

• 综 述 •

高迁移率族蛋白 B1 在血管性痴呆中的炎性作用机制及研究进展*

常光明¹, 陈 潇²综述, 耿 鑫^{2△} 审校

(1. 天津医科大学总医院检验中心, 天津 300052; 2. 天津医科大学基础医学院, 天津 300070)

摘 要: 血管性痴呆是老年人痴呆的第二大常见原因, 仅次于阿尔茨海默病, 并且与年龄有关。高迁移率族蛋白 B1(HMGB1)作为重要的损伤相关分子模式(DAMPs)的成分, 不仅能启动早期的炎症反应, 同时在晚期能促进炎症介质的释放, 引起神经元的损伤, 造成脑组织损伤。但同时也发现 HMGB1 具有促进脑血管修复的作用。

关键词: 高迁移率族蛋白 B1; 血管性痴呆; 炎症反应

DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2019.15.026 **中图法分类号:** R446.1

文章编号: 1673-4130(2019)15-1893-04 **文献标识码:** A

Inflammatory mechanism and research progress of high mobility group protein B1 in vascular dementia*

CHANG Guang¹, CHEN Xiao², GENG Xin^{2△}

(1. Laboratory Medical Center, General Hospital of Tianjin Medical University, Tianjin 300052, China; 2. Basic Medical College, Tianjin Medical University, Tianjin 300070, China)

Abstract: Vascular dementia (VD) is the second most common cause of dementia in the elderly, second only to Alzheimer's disease, and related to age. High mobility group protein B1 (HMGB1), as an important component damage associated molecular patterns (DAMPs), can not only initiate early inflammatory response, but also promote the release of inflammatory mediators in the late stage, causing neuronal damage and brain tissue damage. However, it was also found that HMGB1 could promote cerebrovascular repair.

Key words: high mobility group protein B1; vascular dementia; inflammation

血管性痴呆是一种由于脑血管疾病和缺血性或出血性的脑损伤而导致认知和行为障碍的疾病^[1]。高迁移率族蛋白(HMG)是于 1973 年在小牛胸腺中提取, 因在聚丙烯酰胺凝胶电泳中迁移速度快, 所以称作 HMG^[2]。HMG 分为 HMGA, HMGB 和 HMGN。而 HMGB 又分为 HMGB1、HMGB2、HMGB3、HMGB4。

1 HMGB1

1.1 HMGB1 的结构 HMGB1 是非组蛋白 DNA 结合蛋白, 广泛存在于真核细胞的细胞核和细胞质中, 主要在细胞核, 正常情况下与 DNA 结合, 维持细胞核的稳定。HMGB1 有 215 个氨基酸残基, 主要有三个功能结构域, 包括带正电的 DNA 结合区域 A 区, B 区和带负电的酸性尾巴 C 区。A 区为 1~79 位氨基酸残基, 功能类似蛋白质抗体, 为抗炎相关结构域; B 区为 89-163 位氨基酸残基, 有致炎活性; C 区为

186、215 位氨基酸残基, 参与调节 HMGB1 与 DNA 的亲和力。在 150、183 位氨基酸可以介导晚期糖基化终产物受体(RAGE)和 Toll 样受体(TLR)的结合^[3]。

1.2 HMGB1 的分泌 HMGB1 可以通过两种方式分泌。(1)当免疫细胞(如巨噬细胞)被促炎细胞因子如肿瘤坏死因子 α (TNF- α), 内毒素, 炎症介质(如一氧化氮)等刺激时, 免疫细胞会被激活分泌 HMGB1, 这种方式为主动分泌且分泌出的 HMGB1 为高度乙酰化的, 具有促炎作用。(2)当细胞坏死或凋亡时, 也会被动分泌出 HMGB1, 此时分泌的 HMGB1 无乙酰化, 主要具有耐受性而非促炎作用^[4]。

1.3 HMGB1 的信号转导机制 当被释放到细胞外的 HMGB1 与一些细胞的膜受体结合以后, 会启动细胞内的信号转导通路, 通过正反馈调节, 引起炎症反应以及氧化应激。其中膜受体主要包括 RAGE 和

* 基金项目: 国家自然科学基金课题(81671054、81771135); 天津市应用基础与前沿技术重点项目(19JCZDJC35600)。

通信作者, E-mail: gengxin111@126.com。

本文引用格式: 常光明, 陈潇, 耿鑫. 高迁移率族蛋白 B1 在血管性痴呆中的炎性作用机制及研究进展[J]. 国际检验医学杂志, 2019, 40(15): 1893-1896.

