

DOI:10.11798/j.issn.1007-1520.202004024

· 综述 ·

# HMGB1 在鼻黏膜及下气道炎性疾病中的作用及其研究进展

刘淑清<sup>1</sup>, 柴向斌<sup>2</sup>

(1. 山西医科大学, 山西 太原 030001; 2. 山西医科大学第一医院耳鼻咽喉头颈外科, 山西 太原 030001)

**摘要:** 高迁移率族蛋白 B1 (HMGB1) 是一种促炎性细胞因子, 在生物体各细胞中广泛表达, 可与晚期糖基化受体或 Toll 样受体结合, 促进炎性因子分泌。研究表明, HMGB1 呼吸道炎性疾病的发生发展密切相关, 在疾病的诊断、预后评估等方面发挥着重要的作用。本文主要从 HMGB1 作用途径及其与鼻黏膜炎性疾病及下气道炎性疾病发生发展的关系这两方面进行综述, 以期对呼吸慢性疾病的防治提供一定的启示。

**关键词:** 慢性鼻-鼻窦炎; 变应性鼻炎; 支气管哮喘; 高迁移率族蛋白 B1 (HMGB1); 气道炎症  
中图分类号: R765.25; R562

## The role of HMGB1 and its research progress in inflammatory diseases of nasal mucosa and lower airway

LIU Shuqing<sup>1</sup>, CHAI Xiangbin<sup>2</sup>

(1. Shanxi Medical University, Taiyuan 030001, China; 2. Department of Otolaryngology Head and Neck Surgery, the First Hospital of Shanxi Medical University, Taiyuan 030001, China)

**Abstract:** High mobility group protein B1 (HMGB1) is a pro-inflammatory cytokine, which is widely expressed in various cells of an organism, which can be combined with receptors of advanced glycation end products (RAGE) or toll-like receptors to promote the secretion of inflammatory cytokines. Studies have shown that HMGB1 is closely related to the occurrence and development of respiratory inflammatory diseases. HMGB1 plays an important role in the diagnosis and prognosis evaluation of diseases. In this paper, we reviewed the pathway of HMGB1 and its relationship with the occurrence and development of nasal mucosa inflammatory disease and lower airway inflammatory disease.

**Keywords:** Chronic rhinosinusitis; Allergic rhinitis; Bronchial asthma; High mobility group protein B1 (HMGB1); Airway inflammation

呼吸道慢性炎症性疾病, 如慢性鼻窦炎伴/不伴鼻息肉、变应性鼻炎 (allergic rhinitis, AR)、哮喘、慢性阻塞性肺疾病 (chronic obstructive pulmonary disease, COPD) 日益普遍, 成为社会的经济负担。研究发现, 高水平的高迁移率族蛋白 B1 (high mobility group protein B1, HMGB1) 与人类或实验模型中的败血症、出血热、类风湿关节炎、全身性红斑狼疮等多种炎性疾病的发生发展相关。目前, HMGB1 在呼吸道相关炎性疾病中的功能及作用已备受关注, 本文就 HMGB1 的作用途径及其与鼻黏膜炎性疾病及下气道炎性疾病的关系进行论述, 以期对呼吸道慢

性炎性疾病的防治提供一定的启示。

### 1 HMGB1 概述

#### 1.1 HMGB1 结构及功能

高迁移率族蛋白 (high mobility group protein, HMG) 是于 40 年前年由 Goodwin 等首次从小牛胸腺染色质中分离提取出的蛋白质, 因其在 10% 三氯乙酸中易溶, 在聚丙烯酰胺凝胶电泳系统中迁移速度快, 且无聚集迹象, 因而被称之为“high mobility group protein”蛋白, 即 HMG 蛋白<sup>[1]</sup>。而 HMGB1 是

第一作者简介: 刘淑清, 女, 在读硕士研究生, 住院医师。  
通信作者: 柴向斌, Email: chaixiangbin@sina.cn

HMG 亚家族中的成员, HMGB1 的结构包含两个 DNA 结合功能结构域(A-box 和 B-box)及 1 个富含酸性氨基酸的带负电核的 C 末端<sup>[2]</sup>。这些结构域从 HMGB1 中单独分离出来后,可表现出不同的功能。多项研究发现<sup>[3-4]</sup> B-box 是 HMGB1 的主要分子活性区域,释放到细胞外促进细胞因子等释放而主要发挥促炎作用。相比之下, A-box 不具有 B-box 的促炎特性,而是与 B-box 竞争结合位点,导致炎症级联的减弱<sup>[5]</sup>。

