

• 综 述 •

高迁移率族蛋白 B1 在动脉粥样硬化中的作用及其机制研究进展*

罗 微 综述, 廖文璟, 罗 庆, 魏 岚, 邓 涛, 陈建林[△] 审校

(成都医学院检验医学院, 四川成都 610500)

摘 要: 动脉粥样硬化(AS)是一种慢性炎症性疾病, 常常引发心肌梗死、脑梗死等严重心脑血管疾病, 严重威胁人类生命。高迁移率族蛋白 B1(HMGB1)与 AS 的发生、发展具有高度关联性, 它可通过与糖基化终末产物等相应特异性受体结合, 从而参与 AS 的病理发生过程, 其水平的变化对于 AS 的发展过程及临床药物治疗 AS 的疗效判断具有指导价值。HMGB1 结合晚期糖基化终末产物受体(RAGE)、Toll 样受体(TLR)等特异性受体后, 启动并激活相关信号通路, 进而引起血管的炎症反应, 最终导致 AS 的发生。因此, 人们可以通过阻断由 HMGB1 介导的信号通路来有效抑制 AS 的发生、发展, 也为未来治疗 AS 提供了新的方向。

关键词: 高迁移率族蛋白 1; 动脉粥样硬化; 机制

DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2020.20.021

中图法分类号: R446.1; R543.5

文章编号: 1673-4130(2020)20-2518-04

文献标识码: A

The role and mechanism of high mobility group box 1 protein in atherosclerosis*

LUO Wei, LIAO Wenjing, LUO Qing, WEI Lan, DENG Tao, CHEN Jianlin[△]

(School of Laboratory Medicine, Chengdu Medical College, Chengdu, Sichuan 610500, China)

Abstract: Atherosclerosis (AS) is a chronic inflammatory disease which often causes myocardial infarction, cerebral infarction and other serious cardiovascular and cerebrovascular diseases, seriously threat to human life. High mobility group box 1 protein (HMGB1) is highly correlated with the occurrence and development of AS. HMGB1 may be involved in the pathogenesis of AS by binding to specific receptors such as advanced glycation end products. The changes of HMGB1 level have guiding value for the development process of AS and the effect of clinical drug treatment of AS. After binding to Receptor of Advanced Glycation End-products (RAGE), Toll-like receptors (TLR) and other specific receptors, HMGB1 activates related signaling pathways, resulting in blood vessels inflammatory reaction, eventually leading to the occurrence of the AS. Therefore, people could effectively inhibit the occurrence and development of AS by blocking the signaling pathway mediated by HMGB1, which also provides a new direction for the treatment of AS in the future.

Key words: high mobility group box 1 protein; atherosclerosis; mechanism

动脉粥样硬化(AS)是一种由多种因素导致的动脉血管病变的慢性炎症性疾病, 主要侵害全身大中动脉血管, 在多种炎症因子作用下, 血管内皮细胞、平滑肌细胞、巨噬细胞等多种细胞参与下, 从内膜病变开始, 引起脂质和糖类在局部积累, 形成血栓, 发生纤维组织增生及钙质沉积, 进而导致动脉中层形成斑块, 以及动脉腔受阻, 引起相应组织器官缺血性坏死、血管内膜增厚变硬、管腔狭窄、管壁破裂, 容易出现动脉瘤、冠心病、脑梗死等并发症, 严重危害人类的健康。已有研究表明 AS 的发生是由固有免疫应答和适应性免疫应答同时参与的过程, 首先由动脉壁中沉积的氧

化脂质引发单核-巨噬细胞系统参与的固有性免疫应答, 随后激活多种 T 淋巴细胞参与的适应性免疫应答, 这两种免疫应答在参与过程中, 均释放出大量炎症因子, 从而引发持续的炎症反应^[1]。显然, AS 的发生、发展很大程度上依赖于多种炎症因子的作用, 其中发挥核心作用的被认为是高迁移率族蛋白 B1 (HMGB1)。本文就 HMGB1 在 AS 发病过程中的作用及其机制作一综述。

