

综 述

DOI: 10.13406/j.cnki.cyx.002437

高速泳动族蛋白 B1 和自噬在急性肺损伤致病中的作用机制

王晓艳, 李 璟, 胡海峰, 姜 泓, 王平忠, 杜 虹
(空军军医大学唐都医院传染病诊疗中心, 西安 710038)

【摘 要】急性肺损伤(acute lung injury, ALI)是危重患者病程中出现的一种危及生命的临床综合征。鉴定早期诊断 ALI 的新型生物标志物和寻找更有效的治疗方法是当前研究的热点。高速泳动族蛋白 B1(high mobility group box-1 protein, HMGB1)是一种与脓毒症、恶性肿瘤和免疫性疾病密切相关的晚期炎症介质。HMGB1 水平表达可反映机体炎症和组织损伤的严重程度,提示其在 ALI 患者预后生物标志物的潜在作用,以及作为阻断机体炎症通路的潜在靶点。多项研究表明, HMGB1 可调节自噬。自噬或称 II 型程序性细胞死亡,是维持细胞内环境稳定的重要生物学过程。研究显示, HMGB1 和自噬参与包括 ALI 在内的多种肺部疾病的致病过程,具体机制仍需进一步明确。本文系统阐述 HMGB1 和自噬在 ALI 致病中的作用。

【关键词】急性肺损伤;自噬;高速泳动族蛋白 B1

【中图分类号】R563.8

【文献标志码】A

【收稿日期】2019-09-24

Study on the role of high mobility group box-1 and autophagy in acute lung injury

Wang Xiaoyan, Li Jing, Hu Haifeng, Jiang Hong, Wang Pingzhong, Du Hong
(Center of Infectious Diseases, Tangdu Hospital, Air-Force Medical University)

【Abstract】Acute lung injury (ALI) is a life-threatening clinical syndrome during the clinical course in critically ill patients. The identification of novel biomarkers for early diagnosis and finding more effective treatments of ALI are topics on current research. High mobility group box-1 protein (HMGB1) is a late inflammatory mediator associated with sepsis, malignancy, and immune disease. Expression of HMGB1 may reflect the severity of inflammation and tissue damage, which indicates a potential role for HMGB1 as a prognostic biomarker and a potential target for blocking inflammatory pathways in ALI. Several studies have shown that HMGB1 regulates autophagy. Autophagy, also called type II programmed cell death, is an important biological process which maintains cellular homeostasis. Studies have shown that HMGB1 and autophagy are involved in the pathogenesis of many lung diseases including ALI, while the underlying specific mechanisms remain to be determined. This review provides an update on the role of HMGB1 and autophagy in ALI.

【Key words】acute lung injury; autophagy; high mobility group box-1 protein

急性肺损伤(acute lung injury, ALI)是危重患者病程中出现的一种危及生命的临床综合征,常伴随肺部炎症和血管通透性增加,进而导致包括低氧血症在内的多种临床表现^[1]。ALI 的发病机制涉及中性粒细胞、巨噬细胞、内皮细胞和肥大细胞释放一系列炎症介质,导致肺微血管通透性增加、肺间

质和肺泡水肿、肺不张和透明膜形成,进而引起急性低氧性呼吸功能不全或呼吸衰竭^[2]。

高速泳动族蛋白 B1 (high mobility group box-1 protein, HMGB1) 是一种保守的非组蛋白核蛋白,广泛分布于肺、脑、肝、心、肾等器官。HMGB1 参与复制、重组、转录和 DNA 修复等过程,在炎症过程中也起到重要作用^[3]。HMGB1 是一种晚期炎症介质,可在细胞外表达,通过促进核因子 κ B (nuclear factor of kappa B, NF- κ B) 核移位导致炎性细胞因子释放,进而诱导 ALI、凋亡及自噬。此外,炎症细胞因子可进一步促进 HMGB1 胞内向胞外释放,引起正反馈,放大炎症级联反应^[4]。近年来研究表明, HMGB1 在自噬的调节中发挥重要作用。自