HMGB1 广泛分布于哺乳动物细胞中,在细胞核中, HMGB1 主要参与 DNA 的复制、修复、重组、转录等活动。除了具有核功能外,还具有胞外活性:在 20 世纪 90 年代, Wang 等<sup>[6]</sup>报道了单核细胞/巨噬细胞系统激活后,与外源性细菌产物如内毒素等,或与内源性促炎细胞因子如肿瘤坏死因子- $\alpha$  (tumor necrosis factor- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ )、白细胞介素-1 $\beta$  (interleukin-1 $\beta$ , IL-1 $\beta$ )、干扰素- $\gamma$  (interferon- $\gamma$ , IFN- $\gamma$ )、活化的巨噬细胞、单核细胞等结合以时间-剂量依赖性的方式主动释放 HMGB1,释放到细胞外的 HMGB1 被认为是炎症的晚期介质。虽然最初认为 HMGB1 只从免疫系统的细胞中释放,但后来证明其他细胞也能主动分泌。第一个研究 HMGB1 活性分泌的非免疫细胞是垂体细胞在 IL-1 或 TNF- $\alpha$  刺激下发现释放 HMGB1<sup>[7]</sup>。除了它的活性释放, HMGB1 也能被动地从坏死或受损的细胞中释放出来,但是凋亡细胞不释放 HMGB1,其降解不会引起炎症反应。另一项早期研究表明,在细胞质中也含有大量的 HMGB1<sup>[8]</sup>。细胞应激或感染因子可刺激 HMGB1 从细胞核向细胞质转运并随后释放到细胞外环境发挥作用<sup>[9]</sup>。

在炎症反应中 HMGB1 可刺激固有免疫细胞的迁移,促进细菌产物的固有识别,激活各种固有免疫细胞,抑制凋亡细胞的吞噬作用来维持炎症反应,作为一种警报信号来激活各种先天免疫细胞,从而维持潜在的有害炎症反应<sup>[10]</sup>。

## 1.2 HMGB1 结合的受体及信号通路

HMGB1 的确切胞内信号转导机制尚不明确, HMGB1 从细胞核向胞外区域的转运依赖于翻译后修饰,如磷酸化、乙酰化和氧化;在细胞外空间<sup>[11]</sup>, HMGB1 与模式识别受体(pattern recognition receptors, PRRs)如晚期糖化终产物的受体(receptor of advanced glycation end products, RAGE)和 Toll 样受体(toll like receptors, TLRs)结合相互作用激活促炎信号通路,并根据细胞类型诱导多效性效应<sup>[12]</sup>。

晚期糖化终产物的受体(receptor of advanced glycation end products, RAGE)是一类跨膜蛋白,属于免疫球蛋白超家族成员, RAGE 也是第一个与 HMGB1 结合的受体<sup>[13]</sup>, HMGB1 的许多功能是通过激活细胞膜的 RAGE 来发挥的<sup>[14]</sup>。RAGE 在正常组织中呈低表达,但当其配体分子表达量增多时, RAGE 的表达量也随之上调。HMGB1 与 RAGE 结合激活其下游两条主要信号转导通路:细胞丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)和细胞外信号调节激酶 1/2(ERK 1/2)信号通路;通过激活此两条信号通路活化核因子- $\kappa$ B(nuclear factor-kappaB, NF- $\kappa$ B),激活 NF- $\kappa$ B 转移到细胞核与 DNA 结合,从而诱导趋化因子和细胞因子(如 TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6)产生,并参与免疫细胞成熟、迁移和表面受体表达,导致相关组织损伤,最终导致炎症反应<sup>[15]</sup>。

TLRs 属于先天免疫系统的组成部分,是一个高度保守的模式识别受体蛋白家族,通过识别内源性或外源性病原体的病原相关分子模式(pathogen-associated molecular patterns, PAMPs)和宿主组织损伤/死亡过程中释放的内源性损伤相关分子模式(damage-associated molecular-pattern molecules, DAMPs)而激活并启动级联式的免疫反应<sup>[16-17]</sup>,而 HMGB1 属于 DAMPs 分子家族<sup>[18]</sup>。在哺乳动物物种中发现 13 个 TLR(命名为 TLR1 到 TLR13)<sup>[16-17]</sup>。其中, TLR4 是细胞外 HMGB1 激活的第一个靶点<sup>[19-21]</sup>, TLR4 与 HMGB1 结合后,最初通过招募髓细胞分化因子 88(myeloid differentiation factor 88, MyD88)从而激活下游 NF- $\kappa$ B,激活的 NF- $\kappa$ B 可诱导 IL-1 $\beta$ 、IL-6、IFN- $\gamma$ 、TNF- $\alpha$  和其他炎性介质来诱导免疫应答<sup>[19,22-23]</sup>。其他 TLR 如 TLR2 和 TLR9 也参与了 HMGB1 介导的炎症反应, TLR2 介导的通路与 TLR4 介导的通路其作用机制基本相同<sup>[15,24]</sup>。

