doi:10.11659/jjssx.12E024167

·综 述·

# 高迁移率族蛋白B1在脊髓损伤后的作用及机制研究进展

薛 鑫[1],殷长征[1],陈金辉[1],黄禄荣[1],郑 欣[1],李奕敏[1],肖国保[1],张 萍[1],赵建华[2] [1.中国人民解放军96603部队医院外二科五病区(脊柱外科),湖南 怀化 418000;2.陆军特色医学中心脊柱外科,重庆 400042]

[摘 要] 高迁移率族蛋白B1(HMGB1)是HMGs家族中存在最为广泛的蛋白成员,因参与机体的炎症反应而被熟知,研究发现其在细胞的迁移、免疫识别、神经保护等方面都起着关键作用。脊髓损伤是一种对神经系统具有严重破坏性的疾病,脊髓损伤后神经环路受到破坏,出现缺血缺氧、炎症反应、脱髓鞘病变、胶质瘢痕形成等诸多不利于神经再生和修复的情况,使其成为现代脊柱外科领域最为难治的疾患之一。HMGB1在脊髓损伤后表达升高,调控神经性炎症反应,还可参与神经细胞凋亡、促进神经元再生、诱导神经干细胞分化和迁移,在神经功能恢复过程中起到重要作用。本文就HMGB1的结构和功能,及其在脊髓损伤中的作用研究进行总结,为寻找脊髓损伤神经功能恢复的治疗靶点提供方向。

[关键词] HMGB1;脊髓损伤;神经性炎症;神经干细胞;神经保护
[中图分类号] R651.2 [文献标志码] A [收稿日期] 2024-12-27

## Research progress on the role and mechanism of high mobility group box protein 1 after spinal cord injury

XUE Xin[1], YIN Chang-zheng[1], CHEN Jin-hui[1], HUANG Lu-rong[1], ZHENG Xin[1], LI Yi-min[1], XIAO Guo-bao[1], ZHANG Ping[1], ZHAO Jian-hua[2] [1. Ward 5 of Second Surgery Department (Department of Spinal Surgery), the PLA No. 96603 Army Hospital, Huaihua Hunan 418000, China; 2. Department of Spinal Surgery, Army Medical Center, Chongqing 400042, China]

**Abstract:** High mobility group box protein 1 (HMGB1) is one of the most widely expressed protein member in the HMGs family, which is well known for its involvement in the body inflammatory response. Previous researches have found that it plays a significant role in cell migration, immune identification and neuroprotection. Spinal cord injury is a disease that causes severe damage to the nervous system, and neural circuits are disrupted after a spinal cord injury, which leads to many conditions including ischemia and hypoxia, inflammatory responses, demyelinating lesions, and glial scar formation that are detrimental to nerve regeneration and repair, making it one of the most difficult diseases to treat in the modern spinal surgery field. HMGB1 is upregulated after spinal cord injury, thereby regulating neuroinflammatory responses, and participating in the neuronal apoptosis, promoting neuronal regeneration, and inducing neural stem cell differentiation and migration, which plays an important role in the process of neural function recovery. This paper summarizes the structure and function of HMGB1, as well as its role in spinal cord injury, in order to provide direction for founding therapeutic target for neurological function recovery after spinal cord injury.

**Keywords:** HMGB1; spinal cord injury; neuroinflammation; neural stem cell; neuroprotection

高迁移率族蛋白(high mobility group proteins,HMGs)于1973年被Johns等[1]首次从牛胸腺染色质中分离出来,其可在聚丙烯酰胺(polyacrylamide gel electrophoresis,PAGE)凝胶电泳中快速迁移。其中,高迁移率族蛋白B1(high mobility group box protein 1,HMGB1)是一种含量丰富且高度保守的DNA核蛋白,广泛表达于哺乳动物细胞中。HMGB1参与多种疾病的病理过程,在细胞核内HMGB1参与DNA的转录、复制和修复,同时也能主动和被动地分泌到脑脊液及血液中,参与神经系统中的炎症反应,以及神经元迁移、增殖和凋亡过程。脊髓损伤是一种对神经系统具有严重破坏性的疾病,脊髓损伤后神经环路受到破坏,出现缺血缺氧、炎症反应、脱髓鞘病变、胶质瘢痕形成等诸多不利于神经再生和修复的情况,使其成为现代脊柱外科领域最为难治的疾病之一。据报道,HMGB1在调控神经炎症,神经元凋亡、再生、迁移,组织重塑和神经功能恢复等诸多方面都起到重要作用[2],这些特征都表明其具有治疗脊髓损伤的潜力。基于此,本文就HMGB1的结构和功能,及其在脊髓损伤中的作用研究进行总结,为寻找脊髓损伤神经功能恢复的治疗靶点提供方向。

