◇ “糖尿病心血管并发症的药物进展”专栏 ◇

http://www.cjcpt.com
2026 Jun; 31(6): 827-835

中药干预 HMGB1 通路改善 2 型糖尿病及其并发症的研究进展

卢爱琳[1]，袁梦蕊[1]，吴永青[1]，刘弘毅[2]

[1]云南中医药大学第一临床医学院，昆明 650051，云南；
[2]云南省中医医院 内分泌科，昆明 650021，云南

摘要 2 型糖尿病（type 2 diabetes mellitus，T2DM）的发生与胰岛素抵抗和胰岛 β 细胞功能障碍密切相关，高迁移率族蛋白 B1（high mobility group box 1，HMGB1）及其调控的相关受体和信号通路在 T2DM 及其并发症的发生发展中具有重要作用。HMGB1 是炎症反应中的核心调节因子，广泛存在于肝脏、脂肪、骨骼肌以及胰岛等各类组织器官当中，主要通过增强炎症反应和加剧胰岛素抵抗等方式影响 T2DM 的病程。近年来，多种中药被证明可通过调控 HMGB1 及其相关受体和信号通路的表达，延缓 T2DM 及其并发症的进展。本文针对中药干预 HMGB1 通路改善 T2DM 及其并发症的国内外研究现状展开论述，旨在为未来运用中医药治疗 T2DM 及其相关并发症提供用药思路。

关键词 高迁移率族蛋白 B1；2 型糖尿病；中药；通路；机制

中图分类号：R587.1；R28
文献标志码：A
文 章 编 号：1009-2501(2026)06-0827-09
doi: 10.12092/j.issn.1009-2501.2026.06.012

2 型糖尿病（type 2 diabetes mellitus，T2DM）约占糖尿病患者总数的 95%，其病因与肥胖、胰岛素抵抗（insulin resistance，IR）以及胰岛 β 细胞功能受损密切相关。近年来，T2DM 的发病日益年轻化，其并发症的发生率随着病程的延长而逐渐上升，T2DM 及其并发症的预防和治疗可帮助提高糖尿病患者的生活质量和健康水平。高迁移率族蛋白 B1（high mobility group box 1，HMGB1）是一种参与基因表达调控的核蛋白，在从细胞内释放到细胞外时，可以作为内源性危险信号触发炎症反应[1]，在糖尿病、癌症、急性肺损伤以及自身免疫性疾病等的发病机制中扮演重要角色。研究发现，在 T2DM 患者中，血清 HMGB1 水平升高不仅反映了其促炎作用，还与糖化血红蛋白（HbA1c）、空腹血浆葡萄糖（FPG）、空腹胰岛素（FINS）和胰岛素抵抗稳态模型评估（HOMA-IR）呈正相关，成为评估葡萄糖毒性、动脉粥样硬化程度以及胰岛 β 细胞功能减退的重要指标[2]。在炎症反应中，HMGB1 通过与细胞表面的受体，如晚期糖基化终产物受体（RAGE）以及 Toll 样受体（TLRs）相互作用，促进促炎细胞因子和趋化因子的释放[3]，而这些因子又会反过来促进更多 HMGB1 的分泌，形成一个正反馈循环，放大了局部炎症和导致慢性炎症的发展。这一过程导致胰腺 β 细胞功能障碍及 IR，并最终引起一系列 T2DM 并发症，包括视网膜病变（diabetic retinopathy，DR）、糖尿病心肌病（diabetic cardio myopathy，DCM）、糖尿病肾病（diabetic kidney disease，DKD）以及糖尿病周围神经病变（diabetic peripheral neuropathy，DPN）等。近年来，HMGB1 通路在该领域的重要性逐渐成为研究热点，HMGB1 通路可通过炎症反应、氧化应激、细胞自噬等多种途径加速 T2DM 的进展。基于前期的研究和实验数据，HMGB1 在 T2DM 及其并发症中的治疗潜力逐渐显现，深入研究 HMGB1 在糖尿病及其并发症中的作用机

2025-01-09 收稿　2025-02-06 修回
国家自然科学基金-地区科学基金项目（82360919）；云南科技厅中医联合面上项目（202301AZ070001-066）；云南省卫健委高层次中医药人才培养工作项目
卢爱琳，在读硕士，研究方向：津液病的中医防治研究。
E-mail: 2903150093@qq.com
刘弘毅，博士，副教授，副主任医师，研究方向：津液病的中医药防治研究。
E-mail: realliuhongyi@126.com

制对于寻找新的治疗策略和改善患者预后具有重要意义。中药具有多层次、多靶点等显著优势，能够减轻机体炎症反应，缓解由糖尿病引起的靶器官损伤，延缓疾病的进展，对 T2DM 的治疗具有综合性的优势。故本研究旨在结合国内外最新的研究成果，阐明 HMGB1 在糖尿病及其并发症中的作用机制，并总结中药通过调控 HMGB1 通路防治 T2DM 及其并发症的最新进展。为进一步深入研究 HMGB1 的作用机制奠定基础，并为中医药治疗 T2DM 及其相关并发症的治疗提供用药思路。

