

· 热点关注 ·



专家简介: 张钰, 主任医师, 教授, 硕士研究生导师, 博士研究生导师, 卫生部心血管病介入诊疗医师培训基地导师。现任甘肃省心脏临床医学中心主任、兰州大学第一医院心脏中心主任, 擅长冠心病、心力衰竭、心律失常、高血压等疾病的诊治。承担和参加“十五”“十一五”国家科技支撑计划项目、国际多中心临床试验20余项, 完成省部级科研课题十余项, 获甘肃省科技进步二等奖3项、三等奖1项, 甘肃省医学科技奖二等奖5项、三等奖1项。现担任甘肃省医学会心血管病专业委员会主任委员, 中国医师协会心血管内科分会常务委员, 中华医学会心血管分会委员, 中国生物

医学工程心电生理学会委员, 中华医学会心电生理学会培训中心讲师, 中华医学科技奖第三届评审委员会委员。兼任《中华心血管病杂志》《中华心律失常学杂志》《中国介入心脏病学杂志》《国际心血管病杂志》《中华高血压杂志》等杂志编委。

高迁移率族蛋白 1 在心肌梗死中的作用及其靶向治疗研究进展



扫描二维码
查看更多

张国贤¹, 彭瑜^{2, 3}, 张钰^{1, 2, 3}

【摘要】 心血管疾病是我国最常见的疾病之一, 其中心肌梗死更是严重影响人们的健康。炎症反应在心肌梗死发生发展和患者预后中有着极其重要的作用。研究发现, 高迁移率族蛋白1 (HMGB1) 是一种新型炎症因子, 在细胞外空间中作为一种损伤相关分子模式分子而参与心肌梗死炎症反应的全过程。本文简述了HMGB1的结构、亚型及作用通路, 归纳了HMGB1在心肌梗死发生发展过程中的作用机制及其靶向治疗研究进展, 以为心肌梗死相关研究及治疗提供参考和思路。

【关键词】 心肌梗死; 高迁移率族蛋白1; 靶向治疗; 综述

【中图分类号】 R 542.22 【文献标识码】 A DOI: 10.12114/j.issn.1008-5971.2023.00.083

Role of HMGB1 in Myocardial Infarction and Research Progress of Its Targeted Therapy ZHANG Guoxian¹, PENG Yu^{2, 3}, ZHANG Zheng^{1, 2, 3}

1.The First School of Clinical Medicine, Lanzhou University, Lanzhou 730000, China

2.Department of Cardiology, the First Hospital of Lanzhou University, Lanzhou 730000, China

3.Gansu Key Laboratory of Cardiovascular Disease, Lanzhou 730000, China

Corresponding author: ZHANG Zheng, E-mail: zhangccu@163.com

【Abstract】 Cardiovascular disease is one of the most common diseases in China, among which myocardial infarction has a serious impact on people's health. Inflammatory reaction plays an extremely important role in the occurrence and development of myocardial infarction and the prognosis of patients. It has been found that high mobility group box 1 (HMGB1) is a new inflammatory factor, which participates in the whole process of myocardial infarction inflammatory reaction as a damage associated molecular patterns molecule in the extracellular space. This article briefly describes the structure, subtype and pathway of HMGB1, summarizes the mechanism of action of HMGB1 in the occurrence and development of myocardial infarction and the research progress of its targeted therapy, in order to provide reference and ideas for the research and treatment of myocardial infarction.

【Key words】 Myocardial infarction; High mobility group box 1; Targeted therapy; Review

基金项目: 甘肃省科技计划项目 (18JR2FA005, 20JR5RA357)

作者单位: 1.730000 甘肃省兰州市, 兰州大学第一临床医学院 2.730000 甘肃省兰州市, 兰州大学第一医院心血管内科 3.730000 甘肃省兰州市, 甘肃省心血管疾病重点实验室