TLR (TLR2 和 TLR4)。(1)RAGE 通路:RAGE 是一种多配体的膜受体。由三部分组成:胞外区、单次跨膜区和胞内区,主要分布在免疫细胞,神经细胞,内皮细胞的细胞膜^[5]。当 HMGB1 与 RAGE 的胞外区结合后,可发生两种情况:一方面一些蛋白激酶被磷酸化,使核转录因子向核内转移,促进炎症的发生^[6]。核转录因子- κ B(NF- κ B)是由复杂多肽组成的蛋白家族,在表达炎症基因的过程中起着桥梁的作用。NF- κ B 需要促炎因子的激活发挥作用,随后诱导黏附因子,趋化因子,细胞因子,环加氧酶等物质的表达,尤其是肿瘤坏死因子- α (TNF- α)和白细胞介素-1(IL-1),促进炎症的发生,加重神经元的损伤,导致血管性痴呆的发生^[7]。另一方面可激活 Rac1-Cdc42-MKK6-p38 MAPK 通路,使得细胞骨架发生改变,促进神经细胞的轴突生长^[8]。(2)TLR 通路:TLR 属于模式识别受体 (PRR) 能特异识别相应的病原体。TLR 也由三部分构成:胞外区,跨膜区和胞内区。当 HMGB1 与 TLR 结合后,TLR 信号被激活,NF- κ B 与胞质中的一个抑制因子(I κ B α 、I κ B β 、I κ B ϵ 三者中的一个)结合后失活,随即与 TLR 配体结合,NF- κ B 被降解后具有活性,与细胞核结合调节一些炎症因子基因的转录表达^[9]。

2 血管性痴呆

血管性痴呆是老年人痴呆的第二大常见原因,仅次于阿尔茨海默病,是一种慢性进行性疾病。无论是出血性或缺血性的脑卒中,还是早期的阿尔茨海默病最终都有可能发展成血管性痴呆^[10]。

2.1 血管性痴呆的病理形态学变化 血管性痴呆的小鼠模型随着时间的延长,会发现小鼠大脑皮质变薄,海马区细胞脱落逐渐增多,海马区硬化,局限性神经元数目减少,神经细胞核固缩,胶质细胞逐渐增多,形成结节,海马区的锥体细胞迟发性坏死^[11],神经元突触数量减少。

2.2 血管性痴呆的病理分型 (1)多发性脑梗死性痴呆(MID):由于脑卒中发生次数较多,部分大脑动脉不能及时供血,造成大脑缺氧,最终导致神经退化和永久性细胞损伤^[12]。主要的临床表现有认知损伤间歇性加重,偏瘫,双侧病理征,假性球麻痹等。(2)关键部位梗死性痴呆(SID):由于与高级皮质功能区有关的关键部位缺血梗死导致的痴呆。最常见是丘脑性痴呆,主要的临床表现有记忆力减退^[13]。(3)分水岭梗死性痴呆(WI):主要指脑的两条主要的动脉分布交界处的梗死^[14]。主要表现为意识和语言的障碍,偏盲等。(4)出血性痴呆:主要指颅内出血造成的痴呆。(5)皮质动脉硬化性脑病(又称 Binswanger 病)引起的痴呆:主要表现为进行性的痴呆^[15]。(6)其他

类型:如小血管性痴呆。

2.3 血管性痴呆的病因 血管性痴呆的病因较为复杂,主要有以下几个方面:与大脑记忆相关的胆碱能通路受损^[16],兴奋性神经递质过多释放^[17],氧自由基的大量释放,神经细胞的凋亡,遗传因素以及炎性机制^[18]。本文主要以 HMGB1 对血管性痴呆造成炎性机制为主进行介绍。

