

高迁移率族蛋白B1与炎症性肠病相互关系的研究进展

裴静璇, 熊国亮, 谢勇

背景资料
高迁移率族蛋白B1(high mobility group box 1 protein, HMGB1)是一种存在于多种细胞内与DNA结合的蛋白,参与核小体的构建、稳定及调节转录,可由死亡细胞被动或受刺激细胞主动分泌, HMGB1作为一种炎症因子和内源性损伤相关分子模式,导致损伤和炎症发生。

裴静璇, 谢勇, 南昌大学第一附属医院消化内科 江西省消化系疾病研究所 江西省消化病研究重点实验室 江西省南昌市 330006
熊国亮, 江西省胸科医院检验科 江西省南昌市 330006
裴静璇, 检验师, 主要从事炎症性肠病免疫的相关研究。
作者贡献分布: 本综述由裴静璇与熊国亮完成; 谢勇审校。
通讯作者: 谢勇, 教授, 主任医师, 330006, 江西省南昌市永外正街17号, 南昌大学第一附属医院消化内科, 江西省消化系疾病研究所, 江西省消化病研究重点实验室. xieyong_med@163.com
电话: 0791-86777311
收稿日期: 2014-08-12 修回日期: 2014-10-14
接受日期: 2014-10-29 在线出版日期: 2014-11-28

Relationship between high mobility group box 1 protein and inflammatory bowel disease

Jing-Xuan Pei, Guo-Liang Xiong, Yong Xie

Jing-Xuan Pei, Yong Xie, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Nanchang University; Gastroenterology Institute of Jiangxi Province; Key Laboratory of Digestive Diseases of Jiangxi Province, Nanchang 330006, Jiangxi Province, China
Guo-Liang Xiong, Department of Clinical Laboratory, Chest Hospital of Jiangxi Province, Nanchang 330006, Jiangxi Province, China
Correspondence to: Yong Xie, Professor, Chief Physician, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Nanchang University; Gastroenterology Institute of Jiangxi Province; Key Laboratory of Digestive Diseases of Jiangxi Province, 17 Yongwaizheng Street, Nanchang 330006, Jiangxi Province, China. xieyong_med@163.com
Received: 2014-08-12 Revised: 2014-10-14
Accepted: 2014-10-29 Published online: 2014-11-28

Abstract

High mobility group box 1 protein (HMGB1) is a DNA binding protein that can promote the maintenance of nucleosomal structures and regulate gene transcription in mammalian cells. HMGB1 is a ubiquitous nuclear protein that is widely distributed among mammalian cells, passively released from necrotic cells and actively released from stimulated inflammatory cells. HMGB1 might function as an endogenous immune adjuvant and play a crucial role in the development of various inflammatory diseases, and blockade of HMGB1 expression attenuates the intestinal inflammation

and damage in animal models. This article reviews recent progress in understanding the relationship between HMGB1 and inflammatory bowel disease.

© 2014 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: High mobility group box 1 protein; Inflammatory bowel disease; Th1/Th2; Treg/Th17; Toll-like receptor

Pei JX, Xiong GL, Xie Y. Relationship between high mobility group box 1 protein and inflammatory bowel disease. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2014; 22(33): 5092-5099 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/5092.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v22.i33.5092>

摘要

高迁移率族蛋白B1(high mobility group box 1 protein, HMGB1)是一种存在于多种细胞内与DNA结合的蛋白,参与核小体的构建、稳定及调节转录,可由死亡细胞被动或受刺激细胞主动分泌, HMGB1作为一种内源性免疫佐剂,对各种炎症性疾病发展起到重要作用;当用HMGB1特异性抗体,可减轻动物模型的肠道炎症和损伤。现主要对HMGB1与炎症性肠病的研究进展予以综述。

© 2014年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 高迁移率族蛋白B1; 炎症性肠病; Th1/Th2; Treg/Th17; Toll样受体

核心提示: 本文通过对高迁移率族蛋白B1(high mobility group box 1 protein, HMGB1)与炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)的关系进行综述,分别对HMGB1的结构、功能及信号通路进行介绍,并进一步探讨了HMGB1与IBD的相互关系以及相互作用的可能机制,最后对抑制HMGB1的几种途径也做了分析,为人们认识、研究、治疗IBD提供了新思路。

裴静璇, 熊国亮, 谢勇. 高迁移率族蛋白B1与炎症性肠病相互关系的研究进展. 世界华人消化杂志 2014; 22(33): 5092-5099

同行评议者
崔立红, 教授, 主任医师, 中国人民解放军海军总医院消化内科

URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/5092.asp>
DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v22.i33.5092>

0 引言

炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)是一种慢性炎症性疾病, 包含克罗恩病(Crohn's disease, CD)和溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)^[1]. 调查显示IBD的发病情况正向全球范围逐步“蔓延”^[2], 而且近十年IBD的发病仍有不断增高的趋势^[3]. 高迁移率族蛋白B1(high mobility group box 1 protein, HMGB1)是新发现的免疫反应相关因子和重要的损伤相关的分子识别模式(damage associated molecular patterns, DAMP)^[4], 近年来研究发现HMGB1与IBD的发生、发展有关, 本文就两者的关系作一综述.

1 HMGB1

1.1 HMGB1的结构和功能 HMGB1是一种在聚丙烯酰胺凝胶电泳中具有高迁移能力的核内非组蛋白. 人类HMGB1蛋白是由215个氨基酸组成的一条多肽链, 包扩两个与DNA结合区域, 即A盒和B盒, 以及一个特殊尾端, 即含有30多个天冬氨酸和谷氨酸残基构成的一个酸性C端结构域. HMGB1广泛存在于多种细胞核内, 其中新生儿肝脏、胸腺及淋巴等组织中表达丰富^[5].

