

呼吸系统疾病与治疗

DOI: 10.13406/j.cnki.cyxh.000206

HMGB1 在急性肺损伤/急性呼吸窘迫综合征中的研究进展

高峰, 徐 昉

(重庆医科大学附属第一医院急诊医学科, 重庆 400016)

【摘要】急性肺损伤(acute lung injury, ALI)和急性呼吸窘迫综合征(acute respiratory distress syndrome, ARDS)是 ICU 内危及患者生命的临床综合征。目前 ARDS 的病死率仍居高不下(>40%)^[1]。其治疗和早期运用生物学标记诊断仍是重症医学领域的重大难题。高迁移率族蛋白 B1(high mobility group box-1 protein, HMGB1)是一种新近发现的重要的晚期炎症介质,与脓毒症、恶性肿瘤、免疫性疾病等许多疾病相关。HMGB1 作为一种警报素,其浓度的高低可以反映机体炎症及组织损伤的严重程度,并与疾病的预后密切相关。HMGB1 可能会为阻断炎症通路的级联反应提供新的治疗靶点。本文就 HMGB1 在 ALI/ARDS 中的研究进展做一综述。

【关键词】高迁移率族蛋白 B1;急性呼吸窘迫综合征;急性肺损伤;细胞因子;警报素

【中图分类号】R563.8

【文献标志码】A

【收稿日期】2013-12-27

Research progress of high mobility group box-1 in acute lung injury
/acute respiratory distress syndrome

Gao Feng, Xu Fang

(Department of Emergency and Intensive Care Unit, The First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University)

【Abstract】Acute lung injury (ALI) and acute respiratory distress syndrome (ARDS) are life-threatening clinical syndromes in the intensive care unit. At present, ARDS mortality rate remains high (>40%). Its treatment and the use of biological markers for early diagnosis are still major problems in the field of critical care medicine. High mobility group box-1 protein (HMGB1) has recently been identified as a new proinflammatory cytokine and late mediator of inflammation. It is associated with sepsis, cancer, autoimmune diseases and many other diseases. HMGB1 is an alarmin its concentration can reflect the severity of the inflammatory and tissue injury, and is closely related with the prognosis of the disease. Antagonizing HMGB1 can block the cascade of inflammatory pathways, which may provide a new therapeutic target for the treatment of ARDS. In this paper, we reviewed on the role of HMGB1 in ALI/ARDS.

【Key words】high mobility group box-1; acute respiratory distress syndrome; acute lung injury; cytokines; alarmins

高迁移率族蛋白 B1 (high mobility group box-1 protein, HMGB1) 是一个高度保守的蛋白, 广泛分布于几乎所有类型细胞的细胞核和细胞质中。以前人们比较关注 HMGB1 作为核蛋白的功能, 直到 1999 年 Wang 等^[1]首次报道 HMGB1 作为新的潜在的晚期炎症介质参与脓毒症发病过程, 其是内毒素致死效应的晚期重要炎症介质后, 人们才逐渐开始认识到 HMGB1 作为一种晚期炎症因子可能具有重要意义。本文就

HMGB1 在急性肺损伤(acute lung injury, ALI)/急性呼吸窘迫综合征(acute respiratory distress syndrome, ARDS)这一以炎症反应为中心环节的临床综合征中的研究进展做一综述。

1 ALI/ARDS 的治疗现状与困境

从 1967 年 Ashbaugh 等^[2]第一次描述 ARDS 为呼吸频速、低氧血症、肺顺应性明显降低、肺泡表面张力显著升高、X 线胸片早期呈双肺斑片状浸润阴影, 到最近的柏林定义试图用更精确疾病发病时间点、疾病严重程度及胸部 X 线检查来定义 ALI/ARDS^[3]。对 ALI/ARDS 的临床诊断标准日趋规范。虽然, 近年来针对 ALI/ARDS 以机械通气为代表的临床治疗方式有长足进步, 但其死亡率仍高, 一项全球流行病学资料显

作者介绍: 高峰, Email: gaofeng61647093@126.com,

研究方向: ALI/ARDS 的发病机制。

通信作者: 徐 昉, Email: xufang0828@aliyun.com。

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(编号: 81200054); 重庆市医
学科计划资助项目(编号: 2011-2-102)。