3 HMGB1 与血管性痴呆

3.1 HMGB1 的损伤作用 当脑血管疾病或脑卒中发生时,通常会造成病灶缺血缺氧,神经元坏死,此时 HMGB1 从细胞核内释放出来,12 h 后可在细胞质中检测出来,48 h 后 HMGB1 可在细胞外被检测出^[19]。随后 HMGB1 从以下几个方面导致脑损伤,出现认知障碍,促进血管性痴呆的发生。(1)当 HMGB1 被释放到细胞外时,作为早期炎症介质可以直接作用于神经元,诱导神经元的损伤,进而导致脑损伤^[20]。(2)释放到细胞外的 HMGB1 与小胶质细胞和巨噬细胞表面的 TLR 或 RAGE 结合,使小胶质细胞和巨噬细胞被激活,发挥以下几个方面的作用:HMGB1 启动 TLR 或 RAGE 信号传导通路,使 NF- κ B 转移到细胞核,调节炎症因子基因的转录和表达,介导炎症反应,加重脑损伤。TNF- α 作为触发因子能诱导 IL-6 高表达,诱发炎症反应^[21],破坏血脑屏障,加重脑损伤^[22],同时促进少突胶质细胞的损伤与凋亡,白质退化,造成认知障碍,导致血管性痴呆的发生。(3)激活的小胶质细胞和巨噬细胞能通过主动分泌 HMGB1, HMGB1 作为晚期炎症介质再次激活这两种细胞,产生级联反应,加重对神经元的损伤。(4)HMGB1 还可以使巨噬细胞,中性粒细胞,小胶质细胞发生浸润,增大脑梗死的面积,导致血管性痴呆。(5)当发生脑损伤时,外周血中的 HMGB1 表达增多,可能会损伤血脑屏障(BBB),同时使血脑屏障的通透性增加,外周的炎症因子通过从血脑屏障进一步加重脑损伤^[23]。(6)释放至细胞外的 HMGB1 与激活血小板功能相似,对微血管内皮细胞炎症、白细胞募集、微血栓形成等有促进作用^[24]。HMGB1 通过与 TLR2 和 TLR4 相互作用诱导血小板聚集与凝血酶的产生,促进血栓形成,进而引起脑卒中发生,加重缺血损伤^[25]。

3.2 HMGB1 的修复作用 (1)HMGB1 可诱导小胶质细胞表达 Regnase-1,减轻 HMGB1 介导的炎症反应^[26]。(2)被释放到细胞外的 HMGB1 可以与星形胶质细胞表面的膜受体结合,刺激星形胶质细胞产生 HMGB1,激活内源性内皮祖细胞,促进脑血管的修复。同时星形胶质细胞可以分泌 HMGB1,促进神经血管重构^[27],同时表达 IL-17A 促进神经功能的恢复。此外, HMGB1 可能通过募集间充质干细胞,促进新

生血管生成^[28]。(3)被 HMGB1 活化的小胶质细胞能上调转化生长因子 $\beta 1$ (TGF- $\beta 1$) 的表达,对神经元有保护作用^[29]。(4)氧化的 HMGB1 不能刺激 TNF 的表达,但能通过促进神经营养因子的表达促进脑恢复^[30],从而对血管性痴呆的恢复起到一定作用。

4 以 HMGB1 为靶点的对血管性痴呆的治疗

4.1 基苯肽(NBP) NBP 可以抑制小胶质细胞的激活,从而减少 HMGB1 的表达,减少炎症反应的发生,在一定程度上减少脑的损伤,对治疗起到一定的帮助^[31]。

4.2 HMGB1 抑制剂甘草酸 以 HMGB1 为靶点,减轻脑组织炎症损伤^[32]。

4.3 抗 HMGB1 抗体 可以通过保护血脑屏障抑制血管性痴呆的发展^[33]。

4.4 控制血糖 在高血糖的情况下, HMGB1 会提前释放加重而血管性痴呆^[34],高血糖也会诱导血管内皮细胞表达 HMGB1,加强氧化应激反应,促进血管性痴呆的发生^[35]。所以平时应该注意饮食结构,适当摄入糖类物质,保证血糖在正常范围内的稳定。

4.5 正丁酸钠 正丁酸钠是一种短链四碳脂肪酸盐,可抑制 NF- κ B 通路转导途径,阻断细胞因子和内毒素介导的炎症反应,下调 HMGB1 mRNA^[36]。

5 结 语

无论在血管性痴呆形成的早期还是晚期 HMGB1 都起着重要的作用,如果能在其发挥损伤作用时进行干预,发挥修复作用时进行协助,那么血管性痴呆就会得到控制,这一点将会在临床治疗中发挥积极作用。但是如何确定 HMGB1 在血管性痴呆的不同阶段所起到的作用从而进行控制或促进,所作用的靶点究竟是 HMGB1 还是它所作用的分子如 NF- κ B、TNF- α 、IL-1 等,从而起到对血管性痴呆的治疗作用还有待探索。

参考文献

- [1] IEMOLO F, DURO G, RIZZO C, et al. Pathophysiology of vascular dementia[J]. Immun Ageing, 2009, 6(1): 13.
- [2] GOODWIN G H, SANDERS C, JOHNS E W. 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.
- [3] MARTINOTTI S, PATRONE M, RANZATO E. Emerging roles for HMGB1 protein in immunity, inflammation, and cancer[J]. Immunotargets Ther, 2015, 4(4): 101-109.
- [4] SCAFFIDI P, MISTELI T, BIANCHI M E. Release of chromatin protein HMGB1 by necrotic cells triggers inflammation[J]. Nature, 2010, 467(7315): 191-195.