HMGB1在进化上高度保守, 其A盒和B盒具有较高的同源性, B盒由74个氨基酸组成, A盒由79个氨基酸组成. HMGB1的结构功能分析显示^[6], HMGB1诱导促炎功能的结构域位于B盒区, 其首个20个氨基酸残基具有明显的促炎因子的功能, 而A盒能竞争性拮抗HMGB1受体, 减轻HMGB1及B盒的促炎功能^[7], 所以, A盒被认为是HMGB1的特异性拮抗剂. HMGB1及重组B盒蛋白能刺激巨噬细胞释放肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、白介素-1 β (interleukin 1 β , IL-1 β)和IL-6; 重组A盒蛋白使HMGB1及重组B盒蛋白刺激小鼠单核细胞HMGB1 mRNA表达减少, 细胞上清液中TNF- α 、IL-1 β 含量减少.

细胞核内的HMGB1与DNA结合, 维持染色体结构稳定和调控基因转录. 细胞外的HMGB1, 有两种方式从胞内释放出来^[8]: 一是坏死细胞、凋亡细胞被动释放到胞外, 通过激活巨噬细胞, 诱发炎症应答反应; 二是当单核细胞、巨噬细胞、自然杀伤细胞、内皮细

胞、中性粒细胞、上皮细胞、树突状细胞、平滑肌细胞、血小板和其他免疫活性细胞等受微生物相关分子模式(microbe-associated molecular patterns, MAMPs)、病原体相关分子模式(pathogen-associated molecular patterns, PAMPs)和内源性炎症调节因子(TNF、IL-1和INF- γ)刺激时, HMGB1主动释放到胞外. 由损伤/坏死细胞被动释放的HMGB1, 通过与细胞表面受体结合, 导致核因子- κ B(nuclear factor- κ B, NF- κ B)和丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)激活, 产生各种促炎因子如TNF- α 、IL-1 β 、IL-1 α 和IL-6; 由受刺激的单核/巨噬细胞主动释放的HMGB1, 作为一种内源性免疫佐剂, 激活树突状细胞、巨噬细胞和T细胞, 产生各种炎症因子和趋化因子, 如: TNF- α 、IL-1 α 、IL-6、IL-1 β 、IL-1RA、IL-8、MIP-1 α 和MIP-1 β ^[9]. 因此, HMGB1被称为是一种“警报素”^[10], 在各种炎症性疾病中起重要作用^[11].

1.2 HMGB1的信号通路 HMGB1的受体有晚期糖基化终末产物受体(the receptor for advanced glycation end products, RAGE)、Toll样受体(Toll-like receptor, TLRs)、CD24、TIM3(T cell immunoglobulin mucin)和其他受体^[12]. RAGE是HMGB1发现的第一个受体, 为免疫球蛋白家族成员之一的跨膜蛋白^[13], 多表达于中枢神经系统的平滑肌细胞、单核吞噬细胞和内皮细胞, 参与多种疾病的发病机制, 如糖尿病、动脉粥样硬化和老年痴呆症^[14]. HMGB1通过RAGE, 激活两种途径^[15]: 一是GTRases、RAC和Cdc42的活化, 导致细胞骨架改变, 二是激活Ras分裂素蛋白激酶(MAP)途径, 导致MAP激酶p38、p42/p44和c-jun NH2终末激酶磷酸化, 激活核内因子NF- κ B, 产生炎症因子、促炎因子, 诱导HMGB1受体表达上调, 从而持续炎症过程. HMGB1与RAGE结合, 促进免疫细胞趋化、突变和迁移, 上调各种细胞表面受体、IL-8、TNF- α 、粒细胞集落刺激因子(granulocyte colony-stimulating factor, G-CSF)、单核细胞趋化因子(monocyte chemotactic protein-1, MCP1)、血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)、细胞间黏附分子(intercellular adhesion molecule-1, ICAM-1)、血管细胞间黏附分子(vascular cell adhesion molecule-1, VCAM-1)、E-selectin等, 为产生炎症应答和新

相关报道
IBD患病率呈显著上升趋势且病因尚不清楚, HMGB1是新发现的免疫反应相关因子和重要的损伤相关的分子识别模式, 近年来研究发现HMGB1与IBD的发生、发展有关.

同行评价
IBD患病率呈显著上升趋势且病因尚不清楚, HMGB1是新发现的免疫反应相关因子和重要的损伤相关的分子识别模式, 近年来研究发现HMGB1与IBD的发生、发展有关, 本文就两者的关系作了综述, 为IBD的研究提供了相关资料。

血管生成创造有利条件^[16]。

TLRs在识别微生物, 维持肠内共生菌免疫耐受及抑制病原体诱导的炎症反应中起重要作用。HMGB1与TLRs结合, 激活磷脂酰肌醇3激酶(phosphoinositide 3-kinase, PI3K)和磷酸化c-Jun氨基末端激酶[c-Jun NH(2)-terminal kinase, JNK]信号通路及下游因子丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶(serine/threonine kinase, Akt), 使NF- κ B转录, 从而使炎症效应不断放大。Pisetsky等^[17]发现, 炎症反应时, HMGB1的效应分两阶段: 炎症反应初期, 少量的HMGB1激活RAGE信号通路, 产生弱的炎症反应, 大量的HMGB1激活TLR信号通路, 释放促炎因子; 当炎症反应进一步“升华”时, HMGB1随之增多, 并与TLR受体结合, 形成复合物, 使TLR信号通路与RAGE信号通路相互促进, 导致TLR、RAGE信号通路不断放大, 引起固有免疫应答产生信号级联反应, 激活各种激酶和转录因子, 加大诱导活性氧自由基(reactive oxygen species, ROS)和促炎因子的产生。