1 HMGB1 的结构与生物学功能

1.1 HMGB1 的结构特征 HMGB1 是一类普遍存在的非组蛋白, 在维持核小体稳定和 DNA 复制、修复

* 基金项目: 国家级大学生创新创业项目(201713705050); 四川省教育厅自然科学重点项目(17ZA0104); 四川省医学科研青年创新课题项目(Q18020); 成都医学院自然科学项目(16Z146)。

[△] 通信作者, E-mail: jianlin1126@163.com。

本文引用格式: 罗微, 廖文璟, 罗庆, 等. 高迁移率族蛋白 B1 在动脉粥样硬化中的作用及其机制研究进展[J]. 国际检验医学杂志, 2020, 41(20): 2518-2521.

及基因转录中发挥着重要作用,进化上高度保守,存在于所有真核细胞中^[2]。人类的 HMGB1 相对分子质量约为 25×10^3 ,是由位于人类染色体 13q12 带上的基因编码,含有 215 个氨基酸,呈典型双极结构,包括两个 DNA 结合区 A 盒(氨基酸 7~78 位)和 B 盒(氨基酸 95~163 位)及一个含酸性氨基酸的 C 尾(氨基酸 186~215 位),有两个核定位序列,分别位于 27~43 位和 178~184 位^[3]。编码 HMGB1 的炎症介质活性区域主要位于 B 盒,该区域具有高度保守性,起始的 40 个氨基酸肽段可诱导白细胞介素(IL)-6、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)等炎症因子的产生,从而引起炎症反应;而 A 盒生物活性与其相反,主要发挥拮抗 HMGB1 促炎症反应的作用;C 尾端主要通过晚期糖基化终末产物受体(RAGE)特异性结合来发挥生物学效应^[4]。

1.2 HMGB1 的生物学功能 通常情况下, HMGB1 作为核蛋白位于细胞核内,通过 DNA 结合区 A 盒和 B 盒结合在 DNA 螺旋的小沟中,调节 DNA 与肿瘤抑制基因、转录因子蛋白(NF- κ B)等转录因子间的相互作用及基因转录^[1,3],发挥其非组蛋白的生物学功能。通常情况下, HMGB1 主要在细胞核内发挥其非组蛋白的生物学功能,但当受到外界炎症因子刺激时,处于细胞核内的 HMGB1 通过磷酸化、乙酰化等翻译后修饰,与 DNA 解离,从活化的免疫细胞中(巨噬细胞、树突状细胞、B 淋巴细胞和自然杀伤性细胞等)释放到细胞外,分泌到胞外的 HMGB1 会通过趋化和激活免疫细胞来启动和促进炎症反应。因此,认为 HMGB1 是典型的与细胞受损相关的分子,细胞受到细菌和病毒感染、理化或其他因素损伤时,会引发其非程序性死亡, HMGB1 就会被细胞快速释放出来,进而启动和促进炎症反应,在局部或者全身慢性炎症性疾病中发挥着重要作用^[5]。

2 HMGB1 与 AS 的关系

AS 是一种血管内皮产生功能性障碍的损伤性炎症反应疾病,呈现炎症反应变性、渗出及增生等典型特点。在 AS 病变过程中,动脉内壁上会逐渐沉积脂质结晶,脂质结晶进一步引发免疫应答,使多种免疫细胞和血小板黏附和聚积在血管壁上,导致血管出现弹性降低、管腔狭窄或受阻等致死性炎症反应。AS 的发生、发展机制较为复杂,涉及多种因素,目前尚未完全阐明。随着对 AS 的研究逐渐深入,发现 HMGB1 作为重要的晚期炎症介质因子,通过释放大量炎症因子来介导炎症反应,可能在启动 AS 慢性炎症反应过程中发挥了至关重要的作用。研究表明,在 AS 的病理形成过程中,在病变的内膜组织中 HMGB1 的表达水平明显升高,同时还侵入到斑块基质中,不仅促进巨噬细胞等免疫细胞的迁移,同时还