HMGB1 与 RAGE 或 TLRs 结合,通过激活 NF- $\kappa$ B 导致促炎介质、细胞因子和趋化因子的释放,诱导内皮细胞活化,增加炎症细胞的存活。但是低水平的 HMGB1 通常介导对环境或内源性危险因素的有益反应,增强先天和适应性免疫系统;高水平的 HMGB1 会引起组织细胞急性损伤<sup>[25]</sup>。

通过 HMGB1 与呼吸道炎症性疾病的研究发现,细胞外 HMGB1 的表达与变应性反应性条件(如哮喘、AR、NSADs 不耐受、抗生素过敏)的存在相关性<sup>[26]</sup>,可能诱导免疫细胞的选择性募集,导致气道炎症,因此可能是气道炎症反应过程中的重要物质。于

是,根据这一理念,近年来,HMGB1在气道黏膜慢性炎症性疾病的作用研究也相继开展。

## 2 HMGB1与下气道炎性疾病

**HMGB1与支气管哮喘:**支气管哮喘是一种复杂的气道慢性炎症性疾病,属于呼吸系统高反应性疾病,其发病机制复杂。其中有研究认为气道黏膜模式识别受体(PRRs)的激活是过敏化过程的基础,遗传分析显示,编码PRRs的单核苷酸多态性,如TLRs家族成员和下游信号分子,与哮喘的病因学密切相关<sup>[27]</sup>。Ullah等<sup>[28]</sup>首次建立了HMGB1-RAGE轴在过敏化的发展中起着至关重要的作用,提出在吸入变应原后,RAGE与TLR4相关,放大HMGB1和下游参与激活2型炎症的先天细胞因子的表达。但指出TLR4和RAGE虽有共同的配体和信号转导途径,但在功能上没有相互作用以增强变应性炎症反应的效应阶段。

Hou等<sup>[29]</sup>首次报道COPD患者痰中HMGB1浓度及哮喘患者血浆HMGB1浓度均高于对照组,且与患者病情严重程度相关;证实了诱导痰中HMGB1浓度在哮喘患者中升高,并且与肺功能参数呈负相关,这一结果与Cuppari等<sup>[30]</sup>在儿童、青少年哮喘患者的研究一致。此外还比较了非嗜酸性和嗜酸性哮喘这两种表型中HMGB1的浓度。然而,发现非嗜酸性哮喘患者和嗜酸性哮喘患者HMGB1水平没有显著差异,但指出这一发现需要进一步研究。

有学者<sup>[31]</sup>通过对哮喘小鼠模型的研究发现:哮喘小鼠模型的肺组织中HMGB1表达和支气管肺泡灌洗液中HMGB1水平显著升高,通过阻断HMGB1活性可减轻嗜酸性气道炎症、非特异性气道高反应性和病理改变;嗜酸性粒细胞可以通过HMGB1调节T细胞在以嗜酸性气道炎症为特征的哮喘发病机制中的反应,进而评价了HMGB1在以嗜酸性气道炎症为特征的哮喘发病机制中的作用。

Hwang等<sup>[32]</sup>通过给小鼠模型服用TLR4抑制剂或抗HMGB1抗体后发现降低了哮喘的各项生物标志物,并表明TLR4或HMGB1的抑制作用为治疗邻苯二甲酸盐诱导的哮喘提供了潜在的手段。

这些研究报道表明了HMGB1作为哮喘以及下气道相关疾病新的生物标志物的潜在作用,可能将会是评估病情严重程度的一个有用的标志物,也支持了HMGB1可能是诊断、治疗哮喘和COPD的重要生物标志物的假设。