HMGB1-CD24-Siglec-10途径与HMGB1-TLR-NF- κ B途径相互拮抗, 负性调控HMGB1诱导的炎症反应, 从而保护宿主细胞免受损伤^[18]。HMGB1与TIM-3结合, 干扰核酸释放及抑制核酸介导的免疫反应^[4,19]。HMGB1调节的其他受体信号通路, 可通过释放细胞因子(如TNF- α), 这些细胞因子又可诱导HMGB1产生, 导致炎症反应不断放大^[20]。

2 HMGB1与IBD的关系

DSS诱导的小鼠实验性结肠炎模型中, 血清及肠黏膜HMGB1表达异常增高, 用HMGB1抗体处理后, 可使结肠炎症显著减轻, 局部或循环中各种促炎因子水平均降低^[21]。与此同时, TNBS诱导的大鼠实验性结肠炎, 直肠给予丙酮酸乙酯(ethyl pyruvate, EP), 检测发现结肠炎症减轻, 血清及肠黏膜HMGB1减少, 肠内炎症因子水平降低^[22]。检测未成年IBD患者肠黏膜炎症组织及粪便, 发现HMGB1蛋白含量高于正常对照组^[23]。提示HMGB1可能参与IBD的形成、发展。

3 HMGB1作用于IBD的可能机制

IBD的致病因素至今是不明确的。现认为最重要的致病因素是^[24]: 遗传易感性和环境因素相互作用, 使得肠黏膜对肠内微生物的免疫应答异

常, 从而发生肠黏膜非特异性的炎症反应。IBD发病的核心机制是免疫因素。就目前研究^[25]发现CD主要是与Th1相关的免疫应答反应, UC认为是与Th2相关的免疫应答反应。而且, 在IBD的发病中, 适应性免疫反应在肠黏膜组织损伤中占主导作用。外源微生物入侵, 打破肠道内正常菌群的平衡, 使得肠道黏膜保护层被破坏, 通透性增加, 各种抗原直接刺激肠黏膜组织, 导致肠黏膜各种免疫细胞异常, 具体表现为Th1/Th2、Treg/Th17分化失衡及TLRs异常表达, 且近年来发现HMGB1可使炎症效应不断放大, 并参与IBD的发生、发展^[26,27]。

3.1 HMGB1通过Th1/Th2作用于炎症性肠病 Th1和Th2由多向分化潜能的Th0细胞分化^[28]。研究显示^[29], Th1和Th2在调节免疫应答方面发挥着不同的功能。Th1相关的细胞因子有IFN- γ 、IL-12、IL-2和TNF- α 等, 参与调节细胞免疫; Th2在促进Th1分化、应答方面, 起着重要作用, 主要产生IL-4、IL-13、IL-6和IL-10等, 调节体液免疫。Th1细胞促炎因子IFN- γ 使巨噬细胞活化、Th0细胞向Th1细胞分化增多、抑制B细胞增殖、分化及产生抗体。Th2细胞因子IL-4和IL-10, 是重要的免疫调节和抗炎因子, 抑制Th1细胞增殖, 促进B细胞增殖, 拮抗抗原刺激反应, 阻止过激的免疫应答, 抑制单核巨噬细胞和粒细胞功能, 下调单核巨噬细胞系统分泌促炎因子如IL-1 β 和TNF- α 。IL-4和IL-10还可降低Th1细胞因子所致的黏膜炎症反应。Th1和Th2细胞是相互调节相互制约, 这种相互作用保持着免疫反应的平衡。

Th1/Th2失衡已被认为是IBD的致病机制之一^[30]。CD患者肠黏膜占主导地位的是Th1细胞相关因子, 启动对肠道菌群的异常反应, 而在UC的发病中起重要作用的是Th2优势反应^[24,31]。Th1细胞促炎因子TNF- α , 诱导产生细胞因子(IL-1和IL-6), 促使肌酸激酶和蛋白酶释放, 加强吞噬补体片段和细胞产物, 引发细胞凋亡、间质蛋白质水解、破坏, 从而导致胃肠细胞结构变化。TNF- α 还可与IFN- γ 协同作用, 破坏肠上皮细胞的结构形态、损伤屏障功能, 导致黏膜通透性增大。实验发现^[32], CD患者血清中可测出TNF- α , 而正常对照者中几乎测不到; UC患者的血清及结肠黏膜TNF- α 均高于正常对照组, 活动期的TNF- α 明显比治愈组和正常对照组高。IL-6是一种多效应细胞因子, 与自身免疫性疾病密切相

关, 促进嗜中性粒细胞趋化、脱落、溶酶释放, 增强炎症反应, 诱导T细胞趋化迁移, 增强免疫反应等. 研究^[33]发现, 在溃疡性结肠炎患者病变和未病变的肠黏膜与健康人相比, IL-6水平明显升高.

HMGB1是一种重要的内源性免疫调节因子^[34,35]. 活化的单核细胞和DCs释放HMGB1, 通过自分泌/旁分泌的方式诱导单核细胞和DCs细胞成熟, 并促进特异性T细胞向Th1细胞分化^[36]. HMGB1对淋巴细胞、DCs分泌IL-2有促进作用, 高浓度的IL-2会使Th0、Th2细胞向Th1细胞偏移, Th1细胞又会促使IL-2产生, 导致Th1/Th2分化不平衡, 通过正反馈使炎症反应放大并延续.

3.2 HMGB1通过Th17/Treg作用于IBD 调节性T细胞(regulatory T cells, Treg)和辅助性T细胞17(Thelper17 cells, Th17)是CD4⁺ T细胞新亚群, 正常生理情况下两者互相拮抗保持动态平衡, 维持机体的免疫稳定状态. 当机体在疾病状态下(自身免疫性疾病), 一些细胞因子的过度表达将影响初始T细胞的分化, 促使Th17分化增加, 破坏Treg/Th17平衡, 从而引发一系列的炎症反应. 已报道^[12], Treg/Th17失衡可能参与了IBD发病.