作者简介: 王晓艳, Email: wxy011086@163.com,

研究方向: 肾综合征出血热分子机制。

通信作者: 杜 虹, Email: duhong811118@163.com。

基金项目: 国家自然科学基金青年资助项目 (编号: 81602462); 陕西省自然科学基金资助项目 (编号: 2018JM7103)。

优先出版: <http://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1046.R.20200413.1135.012.html>

(2020-04-13)

噬涉及细胞溶酶体对细胞的降解。HMGB1 相关信号和自噬的活化与包括 ALI、哮喘和肺纤维化在内的多种呼吸系统疾病的发展密切相关^[5-6]。本文系统阐述了 HMGB1 和自噬在 ALI 致病中的作用。

1 HMGB1 在 ALI 中的作用

ALI 的发病机制涉及氧化与抗氧化平衡的破坏,导致炎症失控。既往研究显示,在脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)诱导的 ALI 小鼠模型中,血浆和肺中 HMGB1 水平表达明显升高, HMGB1 的下游效应可能导致 ALI 的进展,包括中性粒细胞浸润、肺出血、肺实质细胞损伤和炎症细胞因子释放,最终导致肺组织损伤^[7]。此外,在 LPS 刺激后, HMGB1 被动释放至细胞外并与晚期糖基化终产物受体(receptor of advanced glycation endproducts, RAGE)、Toll 样受体 2(Toll-like receptor 2, TLR2)和 TLR4 等受体结合,诱导炎症细胞因子、趋化因子、黏附分子和活性氧(reactive oxygen species, ROS)产生,从而加重炎症和损伤。TLR 抑制剂被证实可阻断 HMGB1 下游的这一级联反应^[8]。此外, HMGB1 与其受体 RAGE 结合后,可激活 NF- κ B 和 MAPK 信号通路,介导炎症分子如肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、白细胞介素(interleukin, IL)-1 β 和 RAGE 表达。RAGE 活化可作为正反馈环,进一步促进 HMGB1 表达。RAGE 基因敲除小鼠已被证明能够抵抗内毒素诱导的肺损伤,表明 HMGB1-RAGE 级联放大了炎症反应。此外, RAGE 抑制剂可抑制由 HMGB1 触发的级联效应。

HMGB1 与 TLR4 受体结合后,通过活化髓样分化因子(myeloid differentiation factor 88, MyD88),进而激活 IL-1 受体相关激酶(IL-1 receptor associated kinase, IRAK)途径。此后, IKK- α /IKK- β 激活导致 I κ B- α 的磷酸化和降解,进一步激活 NF- κ B 并释放 TNF- α 、IL-1 β 、IL-6 等促炎细胞因子。HMGB1 还可通过 PI3K/Akt/mTOR 信号途径诱导炎症^[9]。应用 HMGB1 抑制剂,如甘草甜素或使用 HMGB1 siRNA 有效抑制 HMGB1 介导的 TLR4/NF- κ B 和 PI3K/Akt/mTOR 途径^[9-10]。抗 HMGB1 抗体可减轻内毒素诱导的肺损伤,但不能减少 TNF- α 和 IL-1 β 的早期释放,表明 HMGB1 在后期调节内毒素诱导的 ALI 中发挥重要作用^[6]。

2 自噬在 ALI 中的作用

自噬是一种细胞内过程,将可溶性大分子、细胞器和其他细胞质内容物传递到溶酶体进行降解。自噬有 3 种不同的类型:巨自噬、微自噬和伴侣分子介导的自噬。巨自噬通过形

成双膜自噬体,将物质运送到溶酶体;微自噬由溶酶体直接将细胞物质内吞并降解;伴侣分子介导的自噬指细胞中可溶性蛋白质直接通过伴侣分子进入溶酶体降解。巨自噬是近年来研究最多的一类自噬,也是与 ALI 相关的主要自噬类型。自噬过程由核分裂、自噬体形成、自噬体与溶酶体融合形成自噬溶酶体,最终通过溶酶体蛋白水解酶降解溶酶体中的物质,降解产物被细胞进一步利用。