通信作者: 张钰, E-mail: zhangccu@163.com

人们预期寿命的延长和心血管危险因素（如肥胖、糖尿病、代谢综合征）的增加使心血管疾病发病率持续上升。相关调查表明，我国心血管疾病死亡率仍居首位，高于肿瘤及其他疾病^[1]。其中心肌梗死（myocardial infarction, MI）是心血管疾病的急危重症，也是心血管疾病患者死亡的主要原因。炎症反应在MI的发生发展和患者预后中有着极其重要的作用，而调节蛋白是炎症反应中的关键物质。因此，有必要对MI炎症反应中的调节蛋白进行不断研究以完善MI的诊断和治疗。高迁移率族蛋白1（high mobility group box 1, HMGB1）是一种普遍表达的核蛋白，于1973年首次被发现，其状态和亚细胞定位决定了其多种生物学功能^[2]。HMGB1在细胞核中作为DNA伴侣可参与DNA复制、转录和翻译，研究发现，HMGB1在细胞外空间中可作为一种损伤相关分子模式（damage associated molecular patterns, DAMPs）分子而参与炎症反应，其可能是炎症反应不同阶段、不同类型免疫细胞趋化的调节剂^[3]。本文主要总结了HMGB1的结构及亚型、作用通路、在MI发生发展过程中的作用及其靶向治疗研究进展，以期MI相关研究及治疗提供参考和思路。

1 HMGB1概述

1.1 HMGB1的结构及亚型

HMGB1由位于13q12染色体上的基因编码，具有215个氨基酸残基，分子量为25 kDa，其高度保守且在真核细胞中高度表达，是高迁移率族蛋白（high mobility group protein, HMG）的一种^[3]。HMGB1包含两个带正电荷的同源结构域（A Box和B Box）和一个带高度负电荷的区域（称为酸性尾部）^[4]。其中A Box和B Box主要负责与DNA结合，酸性尾部的作用是调节自身与DNA的结合程度，同时还维持HMGB1的稳定性和正常功能。HMGB1可在细胞核和细胞质中不断穿梭，其驱动力是两个核定位信号（nuclear localization signals, NLS）（NLS1和NLS2）以及两个相同的核出口信号（nuclear export signal, NES），其中NES包含在DNA结合结构域中。生理条件下，HMGB1锚定在细胞核中并参与DNA的调节，机体接收到损伤信号后NLS会发生乙酰化，使得HMGB1由细胞核转移到细胞质中。HMGB1作为炎症调节因子主要在细胞外发挥作用，其分泌到细胞外的方式有两种：一是通过非典型囊泡主动介导的分泌途径转移到细胞外，二是通过受损、坏死细胞的破裂胞膜被动释放到细胞外。

HMGB1有3个对氧化还原敏感的半胱氨酸，其中2个在A Box的C23和C45位置，1个在B Box的C106位置。半胱氨酸含有的巯基（-SH）在HMGB1的结构变化中发挥着重要作用，其可使HMGB1通过3种氧化还原形式发挥生物学功能。当HMGB1的3个半胱氨酸均处于还原

态时，称为完全还原HMGB1（fully reduced-HMGB1, Fr-HMGB1），此时其具有趋化活性；当A Box中的2个半胱氨酸的巯基被组织中的活性氧（reactive oxygen species, ROS）氧化形成分子内二硫键（S-S）时，HMGB1变为二硫化物-HMGB1（disulfide-HMGB1, Ds-HMGB1），此时其具有促炎作用；当3个半胱氨酸均被氧化时，HMGB1成为氧化态-HMGB1（oxidized-HMGB1, ox-HMGB1），其没有细胞因子活性^[5]。HMGB1发挥生物学功能除了与其氧化还原形式有关外，还与其结合的受体有关。

1.2 HMGB1的作用通路

1.2.1 C-X-C型趋化因子受体4（C-X-C motif chemokine receptor 4, CXCR4）-Fr-HMGB1通路

CXCR4是一种G蛋白偶联受体，在血细胞表面广泛表达。Fr-HMGB1与CXCR4结合之前需先与C-X-C型趋化因子配体12（C-X-C motif chemokine ligand 12, CXCL12）形成异质复合物以稳定结构，三者完全结合后通过细胞外调节蛋白激酶（extracellular regulated protein kinases, ERK）磷酸化和细胞存储、释放Ca²⁺信号级联而产生趋化作用，从而促进巨噬细胞、树突状细胞（dendritic cells, DCs）、心脏成纤维细胞的迁移^[6]。

1.2.2 晚期糖基化终产物受体（receptor of advanced glycation endproducts, RAGE）-Fr-HMGB1通路

RAGE是一种在各种细胞上表达的跨膜受体，能够被Fr-HMGB1识别。Fr-HMGB1与RAGE结合后会激活下游多种信号通路诱导因子，包括核因子-κB（nuclear factor-κB, NF-κB）、缺氧诱导因子1（hypoxia inducible factor-1, HIF-1）、ERK等。RAGE-Fr-HMGB1通路主要调节缺氧引发的炎症反应，可促进炎症细胞迁移、增殖、分化和黏附^[7-8]。

