

高迁移率族蛋白 B1 与心血管疾病关系的研究进展

李 曼 陆 林 沈卫峰

【摘要】 高迁移率族蛋白 B1(HMGB1)是一种核蛋白质,由坏死细胞及激活的免疫细胞释放,能诱发免疫炎症反应。大量研究证实, HMGB1 与心力衰竭、心肌缺血-再灌注损伤、动脉粥样硬化、心肌梗死等心血管疾病有密切关系。研究 HMGB1 在心血管疾病发生发展中的机制有助于为临床治疗找到新靶点。

【关键词】 高迁移率族蛋白 B1;炎症反应;心血管疾病

doi:10.3969/j.issn.1673-6583.2013.04.012

1 HMGB1 的结构及其生物学功能

高迁移率族蛋白 B1(high mobility group box-1 protein, HMGB1)是存在于真核生物细胞中的一类非组蛋白染色体结合蛋白。HMGB1 由特定的结构域组成^[1]。HMGB1 受体包括终末糖化产物受体(RAGE)和 Toll 样家族成员受体(toll like receptors, TLRs)^[2]。HMGB1 可存在于细胞核内,也可由活化的单核细胞和巨噬细胞分泌,或由受损/坏死细胞释放^[3]。分泌后, HMGB1 与血管内皮细胞或单核巨噬细胞细胞膜上 RAGE 结合发挥生物学效应,刺激细胞表达促炎细胞因子,如肿瘤坏死因子(TNF)、白细胞介素(IL)-1、IL-6、IL-8、单核趋化蛋白 1(MCP-1)等及趋化因子和黏附分子如细胞间黏附分子(ICAM-1),血管细胞黏附分子(VCAM-1)等^[4,5]。HMGB1 作为细胞外释放的介质,在由内毒素诱导的全身性内毒素血症和脓毒症中,发挥重要作用^[3,6],而应用 HMGB1 中和抗体或其抑制剂(如姜黄素、儿茶素、山萘酚)则可阻止或削弱此类动物模型的器官损伤而使 HMGB1 成为无菌性炎症和感染的治疗靶点^[7-9]。

2 HMGB1 与心血管疾病的关系

2.1 HMGB1 与动脉粥样硬化

动脉粥样硬化的病理表现为脂质在动脉内层沉积,但血管壁内脂质沉积不是一个主动蓄积过程,而是慢性炎症、细胞因子、炎性趋化因子以及黏附分子、生长因子共同作用导致的结果^[11,12]。血管内皮损伤能够激活炎性细胞,释放促炎因子和趋化

因子。受损内皮细胞以及活化的炎性细胞分泌大量 HMGB1,能刺激内皮细胞和相邻组织表达产生大量 TNF、IL-6、IL-8、ICAM-1、VCAM-1 和 RAGE,这些成分又进一步促进 HMGB1 和其他细胞因子的释放,使炎症瀑布更趋放大。在动脉粥样硬化病变血管组织中,平滑肌细胞和巨噬细胞的细胞核和胞浆中 HMGB1 均增多;HMGB1 还影响到动脉粥样硬化斑块进展^[12]。血小板被激活后也释放 HMGB1^[13]。临床研究发现,高脂血症患者服用阿托伐他汀后,在血脂下降同时,血清 HMGB1 水平也降低^[14]。对冠心病患者进行分析发现, HMGB1、高敏肌钙蛋白、年龄是冠状动脉新鲜斑块存在的独立危险因素。以 HMGB1 和高敏肌钙蛋白分别作为生化标记物,对存在新鲜和重塑斑块的病人进行检测,阳性预测率均高,若将两者结合则阳性预测率更高,这表明 HMGB1 是重要的心血管危险因素标志物^[15,16]。