- [5] FRITZ G. RAGE; a single receptor fits multiple ligands [J]. Trends Biochem Sci, 2011, 36(12): 625-632.
- [6] SUN S C. The non-canonical NF- κ B pathway in immunity and inflammation[J]. Nat Rev Immunol, 2017, 17(9): 545-558.
- [7] ZOU J Y, CREWS F T. TNF alpha potentiates glutamate neurotoxicity by inhibiting glutamate uptake in organotypic brain slice cultures; neuroprotection by NF kappa B inhibition[J]. Brain Res, 2005, 1034(1/2): 11-24.
- [8] RAUVALA H, ROUHIAINEN A. RAGE as a receptor of HMGB1 (Amphoterin); roles in health and disease[J]. Curr Mol Med, 2007, 7(8): 725-734.
- [9] LORNE E, DUPONT H, ABRAHAM E. Toll-like receptors 2 and 4; initiators of non-septic inflammation in critical care medicine[J]. Intensive Care Med, 2010, 36(11): 1826-1835.
- [10] KALARIA R N, AKINYEMI R, IHARA M. Stroke injury, cognitive impairment and vascular dementia[J]. Biochim Biophys Acta, 2016, 1862(5): 915-925.
- [11] 赵建新, 田元祥, 李国明, 等. 脑缺血再灌注拟血管性痴呆小鼠皮层及海细胞病理形态学动态观察[J]. 中风与神经疾病杂志, 2000, 17(4): 200-202.
- [12] AL-ADAWI S, BRAIDY N, ESSA M, et al. Cognitive profiles in patients with multi-infarct dementia; an omani study[J]. Dement Geriatr Cogn Dis Extra, 2014, 4(2): 271-282.
- [13] ZHAO L, BIESBROEK J M, SHI L, et al. Strategic infarct location for post-stroke cognitive impairment; a multivariate lesion-symptom mapping study [J]. J Cereb Blood Flow Metab, 2018, 38(8): 1299-1311.
- [14] SORGUN M H, RZAYEV S, YILMAZ V, et al. Etiologic subtypes of watershed infarcts[J]. J Stroke Cerebrovasc Dis, 2015, 24(11): 2478-2483.
- [15] LOIZOU L A, JEFFERSON J M, SMITH W T. Subcortical arteriosclerotic encephalopathy (Binswanger's type) and cortical infarcts in a young normotensive patient[J]. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 1982, 45(5): 409-417.
- [16] WANG J, ZHANG H Y, TANG X C. Cholinergic deficiency involved in vascular dementia; possible mechanism and strategy of treatment[J]. Acta Pharmacol Sin, 2009, 30(7): 879-888.
- [17] ALMAGUER-MELIAN W, CRUZ-AGUADO R, DE LA RIVA C, et al. Effect of LTP-reinforcing paradigms on neurotransmitter release in the dentate gyrus of young and aged rats[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2005, 327(3): 877-883.
- [18] WILSON C J, FINCH C E, COHEN H J. Cytokines and cognition-the case for a head-to-toe inflammatory paradigm[J]. J Am Geriatr Soc, 2002, 50(12): 2041-2056.
- [19] 熊晓星. HMGB1 对脑卒中诱导的脑组织炎症反应和外

周免疫抑制的效应及机制研究[D]. 杭州:浙江大学, 2014.

[20] 周艳丽. HMGB1 在缺氧/复氧神经元上的表达及其意义 [D]. 郑州:郑州大学, 2009.

[21] SHOHAMI E, NOVIKOV M, BASS R, et al. Closed head injury triggers early production of TNF alpha and IL-6 by brain tissue[J]. J Cereb Blood Flow Metab, 1994, 14(4): 615-619.

[22] GASCHÉ Y, FUJIMURA M, MORITA-FUJIMURA Y, et al. Early appearance of activated matrix metalloproteinase-9 after focal cerebral ischemia in mice; a possible role in blood-brain barrier dysfunction[J]. J Cereb Blood Flow Metab, 1999, 19(9): 1020-1028.

