文章编号：1001-6325(2023)04-0690-05

短篇综述

HMGB1 信号通路在支气管哮喘中作用的研究进展

孙 莹[1]，杨治安[1]，何 瑶[1]，余 勤[2*]

1. 兰州大学 第一临床医学院，甘肃 兰州 730000；2. 兰州大学第一医院 呼吸科，甘肃 兰州 730000

摘要：高迁移率族蛋白 B1(HMGB1) 作为一种普遍存在的核蛋白，几乎在所有细胞中都有表达，激活释放后与其受体结合介导肺部炎性反应。HMGB1 信号通路与支气管哮喘疾病的发生发展息息相关，相关的靶向药物治疗相继在动物实验以及临床试验中开展。

关键词：高迁移率族蛋白 B1 ；支气管哮喘；气道炎性反应；气道重塑

中图分类号：R563.9 **文献标志码**：A

DOI：10.16352/j.issn.1001-6325.2023.04.0690

Research progress on the role of HMGB1 signal pathway in bronchial asthma

SUN Ying[1], YANG Zhian[1], HE Yao[1], YU Qin[2*]

1. the First School of Clinical Medcine, Lanzhou University, Lanzhou 730000; 2. Department of Respiratory, the First Hospital of Lanzhou University, Lanzhou 730000, China

Abstract: High mobility group box 1 protein (HMGB1), as a ubiquitous nuclear protein, expresses in almost all cells. After activation and release, HMGB1 binds to its receptor and mediates pulmonary inflammatory response. HMGB1 signaling pathway is closely related to the occurrence and development of bronchial asthma. Related targeted drug therapy has been carried out in animal test and in clinical trials.

Key words: HMGB1; bronchial asthma; airway inflammation; airway remodeling

支气管哮喘是一种常见的慢性呼吸道疾病，常伴有广泛而多变的气流阻塞，导致反复发作的喘息、气促、胸闷和(或)咳嗽等症状，是危害人类健康常见的呼吸道疾病之一。其具有较高的发病率和病死率，已经成为严重的公共卫生问题。目前哮喘的分子机制尚未完全阐明，主要认为与免疫炎性反应、气道的高反应性以及气道重塑有关。

目前认为，哮喘的气道免疫炎性反应主要是由于 Th1、Th2 以及 Th17 细胞失衡所引起的。哮喘主要分为 T2 型哮喘和非 T2 型哮喘。T2 型哮喘涉及 2 型免疫炎性反应，是由 Th2 细胞介导的，其病理特征是嗜酸性粒细胞、嗜碱性粒细胞的聚集，包括过敏性哮喘以及非过敏性嗜酸性粒细胞哮喘。非 T2 型细胞主要是 Th1 以及 Th17 细胞介导的，病理特征包括中性粒细胞的聚集，进一步可细分为嗜中性粒细胞哮喘、少粒细胞哮喘以及混合粒细胞哮喘。气道重塑是由 T 淋巴细胞和嗜酸性粒细胞浸润的增加引起的，细胞因子和炎性因子级

收稿日期：2021-12-31 **修回日期**：2022-05-31

基金项目：甘肃省科技计划(18YF1FA106)

* **通信作者(corresponding author)**：yuq701@163.com

联反应的激活促进了过敏反应和肺组织的重塑。气道平滑肌质量增加、细胞外基质成分和胶原沉积、上皮-间质转化、网状基底膜增厚和杯状细胞化生被认为是哮喘气道重塑的典型病理生理特征。

支气管哮喘发病机制的一个中心特征就是气道炎性反应,考虑到高迁移率族蛋白 B1(high mobility group box-1 protein,HMGB1)的炎性反应作用和炎性反应在哮喘发病机制中的重要性,因此更全面地了解该蛋白及其信号通路在哮喘发病中的作用是至关重要的。同时,近年来有大量研究表明 HMGB1 及其受体在哮喘的发生发展中起着重要的作用,因此本文就 HMGB1 及其受体轴在支气管哮喘发病机制中的作用和作为靶点在哮喘的治疗作一综述。

