

高迁移率族蛋白 B1 在心脏炎症反应性疾病中的研究进展

陈丰¹ 苏强² 朱继金^{1,2}

(1. 广西医科大学研究生院, 广西 南宁 530021; 2. 广西医科大学第一附属医院急诊科, 广西 南宁 530021)

【摘要】高迁移率族蛋白 B1(HMGB1)是一种广泛存在于真核细胞内的高度保守的核蛋白, 释放到核外或细胞外时参与多种疾病的病理过程, 包括脓毒症、恶性肿瘤、慢性阻塞性肺病、自身免疫性疾病、动脉粥样硬化和心血管疾病等。大量研究证实: 心脏炎症反应是多种心脏疾病发生的重要病理机制, 而 HMGB1 作为一种晚期炎症介质在心肌炎、心肌缺血再灌注损伤、心肌梗死和心力衰竭等心脏疾病中发挥关键作用。现就 HMGB1 在心脏炎症反应性疾病中的作用进行综述。

【关键词】高迁移率族蛋白 B1; 心脏炎症反应; 心肌炎; 缺血再灌注损伤; 心肌梗死; 心力衰竭

【DOI】10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2019.08.010

Research Progress of HMGB1 in Inflammatory Heart Disease

CHEN Feng¹, SU Qiang², ZHU Jijin^{1,2}

(1. Guangxi Medical University Graduate School, Nanning 530021, Guangxi, China; 2. Department of Emergency, The First Affiliated Hospital of Guangxi Medical University, Nanning 530021, Guangxi, China)

【Abstract】High-mobility group box-1 (HMGB1) is a highly conserved nuclear protein widely distributed in eukaryotic cells. It is involved in the pathological processes of various diseases when released outside the nucleus or cells. These include sepsis, malignant tumors, chronic obstructive pulmonary disease, autoimmune diseases, atherosclerosis and cardiovascular disease. Numerous studies have confirmed that cardiac inflammatory response is an important pathological mechanism for the development of a variety of heart diseases, and HMGB1, as a late inflammatory mediator, plays a key role in heart disease such as myocarditis, myocardial ischemia-reperfusion injury, myocardial infarction and heart failure. Therefore, this article reviews the role of HMGB1 in inflammatory heart diseases.

【Key words】High-mobility group box-1; Cardiac inflammatory response; Myocarditis; Ischemia-reperfusion injury; Myocardial infarction; Heart failure

高迁移率族蛋白 B1 (high-mobility group box-1, HMGB1) 是一种高度保守的核蛋白, 广泛分布于心、肺、脑、肝、肾等组织。在细胞核内主要维持核小体结构的稳定, 调节基因转录、复制和 DNA 修复; 而在细胞外则具有炎症因子的活性, 发挥促炎作用^[1-4]。大量研究表明: HMGB1 不仅在脓毒血症、自身免疫性疾病、急性肝损伤、急性肺损伤等疾病中发挥作用, 而且在多种心脏疾病中也扮演重要角色^[4]。当循环中 HMGB1 水平增加时会导致心脏病患者预后不良^[5]。HMGB1 可释放到细胞外环境, 作为重要的损伤相关分子模式与某些模式识别受体结合激活促炎症信号

通路^[6], 抑制 HMGB1 的激活可减轻炎症反应和心功能损害, 因此 HMGB1 具有成为某些心脏疾病治疗靶点的可能。

1 HMGB1 概述

HMGB1 属于高迁移率族蛋白家族中的一员, 由 215 个氨基酸组成, 在包括心肌细胞在内的多种细胞类型中表达^[7]。HMGB1 蛋白由三个独特的结构域组成: A 盒、B 盒和酸性 C 端尾^[8-9]。A 盒在 DNA 结合和诱导抗炎反应中起重要作用, 而 B 盒与 HMGB1 蛋白表现出的促炎症反应的功能有关, 酸性 C 端尾的意义在于增加 HMGB1 的结构稳定性和对 DNA 的损伤修

复^[9]。HMGB1 的释放有两种方式:一是在炎性或损伤性条件下由坏死细胞被动释放;二是由免疫细胞主动分泌^[10]。虽然凋亡的细胞也可被动释放 HMGB1,但它们在免疫上是不起作用的,所以细胞凋亡不能刺激炎症反应的发生^[11]。细胞外 HMGB1 与晚期糖基化终产物受体(receptor for advanced glycation end products, RAGE)、Toll 样受体(TLR)2、TLR4 和 TLR9 结合,然后通过细胞信号转导途径传递损伤信号,从而激活下游的核因子(NF) κ B,参与炎症或凋亡的调控^[9]。

