

DOI: 10.13376/j.cblls/2024029

文章编号: 1004-0374(2024)02-0266-09

HMGB1在脑缺血再灌注损伤过程中的作用 及其相关抑制剂的研究进展

尹婉约¹, 何 治^{1,2*}

(1 三峡大学基础医学院, 宜昌 443002; 2 肿瘤微环境与免疫治疗湖北省重点实验室(三峡大学), 宜昌 443002)

摘要: 高迁移率族蛋白 1 (high mobility group box-1, HMGB1) 是一种含有 215 个氨基酸残基的核蛋白, 几乎存在于所有真核细胞中, 参与调节染色体结构、基因转录、DNA 复制和修复等多项生理过程, 在生长发育过程中发挥着重要作用。越来越多的研究结果显示, HMGB1 通过多种途径参与细胞凋亡、自噬和炎症反应等多种病理生理过程, 从而诱导脑缺血再灌注 (cerebral ischemia-reperfusion, CIR) 损伤。此外, 目前发现存在多种物质能靶向抑制 HMGB1 的表达, 进而发挥抗炎、抗细胞凋亡和抗氧化损伤等作用, 但具体作用机制仍需更加深入的研究。进一步挖掘和探索 HMGB1 在 CIR 损伤中的具体作用及其相关抑制剂将为 CIR 损伤的临床治疗提供新的潜在候选策略和思路。因此, 本文就 HMGB1 在 CIR 损伤过程中的作用及其相关抑制剂的研究进展作一简要综述。

关键词: 高迁移率族蛋白 1; 脑缺血再灌注损伤; HMGB1 相关抑制剂

中图分类号: Q71; R743 **文献标志码:** A

Advancement on the role of HMGB1 in the process of cerebral ischemia-reperfusion injury and its related inhibitors

YIN Wan-Yue¹, HE Zhi^{1,2*}

(1 College of Basic Medical Science, China Three Gorges University, Yichang 443002, China; 2 Hubei Key Laboratory of Tumor Microenvironment and Immunotherapy, China Three Gorges University, Yichang 443002, China)

Abstract: High mobility group box-1 (HMGB1) is a nuclear protein containing 215 amino acid residues, which exists in almost all eukaryotic cells. It can participate in various physiological processes such as chromosome structure regulation, gene transcription, DNA replication and repair, thus playing an important role in growth and development. An increasing number of research results indicate that HMGB1 participates in various pathological and physiological processes such as cell apoptosis, autophagy, and inflammatory response through multiple pathways, thereby inducing cerebral ischemia-reperfusion (CIR) injury. In addition, it has been found that multiple substances can target to inhibit HMGB1 expression, to exert anti-inflammatory, anti-apoptotic, and antioxidant effects. However, the specific mechanism of action still requires more in-depth study. Further excavation and exploration of the specific role of HMGB1 in CIR injury and its related inhibitors will provide new potential candidate strategies and ideas for the clinical treatment of CIR injury. Therefore, this article provides a brief review on the role of HMGB1 in the process of CIR injury and the research progress of its related inhibitors.

Key words: high mobility group box-1 (HMGB1); cerebral ischemia-reperfusion (CIR) injury; HMGB1 related inhibitors

收稿日期: 2023-08-03; 修回日期: 2023-09-18

基金项目: 国家自然科学基金面上项目(82073824)

*通信作者: E-mail: 2862022979@qq.com

近些年来, 脑血管疾病的发病率逐年递增, 其中缺血性脑卒中的发生尤为常见, 易导致患者残疾甚至死亡^[1-2]。目前在临床上常用的治疗策略主要集中于通过静脉溶栓和血管内治疗来恢复缺血脑区的血流灌注, 但随着缺血时间的延长, 血液再灌注后往往会导致更严重的继发性脑损伤, 即脑缺血再灌注 (cerebral ischemia-reperfusion, CIR) 损伤, 严重影响患者的生存和血管疏通后脑功能的恢复^[3]。CIR 损伤的发生涉及多种复杂的病理生理机制, 包括钙超载、氧化应激、炎症反应、自噬和细胞凋亡等, 其中炎症反应是其主要的发生机制之一^[4-5]。目前, CIR 损伤发生的确切机制尚未完全阐明。高迁移率族蛋白 1 (high mobility group protein box-1, HMGB1) 是一种广泛存在于细胞中且含量丰富的非组蛋白, 在基因转录、蛋白质翻译以及修饰等过程中发挥着重要作用^[6]。HMGB1 被定义为 CIR 损伤中的一种“危险因子”, 在脑缺血早期其表达水平显著上调, 并在 CIR 时通过旁分泌和自分泌途径来加重 CIR 损伤介导的炎症反应^[7-8]。HMGB1 在 CIR 介导的细胞凋亡、自噬和炎症反应等过程中发挥着复杂且重要的作用。本文主要就 HMGB1 在 CIR 损伤中的作用及其相关抑制剂的研究进展作一综述。

1 HMGB1的结构功能以及生物学特性

HMGB1 是 HMG 蛋白超家族 (HMGB1、2、3 和 4) 的一员, 广泛分布和表达于哺乳动物的脑、肝、肾、心、肺和淋巴等组织中, 是一种相对保守的非组蛋白核蛋白。从分子结构上看, HMGB1 含有 215 个氨基酸残基, 包含两个同源的 DNA 结构域 (A-box 和 B-box), 以及一个带负电的酸性 C-tail。其中 C-tail 作为一种特殊的转录激活剂, 能发挥调节 HMGB1 与相应 DNA 结合亲和力的作用。B-box 作为一种炎性功能区, 参与 HMGB1 由胞内释放到胞外所引起的一系列炎症过程。此外, A-box 能选择性拮抗 B-box 的表达, 发挥一定的抗炎作用。A-box 和 B-box 也能有选择地与相应的 DNA 片段结合, 进而调控 DNA 双链的折叠和卷曲等过程^[9]。