## 1 HMGB1结构和功能

HMGB1是HMGs的主要成员之一,人类的HMGB1

[基金项目] 国家自然科学面上项目(81972068)
[通信作者] 赵建华,E-mail:zhaojianhua1964@163.com

是1条由215个氨基酸残基所组成的单链多肽，并形成了3个结构域，其中HMG-boxes A可拮抗HMGB1引起的炎症反应；而HMG-boxes B是HMGB1的主要活性区域，能促进炎症反应，并在炎症反应中诱导细胞因子释放和细胞分化[3]。

在机体炎症反应过程中，细菌内毒素和炎症因子，如肿瘤坏死因子（tumor necrosis factor，TNF）、白细胞介素（interleukin，IL）、干扰素（interferon，IFN）等，都能刺激单核/巨噬细胞、中性粒细胞、树突细胞、小胶质细胞主动分泌HMGB1至细胞外[4]，而HMGB1在细胞焦亡、凋亡、自噬、铁死亡和神经再生等过程中也能被动释放，这些过程释放的HMGB1能够诱导神经炎症反应[5]。脊髓损伤后，HMGB1可因各种刺激或损伤因素而释放，同时细胞死亡后细胞内物质（如组织蛋白酶、抗氧化酶、脱氧核酸酶等）的释放也会促进HMGB1分泌[6]。

目前已知HMGB1在脊髓损伤后的生理及病理作用有：诱导细胞迁移、神经元凋亡和再生；免疫识别；调控神经性炎症反应；神经保护。

HMGB1广泛存在于细胞核和细胞质中，细胞核内的HMGB1在DNA的调控中发挥重要的作用，能够促进TATA结合蛋白/TATA-box复合物的相互作用，从而影响转录因子的募集；而在DNA复制过程中，HMGB1可以抑制DNA聚合酶α和β的活性[7]。这些证据表明，细胞核中的HMGB1在基因转录中充当关键角色，可以自主调控基因的表达。在感染、自身免疫疾病、癌症、心肌梗死等病理过程中，细胞核中的HMGB1可以向细胞质转移和聚集，从而激活炎症反应。细胞质中的HMGB1类似机体炎症的“启闭器”和“放大器”，是炎症反应的关键步骤。HMGB1可与相应的受体结合，如晚期糖基化终末产物受体（receptor for advanced glycation end-products，RAGE）、Toll样受体（Toll-like receptor，TLR）、趋化因子受体4（C-X-C motif chemokine receptor 4，CXCR4）、髓细胞触发受体1（triggering receptor expressed on myeloid cells 1，TREM1）、甲型肝炎病毒细胞受体2（hepatitis A virus cellular receptor 2，HAVCR2）和T细胞免疫球蛋白黏蛋白结构域3（T cell immunoglobulin and mucin domain-3，TIM-3）。HMGB1在和靶细胞相应受体结合后，可通过激活下游细胞外调节蛋白激酶（extracellular signal-regulated kinase，ERK）、p38丝裂原活化蛋白激酶（p38 mitogen-activated protein kinase，p38MARK）、核因子κB（nuclear factor- kappa B，NF-κB）等多种信号通路。