[23] HE H J, WANG Y, LE Y, et al. Surgery upregulates high mobility group box-1 disrupts the blood-brain barrier causing cognitive dysfunction in aged rats[J]. CNS Neurosci Ther, 1994, 18(12): 51-52.

[24] VOGEL S, BODENSTEIN R, CHEN Q, et al. Platelet-derived HMGB1 is a critical mediator of thrombosis[J]. J Clin Invest, 2015, 125(12): 4638-4654.

[25] SEMERARO F, AMMOLLO C T, MORRISSEY J H, et al. Extracellular histones promote thrombin generation through platelet-dependent mechanisms: involvement of platelet TLR2 and TLR4 [J]. Blood, 2011, 118(7): 1952-1961.

[26] 刘小溪. 小胶质细胞表达 Regnase-1 负性调节 HMGB1 介导的炎症和神经损伤[D]. 广州:南方医科大学, 2016.

[27] HAYAKAWA K, PHAM L D, KATUSIC Z S, et al. Astrocytic high-mobility group box 1 promotes endothelial progenitor cell-mediated neurovascular remodeling during stroke recovery[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2012, 109(19): 7505-7510.

[28] BIANCHI M E, CRIPPA M P, MANFREDI A A, et al.

High-mobility group box 1 protein orchestrates responses to tissue damage via inflammation, innate and adaptive immunity, and tissue repair[J]. Immunol Rev, 2017, 280(1): 74-82.

[29] FLANDERS K C, REN R F, LIPPA C F. Transforming growth factor-betas in neurodegenerative disease [J]. Prog Neurobiol, 1998, 54(1): 71-85.

[30] TIAN X, SUN L, FENG D, et al. HMGB1 promotes neurovascular remodeling via Rage in the late phase of subarachnoid hemorrhage [J]. Brain Res, 2017, 1670(2): 135-145.

[31] 姚娟. OX-42、HMGB1 在 Wistar 大鼠血管性痴呆模型中海马区的表达及丁苯酞干预的研究[D]. 长沙:湖南师范大学, 2013.

[32] OHNISHI M, KATSUKI H, FUKUTOMI C A, et al. HMGB1 inhibitor glycyrrhizin attenuates intracerebral hemorrhage-induced injury in rats[J]. Neuropharmacology, 2011, 61(5/6): 975-980.

[33] ZHANG J, TAKAHASHI H K, LIU K, et al. Anti-high mobility group box-1 monoclonal antibody protects the blood-brain barrier from ischemia-induced disruption in rats[J]. Stroke, 2011, 42(5): 1420-1428.

[34] 黄景阳. HMGB1 在高血糖加重脑缺血再灌注损伤中的作用及机制探讨[D]. 济南:山东大学, 2014.

[35] 赵杨. 高糖对血管内皮细胞表达 HMGB1 及对氧化应激的作用研究[D]. 武汉:华中科技大学, 2011.

[36] HUUSKONEN J, SUURONEN T, NUUTINEN T, et al. Regulation of microglial inflammatory response by Sodium butyrate and short-chain fatty acids[J]. Br J Pharmacol, 2004, 141(5): 874-880.

(收稿日期:2019-01-20 修回日期:2019-04-28)

• 综 述 •

白细胞介素与强直性脊柱炎的研究进展*

郭团茂, 曹伟宁, 行艳丽, 朱海云

(咸阳市中心医院脊柱外科, 陕西咸阳 712000)

摘 要:强直性脊柱炎是一种免疫介导的慢性、进行性疾病,在其病程的各阶段均有炎症反应的参与,因而探究发病过程中细胞因子的作用极为必要。白细胞介素主要是由多种免疫细胞共同合成与分泌,为炎症反应的主要细胞因子,临床上将白细胞介素作为治疗靶点而改善疾病。鉴于强直性脊柱炎发病中白细胞介素的重要作用,本文对此进行综述。

关键词:强直性脊柱炎; 炎症反应; 白细胞介素

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2019.15.027

文章编号:1673-4130(2019)15-1896-06

中图法分类号:R446.6

文献标识码:A

* 基金项目:陕西省科技厅面上项目(2014JM4115);陕西省卫生计生委项目(2016D071);咸阳市科技局课题(2016K02-99)。
本文引用格式:郭团茂,曹伟宁,行艳丽,等. 白细胞介素与强直性脊柱炎的研究进展[J]. 国际检验医学杂志, 2019, 40(15): 1896-1901.