

· 综 述 · doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2021.10.038

网络首发 [https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20210115.1407.005.html\(2021-01-15\)](https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20210115.1407.005.html(2021-01-15))

HMGB1/RAGE 信号通路在 ALI/ARDS 肺泡巨噬细胞焦亡中作用的研究进展*

徐 宇,范绍辉,秘 乐,舒小燧,张艳萍 综述,王红嫒[△]审校

(遵义医科大学第五附属(珠海)医院呼吸与危重症医学科,广东珠海 519000)

[摘要] 干预高迁移率族蛋白 1(HMGB1)/晚期糖基化终产物受体(RAGE)信号通路可影响急性肺损伤(ALI)/急性呼吸窘迫综合征(ARDS)进展,但确切机制尚不清楚。肺泡巨噬细胞(AMs)焦亡作为一种新的胱天蛋白酶依赖促炎性细胞程序性死亡,其死亡过程伴随着炎症介质释放并加重 ALI/ARDS 炎症反应进程。而 HMGB1/RAGE 信号通路可能通过调节 AMs 焦亡在 ALI/ARDS 进展中具有重要作用。本文就 AMs 焦亡在 ALI/ARDS 炎症反应中的作用及 HMGB1/RAGE 信号通路影响 ALI/ARDS 中 AMs 焦亡的可能机制进行综述,为干预 HMGB1/RAGE 信号通路减轻 ALI/ARDS 炎症反应提供新的理论依据。

[关键词] 高迁移率族蛋白 1/晚期糖基化终产物受体信号通路;急性肺损伤;急性呼吸窘迫综合征;肺泡巨噬细胞;焦亡

[中图分类号] R563.9

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-8348(2021)10-1789-05

Research progress on role of HMGB1/RAGE signaling pathway in alveolar macrophages pyroptosis of ALI/ARDS*

XU Yu, FAN Shaohui, BI Le, SHU Xiaoyi, ZHANG Yanping, WANG Hongman[△]

(Department of Respiratory and Critical Care Medicine, Fifth Affiliated (Zhuhai)

Hospital of Zunyi Medical University, Zhuhai, Guangdong 519000, China)

[Abstract] The intervention of high-mobility group box 1 (HMGB1)/receptor of advanced glycation end-product (RAGE) signaling pathway can affect the progression of acute lung injury(ALI)/acute respiratory distress syndrome (ARDS), but the exact mechanism is still unclear. As a new form of caspase-dependent pro-inflammatory programmed cell death, its death process is accompanied by the release of inflammatory mediators and aggravation of the inflammatory response in ALI/ARDS. The HMGB1/RAGE signaling pathway may play an important role in the progression of ALI/ARDS by regulating AMs pyroptosis. This article reviews the role of AMs pyroptosis in ALI/ARDS inflammatory response and the possible mechanism of HMGB1/RAGE signaling pathway affecting AMs pyroptosis in ALI/ARDS to provide a new theoretical basis for intervention in HMGB1/RAGE signaling pathway to reduce the inflammatory response in ALI/ARDS.

[Key words] high-mobility group box 1/advanced glycation end product receptor signaling pathway; acute lung injury; acute respiratory distress syndrome; alveolar macrophages; pyroptosis

急性肺损伤(ALI)/急性呼吸窘迫综合征(ARDS)是指非心源性因素导致的弥漫性肺泡水肿,病理特征为肺毛细血管内皮及肺泡上皮通透性增加致肺泡腔内液体及蛋白质渗出,主要表现为肺顺应性降低、肺泡无效腔增加和顽固性低氧血症。经鼻气管滴入脂多糖(LPS)诱导 ALI/ARDS 是目前体内研究 ALI/ARDS 的经典模型。有研究显示,成人 ARDS 的病死率高于 40%^[1],其发病机制复杂,至今尚未明