## 2 HMGB1与脊髓损伤

### 2.1 脊髓损伤概述

据统计，脊髓损伤的发病率每年为0.04‰~0.08‰，60%的脊髓损伤患者年龄为15~35岁，其中颈椎损伤所致脊髓损伤最为常见且预后较差[8]。

脊髓损伤包括：①道路交通事故、高空坠落、各种暴力性外伤所导致的创伤性脊髓损伤；②脊柱结核、肿瘤、侧弯和椎间盘退变等疾病所引起的非创伤性脊髓损伤。脊髓损伤后病理过程复杂，神经性炎症反应、瘢痕形成和轴突再生障碍等都会影响患者预后。脊髓损伤分为原发性和继发性损伤，原发性损伤是由初始损伤直接导致的损伤，如发生在脊髓损伤水平及其以下的机械损伤和神经功能障碍，在损伤区域可导致细胞死亡、轴突断裂及受伤区域或周围血管损伤[9-10]。继发性损伤在原发性损伤后几秒钟内开始，从原发性损伤部位扩散，并启动一系列病理过程，如血脊髓屏障破坏、炎症、氧化应激和兴奋性毒性，这些过程复杂且相互影响，炎症介质侵入脊髓组织，改变中枢神经系统内环境，并促进神经炎症和随后的神经退行性变[11-12]。原发性损伤是直接创伤且不可避免，但继发性损伤可以针对性治疗。

### 2.2 HMGB1在脊髓损伤后的表达和释放

以往研究认为，脊髓损伤发生后急性期主要表现为神经元和轴突的损伤，继而是炎症和组织重塑，其中IL-1、TNF和IL-6等趋化因子在脊髓损伤部位增多，刺激HMGB1释放，使HMGB1表达升高，而HMGB1起到放大炎症的作用，HMGB1/IL-1介导的早期炎症反应阻碍了组织重塑；在损伤后期，HMGB1表达依然较高，在神经系统中扮演多重调控作用，影响神经元再生[13]。在斑马鱼脊髓损伤模型中，在急性期（损伤后4~12 h）内，HMGB1迅速从细胞核转移到细胞质中，也可由细胞质中的囊泡运送至细胞外基质，使得损伤区域HMGB1迅速增加，而在损伤后12 h至11 d下降，21 d后恢复到损伤前水平，抑制HMGB1的表达会抑制运动恢复和降低轴突再生能力；同时，HMGB1在血管内皮细胞和运动神经元中表达增加，表明其不仅可以促进神经再生，还能通过促进血管生成来促进脊髓损伤后功能恢复[14]。在大鼠脊髓损伤模型中发现，HMGB1 mRNA和蛋白表达在损伤后2~6 h上调，在损伤1~3 d后达到峰值，其高水平持续到28 d后下降，48 h时HMGB1阳性细胞数量最多[15]。而在体外神经元损伤模型中，HMGB1浓度在6 h和12 h分别增加到5 ng/mL和17 ng/mL，24 h后达到19 ng/mL[14,16]。也有研究显

示,在大鼠脊髓损伤模型中,HMGB1蛋白在损伤后前3周明显增高,且随时间延长逐渐降低,但明显高于仅暴露脊髓而未造成损伤的大鼠;在第3周,HMGB1促进脊髓损伤后胶质瘢痕形成的作用最为明显,还可阻碍大鼠后肢运动功能的恢复[17]。在脊髓损伤患者中,伤后第1周HMGB1的平均表达水平是未受伤者的4倍,慢性脊髓损伤患者的HMGB1平均表达水平是未受伤者的3倍,但其在慢性脊髓损伤患者中高表达的原因尚未明确,可能是中枢或外周神经系统炎症激发残存的神经元释放,或者慢性炎症环境刺激所致[18]。在大鼠脊髓损伤挫伤模型中,HMGB1 mRNA和蛋白表达在损伤后14 d内逐步上调,但高压氧治疗会抑制其表达[19-20]。这些研究表明,脊髓损伤后,HMGB1在急性期、亚急性期和慢性期的表达都维持在较高水平,因其在损伤区域浓度和作用时间的不同,使得其在炎症调控、神经再生和血管重塑方面都能够产生影响,进而影响脊髓损伤的严重程度和恢复过程。HMGB1在急性期表达水平增加能够保护损伤的神经元,在损伤后期表达降低有利于减轻炎症反应进而减少神经元损伤[21]。通常认为,HMGB1是一种损伤相关蛋白,会在脊髓损伤后触发无菌炎症反应。研究证实,在小鼠脊髓损伤后0 h、3 h、6 h注射抗HMGB1单抗可以保护血脑屏障,并在中枢神经系统损伤中具有抗炎作用,抑制小鼠炎性细胞因子和基质金属蛋白酶的表达,减轻微环境的破坏并促进神经元存活,同时抑制胶质瘢痕形成,促进损伤后大鼠后肢运动功能恢复[22]。