1　HMGB1 相关通路在 T2DM 及其相关并发症中的作用机制及中药干预

1.1　HMGB1/RAGE 信号通路　在 T2DM 及其并发症的发生发展过程中，HMGB1 通过与 RAGE 结合，激活下游信号通路，促进了炎症反应和组织损伤。多项研究显示，中药可通过抑制 HMGB1/RAGE 信号通路，有效改善 T2DM 及其并发症。在 IR 中，HMGB1 与 RAGE 相互作用，参与活性氧（ROS）形成及 NADPH 氧化酶介导的氧化应激，同时激活巨噬细胞并刺激 IL-6 和 TNF-α 的释放[4]，导致了胰腺 β 细胞的凋亡和胰岛素分泌减少。茯苓酸[5]、红景天苷[6]和栀子苷[7]均通过抑制 HMGB1/RAGE 信号通路改善胰岛素抵抗和炎症反应。以茯苓酸为例，它降低血清中的 FINS、HOMA-IR 和炎症因子水平，下调 p-NF-κBp65 蛋白表达，改善胰岛素抵抗并抑制炎症。在 DR 中，HMGB1 通过激活 NF-κB 和细胞外信号调节激酶 1/2（ERK1/2）信号路径[8]，在视网膜细胞中发挥促炎效应，参与 DR 的进程。研究发现，欧前胡素[9]、芸香苷[10]和甘草甜素[11]可通过抑制 HMGB1/RAGE 信号通路改善 DR 相关损伤，以欧前胡素为例，它可降低 IL-6、TNF-α、IL-1β 及丙二醛（MDA）水平，减轻高糖环境下视网膜微血管内皮细胞损伤。进一步的研究揭示，在 DCM 小鼠心脏中 HMGB1 浓度升高，并与 RAGE 相互作用加剧心肌损害，加重炎症反应和纤维化现象[12]。而甘草甜素[13]和青蒿素[14]可通过抑制 HMGB1/RAGE 信号通路改善糖尿病心肌病的相关损伤。其中甘草甜素可减少 RAGE mRNA、IL-1β、TNF-α 及 ROS 表达，降低细胞凋亡率和自噬小体数量，提高细胞活力。在 DKD 中，高级糖基化终末产物（AGEs）能促进 HK-2 细胞内 HMGB1 向胞浆转移及释放，加强转化生长因子-β（TGF-β）和结缔组织生长因子（CTGF）的表达，在 DKD 的纤维化过程中起到关键作用[15]。研究发现，甘草甜素[16]、槲皮素[17]和川芎嗪[18]显示出通过抑制 HMGB1/RAGE 信号通路改善糖尿病肾损伤的效果。例如，甘草甜素可抑制 ERK 和 p38 丝裂原活化蛋白激酶（p38 MAPK）磷酸化，阻止 NF-κB 易位，减轻炎症和肾损伤。研究指出，在链脲佐菌素（STZ）诱导的 DPN 小鼠坐骨神经区域，HMGB1 及其受体 RAGE 的表达量显著上升，激活 NADPH 氧化酶，促使 ROS 的生成[19]；HMGB1 的过度表达还促进了谷氨酸的释放并介导神经毒性[20]，调节自噬机制参与 DPN 的发生和发展。穿心莲内酯[21]、甘草甜素[22]和连翘苷[23]可通过抑制该信号通路改善 DPN，以穿心莲内酯为例，它可降低 HMGB1、RAGE 和 NF-κBp65 蛋白表达及 MDA 水平，提高超氧化物歧化酶（SOD）活性，降低血糖并改善坐骨神经损伤。多项研究表明，HMGB1/RAGE 信号通路与慢性炎症、氧化应激、自噬等机制密切相关，中药通过调节 HMGB1/RAGE 信号通路改善 T2DM 及其相关并发症方面具有潜在价值，具体总结见表 1。

表 1　中药活性成分基于 HMGB1/RAGE 信号通路治疗 T2DM 及其并发症总结
Tab.1　Summary of TCM active ingredients based on HMGB1/RAGE signaling pathway for the treatment of T2DM and its complications

中药活性成分	来源	疾病类别	实验对象	作用机制与靶点	参考文献
茯苓酸	茯苓	IR	SD大鼠	抑制HMGB1/RAGE信号通路，HMGB1、RAGE、p-NF-κBp65↓，FINS、HOMA-IR、TNF-α、IL-1β↓	[5]
红景天苷	红景天	IR	db/db小鼠	抑制HMGB1/RAGE/NF-κB信号通路	[6]
栀子苷	栀子	IR	GDM大鼠	抑制HMGB1/RAGE信号，HMGB1、RAGE↓，FPG、FINS、IRITC、TG、LDL-C↓，HDL-C、CTRP3、GLUT4↑	[7]

续表 1

中药活性成分	来源	疾病类别	实验对象	作用机制与靶点	参考文献
欧前胡素	蛇床子	DR	HRMECs	抑制HMGB1/RAGE/NF-κB信号通路, IL-6、TNF-α、IL-1β、MDA↓	[9]
芸香苷	槐花	DR	SD大鼠	抑制HMGB1/RAGE信号通路, HMGB1、RAGE mRNA、miR-155↓	[10]
甘草甜素	甘草	DR	C57BL/6小鼠	HMGB1、RAGE↓, IL-6、IL-1β↓	[11]
		DCM	H9c2细胞	抑制HMGB1/RAGE信号通路, HMGB1、RAGE mRNA、IL-1β、TNF-α、ROS↓, 细胞凋亡率、Bax、LC3、Beclin-1↓	[13]
		DKD	SD大鼠、RSC96细胞	HMGBI、RAGE↓, 抑制NF-κB易位, ERK、p38MAPK磷酸化↓	[16]
		DPN	SD大鼠、RSC96细胞	阻断HMGB1及抑制RAGE/p38MAPK/NF-κBp65信号通路, NGF、neuritin-1、caspase-3↓, 促进坐骨神经恢复	[22]
青蒿素	青蒿	DCM	SD大鼠	调节AGE-RAGE/HMGB1信号通路, IL-1β↓	[14]
槲皮素	银杏叶	DKD	SD大鼠	抑制HMGB1/RAGE/NF-κB信号通路, IL-1β、IL-6、TNF-α↓, Bax、Caspase-3↓, Bcl-2↑	[17]
川芎嗪	川芎	DKD	SD大鼠	抑制HMGB1/RAGEs信号通路, RAGEs、Cr、BUN↓	[18]
穿心莲内酯	穿心莲	DPN	SD大鼠	抑制HMGB1/RAGE信号通路, HMGB1、RAGE、NF-κBp65、MDA、氧化应激↓, SOD↑	[21]
连翘苷	连翘	DPN	SD大鼠	抑制HMGB1/RAGE信号通路, HMGB1、RAGE mRNA、IL-6、TNF-a、ROS、MDA、FPG、HbAlc↓, MBP、SOD↑	[23]