1　HMGB1 及其受体的概述

高迁移率族蛋白(high mobility group protein,HMG)是一类 DNA 结合蛋白,因其在聚丙烯酰胺凝胶电泳中的高迁移率而命名。根据 HMG 分子量的大小、结构相似性及与 DNA 结合的特性,可将 HMG 分为 3 个家族,即 HMGA、HMGB、HMGN。其中,HMGB 家族又可分为 HMGB1、HMGB2、HMGB3。HMGB1 是核内一类非组蛋白染色体结合蛋白,结构上由 3 个区域组成,2 个含正电荷区域(A 盒和 B 盒)和一个含负电荷的羧基末端,羧基末端有 30 个氨基酸残基,由谷氨酸和天冬氨酸残基组成。HMG 盒 A 和 B 都与 DNA 结合。然而,HMG 盒 A 是一个抗炎结构域,而 HMG 盒 B 是一个促炎结构域[1-2]。HMGB1 存在于所有有核细胞中,可通过活化细胞的主动分泌和坏死损伤细胞的被动释放而进入细胞外[3]。HMGB1 与染色体结合较为疏松,当细胞损伤坏死时,直接从细胞中释放出来,致成“渗漏”[4]。当炎性细胞刺激或发生应激时,免疫细胞如单核细胞、树突状细胞等以出胞的作用主动分泌 HMGB1。HMGB1 是高迁移率组蛋白的重要成员之一,其与晚期糖基化终末产物受体(receptor for advanced glycation end products,RAGE)[5]、Toll 样受体(Toll-like receptors,TLR)结合后,主要为 TLR2 和 TLR4[6],通过激活下游通路促进炎性反应因子的释放,介导炎性反应。

2　HMGB1 及其受体轴在支气管哮喘中的作用

2.1　HMGB1 及其晚期糖基化受体相关通路

晚期糖基化受体是免疫球蛋白超家族成员,在单核吞噬细胞、血管平滑肌细胞和神经元等细胞表面都有表达,在正常组织中表达较低,当配体表达增加时,其表达量随之升高。RAGE 是一种具有多种功能的多配体受体,其配体有晚期糖基化终末产物(advanced glycation end products,AGES)、HMGB1、S100/钙粒蛋白等,但 HMGB1 被认为是其特异性配体,与 RAGE 有更高的亲和力。它与 RAGE 相互作用,形成 HMGB1/RAGE 复合物,在过敏性气道疾病的发生发展中发挥重要作用[7]。

由于对哮喘患者严重程度的评估一定程度上依赖于肺功能的测定,但对于一些严重患者,肺功能的测定可能带来一定程度的困难。因此,对于哮喘严重程度的标志物的研究尤为重要。一项临床研究发现,重症哮喘患者的 RAGE 以及 HMGB1 水平明显高于健康对照组,且与第一秒用力呼气容积/用力肺活量(forced expiratory volume in the first second/forced vital capacity,FEV1/FVC)呈负相关[8]。因此对于无法行肺功能检查的患者提供了新的诊断思路。

HMGB1 和 RAGE 在 2 型肺免疫病理学模型中起重要作用,RAGE 在肺部高度表达,通过促进 IL-33以及 TGF-β 的释放,刺激 2 组先天淋巴细胞分泌 IL-5 和 IL-13,在哮喘/过敏性气道炎性反应以及平滑肌的增殖中起着至关重要的作用[9]。同时也有证据表明 HMGB1/RAGE 信号通路在嗜中性粒细胞哮喘中发挥重要作用。可溶性晚期糖基化终末产物受体(soluble receptor for advanced glycation end products,sRAGE)在体外抑制重组 HMGB1 激活的树突状细胞诱导的 Th17 极化,从而减轻中性粒细胞哮喘[10]。同时,在缺陷性 RAGE 小鼠中呈现出隐形粒细胞哮喘的特征,即缺乏嗜酸性粒细胞及中性粒细胞的特征,当 RAGE 缺乏时,小鼠的病毒载量增加,进而促进 HMGB1 释放增加,通过与其他受体结合促进炎性反应[11]。以上都证明 RAGE 参与了哮喘气道炎性反应的发生发展过程。

HMGB1 以及 RAGE 在气道重塑中的作用机制

上述已阐明。在 sRAGE 抑制中性粒细胞哮喘模型小鼠黏液高分泌的研究结果显示,利用 HMGB1、RAGE 和磷脂酰肌醇 3-激酶的抑制剂可抑制中性粒细胞哮喘小鼠和 HMGB1 诱导的人支气管上皮细胞的黏蛋白 5AC 水平,以减轻黏液的高分泌状态以及气道的高反应性[12]。进一步表明 HMGB1/RAGE 信号通路参与了哮喘过程中的气道高反应性以及气道重塑。