HMGB1 作为一种位置依赖性多功能蛋白, 其翻译后修饰过程与胞核-胞浆易位密切相关。HMGB1 能凭借核定位信号 (nuclear localization signals, NLS) 与相应 DNA 片段特异性结合, NLS 的乙酰化和磷酸化修饰能显著降低 HMGB1 和 DNA 的结合能力, 诱导 HMGB1 从胞核向胞浆游走移位, 从而通过促进细胞焦亡、细胞自噬以及分泌溶酶体来加速

HMGB1 从胞内向胞外的分泌释放过程^[6]。值得注意的是, HMGB1 差异性的翻译后修饰状态参与不同的分子作用通路, 调控不同的生物学过程。完全还原型 HMGB1 能参与调控趋化过程来诱导细胞聚集和迁移; 二硫化 HMGB1 通过调节促炎过程来促进细胞因子表达上调, 诱导炎症反应的发生发展; 然而, 磺胺 HMGB1 相较于前两者, 表现出低或无生物作用活性^[9]。通过深入研究, 诸多 HMGB1 相关作用被探明, 例如 HMGB1 还能参与调控细胞损伤、细胞凋亡和线粒体数量和活性等过程, 进而调节 CIR 损伤、脑缺血以及神经变性等多种疾病的病理过程, 并在其发生发展中发挥重要作用^[7-8]。

2 HMGB1参与CIR损伤过程的作用机制

现有研究证实, HMGB1 独特的形态、结构以及生物学特性参与和调节 CIR 损伤中多项重要的过程。比如, HMGB1 中 A-box 和 B-box 的高表达能显著抑制缺血再灌注损伤的发生发展。具体而言, A-box 可通过抑制 miRNA-21 的表达来减轻缺血再灌注损伤^[10]。B-box 能降低 TNF- α 和 IL-6 的表达, 从而抑制缺血再灌注损伤诱导的炎症反应^[11]。正常情况下, HMGB1 主要存在于细胞核中, 参与调控 DNA 复制和基因转录等, 当细胞受到损伤性刺激时, HMGB1 从细胞核中转移到细胞质最后释放到细胞外。而当细胞回到静息状态时, HMGB1 又能由细胞外移向细胞质, 再重新进入细胞核。可见, HMGB1 的表达情况主要与炎症小体激活和自噬等病理生理过程有关^[12-13]。尤其是细胞外的 HMGB1 可由单核/巨噬细胞、自然杀伤细胞、小胶质细胞、树突状细胞等多种细胞主动分泌或由正在坏死以及执行凋亡程序的细胞被动释放到细胞外, 进而激活机体的炎症或免疫反应^[14]。

此外, 分泌到细胞外的 HMGB1 需要与细胞膜上相应的受体结合才能发挥其重要的生物学功能, 如常见的 Toll 样受体 (Toll-like receptors, TLRs)^[15]、晚期糖基化终末产物受体 (receptor for advanced glycation end products, RAGE)^[16] 等。HMGB1 与 RAGE 结合后可显著激活下游 NF- κ B, 诱导细胞因子活化, 引起相应的炎症反应以及免疫细胞的聚集和迁移^[17]。HMGB1 能与细胞表面的 TLR2、TLR4 和 TLR9 结合并激活下游相应的细胞因子和信号通路, 从而引起促炎因子 (如 TNF- α 、IL-6 和 IL-1 β 等) 的分泌和活性提高^[18]。这些促炎因子也可以反向诱导 HMGB1 的表达上调, 进一步加重原先高度表达的 HMGB1

所引起的相关炎症反应^[19]。

研究结果显示, 细胞外谷氨酸异常积累可在星形胶质细胞谷氨酸转运体功能障碍时出现, 这与缺血性脑损伤有关。过量谷氨酸诱导的异常兴奋性毒性是 CIR 后继发性神经元损伤的主要原因^[20]。Lin 等^[20] 研究发现, CIR 时可以显著抑制原代星形胶质细胞谷氨酸天门冬氨酸转运体 (glutamate aspartate transporter, GLAST) 表达, 激活 HMGB1/TLR4 轴, 减少谷氨酸的清除。

未经氧葡萄糖剥夺/复氧 (oxygen glucose deprivation/reoxygenation, OGD/R) 处理的星形胶质细胞暴露于外源性 HMGB1 或 OGD/R 处理的星形胶质细胞经条件培养基培养后, 均出现了谷氨酸清除能力受损的现象。抑制 HMGB1 和 TLR4 的表达能有效阻碍由 OGD/R 处理和外源性 HMGB1 诱导的谷氨酸清除受损, 从而显著降低 CIR 损伤所致神经细胞死亡的风险^[21]。此外, HMGB1 的表达还受活性氧 (reactive oxygen species, ROS) 的调控。有报道称, ROS 位于 IL-17A 和 HMGB1 的上游, ROS 通过调控 HMGB1/IL-17A 的表达, 影响 p53 和 PI3K/Akt 信号通路, 从而诱导小胶质细胞凋亡的发生, 加重 CIR 损伤的发生发展^[21]。

中性粒细胞胞外陷阱 (neutrophil extracellular

traps, NETs) 作为一种由 DNA、组蛋白和颗粒状内容物组成的细胞外网状结构, 可参与调控脑缺血时的炎症反应和血管损伤等过程^[22]。Kim 等^[23] 研究发现, 当神经元细胞受到异常刺激时, HMGB1 能迅速从胞内转移至胞外, 显著诱导中性粒细胞自噬和胞外 NETs 的形成, 从而参与 NETs 介导的神经元细胞凋亡, 加剧脑缺血时的炎症反应和 CIR 损伤。