Th17细胞是一重要的介导炎症反应的细胞, 可产生IL-17A、IL-17F、IL-21、IL-9、IL-22和IL-26, 在自身免疫性或感染性疾病中担任着促炎的角色^[37]. 维甲酸类相关孤儿受体(retinoid related orphan receptor, ROR γ t)是Th17细胞特异性的转录调控因子, 与体外因子诱导Th17细胞的分化和体内Th17细胞介导的炎症反应密切相关, 还是促进Th17细胞介导的关键因子. 研究发现, IL-17A、IL-17F、IL-22和IL-26在CD和UC患者的肠黏膜炎症部位高表达, 而且, IBD基因组相关性研究显示Th17相关基因多态性与IBD有关. IL-17A是一种强效的致炎因子, 可增强细胞的渗透性、促进分泌多种促炎因子及趋化因子. 分别检测CD、UC和正常对照者的结肠黏膜及血清IL-17A, 发现IBD患者结肠黏膜和血清IL-17A表达均比正常对照组高^[38]; 对比急性期、非急性期IBD患者和正常组结肠黏膜IL-17A含量, 发现IBD患者结肠黏膜高于正常组, 且急性期明显高于非急性期患者^[39]. IL-21与IBD的发病也有关系. IBD患者、DSS及TNBS诱导的结肠炎, 检测结肠

黏膜发现大量的IL-21, 用IL-21抗体处理后, 可减轻持续的炎症反应并降低Th17相关因子的释放; 用DSS和TNBS诱导IL-21^{-/-}小鼠, 可免受结肠炎的发生^[40]. IL-21通过抑制Tregs分化, 使CD4⁺ T细胞对Tregs介导的免疫抑制耐受^[41].

Treg具有无反应性和免疫抑制功能, 具体是通过接触抑制和分泌抗炎细胞因子(IL-10和TGF- β 1), 限制免疫细胞过激反应及保护周围正常组织, 对免疫稳态的维持起到重要作用. 叉头样转录因子(foxhead box protein 3, Foxp3)是Treg细胞特异性的标志物, 是调控Treg细胞分化的重要因子. 转化生长因子 β 1(transforming growth factor β 1, TGF- β 1)和IL-6对诱导Th17/Treg细胞分化起到关键作用. TGF- β 1参与Foxp3⁺ Tregs分化, 又促进Th17细胞诱导炎症反应. IL-6能诱导IL-21表达, IL-21通过正反馈, 产生更多的IL-21和IL-23R(IL-23 receptor alpha chain). 当在某种环境中, TGF- β 1可诱导Foxp3表达下降, 而ROR γ t表达升高, 从而促进Th17的分化, 用IL-6或IL-21能够削减Foxp3对ROR γ t的抑制作用, 从而使得IL-17A高表达. 当Treg与ROR γ t结合时, 可抑制ROR γ t对IL-17的调控作用. 据报道^[42], Treg不仅可以预防IBD的发生, 还可以逆转已发生的肠炎.

小鼠关节炎模型中^[43], 发现HMGB1可通过降低IL-10水平, 直接影响IL-17的炎症功能, 从而达到增加Th17细胞数量、下调Treg细胞功能. HMGB1可与抗原呈递细胞(antigen-presenting cell, APC)表面的模式识别受体(TLRs、NLRs)结合, 促使APC分泌IL-23、IL-6、IL-1 β 和TGF- β 等细胞因子, 诱导Th0细胞向Th17细胞分化. 有研究报道^[44], HMGB1通过诱导IL-1 β 和IL-6, 可提高Th17细胞增殖和活化. 当T细胞与Treg细胞共培养时, HMGB1通过RAGE抑制Treg细胞的功能, 使Treg细胞的细胞毒T淋巴细胞相关抗原4(cytotoxic T-Lymphocyte antigen 4, CTLA4)和Foxp3表达明显减少, 同时IL-10分泌减少^[45]. HMGB1又可通过激活效应性T细胞和抑制Treg细胞, 使免疫反应加强, 然而, HMGB1还可促进Treg细胞迁移活化, 通过TLR4途径抑制T细胞增殖及释放INF- γ .

3.3 HMGB1通过TLRs信号通路作用于IBD TLRs在固有免疫系统中是重要模式识别受体之一, 广泛分布于多种免疫细胞, 对启动免疫应答起着重要作用. TLR1/2/4/5/6表达于多种固有免疫

细胞的细胞膜,对细菌表面相关PAMPs产生应答;TLR3/7/8/9表达于细胞内,对病毒及细菌相关PAMPs核酸产生应答^[44,46]。除了TLR3,大部分TLRs信号通路都需要衔接蛋白MYD88(myeloid differentiation primary response protein 88)。TLRs通过MYD88依赖途径,经IL-1受体相关激酶(kinase associated with the interleukin-1 receptor, IRAK)、肿瘤坏死因子受体相关因子6(tumor necrosis factor receptor-associated factor 6, TRAF6)和转化生长因子激活激酶1(TGF- β -activated kinase 1, TAK1)等信号分子,最终转录因子(NF- κ B/AP-1/Elk-1/CREB/STATs/IRF)激活,发生炎症级联反应。而通过MYD88非依赖途径,则是通过干扰素调节因子3/7(interferon regulatory factor 3/7, IRF-3/-7)途径。