确。肺泡巨噬细胞(AMs)作为肺组织抵御病原微生物入侵的第一道防线并协调其他免疫细胞在先天免疫反应中发挥重要作用。AMs 的一种炎性程序性细胞死亡方式——细胞焦亡(Pyroptosis)在 ALI/ARDS 进程中扮演着重要作用,高迁移率族蛋白 1(HMGB1)/晚期糖基化终产物受体(RAGE)信号通路可能对经典途径及非经典途径 AMs 焦亡有一定影响。

* 基金项目:国家自然科学基金项目(81960023);贵州省科技合作计划项目(黔科合 LH 字[2015]7536 号)。作者简介:徐宇(1993—),医师,在读硕士研究生,主要从事呼吸危重症救治研究。△ 通信作者, E-mail:2496453591@qq.com。

1 细胞焦亡

细胞焦亡一词最早在 2001 年被提出^[2],是一种依赖胱天蛋白酶(caspase)的促炎性细胞程序性死亡,其过程伴随着炎性因子释放,如白细胞介素(IL)-1 β 、IL-8 及 HMGB1^[3-4]。可分为经典途径(caspase-1 依赖)和非经典途径(非 caspase-1 依赖)两种途径。

1.1 经典途径细胞焦亡

caspase-1 依赖形式的细胞焦亡由一系列能形成炎性小体的胞内模式识别受体(PRR)触发,如核苷酸结合寡聚化结构域样受体(NLRs)中的 NLRP1、NLRP3 和 NLRC4/NAIP 及黑色素瘤缺乏因子 2(AIM2)等。在识别病原相关分子模式(PAMP)和损伤相关分子模式(DAMP)后,这些 PRR 通过识别同源配体的方式与含有 caspase 募集结构域的凋亡相关斑点样蛋白(ASC)结合形成一个大分子复合物,趋化 caspase-1 形成炎性小体,并激活 caspase-1,活化的 caspase-1 促使 IL-1 β 前体(Pro-IL-1 β)和 IL-18 前体(Pro-IL-18)剪切为 IL-1 β 和 IL-18,并从焦亡细胞释放,诱导细胞焦亡^[5],称为经典途径细胞焦亡。以典型的 NLRP3 为例:(1)各种 DAMP 和 PAMP 通过 NF- κ B 依赖性途径促进 NLRP3、Pro-IL-1 β 和 Pro-IL-18 的转录。(2)NLRP3、ASC 及前 caspase-1 组装成炎性小体结构并诱导前 caspase-1 的激活,活化的 caspase-1 加工修饰 Pro-IL-1 β 和 Pro-IL-18 为成熟的 IL-1 β 和 IL-18 并从焦亡细胞释放。

1.2 非经典途径细胞焦亡

非 caspase-1 依赖形式的细胞焦亡则由人类的 caspase-4 和 caspase-5 或者小鼠的 caspase-11 诱导,其均作为最起始的激活物,通过 caspase 募集结构域(CARD)直接识别细胞质中 LPS 并被激活。激活的 caspase-4、caspase-5、caspase-11 不能直接裂解 Pro-IL-1 β 和 Pro-IL-18,但能够不依赖 caspase-1 诱导细胞焦亡^[6]。这种非 caspase-1 依赖形式的细胞焦亡称为非经典途径细胞焦亡。

经典途径与非经典途径细胞焦亡的形态学特征及效应相似,均以切割的消皮素 D(gasdermin D)作为效应蛋白使细胞膜结构完整性破坏及细胞内物质释放到细胞外,均以胞膜破裂引起促炎性细胞因子、内源性配体、警报蛋白和其他与危险相关的分子模式释放为终末效应,其出现可致炎性反应加重^[2]。

2 AMs 焦亡与 ALI/ARDS

AMs 生理情况下占支气管肺泡灌洗液(BALF)中细胞的 90%^[7-8]。作为抵抗病原微生物入侵的第一道防线并协调其他免疫细胞在先天免疫反应中发挥重要作用,其在 ALI/ARDS 发病机制中的关键作用引起了研究者的重视。有研究支持 ALI/ARDS 时 AMs 通过分泌促炎细胞因子诱导多形性核粒细胞黏