HMGB1表达在脊髓损伤后的病理过程中起着关键作用,能够影响神经元再生和功能的恢复,但HMGB1在脊髓损伤患者和动物中存在差异表达,同时脊髓损伤后HMGB1从急性期过渡到慢性期时如何随时间变化难以明确,HMGB1表达水平是否随脊髓损伤患者的功能恢复而变化也有待进一步研究。因此,掌握脊髓损伤后不同时间点及患者血液和脑脊液中HMGB1表达水平变化对于患者药物干预时间点选择、神经保护和功能恢复有重大指导意义。

## 3 HMGB1在脊髓损伤中的作用机制

HMGB1在多种病理和生理过程中都发挥着重要作用,其可作为炎症介质与TLR2、TLR4、RAGE、CXCR4、TIM-3等多种受体相结合,从而促进多种炎症因子的释放,并调节免疫反应。HMGB1与RAGE受体结合,还能激活MAPK和PI3K/Akt通路,从而促进神经元的迁移和增殖,参与多种神经系统的病理过程。

### 3.1 HMGB1在血管重塑和神经再生中的作用机制

HMGB1在脊髓损伤后血管重塑和神经再生中有重要作用,可破坏血脑屏障,并通过诱导内皮细胞的形态变化来增加血管通透性[23]。脊髓损伤后,HMGB1在中枢神经系统中诱导炎症反应主要是通过激活小胶质细胞实现。在小鼠动脉瘤模型中,HMGB1可以由血管内皮细胞分泌并促进血管平滑肌细胞的迁移和增殖,但抑制HMGB1可以抑制炎症反应,从而改善局部血流并促进血管修复。传统的观点认为,脊髓损伤后形成的神经胶质瘢痕不利于神经再生和修复。但研究发现,在小鼠脑卒中模型中,星形胶质细胞分泌的HMGB1能参与损伤区的神经和血管重建,进而促进脑卒中后神经功能的恢复[24]。抗HMGB1mAb可以缓解脊髓损伤后神经组织水肿和脱髓鞘,从而促进脊髓功能的恢复[25]。炎症反应在神经再生和血管重塑中有重要作用,是否可以通过HMGB1调控炎症反应,促进损伤后恢复,值得进一步研究。

### 3.2 HMGB1在神经系统炎症中的作用机制

在脊髓损伤的初期阶段炎症细胞会在损伤区聚集,其中小胶质细胞M1/M2极化后,HMGB1可增强其细胞活性。尽管M2型小胶质细胞能够分泌神经生长因子促进髓鞘生成,促进小鼠运动功能恢复和抑制神经系统炎症,对脊髓损伤后脊髓修复起到积极作用,但HMGB1也能激活M1型小胶质细胞从而引起神经炎症反应和神经元损伤[26]。脊髓损伤后,HMGB1可以通过TLR4/NF-κB信号通路激发强烈的炎症反应,而HMGB1的表达水平与TLR4和NF-κB蛋白表达之间存在明显的正相关性,炎症环境本身又能刺激细胞释放HMGB1,这就形成了炎症反应的“雪球效应”[27]。经HMGB1处理后小胶质细胞中RAGE、TNF-α、IL-1a、IL-6和IL-17的表达增加,而抑制HMGB1则会降低上述因子的表达水平从而抑制炎症反应[28];抑制HMGB1或RAGE可使M1型小胶质细胞减少,而脊髓损伤恢复期减轻炎症反应能促进脊髓损伤后神经功能恢复,因为持续的炎症反应产生的代谢副产物对存活的神经元会造成不可逆的损伤[29-30]。其可能的机制是,通过抑制HMGB1/TLR4/NF-κB信号通路抑制脊髓损伤导致的神经炎症和细胞凋亡,减轻损伤、水肿和脱髓鞘,提高宿主神经元的存活率,促进脊髓的恢复[27,31]。小胶质细胞在神经系统炎症反应中起到关键作用,而炎症反应对于脊髓损伤后的神经功能恢复是一把“双刃剑”。HMGB1是小胶质细胞分泌的炎症介质,能够通过调节脊髓损伤后HMGB1水平变化来干预神经炎症