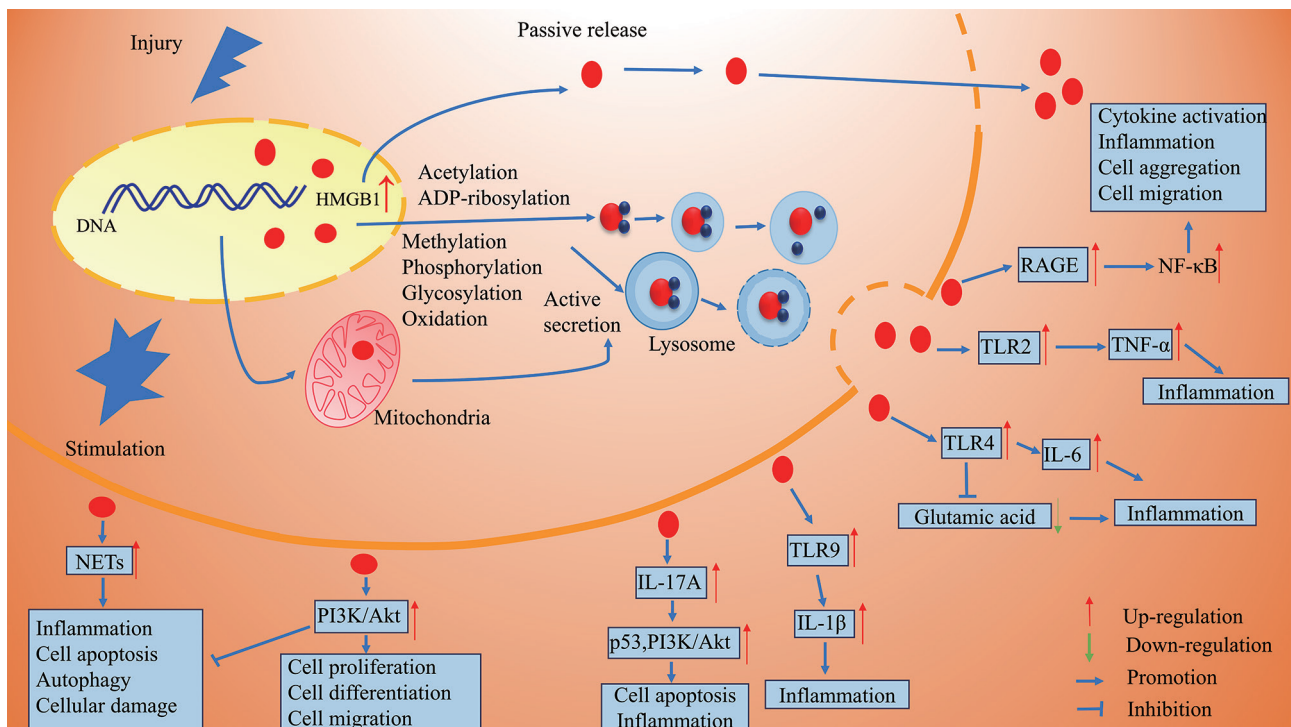
值得一提的是, HMGB1 在一定程度上也能抑制 CIR 所致炎症反应。CIR 时, 星形胶质细胞释放大量的 HMGB1, 通过激活 PI3K/Akt 信号通路诱导内源性神经干/祖细胞的增殖、分化和迁移, 以及向受损组织招募修复性巨噬细胞, 从而发挥抗炎、促进受损组织和血管再生等生物学功能^[24]。

综上所述, HMGB1 在一定程度上能抑制和 (或) 促进 CIR 诱导的炎症反应, 其双重调节功能可能与相应的受体、信号通路以及组织微环境等因素存在密切联系 (图 1)。

3 CIR损伤中HMGB1与其他分子间的调控作用

3.1 非编码RNA

研究表明, 在 CIR 损伤时存在多种保护性微小 RNAs (microRNAs) 靶向作用于 HMGB1。有报道称,



HMGB1: 高迁移率族蛋白1; TLR: TOLL样受体; RAGE: 晚期糖基化终末产物受体; NETs: 中性粒细胞胞外陷阱。

图1 HMGB1的合成释放及其诱导CIR损伤的主要作用机制示意图

miR-129-5p 高表达的脑组织 CIR 损伤时的症状明显低于 miR-129-5p 低表达组; 从分子机制上看, miR-129-5p 是 HMGB1 的上游基因, miR-129-5p 能靶向抑制 HMGB1 的表达, 降低 TLR3、IL-1 β 和 TNF- α 的表达水平, 进而减轻 CIR 后的神经炎症^[25]。同时, 高表达的 HMGB1 也能反过来抑制 miR-129-5p 的表达, 通过调节相应细胞因子的表达水平来发挥促炎作用。除 miR-129-5p 外, miR-103a-3p 也是 HMGB1 的上游靶基因, 高度表达的 miR-103a-3p 能部分逆转 HMGB1 高表达介导的 CIR 损伤, 减弱机体的氧化应激、凋亡和免疫紊乱^[26]。此外, 右美托咪定能显著上调 CIR 大鼠模型中 miR-205-5p 的表达水平, 表达增多的 miR-205-5p 可通过靶向抑制下游 HMGB1 的表达, 从而减轻 CIR 损伤引起的氧化应激和炎症反应^[27]。需要注意, 当 HMGB1 表达上调时, 能显著抑制 miR-205-5p 的表达, 诱导和加重 CIR 损伤所致的氧化应激以及相关炎症反应。长链非编码 RNA (long non-coding RNA, lncRNA) ZEB1-AS1 是 HMGB1 的潜在上游基因, 两者的表达水平呈正相关。相较于正常大鼠模型, ZEB1-AS1 在 CIR 大鼠模型中的表达水平显著上调, 高度表达的 ZEB1-AS1 能靶向激活下游 HMGB1/TLR4 分子通路, 进一步加重 CIR 损伤^[28]。同时, 下游 HMGB1 的表达水平下调也预示着上游 ZEB1-AS1 的低表达, 表明该大鼠模型的 CIR 损伤程度较轻。由此可见, ZEB1-AS1/HMGB1/TLR4 轴有望成为 CIR 损伤治疗的新的潜在靶点。