1.2.3 RAGE-Ds-HMGB1通路

RAGE也可以与Ds-HMGB1相互作用，导致CXCL12增加，而CXCL12可稳定CXCR4-Fr-HMGB1通路。此外，RAGE与Ds-HMGB1结合也可促进血小板依赖性中性粒细胞激活并通过诱导中性粒细胞胞外杀菌网络（neutrophil extracellular traps, NETs）的生成而促进血栓形成^[9]。

1.2.4 Toll样受体4（Toll-likereceptor4, TLR4）-Ds-HMGB1通路

TLR4是Toll样受体家族的成员，在病原体识别和先天免疫激活中起着基本作用。TLR4与Ds-HMGB1结合后，通过干扰素γ（interferon-γ, ITN-γ）和髓样分化因子蛋白88（myeloid differentiation primary-response protein 88, MyD88）依赖途径诱导NF-κB易位，并刺激中性粒细胞和巨噬细胞表达促炎因子和炎症递质。此外，TLR4-Ds-HMGB1通路已被证明可以介导与心脏病相关的炎症反应和细胞凋亡，特别是可调节心肌细胞的凋亡^[4]。

2 HMGB1在MI发生发展过程中的作用

2.1 HMGB1在MI发生前动脉粥样硬化 (atherosclerosis, AS) 中的作用 研究表明, AS是引起MI的主要原因, 而HMGB1参与了AS斑块形成和破裂的全过程: 首先, 受到刺激的冠状动脉内皮细胞 (endothelial cell, EC) 发生损伤, 细胞质产生大量ROS的同时通过主动或被动途径释放HMGB1至细胞外; 随后, HMGB1与EC结合并上调血管细胞黏附分子 (vascular cell adhesion molecule, VCAM) 等的表达, 促进炎症细胞在血管内皮黏附和运动; 最终, 大量炎症细胞聚集于血管内皮, 加速AS斑块中脂质的沉积^[10]。HMGB1在调节EC细胞骨架重排和改变血管通透性方面也有重要作用^[11]。HMGB1通过RAGE-Fr-HMGB1通路或TLR4-Ds-HMGB1通路激活炎症细胞, 释放NF- κ B等炎症因子, 使血管通透性增加, 脂质沉积于EC, 从而促进脂纹的形成^[12]。高水平HMGB1还可通过上述通路促进巨噬细胞募集和平滑肌细胞迁移, 抑制胆固醇转运, 从而形成更多的泡沫细胞, 最终形成AS斑块^[13]。促炎因子与HMGB1相互促进, 形成恶性循环, 从而促进AS斑块的形成^[12]。而血小板来源的HMGB1不但通过与炎症因子相互作用促进基质金属蛋白酶 (matrix metalloproteinase, MMP) 的生成, 导致AS纤维帽变薄、斑块破裂和血管内血栓形成, 还可通过RAGE-Fr-HMGB1通路激活NETs而促进血栓形成^[14]。研究发现, 抑制HMGB1表达可减少巨噬细胞在动脉内皮中的沉积, 明显降低血清白介素1 β (interleukin-1 β , IL-1 β) 和肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor- α , TNF- α) 水平, 减轻AS^[15]。GU等^[16]发现, HMGB1的激活会导致ATP结合盒转运蛋白1 (ATP-binding cassette transporter 1, ABCA-1) 表达降低, 而ABCA-1可通过促进胆固醇外排和抑制炎症反应而发挥抗AS作用。AS斑块破裂可造成局部血管血栓形成, 进而造成冠状动脉部分或完全闭塞, 最终形成急性MI^[17]。由此可见, HMGB1在AS前期可促进脂质斑块的形成, 在AS中期可加速斑块纤维帽变薄, 在AS后期可导致冠状动脉血栓形成。

2.2 HMGB1在MI发生时炎症反应中的作用 既往研究认为, 缺血40~60 min是心肌细胞凋亡的节点, 而MI发生后的72 h内均是心肌损伤的早期炎症阶段^[17]。研究表明, HMGB1在招募中性粒细胞方面发挥着核心作用, 其过度激活会加重心肌损伤^[18]。缺血坏死心肌被动释放的大量HMGB1可通过TLR4-Ds-HMGB1通路大量招募N1型促炎中性粒细胞, 并诱导其生成TNF- α 、IL-6等炎症因子, 之后这些炎症因子会浸润至坏死心肌处^[19]。研究显示, 单核细胞也在MI发生后几小时内被募集到梗死区, 其在HMGB1的直接诱导下分化为M1型促炎巨噬细胞, 并分泌TNF- α 、IL-1 β 和IL-6等炎症因子, 进而激活炎症反应; 而TLR4-Ds-HMGB1通路