促进了炎症因子的释放^[6]。另外,以往研究表明,对 AS 模型小鼠直接注射抗 HMGB1 的中和抗体,可以明显降低 AS 对小鼠的侵害,说明 HMGB1 在 AS 的发生、发展过程中发挥着关键性作用^[7]。

2.1 HMGB1 与炎症反应 HMGB1 作为晚期炎症因子在脓毒血症发展过程中起到关键作用。随着研究深入,大量研究证明 HMGB1 是一种重要的内源性促炎细胞因子^[8-9]。研究证明,通过给实验动物注射一定剂量的外源性 HMGB1,会引发动物发热、组织损伤等炎症反应^[9]。但如果将 HMGB1 抗体或 HMGB1 抑制剂注射到实验动物体内,可明显减轻相应的炎症反应,并提高小鼠的生存率^[10]。近年研究表明, HMGB1 主要通过特异性受体结合,激活巨噬细胞、单核细胞、中性粒细胞等多种炎症细胞,释放大量的细胞因子、趋化因子,从而调控炎症反应,导致相关组织的损伤,最终导致炎症反应的发生^[11]。

2.2 HMGB1 与内皮细胞损伤 动脉内皮细胞功能障碍与损伤是 AS 的病理、生理基础,而 HMGB1 广泛存在于血管内皮细胞,当内皮细胞受损时, HMGB1 可释放到细胞外,促进内皮细胞释放 TNF- α 、单核细胞趋化蛋白 1 和粒细胞集落刺激因子(G-CSF)等多种炎症因子释放,形成炎症因子“风暴”,加强单核细胞、巨噬细胞等炎症反应细胞的趋化浸润作用,引起内皮细胞功能障碍和渗透性增加,使脂质能够渗透沉积在血管内壁中,因此, HMGB1 在调节和放大炎症反应方面起了关键的作用^[12]。在健康人群中, HMGB1 在主动脉和冠状动脉中的表达量与微血管的内皮细胞、平滑肌细胞和巨噬细胞的水平接近,并无明显差异,以健康人主动脉和冠状动脉的 HMGB1 水平为对照时, AS 患者的 HMGB1 表达量明显增加;同时发现越靠近 AS 病变的坏死核心区域, HMGB1 的表达量呈现明显升高的趋势^[13]。因此, HMGB1 被认为是一种重要的晚期炎症因子,是启动炎症反应和维持炎症反应级联放大效应的中心分子,与 AS 发病机制密切相关。

2.3 HMGB1 与血栓形成 近年来研究发现, HMGB1 与血栓的形成密切关系,在静脉窦血栓小鼠模型中 HMGB1 的水平明显上升,通过抑制 HMGB1 可阻断血栓的形成^[14]。在大鼠静脉血栓动物模型中,给予抗 HMGB1 单克隆抗体治疗后,发现门静脉内血栓明显减少, P-选择素和 D-二聚体表达明显上调。当血管内皮受损时, HMGB1 被巨噬细胞释放出来,一方面通过激活血管内皮细胞,释放大量的炎症因子、黏附因子和趋化因子,导致免疫细胞被吸附引起血栓形成^[15];另一方面会引起血小板聚集并表达 HMGB1, HMGB1 与由血管内皮细胞释放出来的纤溶酶原激活物、组织型纤溶酶原激活物相互作用,破坏了生理

凝血和抗凝血系统之间的平衡,导致凝血功能的改变,引起纤维蛋白形成的加速和纤维蛋白溶解障碍,使血管内纤维蛋白沉积从而促进微血栓形成^[16]。这说明 HMGB1 在血栓或弥散性血管内凝血的形成过程中发挥着重要作用。