3.2 酶

高黏附性糖蛋白血管性血友病因子 (von Willebrand factor, VWF) 多聚体可诱导损伤血管壁上血小板聚集、白细胞栓系或外渗, 导致 CIR 时微血管堵塞和炎症。Fujioka 等^[29] 研究发现, 一种具有血栓反应蛋白 1 型基序的分解素和金属蛋白酶 13 (a disintegrin and metalloproteinase with thrombospondin type-1 motifs 13, ADAMTS13) 的缺失可放大脑缺血后低灌注和炎症反应。从分子机制上看, ADAMTS13 能靶向抑制 HMGB1 的表达, 通过调节 VWF 多聚体来阻碍炎症和微血管堵塞, 进而保护大脑免受缺血再灌注损伤。同时, 高度表达的 HMGB1 能反过来抑制 ADAMTS13 的表达, 促进 VWF 多聚体高表达, 诱导 CIR 时出现微血管堵塞和炎症反应。丙酮酸激酶同工酶 M2 (pyruvate kinase isozymes M2, PKM2) 是糖酵解过程中的关键酶, 参与缺氧缺血性脑病大鼠神经元凋亡。相较于正常大鼠模型, 大脑

中动脉闭塞的大鼠模型中 PKM2 的表达水平显著上调^[30]。PKM2 低表达能明显降低大鼠模型中大脑中动脉闭塞诱导的脑梗死和神经功能障碍的发生率。此外, PKM2 的敲除也减轻了氧糖剥夺再复氧诱导的神经元细胞损伤和炎症反应。从作用机制上看, PKM2 敲除通过调节 HMGB1 介导的 TLR4/MyD88/TRAF6 信号通路的表达水平, 抑制相应的炎症因子, 如 IL-1 β 、IL-6 和 TNF- α 的释放, 最终有效缓解 CIR 损伤引起的神经炎症反应。相反, HMGB1 的表达上调能显著减弱因 PKM2 敲除所致的炎症因子缓释作用, 进而促进 CIR 损伤引起的神经炎症反应的发生发展。He 等^[31] 发现, NADPH 氧化酶介导的组蛋白去乙酰化酶 4 和组蛋白去乙酰化酶 5 能通过调节 HMGB1 及其相关信号通路的表达水平, 参与 CIR 损伤, 提示了一种新的缺血应激反应的调控途径。

3.3 外泌体

Li 等^[32] 发现, 牙髓干细胞来源的外泌体 (dental pulp stem cell-derived exosomes, DPSC-Exos) 能显著降低 CIR 损伤诱导的 HMGB1 细胞质易位, 其抗炎机制可能是抑制 HMGB1/TLR4/MyD88/NF- κ B 分子通路, 缓解短暂性大脑中动脉闭塞后的脑梗死、脑水肿以及神经功能障碍等。相较于正常大鼠模型, DPSC-Exos 在 CIR 大鼠模型中能显著降低 IL-6、IL-1 β 和 TNF- α 的表达水平, 进一步抑制炎症反应的发生; 然而当 HMGB1 的表达上调时, DPSC-Exos 被显著抑制, TLR4/MyD88/NF- κ B 分子通路以及相关细胞因子的表达水平随之调节, 进一步加重脑梗死、神经功能障碍以及 CIR 损伤引起的炎症反应等病理生理过程。

4 CIR损伤中HMGB1与肥胖、高血糖、踏车运动以及患者预后的关系

4.1 肥胖

肥胖不仅可以促进 CIR 后脑梗死体积的增加, 并加重患者的不良预后, 还能诱导 CIR 后神经细胞焦亡和坏死性细胞死亡^[33]。从分子机制上看, 由慢性高脂肪饮食引起的肥胖能过度激活 HMGB1, 促进 TLR4 以及 NF- κ B 信号通路的表达上调, 进而加重 CIR 损伤。

4.2 高血糖

Tsuruta 等^[34] 将正常血糖和高血糖大鼠经 CIR 处理后发现, 相较于血糖正常的大鼠, 高血糖大鼠血浆中 HMGB1 的含量显著上调, 同时机体的炎症

反应加剧。由此可见,高血糖是引起 CIR 后炎症反应加重影响因素之一。

4.3 踏车运动

研究表明,踏车运动能有效抑制细胞自噬,同时阻碍 CIR 时 HMGB1 的上调及其与 Beclin1 的结合,从而显著降低与 CIR 损伤相关的炎症反应、神经细胞凋亡和脑梗死等的发生率,并有助于脑功能的恢复^[35]。

4.4 缺血性脑卒中患者预后情况

为了研究 HMGB1 在评价缺血性脑卒中患者预后中的价值,Wang 等^[36]对 132 名缺血性脑卒中患者进行了实验研究。结果显示,患者血浆中 HMGB1 的表达水平随着脑缺血时间的延长而呈现上升趋势;相较于高表达 HMGB1 的患者,低表达 HMGB1 患者的预后情况更好,即血浆 HMGB1 的表达水平与患者非生存期(non-survival)呈正相关。综上所述,血浆 HMGB1 对缺血性脑卒中患者的 CIR 损伤有较好的预测价值,其表达水平升高预示着患者较差的预后情况。

5 HMGB1 的相关抑制剂

5.1 抗 HMGB1 抗体

抗 HMGB1 抗体已被证实能直接阻断 HMGB1 与相关细胞表面受体结合,发挥抗炎、抗细胞凋亡、抗氧化损伤的效果。有学者发现,CIR 大鼠的血清 HMGB1 水平、炎症因子 IL-1 β 和 IL-6 以及炎症相关酶 iNOS 水平明显高于非 CIR 大鼠;通过腹腔注射抗 HMGB1 中和抗体能显著阻断 HMGB1 功能,逆转炎症反应和降低脑损伤程度^[37]。目前临床上治疗急性缺血性卒中的最有效的一线药物是延迟性组织型纤溶酶原激活剂(tissue plasminogen activator, tPA),但是当患者处于缺血延迟期以及延迟性 tPA 治疗时间窗以外时,tPA 治疗的结果往往不尽人意^[38]。因此,在缺血延迟期和延迟性 tPA 治疗时间窗以外时,急需寻找新的有效治疗方式,以改善缺血性脑卒中患者的预后。有报道称,在缺血延迟期,抗 HMGB1 抗体能有效减弱 HMGB1 本身引起的细胞毒性和与 HMGB1 升高相关的促炎细胞因子引起的脑损伤,还能显著降低脑出血的发生^[39]。由此看来,抗 HMGB1 抗体可能是超过延迟性 tPA 治疗时间窗的患者的有效治疗选择。