优先出版: <http://www.cnki.net/kcms/doi/10.13406/j.cnki.cyxh.000206.html>

示 ARDS 的病死率仍徘徊在 40% 以上^[4]。同时医学研究者使用多种药物干预和治疗 ALI/ARDS 已经有二十余年,包括:糖皮质激素(1987 年)、前列地尔(1989 年)、肺泡表面活性剂(1996 年)、一氧化氮吸入(1998 年)以及酮康唑(2000 年)等,但都未取得确切疗效的证据^[5]。而从病理生理角度来看,ARDS 由始发的损害(直接或间接)引起一系列细胞介导的炎症反应从而损害毛细血管内皮细胞和肺泡上皮细胞^[6],影响肺通透性,加重间质和肺泡水肿引起低氧血症。越来越多的证据表明过度产生的炎性细胞因子如肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、白细胞介素(interleukin, IL-1 β 等已成为影响 ALI/ARDS 起病和发展的关键因素^[7]。因为目前许多针对炎症介质开展 ALI/ARDS 治疗的研究,但诸如 TNF- α 和 IL-1 β 受体拮抗剂等临床应用也未取得明显效果,迄今也尚无一种“抗炎”治疗能够通过 III 期临床试验。其主要的难点是当针对这些炎症介质展开治疗的时候,它们已经消失,而这段时间仍旧可能导致患者死亡^[8]。可见在初期炎性细胞因子迅速合成释放时临床治疗却难以做到早期或预防性干预。因此需继续探寻 ALI/ARDS 新的治疗靶点。

2 HMGB1 的基本概述

HMGB1 因其在凝胶电泳中迁移速度快而得名,是一种非组蛋白染色体蛋白,几乎在所有有核真核细胞中表达。HMGB1 包含 2 个带正电荷的 DNA 结合结构域称为 HMGB1 的 A box 和 B box,以及一个带负电荷的 C box。结构功能分析显示 HMGB1 的 B box 是发挥炎症的功能区域,而 A box 是 B box 的拮抗位点。Gong 等^[9]的一项研究显示,当 A box 与 C box 融合时,该融合蛋白具有更强的抗炎作用。A box 和 B box 与 DNA 自身并不是转录因子,但它们可以通过与 DNA 结合稳定核小体,在细胞核内与 DNA 双螺旋结合后使 DNA 构象发生变化,暴露与其他转录因子的结合位点,以调节类固醇激素受体、核因子- κ B (nuclear factor- κ B, NF- κ B)、P53 等转录活性^[10]。正常生理条件下, HMGB1 作为一种细胞核 DNA 结合蛋白,控制和转录基因的表达,被视为一种重要的 DNA 分子伴侣参与调控基因^[11]。Vande Walle 等^[12]报道在 HMGB1 基因缺失小鼠中,由于继发的糖皮质激素受体功能缺陷,小鼠会在出生后不久因低血糖致死。而在病理条件下, HMGB1 由细胞核重新分配到细胞质中^[8],再由炎症细胞(如中性粒细胞、单核细胞和巨噬细胞)将其释放到细胞外环境,发挥促炎性细胞因子的功能^[8,13-14]。当细胞外的 HMGB1 结合到细胞表面受体,如晚期糖基化终产物受体(receptor for advanced glycation end products, RAGE)、Toll 样受体(toll-like receptor, TLR) 2、4 和一些暂时还未知的受体时^[15],导致 NF- κ B 活化,诱导转录多种促炎基因。在 HMGB1 的这一活化过程中,巨噬细胞将产生促炎细胞因子,如 TNF- α 、IL-1、IL-6、IL-8、巨噬细胞炎症蛋白(macrophage inflammatory protein, MIP)-1 α 和 MIP-2 β ^[16]。此外, HMGB1 还可以促进树突状细胞 MHC II、CD83、