附趋化至肺泡腔^[7]。

AMs 在感染后通过合成和释放多种炎性介质在 ALI/ARDS 的发展中起着核心作用^[9]。有研究报道,不受控制的肺部炎症可能是由于死亡细胞清除不足和免疫细胞死亡过程中促炎细胞因子的释放而引起^[10-11]。从死亡的宿主细胞释放的细胞质内容物可以提供启动炎性级联反应的有效信号,如 AMs 焦亡过程中炎性介质和细胞因子(如 IL-1 β 、IL-18 等)的分泌在 ALI/ARDS 的发病机制中起着关键作用^[12-13],IL-1 β 、IL-18 作为 AMs 焦亡的下游促炎细胞因子,是炎症进展过程中关键的促炎介质。IL-1 β 不仅自身引起炎性反应,还刺激各种细胞因子和趋化因子的表达,以及多形性核粒细胞向组织和器官的迁移^[14],从而加重炎性反应;IL-18 诱导干扰素- γ 的表达和分泌,对于巨噬细胞、T 细胞和其他免疫细胞的活化至关重要^[15],可趋化多形性核粒细胞向肺组织移动,并使其变形、脱颗粒、释放超氧化物和溶酶体,引发呼吸道感染暴发。

经气管内给予 LPS,AMs 焦亡增加进一步加剧肺部炎性反应。有研究表明,在 LPS 诱导的 ALI 动物模型中,AMs 焦亡会加剧肺部炎症,抑制 LPS 介导的 AMs 焦亡可减轻肺损伤^[16],通过对 AMs 焦亡的干预可能是有效控制肺部炎症的治疗策略。

经 LPS 处理后,伴随着 p38-丝裂原活化蛋白激酶(p38-MAPK)信号通路在体内外的激活,NLRP3、IL-1 β 的表达及 caspase-1 的裂解均明显升高,阻断 p38-MAPK 信号通路可以改善 ALI/ARDS,与抑制 AMs 焦亡有关^[17]。NLRP3 炎性小体在 AMs 焦亡中扮演着重要角色,抑制 AMs 中的 NLRP3 炎性小体激活可能有助于减轻与炎症相关的肺损伤^[18]。过表达的 miRNA-495 通过负调控 NLRP3 基因抑制了 NLRP3 炎性小体的活化并减弱了 LPS 诱导的肺部炎症和 AMs 焦亡,进而阻碍 ALI/ARDS 进展^[19];髓样分化蛋白-2(MD-2)-Toll 样受体(TLR)4/NF- κ B 依赖性途径对 AMs 中 NLRP3 炎性小体活化和肺部炎症反应的加重起着重要作用^[20]。IL-1 β -IL-1 受体 I(IL-1RI)信号的继发上调是 AMs 焦亡和 LPS 引起肺损伤的原因之一,LPS 通过诱导的 IL-1 β 分泌激活上调 IL-1RI,上调的 IL-1RI 使 AMs 对 IL-1 β 敏感并导致焦亡小体形成和 AMs 焦亡,并随后加剧了肺部炎症^[21]。IL-1RI 或 caspase-1 的缺失通过阻断 LPS 诱导的 AMs 焦亡明显降低了肺部炎症并改善了 ALI/ARDS 肺组织学改变^[21]。干扰素调节因子-1(IRF-1)在调控 caspase-1 依赖的焦亡和炎症中起关键作用^[22]。IRF-1 促进 AMs 中 caspase-1 激活和含有 ASC 焦亡小体形成,并导致下游炎性细胞因子释放,基因敲除小鼠中 IRF-1 强烈消除了 AMs 细胞焦亡,并减轻了 LPS