反应,从而促进脊髓损伤后功能恢复。因此,HMGB1有作为神经系统炎症反应调节药物的潜力,进一步明确其作用机制,有助于为将来脊髓损伤的临床治疗策略提供基础实验支撑,具有重要意义。

### 3.3 HMGB1在神经再生和修复中的作用机制

神经干细胞(neural stem cells,NSCs)是一类具有自我更新和分化能力的多潜能细胞,募集和促进内源性NSCs迁移或移植外源性NSCs成为了治疗脊髓损伤的新策略。HMGB1在细胞迁移中起到重要作用,其可通过RAGE或CXCR4来诱导趋化因子(CCL3、CCL4和CXCL12)参与多种细胞(如肿瘤细胞、内皮细胞、平滑肌细胞、中性粒细胞、干细胞等)迁移[32-34],而抑制HMGB1或阻断RAGE/CXCR4能阻断其促迁移能力[35-36]。体外实验发现,HMGB1/RAGE可以调控NSCs的迁移,并且能促进其增殖和向神经元分化[37],其能够在一定程度上促进轴突的衍生和突触形成,进而恢复神经电生理活动,并通过电刺激诱导NSCs在中枢神经系统损伤区域募集,促进神经功能恢复。脊髓损伤后神经修复的主要目标是神经元再生和重建受损的神经连接,从而在损伤区域形成新的神经环路,建立新的突触连接,进而改善预后。研究发现,在脑出血损伤中HMGB1与小胶质细胞中RAGE受体和Toll样受体结合而激发炎症反应,抑制HMGB1可以减轻炎症反应,并且能够促进神经功能恢复,HMGB1也可通过激活RAGE和增加抗凋亡蛋白Bcl-2的表达来促进神经元存活和轴突生长[38]。移植经HMGB1预处理的NSCs可促进大鼠脊髓损伤后神经元的存活,促进中间神经元与运动神经元之间的连接,从而显著改善运动恢复[39]。因此,HMGB1能够在中间神经元后起到促进NSCs迁移和分化、神经保护和神经元存活的作用,这为HMGB1在神经系统疾病中的应用提供了新的应用前景。

综上所述,HMGB1在脊髓损伤中通过与不同受体结合,从而调控血脊髓屏障破坏、神经系统炎症反应、神经元死亡、NSCs迁移和再生等过程,影响脊髓损伤后的病理变化和修复。其作用机制涉及多种信号通路和受体所介导的细胞间相互作用,针对HMGB1的干预可能为脊髓损伤的治疗提供新的策略。

## 4 总结与展望

HMGB1作为功能性蛋白在脊髓损伤后的病理生理过程中发挥多种作用,其在中枢神经系统中广泛表达于神经组织、血液及脑脊液中。抑制HMGB1可减轻局部神经炎症,保护脊髓。此外,HMGB1还可保护神经元,促进神经元再生、迁移和诱导神经元分化,从而促进脊髓损伤的恢复,为其治疗脊髓损伤提供新的理论支持和治疗靶点。脊髓损伤后急性期、亚急性期和慢性期,HMGB1表达上调并释放到细胞外基质进入体外循环中,其水平升高可以反映患者的损伤严重程度,而且体液中的HMGB1可能经血液循环或脑脊液循环到达中枢神经系统,引起各种病理变化。表明HMGB1可能会影响脊髓损伤的严重程度和恢复过程,但其转运的具体时间点尚未明确,因此,根据其分泌浓度时间点进行适当干预可以减少脊髓损伤后的神经损伤,并促进功能恢复。星形胶质细胞分泌的HMGB1能够参与损伤区的神经和血管重建,进而促进脑卒中后神经功能的恢复。抗HMGB1mAb可以缓解脊髓损伤后神经组织水肿和脱髓鞘,从而促进脊髓恢复。HMGB1受体(如TLR4、RAGE)在反应性胶质细胞中表达升高,提示其可能在神经性炎症进展和运动神经元变性中发挥关键作用。