2 HMGB1 与心脏炎症反应性疾病

近年研究^[10,12]发现, HMGB1 在许多心血管疾病中发挥关键作用,如动脉粥样硬化、心肌缺血再灌注损伤、心力衰竭(heart failure, HF)和心肌梗死等。HMGB1 主要是通过促进炎症因子的产生,诱导炎症反应级联放大导致心肌损伤,而给予 HMGB1 的抑制剂可减轻损伤^[5,12-16],提示 HMGB1 作为损伤信号对心脏疾病的发展有重要促进作用。

2.1 HMGB1 与心肌炎

心肌炎是由各种病因引起的心肌肌层的局限性或弥漫性的炎性病变,是青年患者发生急性 HF 的主要原因。Bangert 等^[3]研究表明, HMGB1 是肌钙蛋白 I 诱导的实验性自身免疫性心肌炎(experimental autoimmune myocarditis, EAM)发病机制中的关键因素,对急性心肌炎患者的心肌活组织检查显示 HMGB1 表达增加以及血浆中的浓度上升。

心肌过度表达的 HMGB1 能诱导心肌炎,而抑制 HMGB1 则能抑制心肌炎的发生。Jiang 等^[6]通过含 HMGB1-shRNA 的腺病毒下调 EAM 模型中的 HMGB1,显示心肌炎的严重程度显著降低。在体内, HMGB1 沉默可有效地改善 EAM 的发展。Yu 等^[15]发现与对照组小鼠相比, HMGB1 在柯萨奇 B3 病毒诱导的急性病毒性心肌炎动物模型心脏中的表达显著升高,给予丙酮酸乙酯处理后显著降低了急性病毒性心肌炎小鼠心脏 HMGB1 的表达和释放,可能与丙酮酸乙酯抑制 HMGB1/RAGE/NF- κ B 信号通路密切相关。然而,有趣的是, Wang 等^[17]每隔 2 周使用 4 剂壳聚糖-pHMGB1 和壳聚糖-pVP1 DNA 疫苗经鼻腔灌胃作共免疫,并在最后一次免疫的 4 周后用柯萨奇 B3 病毒攻击小鼠。结果发现:与其他组相比, pVP1/pHMGB1 共免疫组小鼠心肌炎的严重程度明显减轻,病毒载量明显减少,心肌损伤减少,存活率提高。但

由 HMGB1 介导的心肌保护依赖于预暴露,因为在柯萨奇 B3 病毒感染后接受 HMGB1 的小鼠出现了更严重的病毒性心肌炎。这种保护作用可能来自 HMGB1 对黏膜巨噬细胞的趋化和促成熟作用。

2.2 HMGB1 与心肌缺血再灌注损伤

心肌缺血再灌注损伤(ischemic-reperfusion injury, I/R)是指心肌细胞在遭受一定时间的缺血后,在恢复血流灌注时心肌损伤程度迅速加重。尽管再灌注是抢救缺血心肌最有效的方法,但再灌注导致的心肌严重损伤亦成为一道亟待解决的难题。

大量研究证实:炎症反应在心肌 I/R 的发病机制中起着重要作用,抑制炎症反应可明显减轻 I/R 所致的心肌损伤^[18-19]。作为炎症介质, HMGB1 在触发心肌 I/R 时的炎症反应中起重要作用^[18,20-21]。Tong 等^[14]报道在 I/R 组大鼠心肌中检测到 HMGB1 表达增加。Lin 等^[22]在大鼠活体心肌 I/R 模型的研究中进一步观察到,与假手术组相比,对照组心肌 HMGB1 的水平在缺血 30 min 和再灌注 48 h 后显著升高,而给予 40 mg/kg 丙酮酸乙酯可显著抑制 HMGB1 的分泌,降低炎症细胞因子的表达,从而起到心肌保护作用,但注射重组人 HMGB1 可以消除这种保护作用。在心脏移植的动物模型中,再灌注时可通过 HMGB1/TLR4/白介素(IL)-23/IL-17A 轴诱导中性粒细胞募集和心肌 I/R,而应用抗 HMGB1 抗体可使 I/R 后全身炎症细胞因子 IL-6 水平明显低于对照组^[23]。但有意思的是:一些研究显示 HMGB1 对缺血性心脏病的有益作用。例如 Hu 等^[24]的实验结果提示 HMGB1 预处理的大鼠可显著降低炎症反应程度和缩小心肌损伤面积。Abarbanell 等^[25]研究发现低剂量 HMGB1 表现出心脏保护作用。此外,在再灌注前应用 HMGB1 中和抗体可使肌钙蛋白显著升高,心肌损伤面积增大^[8]。因此, HMGB1 对心肌的作用效果可能和浓度及暴露时间密切相关。