自噬可能是治疗高氧诱导 ALI 的潜在靶点。Zhang D 等^[11]研究显示,自噬对缺血再灌注损伤诱导的 ALI 具有保护作用, ERK1/2 信号通路在缺血再灌注损伤诱导 ALI 的发生中具有正调节作用。Li C 等^[12]研究了第 3 代聚酰胺-胺二聚体(PAMAM-G3)诱导的小鼠 ALI 模型中的自噬现象。抑制自噬后可降低肺损伤和肺水肿程度,提高生存率;通过抑制上皮细胞 Akt-Tsc2-mTOR 信号通路可引起 PAMAM-G3 诱导的 ALI。

3 HMGB1 与自噬在 ALI 发病中的作用

目前认为,哮喘、慢性阻塞性肺疾病(chronic obstructive pulmonary diseases, COPD)、肺结核、肺癌和 ALI 在内的多种肺部疾病均与 HMGB1 和自噬有关。此外, HMGB1 与自噬在细菌感染、脓毒症、海水吸入和其他刺激所致 ALI 动物模型中也开展了相应研究。自噬激活剂(如雷帕霉素)和自噬抑制剂(如 3-甲基腺嘌呤)被广泛用于 ALI 中 HMGB1 和自噬的研究。HMGB1 可在细胞内、核内或细胞外水平调节自噬,胞质中 HMGB1 与 Beclin-1 的相互作用也可调节 ALI 诱导自噬。然而, HMGB1 与自噬在巨噬细胞、中性粒细胞、上皮细胞、内皮细胞等不同细胞类型中的相互作用机制并不相同。

3.1 巨噬细胞、HMGB1 与 ALI

肺间质巨噬细胞和肺泡巨噬细胞在感染和损伤引起的炎症反应中发挥重要作用^[13]。在炎症过程中,巨噬细胞聚集在肺内,维持并进一步加剧炎症反应。巨噬细胞的自噬与细胞内炎症通路相互作用可促进 HMGB1 的释放。Zhang Y 等^[13]研究了机械通气诱导的肺损伤,发现高潮气量可迅速激活肺泡巨噬细胞的自噬功能,导致炎症反应增加。沉默肺巨噬细胞中的自噬相关基因 5 (autophagy-related gene 5, ATG5)或应用 3-甲基腺嘌呤处理后,可显著降低 NLRP3 炎症小体的激活和机械通气诱导的肺损伤。自噬还可与炎症小体相互作用,通过与炎症小体内胞质病原识别受体结合形成复合物,后者激活 Caspase-1 并诱导 IL-1 β 和 IL-18 分泌。巨噬细胞通过自噬相关途径激活炎症小体后也能促进 HMGB1 分泌^[14]。

巨噬细胞的自噬可抑制 LPS 处理后细胞的炎症反应。功能失调的线粒体在自噬缺陷的小鼠巨噬细胞中积累,进而激

活 NALP 3 炎症小体,增加线粒体活性氧诱导的炎症,增加小鼠死亡率。Harris J 等^[15]发现,应用 TLR 配体处理巨噬细胞后,促炎细胞因子可结合自噬体。雷帕霉素激活自噬可诱导促炎细胞因子的降解并减少晚期细胞因子的分泌。另有研究表明,二氧化硅暴露可增强体外培养的骨髓巨噬细胞和肺泡巨噬细胞的自噬活性^[14]。ATG5FL/Flysm-CRE+小鼠中骨髓细胞自噬功能受损,可导致细胞毒性增强;二氧化硅暴露后的肺泡灌洗液中 IL-18 表达和 HMGB1 释放增加,进而引起急性炎症或慢性肺部疾病。