研究^[47]显示TLRs信号通路与多种免疫异常相关疾病密切相关。在IBD中,TLRs在其中有着双重功能:一方面维持肠内共生菌的耐受及清除致病微生物;另一方面能够放大免疫应答,引起慢性炎症反应。正常情况下,肠内上皮细胞(intestinal epithelial cells, IECs)和黏膜固有层免疫细胞TLR2表达较低,但发生IBD时,TLR2表达增高,且检测活动期IBD患者发现TLR2表达较非活动期患者明显升高。TLR4被认为是TLR家族中最能激活固有免疫系统的成员之一。用TLR4^{-/-}IL-10^{-/-}小鼠和TLR4^{+/-}IL-10^{-/-}小鼠构建结肠炎模型时,检测发现,TLR4^{+/-}IL-10^{-/-}小鼠结肠炎症程度、炎症周期及疾病炎症活动指数比TLR4^{-/-}IL-10^{-/-}小鼠严重,且中、重度TLR4^{+/-}IL-10^{-/-}结肠炎小鼠的黏膜层及上皮层损伤程度比TLR4^{-/-}IL-10^{-/-}小鼠重,此外,IL-10^{-/-}MYD88^{-/-}小鼠与IL-10^{-/-}MYD88^{+/-}小鼠比,其结肠炎的炎症程度也降低,因此,TLR信号通路,尤其是TLR4对结肠炎的发展起到重要作用^[47]。

研究^[48]表明, HMGB1的半胱氨酸106处于硫醇状态和半胱氨酸23及45形成二硫键这种特殊的分子结构,才使得HMGB1识别并激活TLR信号通路,这通路需要胞外的髓样分化蛋白(myeloid differentiation protein 2, MD2)和CD14(a known coreceptor for LPS recognition by TLR4)共刺激分子,胞内的MYD88、TIR结构域接头分子(TIR domain-containing adapter-inducing interferon- β , TRIF),这些因子相互作用促进了细胞内的信号级联反应,最终使转录因子NF- κ B移位。HMGB1结合TLR2/

TLR4后,经MyD88和白介素-1受体相关激酶(IL-1 receptor-associated kinase, IRAK),激活下游因子TRAF,启动MAPK途径和丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶AKT,最终导致炎症反应的发生。

4 阻断HMGB1治疗IBD的可能途径

HMGB1参与多种疾病发生,以其为靶点探索相关的干预策略受到高度关注。已报道,抗HMGB1抗体、HMGB1-A box(HMGB1拮抗物)、HMGB1-B box抗体、丙酮酸乙酯(ethyl pyruvate, EP)、甘草酸二钾(dipotassium glycyrrhizate, DPG)、HMGB1合成抑制剂、尼古丁(nicotine)、硬脂酰溶血磷脂酰胆碱(stearoyl LPC)、第2相酶诱导剂、细菌脂蛋白(bacterial lipoprotein, BLP)等可通过不同途径干预HMGB1表达及释放,均有可能成为临床干预HMGB1相关疾病的新手段。

实验研究^[5]证明, HMGB1刺激巨噬细胞和树突状细胞分泌炎症因子,而重组HMGB1-A盒通过竞争性结合HMGB1受体,达到抑制其致炎作用。动物实验表明^[49],重组HMGB1-A盒蛋白腹腔注射给药后,感染给药组的死亡率与感染对照组相比,显著降低;纯化、重组A盒可以阻断细胞炎症因子的异常表达。因此,A盒可以视作HMGB1的天然拮抗剂。

EP在多种动物模型实验中,证明是一种有效的保护性试剂,通过减轻器官损伤,提高脓毒血症、缺血再灌注、内毒素血症和出血性休克等多种实验性小鼠的存活率^[10]。EP能够有效抑制TNF- α 、IL-1 α 、IL-8和IL-6等损伤性早期炎症因子的释放,而且可显著降低感染晚期的致炎因子HMGB1^[48]。实验证明^[50],IL-10^{-/-}小鼠慢性结肠炎中,肠内HMGB1的表达增加,EP处理后减轻结肠炎以及降低肠内炎症因子的产生,降低RAGE的表达,且分泌物中HMGB1的含量降低。EP还能明显降低受LPS刺激的巨噬细胞培养液中HMGB1水平,抑制HMGB1、TNF- α 等细胞因子的释放^[48]。因此,EP作为HMGB1拮抗剂在临床治疗中具有潜在的诱人前景,受到越来越多的重视和研究。

DPG是一种有抗炎特性的甘草酸盐,可减轻急性慢性肝炎、心肌炎和肺炎等疾病的炎症反应,还可有效抑制HMGB1活性。用DPG处理LPS刺激的CaCo2、HT29、RAW264.7细胞,细胞上清液HMGB1明显减少,而且TNF- α 、

IL-1 β 和IL-6 mRNA表达也显著降低; 用DPG处理DSS诱导的实验性结肠炎小鼠, 小鼠体重下降减轻、临床评分(粪便硬度、粪便中是否带血、小鼠的基本状态)和组织学评分均降低, 细胞质HMGB1、TNF- α 、IL-1 β 、IL-6、TLR4、RAGE mRNA表达下降, 并且小鼠粪便中HMGB1含量也减少, 因此DPG能够有效的下调HMGB1诱导的炎症反应^[51]. DPG是一种无不良反应的天然制剂, 这将给我们治疗肠内炎症疾病带来新的视角.

HMGB1是一种很强的炎症因子, 通过各种受体途径, 广泛参与全身和局部的炎症反应. 因此, 从多方面寻找和研究HMGB1的拮抗剂、抗体及抑制物是治疗各种疾病的新的突破口.

5 结论

HMGB1是一种内源性的免疫佐剂, 参与多种疾病的免疫反应^[52]. 近年来发现HMGB1与癌症、创伤、缺血再灌注损伤、脓毒血症、心源性休克、风湿性关节炎、炎症性肠病和糖尿病等多种疾病有关. HMGB1作为晚期炎症因子, 是如何调节各种炎症因子释放, 如何对他的上下游信号进行转导, 如何参与各种疾病的发病机制, 这些研究虽然取得一定的成果, 但目前还是处于初级阶段, 仍有很多问题值得大家探讨, 比如HMGB1在IBD中的具体作用是什么, 对IBD的发生发展有着怎样的推进作用, 是通过什么途径起作用的等等, 这些问题的解决, 对IBD的认识和治疗起到重要作用.