2.3 HMGB1 与心肌梗死

心肌梗死(myocardial infarction, MI)是一种心肌的不可逆性坏死,是冠状动脉闭塞,继发长期缺氧,导致组织坏死和缺损形成。最近研究^[11]表明, HMGB1 在体内被缺血坏死组织上调和释放。MI 后由损伤相关分子模式(如 HMGB1)所引发的过度炎症反应是导致心功能不全和心脏不良重构的主要原因。Yang 等^[13]报道,在 MI 后的第 1 天或第 3 天,可在心脏组织中观察到 HMGB1 释放显著增加。重组 HMGB1 对野

生型小鼠的处理增加了梗死面积,而与野生型小鼠相比,缺乏糖基化终产物受体的小鼠心肌损伤明显减轻,提示可能通过 HMGB1/RAGE 通路起作用^[3]。在动物模型中,实验性 MI 后心脏和循环 HMGB1 水平和炎症反应均有所增加^[8]。以上这些研究均提示 HMGB1 在 MI 中可能发挥损伤心肌作用。但有趣的是:目前关于 HMGB1 在 MI 中的作用研究也有另一种结果。Sato 等^[7]在诱导小鼠 MI 后 4 d,心脏特异性 HMGB1 高表达的转基因雄性小鼠组 HMGB1 水平显著高于野生型组,而梗死面积明显小于野生型小鼠,提示 HMGB1 可能参与限制梗死面积的大小。其机制可能是通过促进骨髓内皮祖细胞的增殖和分化来促进血管生成和组织修复。Kitahara 等^[26]研究表示过量表达 HMGB1 的转基因小鼠发生 MI 后梗死面积减小。针对 HMGB1 作用的两种相反结论,可能是因为 MI 的模型以及 HMGB1 干预方案的不同,这需进一步研究阐明^[27]。

2.4 HMGB1 与 HF

HF 是心脏疾病发展的终末阶段,严重影响人们的生活质量和威胁生命健康。炎症在 HF 的发生中起着重要作用,是 HF 疾病进展的重要调节机制^[4,11]。目前,大量研究表明^[3,10,28-29]:HF 患者 HMGB1 水平升高与疾病的严重程度正相关。Funayama 等^[30]发现 HF 患者心肌 HMGB1 从胞核向胞质移位。另外, Karuppagounder 等^[2]研究报道:脂多糖诱导的心肌细胞分泌 HMGB1,而 HMGB1 介导了心肌功能障碍。Marsh 等^[29]通过回顾研究表明:HMGB1 和 RAGE 都具有无限潜力,可作为 HF 患者预后和风险分层的生物标志物。

2.5 其他

HMGB1 信号的异常激活也参与了脓毒性心脏病、糖尿病性心脏病、老年冠心病等的发生。Hong 等^[31]在脓毒症小鼠血液中检测到 HMGB1 水平显著升高,给予烟酰胺核苷预处理能有效地抑制 HMGB1 的产生以及减少肺和心脏损伤,改善脓毒症小鼠的存活率。另外,糖尿病小鼠的血清和心肌 HMGB1 浓度也显著升高,给予白藜芦醇处理能减弱 HMGB1 的增加,改善糖尿病患者心功能不全^[32]。Wang 等^[33]证实:在糖尿病患者的肝脏中,活化的 HMGB1 可促进心肌纤维化和心功能不全。但有趣的是:前面所述 HMGB1 在 MI 小鼠模型的心脏保护作用是通过促进血管生成发挥的,而 Sato 等^[7]研究却发现 HMGB1 促

进血管生成的心肌保护作用在糖尿病状态下会被逆转,表现为糖尿病小鼠的梗死面积显著大于非糖尿病小鼠,给予二肽基肽酶 4 抑制剂(糖尿病治疗药物)可降低心肌梗死面积。随后,Bruton 等^[28]报道老年冠心病患者心肌细胞中 HMGB1 高表达。HMGB1-TLR2/TLR4 结合可诱导 NF- κ B 信号通路的激活,导致衰老心脏的炎症反应^[2]。