Yanai H 等^[16]研究显示,巨噬细胞胞浆中 HMGB1 介导的自噬可保护小鼠免受 LPS 引起的内毒素血症或单核细胞增生性李斯特菌引起的细菌感染。Liu X 等^[17]研究显示,在肺缺血再灌注损伤中,肺泡巨噬细胞可释放损伤相关分子模式 (damage associated molecular patterns, DAMPs),包括 HMGB1 和热休克蛋白 60 (heat shock proteins, HSP60)。HMGB1 或 HSP60 诱导肺泡巨噬细胞的自噬和炎症。敲除 ATG7 或 Beclin-1 可显著降低 DAMPs 刺激后肺泡巨噬细胞中 MAPK 和 NF- κ B 信号激活,减少 IL-1 β 、TNF 和 IL-12 等炎性细胞因子的产生,减少肺损伤。

3.2 中性粒细胞、HMGB1 与 ALI

ALI 早期可出现中性粒细胞脱颗粒并释放促炎性细胞因子^[18]。在 LPS 诱导的 ALI 小鼠模型支气管肺泡灌洗液 (bronchoalveolar lavage fluid, BALF) 中,应用丙酮酸乙酯处理可降低自噬,抑制中性粒细胞源性颗粒的释放,进而降低髓过氧化物酶 (myeloperoxidase, MPO) 和包括 HMGB1 在内的多种促炎细胞因子产生。ATG5 基因敲除可抑制自噬,抵消丙酮酸乙酯对中性粒细胞释放颗粒的影响,增加 ALI 的程度^[18]。Lv XX 等^[19]研究显示,吸烟可激活血小板活化因子受体 (platelet activating factor receptor, PAFR),增加 ROS 的产生和 HMGB1 的表达。应用自噬抑制剂 3-甲基腺嘌呤可抑制吸烟诱导的中性粒细胞自噬,从而减少中性粒细胞死亡和肺损伤。

在失血性休克所致的 ALI 中,中性粒细胞数量增加,多形核中性粒细胞 (polymorphonuclear neutrophils, PMNs) 可通过控制自噬和激活 HMGB1/TLR4 信号通路调节机体炎症反应;巨噬细胞中核苷酸结合寡聚域 2 (nucleotide-binding oligomerization domain containing 2, NOD2) 表达的增加与 NOD2 配体胞壁酰二肽增加及肺部炎症加重密切相关^[20]。NOD2 信号转导也可诱导巨噬细胞自噬,后者通过负反馈抑制 NOD 2-RIP 2 信号和炎症小体的激活^[20]。

3.3 上皮细胞、HMGB1 和 ALI

肺泡上皮细胞分为 I 型和 II 型。上皮细胞的破坏导致正常体液转运和上皮屏障通透性丧失。自噬与肺泡上皮细胞凋亡有关。应用自噬抑制剂 3-甲基腺嘌呤可减少纳米微粒子

诱导的上皮细胞死亡,减轻 ALI^[21]。敲除 Beclin-1 或应用 3-甲基腺嘌呤处理,可抑制由 H5N1 禽流感病毒感染引起的自噬细胞死亡,降低 ALI,提高小鼠存活率^[21]。

此外,TLR4 抑制或 siRNA 敲除 TLR4 可抑制 HMGB1 在上皮细胞的表达,通过 TLR4/MYD88 依赖性信号传导,抑制暴露于烟雾中的肺促炎细胞因子产生,减轻炎症^[22]。另有研究报道 LPS 可抑制 A549 人肺泡基底上皮细胞中自噬相关蛋白 LC3 的表达,应用雷帕霉素处理细胞后,可促进自噬并降低 HMGB1 对 LPS 的反应^[23]。胞浆中的 HMGB1 通过保护自噬蛋白 Beclin-1 和 ATG5 在炎症过程中不受钙蛋白酶介导的裂解,进而调节细胞凋亡。上皮特异性 HMGB1 的缺失可增加钙蛋白酶活性、Beclin-1 和 ATG5 的切割,进而引起上皮细胞死亡,这表明 HMGB1 通过调节 Beclin-1 和 ATG5 在炎症过程中的促凋亡功能,进而在减轻与炎症相关的细胞损伤中发挥重要作用^[24]。