2.2 HMGB1 与心肌缺血-再灌注损伤

冠状动脉粥样斑块破裂血栓形成,导致血流中断,造成心肌的缺血。再灌注后心肌损伤并且由损伤引发炎症反应。HMGB1 在心肌缺血再灌注损伤中起重要作用。在急性冠脉综合征和脑卒中的实验模型中, HMGB1 不仅与急性缺血再灌注损伤炎症爆发有关,也与缺血后的修复与重塑过程有关,表现为病理过程中血清含量的增高,并且其增高程度与疾病严重度和致死性相关^[17]。心肌缺血-再灌注后,心肌组织中出现淋巴细胞等多种炎症细胞浸润, HMGB1、RAGE、TLR2 和 TLR4 的表达水平均上升。在心肌细胞体外缺氧实验中,缺氧 6 h 后,乳酸脱氢酶(可作为组织损伤的判断参数)在上清液中显著增高,且在 24 h 后达顶峰, HMGB1 从受损

细胞被动释放入上清液。一些 HMGB1 抑制剂(如肾上腺髓质素、绿茶)可在心肌缺血后有效保护心脏功能,这与 HMGB1 在心血管疾病中的致病作用受到干预有关。

2.3 HMGB1 与心肌梗死

HMGB1 参与急性心肌梗死的病理生理过程。急性心肌梗死患者血清 HMGB1 水平显著升高,临床检测 HMGB1 有助于早期预测急性心肌梗死患者住院期间主要心脏不良事件的发生^[18]。血清 HMGB1 水平与高敏 C 反应蛋白(hsCRP)水平、TNF- α 水平呈正相关^[19]。HMGB1 在心肌梗死早期对心肌的炎症反应进行调控,在心肌梗死后期参与心肌修复重构调节。在心肌梗死的不同阶段对 HMGB1 的表达进行干预,有望减少心梗并发症,改善预后,提高患者长期存活率^[20]。

2.4 HMGB1 与心力衰竭

心力衰竭是各种心脏病的严重阶段,5 年存活率与恶性肿瘤相仿^[15,18]。越来越多的证据证实炎症在心力衰竭中的作用^[21]。对慢性心力衰竭的患者进行血清学检测发现, HMGB1 水平上升,并与疾病的严重程度正相关, HMGB1 是心力衰竭患者联合死亡终点和需要心脏移植的一个独立预测因子^[22,23]。但也有研究表明,外源性小剂量 HMGB1 对慢性心力衰竭小鼠有增强左室功能和减轻心肌重构的功能,这些功能与 HMGB1 促进心肌细胞再生相关^[24]。

3 HMGB1 的研究进展

尽管过量 HMGB1 可能是心血管疾病的致病因素,但低水平的 HMGB1 却是有益的。HMGB1 有促进心肌梗死后心肌细胞再生,改善心肌功能的作用。细胞外低水平的 HMGB1 可能具有保护作用^[25]。细胞实验中,在缺氧情况下微血管内皮细胞释放 HMGB1 入胞浆并发生自身溶解,而外源性的 HMGB1 可以促进血管再生,提示 HMGB1 在血管再生中有重要作用^[26]。在心肌梗死的动物模型中,内生的 HMGB1 能增强血管生成和修复心脏功能;外源性的 HMGB1 则通过促进心肌细胞再生来修复左心室功能。对有后肢循环障碍的糖尿病小鼠,内源性的 HMGB1 可以通过依赖 VEGF 的方法增强其侧支循环血流^[2,26]。