被抑制后, M1型促炎巨噬细胞的表达减少^[20]。动物研究表明, MI后调节性T淋巴细胞的耗竭会导致免疫系统失调, 失调的免疫系统反过来又会触发和加重炎症反应, 从而加重心肌炎症损伤^[21]。而HMGB1可通过控制调节性T淋巴细胞的表达来加重炎症反应^[22]。此外, 也有研究表明, HMGB1可刺激DCs分泌I型干扰素 (interferon I, IFN-I), 而IFN-I在MI再灌注期间可加重组织损伤^[23]。XUE等^[24]通过特定的中和抗体降低心肌再灌注模型HMGB1水平后发现, DCs的黏附和聚集减少, 炎症递质释放减少, 心肌再灌注损伤减轻。上述研究表明, HMGB1在MI发生时炎症反应中可趋化炎症细胞, 诱导炎症因子释放, 其过度表达会加重炎症反应, 进而加重心肌损伤。

2.3 HMGB1在MI发生后损伤修复中的作用 MI发生后的4~7 d为梗死区的损伤修复阶段, 此时主要是抑制急性炎症期的炎症反应, 促进成纤维细胞增殖和肉芽组织形成。由于过度的炎症反应可能干扰损伤修复过程, 因而HMGB1及时调控中性粒细胞的表型至关重要。HMGB1会诱导中性粒细胞趋化为M2型中性粒细胞, 进而产生瘢痕形成所必需的细胞外基质蛋白, 包括纤维连接蛋白、波形蛋白和纤维蛋白原, 并开启炎症修复过程^[19]。在炎症修复阶段, 发挥主要作用的细胞是M2型巨噬细胞, 其可分泌白介素10 (interleukin-10, IL-10)、转化生长因子 β (transforming growth factor- β , TGF- β)、成纤维细胞生长因子2 (fibroblast growth factor 2, FGF-2) 和组织金属蛋白酶抑制剂 (tissue inhibitor of metalloproteinases, TIMP), 继而诱导心肌成纤维细胞生成; 同时, M2型巨噬细胞还可分泌血小板衍生生长因子 (platelet derived growth factor, PDGF) 和血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF), 进而促进新生血管生成^[25]。而HMGB1可直接刺激巨噬细胞的招募并调控巨噬细胞表型, 使其转化为M2型巨噬细胞, 也可通过控制调节性T淋巴细胞的增殖来诱导巨噬细胞转化为M2型巨噬细胞^[8]。研究证实, HMGB1能促使巨噬细胞转化为M2型巨噬细胞, 而HMGB1抗体可降低M2型巨噬细胞的数量, 增加M1型巨噬细胞的数量^[26]。此外, HMGB1介导的损伤修复机制还包括自噬。在不同的环境中HMGB1以不同的方式诱导自噬: 在细胞核中, HMGB1通过上调热休克蛋白27 (heat-shock protein 27, HSP27) 的表达来诱导自噬; 在细胞质中, HMGB1通过促进自噬相关蛋白Beclin-1诱导自噬体形成来诱导自噬^[27]。由此可见, HMGB1可调控炎症细胞的表型并以多种方式诱导自噬, 促进梗死区坏死心肌细胞的清除及心肌成纤维细胞的成熟, 从而促进MI发生后的损伤修复过程。

3 HMGB1的靶向治疗

鉴于HMGB1在MI发生发展过程中均发挥着重要作用,调节HMGB1的表达可能是MI患者的重要治疗策略。

关于AS的治疗,CAI等^[28]研究发现,TLR4-Ds-HMGB1通路过度激活会通过加重炎症反应而加重EC损伤,而P5779作为HMGB1抑制剂可靶向抑制TLR4-Ds-HMGB1通路,进而抑制动脉管腔内皮损伤诱导的内膜增生。除此之外,GU等^[16]研究发现,HMGB1抑制剂丙酮酸乙酯能抑制AS病情进展。