1.2 HMGB1/TLRs 信号通路 HMGB1 在 T2DM 及其并发症中通过激活 HMGB1/TLRs 信号通路，广泛参与了炎症反应和组织损伤的过程。研究表明，中药通过抑制 HMGB1/TLRs 信号通路，能够有效改善 T2DM 及其并发症。在 IR 中，晚期细胞凋亡的胰腺 β 细胞可被动释放 HMGB1，引发自身免疫反应，通过与 TLR4 结合后促进胰岛素受体底物（IRS）的磷酸化，加剧外周组织的胰岛素抵抗[24]。大黄素[25]和红景天苷[6]可通过抑制 HMGB1/TLR4 信号通路改善胰岛素抵抗。以大黄素为例，它通过升高 GLUT4、IRS2 和胰岛素受体（INSR）水平，减轻多囊卵巢综合征（PCOS）小鼠的葡萄糖代谢受损和胰岛素抵抗。在 DR 中，高糖环境下的血管内皮细胞中 HMGB1 及其受体 TLR2 与 TLR4 的表达增加，通过激活 HMGB1/TLR4/NF-κB 信号通路触发炎症反应[26]，参与 DR 的发展。此外，HMGB1 还能通过激活 HMGB1/TLR9 信号通路[27]或经由 ERK1/2 信号路径参与疾病进程[8]。西红花苷[28]、甘草甜素[11]、银杏二萜内酯[29]和芍药苷[30]均通过抑制 HMGB1/TLR4 信号通路改善 DR。以西红花苷为例，它通过抑制 HMGB1/TLR4/MyD88/NF-κB 通路，降低炎症因子的表达，减轻视网膜血管通透性和组织病变。对于 DCM，HMGB1 通过与心肌成纤维细胞表面的 TLR4 受体结合，促使 PKC-β 表达上升而 IL-33 表达下降，引起胶原蛋白过度沉积和心肌纤维化[31]。桂皮醛[32]可通过干预该信号通路，减轻大鼠心肌细胞的病理损伤，改善心脏功能。HMGB1 还可通过 TLR4/CAVEOLIN-1 途径损害内皮细胞，加剧微血管损伤，促进心肌缺血并加速心肌纤维化进程[33]。在 DKD 中，研究发现，高糖环境下的 HK-2 细胞中的 HMGB1 释放增多，TLR2 和 TLR4 表达上调，NF-κB 活性增强[34]。同时，在 STZ 诱导的糖尿病大鼠模型中也得到了类似的结果，这与 NF-κB 活化、MyD88 上调、MCP-1 水平增加及巨噬细胞浸润相关[35]，牛磺酸[36]可通过干预此信号通路及机制，抑制肾脏炎症。甘草甜素[16]和鞣花酸[37]、五味子乙素[38]和柴胡多糖[39]可通过抑制 HMGB1/TLR4 信号通路改善 DKD。在 DPN 中，HMGB1 的过度表达促进了谷氨酸释放并介导神经毒性，脊髓内的 TLR4 表达显著增强，通过与 TLR4 相互作用及调节自噬机制参与 DPN 的发生发展[20]，HMGB1 和 TLR4 蛋白水平升高伴随

神经元凋亡加剧。何流等[40]发现红芪多糖可能通过调控 HMGB1/TLR4 信号通路，减少 NF-κB、IL-1 的表达，从而改善 DPN。上述研究表明，HMGB1/TLRs 信号通路与细胞凋亡、炎症反应、自身免疫反应等有关，对 T2DM 及其并发症的发生和发展具有重要影响。HMGB1/RAGE 和 HMGB1/TLRs 信号通路在 T2DM 及其并发症中的具体作用机制见图 1。中药活性成分基于 HMGB1/TLRs 信号通路治疗 T2DM 及其并发症的具体总结见表 2。