3 HMGB1 在 AS 疾病中的作用机制

3.1 HMGB1 通过 RAGE 诱发 AS 的机制 研究表明, HMGB1 在 AS 组织中的巨噬细胞、血管平滑肌细胞中都有较高水平的表达,且随着 AS 病程加重而明显增加^[17]。以往研究表明,被释放到细胞外部的 HMGB1 通过与 RAGE 的结合,促进内皮细胞及平滑肌细胞表达更多的黏附因子、趋化因子、血管活性物质、基质金属蛋白,介导平滑肌细胞趋化移行^[18]。细胞外的 HMGB1 还可以通过 RAGE 介导的内吞作用进入溶酶体内, RAGE 介导引发溶酶体渗漏后,在细胞内迅速合成的活性氧类物质具有明显的氧化作用,之后与其他细胞外促炎分子结合,最终促进活性氧类的生成和细胞黏附因子等炎症因子的分泌,从而参与 AS 的病理过程。有研究表明, HMGB1 与 RAGE 受体特异性结合后,激活细胞内信号通路,从而产生大量炎症因子和趋化因子,参与到免疫细胞的发育、成熟和迁移过程,引起相应组织损伤,最终导致炎症反应发生^[19]。总之, HMGB1 可与 RAGE 相结合,参与调节炎症反应,从而加快 AS 病程的发展,进一步可导致冠心病的发生、发展。

3.2 HMGB1/Toll 样受体 (TLR) 4 途径诱发 AS 的机制 TLR 在 AS 的发病机制中起着重要作用。HMGB1 可以促进 TLR4 的活化,活化后的 TLR4 启动了 NF- κ B 及有丝分裂原活化蛋白激酶 (MAPK) 途径,诱导细胞因子和趋化因子的大量释放,刺激炎症细胞的生成。TLR4 参与了受脂质调节的促炎信号,影响 AS 过程中单核细胞的募集,促进粥样斑块的形成。同时 TLR4 能促进血管平滑肌细胞 (VSMC) 转化为促炎表型,转化后的 VSMC 又可加重 AS 的病程,同时 VSMC 的不断增殖导致 VSMC 释放趋化因子、促炎细胞因子及 TLR2 的表达,这些作用虽看似不相关,但最终均将促进 AS 的进一步发展;并且 TANG 等^[20]的研究发现, HMGB1 通过 TLR4 和钙调节通道调节炎症反应。由 HMGB1 诱导的 TNF- α 及 IL-6 的上调可促使炎症反应的级联扩大化,细胞损伤引起的凋亡、坏死及巨噬细胞系统激活而产生的 HMGB1 则会进一步扩大下游的炎症反应,最终促进了 AS 的进一步发展。

4 以 HMGB1 为靶点治疗 AS

在上述论述中, HMGB1 作为 AS 疾病发生过程中重要的炎症因子,可引起炎症反应同时促进 AS 的发生、发展。因此,人们尝试用 HMGB1 的抑制剂等

药物抑制 HMGB1 的表达,来延缓或治疗 AS。

4.1 丙酮酸乙酯抑制 HMGB1 的表达 XIAO 等^[21]研究发现, HMGB1 在 AS 斑块组织中高表达,给予丙酮酸乙酯后, HMGB1 的表达水平明显下降,显示丙酮酸乙酯通过抑制斑块内 HMGB1 的表达,使 AS 斑块面积明显减少,斑块内巨噬细胞水平降低, TNF- α 及单核细胞趋化因子-1 (MCP-1) 的表达也明显降低,证实通过 HMGB1 抑制剂丙酮酸乙酯可治疗或预防 AS。