3.4 内皮细胞、HMGB1 和 ALI

肺血管内皮细胞参与肺泡气体交换,维持肺泡和肺间质的体液平衡。血管内皮细胞损伤导致毛细血管通透性增加,引起肺水肿。自噬有助于维持血管内皮细胞的正常功能。研究表明,LPS 诱导的肺损伤导致 HMGB1 释放,进而增强肺微血管内皮细胞通透性^[25]。Zhang D 等^[26]研究显示,LPS 可诱导肺微血管内皮细胞通透性增加,增加乳酸脱氢酶 (lactate dehydrogenase, LDH) 释放,降低细胞活力,抑制由 TJPI 基因编码的紧密连接蛋白-1。然而,自噬的诱导可增强内皮细胞活力,保护内皮屏障免受 LPS 破坏。

自噬还可通过调节细胞凋亡和诱导肺动脉内皮细胞增殖,在肺血管重构中发挥重要作用。有研究显示,ssATG101-tnp 纳米微粒可抑制肺动脉内皮细胞自噬基因 ATG101 的表达,抑制功能自噬,促进缺氧时细胞凋亡,增加细胞通透性;自噬的诱导可逆转这些效应,提示自噬的调节可能是治疗内皮损伤性疾病的一种新策略^[27]。此外,缺氧诱导内皮细胞自噬促进了 HMGB1 从细胞核释放,而 3-甲基腺嘌呤处理可使 HMGB1 从细胞质向细胞核移位,减少内皮细胞损伤^[27]。

Xie X 等^[28]研究发现,缺血再灌注损伤可诱导单核细胞趋化蛋白 1 (monocyte chemoattractant protein, MCP1) 和 HMGB1 表达,进而增加内皮细胞增殖和诱导自噬;应用雷帕霉素治疗可加重内皮细胞损伤,缺氧条件下内皮细胞胞浆 HMGB1 表达增加。此外,长期吸烟者肺血管内皮细胞 Akt 磷酸化增加,神经酰胺分泌增加,导致鞘氨醇和 HMGB1 表达增加,增加内质网应激反应,进而促进自噬,加重内皮细胞损伤^[29]。

3.5 ALI 模型

在小鼠盲肠结扎穿孔致 ALI 的模型中,有学者观察到大量白细胞浸润、炎性细胞因子产生及自噬蛋白 LC3II、ATG5 和

RAB7 下调^[23]。应用活化蛋白 C 和雷帕霉素激活自噬,可降低小鼠血清中包括 HMGB1、IL-6 和 MCP-1 在内的炎性细胞因子表达,降低 ALI 严重程度,提高 ALI 小鼠模型的存活率。Lee S 等^[30]发现,一氧化碳能增强小鼠盲肠结扎穿孔后自噬基因 LC3 和 Beclin-1 表达,促进巨噬细胞对细菌的吞噬作用;相反,Beclin-1 基因敲除小鼠对盲肠结扎引起的脓毒症更为敏感,对一氧化碳治疗无效。这些小鼠肺损伤加重,存活率降低。