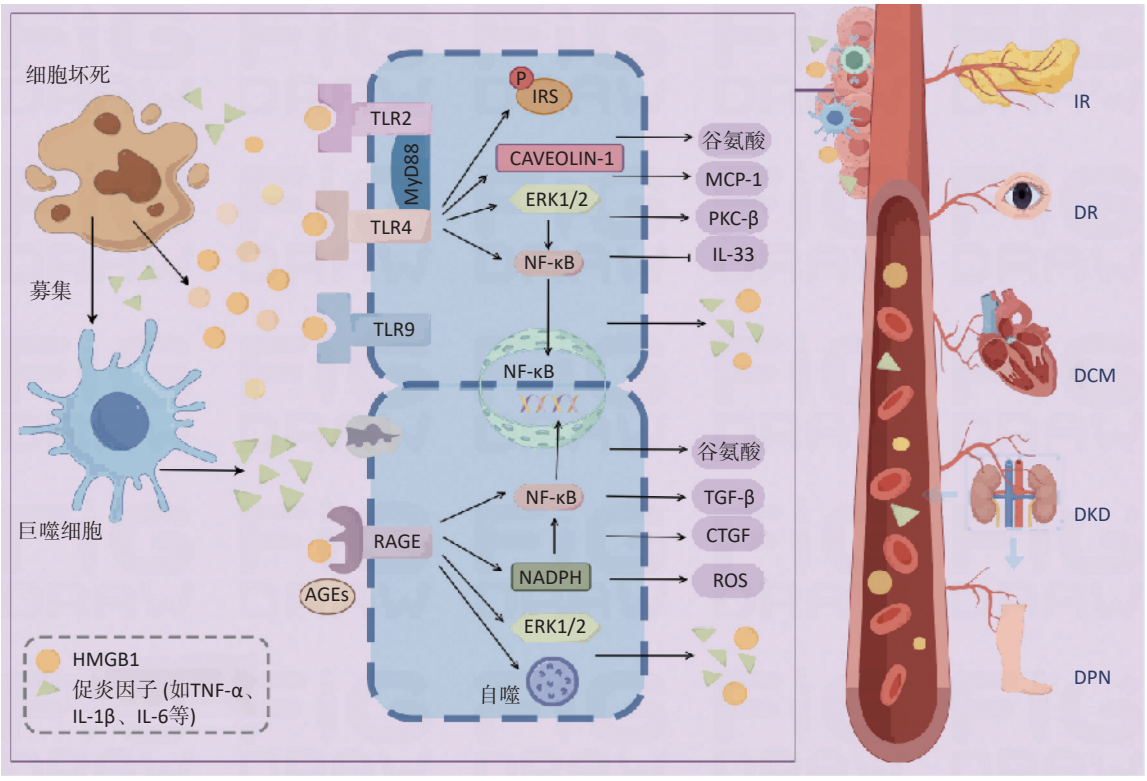


图 1　HMGB1/RAGE 和 HMGB1/TLRs 信号通路在 T2DM 及其并发症中的具体作用机制
Fig.1　Specific mechanisms of HMGB1/RAGE and HMGB1/TLRs signaling pathways in T2DM and its complications

表 2　中药活性成分基于 HMGB1/TLRs 信号通路治疗 T2DM 及其并发症总结
Tab.2　Summary of herbal active ingredients based on HMGB1/TLRs signaling pathway for the treatment of T2DM and its complications

中药活性成分	来源	疾病类别	实验对象	作用机制与靶点	参考文献
红景天苷	红景天	IR	db/db小鼠	抑制HMGB1/TLR4/NLRP3信号通路	[6]
大黄素	大黄	IR	PCOS小鼠	抑制HMGB1/TLR4/NF-κB通路，GLUT4、IRS2、INSR↑	[25]
西红花苷	红花	DR	SD大鼠	抑制HMGB1/TLR4/MyD88/NF-κB通路和NF-κB核转位，TNF-α、IL-1β、IL-8、sICAM-1↓	[28]
银杏二萜内酯	银杏叶	DR	SD大鼠	抑制HMGB1/TLR4/NF-κB信号通路，IL-1β、TNF-α、IL-6、IL-8↓	[29]
芍药苷	芍药	DR	CD-1小鼠	抑制HMGB1/TLR4/NF-κB和HSP70/TLR4/NF-κB信号通路，SOCS3↑，MMP-9↓	[30]

续表 2

中药活性成分	来源	疾病类别	实验对象	作用机制与靶点	参考文献
甘草甜素	甘草	DR	C57BL/6小鼠	HMGB1、TLR4↓, IL-6、IL-1β↓	[11]
		DKD	SD大鼠、RSC96细胞	HMGBI、TLR4↓, 抑制NF-κB易位, ERK、p38MAPK磷酸化↓	[17]
桂皮醛	桂皮	DCM	SD大鼠	抑制HMGB1/TLR4/NF-κB信号通路, FPG、LVEDD、LVESD、CVF↓, IL-6、IL-1β、TNF-α↓	[32]
牛磺酸	牛胆汁	DKD	C57BL/6小鼠	抑制HMGB1/TLR4信号通路, IL-6、TNF-α、IL-1β↓、NF-κBp65、MyD88、CD68、MCP-1↓	[36]
鞣花酸	石榴皮	DKD	SD大鼠	抑制HMGB1/TLR4/NF-κB信号通路, IRAK4、TRAF6、IKK-β、NF-κBp65↓	[37]
五味子乙素	五味子	DKD	SD大鼠	抑制HMGB1/TLR4信号通路, HMGB1、TLR4、IL-1β、TNF-α、IL-6↓, Scr、Cys-c、ALT、↓, Ucr、Ccr↑	[38]
柴胡多糖	柴胡	DKD	SD大鼠	抑制HMGB1/TLR4信号, TNF-α、IL-6↓, ColIV、FN、α-SMA↓	[39]
红芪多糖	红芪	DPN	SD大鼠	调控HMGB1/TLR4信号通路, NF-κB、IL-1、mRNA↓	[40]

1.3　其他通路机制　除上述机制外, 作为促炎分子, HMGB1 还可通过与其他多种细胞表面受体相互作用来发挥其功能, 中药干预可延缓 T2DM 及其并发症的发生发展。首先, 在 IR 方面, HMGB1 通过激活 NF-κB 和 c-Jun 氨基末端激酶(JNK)信号通路, 损害 IRS 的功能, 降低细胞表面 GLUT4 的表达, 从而削弱细胞对葡萄糖的摄取能力[41]。研究发现, 香青兰总黄酮[42]和姜黄素[43]能够通过调控 HMGB1 蛋白来降低血清中的炎症因子水平, 减轻炎症反应并改善胰岛功能。在 DR 中, HMGB1 可能通过诱导神经胶质细胞释放毒性物质以及直接对内皮细胞产生毒性作用, 激活 ERK1/2 和 NF-κB 信号路径[8], 导致视网膜周细胞和内皮细胞受损或死亡。抑制 HMGB1 可能通过激活 AMPK 通路和缓解线粒体功能障碍来减轻高糖诱导的 BMSCs 细胞凋亡, 并通过 IκB-α 影响 NF-κB 通路, 降低 NLRPR3 炎性小体的活性[44]。研究表明, 荞麦黄酮[45]、芒果苷[46]、葛花总黄酮[47]、白藜芦醇[48]可能通过抑制 HMGB1 信号通路活性, 降低小鼠的血糖水平, 抑制视网膜血管异常增生。在 DCM 中, 高糖环境中心肌细胞会分泌 HMGB1, 氧化应激激活心肌细胞内的 PI3Kγ/Akt 通路, 正向调控 HMGB1 的表达[49]。当线粒体过度自噬时, HMGB1 通过调节热休克蛋白 B1(HSPB1)促进糖尿病小鼠心肌缺血/再灌注损伤[50]。HMGB1 还能通过激活 ERK/Ets-1 信号通路诱导心肌细胞凋亡, 提升成纤维细胞内的 TGF-β1 水平, 增强基质金属蛋白酶(MMPs)活性及胶原Ⅰ型和Ⅲ型的产生[51]。另外, 抑制 HMGB1 可减少 p38MAPK、ERK1/2 和 JNK 等信号通路的活动, 这些通路与心脏扩张、纤维化和炎症反应密切相关[52]。二氢杨梅素[53]和姜黄素[43]可能通过下调 HMGB1 表达, 减少炎症因子的表达, 改善大鼠的心功能指标。对于 DKD, 研究指出 HMGB1 水平在 DKD 进展中升高, 并伴随炎症因子和生长因子表达的增强[54]。抑制 HMGB1 可通过下调 Akt/mTOR 和 TGF-β/Smad 信号通路并抑制自噬机制, 减少荚膜细胞的凋亡和损害, 从而延缓糖尿病引发的肾小球功能减退[55]。研究显示, 黄芪甲苷[56]和毛蕊花糖苷[57]通过抑制 HMGB1、NF-κB 的表达, 改善小鼠的肾脏病变。研究发现, 当小鼠的坐骨神经结扎后, 雪旺细胞和巨噬细胞中 HMGB1 表达增加, 伴随痛觉过敏症状[58]。此外, 在 STZ 处理的大鼠背根神经节(DRG)中观察到 HMGB1 上调, 抑制钙调蛋白依赖性蛋白激酶 IV(CaMKIV)磷酸化能降低 HMGB1 水平, 减轻糖尿病大鼠的热痛感和异常机械感觉[59]。HMGB1 作为一种重要的促炎介质, 通过介导其他多种信号通路, 在 T2DM 及其并发症中的其他作用机制见图 2。中药活性成分干预 HMGB1 其他相关通路途径治疗 T2DM 及其并发症总结见表 3。