HMGB1 在全身性炎症反应、多系统多器官疾病中均发挥重要作用,但其作用机制和调控机制十分复杂,尚未完全阐明。

参 考 文 献

- [1] Goodwin GH, Sanders C, Johns EW. 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.
- [2] Sachdev U, Cui X, Tzeng E. HMGB1 and TLR4 mediate skeletal muscle recovery in a murine model of hindlimb ischemia[J]. J Vasc Surg, 2013, Feb 12. [Epub ahead of print].
- [3] Wang H, Bloom O, Zhang M et al. HMGB-1 as a late mediator of endotoxin lethality in mice[J]. Science, 1999, 285(5425): 248-251.
- [4] Huttunen HJ, Rauvala H. Amphotericin as an extracellular regulator of cell motility: from discovery to disease[J]. J Intern Med, 2004, 255(3): 351-366.
- [5] Venereau E, Schiraldi M, Uguccioni M et al. HMGB1 and leukocyte migration during trauma and sterile inflammation [J]. Mol Immunol, 2013, 55(1): 76-82.
- [6] Li W, Sama AE, Wang H. Role of HMGB1 in cardiovascular diseases[J]. Curr Opin Pharmacol, 2006, 6(2): 130-135.
- [7] Lamkanfi M, Sarkar A, Vande Walle L, et al. Inflammasome-dependent release of the alarmin HMGB1 in endotoxemia[J]. J Immunol, 2010, 185(7): 4385-4392.
- [8] Andersson U, Tracey KJ. HMGB1 is a therapeutic target for sterile inflammation and infection[J]. Annu Rev Immunol, 2011, 29:139-162.
- [9] Kim TH, Ku SK, Bae JS. Inhibitory effects of kaempferol-3-O-sophoroside on HMGB1-mediated proinflammatory responses [J]. Food Chem Toxicol, 2012, 50 (3-4): 1118-1123.
- [10] Weber C, Zernecke A, Libby P. The multifaceted contributions of leukocyte subsets to atherosclerosis: lessons from mouse models[J]. Nat Rev Immunol, 2008, 8(10): 802-815.
- [11] de Souza AW, Westra J, Limburg PC, et al. HMGB1 in vascular diseases: Its role in vascular inflammation and atherosclerosis[J]. Autoimmun Rev, 2012, 11(12):909-917.
- [12] Maugeri N, Franchini S, Campana L, et al. Circulating platelets as a source of the damage-associated molecular pattern HMGB1 in patients with systemic sclerosis [J]. Autoimmunity, 2012, 45(8):584-587.
- [13] Jin D, Wu Y, Zhao L, et al. Atorvastatin reduces serum HMGB1 levels in patients with hyperlipidemia[J]. Exp Ther Med, 2012, 4(6): 1124-1126.
- [14] Alla F, Zannad F, Filippatos G. Epidemiology of acute heart failure syndromes[J]. Heart Fail Rev, 2007, 12(2):91-95.
- [15] Andrassy M, Volz HC, Schuessler A, et al. HMGB1 is associated with atherosclerotic plaque composition and burden in patients with stable coronary artery disease[J]. PloS One, 2012, 7(12): e52081.
- [16] 叶 瑞,张豪严,钱松泉. ST 段抬高性 AMI 患者血浆高迁移率蛋白 B1 浓度的变化[J]. 放射免疫学杂志, 2012, 25(3): 313-314.
- [17] Schocken DD, Benjamin EJ, Fonarow GC, et al. Prevention

- of heart failure; a scientific statement from the American Heart Association Councils on Epidemiology and Prevention, Clinical Cardiology, Cardiovascular Nursing, and High Blood Pressure Research; Quality of Care and Outcomes Research Interdisciplinary Working Group; and Functional Genomics and Translational Biology Interdisciplinary Working Group [J]. *Circulation*, 2008, 117(19): 2544-2565.
- [18] 杨 萍, 陆 林, 朱天奇, 等. 急性 ST 段抬高型心肌梗患者血清 HMGB1 检测及其临床意义[J]. *国际心血管病杂志*, 2012, 39(4): 239-241.
- [19] 王晓武, 张卫达, 罗 林, 等. 大鼠心肌梗死后心肌高迁移率族蛋白 HMGB1 的时程变化[J]. *南方医科大学学报*, 2008, 28(9): 1688-1690.
- [20] Volz HC, Kaya Z, Katus HA, et al. The role of HMGB1/RAGE in inflammatory cardiomyopathy[J]. *Semin Thromb Hemost*, 2010, 36(2): 185-194.
- [21] Volz HC, Laohachewin D, Schellberg D, et al. HMGB1 is an independent predictor of death and heart transplantation in heart failure[J]. *Clin Res Cardiol*, 2012, 101(6): 427-435.
- [22] Wang LJ, Lu L, Zhang FR, et al. Increased serum high-mobility group box-1 and cleaved receptor for advanced glycation endproducts levels and decreased endogenous secretory receptor for advanced glycation endproducts levels in diabetic and non-diabetic patients with heart failure[J]. *Eur J Heart Fail*, 2011, 13(4): 440-449.
- [23] Limana F, Esposito G, D'Arcangelo D, et al. HMGB1 attenuates cardiac remodelling in the failing heart via enhanced cardiac regeneration and miR-206-mediated inhibition of TIMP-3[J]. *PLoS One*, 2011, 6(6): e19845.
- [24] Limana F, Germani A, Zacheo A, et al. Exogenous high-mobility group box 1 protein induces myocardial regeneration after infarction via enhanced cardiac C-kit+ cell proliferation and differentiation[J]. *Circ Res*, 2005, 97(8): e73-e83.
- [25] Biscetti F, Ghirlanda G, Flex A. Therapeutic potential of high mobility group box-1 in ischemic injury and tissue regeneration[J]. *Curr Vasc Pharmacol*, 2011, 9(6): 677-681.