CD80 和 CD86 的活化与成熟^[1],在炎症性疾病中发挥相应的作用。

3 HMGB1 的警报素作用

警报素是一类与病原相关分子模式(pathogen-associated molecular patterns, PAMP)相似的,对固有免疫细胞具有趋化和激活作用,可激发固有免疫应答和促进获得性免疫应答的内源性生物介质,又称为损伤相关分子模式(damage-associated molecular patterns, DAMP)。其概念最早在 2004 年由 Oppenheim 和 Yang 提出^[17]。常见的警报素有外核苷酸(ATP、ADP、腺苷)、热休克蛋白(heat shock proteins, HSP)、HMGB1、尿酸结晶、氧化应激层黏连蛋白、S100 或钙粒蛋白和透明质酸等^[18]。在组织损伤、外伤或细胞应激时,细胞外 ATP 水平升高并参与中性粒细胞、巨噬细胞的聚集和激活^[19]。ATP 也可刺激单核细胞和小胶质细胞迁移,并对活性氧(reactive oxygen species, ROS)和一氧化氮合酶的表达产生影响^[20]。HSP72 已被证明存在于血清中,在温度升高、感染、心血管疾病、剧烈运动时增加。从坏死细胞中释放 HSP72,可作用于抗原提呈细胞(antigen presenting cell, APC)和巨噬细胞,通过促进单核细胞、巨噬细胞及树突状细胞(dendritic cells, DC)的成熟来刺激促炎细胞因子释放^[21]。目前, HMGB1 作为一种重要的警报素越来越受到人们重视。HMGB1 形成的分子复合物可由非经典的、囊介导的分泌通路,由溶血磷脂胆碱激发溶酶体的胞吐作用产生,这些分子可以反映 TLRs、RAGE 或者其他受体的病理生理过程^[22]。Oppenheim 和 Yang^[17]提出 HMGB1 在免疫反应的早期抗原提呈和细胞的激活起关键作用。在关节炎患者和关节炎动物模型中, HMGB1 通过 RAGE 和 TLR2、TLR4 受体途径协同其他促炎介质介导炎症反应,且 HMGB1 的含量与疾病的严重程度呈相关性。研究证实细胞死亡所释放的 HMGB1 在关节炎、风湿性关节炎、系统性红斑狼疮、舍格伦综合症等疾病过程中都起到了警报素的作用^[23]。

4 HMGB1 在肺部炎症性疾病中的研究现状

肺部炎症性疾病包括慢性阻塞性肺疾病(chronic obstructive pulmonary diseases, COPD)、肺结核、哮喘等,研究表明 HMGB1 在上述疾病的发生发展过程中可能发挥重要作用。COPD 患者血清 HMGB1 含量较正常人明显增加, HMGB1 可与促炎和纤维化细胞因子(如 IL-1 β)形成可溶性络合物,导致巨噬细胞 TNF- α 合成增加。Ferhani 等^[24]研究显示有 HMGB1 与 IL-1 β 结合的自分泌/旁分泌环路存在,其通过 RAGE 和其他可能存在的 HMGB1 受体,放大炎症反应和导致气道重塑。肺结核病人血清 HMGB1 含量明显增加,且与 TNF- α 的含量呈明显相关性, HMGB1 可刺激单核细胞分泌 TNF- α 等促炎细胞因子,而 TNF- α 亦可特异性刺激 HMGB1 释放。此外, TNF- α 在保护性免疫应答中是一个必不可少的组成部分,但

其在保护作用中的机制复杂。有研究表明 TNF- α 和广泛的空洞形成有明显的相关性。因此,在结核病人过剩表达的 HMGB1 和 TNF- α 可能会造成严重的组织损伤和炎症反应,甚至器官功能障碍^[25]。Lee 等^[26]构建的卵白蛋白(ovalbumin, OVA)诱导的小鼠慢性哮喘模型中发现 HMGB1 表达量增加,抑制 HMGB1 表达后,可减轻气道炎症反应,减少粘液形成和胶原蛋白沉积。同时,Th1、Th2 和 Th17 细胞在抗 HMGB1 抗体处理后的小鼠中表达减少,在肺中 TLR2 和 TLR4 的表达亦逐渐衰减,表明 HMGB1 在哮喘的发病机制中可能是通过 TLR2 和 TLR4 通路实现的。可见,在许多肺部炎症性疾病中, HMGB1 都扮演着非常重要的角色。