6 参考文献

- Plevy S, Silverberg MS, Lockton S, Stockfisch T, Croner L, Stachelski J, Brown M, Triggs C, Chuang E, Princen F, Singh S. Combined serological, genetic, and inflammatory markers differentiate non-IBD, Crohn's disease, and ulcerative colitis patients. *Inflamm Bowel Dis* 2013; 19: 1139-1148 [PMID: 23518807 DOI: 10.1097/MIB.0b013e318280b19e]
- Molodecky NA, Soon IS, Rabi DM, Ghali WA, Ferris M, Chernoff G, Benchimol EI, Panaccione R, Ghosh S, Barkema HW, Kaplan GG. Increasing incidence and prevalence of the inflammatory bowel diseases with time, based on systematic review. *Gastroenterology* 2012; 142: 46-54. e42; quiz e30 [PMID: 22001864 DOI: 10.1053/j.gastro.2011.10.001]
- Kappelman MD, Moore KR, Allen JK, Cook SF. Recent trends in the prevalence of Crohn's disease and ulcerative colitis in a commercially insured US population. *Dig Dis Sci* 2013; 58: 519-525 [PMID: 22926499 DOI: 10.1007/s10620-012-2371-5]
- Yanai H, Ban T, Taniguchi T. High-mobility group box family of proteins: ligand and sensor for innate immunity. *Trends Immunol* 2012; 33: 633-640 [PMID: 23116548 DOI: 10.1016/j.it.2012.10.005]
- Guo ZS, Liu Z, Bartlett DL, Tang D, Lotze MT. Life after death: targeting high mobility group box 1 in emergent cancer therapies. *Am J Cancer Res* 2013; 3: 1-20 [PMID: 23359863]
- Gong W, Zheng Y, Chao F, Li Y, Xu Z, Huang G, Gao X, Li S, He F. The anti-inflammatory activity of HMGB1 A box is enhanced when fused with C-terminal acidic tail. *J Biomed Biotechnol* 2010; 2010: 915234 [PMID: 20379370 DOI: 10.1155/2010/915234]
- Gong Q, Xu JF, Yin H, Liu SF, Duan LH, Bian ZL. Protective effect of antagonist of high-mobility group box 1 on lipopolysaccharide-induced acute lung injury in mice. *Scand J Immunol* 2009; 69: 29-35 [PMID: 19140874 DOI: 10.1111/j.1365-3083.2008.02194.x]
- Bianchi ME, Manfredi A. Chromatin and cell death. *Biochim Biophys Acta* 2004; 1677: 181-186 [PMID: 15020058 DOI: 10.1016/j.bbaexp.2003.10.017]
- Yamada S, Maruyama I, Takemoto T, Akahoshi T. Recent advances in inflammatory markers. HMGB1 and TREM-1. *Inflammation and Regeneration* 2003; 27: 88-95 [DOI: 10.2492/inflammregen.27.88]
- Ulloa L, Messmer D. High-mobility group box 1 (HMGB1) protein: friend and foe. *Cytokine Growth Factor Rev* 2006; 17: 189-201 [PMID: 16513409 DOI: 10.1016/j.cytogfr.2006.01.003]
- Dumitriu IE, Baruah P, Valentinis B, Voll RE, Herrmann M, Nawroth PP, Arnold B, Bianchi ME, Manfredi AA, Rovere-Querini P. Release of high mobility group box 1 by dendritic cells controls T cell activation via the receptor for advanced glycation end products. *J Immunol* 2005; 174: 7506-7515 [PMID: 15944249]
- Li G, Liang X, Lotze MT. HMGB1: The Central Cytokine for All Lymphoid Cells. *Front Immunol* 2013; 4: 68 [PMID: 23519706 DOI: 10.3389/fimmu.2013.00068]
- Sims GP, Rowe DC, Rietdijk ST, Herbst R, Coyle AJ. HMGB1 and RAGE in inflammation and cancer. *Annu Rev Immunol* 2010; 28: 367-388 [PMID: 20192808 DOI: 10.1146/annurev.immunol.021908.132603]
- Schmidt AM, Yan SD, Yan SF, Stern DM. The biology of the receptor for advanced glycation end products and its ligands. *Biochim Biophys Acta* 2000; 1498: 99-111 [PMID: 11108954]
- Degryse B, Bonaldi T, Scaffidi P, Müller S, Resnati M, Sanvito F, Arrighi G, Bianchi ME. The high mobility group (HMG) boxes of the nuclear protein HMG1 induce chemotaxis and cytoskeleton reorganization in rat smooth muscle cells. *J Cell Biol* 2001; 152: 1197-1206 [PMID: 11257120]
- Kokkola R, Andersson A, Mullins G, Ostberg T, Treutiger CJ, Arnold B, Nawroth P, Andersson U, Harris RA, Harris HE. RAGE is the major receptor for the proinflammatory activity of HMGB1 in rodent macrophages. *Scand J Immunol* 2005; 61: 1-9 [PMID: 15644117 DOI: 10.1111/j.0300-9475.2005.01534.x]
- Pisetsky DS, Erlandsson-Harris H, Andersson U.