## 3 HMGB1在鼻黏膜炎性疾病中的研究进展

在1997年,Grossman<sup>[33]</sup>提出了“同一气道,同一疾病”的论点,指出上下气道均为气体交换的通道,共同构成完整的呼吸通路体系,两者在发病机制、病理生理学以及解剖等多方面存在关联,强调了上下呼吸道炎症性疾病整体性的概念。以及在2001年WHO编写出版的指导性文件“AR及其对哮喘的影响(allergic rhinitis and its impact on asthma,ARIA)”<sup>[34]</sup>指出AR是导致哮喘的主要因素之一,在ARIA的2008年修订本<sup>[35]</sup>更加明确阐述“AR与哮喘是一个综合征在呼吸道两个部分的表现”这一基本观点,更加说明了上下气道疾病的相关性及同一性。

### 3.1 HMGB1与AR

AR是吸入性变应原作用于特异性个体后由特异性免疫球蛋白E(specific immunoglobulin E,sIgE)介导的以发作性喷嚏、流涕和鼻塞为主要症状的鼻黏膜慢性炎症<sup>[35]</sup>。AR和支气管哮喘均属于呼吸系统高反应性疾病,除了发病部位不同,两者在发病原因、发病机制、病理改变上均有相似之处。但是目前HMGB1在AR中的相关性研究比较局限。

刘阳等<sup>[36]</sup>在HMGB1与AR的研究发现:HMGB1表达水平在AR患者鼻甲黏膜中的表达水明显增高,且主要表达于黏膜固有层间质,HMGB1的mRNA水平与蛋白水平都和鼻甲黏膜中成熟的树突状细胞数目成正相关,与鼻甲黏膜中嗜酸性粒细胞数目成明显负相关,推测HMGB1可能是通过作用于嗜酸性粒细胞和树突状细胞来抑制AR发病的发展,但其具体的作用机制并未得到进一步的证实。

Zhu等<sup>[37]</sup>研究发现在AR患者的鼻腔分泌物样本中,HMGB1、TLR2和TLR4均有高表达,而TLR3和RAGE的mRNA水平无显著差异,并提出HMGB1/TLR4信号通路可能是AR免疫治疗的良好反应靶点。

此外,在动物模型研究方面,通过将重组沉默信息调节因子1(silent information regulator 1,SIRT1)连续注入卵清蛋白(OVA)诱导的小鼠模型鼻孔,在mRNA和蛋白水平检测SIRT1的表达,评估过敏症状,发现SIRT1可以缓解小鼠的过敏症状,减少了小鼠模型和培养的人鼻上皮细胞中HMGB1/TLR4信号通路的基因,降低HMGB1/TLR4信号通路相关蛋白的表达,调节AR中以Th2细胞为主的促炎介质

的产生,结果表明,SIRT1有望成为AR的治疗药物<sup>[38]</sup>。

### 3.2 HMGB1与慢性鼻-鼻窦炎伴/不伴鼻息肉

慢性鼻-鼻窦炎(chronic rhino-sinusitis, CRS)是以鼻塞及黏脓性鼻涕为主要症状的鼻腔和鼻窦黏膜的慢性炎症性疾病,据2018年中国慢性鼻窦炎诊断和治疗指南<sup>[39]</sup>其临床分型可以分为慢性鼻窦炎不伴鼻息肉和慢性鼻窦炎伴有鼻息肉两型;根据炎症性细胞浸润情况病理分型分为:①中性粒细胞浸润为主;②嗜酸粒细胞浸润为主;③淋巴细胞/浆细胞浸润为主;④混合型。CRS的特征是窦自然口的解剖性阻塞和慢性/复发性感染,虽已认识到许多致病因素,但其具体发病机制目前尚不明确,其中有研究提出在鼻腔内,许多病理疾病都与组织缺氧有关,而鼻息肉的发展也与缺氧有关,此外,缺氧还会导致黏液纤毛清除减少,最终损害鼻上皮的防御机制。

郑静等<sup>[40]</sup>在研究低氧对鼻黏膜上皮细胞释放HMGB1的影响,结果发现在低氧条件下,鼻黏膜上皮细胞释放HMGB1明显增多,诱导上皮细胞紧密连接蛋白(ZO-1、Occludin和Claudin-1)表达减少,提示黏膜上皮屏障损伤,可能在CRS的发病中起重要作用。Cho等<sup>[41]</sup>通过研究提出HMGB1易位至细胞质引起低氧性炎症可通过呼吸道上皮的活性氧(reactive oxygen species, ROS)依赖机制释放IL-8,可能参与了气道炎症性疾病如CRS的发病机制。但是从CRS患者和正常对照组中获得的包括上皮细胞和鼻黏膜基质在内的整个组织中HMGB1的表达,数据显示HMGB1主要在炎症浸润(尤其是嗜酸性浸润)中表达,而在上皮细胞中不表达<sup>[29]</sup>。所以关于HMGB1是否在上皮细胞中表达及具体作用机制需进一步深入研究。