5.2 雷公藤红素

雷公藤红素是从雷公藤中分离提取出的具有重要生物活性的一类物质,随着人们对雷公藤红素的

研究不断深入,其抗氧化和抗神经炎症的能力也引起了学者们的广泛关注^[40]。据报道,雷公藤红素能与 HMGB1 直接结合,进而阻断 HMGB1 与其炎症相关受体的结合,从而抑制 CIR 时炎症反应的发生;并且雷公藤红素还能靶向作用于 HSP70 和 NF- κ B p65,有效保护脑组织,并降低脑梗死的发生率^[41]。进一步研究发现,雷公藤红素能抑制 HMGB1/NF- κ B 信号通路,有效降低促炎标志物(TNF- α 、IL-1 β 和 IL-6)的表达水平,上调抗炎标志物 IL-10 和抗氧化标志物(GSH、SOD 和 CAT)的表达水平,进而发挥抗炎和抗氧化等生物学功能^[42]。由此可见,雷公藤红素可能是 CIR 治疗的一种有前途的候选药物,这可能为开发治疗中风的药物提供新的策略。

5.3 甘草酸

甘草酸是一种从甘草根部分离出来的活性组分,被认为是一种可渗透血脑屏障的 HMGB1 抑制剂,具有抗炎、抗氧化、抗兴奋毒性等作用^[43]。Yan 等^[44]在大鼠 CIR 模型中发现,CIR 前静脉注射甘草酸能够显著减少脑梗死体积和减轻炎症反应;从分子机制上看,甘草酸能抑制 HMGB1 介导的 TLR4/NF- κ B 通路的表达,从而对 CIR 诱导的脑缺血疾病起到一定的预防作用。进一步研究后发现,甘草酸通过抑制 HMGB1 从细胞内向细胞外转移,降低 HMGB1 的表达水平,阻断 P-JNK 和 P38 介导的信号通路,从而抑制炎症、氧化应激和凋亡损伤,降低 CIR 损伤时的风险^[45]。此外,甘草酸通过下调 HMGB1 的表达来靶向抑制 TLR4/IL-17A 分子通路,有效阻碍神经细胞凋亡,发挥 CIR 时的神经保护作用。相反,高度表达的 HMGB1 能显著激活 TLR4/IL-17A 分子通路,进一步加重 CIR 诱导的细胞凋亡^[46]。更有趣的是,过氧亚硝酸盐介导的 HMGB1/TLR2 信号通路也能参与诱导 CIR 损伤。Chen 等^[47]研究发现,甘草酸可以显著抑制过氧亚硝酸盐的产生,降低 HMGB1 和 TLR2 的表达水平,从而有效抑制 CIR 引起的细胞凋亡、自噬和炎症等不良反应。

5.4 褪黑素

烟碱乙酰胆碱受体(nicotinic acetylcholine receptors, nAChR)能发挥抗炎作用,上调 nAChR 的表达可能是减少缺血再灌注诱导的血脑屏障损伤的一种策略。已知褪黑素不仅能直接作用于美拉托宁受体以及参与抗氧化过程来发挥神经保护作用,还能通过诱导 nAChR 表达上调来发挥缺血性损伤的神经保护作用^[48]。研究发现,CIR 损伤能显著增加血脑

屏障的通透性, 并伴有闭塞蛋白降解、小胶质细胞激活和 HMGB1 释放, 同时还伴有 CREB 调控转录辅激活因子 1 (CREB-regulated transcriptional coactivator 1, CRTC1) 和 p-CREB 表达的降低。而褪黑素可以上调 nAChR 的 $\alpha 7$ 亚型来显著抑制 HMGB1 介导的小胶质细胞激活和 CRTC1 介导的神经元损伤, 进而有效降低缺血再灌注时的血脑屏障损伤^[49]。

5.5 柴胡皂苷A

柴胡皂苷 A 是一种从柴胡中提取出的有效活性成分, 具有一定的抗炎作用。有学者对脑缺血大鼠再灌注前静脉注射一定量的柴胡皂苷 A 后发现, 相较于 CIR 大鼠, 柴胡皂苷 A 预处理组的 CIR 大鼠的脑损伤程度减轻, 脑组织含水量和炎症反应显著降低; 从分子机制上看, 柴胡皂苷 A 预处理能显著降低血清 HMGB1 水平, 下调 TNF- α 、IL-1 β 、IL-6 等炎性细胞因子水平。此外, 柴胡皂苷 A 预处理可减弱 TLR4 和 NF- κ B 对脑梗死的影响^[50]。综上所述, 柴胡皂苷 A 预处理可通过抑制细胞内 HMGB1 的释放以发挥抗炎特性, 对大鼠 CIR 损伤具有显著的保护作用。

5.6 其他具有HMGB1抑制作用的化合物

除了上述物质能参与抑制 HMGB1 表达上调诱导的 CIR 损伤过程, 还有许多化合物能发挥抑制 HMGB1 表达的作用, 未来作用前景广阔。比如, 丹参酮 IIA 能显著抑制 CIR 诱导的 HMGB1 的表达上调以及 NF- κ B 和促炎因子 IL-6 的高表达, 从而降低质膜中水通道蛋白 4 的过度累积和抑制星形胶质细胞的肿胀, 有效降低缺血再灌注后脑水肿的发生^[51]。氯喹作为一种抗疟疾的药物, 近些年还被证实具有一定的抗炎作用。Zhang 等^[52]研究发现, 氯喹预处理可使糖尿病小鼠的血糖正常化, 并可减轻 CIR 损伤, 特别是对糖尿病小鼠; 从抗炎机制上看, 氯喹预处理降低了糖尿病小鼠和正常小鼠脑脊液和血清中 HMGB1 的含量, 抑制髓过氧化物酶活性和炎症因子表达。值得一提的是, 氯喹预处理也减弱了神经细胞中有害的 DNA 损伤反应, 包括 PARP 激活和 p53 激活。此外, Zheng 等^[53]研究发现, 对脑缺血大鼠进行马齿苋乙醇提取物预处理可显著降低再灌注时引起的脑梗死和脑水肿等并发症的风险; 同时, 马齿苋乙醇提取物可降低大鼠血清细胞因子水平, 下调大鼠右皮质皮层中促炎蛋白 p-p65 和 I κ B 的表达水平, 并且有效抑制 HMGB1 的表达, 减弱 NF- κ B 的激活, 从而发挥抗炎作用。丹酚酸 D 可减轻 CIR 大鼠的神经损伤, 减少脑梗死, 减轻水