2.2 HMGB1 及其 Toll 样受体相关通路

Toll 样受体是一类广泛表达的受体,是固有免疫中天然的模式识别受体,表达于单核/巨噬细胞、上皮细胞、胶质细胞等细胞表面[6]。其可识别病原体相关的分子模式和损伤相关的分子模式,在机体对抗外来微生物的免疫反应中发挥重要的作用。目前发现的与 HMGB1 相结合的受体主要是 TLR2 和 TLR4。比较明确的信号通路为 TLR 介导的核因子激活的 NF-κB 通路。HMGB1 与气道上皮细胞及活化免疫细胞等细胞表面的 TLR 结合以后,胞内段 TLR 结构域与髓样分化蛋白抗原羧基端相互作用,活化 P38、细胞外信号调节激酶和 c-jun 氨基末端激酶磷酸化及其依赖性 NF-κB, 促进 IL-1、IL-6、TNF-α等大量炎性因子释放,导致气道炎性反应,气道平滑肌收缩及增生,促进哮喘等肺部炎性疾病的发生发展。小鼠肺炎病毒感染 RAGE 缺陷小鼠后,与野生小鼠相比,其病毒载量、以及 HMGB1 的释放以及平滑肌增生程度明显增加,但与 RAGE/TLR4 缺陷小鼠相比,气道的高反应性及气道重塑情况有明显减轻,表明 HMGB1/TLR4 在哮喘的气道重塑过程中起重要作用[11]。在卵清蛋白诱导的嗜酸性粒细胞哮喘模型中,经 TLR4 拮抗剂处理后,分泌的细胞因子水平下降,同时嗜酸性粒细胞以及 Th2 细胞的数量减少,上呼吸道以及下呼吸道症状明显改善[13]。但是很少有证据表明 HMGB1/TLR4 参与嗜中性粒细胞哮喘的发生。

3 靶向 HMGB1 分子及其受体对哮喘的药物治疗

3.1 靶向 HMGB1 分子对哮喘的药物治疗

可溶性 RAGE 是通过细胞表面受体胞外结构域的蛋白水解切割或通过选择性核糖核酸剪接产生的。sRAGE 作为 RAGE 信号传导的天然拮抗剂发挥作用,因为它隔离 RAGE 配体(即 HMGB1)并抑制 RAGE 依赖性细胞反应。在一项使用由卵清蛋白加脂多糖致敏诱导的中性粒细胞性哮喘小鼠模型中,给予 sRAGE 处理后,HMGB1 的表达、炎性反应细胞的数量及 Th17 的极化明显降低[10]。

NAD 依赖性蛋白脱乙酰酶 sirtuin-1(NAD-dependent protein deacetylase sirtuin-1 SIRT1)是沉默交配型信息调节 2 同源物家族的成员,是关键的抗衰老基因,是一种 NAD^+ 依赖性酶,使蛋白质脱乙酰化。miR-138-5p 抑制剂通过上调骨髓间充质干细胞中 SIRT1 的表达, 降低 HMGB1 乙酰化的程度,进而减少 TNF-α 和 IL-6 以及组胺和特异性免疫球蛋白的释放,从而缓解小鼠的过敏症状和气道的炎性反应[14]。

半胱氨酸白三烯与血小板上的受体结合时,通过一种需要 HMGB1 和 RAGE 作用的快速诱导机制,引起 IL-33、IL-5、IL-13 等炎性因子释放。半胱氨酸白三烯受体拮抗剂可以抑制 HMGB1 的释放,从而在 2 型免疫炎性反应,特别是由于阿司匹林加重的呼吸系统疾病中发挥重要作用[15]。

生长因子 progranulin 是一种由颗粒体蛋白基因编码的分泌性糖蛋白,广泛表达于多种组织和细胞类型,包括气道上皮细胞、巨噬细胞和小胶质细胞。其可以调节 HMGB1 的表达,抑制细胞自噬,进而抑制气道重塑[16]。