在CRS患者血清中检测发现,CRS患者血清HMGB1水平增高,但I型与II、III型CRS血清HMGB1含量水平差异无统计学意义<sup>[42]</sup>,经鼻内镜手术治疗后,CRS患者血清中HMGB1水平较对照组明显下降<sup>[43]</sup>。唐隽等<sup>[44]</sup>研究HMGB1在鼻窦炎患者鼻腔分泌物表达发现鼻腔分泌物中存在HMGB1分泌,其水平高低与CRS的严重程度相关,这与Min等<sup>[45]</sup>研究结果一致。

在Dzaman等<sup>[46]</sup>研究发现HMGB1免疫表达在CRS组与对照组间无差异,但两组间RAGE免疫表达有高度显著性差异;认为HMGB1与RAGE的相互作用可能导致黏膜增生而参与了CRS的病理机制,RAGE过度表达可能与疾病严重程度和过敏

相关。通过对CRS患者鼻窦黏膜组织与正常对照组研究发现,CRS组鼻窦黏膜中HMGB1和TLR4均升高,认为HMGB1及其内部受体(TLR4)可能参与了CRS的病理生理过程<sup>[47]</sup>。由上可见对于HMGB1在CRS鼻窦黏膜中表达是否有意义目前存在争议,以及HMGB1与CRS疾病严重程度是否存在相关性及其具体作用受体的信号转导机制仍需进一步深入研究。

鼻、鼻窦炎、哮喘等气道疾病的特点是气道上皮免疫屏障功能受损,鼻息肉是几种慢性炎症性疾病中持续炎症和重塑反应的结果。目前的治疗方法可以缓解症状,但不能解决高复发率,这强调了需要对新的分子靶点、炎症和鼻黏膜功能进行相关的具体研究。在HMGB1与鼻息肉的相关性研究<sup>[48-49]</sup>中发现,鼻息肉在上皮细胞和细胞外基质中都增加了HMGB1的表达,提示可能参与了鼻息肉的形成和发展。

对HMGB1的抑制也一直是试图通过降低HMGB1释放水平来改善损伤的重要课题。由于HMGB1和RAGE在各种炎症性疾病中的潜在致病作用得到了实验研究的支持,这些研究表明中和或结合阻断HMGB1-RAGE信号对预防慢性炎症有效,在CRS中应用阻断HMGB1-RAGE的抗体也可能是有效的,选用抗HMGB1-RAGE抗体进行治疗可能会减弱持续性的Th2偏倚性炎症,从而免疫调节CRS,从而为该疾病的潜在治疗方案提供了可能<sup>[50-52]</sup>。Musumeci等<sup>[53]</sup>描述了最近文献中提出的抑制HMGB1的各种方法及其相关的炎症过程,在HMGB1的小分子抑制剂中,有一种叫甘草酸,是一种糖苷生物碱,是由一分子甘草次酸(glycyrrhetic acid, GA)(该分子的活性成分)和两分子葡萄糖醛酸组成,GA通过清除细胞外脂多糖刺激HMGB1积累的机制抑制HMGB1的趋化和有丝分裂功能。过表达的微小RNA-107可显著抑制脂多糖诱导后人鼻黏膜上皮细胞(human nasal mucosal epithelial cells, HNMECs)增殖和炎症因子的表达,同时促进细胞凋亡。HMGB1是微小RNA-107的靶基因,提示微小RNA-107可能通过调控HMGB1发挥抑制作用。

## 4 小结与展望

综上所述,首先,细胞外的HMGB1是炎症的重要介质,在许多炎症相关疾病中起重要作用;第二,

HMGB1 在下气道炎性疾病如支气管哮喘中的表达增加,且与疾病的严重程度相关, HMGB1-RAGE/TLRs 在哮喘过敏化的发展中起着至关重要的作用;第三,针对 HMGB1 在 AR、CRS、鼻息肉等慢性鼻黏膜炎性疾病的相关性研究较多,但结论仍未一致。且相关研究均停留在检测 HMGB1 的表达水平上,与疾病的严重程度是否相关值得商榷,未来的研究应不断填充样本量,进一步扩展至 HMGB1 参与鼻黏膜及下气道炎性疾病的信号转导通路的机制水平;第四, HMGB1 抑制可能是 AR、慢性上呼吸道、鼻黏膜炎性疾病患者的一种有效的、创新的治疗靶点,然而,这些抑制剂的确切机制仍然需要通过更基础的研究来验证。HMGB1 的确切功能及其作用机制仍有待进一步阐明。