表 3　中药活性成分干预 HMGB1 其他相关通路途径治疗 T2DM 及其并发症总结
Tab.3　Summary of active ingredients of traditional Chinese medicine intervening in HMGB1 other related pathway pathways for the treatment of T2DM and its complications

中药活性成分	来源	疾病类别	实验对象	作用机制与靶点	参考文献
香青兰总黄酮	薄荷	IR	SD大鼠	HMGB1、IAA、TNF-α、IL-1β、IL-6、IL-18、CRP、LP↓, INS、ADPN↑	[42]
姜黄素	姜黄	IR	db/db小鼠、H9c2细胞	抑制HMGB1/NLRP3/NF-κB信号通路, IL-1β、TNF-α、IL-6、TGF-β↓	[43]
荞麦黄酮	荞麦	DR	HRMECs	HMGB1、IL-6、TNF-α↓, IL-10↑	[45]
芒果苷	芒果叶	DR	SD大鼠	抑制Nrf-2/HO-1/HMGB1/NF-κB信号通路, IL-1β、IL-6、TNF-α、MDA↓	[46]
葛花总黄酮	葛根	DR	C57BL/6小鼠	抑制HMGB1信号通路, VEGF、NF-κB、TNF-α↓	[47]
白藜芦醇	虎杖	DR	HRMECs	抑制SIRT-1/HMGB1信号通路, VEGF↓	[48]
二氢杨梅素	地榆	DCM	SD大鼠	HMGB1、NF-κBp65磷酸化↓, EF、FS、SV↑, LVIDd、LVIDs、心脏肥厚指数↓	[53]
姜黄素	姜黄	DCM	db/db小鼠、H9c2细胞	抑制HMGB1/NLRP3/NF-κB信号通路, IL-1β、TNF-α、IL-6、TGF-β↓	[43]
黄芪甲苷	黄芪	DKD	DN细胞	抑制HMGB1/AGEs/NF-κB信号通路	[56]
毛蕊花糖苷	夏枯草	DKD	C57BL/6小鼠	HMGB1、NF-κB↓, 24hUP、BUN、Cr↓	[57]

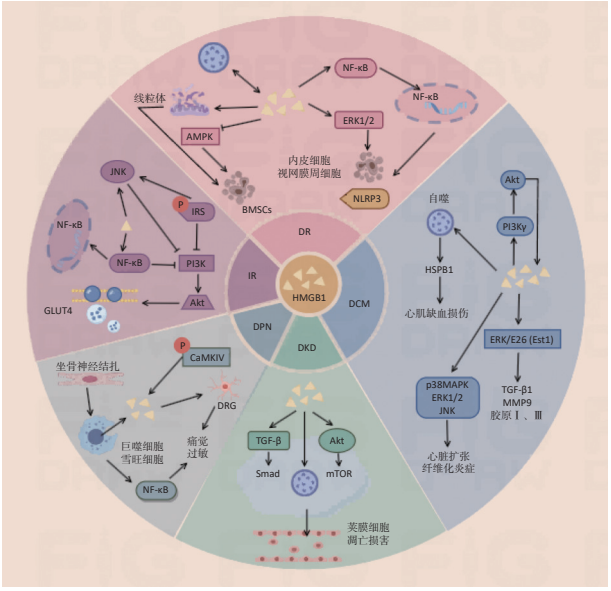


图 2　HMGB1 在 T2DM 及其并发症中的其他通路机制
Fig.2　Alternative pathway mechanisms of HMGB1 in T2DM and its complications

2　总结与展望

综上所述, HMGB1 在调节组织炎症过程中发挥着重要作用, 而慢性炎症是 T2DM 发病的一个重要致病因素。本文阐述了 HMGB1 通过与细胞表面的特定受体相互作用, 促进促炎细胞因子及趋化因子的释放, 从而诱导炎症细胞聚集、细胞凋亡以及自噬等过程, 加剧局部和全身性炎症反应, 同时损害胰腺 β 细胞的功能, 最终引发 DR、DCM、DKD 以及 DPN 等一系列 T2DM 并发症。本文综合了近年来国内外的相关研究成果, 通过针对 HMGB1 的干预措施, 探讨了中药在治疗 T2DM 及其相关并发症方面的分子作用机制。多种中药通过有效调控 HMGB1 及其上下游信号通路, 减少与之相互作用的受体蛋白表达, 进而抑制 HMGB1 介导的炎症反应与免疫反应的作用机制, 展示了其巨大的治疗潜力。然而, 这一领域目前仍面临着若干挑战。首先, 关于 HMGB1 如何诱导特定促炎通路的具体机制尚未完全阐明, 需要更深入的研究来揭示这些复杂的生物学过程。其次, 中药成分复杂, 不同批次和产地的药材质量差异较大, 中药疗效还可能因患者的个体差异而不同, 可能会影响研究结果的可重复性和一致性。此外, 目前多数研究局限于细胞及动物模型, 缺乏足够的人体临床试验数据支持。为了更好地理解并利用 HMGB1 作为治疗目标, 未来的研究应当

