] Wang Y, Cui Y, Liu J, et al. Krppel-like factor 5 accelerates the pathogenesis of Alzheimer's disease via BACE1-mediated APP processing[J]. Alzheimer's Res Therapy, 2022, 14(1):1-15.

[23] Yan W, Wu J, Song B, et al. Retracted article: Treatment with a brain-selective prodrug of 17 $\beta$ -estradiol improves cognitive function in Alzheimer's disease mice by regulating klf5-NF- $\kappa$ B pathway[J]. Naunyn-Schmiedeberg's Arc Pharmacology, 2019, 392(7):879-886.

【收稿日期】 2024-05-30 【修回日期】 2024-08-20