3 针对 HMGB1 的干预措施

HMGB1 参与许多疾病的病理过程,在多种心脏炎症性疾病中发挥重要作用。而抑制 HMGB1 信号通路在大多数情况下都有助于限制疾病的进展和改善个体的生存状况。目前,针对 HMGB1 干预的研究^[6,15]显示,噻拉唑、抗 HMGB1 抗体和丙酮酸乙酯均可通过抑制 HMGB1 的表达而改善心肌 I/R,保护心功能^[14,22-23]。miRNA-21 的过表达可抑制 HMGB1,减少炎症因子的产生,减小梗死面积以及瘢痕大小^[13]。这些证据表明抑制 HMGB1 有助于某些心脏疾病的治疗。

4 总结与展望

心血管疾病是一类在全球范围内严重威胁人类健康的疾病,具有高患病率、高致残率和高死亡率。因此,对心血管疾病的治疗研究具有重要临床意义。综上所述,HMGB1 在多种心血管疾病的发病和心功能损害中发挥着关键作用。而针对 HMGB1 的信号阻断有助于抑制炎症因子的产生和免疫细胞的募集,减轻炎症反应导致的组织损伤,从而起到保护心功能的作用,提示 HMGB1 可能成为治疗心脏炎症性疾病的新靶点,为临床药物研究提供方向。然而,HMGB1 在心脏疾病作用的具体信号通路以及在某些疾病研究的结果出现相互不一致的原因仍有待进一步分析。

参考文献

- [1] Li Q, Li ZM, Sun SY, et al. PARP1 interacts with HMGB1 and promotes its nuclear export in pathological myocardial hypertrophy [J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2019, 40(5): 589-598.
- [2] Karuppagounder V, Giridharan VV, Arumugam S, et al. Modulation of macrophage polarization and HMGB1-TLR2/TLR4 cascade plays a crucial role for cardiac remodeling in senescence-accelerated prone mice [J]. *PLoS One*, 2016, 11(4): e0152922.
- [3] Bangert A, Andrassy M, Muller AM, et al. Critical role of RAGE and HMGB1 in inflammatory heart disease [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2016, 113(2): E155-E164.
- [4] Zhang L, Liu M, Jiang H, et al. Extracellular high-mobility group box 1 mediates pressure overload-induced cardiac hypertrophy and heart failure [J]. *J Cell Mol Med*, 2016, 20(3): 459-470.