深入探索由 HMGB1 引发的上下游信号通路，除 RAGE 和 TLRs 外，关于 C-X-C 基序趋化因子受体 4、巨噬细胞抗原-1、综合蛋白聚糖-3、热稳定抗原等[60]其他潜在受体与 HMGB1 的相互作用机制需进一步明确。其次，应结合网络药理学和代谢组学等，阐明中药多成分协同调控 HMGB1 通路的分子机制，系统评估中药调控 HMGB1 通路的潜在风险，建立风险—效益综合评价体系。此外，应建立中药质量控制标准，确保研究结果的可重复性和可推广性，开展多中心、大样本随机对照试验，明确中药干预 HMGB1 通路的临床疗效，实现研究成果转化为实际应用。通过结合中医学的整体观念与现代医学的精准分析方法从宏观到微观层面全面认识 HMGB1 与 T2DM 及其并发症的关系，以解析 HMGB1 的动态调控网络发掘新的药物靶点加速中药新药的研发进程，有望为 T2DM 及其并发症的防治提供更安全、有效的干预手段。

参考文献

[1] Chen R, Zou J, Zhong X, et al. HMGB1 in the interplay between autophagy and apoptosis in cancer [J]. Cancer Lett, 2024, 581: 216494.

[2] Meng Q, Ma J, Suo L, et al. Galantamine improves glycemic control and diabetic nephropathy in Leprdb/db mice [J]. Sci Rep, 2023, 13(1): 15544.

[3] Behl T, Sharma E, Sehgal A, et al. Expatiating the molecular approaches of HMGB1 in diabetes mellitus: highlighting signalling pathways via RAGE and TLRs [J]. Mol Biol Rep, 2021, 48(3): 1869-1881.

[4] Wang Y, Zhong J, Zhang X, et al. The role of HMGB1 in the pathogenesis of type 2 diabetes [J]. J Diabetes Res, 2016, 2016(1): 2543268.

[5] 唐虹, 李林霞, 华宇, 等. 茯苓酸改善多囊卵巢综合征大鼠胰岛素抵抗的作用及机制研究 [J]. 中国药房, 2024, 35(1): 57-62.

[6] Yang L, Zhou L, Wang X, et al. Inhibition of HMGB1 involved in the protective of salidroside on liver injury in diabetes mice [J]. Int Immunopharmacol, 2020, 89(1): 106987.

[7] 亢丽娟, 董海平, 宋艳艳. 栀子苷调节 HMGB1-RAGE 信号通路对妊娠期糖尿病大鼠胰岛素抵抗的影响 [J]. 解剖学研究, 2024, 46(2): 176-182+190.

[8] Jiang Y, Steinle JJ. HMGB1 inhibits insulin signalling through TLR4 and RAGE in human retinal endothelial cells [J]. Growth Factors, 2018, 36(3/4): 164-171.

[9] 马静, 王齐, 陈彩玲, 等. 欧前胡素调节 HMGB1-RAGE-NF-κB 信号通路对高糖诱导的视网膜内皮细胞损伤的影响 [J]. 中国细胞生物学学报, 2024, 46(8): 1506-1514.

[10] 王雅清, 王勇, 刘永胜. 芦丁调控 miR-155 和 HMGB1/RAGE 通路对糖尿病视网膜病变大鼠炎性反应的影响 [J]. 陕西医学杂志, 2024, 53(2): 184-188.

[11] Hou Y, Xin M, Li Q, et al. Glycyrrhizin micelle as a genistein nanocarrier: synergistically promoting corneal epithelial wound healing through blockage of the HMGB1 signaling pathway in diabetic mice [J]. Exp Eye Res, 2021, 204: 108454.

[12] Wu B, Lin J, Luo J, et al. Dihydromyricetin protects against diabetic cardiomyopathy in streptozotocin-induced diabetic mice [J]. Biomed Res Int, 2017, 2017: 3764370.

[13] 潘娟, 王琪, 田艳妮. 甘草甜素调节 HMGB1/RAGE 信号通路对高糖诱导的心肌细胞凋亡和自噬的影响 [J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2024, 22(11): 1961-1966.

[14] Farrag EAE, Hammad MO, Safwat SM, et al. Artemisinin attenuates type 2 diabetic cardiomyopathy in rats through modulation of AGE-RAGE/HMGB-1 signaling pathway [J]. Sci Rep, 2023, 13(1): 11043.

[15] Cheng M, Liu H, Zhang D, et al. HMGB1 enhances the AGE-induced expression of CTGF and TGF-β via RAGE-dependent signaling in renal tubular epithelial cells [J]. Am J Nephrol, 2015, 41(3): 257-266.

[16] Zhang H, Zhang R, Chen J, et al. High mobility group box1 inhibitor glycyrrhizic acid attenuates kidney injury in streptozotocin-induced diabetic rats [J]. Kidney Blood Press Res, 2018, 42(5): 894-904.

[17] 姜一凡, 李小荣, 耿嘉逸, 等. 槲皮素通过抑制 HMGB1/RAGE/NF-κB 信号通路减轻糖尿病引起的大鼠肾脏损伤 [J]. 南方医科大学学报, 2024, 44(9): 1769-1775.

[18] 傅永锦, 夏雪怡, 张小牧, 等. 川芎嗪对糖尿病肾病大鼠下调 HMGB1 表达及降低 RAGEs 作用 [J]. 中国临床药理学与治疗学, 2017, 22(8): 846-851.