肿以及炎症反应, 其中丹酚酸 D 的抗炎分子机制是抑制 CIR 大鼠的皮层和海马区神经元、星形胶质细胞和小胶质细胞中 HMGB1 从细胞核向细胞质转位, 以及阻碍 HMGB1 下游 TLR4/MyD88/NF- κ B 信号通路^[54]。Wang 等^[55]研究表明, 尿酸也可参与保护小鼠免受 CIR 损伤; 从分子机制上看, 尿酸通过抑制小胶质细胞的 HMGB1/TLR4/NF- κ B 信号轴, 减少炎症因子 TNF- α 、IL-1b 和 IL6 的释放, 从而减少小胶质细胞的损伤。Liu 等^[56]研究发现, 薯蓣皂苷可显著逆转 CIR 诱导的炎症因子水平升高, 并减弱凋亡细胞因子的表达; 从作用机制上看, 薯蓣皂苷能显著抑制 CIR 诱导的 HMGB1/RAGE 信号通路的激活, 有效减轻神经细胞凋亡、氧化和炎症反应。由此可见, 薯蓣皂苷是一种有希望的神经活性化合物, 在预防和治疗 CIR 损伤中的应用前景广泛。

此外, 右美托咪定^[57]、小檗碱^[58]、熊果酸^[59]、人参皂苷^[60]、普瑞巴林^[61]、替米沙坦^[62]等均被报道有抑制 HMGB1 介导的 CIR 损伤的作用。

6 总结与展望

由 CIR 介导的内源性 HMGB1 表达上调能靶向调控相应的受体 (如 TLRs 和 RAGE 等)、细胞因子和信号通路等, 进一步诱导炎症反应、细胞损伤、细胞凋亡以及自噬等, 加重缺血性脑卒中患者的不良预后。控制缺血性脑卒中患者的血浆 HMGB1 浓度将有利于脑缺血后的系统治疗。随着 HMGB1 在 CIR 损伤研究领域的不断深入, 其在以炎症反应为主的再灌注损伤中的作用毋庸置疑, 但其明确而具体的作用机制还需要更加深入的研究。此外, 人们还发现了许多具有抑制 HMGB1 表达和活性的物质, 它们的抗炎作用显著。然而相关研究目前仅停留在临床前阶段, 因此需要更深入的研究, 以期对脑缺血的临床治疗提供新的潜在靶点和治疗策略。

[参 考 文 献]

- [1] Qaryouti D, Greene-Chandos D. Neurocritical care aspects of ischemic stroke management. *Crit Care Clin*, 2023, 39: 55-70
- [2] Nair R, Wagner AN, Buck BH. Advances in the management of acute ischemic stroke. *Curr Opin Neurol*, 2023, 36: 147-54
- [3] Richards LG, Cramer SC. Advances in stroke: therapies targeting stroke recovery. *Stroke*, 2021, 52: 348-50
- [4] Wang M, Pan W, Xu Y, et al. Microglia-mediated