(收稿: 2013-01-22 修回: 2013-03-11)

(本文编辑: 丁媛媛)

(上接第 219 页)

- [7] Hausenloy DJ, Iliodromitis EK, Andreadou I, et al. Investigating the signal transduction pathways underlying remote ischemic conditioning in the porcine heart [J]. *Cardiovasc Drugs Ther*, 2012, 26(2): 87-93.
- [8] Zhu SB, Liu Y, Zhu Y, et al. Remote preconditioning, preconditioning, and postconditioning: a comparative study of their cardio-protective properties in rat models[J]. *Clinics (Sao Paulo)*, 2013, 68(2): 263-268.
- [9] Wei M, Xin P, Li S, et al. Repeated remote ischemic postconditioning protects against adverse left ventricular remodeling and improves survival in a rat model of myocardial infarction [J]. *Circ Res*, 2011, 108 (10): 1220-1225.
- [10] Czigány Z, Turóczy Z, Bulhardt O, et al. Remote ischemic conditioning: short-term effects on rat liver ischemic-reperfusion injury [J]. *Orv Hetil*, 2012, 153 (40): 1579-1587.
- [11] Hoda MN, Siddiqui S, Herberg S, et al. Remote ischemic preconditioning is effective alone and in combination with intravenous tissue-type plasminogen activator in murine model of embolic stroke [J]. *Stroke*, 2012, 43 (10): 2794-2799.
- [12] Bøtker HE, Kharbanda R, Schmidt MR, et al. Remote ischaemic conditioning before hospital admission, as a complement to angioplasty, and effect on myocardial salvage in patients with acute myocardial infarction; a randomised trial[J]. *Lancet*, 2010, 375(9716): 727-734.
- [13] Sloth AD, Schmidt MR, Munk K, et al. Remote Ischemic Perconditioning Improves Long-Term Clinical Outcome in Patients Undergoing Primary Percutaneous Coronary Intervention for ST-Elevation Myocardial Infarction [J]. *JACC*, 2012, 60(17suppl): B20.
- [14] Rentoukas I, Giannopoulos G, Kaoukis A, et al. Cardio-protective role of remote ischemic perconditioning in primary percutaneous coronary intervention: enhancement by opioid action[J]. *JACC Cardiovasc Interv*, 2010, 3(1): 49-55.
- [15] Li L, Luo W, Huang L, et al. Remote preconditioning reduces myocardial injury in adult valve replacement: a randomized controlled trial[J]. *J Surg Res*, 2010, 164(1): e21-e26.
- [16] Sziártó A, Czigány Z, Turóczy Z, et al. Remote ischemic preconditioning—a simple, low-risk method to decrease ischemic reperfusion injury: models, protocols and mechanistic background. A review[J]. *J Surg Res*, 2012, 178(2): 797-806.

(收稿: 2013-03-29 修回: 2013-05-27)

(本文编辑: 金谷英)