5 HMGB1 在 ALI/ARDS 中的重要作用

研究证实:经 LPS 诱导的急性肺损伤小鼠的血浆和肺上皮间质中, HMGB1 水平明显升高,提示 HMGB1 在 ALI 中可能是一个重要的警报素^[27]。而 HMGB1 直接导致的 ALI 在以往研究中已得到证实^[18,13-14],它能够引起急性肺部炎症反应,表现为中性粒细胞浸润,肺泡充血,肺出血,损伤肺实质细胞和炎性细胞因子释放增加^[13]。而抗 HMGB1 抗体能够减轻内毒素诱导的肺损伤,却不能减少早期释放的 TNF- α 和 IL-1 β ,这表明 HMGB1 为晚期调节内毒素所诱导的急性肺损伤^[28]。最新研究提示, HMGB1 与 ALI/呼吸机相关性肺损伤(ventilator-associated lung injury, VILI)和隐匿性肺损伤密切相关^[29]。现已知 HMGB1 在 ALI/ARDS 中的作用机理是:机体受到损伤后, HMGB1 通过非典型的方式进入到细胞外,其可以结合到特定的受体(包括 RAGE、TLR2 和 TLR4 等),对靶细胞诱导产生炎性细胞因子、趋化因子、黏附分子和 ROS,从而导致炎症和损伤。进一步研究表明, HMGB1 结合其受体 RAGE 可激活 NF- κ B 和丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinases, MAPK)信号转导通路介导产生多种炎症介质如 TNF- α 、IL-1 β 及 RAGE, RAGE 则可正反馈 HMGB1 表达,而基因敲除 RAGE 的小鼠有抗内毒素血症的表现,并且能够抵抗肺损伤^[30],表明活化的 HMGB1-RAGE 级联反应放大了体内炎症反应并加剧组织损伤^[31]。大量研究证据表明, HMGB1 在 ALI/ARDS 的发生发展中,扮演着非常重要的角色^[32]。

6 HMGB1 在 ALI/ARDS 中的治疗展望

尽管机械通气、早期复苏、代谢支持等辅助性治疗已取得长足进步,但 ALI/ARDS 死亡率仍然居高不下。由于 HMGB1 出现较晚且持续时间较长,在 ALI/ARDS 的发生发展中呈现高表达,它可能成为诊断 ALI/ARDS 的生物标志物,反映其病理过程和严重程度更为方便、实用。因此,进一步针对 HMGB1 进行研究,有助于从新的角度深化对 ALI/ARDS 发病机制的认识,对提出新的早期诊断和预防措施,具有重要的理论意义和潜在的应用价值。

如上文所提及,结构功能分析发现, HMGB1 结构中的 Abox 结构域与抗炎效应有关,注射重组的 HMGB1 Abox 蛋白能明显降低动物死亡率,纯化重组 Abox 能显著阻断 B-box 诱导的细胞因子产生反应, Abox 具备作为 HMGB1 拮抗剂的能力,它可能是通过蛋白水解分裂 HMGB1 分子保护炎症部位组织免受损害。可见, Abox 在未来临床中具有潜在的应用价值^[33]。转录激活因子 3(activating transcription factor 3, ATF3)是 TLR4 信号传导通路的负性调节物。在基因敲除 ATF3 的小鼠中,脂多糖诱导的脓毒血症小鼠死亡率明显增加,且 HMGB1 含量升高。观察体外巨噬细胞 ATF3 的生化效应发现, ATF3 有保护细胞减轻炎症反应的作用。可见, ATF3 的上调有助于减少炎症分子 HMGB1 的释放,从而提高生存率^[34]。丙酮酸乙酯(ethyl pyruvate, EP)可调节多种早期或晚期炎性介质合成和释放。EP 通过降解谷胱甘肽成为二硫化物,使得细胞内氧化还原状态发生改变,从而抑制 NF- κ B 的转位及 P38 MAPK 的信号转导,并且抑制炎性介质(包括 NO、TNF- α 及 HMGB1)的释放。EP 虽然不如特异性抗 HMGB1 抗体那样具有抗 HMGB1 特异性,但它极具临床治疗意义,美国 FDA 已将其列为“安全”药物^[35]。胆碱能抗炎通路(cholinergic anti-inflammatory pathway, CAP)能够反馈性监控、调整炎症反应。烟碱能阻断 NF- κ B 通路,从而抑制 HMGB1 分泌。迷走神经释放乙酰胆碱(acetylcholine, ACh)并特异性结合于巨噬细胞烟碱型 $\alpha 7$ 亚基的烟碱受体($\alpha 7$ nAChR)相互作用,抑制 TNF- α 、IL-1、HMGB1 和其他细胞因子的释放。采用精确程序化方法刺激传出迷走神经纤维,能减轻 ALI/ARDS 患者 TNF- α 、HMGB1 和其他促炎介质的有害效应,但不影响抗炎细胞因子产生,这种电刺激人迷走神经将可能是有效、安全和可行的^[36]。现已明确, JAK/STAT 途径是重要的炎症信号通路之一, JAK/STAT 通路抑制剂都可明显降低 HMGB1 基因的表达^[37]。这从信号转导水平为如何调控 HMGB1 的产生及炎症效应提供了新的线索,因此有可能通过调节 JAK/STAT 信号通路来影响 HMGB1 的产生,从而有效减轻 ALI/ARDS 的损伤。