在 LPS 诱导的脓毒症小鼠模型中,释放的 HMGB1 可引起细胞损伤,应用抗 HMGB1 抗体可抑制内毒素诱导的肺部炎症^[14]。HMGB1 的损伤作用可由 RAGE 信号通路介导。研究表明,RAGE 与其配体结合,促进炎症反应和信号调节激酶磷酸化,增加 NF- κ B 活化和 p65 表达^[31]。HMGB1 与 RAGE 的结合激活胞外信号调节激酶(extracellular regulated protein kinases, ERK),ERK 进一步激活死亡相关蛋白激酶、磷酸化 Beclin-1 促进 Beclin-1 与 Bcl-2 的解离,调节自噬水平。活化 MAPK 还可以磷酸化 Bcl-2,导致 Bcl-2 从 Beclin-1 分离并调节自噬^[31]。此外,在 LPS 诱导的 ALI 模型中,检测到过度的自噬,应用 3-甲基腺嘌呤处理可抑制炎症,下调 TLR4-NF- κ B 通路介导的自噬蛋白 LC3、ATG5 和 RAB7 的表达^[32]。

在海水诱导的 ALI 模型中,3-甲基腺嘌呤可降低 BALF 中 TNF- α 、IL-8 等炎性细胞因子的生成,减少肺损伤^[33]。Liu QP 等^[34]报道,抑制自噬可改善动脉血气、肺通气,减少 BALF 中细胞因子 TNF- α 、IL-8 的表达,降低海水诱导的 ALI。上述结果表明,自噬在海水诱导的 ALI 中发挥不利的作用,这与其他 ALI 模型中发挥的作用一致^[12]。其他因素,如空气污染也可引起急性肺损伤,可能与 HMGB-1 的释放和自噬的激活有关,未来尚需进一步研究^[35]。

其他方面,有学者观察到,HMGB1 介导了 H5N1 禽流感病毒感染引起的小鼠肺损伤;H5N1 感染还可引起肺上皮细胞的自噬性细胞死亡^[36]。通过敲除 Beclin-1 或 3-甲基腺嘌呤抑制自噬,可减少上皮细胞死亡,减轻 H5N1 病毒感染诱导的 ALI,降低小鼠的死亡率^[21]。Ding N 等^[37]研究发现,在 BALF 中,应用机械通气可显著增加 LPS 诱导小鼠的肺损伤和 HMGB1 的表达,以及 BALF 中 IL-1 β 、IL-6 和巨噬细胞炎症蛋白 2(macrophage inflammatory protein 2, MIP-2)的水平。HMGB1 介导的肺损伤可能与 p38 和 NF- κ B 通路介导的促炎细胞因子产生有关。

4 结 论

目前有多项研究为 ALI 中 HMGB1 和自噬之间的关系提供证据。HMGB1 与炎性因子相互作用,增强炎症反应,

导致组织损伤。由于 HMGB1 在 ALI 中的表达增加,可作为 ALI 中的潜在生物标志物,用于 ALI 的诊断和预后评估。深入了解 HMGB1 在 ALI 发病机制中的作用有助于将其作为新的治疗靶点。

自噬在 ALI 中起双重作用。未来的研究应集中于深入了解自噬在 ALI 中的作用进而制定新的治疗策略。增加对特定基因表达变化的了解可能有助于阐明 HMGB1 和自噬在不同 ALI 模型中的作用。目前 ALI 中 HMGB1 与自噬的关系及机制仍未完全阐明,有待进一步探讨。