综上所述,HMGB1能够作为部分神经系统疾病诊断的标志物和神经功能恢复的功能性靶点,在中枢神经系统炎症反应、神经元迁移和再生过程中都起到至关重要的作用。通过调控损伤区、血液和脑脊液中HMGB1水平,在不同水平和时间点进行干预,可发挥神经保护作用,并促进功能恢复。HMGB1的临床应用潜力大,未来需更加深入和全面地探索,以期为脊髓损伤的治疗提供新的思路。

## [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. doi: 10.1111/j.1432-1033.1973.tb03026.x.

[2] Dash UK, Mazumdar D, Singh S. High mobility group box protein (HMGB1): a potential therapeutic target for diabetic encephalopathy [J]. Mol Neurobiol, 2024, 61(10): 8188-8205. doi: 10.1007/s12035-024-04081-z.

[3] Bianchi ME, Falciola L, Ferrari S, et al. The DNA binding site of HMG1 protein is composed of two similar segments (HMG boxes), both of which have counterparts in other eukaryotic regulatory proteins [J]. EMBO J, 1992, 11(3): 1055-1063. doi: 10.1002/j.1460-2075.1992.tb05144.x.

[4] Scaffidi P, Misteli T, Bianchi ME. Release of chromatin protein HMGB1 by necrotic cells triggers inflammation [J]. Nature, 2002, 418(6894): 191-195. doi: 10.1038/nature00858.

[5] Chen R, Kang R, Tang D. The mechanism of HMGB1 secretion and release [J]. Exp Mol Med, 2022, 54(2): 91-102. doi: 10.1038/s12276-022-00736-w.

[6] Castro RC, Goncales RA, Zambuzi FA, et al. Notch signaling pathway in infectious diseases: role in the regulation of immune response[J]. Inflamm Res, 2021, 70(3): 261-274. doi: 10.1007/s00011-021-01442-5.

[7] Das D, Scovell WM. The binding interaction of HMG-1 with the TATA-binding protein/TATA complex[J]. J Biol Chem, 2001, 276(35): 32597-32605. doi:10.1074/jbc.M011792200.

[8] Khadour FA, Khadour YA, Meng L, et al. Epidemiology features of traumatic and non-traumatic spinal cord injury in China, Wuhan[J]. Sci Rep, 2024, 14(1):1640. doi:10.1038/s41598-024-52210-4.

[9] Hilton BJ, Moulson AJ, Tetzlaff W. Neuroprotection and secondary damage following spinal cord injury: concepts and methods[J]. Neurosci Lett, 2017, 652:3-10. doi:10.1016/j.neulet.2016.12.004.

[10] Ahuja CS, Wilson JR, Nori S, et al. Traumatic spinal cord injury[J]. Nat Rev Dis Primers, 2017, 3:17018. doi:10.1038/nrdp.2017.18.

[11] Ahuja CS, Nori S, Tetreault L, et al. Traumatic spinal cord injury-repair and regeneration[J]. Neurosurgery, 2017, 80(3S): S9-S22. doi:10.1093/neuros/nyw080.

[12] Yokota K, Kobayakawa K, Kubota K, et al. Engrafted neural stem/progenitor cells promote functional recovery through synapse reorganization with spared host neurons after spinal cord injury[J]. Stem Cell Reports, 2015, 5(2): 264-277. doi: 10.1016/j.stemcr.2015.06.004.

[13] Didangelos A, Puglia M, Iberl M, et al. High-throughput proteomics reveal alarmins as amplifiers of tissue pathology and inflammation after spinal cord injury[J]. Sci Rep, 2016, 6:21607. doi: 10.1038/srep21607.

[14] Chen K, Chang M, Wang S, et al. High mobility group box-1 serves a pathogenic role in spinal cord injury via the promotion of pro-inflammatory cytokines[J]. J Leukoc Biol, 2021, 110(6): 1131-1142. doi:10.1002/JLB.3MA0721-007R.