- High-mobility group box protein 1 (HMGB1): an alarmin mediating the pathogenesis of rheumatic disease. *Arthritis Res Ther* 2008; 10: 209 [PMID: 18598385 DOI: 10.1186/ar2440]
- 18 Chen GY, Tang J, Zheng P, Liu Y. CD24 and Siglec-10 selectively repress tissue damage-induced immune responses. *Science* 2009; 323: 1722-1725 [PMID: 19264983 DOI: 10.1126/science.1168988]
 - 19 Chiba S, Baghdadi M, Akiba H, Yoshiyama H, Kinoshita I, Dosaka-Akita H, Fujioka Y, Ohba Y, Gorman JV, Colgan JD, Hirashima M, Uede T, Takaoka A, Yagita H, Jinushi M. Tumor-infiltrating DCs suppress nucleic acid-mediated innate immune responses through interactions between the receptor TIM-3 and the alarmin HMGB1. *Nat Immunol* 2012; 13: 832-842 [PMID: 22842346 DOI: 10.1038/ni.2376]
 - 20 Lotze MT, Tracey KJ. High-mobility group box 1 protein (HMGB1): nuclear weapon in the immune arsenal. *Nat Rev Immunol* 2005; 5: 331-342 [PMID: 15803152 DOI: 10.1038/nri1594]
 - 21 Davé SH, Tilstra JS, Matsuoka K, Li F, DeMarco RA, Beer-Stolz D, Sepulveda AR, Fink MP, Lotze MT, Plevy SE. Ethyl pyruvate decreases HMGB1 release and ameliorates murine colitis. *J Leukoc Biol* 2009; 86: 633-643 [PMID: 19454652]
 - 22 葛文松, 吴建新, 陈颖伟, 范建高, 胡颖. 丙酮酸乙酯对实验性结肠炎大鼠结肠组织HMGB1表达及细胞因子的影响. *世界华人消化杂志* 2012; 20: 558-562
 - 23 Vitali R, Stronati L, Negroni A, Di Nardo G, Pierdomenico M, del Giudice E, Rossi P, Cucchiara S. Fecal HMGB1 is a novel marker of intestinal mucosal inflammation in pediatric inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 2011; 106: 2029-2040 [PMID: 21788990 DOI: 10.1038/ajg.2011.231]
 - 24 Molodecky NA, Kaplan GG. Environmental risk factors for inflammatory bowel disease. *Gastroenterol Hepatol (N Y)* 2010; 6: 339-346 [PMID: 20567592]
 - 25 Liu Z, Feng BS, Yang SB, Chen X, Su J, Yang PC. Interleukin (IL)-23 suppresses IL-10 in inflammatory bowel disease. *J Biol Chem* 2012; 287: 3591-3597 [PMID: 22158873 DOI: 10.1074/jbc.M111.304949]
 - 26 Wendelsdorf K, Bassaganya-Riera J, Hontecillas R, Eubank S. Model of colonic inflammation: immune modulatory mechanisms in inflammatory bowel disease. *J Theor Biol* 2010; 264: 1225-1239 [PMID: 20362587 DOI: 10.1016/j.jtbi.2010.03.027]
 - 27 Dharmani P, Chadee K. Biologic therapies against inflammatory bowel disease: a dysregulated immune system and the cross talk with gastrointestinal mucosa hold the key. *Curr Mol Pharmacol* 2008; 1: 195-212 [PMID: 20021434]
 - 28 Baumgart DC, Carding SR. Inflammatory bowel disease: cause and immunobiology. *Lancet* 2007; 369: 1627-1640 [PMID: 17499605 DOI: 10.1016/S0140-6736(07)60750-8]
 - 29 Chen J, Zhang Y, Deng Z. Imbalanced shift of cytokine expression between T helper 1 and T helper 2 (Th1/Th2) in intestinal mucosa of patients with post-infectious irritable bowel syndrome. *BMC Gastroenterol* 2012; 12: 91 [PMID: 22816602 DOI: 10.1186/1471-230X-12-91]
 - 30 Elsenbruch S. Abdominal pain in Irritable Bowel Syndrome: a review of putative psychological, neural and neuro-immune mechanisms. *Brain Behav Immun* 2011; 25: 386-394 [PMID: 21094682 DOI: 10.1016/j.bbi.2010.11.010]
 - 31 Fichtner-Feigl S, Fuss IJ, Preiss JC, Strober W, Kitani A. Treatment of murine Th1- and Th2-mediated inflammatory bowel disease with NF-kappa B decoy oligonucleotides. *J Clin Invest* 2005; 115: 3057-3071 [PMID: 16239967 DOI: 10.1172/JCI24792]
 - 32 Heller F, Florian P, Bojarski C, Richter J, Christ M, Hillenbrand B, Mankertz J, Gitter AH, Bürgel N, Fromm M, Zeitz M, Fuss I, Strober W, Schulzke JD. Interleukin-13 is the key effector Th2 cytokine in ulcerative colitis that affects epithelial tight junctions, apoptosis, and cell restitution. *Gastroenterology* 2005; 129: 550-564 [PMID: 16083712 DOI: 10.1016/j.gastro.2005.05.002]
 - 33 Cromer WE, Mathis JM, Granger DN, Chaitanya GV, Alexander JS. Role of the endothelium in inflammatory bowel diseases. *World J Gastroenterol* 2011; 17: 578-593 [PMID: 21350707 DOI: 10.3748/wjg.v17.i5.578]
 - 34 van Wijck K, Lenaerts K, Grootjans J, Wijnands KA, Poeze M, van Loon LJ, Dejong CH, Buurman WA. Physiology and pathophysiology of splanchnic hypoperfusion and intestinal injury during exercise: strategies for evaluation and prevention. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2012; 303: G155-G168 [PMID: 22517770 DOI: 10.1152/ajpgi.00066.2012]
 - 35 Nace G, Evankovich J, Eid R, Tsung A. Dendritic cells and damage-associated molecular patterns: endogenous danger signals linking innate and adaptive immunity. *J Innate Immun* 2012; 4: 6-15 [PMID: 22086146 DOI: 10.1159/000334245]
 - 36 Ciucci A, Gabriele I, Percario ZA, Affabris E, Colizzi V, Mancino G. HMGB1 and cord blood: its role as immuno-adjuvant factor in innate immunity. *PLoS One* 2011; 6: e23766 [PMID: 21915243 DOI: 10.1371/journal.pone.0023766]
 - 37 Barbi J, Pardoll D, Pan F. Metabolic control of the Treg/Th17 axis. *Immunol Rev* 2013; 252: 52-77 [PMID: 23405895 DOI: 10.1111/imr.12029]
 - 38 Korn T, Bettelli E, Oukka M, Kuchroo VK. IL-17 and Th17 Cells. *Annu Rev Immunol* 2009; 27: 485-517 [PMID: 19132915 DOI: 10.1146/annurev.immunol.021908.132710]
 - 39 Fujino S, Andoh A, Bamba S, Ogawa A, Hata K, Araki Y, Bamba T, Fujiyama Y. Increased expression of interleukin 17 in inflammatory bowel disease. *Gut* 2003; 52: 65-70 [PMID: 12477762]
 - 40 Rovedatti L, Kudo T, Biancheri P, Sarra M, Knowles CH, Rampton DS, Corazza GR, Monteleone G, Di Sabatino A, Macdonald TT. Differential regulation of interleukin 17 and interferon gamma production in inflammatory bowel disease. *Gut* 2009; 58: 1629-1636 [PMID: 19740775 DOI: 10.1136/gut.2009.182170]
 - 41 Monteleone I, Pallone F, Monteleone G. Th17-related cytokines: new players in the control of chronic intestinal inflammation. *BMC Med* 2011; 9: 122 [PMID: 22082127]
 - 42 Peluso I, Fantini MC, Fina D, Caruso R, Boirivant M, MacDonald TT, Pallone F, Monteleone G. IL-21 counteracts the regulatory T cell-mediated suppression of human CD4+ T lymphocytes. *J Immunol*