参 考 文 献

- [1] Fan EKY, Fan J. Regulation of alveolar macrophage death in acute lung inflammation[J]. *Respir Res*, 2018, 19(1):50.
- [2] Nieman GF, Gatto LA, Habashi NM. Impact of mechanical ventilation on the pathophysiology of progressive acute lung injury[J]. *J Appl Physiol* (1985), 2015, 119(11):1245-1261.
- [3] Luan Z, Hu B, Wu L, et al. Unfractionated heparin alleviates human lung endothelial barrier dysfunction induced by high mobility group box 1 through regulation of P38-GSK3 β -Snail signaling pathway[J]. *Cell Physiol Biochem*, 2018, 46(5):1907-1918.
- [4] Lee S, Piao C, Kim G, et al. Production and application of HMGB1 derived recombinant RAGE-antagonist peptide for anti-inflammatory therapy in acute lung injury[J]. *Eur J Pharm Sci*, 2018, 114:275-284.
- [5] Xia F, Deng C, Jiang Y, et al. IL-4(interleukin-4) induces autophagy in B cells leading to exacerbated asthma[J]. *Autophagy*, 2018, 14(3):450-464.
- [6] Yan J, Li J, Zhang L, et al. Nrf2 protects against acute lung injury and inflammation by modulating TLR4 and Akt signaling[J]. *Free Radic Biol Med*, 2018, 121:78-85.
- [7] Suda K, Takeuchi H, Ishizaka A, et al. High-mobility-group box chromosomal protein 1 as a new target for modulating stress response[J]. *Surg Today*, 2010, 40(7):592-601.
- [8] Wolfson RK, Chiang ET, Garcia J. HMGB1 induces human lung endothelial cell cytoskeletal rearrangement and barrier disruption[J]. *Microvasc Res*, 2011, 81(2):189-197.
- [9] Di Candia L, Gomez E, Venereau E, et al. HMGB1 is upregulated in the airways in asthma and potentiates airway smooth muscle contraction via TLR4[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2017, 140(2):584-587.
- [10] Meng L, Li L, Lu S, et al. The protective effect of dexmedetomidine on LPS-induced acute lung injury through the HMGB1-mediated TLR4/NF- κ B and PI3K/Akt/mTOR pathways[J]. *Mol Immunol*, 2018, 94:7-17.
- [11] Zhang D, Li C, Zhou J, et al. Autophagy protects against ischemia/reperfusion-induced lung injury through alleviating blood-air barrier damage[J]. *J Heart Lung Transplant*, 2015, 34(5):746-755.