- neuroinflammation: a potential target for the treatment of cardiovascular diseases. *J Inflamm Res*, 2022, 15: 3083-94
- [5] Zhang SR, Phan TG, Sobey CG. Targeting the immune system for ischemic stroke. *Trends Pharmacol Sci*, 2021, 42: 96-105
- [6] Pellegrini L, Foglio E, Pontemuzzo E, et al. HMGB1 and repair: focus on the heart. *Pharmacol Ther*, 2019, 196: 160-82
- [7] Qiu J, Nishimura M, Wang Y, et al. Early release of HMGB-1 from neurons after the onset of brain ischemia. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2008, 28: 927-38
- [8] Kim JB, Lim CM, Yu YM, et al. Induction and subcellular localization of high-mobility group box-1 (HMGB1) in the postischemic rat brain. *J Neurosci Res*, 2008, 86: 1125-31
- [9] Bianchi ME, Manfredi AA. High-mobility group box 1 (HMGB1) protein at the crossroads between innate and adaptive immunity. *Immunol Rev*, 2007, 220: 35-46
- [10] Han Q, Zhang HY, Zhong BL, et al. Antiapoptotic effect of recombinant HMGB1 A-box protein via regulation of microRNA-21 in myocardial ischemia-reperfusion injury model in rats. *DNA Cell Biol*, 2016, 35: 192-202
- [11] Kang R, Zhang Q, Hou W, et al. Intracellular HMGB1 inhibits inflammatory nucleosome release and limits acute pancreatitis in mice. *Gastroenterology*, 2014, 146: 1097-107
- [12] Raucci A, Di Maggio S, Scavellò F, et al. The Janus face of HMGB1 in heart disease: a necessary update. *Cell Mol Life Sci*, 2019, 76: 211-29
- [13] Zhang Q, Kang R, Zeh HJ 3rd, et al. DAMPs and autophagy: cellular adaptation to injury and unscheduled cell death. *Autophagy*, 2013, 9: 451-8
- [14] Kwak MS, Kim HS, Lee B, et al. Immunological significance of HMGB1 post-translational modification and redox biology. *Front Immunol*, 2020, 11: 1189
- [15] Guijarro-Muñoz I, Compte M, Álvarez-Cienfuegos A, et al. Lipopolysaccharide activates Toll-like receptor 4 (TLR4)-mediated NF- κ B signaling pathway and proinflammatory response in human pericytes. *J Biol Chem*, 2014, 289: 2457-68
- [16] Pusterla T, Németh J, Stein I, et al. Receptor for advanced glycation endproducts (RAGE) is a key regulator of oval cell activation and inflammation-associated liver carcinogenesis in mice. *Hepatology*, 2013, 58: 363-73
- [17] Moghadam ZM, Henneke P, Kolter J. From flies to men: ROS and the NADPH oxidase in phagocytes. *Front Cell Dev Biol*, 2021, 9: 628991
- [18] Xu J, Jiang Y, Wang J, et al. Macrophage endocytosis of high-mobility group box 1 triggers pyroptosis. *Cell Death Differ*, 2014, 21: 1229-39
- [19] Harris HE, Andersson U, Pisetsky DS. HMGB1: a multifunctional alarmin driving autoimmune and inflammatory disease. *Nat Rev Rheumatol*, 2012, 8: 195-202
- [20] Lin CH, Chen HY, Wei KC. Role of HMGB1/TLR4 axis in ischemia/reperfusion-impaired extracellular glutamate clearance in primary astrocytes. *Cells*, 2020, 9: 2585
- [21] Zhang B, Yang N, Mo ZM, et al. IL-17A enhances microglial response to OGD by regulating p53 and PI3K/Akt pathways with involvement of ROS/HMGB1. *Front Mol Neurosci*, 2017, 10: 271
- [22] Denorme F, Portier I, Rustad JL, et al. Neutrophil extracellular traps regulate ischemic stroke brain injury. *J Clin Invest*, 2022, 132: e154225
- [23] Kim SW, Lee H, Lee HK, et al. Neutrophil extracellular trap induced by HMGB1 exacerbates damages in the ischemic brain. *Acta Neuropathol Commun*, 2019, 7: 94
- [24] Li M, Sun L, Li Y, et al. Oxygen glucose deprivation/reperfusion astrocytes promotes primary neural stem/progenitor cell proliferation by releasing high-mobility group box 1. *Neurochem Res*, 2014, 39: 1440-50
- [25] Li XQ, Chen FS, Tan WF, et al. Elevated microRNA-129-5p level ameliorates neuroinflammation and blood-spinal cord barrier damage after ischemia-reperfusion by inhibiting HMGB1 and the TLR3-cytokine pathway. *J Neuroinflammation*, 2017, 14: 205
- [26] Li J, He W, Wang Y, et al. miR-103a-3p alleviates oxidative stress, apoptosis, and immune disorder in oxygen-glucose deprivation-treated BV2 microglial cells and rats with cerebral ischemia-reperfusion injury by targeting high mobility group box 1. *Ann Transl Med*, 2020, 8: 1296
- [27] Yang JJ, Zhao YH, Yin KW, et al. Dexmedetomidine inhibits inflammatory response and oxidative stress through regulating miR-205-5p by targeting HMGB1 in cerebral ischemic/reperfusion. *Immunopharmacol Immunotoxicol*, 2021, 43: 478-86
- [28] 王静, 陈雪祎, 孙丽, 等. 长链非编码RNAZEB1-AS1通过HMGB1/TLR-4信号轴加剧大鼠脑缺血/再灌注损伤. *南方医科大学学报*, 2022, 42: 1134-42
- [29] Fujioka M, Nakano T, Hayakawa K, et al. ADAMTS13 gene deletion enhances plasma high-mobility group box1 elevation and neuroinflammation in brain ischemia-reperfusion injury. *Neurol Sci*, 2012, 33: 1107-15
- [30] Zhang B, Shen J, Zhong Z, et al. PKM2 aggravates cerebral ischemia reperfusion-induced neuroinflammation via TLR4/MyD88/TRAF6 signaling pathway. *Neuroimmunomodulation*, 2021, 28: 29-37
- [31] He M, Zhang B, Wei X, et al. HDAC4/5-HMGB1 signalling mediated by NADPH oxidase activity contributes to cerebral ischaemia/reperfusion injury. *J Cell Mol Med*, 2013, 17: 531-42
- [32] Li S, Luo L, He Y, et al. Dental pulp stem cell-derived exosomes alleviate cerebral ischaemia-reperfusion injury through suppressing inflammatory response. *Cell Prolif*, 2021, 54: e13093
- [33] Yawoot N, Chumboatong W, Sengking J, et al. Chronic high-fat diet consumption exacerbates pyroptosis- and necroptosis-mediated HMGB1 signaling in the brain after