- nol 2007; 178: 732-739 [PMID: 17202333]
- 43 Fahlén L, Read S, Gorelik L, Hurst SD, Coffman RL, Flavell RA, Powrie F. T cells that cannot respond to TGF-beta escape control by CD4(+)CD25(+) regulatory T cells. *J Exp Med* 2005; 201: 737-746 [PMID: 15753207 DOI: 10.1084/jem.20040685]
- 44 Shi Y, Sandoghchian Shotorbani S, Su Z, Liu Y, Tong J, Zheng D, Chen J, Liu Y, Xu Y, Jiao Z, Wang S, Lu L, Huang X, Xu H. Enhanced HMGB1 expression may contribute to Th17 cells activation in rheumatoid arthritis. *Clin Dev Immunol* 2012; 2012: 295081 [PMID: 22110531 DOI: 10.1155/2012/295081]
- 45 Zhu XM, Yao YM, Liang HP, Xu CT, Dong N, Yu Y, Sheng ZY. High mobility group box-1 protein regulate immunosuppression of regulatory T cells through toll-like receptor 4. *Cytokine* 2011; 54: 296-304 [PMID: 21419643 DOI: 10.1016/j.cyto.2011.02.017]
- 46 He Z, Shotorbani SS, Jiao Z, Su Z, Tong J, Liu Y, Shen P, Ma J, Gao J, Wang T, Xia S, Shao Q, Wang S, Xu H. HMGB1 promotes the differentiation of Th17 via up-regulating TLR2 and IL-23 of CD14+ monocytes from patients with rheumatoid arthritis. *Scand J Immunol* 2012; 76: 483-490 [PMID: 22809173 DOI: 10.1111/j.1365-3083.2012.02759.x]
- 47 Biswas A, Wilmanski J, Forsman H, Hrnčir T, Hao L, Tlaskalova-Hogenova H, Kobayashi KS. Negative regulation of Toll-like receptor signaling plays an essential role in homeostasis of the intestine. *Eur J Immunol* 2011; 41: 182-194 [PMID: 21182089 DOI: 10.1002/eji.201040479]
- 48 Yu DH, Noh DH, Song RH, Park J. Ethyl pyruvate downregulates tumor necrosis factor alpha and interleukin (IL)-6 and upregulates IL-10 in lipopolysaccharide-stimulated canine peripheral blood mononuclear cells. *J Vet Med Sci* 2010; 72: 1379-1381 [PMID: 20495301]
- 49 Yang H, Tracey KJ. Targeting HMGB1 in inflammation. *Biochim Biophys Acta* 2010; 1799: 149-156 [PMID: 19948257 DOI: 10.1016/j.bbagra.2009.11.019]
- 50 Wakabayashi Y, Kobayashi M, Akashi-Takamura S, Tanimura N, Konno K, Takahashi K, Ishii T, Mizutani T, Iba H, Kouro T, Takaki S, Takatsu K, Oda Y, Ishihama Y, Saitoh S, Miyake K. A protein associated with toll-like receptor 4 (PRAT4A) regulates cell surface expression of TLR4. *J Immunol* 2006; 177: 1772-1779 [PMID: 16849487]
- 51 Vitali R, Palone F, Cucchiara S, Negroni A, Cavone L, Costanzo M, Aloisi M, Dilillo A, Stronati L. dipotassium glycyrrhizate inhibits HMGB1-dependent inflammation and ameliorates colitis in mice. *PLoS One* 2013; 8: e66527 [PMID: 23840500 DOI: 10.1371/journal.pone.0066527]
- 52 Luan ZG, Zhang H, Ma XC, Zhang C, Guo RX. Therapeutic treatment with ethyl pyruvate attenuates the severity of liver injury in rats with severe acute pancreatitis. *Pancreas* 2012; 41: 729-737 [PMID: 22699144 DOI: 10.1097/MPA.0b013e31823cd3ef]

编辑 郭鹏 电编 都珍珍