7 结 语

HMGB1 是一种重要的晚期炎性因子,它与多种炎性因子相互作用,放大炎症反应,造成组织的损伤,参与多种炎症疾病病理过程,在 ALI 中的警报素作用具有诊断价值。此外, HMGB1 的作用机制为临床治疗提供了新的思路,具有重要的理论意义和潜在的应用价值。目前对 HMGB1 在炎症反应中的确切机制还没有完全了解,在临床应用中依然有很多问题需要继续探究。

参 考 文 献

- [1] Wang H, Bloom O, Zhang M, et al. HMG-1 as a late mediator of en-

- dotoxin lethality in mice[J].*Science*, 1999, 285(5425): 248–251.
- [2] Ashbaugh DG, Bigelow DB, Petty TL, et al. Acute respiratory distress in adults[J]. *Lancet*, 1967, 2(7511): 319–323.
- [3] ARDS Definition Task Force, Ranieri VM, Rubenfeld GD, et al. Acute respiratory distress syndrome; the Berlin definition[J]. *JAMA*, 2012, 307(23): 2526–2533.
- [4] Villar J, Sulemanji D, Kacmarek RM. The acute respiratory distress syndrome; incidence and mortality, has it changed? [J]. *Curr Opin Crit Care*, 2014, 20(1): 3–9.
- [5] Ware LB, Matthay MA. The acute respiratory distress syndrome[J]. *N Engl J Med*, 2000, 342(18): 1334–1349.
- [6] Monahan LJ. Acute respiratory distress syndrome[J]. *Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care*, 2013, 43(10): 278–284.
- [7] Xu F, Liu Q, Lin S, et al. IL-27 is elevated in acute lung injury and mediates inflammation[J]. *J Clin Immunol*, 2013, 33(7): 1257–1268.
- [8] Ueno H, Matsuda T, Hashimoto S, et al. Contributions of high mobility group box protein in experimental and clinical acute lung injury[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2004, 170(12): 1310–1316.
- [9] Gong W, Zheng Y, Chao F, et al. The anti-inflammatory activity of HMGB1 A box is enhanced when fused with C-terminal acidic tail[J]. *J Biomed Biotechnol*, 2010(2010): 915234.
- [10] Hagiwara S, Iwasaka H, Hidaka S, et al. Danaparoid sodium inhibits systemic inflammation and prevents endotoxin-induced acute lung injury in rats[J]. *Crit Care*, 2008, 12(2): R43.
- [11] Bonaldi T, Längst G, Strohn R, et al. The DNA chaperone HMGB1 facilitates ACF/CHRAc-dependent nucleosome sliding[J]. *EMBO J*, 2002, 21(24): 6865–6873.
- [12] Vande Walle L, Kanneganti TD, Lamkanfi M. HMGB1 release by inflammasomes[J]. *Virulence*, 2011, 2(2): 162–165.
- [13] Abraham E, Arcaroli J, Carmody A, et al. HMG-1 as a mediator of acute lung inflammation[J]. *J Immunol*, 2000, 165(6): 2950–2954.
- [14] Kim JY, Park JS, Strassheim D, et al. HMGB-1 contributes to the development of acute lung injury after hemorrhage[J]. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 2005, 288(5): L958–L965.
- [15] Lotze MT, Tracey KJ. High-mobility group box 1 protein (HMGB1): nuclear weapon in the immune arsenal[J]. *Nat Rev Immunol*, 2005, 5(4): 331–342.
- [16] Andersson U, Wang H, Palmblad K, et al. High mobility group 1 protein (HMG-1) stimulates proinflammatory cytokine synthesis in human monocytes[J]. *J Exp Med*, 2000, 192(4): 565–570.
- [17] Oppenheim JJ, Yang D. Alarmins; chemotactic activators of immune responses[J]. *Curr Opin Immunol*, 2005, 17(4): 359–365.
- [18] Said-Sadier N, Ojcius DM. Alarmins, inflammasomes and immunity[J]. *Biomed J*, 2012, 35(6): 437–449.
- [19] Marteau F, Communi D, Boeynaems JM, et al. Involvement of multiple P2Y receptors and signaling pathways in the action of adenine nucleotides diphosphates on human monocyte-derived dendritic cells[J]. *J Leukoc Biol*, 2004, 76(4): 796–803.