诱导的肺损伤和全身炎症。

3 HMGB1/RAGE 与 ALI/ARDS

HMGB1 也称为两性蛋白,是一种由 216 个氨基酸组成的非组蛋白 DNA 结合蛋白,因其在凝胶电泳中迁移速度快而得名,在病理情况下, HMGB1 被动从感染、损伤坏死的细胞或主动从激活的免疫细胞释放^[23-24], 释放到细胞外的 HMGB1 作为 DAMP 通过与其受体,如 RAGE、TLR2、TLR4 结合发挥作用,且其在 ALI/ARDS 肺组织中的表达水平明显高于正常肺组织。

体外细胞研究发现,细胞外 HMGB1 与受体结合产生炎症细胞因子主要是通过 RAGE 介导^[25]。RAGE 是一种膜蛋白,属于细胞表面受体的免疫球蛋白超家族成员,在大多数正常组织中低表达,在与炎症和肺损伤相关的所有病理状态下,细支气管上皮、II 型肺泡上皮细胞、AMs 和内皮细胞中均观察到 RAGE 过表达^[26],且 HMGB1 在 ALI/ARDS 中表达强度与肺损伤程度呈正相关^[27]。RAGE 是多配体受体, HMGB1 作为 RAGE 亲和力最高的配体,其与 RAGE 结合后通过激活下游的炎症通路 MAPK、NF- κ B 介导多种炎症介质的产生^[28],如肿瘤坏死因子 α (TNF- α)、IL-1 β 、IL-8 等。这表明 HMGB1/RAGE 通路的激活在体内扩增了炎症反应并且在炎症疾病的发病机制中起重要作用。有研究表明, HMGB1/RAGE 信号通路参与 LPS 诱导的 ALI/ARDS 进展^[29-30]。

4 HMGB1/RARE 与 AMs 焦亡

研究表明, HMGB1 除非与含有 DNA 的免疫复合物或 DAMP(如 IL-1 β 和 LPS)结合,否则对巨噬细胞几乎无影响^[31]。单独的 HMGB1 不能激活 NLRP3 炎症小体,也不能诱导 IL-1 β 和 IL-18 的分泌,但 HMGB1 可通过与其配体 RAGE 结合后以剂量依赖性方式促进巨噬细胞中 Pro-IL-1 β 和 Pro-IL-18 的合成^[32],因此, HMGB1/RAGE 信号通路可能在 AMs 焦亡释放 IL-1 β 和 IL-18 的第一步中起重要作用。但也有研究证明, HMGB1 在炎症过程中起细胞质信号分子的作用^[33],通过 RAGE 作用的 HMGB1 能够诱导巨噬细胞中焦亡小体形成和 caspase-1 活化,从而导致随后的细胞焦亡,且体内外实验均证实内毒素血症中确实存在这种 HMGB1 诱导的巨噬细胞焦亡^[34]。细胞外 HMGB1 在体内介导 NLRP3 炎症小体活化中发挥特定作用^[35],然而在外周呼吸系统中, NLRP3 炎症小体主要定位于 AMs^[20]。故 HMGB1/RAGE 信号通路可能通过影响经典途径的 AMs 焦亡在 LPS 诱导的 ALI/ARDS 中具有重要作用。

细胞外 HMGB1 在炎症中还起转运蛋白的作用,可结合其他炎症介质如 LPS、IL-1 β 、组蛋白和核小体

等来增强炎症反应^[36],其与这些免疫激活分子结合形成促炎复合物,被细胞膜上 RAGE 受体内吞并向溶酶体区室转运, HMGB1 能使溶酶体通透,使其伴侣分子避免被溶酶体降解并能够到达相关的免疫激活传感器以激活下游事件。LPS 激活其关键细胞质受体-鼠 caspase-11、人 caspase-4 和 caspase-5 产生细胞焦亡,正是通过以上途径而实现。这一过程中 RAGE 而非 TLR4 在转运 HMGB1 和 LPS 复合物以激活细胞质受体中起着至关重要的作用,相比之下,靶向 HMGB1/TLR4 通路的特定 HMGB1 抑制剂(K883)不能抑制这种内吞作用^[37]。