#### 参考文献:

- [1] Goodwin GH, Sanders C, Johns EW. A new group of chromatin-associated proteins with a high content of acidic and basic amino acids[J]. *Eur J Biochem*, 1973, 38 (1): 14-19.
- [2] Weir HM, Kraulis PJ, Hill CS, et al. Structure of the HMG box motif in the B-domain of HMG1[J]. *EMBO J*, 1993, 12(4): 1311-1319;
- [3] Li J, Kokkola R, Tabibzadeh S, et al. Structural basis for the proinflammatory cytokine activity of high mobility group box1[J]. *Mol Med*, 2003, 9(1-2): 37-45.
- [4] Messmer D, Yang H, Telusma G, et al. High mobility group box protein 1: an endogenous signal for dendritic cell maturation and th1 polarization[J]. *J Immunol*, 2004, 173(1): 307-313.
- [5] Yang H, Ochani M, Li J, et al. Reversing established sepsis with antagonists of endogenous high-mobility group box 1[J]. *Proc Natl Acad Sci*, 2004, 101(1): 296-301.
- [6] Wang H, Bloom O, Zhang M, et al. HMG-1 as a late mediator of endotoxin lethality in mice[J]. *Science*, 1999, 285(5425): 248-251.
- [7] Wang H, Vishnubhakat JM, Bloom O, et al. Proinflammatory cytokines (tumor necrosis factor and interleukin 1) stimulate release of high mobility group protein-1 by pituicytes[J]. *Surgery*, 1999, 126(2): 389-392.
- [8] Kang R, Livesey KM, Zeh HJ, et al. Metabolic regulation by HMGB1 mediated autophagy and mitophagy [J]. *Autophagy*, 2011, 7(10): 1256-1258.
- [9] Tang D, Kang R, Livesey KM, et al. High-mobility group box1 is essential for mitochondrial quality control[J]. *Cell Metab*, 2011, 13(6): 701-711.
- [10] Wang H, Ward MF, Sama AE. Novel HMGB1-inhibiting therapeutic agents for experimental sepsis[J]. *Shock*, 2009, 32 (4) :348-357.
- [11] Anggayasti WL, Mancor RL, Bottomley S, et al. The self-association of HMGB1 and its possible role in the binding to DNA and cell membranereceptors [J]. *FEBS Lett*, 2017, 591 (2) :282-294.
- [12] Ladrech S, Mathieu M, Puel JL, et al. Supporting cells regulate the remodelling of aminoglycoside-injured organ of Corti, through the release of high mobility group box 1 [J]. *Eur J Neurosci*, 2013, 38(6): 2962-2972.
- [13] Hori O, Brett J, Slattery T, et al. The receptor for advanced glycation end products (RAGE) is a cellular binding site for amphoterin. Mediation of neurite outgrowth and co-expression of rage and amphoterin in the developing nervous system [J]. *J Biol Chem*, 1995, 270(43) :25752-25761.
- [14] Christin P, Stefan H. Circulating HMGB1 and RAGE as clinical biomarkers in malignant and autoimmune diseases [J]. *Diagnostics*, 2015, 5(2) :219-253.
- [15] Beijnum JR, Buurman WA, Griffioen AW. Convergence and amplification of toll-like receptor (TLR) and receptor for advanced glycation end products (RAGE) signaling pathways via high mobility group B1 (HMGB1) [J]. *Angiogenesis*, 2008, 11(1) : 91-99.
- [16] Tabeta K, Georgel P, Janssen E, et al. Toll-like receptors 9 and 3 as essential components of innate immune defense against mouse cytomegalovirus infection [J]. *Proc Natl Acad Sci*, 2004, 101 (10) :3516-3521.
- [17] Du X, Poltorak A, Wei Y, et al. Three novel mammalian toll-like receptors: gene structure, expression, and evolution [J]. *Eur Cytokine Netw*, 2000, 11(3) :362-371.
- [18] Shen X, Li WQ. High-mobility group box 1 protein and its role in severe acute pancreatitis [J]. *World J Gastroenterol*, 2015, 21 (5) :1424-1435.
- [19] Asavarut P, Zhao H, Gu J, et al. The role of HMGB1 in inflammation-mediated organ injury [J]. *Acta Anaesthesiol Taiwan*, 2013, 51(1) :28-33.
- [20] Vande Walle L, Kanneganti TD, Lamkanfi M. HMGB1 release by inflammasomes [J]. *Virulence*, 2011, 2(2) :162-165.
- [21] Miyake Y, Yamasaki S. Sensing Necrotic Cells [J]. *Adv Exp Med Biol*, 2012, 738: 144-152.
- [22] Goulopoulou S, Mccarthy CG, Webb RC. Toll-like receptors in the vascular system; sensing the dangers within [J]. *Pharmacolog Rev*, 2015, 68(1) :142-167.
- [23] Xu Y, Jagannath C, Liu XD, et al. Toll-like receptor 4 is a sensor for autophagy associated with innate immunity [J]. *Immunity*, 2007, 27(1) :135-144.
- [24] K Klune JR, Dhupar R, Cardinal J, et al. HMGB1: Endogenous Danger Signaling [J]. *Mol Med*, 2008, 14(7-8) :476-484.
- [25] Luisa MB, Serena C, Giulio CP, et al. HMGB1 in the pathogenesis of nasal inflammatory diseases and its inhibition as new therapeutic approach: a review from the literature [J]. *Int Arch Otorhinolaryngol*, 2017, 21(4) : 390-398.
- [26] Bellussi LM, Iosif C, Sarafoleanu C, et al. Are HMGB1 protein expression and secretion markers of upper airways inflammatory diseases [J]. *Biol Regul Homeost Agents*, 2013, 27(3) :791-804.