4.2 槲皮素抑制 HMGB1 的表达 槲皮素用于治疗 AS 具有较好的治疗效果。研究表明槲皮素可以降低 TLR4 和 HMGB1 在 AS 病程中的表达量,随着药物的剂量增加,不仅 TLR4 和 HMGB1 表达量下降,而且 TLR4 蛋白及其相关基因的表达均下降,同时作用时间越长, TLR4、HMGB1 及相关基因的表达下降越明显^[7],由此表明槲皮素抗 HMGB1/TLR4 通路作用具有剂量性、时间依赖性。HMGB1、TLR4 所涉及的 mRNA 在早期表达无明显差异,而在晚期均有差异,这可能是由于晚期炎症因子 HMGB1、TLR4 在药物作用后表达下降^[22]。综上所述,槲皮素具有抗 HMGB1/TLR4 通路的作用,其机制是通过下调 TLR4、HMGB1 表达水平,从而发挥抗炎作用^[23]。

4.3 他汀类药物抑制 HMGB1 的表达 研究证实,他汀类药物能够降低血脂,改善血管内皮功能,抑制炎症反应,稳定、延缓或者消退动脉粥样斑块。李艳丽等^[24]发现心肌梗死患者服用阿托伐他汀后,患者血浆中 HMGB1、基质金属蛋白酶-9 (MMP-9) 水平明显降低,抗炎作用明显,并具有稳定斑块的作用。而他汀类药物通过抑制炎症因子、炎症趋化因子和黏附分子的表达水平,降低了超敏 C 反应蛋白 (hs-CRP) 的表达水平,从而明显改善 AS。他汀类药物除了降脂作用,还包括稳定斑块,改善内皮功能,减少炎症反应和抑制血栓形成,这些作用显然与心脑血管的治疗相关,与冠心病及高脂血症的发生相关,所以他汀类药物在冠心病的治疗中有着重要的作用^[25]。

5 小 结

HMGB1 作为一种炎症因子,在冠心病、AS、血栓闭塞性脉管炎等疾病中起着很重要的作用。大多数 AS 相关疾病均会涉及 HMGB1,因此, HMGB1 具有作为 AS 的生物标志物的潜力, HMGB1 水平的变化对于 AS 的发展过程及临床药物治疗 AS 的疗效判断具有指导价值。HMGB1 结合 RAGE、TLR 等特异性受体后,启动相关信号通路,激活相应信号通路,进而引起血管的炎症反应,最终导致 AS 的发生。因此,人们可以通过阻断由 HMGB1 介导的信号通路来有效抑制 AS 的发生、发展,也为未来治疗 AS 提供了新的方向。但是,目前 HMGB1 在 AS 的发展过程中所