- ischemia and reperfusion injury. *J Physiol Biochem*, 2022, 78: 833-44
- [34] Tsuruta R, Fujita M, Ono T, et al. Hyperglycemia enhances excessive superoxide anion radical generation, oxidative stress, early inflammation, and endothelial injury in forebrain ischemia/reperfusion rats. *Brain Res*, 2010, 1309: 155-63
- [35] Pan G, Jin L, Shen W, et al. Treadmill exercise improves neurological function by inhibiting autophagy and the binding of HMGB1 to Beclin1 in MCAO juvenile rats. *Life Sci*, 2020, 243: 117279
- [36] Wang J, Jiang Y, Zeng D, et al. Prognostic value of plasma HMGB1 in ischemic stroke patients with cerebral ischemia-reperfusion injury after intravenous thrombolysis. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2020, 29: 105055
- [37] Wang C, Jiang J, Zhang X, et al. Inhibiting HMGB1 reduces cerebral ischemia reperfusion injury in diabetic mice. *Inflammation*, 2016, 39: 1862-70
- [38] Emberson J, Lees KR, Lyden P, et al. Effect of treatment delay, age, and stroke severity on the effects of intravenous thrombolysis with alteplase for acute ischaemic stroke: a meta-analysis of individual patient data from randomised trials. *Lancet*, 2014, 384: 1929-35
- [39] Nakano T, Tagashira Y, Egashira S, et al. Therapeutic effect of anti-HMGB1 antibody in a mouse model of 4-h middle cerebral artery occlusion: comparison with tissue plasminogen activator. *Neuroreport*, 2022, 33: 297-303
- [40] Li J, Hao J. Treatment of neurodegenerative diseases with bioactive components of *Tripterygium wilfordii*. *Am J Chin Med*, 2019, 47: 769-85
- [41] Liu DD, Luo P, Gu L, et al. Celastrol exerts a neuroprotective effect by directly binding to HMGB1 protein in cerebral ischemia-reperfusion. *J Neuroinflammation*, 2021, 18: 174
- [42] Zhang B, Zhong Q, Chen X, et al. Neuroprotective effects of celastrol on transient global cerebral ischemia rats via regulating HMGB1/NF- κ B signaling pathway. *Front Neurosci*, 2020, 14: 847
- [43] Kim SW, Jin Y, Shin JH, et al. Glycyrrhizic acid affords robust neuroprotection in the postischemic brain via anti-inflammatory effect by inhibiting HMGB1 phosphorylation and secretion. *Neurobiol Dis*, 2012, 46: 147-56
- [44] Yan S, Fang C, Cao L, et al. Protective effect of glycyrrhizic acid on cerebral ischemia/reperfusion injury via inhibiting HMGB1-mediated TLR4/NF- κ B pathway. *Biotechnol Appl Biochem*, 2019, 66: 1024-30
- [45] Gong G, Xiang L, Yuan L, et al. Protective effect of glycyrrhizin, a direct HMGB1 inhibitor, on focal cerebral ischemia/reperfusion-induced inflammation, oxidative stress, and apoptosis in rats. *PLoS One*, 2014, 9: e89450
- [46] Zhang J, Wu Y, Weng Z, et al. Glycyrrhizin protects brain against ischemia-reperfusion injury in mice through HMGB1-TLR4-IL-17A signaling pathway. *Brain Res*, 2014, 1582: 176-86
- [47] Chen H, Guan B, Wang B, et al. Glycyrrhizin prevents hemorrhagic transformation and improves neurological outcome in ischemic stroke with delayed thrombolysis through targeting peroxynitrite-mediated HMGB1 signaling. *Transl Stroke Res*, 2020, 11: 967-82
- [48] Parada E, Buendia I, León R, et al. Neuroprotective effect of melatonin against ischemia is partially mediated by α -7 nicotinic receptor modulation and HO-1 overexpression. *J Pineal Res*, 2014, 56: 204-12
- [49] Chen S, Sun Y, Li F, et al. Modulation of α 7nAChR by melatonin alleviates ischemia and reperfusion-compromised integrity of blood-brain barrier through inhibiting HMGB1-mediated microglia activation and CRTCI-mediated neuronal loss. *Cell Mol Neurobiol*, 2022, 42: 2407-22
- [50] Wang X, Yang G. Saikosaponin A attenuates neural injury caused by ischemia/reperfusion. *Transl Neurosci*, 2020, 11: 227-35
- [51] Tang Z, Yang G, Liao Z, et al. Tanshinone IIA reduces AQP4 expression and astrocyte swelling after OGD/R by inhibiting the HMGB1/RAGE/NF- κ B/IL-6 pro-inflammatory axis. *Sci Rep*, 2022, 12: 14110
- [52] Zhang YP, Cui QY, Zhang TM, et al. Chloroquine pretreatment attenuates ischemia-reperfusion injury in the brain of ob/ob diabetic mice as well as wildtype mice. *Brain Res*, 2020, 1726: 146518
- [53] Zheng C, Liu C, Wang W, et al. Ethanol extracts from *Portulaca oleracea* L. attenuated ischemia/reperfusion induced rat neural injury through inhibition of HMGB1 induced inflammation. *Am J Transl Res*, 2016, 8: 5016-24
- [54] Zhang W, Song J, Li W, et al. Salvianolic acid D alleviates cerebral ischemia-reperfusion injury by suppressing the cytoplasmic translocation and release of HMGB1-triggered NF- κ B activation to inhibit inflammatory response. *Mediators Inflamm*, 2020, 2020: 9049614
- [55] Wang Q, Zhao H, Gao Y, et al. Uric acid inhibits HMGB1-TLR4-NF- κ B signaling to alleviate oxygen-glucose deprivation/reoxygenation injury of microglia. *Biochem Biophys Res Commun*, 2021, 540: 22-8
- [56] Liu A, Zhang W, Wang S, et al. HMGB-1/RAGE signaling inhibition by dioscin attenuates hippocampal neuron damage induced by oxygen-glucose deprivation/reperfusion. *Exp Ther Med*, 2020, 20: 231
- [57] Zhai Y, Zhu Y, Liu J, et al. Dexmedetomidine post-conditioning alleviates cerebral ischemia-reperfusion injury in rats by inhibiting high mobility group protein B1 group (HMGB1)/Toll-like receptor 4 (TLR4)/nuclear factor kappa B (NF- κ B) signaling pathway. *Med Sci Monit*, 2020, 26: e918617
- [58] Zhu JR, Lu HD, Guo C, et al. Berberine attenuates ischemia-reperfusion injury through inhibiting HMGB1 release and NF- κ B nuclear translocation. *Acta Pharmacol Sin*, 2018, 39: 1706-15
- [59] Wang Y, Li L, Deng S, et al. Ursolic acid ameliorates inflammation in cerebral ischemia and reperfusion injury

- possibly via high mobility group box 1/Toll-like receptor 4/NF κ B pathway. *Front Neurol*, 2018, 9: 253
- [60] Liu A, Zhu W, Sun L, et al. Ginsenoside Rb1 administration attenuates focal cerebral ischemic reperfusion injury through inhibition of HMGB1 and inflammation signals. *Exp Ther Med*, 2018, 16: 3020-6
- [61] Song Y, Jun JH, Shin EJ, et al. Effect of pregabalin administration upon reperfusion in a rat model of hyperglycemic stroke: mechanistic insights associated with high-mobility group box 1. *PLoS One*, 2017, 12: e0171147
- [62] Haraguchi T, Takasaki K, Naito T, et al. Cerebroprotective action of telmisartan by inhibition of macrophages/microglia expressing HMGB1 via a peroxisome proliferator-activated receptor gamma-dependent mechanism. *Neurosci Lett*, 2009, 464: 151-5