关于MI的治疗,LIMANA等^[29]研究发现,对MI模型小鼠心脏注射HMGB1可诱导心肌细胞增殖和分化,促进心脏组织再生,从而改善左心室功能,减轻心脏重塑。DI MAGGIO等^[30]研究发现,Fr-HMGB1可以剂量依赖的方式促进心脏成纤维细胞迁移,而3S-HMGB1是Fr-HMGB1的不可氧化突变体,其可在体外模拟Fr-HMGB1的功能且比Fr-HMGB1更有效;然而其亦发现,与Fr-HMGB1相比,3S-HMGB1可导致MI模型小鼠左心室重塑及心功能恶化。

关于再灌注损伤的治疗,DING等^[31]研究发现,氟伐他汀可在心肌缺血再灌注损伤期间通过抑制HMGB1/TLR4相关通路来减轻心肌损伤,其机制可能是氟伐他汀可抑制自噬和细胞凋亡。还有研究发现,HMGB1抑制剂乙酰胆碱、甘草酸类药物等可以减轻再灌注损伤^[32-33]。多巴酚丁作为RAGE-Fr-HMGB1通路的调节剂,可通过核因子-红细胞2相关因子2(nuclear factor-erythroid 2 related factor 2, Nrf-2)-血红素氧合酶-1(heme oxygenase 1, HO-1)轴抑制HMGB1的释放,从而减轻再灌注损伤^[24]。HORIUCHI等^[34]研究发现,二甲双胍可抑制HMGB1从细胞核向细胞质的易位,并通过抑制RAGE-Fr-HMGB1通路来预防高血糖诱导的炎症损伤。

随着基因技术的发展,一些HMGB1单克隆抗体药物也正在被研究^[2]。除此之外,还有一些正在进行的以HMGB1作为心血管疾病的生物标志物或治疗靶点的临床试验(www.clinicaltrials.gov)。然而,HMGB1的靶向治疗需要一定的生理浓度,由此也提出了一个新的问题:如何量化HMGB1的浓度。如果未来能通过纳米技术精准调节HMGB1的表达并量化其浓度,也许能降低MI过程中的过度炎症反应并增强损伤心肌的修复能力,从而减少MI后并发症的发生。

4 小结及展望

综上所述,HMGB1在MI发生前AS中、MI发生时炎症反应中、MI发生后损伤修复中均表现出极为重要的作用,其氧化还原状态和结合受体后所表现的生物学作用贯穿MI始终,而其表达不足或过度表达均将导致MI后并发症的发生,这将极大地降低MI患者的生活

质量。尽管针对HMGB1的结构及受体进行了大量的研究,但仍需要进一步研究以全面了解HMGB1在MI炎症反应过程中的免疫调节作用。尽管有许多成功的临床前研究均证明了HMGB1的靶向治疗在MI中的潜力,但目前尚没有临床批准的专门针对HMGB1的靶向治疗方法。同时,HMGB1表达的精准调节及浓度的精准量化仍是未来研究的重点。相信未来HMGB1将成为心血管疾病治疗的新靶点。

作者贡献:张国贤进行文章的构思与设计,文献/资料收集、整理,撰写论文;彭瑜进行文章的可行性分析;张国贤、彭瑜进行论文的修订;张钰负责文章的质量控制及审校,对文章整体负责、监督管理。