- [12] Li C, Liu H, Sun Y, et al. PAMAM nanoparticles promote acute lung injury by inducing autophagic cell death through the Akt-TSC2-mTOR signaling pathway[J]. *J Mol Cell Biol*, 2009, 1(1): 37–45.
- [13] Zhang Y, Liu G, Dull R, et al. Autophagy in pulmonary macrophages mediates lung inflammatory injury via NLRP3 inflammasome activation during mechanical ventilation[J]. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 2014, 307(2): L173–185.
- [14] Jessop F, Hamilton RF, Rhoderick JF, et al. Autophagy deficiency in macrophages enhances NLRP3 inflammasome activity and chronic lung disease following silica exposure[J]. *Toxicol Appl Pharmacol*, 2016, 309: 101–110.
- [15] Harris J, Hartman M, Roche C, et al. Autophagy controls IL-1 β secretion by targeting pro-IL-1 β for degradation[J]. *J Biol Chem*, 2011, 286(11): 9587–9597.
- [16] Yanai H, Matsuda A, An J, et al. Conditional ablation of HMGB1 in mice reveals its protective function against endotoxemia and bacterial infection[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2013, 110(51): 20699–20704.
- [17] Liu X, Cao H, Li J, et al. Autophagy induced by DAMPs facilitates the inflammation response in lungs undergoing ischemia-reperfusion injury through promoting TRAF6 ubiquitination[J]. *Cell Death Differ*, 2017, 24(4): 683–693.
- [18] Zhu Q, Wang H, Wang H, et al. Protective effects of ethyl pyruvate on lipopolysaccharide-induced acute lung injury through inhibition of autophagy in neutrophils[J]. *Mol Med Rep*, 2017, 15(3): 1272–1278.
- [19] Lv XX, Liu SS, Li K, et al. Cigarette smoke promotes COPD by activating platelet-activating factor receptor and inducing neutrophil autophagic death in mice[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(43): 74720–74735.
- [20] Wen Z, Fan L, Li Y, et al. Neutrophils counteract autophagy-mediated anti-inflammatory mechanisms in alveolar macrophage; role in posthemorrhagic shock acute lung inflammation[J]. *J Immunol*, 2014, 193(9): 4623–4633.
- [21] Sun Y, Li C, Shu Y, et al. Inhibition of autophagy ameliorates acute lung injury caused by avian influenza A H5N1 infection[J]. *Sci Signal*, 2012, 5(212): ra16.
- [22] Cheng Y, Wang D, Wang B, et al. HMGB1 translocation and release mediate cigarette smoke-induced pulmonary inflammation in mice through a TLR4/MyD88-dependent signaling pathway[J]. *Mol Biol Cell*, 2017, 28(1): 201–209.
- [23] Yen YT, Yang HR, Lo HC, et al. Enhancing autophagy with activated protein C and rapamycin protects against sepsis-induced acute lung injury[J]. *Surgery*, 2013, 153(5): 689–698.
- [24] Zhu X, Messer JS, Wang Y, et al. Cytosolic HMGB1 controls the cellular autophagy/apoptosis checkpoint during inflammation[J]. *J Clin Invest*, 2015, 125(3): 1098–1110.
- [25] Hong G, Zheng D, Zhang L, et al. Administration of nicotinamide riboside prevents oxidative stress and organ injury in sepsis[J]. *Free Radic Biol Med*, 2018, 123: 125–137.
- [26] Zhang D, Zhou J, Ye L, et al. Autophagy maintains the integrity of endothelial barrier in LPS-induced lung injury[J]. *J Cell Physiol*, 2018, 233(1): 688–698.
- [27] Du J, Xu Z, Liu Q, et al. ATG101 single-stranded antisense RNA-loaded triangular DNA nanoparticles control human pulmonary endothelial growth via regulation of cell macroautophagy[J]. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2017, 9(49): 42544–42555.
- [28] Xie X, Zhu T, Chen L, et al. MCP1-induced autophagy mediates ischemia/reperfusion injury in endothelial cells via HMGB1 and CaSR[J]. *Sci Rep*, 2018, 8(1): 1735.
- [29] Petrusca DN, Van Demark M, Gu Y, et al. Smoking exposure induces human lung endothelial cell adaptation to apoptotic stress[J]. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 2014, 50(3): 513–525.
- [30] Lee S, Lee SJ, Coronata AA, et al. Carbon monoxide confers protection in sepsis by enhancing beclin 1-dependent autophagy and phagocytosis[J]. *Antioxid Redox Signal*, 2014, 20(3): 432–442.
- [31] Zhao M, Yang M, Yang L, et al. HMGB1 regulates autophagy through increasing transcriptional activities of JNK and ERK in human myeloid leukemia cells[J]. *BMB Rep*, 2011, 44(9): 601–606.
- [32] Ding D, Xu S, Zhang H, et al. 3-methyladenine and dexamethasone reverse lipopolysaccharide-induced acute lung injury through the inhibition of inflammation and autophagy[J]. *Exp Ther Med*, 2018, 15(4): 3516–3522.
- [33] Liu Q, Zhou D, Lin P, et al. Participation of autophagy in acute lung injury induced by seawater[J]. *Exp Lung Res*, 2013, 39(10): 441–452.
- [34] Liu QP, Zhou DX, Sun L, et al. Bone marrow mesenchymal stem cells ameliorates seawater-exposure-induced acute lung injury by inhibiting autophagy in lung tissue[J]. *Pathol Res Int*, 2014, 2014: 104962.
- [35] Zhao C, Niu M, Song S, et al. Serum metabolomics analysis of mice that received repeated airway exposure to a water-soluble PM_{2.5} extract[J]. *Ecotoxicol Environ Saf*, 2018, 168: 102–109.
- [36] Hou XQ, Qin JL, Zheng XX, et al. Potential role of high-mobility group box 1 protein in the pathogenesis of influenza H5N1 virus infection[J]. *Acta Virol*, 2014, 58(1): 69–75.
- [37] Ding N, Wang F, Xiao H, et al. Mechanical ventilation enhances HMGB1 expression in an LPS-induced lung injury model[J]. *PLoS One*, 2013, 8(9): e74633.

(责任编辑:冉明会)