DENG 等^[38]研究证明, HMGB1 是内毒素血症和脓毒症中驱动 caspase-11 活化的关键介质,肝细胞释放的 HMGB1 与 LPS 结合形成 HMGB1-LPS 复合物,并通过 RAGE 将其内吞并靶向巨噬细胞和内皮细胞的溶酶体转运。随后, HMGB1 在溶酶体的酸性环境中穿透磷脂双分子层,导致 LPS 能够达到其关键的病原性细胞质受体 caspase-11,以介导炎症小体的激活和肝细胞焦亡。肝细胞 HMGB1 的耗竭、肝细胞 HMGB1 释放的抑制、中和细胞外 HMGB1 或 RAGE 的缺乏均可防止内毒素血症和细菌性脓毒症中 caspase-11 依赖的细胞焦亡。LPS 诱导的 ALI/ARDS 中是否也存在这种 HMGB1/RAGE 介导的 caspase-11 依赖性 AMs 焦亡需进一步证实。但根据现有研究推测, LPS 诱导的 ALI/ARDS 中, HMGB1 可能作为转运蛋白,与 LPS 结合将其通过 RAGE 转运至 AMs 细胞质,并激活 AMs 细胞质受体 caspase-11、caspase-4 和 caspase-5,进而诱导非经典途径的 AMs 焦亡。

5 展 望

目前 ALI/ARDS 炎症反应中 HMGB1/RAGE 信号通路影响 AMs 焦亡的具体机制尚不清楚,但据以上相关的研究推测, HMGB1/RAGE 信号通路可能通过影响经典途径及非经典途径 AMs 焦亡在 LPS 诱导 ALI/ARDS 中具有重要作用,可为通过对 HMGB1/RAGE 信号通路干预减轻 ALI/ARDS 炎症反应提供新的理论依据。

参考文献

- [1] VILLAR J, SULEMANJI D, KACMAREK R M. The acute respiratory distress syndrome: incidence and mortality, has it changed? [J]. *Curr Opin Crit Care*, 2014, 20(1):3-9.
- [2] VANDE WALLE L, LAMKANFI M. Pyroptosis[J]. *Curr Biol*, 2016, 26(13):R568-572.
- [3] LU B, NAKAMURA T, INOUE K, et al. No-