[19] Abdelkader NF, Ibrahim SM, Moustafa PE, et al. Inosine mitigated diabetic peripheral neuropathy via modulating GLO1/AGEs/RAGE/NF-κB/Nrf2 and TGF-β/PKC/TRPV1 signaling pathways [J]. Biomed Pharmacother, 2022, 145: 112395.

[20] Aghamiri SH, Komlakh K, Ghaffari M. Toll-like receptors (TLRs) and their potential therapeutic applications in diabetic neuropathy [J]. Int Immunopharmacol, 2022, 102: 108398.

[21] 孙跃先, 王九妹, 崔新刚, 等. 穿心莲内酯调节 HMGB1/RAGE 信号通路对糖尿病周围神经病变大鼠坐骨神经功能损伤的影响 [J]. 中国药房, 2024, 35(5):

572-577.
[22] Shi M, Zhang X, Zhang R, et al. Glycyrrhizic acid promotes sciatic nerves recovery in type 1 diabetic rats and protects Schwann cells from high glucose-induced cytotoxicity [J]. J Biomed Res, 2022, 36(3): 181.
[23] 郑领涛, 申妍姣, 宋丽明. 连翘苷抑制 HMGB1/RAGE 信号通路减轻大鼠糖尿病周围神经病变坐骨神经损伤 [J]. 免疫学杂志, 2024, 40(1): 46-52.
[24] Škrha Jr J, Kalousova M, Švarcová J, et al. Relationship of soluble RAGE and RAGE ligands HMGB1 and EN-RAGE to endothelial dysfunction in type 1 and type 2 diabetes mellitus [J]. Exp Clin Endocrinol Diabetes, 2012, 120(5): 277-281.
[25] Otoo A, Czika A, Lamptey J, et al. Emodin improves glucose metabolism and ovarian function in PCOS mice via the HMGB1/TLR4/NF-κB molecular pathway [J]. Reproduction, 2023, 166(5): 323-336.
[26] Zhao H, Zhang J, Yu J. HMGB-1 as a potential target for the treatment of diabetic retinopathy [J]. Med Sci Monit Int Med J Exp Clin Res, 2015, 21: 3062.
[27] Jiang S, Chen X. HMGB1 siRNA can reduce damage to retinal cells induced by high glucose in vitro and in vivo [J]. Drug Des Devel Ther, 2017, 11: 783-795.
[28] 孟宏, 王桂青, 杜竹君. 西红花苷通过调控 TLR4/MyD88/NF-κB 通路改善糖尿病大鼠视网膜病变机制研究 [J]. 陕西医学杂志, 2023, 52(5): 531-535+540.
[29] 高明, 徐丽丽, 王利存, 等. 基于 TLR4/NF-κB 信号通路探讨银杏二萜内酯对糖尿病大鼠视网膜病变的影响 [J]. 天津中医药, 2023, 40(5): 654-661.
[30] 朱素华. 芍药苷抑制糖尿病视网膜病变基质金属蛋白酶 9 激活的研究 [D]. 南京: 南京医科大学, 2017.
[31] Tao A, Song J, Lan T, et al. Cardiomyocyte–fibroblast interaction contributes to diabetic cardiomyopathy in mice: role of HMGB1/TLR4/IL-33 axis [J]. Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis, 2015, 1852(10): 2075-2085.
[32] 孟昭昀, 张燕群, 王秀玲, 等. 桂皮醛调控 HMGB1/TLR4/NF-κB 通路对糖尿病心肌病大鼠的心肌保护作用研究 [J]. 中药材, 2024, (4): 989-992.
[33] Zhu Z, Hu X. HMGB1 induced endothelial permeability promotes myocardial fibrosis in diabetic cardiomyopathy [J]. Int J Cardiol, 2017, 227: 875.
[34] Mudaliar H, Pollock C, Komala MG, et al. The role of Toll-like receptor proteins (TLR) 2 and 4 in mediating inflammation in proximal tubules [J]. Am J Physiol Renal Physiol, 2013, 305(2): F143-F154.
[35] Huang L, Lin T, Shi M, et al. Liraglutide ameliorates inflammation and fibrosis by downregulating the TLR4/MyD88/NF-κB pathway in diabetic kidney disease [J]. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol, 2024, 327(4): R410-R422.
[36] 边咏馨. 牛磺酸对糖尿病肾病预防作用的研究 [D]. 沈阳: 沈阳农业大学, 2020.
[37] Zhou B, Li Q, Wang J, et al. Ellagic acid attenuates streptozocin induced diabetic nephropathy via the regulation of oxidative stress and inflammatory signaling [J]. Food Chem Toxicol, 2019, 123: 16-27.
[38] 熊刚, 邹华, 胡承莲, 等. 基于 HMGB1/TLR4 信号通路评价五味子乙素对 2 型糖尿病肾病大鼠肾脏功能的保护作用 [J]. 医学研究杂志, 2019, 48(3): 140-143.
[39] Liu ZZ, Weng HB, Zhang LJ, et al. Bupleurum polysaccharides ameliorated renal injury in diabetic mice associated with suppression of HMGB1-TLR4 signaling [J]. Chin J Nat Med, 2019, 17(9): 641-649.
[40] 何流, 金智生, 张磊, 等. 红芪多糖对糖尿病周围神经病变 ob/ob 小鼠高迁移率族蛋白 1-Toll 样受体 4 信号通路的影响 [J]. 中国临床药理学杂志, 2019, 35(7): 657-660.
[41] Zhang C, Hu J, Wang W, et al. HMGB1-induced aberrant autophagy contributes to insulin resistance in granulosa cells in PCOS [J]. FASEB J, 2020, 34(7): 9563-9574.
[42] 许月娇. 香青兰总黄酮对 T2DM 大鼠胰岛功能的影响及作用机制研究 [J]. 湖北科技学院学报 (医学版), 2021, 35(6): 465-468+474+456.
[43] Yan X, Xu P, Zhou L, et al. Blockade of high mobility group box 1 involved in the protective of curcumin on myocardial injury in diabetes in vivo and in vitro [J]. IUBMB life, 2020, 72(5): 931-941.
[44] Liu B, Li S, Sui X, et al. Root extract of Polygonum cuspidatum Siebold & Zucc. ameliorates DSS-induced ulcerative colitis by affecting NF-kappaB signaling pathway in a mouse model via synergistic effects of polydatin, resveratrol, and emodin [J]. Front Pharmacol, 2018, 9: 347.
[45] 袁小波, 彭小珊, 周丽丽, 等. 荞麦黄酮通过下调 HMGB1 抑制高糖诱导的人视网膜微血管内皮细胞损伤的研究 [J]. 中国免疫学杂志, 2023, 39(11): 2311-2317.
[46] 尹延航, 陈绪才, 王益, 等. 芒果苷通过 Nrf-2/HO-1/HMGB1/NF-κB 通路减轻链脲佐菌素诱导的大鼠视网膜病变的机制探讨 [J]. 中国社区医师, 2023, 39(1): 12-14.
[47] 凌佼佼, 栾兰, 杨芳, 等. 葛花总黄酮对链脲佐菌素诱导糖尿病视网膜病变小鼠玻璃体血管内皮生长因子及高迁移率族蛋白 B1 信号通路的影响 [J]. 中国医院用药评价与分析, 2020, 20(7): 812-816.
[48] 韦艳, 李红, 苏晓庆, 等. 白藜芦醇对高糖环境下视网膜血管内皮细胞增殖及 HMGB1 乙酰化的影响 [J]. 国际眼科杂志, 2015, 15(12): 2049-2051.
[49] Song J, Liu Q, Tang H, et al. Activation of PI3Kγ/Akt