3.2 靶向 HMGB1/RAGE 对哮喘药物的治疗

表没食子儿茶素没食子酸酯是从绿茶中提取的主要活性水溶性成分,可以改善卵清蛋白致敏哮喘小鼠模型中的气道炎性反应,其作用机制可能是通过诱导 T 细胞分化,调节 Treg 细胞/Th17 细胞平衡而发挥免疫调节和抗炎作用[17]。此外,在一项动物试验中发现,表没食子儿茶素没食子酸酯通过降低 HMGB1 和 RAGE 蛋白的表达,抑制炎性反应因子的释放,从而减轻哮喘大鼠的炎性反应[18]。

罗红霉素是一种大环内酯类抗生素,具有抗哮喘作用。其通过下调钙卫蛋白和 RAGE 的表达,减轻气道炎性细胞和炎性反应因子的浸润[19]。抑制 RAGE 信号传导可预防患者的气道中性粒细胞增多症和气道高反应性,可能成为治疗哮喘的有效药物[20]。

3.3　靶向 HMGB1/TLR4 对哮喘的药物治疗

维生素 D(vitamin D, VD)缺乏与哮喘发生发展密切相关,其机制可能与 Th2 淋巴细胞增加、Treg 细胞和 IL-10 减少有关,而 Treg 细胞和 IL-10 是哮喘的典型炎性反应表型。除此之外,VD 可通过直接抑制气道平滑肌细胞的增殖和收缩,抑制成纤维细胞的增殖,从而影响气道重塑。在一项动物研究中,当用 VD 干预后,下调了 TLR4 的表达,哮喘小鼠的炎性反应明显减轻[21]。此外,一项前瞻性、双盲的随机对照临床实验中发现,VD 能够减轻哮喘孕产妇的症状以及降低后代哮喘的发生率以及复发率[22]。在另一项随机、双盲临床试验中,补充维生素 D_3 并没有显著改善严重哮喘患者的复发率[23]。得出相互矛盾结论的原因可能是两者的病情严重程度不一致。此外,一些中药如葫芦素 E[24]、平喘宁[25]等通过降低哮喘大鼠模型 HMGB1、TLR4 和 NF-κB 通路的表达,进而抑制炎性细胞因子的产生,包括 TNF-α、IL-6 和 IL-8,进而抑制气道炎性反应。虽然这些中药药物在动物实验中显示出一定疗效,但需要更多的临床试验来证明其安全性及有效性。

4　问题与展望

支气管哮喘作为一种危害人类健康常见的呼吸道疾病之一,迄今发病机制并未完全明确,目前主要认为与免疫炎性反应、气道的高反应性以及气道重塑有关。HMGB1 信号通路在它发展过程中起着重要的作用,已经有研究提出针对该信号通路的靶向药物在支气管哮喘的治疗方面具有一定价值,但目前大多数研究停留在动物实验阶段,未来需要更多的临床试验来证明其安全性和有效性。

参考文献:

[1] Vanpatten S, Alabed Y. High mobility group box-1 (HMGb1): current wisdom and advancement as a potential drug target[J]. 2018, 61: 5093-5107.

[2] Zhao J, Sun T, Wu S, *et al*. High mobility group box 1: an Immune-regulatory protein[J]. 2019, 19: 100-109.

[3] Deng M, Scott M J, Fan J, *et al*.Location is the key to function: HMGB1 in sepsis and trauma-induced inflammation[J]. J Leukocyte Biol, 2019, 106: 161-169.

[4] Scaffidi P, MisteliI T, Bianchi ME. Erratum: release of chromatin protein HMGB1 by necrotic cells triggers inflammation[J]. Nature,2002, 418: 191-195.

[5] Qu D, Ling Z, Tan X, *et al*. High mobility group protein B1 (HMGB1) interacts with receptor for advanced glycation end products (RAGE) to promote airway smooth muscle cell proliferation through ERK and NF-κB pathways[J]. Int J Clin Exp Pathol, 2019, 12: 3268-3278.

[6] Zhu X, Cong J, Yang B, *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.

[7] Brandt EB, Lewkowich IP. RAGE-induced asthma: a role for the receptor for advanced glycation end-products in promoting allergic airway disease[J]. J Allergy Clin Immunol, 2019, 144: 651-653.

[8] Soliman NA, Abdel Ghafar MT, El Kolaley RM, *et al*. Cross talk between Hsp72, HMGB1 and RAGE/ERK1/2 signaling in the pathogenesis of bronchial asthma in obese patients[J]. Mol Biol Rep, 2020, 47: 4109-4116.