- vel role of PKR in inflammasome activation and HMGB1 release[J]. *Nature*, 2012, 488(7413): 670-674.
- [4] SHARMA D, KANNEAGNTI T D. The cell biology of inflammasomes: mechanisms of inflammasome activation and regulation[J]. *J Cell Biol*, 2016, 213(6): 617-629.
- [5] BROZ P, DIXIT V M. Inflammasomes: mechanism of assembly, regulation and signalling[J]. *Nat Rev Immunol*, 2016, 16(7): 407-420.
- [6] MANSM, KARKI R, KANNEGANTI T D. Molecular mechanisms and functions of pyroptosis, inflammatory caspases and inflammasomes in infectious diseases[J]. *Immunol Rev*, 2017, 277(1): 61-75.
- [7] AGGARWAL N R, KING L S, D'ALESSIO F R. Diverse macrophage populations mediate acute lung inflammation and resolution[J]. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 2014, 306(8): L709-725.
- [8] DAI H, PAN L, LIN F, et al. Mechanical ventilation modulates Toll-like receptors 2, 4, and 9 on alveolar macrophages in a ventilator-induced lung injury model[J]. *J Thorac Dis*, 2015, 7(4): 616-624.
- [9] GHESQUIERE B, WONG B W, KUCHNIO A, et al. Metabolism of stromal and immune cells in health and disease[J]. *Nature*, 2014, 511(7508): 167-176.
- [10] KOVAROVA M, HESKER P R, JANIA L, et al. NLRP1-dependent pyroptosis leads to acute lung injury and morbidity in mice[J]. *J Immunol*, 2012, 189(4): 2006-2016.
- [11] LIANG J, JUNG Y, TIGHE R M, et al. A macrophage subpopulation recruited by CC chemokine ligand-2 clears apoptotic cells in noninfectious lung injury[J]. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 2012, 302(9): L933-940.
- [12] VILLANUEVA E, YALAVARTHI S, BERTHIER C C, et al. Netting neutrophils induce endothelial damage, infiltrate tissues, and expose immunostimulatory molecules in systemic lupus erythematosus[J]. *J Immunol*, 2011, 187(1): 538-552.
- [13] JIANG S, PARK D W, TADIE J M, et al. Human resistin promotes neutrophil proinflammatory activation and neutrophil extracellular trap formation and increases severity of acute lung injury[J]. *J Immunol*, 2014, 192(10): 4795-4803.
- [14] DELALEU N, BICKRL M. Interleukin-1 beta and interleukin-18: regulation and activity in local inflammation[J]. *Periodontol*, 2000, 2004(35): 42-52.
- [15] NAKANISHI K, YOSHIMOTO T, TSUTSUI H, et al. Interleukin-18 regulates both Th1 and Th2 responses[J]. *Annu Rev Immunol*, 2001, 19: 423-474.
- [16] WU D D, PAN P H, LIU B, et al. Inhibition of alveolar macrophage pyroptosis reduces lipopolysaccharide-induced acute lung injury in mice[J]. *Chin Med J (Engl)*, 2015, 128(19): 2638-2645.
- [17] LI D, REN W, JIANG Z, et al. Regulation of the NLRP3 inflammasome and macrophage pyroptosis by the p38 MAPK signaling pathway in a mouse model of acute lung injury[J]. *Mol Med Rep*, 2018, 18(5): 4399-4409.
- [18] DE NARDO D, DE NARDO C M, LATZ E. New insights into mechanisms controlling the NLRP3 inflammasome and its role in lung disease[J]. *Am J Pathol*, 2014, 184(1): 42-54.
- [19] YING Y, MAO Y, YAO M. NLRP3 Inflammasome activation by microRNA-495 promoter methylation may contribute to the progression of acute lung injury[J]. *Mol Ther Nucleic Acids*, 2019, 18: 801-814.
- [20] LUO M, HU L, LI D, et al. MD-2 regulates LPS-induced NLRP3 inflammasome activation and IL-1beta secretion by a MyD88/NF-kappaB-dependent pathway in alveolar macrophages cell line[J]. *Mol Immunol*, 2017, 90: 1-10.
- [21] HE X, QIAN Y, LI Z, et al. TLR4-upregulated IL-1beta and IL-1RI promote alveolar macrophage pyroptosis and lung inflammation through an autocrine mechanism[J]. *Sci Rep*, 2016, 6: 31663.
- [22] WU D, PAN P, SU X, et al. Interferon regulatory factor-1 mediates alveolar macrophage pyroptosis during LPS-induced acute lung injury in mice[J]. *Shock*, 2016, 46(3): 329-338.
- [23] WANG H, BLOOM O, ZHANG M, et al. HMG-1 as a late mediator of endotoxin lethality in mice[J]. *Science*, 1999, 285(5425): 248-251.
- [24] SCAFFIDI P, MISTELI T, BIANCHI M E. Release of chromatin protein HMGB1 by necrotic cells triggers inflammation[J]. *Nature*, 2002,