pathway increases cardiomyocyte HMGB1 expression in diabetic environment [J]. Oncotarget, 2016, 7(49): 80803.
[50] Chen J, Ye X, Yan T, et al. Adverse effects of bone marrow stromal cell treatment of stroke in diabetic rats [J]. Stroke, 2011, 42(12): 3551-3558.
[51] Zhang H, Morgan B, Potter BJ, et al. Resveratrol improves left ventricular diastolic relaxation in type 2 diabetes by inhibiting oxidative/nitrative stress: in vivo demonstration with magnetic resonance imaging [J]. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 2010, 299(4): H985-H994.
[52] Wang WK, Lu QH, Zhang JN, et al. HMGB 1 mediates hyperglycaemia-induced cardiomyocyte apoptosis via ERK/Ets-1 signalling pathway [J]. J Cell Mol Med, 2014, 18(11): 2311-2320.
[53] 刘思妤, 刘青, 彭群龙, 等. 二氢杨梅素通过抑制HMGB1改善糖尿病大鼠心功能不全 [J]. 南方医科大学学报, 2022, 42(5): 641-648.
[54] Wu K, Zha H, Wu T, et al. Cytosolic Hmgb1 accumulation in mesangial cells aggravates diabetic kidney disease progression via NFκB signaling pathway [J]. Cell Mol Life Sci, 2024, 81(1): 1-15.
[55] Jin J, Gong J, Zhao L, et al. Inhibition of high mobility group box 1 (HMGB1) attenuates podocyte apoptosis and epithelial-mesenchymal transition by regulating autophagy flux [J]. J Diabetes, 2019, 11(10): 826-836.
[56] 马洪海. 黄芪甲苷纳米混悬剂的制备与评价及对糖尿病肾病的治疗 [D]. 哈尔滨: 哈尔滨商业大学, 2021.
[57] 谢莹, 林鑫, 袁静, 等. 毛蕊花糖苷对糖尿病肾病小鼠肾组织中高迁移率族蛋白1及核因子κB表达的影响 [J]. 中华肾脏病杂志, 2021, 37(10): 817-823.
[58] Zhang FF, Morioka N, Harano S, et al. Perineural expression of high-mobility group box-1 contributes to long-lasting mechanical hypersensitivity via matrix metalloprotease-9 up-regulation in mice with painful peripheral neuropathy [J]. J Neurochem, 2016, 136(4): 837-850.
[59] Zhao X, Shen L, Xu L, et al. Inhibition of CaMKIV relieves streptozotocin-induced diabetic neuropathic pain through regulation of HMGB1 [J]. BMC Anesthesiol, 2015, 16(1): 1-8.
[60] Chen Q, Wang ZY, Chen LY, et al. Roles of high mobility group box 1 in cardiovascular calcification [J]. Cell Physiol Biochem, 2017, 42(2): 427-440.

Progress of Chinese medicine intervention in HMGB1 pathway to improve type 2 diabetes mellitus and its complications

LU Ailin[1], YUAN Mengrui[1], WU Yongqing[1], LIU Hongyi[2]

[1] The First Clinical School of Medicine, Yunnan University of Traditional Chinese Medicine, Kunming 650051, Yunnan, China; [2] Department of Endocrinology, Yunnan Hospital of Traditional Chinese Medicine, Kunming 650021, Yunnan, China

ABSTRACT The development of type2 diabetes mellitus (T2DM) is closely related to insulin resistance and pancreatic β-cell dysfunction, and high mobility group box 1 (HMGB1) and its related receptors and signaling pathways play an important role in the development of T2DM and its complications. HMGB1 is a core regulator of inflammatory response, widely found in various tissues and organs such as liver, adipose, skeletal muscle, and pancreatic islets, and affects the course of T2DM by enhancing inflammatory response and exacerbating insulin resistance. In recent years, a variety of traditional Chinese medicines (TCM) have been shown to slow down the progression of T2DM and its complications by regulating the expression of HMGB1 and its related receptors and signaling pathways. Therefore, the article discusses the current status of domestic and international research on the intervention of Chinese medicines in the HMGB1 pathway to improve T2DM and its complications, with the aim of providing medication ideas for the future use of Chinese medicines in the treatment of T2DM and its related complications.

KEYWORDS high mobility group protein B1; type 2 diabetes mellitus; traditional Chinese medicine; pathway; mechanism