本文无利益冲突。

参考文献

- [1] 《中国心血管健康与疾病报告》编写组.《中国心血管健康与疾病报告2021》要点解读[J].中国心血管杂志, 2022, 27(4): 305-318.DOI: 10.3969/j.issn.1007-5410.2022.04.001.
- [2] COLAVITA L, CIPRANDI G, SALPIETRO A, et al.HMGB1: a pleiotropic activity [J].Pediatr Allergy Immunol, 2020, 31(Suppl 26): 63-65.DOI: 10.1111/pai.13358.
- [3] YANG H, WANG H C, ANDERSSON U.Targeting inflammation driven by HMGB1 [J].Front Immunol, 2020, 11: 484.DOI: 10.3389/fimmu.2020.00484.
- [4] PELLEGRINI L, FOGLIO E, PONTEMEZZO E, et al.HMGB1 and repair: focus on the heart [J].Pharmacol Ther, 2019, 196: 160-182.DOI: 10.1016/j.pharmthera.2018.12.005.
- [5] CHEN R C, KANG R, TANG D L.The mechanism of HMGB1 secretion and release [J].Exp Mol Med, 2022, 54(2): 91-102.DOI: 10.1038/s12276-022-00736-w.
- [6] XUE J M, SUAREZ J S, MINAAI M, et al.HMGB1 as a therapeutic target in disease [J].J Cell Physiol, 2021, 236(5): 3406-3419.DOI: 10.1002/jcp.30125.
- [7] WATANABE H, SON M.The immune tolerance role of the HMGB1-RAGE axis [J].Cells, 2021, 10(3): 564.DOI: 10.3390/cells10030564.
- [8] FOGLIO E, PELLEGRINI L, RUSSO M A, et al.HMGB1-mediated activation of the inflammatory-reparative response following myocardial infarction [J].Cells, 2022, 11(2): 216.DOI: 10.3390/cells11020216.
- [9] BRANDHOFER M, HOFFMANN A, BLANCHET X, et al.Hetero complexes between the atypical chemokine MIF and the CXC-motif chemokine CXCL4L1 regulate inflammation and thrombus formation [J].Cell Mol Life Sci, 2022, 79(10): 512.DOI: 10.1007/s00018-022-04539-0.
- [10] BOYER M J, KIMURA Y, AKIYAMA T, et al.Endothelial cell-derived extracellular vesicles alter vascular smooth muscle cell phenotype through high-mobility group box proteins [J].J Extracell Vesicles, 2020, 9(1): 1781427.DOI: 10.1080/20013078.2020.1781427.
- [11] TAVERNA S, TONACCI A, FERRARO M, et al.High mobility group box 1: biological functions and relevance in oxidative stress related chronic diseases [J].Cells, 2022, 11(5): 849.DOI:

- 10.3390/cells11050849.
- [12] ZHANG X B, FERNÁNDEZ-HERNANDO C. Endothelial HMGB1 (high-mobility group box 1) regulation of LDL (low-density lipoprotein) transcytosis: a novel mechanism of intracellular HMGB1 in atherosclerosis [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2021, 41 (1): 217-219. DOI: 10.1161/ATVBAHA.120.315517.
- [13] QI X W, WANG H G, XIA L C, et al. MiR-30b-5p releases HMGB1 via UBE2D2/KAT2B/HMGB1 pathway to promote pro-inflammatory polarization and recruitment of macrophages [J]. *Atherosclerosis*, 2021, 324: 38-45. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2021.02.016.
- [14] WIENKAMP A K, ERPENBECK L, ROSSAINT J. Platelets in the NETWORKS interweaving inflammation and thrombosis [J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 953129. DOI: 10.3389/fimmu.2022.953129.
- [15] FENG X J, CHEN W X, NI X Y, et al. Metformin, macrophage dysfunction and atherosclerosis [J]. *Front Immunol*, 2021, 12: 682853. DOI: 10.3389/fimmu.2021.682853.
- [16] GU H F, LI N, XU Z Q, et al. Chronic unpredictable mild stress promotes atherosclerosis via HMGB1/TLR4-mediated downregulation of PPAR γ /LXR α /ABCA1 in ApoE^{-/-} mice [J]. *Front Physiol*, 2019, 10: 165. DOI: 10.3389/fphys.2019.00165.
- [17] SCHIRONE L, FORTE M, D'AMBROSIO L, et al. An overview of the molecular mechanisms associated with myocardial ischemic injury: state of the art and translational perspectives [J]. *Cells*, 2022, 11 (7): 1165. DOI: 10.3390/cells11071165.
- [18] KOLOGRIVOVA I, SHTATOLKINA M, SUSLOVA T, et al. Cells of the immune system in cardiac remodeling: main players in resolution of inflammation and repair after myocardial infarction [J]. *Front Immunol*, 2021, 12: 664457. DOI: 10.3389/fimmu.2021.664457.
- [19] DASEKE M J 2nd, CHALISE U, BECIROVIC-AGIC M, et al. Neutrophil signaling during myocardial infarction wound repair [J]. *Cell Signal*, 2021, 77: 109816. DOI: 10.1016/j.cellsig.2020.109816.
- [20] SU Z L, ZHANG P, YU Y, et al. HMGB1 facilitated macrophage reprogramming towards a proinflammatory M1-like phenotype in experimental autoimmune myocarditis development [J]. *Sci Rep*, 2016, 6: 21884. DOI: 10.1038/srep21884.
- [21] CHOO E H, LEE J H, PARK E H, et al. Infarcted myocardium-primed dendritic cells improve remodeling and cardiac function after myocardial infarction by modulating the regulatory T cell and macrophage polarization [J]. *Circulation*, 2017, 135 (15): 1444-1457. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.116.023106.
- [22] REN Y, WANG R Q, JIANG L, et al. Regulatory effects of toll-like receptor 4 knockout on CD₄⁺ and CD₈⁺ T lymphocytes and interleukin-17 during myocardial ischemia [J]. *Ann Clin Lab Sci*, 2020, 50 (6): 761-768.
- [23] LAI L N, ZHANG A, YANG B, et al. Plasmacytoid dendritic cells mediate myocardial ischemia/reperfusion injury by secreting type I interferons [J]. *J Am Heart Assoc*, 2021, 10 (15): e020754. DOI: 10.1161/JAHA.121.020754.
- [24] XUE J Y, GE H W, LIN Z Y, et al. The role of dendritic cells regulated by HMGB1/TLR4 signalling pathway in myocardial ischaemia reperfusion injury [J]. *J Cell Mol Med*, 2019, 23 (4): 2849-2862. DOI: 10.1111/jcmm.14192.
- [25] ZHANG Y L, YOU B, LIU X Z, et al. High-mobility group box 1 (HMGB1) induces migration of endothelial progenitor cell via receptor for advanced glycation end-products (RAGE)-dependent PI3K/Akt/eNOS signaling pathway [J]. *Med Sci Monit*, 2019, 25: 6462-6473. DOI: 10.12659/MSM.915829.
- [26] GHARAVI A T, HANJANI N A, MOVAHED E, et al. The role of macrophage subtypes and exosomes in immunomodulation [J]. *Cell Mol Biol Lett*, 2022, 27 (1): 83. DOI: 10.1186/s11658-022-00384-y.
- [27] SHARMA P, YADAV P, JAIN R P, et al. MiR-142-3p simultaneously targets HMGA1, HMGA2, HMGB1, and HMGB3 and inhibits tumorigenic properties and in-vivo metastatic potential of human cervical cancer cells [J]. *Life Sci*, 2022, 291: 120268. DOI: 10.1016/j.lfs.2021.120268.
- [28] CAI J J, YUAN H, WANG Q D, et al. HMGB1-driven inflammation and intimal hyperplasia after arterial injury involves cell-specific actions mediated by TLR4 [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2015, 35 (12): 2579-2593. DOI: 10.1161/ATVBAHA.115.305789.
- [29] LIMANA F, ESPOSITO G, FASANARO P, et al. Transcriptional profiling of HMGB1-induced myocardial repair identifies a key role for Notch signaling [J]. *Mol Ther*, 2013, 21 (10): 1841-1851. DOI: 10.1038/mt.2013.137.
- [30] DI MAGGIO S, MILANO G, DE MARCHIS F, et al. Non-oxidizable HMGB1 induces cardiac fibroblasts migration via CXCR4 in a CXCL12-independent manner and worsens tissue remodeling after myocardial infarction [J]. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*, 2017, 1863 (11): 2693-2704. DOI: 10.1016/j.bbdis.2017.07.012.
- [31] DING H S, YANG J, YANG J, et al. Fluvastatin attenuated ischemia/reperfusion-induced autophagy and apoptosis in cardiomyocytes through down-regulation HMGB1/TLR4 signaling pathway [J]. *Mol Biol Rep*, 2021, 48 (5): 3893-3901. DOI: 10.1007/s11033-021-06326-9.
- [32] ANDERSSON U, TRACEY K J, YANG H. Post-translational modification of HMGB1 disulfide bonds in stimulating and inhibiting inflammation [J]. *Cells*, 2021, 10 (12): 3323. DOI: 10.3390/cells10123323.
- [33] BEOM J H, KIM J H, SEO J, et al. Targeted temperature management at 33°C or 36°C induces equivalent myocardial protection by inhibiting HMGB1 release in myocardial ischemia/reperfusion injury [J]. *PLoS One*, 2021, 16 (1): e0246066. DOI: 10.1371/journal.pone.0246066.
- [34] HORIUCHI T, SAKATA N, NARUMI Y, et al. Metformin directly binds the alarmin HMGB1 and inhibits its proinflammatory activity [J]. *J Biol Chem*, 2017, 292 (20): 8436-8446. DOI: 10.1074/jbc.M116.769380.

(收稿日期: 2022-12-23; 修回日期: 2023-02-15)

(本文编辑: 崔丽红)