- 418(6894):191-195.
- [25] KOKKOLA R, ANDERSSON A, MULLINS G, et al. RAGE is the major receptor for the proinflammatory activity of HMGB1 in rodent macrophages [J]. *Scand J Immunol*, 2005, 61(1):1-9.
- [26] MORBINI P, VILLA C, CAMPO I, et al. The receptor for advanced glycation end products and its ligands: a new inflammatory pathway in lung disease? [J]. *Mod Pathol*, 2006, 19(11):437-1445.
- [27] HIRAKU Y, GUO F, MA N, et al. Multi-walled carbon nanotube induces oxidative DNA damage in human lung epithelial cells via HMGB1-RAGE interaction and Toll-like receptor 9 activation [J]. *Part Fibre Toxicol*, 2016, 13:16.
- [28] XIE J, MENDEZ J D, MENDEZ-VALENZUELA V, et al. Cellular signalling of the receptor for advanced glycation end products (RAGE) [J]. *Cell Signal*, 2013, 25(11):2185-2197.
- [29] WABG G, LIU L, ZHANG Y, et al. Activation of PPARgamma attenuates LPS-induced acute lung injury by inhibition of HMGB1-RAGE levels [J]. *Eur J Pharmacol*, 2014, 726:27-32.
- [30] ZHANG Y, ZHANG M, WANG C Y, et al. Ketamine alleviates LPS induced lung injury by inhibiting HMGB1-RAGE level [J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2018, 22(6):1830-1836.
- [31] SHA Y, ZMIJEWSKI J, XU Z, et al. HMGB1 develops enhanced proinflammatory activity by binding to cytokines [J]. *J Immunol*, 2008, 180(4):2531-2537.
- [32] HE Q, YOU H, LI X M, et al. HMGB1 promotes the synthesis of pro-IL-1beta and pro-IL-18 by activation of p38 MAPK and NF-kappaB through receptors for advanced glycation end-products in macrophages [J]. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2012, 13(4):1365-1370.
- [33] XU H, YAO Y, SU Z, et al. Endogenous HMGB1 contributes to ischemia-reperfusion-induced myocardial apoptosis by potentiating the effect of TNF-alpha; /JNK [J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2011, 300(3):H913-921.
- [34] XU J, JIANG Y, WANG J, et al. Macrophage endocytosis of high-mobility group box 1 triggers pyroptosis [J]. *Cell Death Differ*, 2014, 21(8):1229-1239.
- [35] JESSOP F, HOLIAN A. Extracellular HMGB1 regulates multi-walled carbon nanotube-induced inflammation in vivo [J]. *Nanotoxicology*, 2015, 9(3):365-372.
- [36] ANDERSSON U, YANG H, HARRIS H. Extracellular HMGB1 as a therapeutic target in inflammatory diseases [J]. *Expert Opin Ther Targets*, 2018, 22(3):263-277.
- [37] YANG H, WANG H, JU Z, et al. MD-2 is required for disulfide HMGB1-dependent TLR4 signaling [J]. *J Exp Med*, 2015, 212(1):5-14.
- [38] DENG M, TANG Y, LI W, et al. The endotoxin delivery protein HMGB1 mediates caspase-11-dependent lethality in sepsis [J]. *Immunity*, 2018, 49(4):740-753.

(收稿日期:2020-06-05 修回日期:2021-01-12)

(上接第 1788 页)

- ischemia and reperfusion injury [J]. *Cell Physiol Biochem*, 2018, 46(4):1650-1667.
- [25] WEBSTER K A. Mitochondrial membrane permeabilization and cell death during myocardial infarction: roles of calcium and reactive oxygen species [J]. *Future Cardiol*, 2012, 8(6):863-884.
- [26] CADENAS S. ROS and redox signaling in myocardial ischemia-reperfusion injury and cardioprotection [J]. *Free Radic Biol Med*, 2018, 117:76-89.
- [27] HAENDELER J, DROSE S, BUCHNER N, et al. Mitochondrial telomerase reverse transcriptase binds to and protects mitochondrial DNA and function from damage [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2009, 29(6):929-935.
- [28] SEGAL-BENDIRDIJIAN E, GELI V. Non-canonical roles of telomerase: unraveling the imbroglio [J]. *Front Cell Dev Biol*, 2019, 7:332.
- [29] SAHIN E, COLLA S, LIESA M, et al. Telomere dysfunction induces metabolic and mitochondrial compromise [J]. *Nature*, 2011, 470(7334):359-365.
- [30] JAKOB S, HAENDELER J. Molecular mechanisms involved in endothelial cell aging: role of telomerase reverse transcriptase [J]. *Z Gerontol Geriatr*, 2007, 40(5):334-338.

(收稿日期:2020-06-10 修回日期:2021-01-18)