- [5] Dong LY, Chen F, Xu M, et al. Quercetin attenuates myocardial ischemia-reperfusion injury via downregulation of the HMGB1-TLR4-NF-kappaB signaling pathway [J]. *Am J Transl Res*, 2018, 10(5):1273-1283.
- [6] Jiang Y, Chen R, Shao X, et al. HMGB1 silencing in macrophages prevented their functional skewing and ameliorated EAM development: nuclear HMGB1 may be a checkpoint molecule of macrophage reprogramming [J]. *Int Immunopharmacol*, 2018, 56:277-284.
- [7] Sato A, Suzuki S, Watanabe S, et al. DPP4 inhibition ameliorates cardiac function by blocking the cleavage of HMGB1 in diabetic mice after myocardial infarction [J]. *Int Heart J*, 2017, 58(5):778-786.
- [8] Cai J, Wen J, Bauer E, et al. The role of HMGB1 in cardiovascular biology: danger signals [J]. *Antioxid Redox Signal*, 2015, 23(17):1351-1369.
- [9] Lee SA, Kwak MS, Kim S, et al. The role of high mobility group box 1 in innate immunity [J]. *Yonsei Med J*, 2014, 55(5):1165-1176.
- [10] Liu T, Zhang DY, Zhou YH, et al. Increased serum HMGB1 level may predict the fatal outcomes in patients with chronic heart failure [J]. *Int J Cardiol*, 2015, 184:318-320.
- [11] Srisuwantha R, Shiheido Y, Aoyama N, et al. Porphyromonas gingivalis elevated high-mobility group box 1 levels after myocardial infarction in mice [J]. *Int Heart J*, 2017, 58(5):762-768.
- [12] Yao HC, Yang LJ, Han QF, et al. Postconditioning with simvastatin decreases myocardial injury in rats following acute myocardial ischemia [J]. *Exp Ther Med*, 2015, 9(4):1166-1170.
- [13] Yang L, Wang B, Zhou Q, et al. MicroRNA-21 prevents excessive inflammation and cardiac dysfunction after myocardial infarction through targeting KBTBD7 [J]. *Cell Death Dis*, 2018, 9(7):769.
- [14] Tong S, Zhang L, Joseph J, et al. Celastrol pretreatment attenuates rat myocardial ischemia/reperfusion injury by inhibiting high mobility group box 1 protein expression via the PI3K/Akt pathway [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2018, 497(3):843-849.
- [15] Yu Y, Yu Y, Liu M, et al. Ethyl pyruvate attenuated coxsackievirus B3-induced acute viral myocarditis by suppression of HMGB1/RAGE/NF-KappaB pathway [J]. *Springerplus*, 2016, 5:215.
- [16] Qi YF, Zhang J, Wang L, et al. Angiotensin-converting enzyme 2 inhibits high-mobility group box 1 and attenuates cardiac dysfunction post-myocardial ischemia [J]. *J Mol Med (Berl)*, 2016, 94(1):37-49.
- [17] Wang M, Yue Y, Dong C, et al. Mucosal immunization with high-mobility group box 1 in chitosan enhances DNA vaccine-induced protection against coxsackievirus B3-induced myocarditis [J]. *Clin Vaccine Immunol*, 2013, 20(11):1743-1751.
- [18] Li J Z, Xie M Q, Mo D, et al. Picoside II protects myocardium from ischemia/reperfusion-induced injury through inhibition of the inflammatory response [J]. *Exp Ther Med*, 2016, 12(6):3507-3514.
- [19] Vilahur G, Badimon L. Ischemia/reperfusion activates myocardial innate immune response: the key role of the toll-like receptor [J]. *Front Physiol*, 2014, 5:496.
- [20] Diao H, Kang Z, Han F, et al. Astilbin protects diabetic rat heart against ischemia-reperfusion injury via blockade of HMGB1-dependent NF-kappaB signaling pathway [J]. *Food Chem Toxicol*, 2014, 63:104-110.
- [21] Tsung A, Tohme S, Billiar TR. High-mobility group box-1 in sterile inflammation [J]. *J Intern Med*, 2014, 276(5):425-443.
- [22] Lin Y, Chen L, Li W, et al. Role of high-mobility group box-1 in myocardial ischemia/reperfusion injury and the effect of ethyl pyruvate [J]. *Exp Ther Med*, 2015, 9(4):1537-1541.
- [23] Lv Q, Li C, Mo Y, et al. The role of HMGB1 in heart transplantation [J]. *Immunol Lett*, 2018, 194:1-3.
- [24] Hu X, Jiang H, Cui B, et al. Preconditioning with high mobility group box 1 protein protects against myocardial ischemia-reperfusion injury [J]. *Int J Cardiol*, 2010, 145(1):111-112.
- [25] Abarbanell AM, Hartley JA, Hermann JL, et al. Exogenous high-mobility group box 1 improves myocardial recovery after acute global ischemia/reperfusion injury [J]. *Surgery*, 2011, 149(3):329-335.
- [26] Kitahara T, Takeishi Y, Harada M, et al. High-mobility group box 1 restores cardiac function after myocardial infarction in transgenic mice [J]. *Cardiovasc Res*, 2008, 80(1):40-46.
- [27] Takahashi M. High-mobility group box 1 protein in myocardial infarction: should it be stimulated or inhibited? [J]. *J Atheroscler Thromb*, 2015, 22(6):553-554.
- [28] Bruton M, Hollan I, Xiao J, et al. Expression of high mobility group protein B1 in cardiac tissue of elderly patients with coronary artery disease with or without inflammatory rheumatic disease [J]. *Gerontology*, 2017, 63(4):337-349.
- [29] Marsh AM, Nguyen AH, Parker TM, et al. Clinical use of high mobility group box 1 and the receptor for advanced glycation end products in the prognosis and risk stratification of heart failure: a literature review [J]. *Can J Physiol Pharmacol*, 2017, 95(3):253-259.
- [30] Funayama A, Shishido T, Netsu S, et al. Cardiac nuclear high mobility group box 1 prevents the development of cardiac hypertrophy and heart failure [J]. *Cardiovasc Res*, 2013, 99(4):657-664.
- [31] Hong G, Zheng D, Zhang L, et al. Administration of nicotinamide riboside prevents oxidative stress and organ injury in sepsis [J]. *Free Radic Biol Med*, 2018, 123:125-137.
- [32] Wu H, Sheng ZQ, Xie J, et al. Reduced HMGB1-mediated pathway and oxidative stress in resveratrol-treated diabetic mice: a possible mechanism of cardioprotection of resveratrol in diabetes mellitus [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2016, 2016:9836860.
- [33] Wang Q, Li RP, Xue FS, et al. Optimal intervention time of vagal stimulation attenuating myocardial ischemia/reperfusion injury in rats [J]. *Inflamm Res*, 2014, 63(12):987-999.

收稿日期:2019-05-02