- [27] Lambrecht BN, Hammad H. The airway epithelium in Asthma [J]. *Nat Med*, 2012, 18(5):684-692.
- [28] Ullah MA, Loh Z, Gan WJ, et al. Receptor for advanced glycation end products and its ligand high-mobility group box-1 mediate allergic airway sensitization and airway inflammation [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2014, 134(2):440-450.
- [29] Hou C, Zhao H, Liu L, et al. High mobility group protein B1 (HMGB1) in Asthma: comparison of patients with chronic obstructive pulmonary disease and healthy controls [J]. *Mol Med (Cambridge, Mass.)*, 2011, 17(7-8):807-815.
- [30] Cuppari C, Manti S, Chirico V, et al. Sputum high mobility group box-1 in asthmatic children; a noninvasive sensitive biomarker reflecting disease status [J]. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2015, 115(2):103-107.
- [31] Eun-Jin S, Eunyong C, Hyun-Seung L, et al. Eosinophils modulate CD4(+) T cell responses via high mobility group box-1 in the pathogenesis of asthma [J]. *Allergy Asthma Immunol Res*, 2015, 7(2):190-194.
- [32] Hwang YH, Lee Y, Paik MJ, et al. Inhibitions of HMGB1 and TLR4 alleviate DNP-induced asthma in mice [J]. *Toxicol Res (Camb)*, 2019, 8(5):621-629.
- [33] Grossman J. One Airway, one Disease [J]. *Chest*, 1997, 111(2):11S-16S.
- [34] Bousquet J, Van Cauwenberge P, Khaltaev N, et al. Allergic rhinitis and its impact on asthma (ARIA) [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2001, 108(5):147-334.
- [35] Bousquet J, Khaltaev N, Cruz AA, et al. Allergic rhinitis and its impact on asthma (ARIA) 2008 update (in collaboration with the World Health Organization, GA (2) LEN and AllerGen) [J]. *Allergy*, 2008, 86:8-160.
- [36] 刘阳,王志斌,刘争,等.高迁移率族蛋白 B1 在变应性鼻炎中的表达及意义 [J]. *中国免疫学杂志*, 2010, 26(7):651-654.
- [37] Zhu Xuewei, Cong Jianan, Yang Ben, et al. Association analysis of high-mobility group box-1 protein 1 (HMGB1)/toll-like receptor (TLR) 4 with nasal interleukins in allergic rhinitis patients [J]. *Cytokine*, 2020, 126:154880.
- [38] Yuan Y, Liu Q, Zhao J, et al. SIRT1 attenuates murine allergic rhinitis by downregulated HMGB1/TLR4 pathway [J]. *Scand J Immunol*, 2018, 87(6):e12667.
- [39] 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志编辑委员会鼻科组,中华医学会耳鼻咽喉头颈外科学分会鼻科学组.中国慢性鼻窦炎诊断和治疗指南(2018) [J]. *中华耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2019, 54(2):81-100.
- [40] 郑静,魏欣,粘家斌,等.低氧诱导鼻黏膜上皮细胞释放高迁移率族蛋白 1 促进上皮屏障损伤 [J]. *临床耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2017, 31(15):1178-1181.
- [41] Cho HJ, Kim CH. Oxygen matters: hypoxia as a pathogenic mechanism in rhinosinusitis [J]. *BMB Rep*, 2018, 51(2):59-64.