[9] Loh Z, Simpson J, Ullah A, *et al*. HMGB1 amplifies ILC2-induced type-2 inflammation and airway smooth muscle remodelling [J]. PLoS Pathogens, 2020, 16: e1008651.doi:10.1371/journal.ppat.1008651.

[10] Zhang F, Su X, Huang G, *et al*. sRAGE alleviates neutrophilic asthma by blocking HMGB1/RAGE signalling in airway dendritic cells[J]. Sci Rep, 2017, 7: 14268.doi: 10.1038/s41598-017-14667-4.

[11] Arikkatt J, Ullah MA, Short KR, *et al*. RAGE deficiency predisposes mice to virus-induced paucigranulocytic asthma [J]. eLife, 2017, 6: e21199. doi: 10. 7554/eLife.21199.

[12] Zhang X, Xie J, Sun H, *et al*. sRAGE inhibits the mucus hypersecretion in a mouse model with neutrophilic asthma [J]. Immunol Invest, 2022,51:1243-1256.

[13] Tang H, Li T, Han X, *et al*. TLR4 antagonist ameliorates combined allergic rhinitis and asthma syndrome (CARAS) by reducing inflammatory monocytes infiltration in mice

model[J]. Int Immunopharmacol, 2019,73:254-260.

[14] Tang H, Han X, Li T, *et al*. Protective effect of miR-138-5p inhibition modified human mesenchymal stem cell on ovalbumin-induced allergic rhinitis and asthma syndrome[J]. J Cell Mol Med, 2021, 25: 5038-5049.

[15] Liu T, Barrett NA, Kanaoka Y, *et al*. Cysteinyl leukotriene receptor 2 drives lung immunopathology through a platelet and high mobility box 1-dependent mechanism [J]. Mucosal Immunol, 2019, 12: 679-690.

[16] Liu M, Shan M, Zhang Y, *et al*. Progranulin protects against airway remodeling through the modulation of autophagy via HMGB1 suppression in house dust mite-induced chronic asthma[J]. J Inflamm Res, 2021, 14:3891-3904.

[17] Yang N, Shang YX. Epigallocatechin gallate ameliorates airway inflammation by regulating Treg/Th17 imbalance in an asthmatic mouse model [J]. Int Immunopharmacol, 2019, 72:422-428.

[18] Li Y, Chen L, Guo F, *et al*. Effects of epigallocatechin-3-gallate on the HMGB1/RAGE pathway in PM2.5-exposed asthmatic rats[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2019, 513: 898-903.

[19] Gu X, Shu D, Ying S, *et al*. Roxithromycin attenuates inflammation via modulation of RAGE-influenced calprotectin expression in a neutrophilic asthma model[J]. Ann Transl Med, 2021, 9: 494.doi:10.21037/atm-21-859.

[20] Allam V, Faiz A, Lam M, *et al*. RAGE and TLR4 differentially regulate airway hyperresponsiveness: Implications for COPD[J]. Allergy, 2021, 76: 1123-1135.

[21] Zhang H, Yang N, Wang T, *et al*. Vitamin D reduces inflammatory response in asthmatic mice through HMGB1/TLR4/NF-κB signaling pathway [J]. Mol Med Rep, 2018, 17: 2915-2920.

[22] Lu M, Litonjua AA, Oconnor GT, *et al*. Effect of early and late prenatal vitamin D and maternal asthma status on offspring asthma or recurrent wheeze[J]. J Allergy Clin Immunol, 2021, 147: 1234-1241.

[23] Forno E, Bacharier LB, Phipatanakul W, *et al*. Effect of vitamin D_3 supplementation on severe asthma exacerbations in children with asthma and low vitamin D levels: the VDKA randomized clinical trial[J]. JAMA, 2020, 324: 752-760.

[24] Shang J, Liu W, Yin C, *et al*. Cucurbitacin E ameliorates lipopolysaccharide-evoked injury, inflammation and MUC5AC expression in bronchial epithelial cells by restraining the HMGB1-TLR4-NF-κB signaling[J]. Mol Immunol, 2019, 114:571-577.

[25] Wang X, Gap Y, Yang Q, *et al*. Pingchuanning decoction attenuates airway inflammation by suppressing autophagy via phosphatidylinositol 3-kinase/protein kinase B/mammalian target of rapamycin signaling pathway in rat models of asthma[J]. J Cell Biochem, 2019, 120: 3833-3844.