- [20] Bours MJ, Swennen EL, Di Virgilio F, et al. Adenosine 5'-triphosphate and adenosine as endogenous signaling molecules in immunity and inflammation[J]. *Pharmacol Ther*, 2006, 112(2): 358–404.
- [21] Williams JH, Ireland HE. Sensing danger—Hsp72 and HMGB1 as candidate signals[J]. *J Leukoc Biol*, 2008, 83(3): 489–492.
- [22] Harris HE, Raucci A. Alarmin(g) news about danger: workshop on innate danger signals and HMGB1[J]. *EMBO Rep*, 2006, 7(8): 774–778.
- [23] Pisetsky DS, Erlandsson-Harris H, Andersson U. High-mobility group box protein 1 (HMGB1): an alarmin mediating the pathogenesis of rheumatic disease[J]. *Arthritis Res Ther*, 2008, 10(3): 209.
- [24] Ferhani N, Letuve S, Kozhich A, et al. Expression of high-mobility group box 1 and of receptor for advanced glycation end products in chronic obstructive pulmonary disease[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2010, 181(9): 917–927.
- [25] Magrys A, Paluch Oles J, Koziol-Montewka M, et al. Evaluation of high-mobility group box 1 protein concentration in serum of patients with M. tuberculosis infection[J]. *Immunol Invest*, 2013, 42(1): 49–60.
- [26] Lee CC, Lai YT, Chang HT, et al. Inhibition of high-mobility group box 1 in lung reduced airway inflammation and remodeling in a mouse model of chronic asthma[J]. *Biochem Pharmacol*, 2013, 86(7): 940–949.
- [27] 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.
- [28] Kwon WY, Suh GJ, Kim KS, et al. Glutamine attenuates acute lung injury by inhibition of high mobility group box protein-1 expression during sepsis[J]. *Br J Nutr*, 2010, 103(6): 890–898.
- [29] 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.
- [30] Sims GP, Rowe DC, Rietdijk ST, et al. HMGB1 and RAGE in inflammation and cancer[J]. *Annu Rev Immunol*, 2010(28): 367–388.
- [31] Rouhiainen A, Kuja-Panula J, Tumova S, et al. RAGE-mediated cell signaling[J]. *Methods Mol Biol*, 2013(963): 239–263.
- [32] Wang G, Han D, Zhang Y, et al. A novel hypothesis: up-regulation of HO-1 by activation of PPARgamma inhibits HMGB1-RAGE signaling pathway and ameliorates the development of ALI/ARDS[J]. *J Thorac Dis*, 2013, 5(5): 706–710.
- [33] Andersson U, Erlandsson-Harris H, Yang H, et al. HMGB1 as a DNA-binding cytokine[J]. *J Leukoc Biol*, 2002, 72(6): 1084–1091.
- [34] Lai PF, Cheng CF, Lin H, et al. ATF3 Protects against LPS-induced Inflammation in mice via inhibiting HMGB1 expression[J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2013(2013): 716481.
- [35] Shang GH, Lin DJ, Xiao W, et al. Ethyl pyruvate reduces mortality in an endotoxin-induced severe acute lung injury mouse model[J]. *Respir Res*, 2009(10): 91.
- [36] Wang H, Liao H, Ochani M, et al. Cholinergic agonists inhibit HMGB1 release and improve survival in experimental sepsis[J]. *Nat Med*, 2004, 10(11): 1216–1221.
- [37] Liu H, Yao YM, Yu Y, et al. Role of Janus kinase/signal transducer and activator of transcription pathway in regulation of expression and inflammation-promoting activity of high mobility group box protein 1 in rat peritoneal macrophages[J]. *Shock*, 2007, 27(1): 55–60.

(责任编辑:冉明会)