发挥的作用及机制尚需进一步研究,为以后寻找治疗 AS 更多新的药物靶点提供思路。

参考文献

- [1] WAN Q, LIU Z Y, YANG M, et al. Acceleratory effects of ambient fine particulate matter on the development and progression of atherosclerosis in apolipoprotein E knock-out mice by down-regulating CD4⁺ CD25⁺ Foxp3⁺ regulatory T cells[J]. *Toxicol Lett*, 2019, 316: 27-34.
- [2] YANG H, WANG H C, CHAVAN S S, et al. High mobility group box protein 1 (HMGB1): the prototypical endogenous danger molecule[J]. *Mol Med*, 2015, 21(1): S6-S12.
- [3] CHIRICO V, LACQUANITI A, SALPIETRO V, et al. High-mobility group box 1 (HMGB1) in childhood: from bench to bedside[J]. *Eur J Pediatr*, 2014, 173(9): 1123-1136.
- [4] 蔡妩扬, 蒋骏航, 钱峰. HMGB1 研究进展[J]. *药物临床*, 2019, 2(3): 60-63.
- [5] BUSTIN M. High mobility group proteins[J]. *Biochim Biophys Acta*, 2010, 1799(1/2): 1-2.
- [6] DING J W, ZHOU T, ZHENG X X, et al. The effects of high mobility group box-1 protein on peripheral Treg/Th17 balance in patients with atherosclerosis[J]. *Acta Cardiologica Sinica*, 2018, 34(5): 399-408.
- [7] BAE J S. Role of high mobility group box 1 in inflammatory disease: focus on sepsis[J]. *Arch Pharm Res*, 2012, 35(9): 1511-1523.
- [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] ANDERSSON U, YANG H, HARRIS H. High-mobility group box 1 protein (HMGB1) operates as an alarmin outside as well as inside cells[J]. *Sem Immunol*, 2018, 38: 40-48.
- [10] YANG H, WANG H C, ANDERSSON U. Targeting inflammation driven by HMGB1[J]. *Front Immunol*, 2020, 11: 1-9.
- [11] FUCIKOVA J, KRALIKOVA P, FIALOVA A, et al. Human tumor cells killed by anthracyclines induce a tumor-specific immune response[J]. *Cancer Res*, 2011, 71(14): 4821-4833.
- [12] 张再强, 丁家望, 罗彩云. 高迁移率族蛋白 B1 与动脉粥样硬化[J]. *生命的化学*, 2017, 37(2): 280-284.
- [13] DE SOUZA A W, WESTRA J, LIMBURG P C, et al. HMGB1 in vascular diseases: its role in vascular inflammation and atherosclerosis[J]. *Autoimmun Rev*, 2012, 11(12): 909-917.
- [14] KONSTANTIN S, VANESSA P, SVEN S, et al. Disulfide HMGB1 derived from platelets coordinates venous thrombosis in mice[J]. *Blood*, 2016, 128(20): 2435-2449.
- [15] 李树合, 周定标, 余新光, 等. 颈动脉粥样硬化斑块中 HMGB1 表达的改变及意义[J]. *中华神经外科杂志*, 2007, 23(2): 146-148.
- [16] 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.
- [17] LUO Y, LI S J, YANG J, et al. HMGB1 induces an inflammatory response in endothelial cells via the RAGE-dependent endoplasmic reticulum stress pathway[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2013, 438(4): 732-738.
- [18] 钟港, 孙雨婷, 王梦恬, 等. HMGB1 与动脉粥样硬化相关疾病的研究进展[J]. *分子生物医学*, 2019, 42(10): 1873-1878.
- [19] 徐晓艳, 唐啸. HMGB1 通过糖基化终末产物受体在动脉粥样硬化发病中的作用[J]. *临床心血管病杂志*, 2018, 3(9): 861-865.
- [20] TANG D, KANG R, ZEH H J, et al. High-mobility group box 1, oxidative stress, and disease[J]. *Antioxid Redox Signal*, 2011, 14(7): 1315-1335.
- [21] XIAO H N, LIU H B, HOU C C, et al. Effects of ethyl pyruvate in preventing the development of diet-induced atherosclerosis by blocking the HMGB1 expression in Apoe-deficient mice[J]. *J Cardiovasc Pharmacol*, 2016, 67(4): 299-304.
- [22] LIN Q, YANG X P, FANG D, et al. High-Mobility group Box-1 mediates Toll-Like receptor 4-Dependent angiogenesis[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2011, 31(5): 1024-1032.
- [23] 曾瑜, 查克岚, 奚雪梅, 等. 槲皮素通过 HMGB1/TLR4 途径抗动脉粥样硬化的作用机制[J]. *检验医学与临床*, 2017, 17(25): 2511-2514.
- [24] 李艳丽, 郭振华, 刘娟. 炎症因子 HMGB1、MMP-9 与冠心病的相关分析及服用阿托伐他汀后的变化[J/CD]. *中西医结合心血管病电子杂志*, 2016, 4(27): 36-38.
- [25] 郭振华. 高迁移率组蛋白 B1 与动脉粥样硬化及他汀类药物研究进展[J]. *疾病监测与控制*, 2015, 9(11): 791-793.

(收稿日期: 2020-03-11 修回日期: 2020-07-13)