- [42] 周小彦,林鹏,孙士铭,等.鼻窦炎患者血清 HMGB1 表达及其临床意义 [J]. *山东大学耳鼻喉眼学报*, 2016, 30(2):56-58.
- [43] 朱宝福,薛建亭,王宇卫.鼻内镜手术治疗慢性鼻-鼻窦炎的疗效及对相关血清学指标的影响 [J]. *中国内镜杂志*, 2018, 24(10):68-72.
- [44] 唐隽,王跃建,Hyun JM,等.鼻腔分泌物中高迁移率族蛋白 B1 水平与慢性鼻窦炎的严重程度相关 [J]. *中国医学文摘耳鼻咽喉科学*, 2015, 30(5):287.
- [45] Min HJ, Kim SJ, Kim TH, et al. Level of secreted HMGB1 correlates with severity of inflammation in chronic rhinosinusitis [J]. *Laryngoscope*, 2015, 125(7):E225-E230.
- [46] Dzaman K, Zagor M, Molinska-glura M, et al. High motility group box 1 (HMGB1) protein and its receptor for advanced glycation end products (rage) expression in chronic rhinosinusitis without nasal polyps [J]. *Folia Histochem Cytobiol*, 2015, 53(1):70-78.
- [47] Taziki MH, Azarhoush R, Taziki MM, et al. Correlation Between HMGB1 and TLR4 Expression in Sinonasal Mucosa in Patients With Chronic Rhinosinusitis [J]. *Ear Nose Throat J*, 2019, 98(10):599-605.
- [48] Passali D, Kern E, Lei Chen R. High mobility group box 1 (HMGB1): a new protein in the pathogenesis of ENT inflammatory and infectious diseases [J]. *Acta Otorhinolaryngol Ital*, 2012, 32(1):46-47.
- [49] Bellussi LM, Chen L, Chen D, et al. The role of High Mobility Group Box 1 chromosomal protein in the pathogenesis of chronic sinusitis and nasal polyposis [J]. *Acta Otorhinolaryngol Ital*, 2012, 32(6):386-392.
- [50] Ostberg T, Kawane K, Nagata S, et al. Protective targeting of high mobility group box chromosomal protein 1 in a spontaneous arthritis model [J]. *Arthritis Rheum*, 2010, 62(10):2963-2972.
- [51] Pisetsky DS, Erlandsson-Harris H, Andersson U. High-mobility group box protein 1 (HMGB1): an alarmin mediating the pathogenesis of rheumatic disease [J]. *Arthritis Res Ther*, 2008, 10(3):209.
- [52] Lutterloh EC, Opal SM, Pittman DD, et al. Inhibition of the RAGE products increases survival in experimental models of severe sepsis and systemic infection [J]. *Crit Care*, 2007, 11(6):R122.
- [53] Musumeci D, Roviello GN, Montesarchio D. An overview on HMGB1 inhibitors as potential therapeutic agents in HMGB1-related pathologies [J]. *Pharmacol Ther*, 2014, 141(3):347-357.

(收稿日期:2019-12-03)

本文引用格式:刘淑清,柴向斌. HMGB1 在鼻黏膜及下气道炎性疾病中的作用及其研究进展 [J]. *中国耳鼻咽喉颅底外科杂志*, 2020, 26(4):462-467. DOI:10.11798/j.issn.1007-1520.202004024

Cite this article as: LIU Shuqing, CHAI Xiangbin. The role of HMGB1 and its research progress in inflammatory diseases of nasal mucosa and lower airway [J]. *Chin J Otorhinolaryngol Skull Base Surg*, 2020, 26(4):462-467. DOI: 10.11798/j.issn.1007-1520.202004024