[15] Kigerl KA, Lai W, Wallace LM, et al. High mobility group box-1 (HMGB1) is increased in injured mouse spinal cord and can elicit neurotoxic inflammation[J]. Brain Behav Immun, 2018, 72: 22-33. doi:10.1016/j.bbi.2017.11.018.

[16] Wu Z, Zhang Z, Wang Z, et al. MiR-181a-5p alleviates the inflammatory response of PC12 cells by inhibiting high-mobility group box-1 protein expression[J]. World Neurosurg, 2022, 162: e427-e435. doi: 10.1016/j.wneu.2022.03.025.

[17] 贺亚军,孙 麟,冯皓宇,等. 甘草甜素抑制高迁移率族蛋白B1对大鼠脊髓损伤后胶质瘢痕形成的作用及机制研究[J]. 中国修复重建外科杂志, 2020, 34(10): 1298-1304. doi: 10.7507/1002-1892.202002116.

[18] Papatheodorou A, Stein A, Bank M, et al. High-mobility group box 1 (HMGB1) is elevated systemically in persons with acute or chronic traumatic spinal cord injury[J]. J Neurotrauma, 2017, 34(3): 746-754. doi:10.1089/neu.2016.4596.

[19] Kawabata H, Setoguchi T, Yone K, et al. High mobility group box 1 is upregulated after spinal cord injury and is associated with neuronal cell apoptosis[J]. Spine (Phila Pa 1976), 2010, 35(11): 1109-1115. doi:10.1097/BRS.0b013e3181bd14b6.

[20] Kang N, Hai Y, Yang J, et al. Hyperbaric oxygen intervention reduces secondary spinal cord injury in rats via regulation of HMGB1/TLR4/NF-kappaB signaling pathway[J]. Int J Clin Exp Pathol, 2015, 8(2): 1141-1153.

[21] Chen K, Uchida K, Nakajima H, et al. High-mobility group box-1 and its receptors contribute to proinflammatory response in the acute phase of spinal cord injury in rats[J]. Spine (Phila Pa 1976), 2011, 36(25):2122-2129. doi:10.1097/BRS.0b013e318203941c.

[22] Sun L, Li M, Ma X, et al. Inhibiting high mobility group box-1 reduces early spinal cord edema and attenuates astrocyte activation and aquaporin-4 expression after spinal cord injury in rats[J]. J Neurotrauma, 2019, 36(3):421-435. doi:10.1089/neu.2018.5642.

[23] Andersson U, Tracey KJ. HMGB1 is a therapeutic target for sterile inflammation and infection[J]. Annu Rev Immunol, 2011, 29: 139-162. doi:10.1146/annurev-immunol-030409-101323.

[24] Song H, Song T, Yang T, et al. High mobility group box 1 mediates inflammatory response of astrocytes via cyclooxygenase 2/ prostaglandin E2 signaling following spinal cord injury[J]. Neural Regen Res, 2021, 16(9):1848-1855. doi:10.4103/1673-5374.303039.

[25] Nakajo M, Uezono N, Nakashima H, et al. Therapeutic time window of anti-high mobility group box-1 antibody administration in mouse model of spinal cord injury[J]. Neurosci Res, 2019, 141:63-70. doi: 10.1016/j.neures.2018.03.004.

[26] Wu Z, Wang Z, Xie Z, et al. Glycyrrhizic acid attenuates the inflammatory response after spinal cord injury by inhibiting high mobility group box-1 protein through the p38/Jun N-terminal kinase signaling pathway[J]. World Neurosurg, 2022, 158: e856-e864. doi: 10.1016/j.wneu.2021.11.085.

[27] Wan G, An Y, Tao J, et al. MicroRNA-129-5p alleviates spinal cord injury in mice via suppressing the apoptosis and inflammatory response through HMGB1/TLR4/NF-kappaB pathway[J]. Biosci Rep, 2020, 40(3):BSR20193315. doi:10.1042/BSR20193315.

[28] Fan H, Tang H, Chen Z, et al. Inhibiting HMGB1-RAGE axis prevents pro-inflammatory macrophages/microglia polarization and affords neuroprotection after spinal cord injury[J]. J Neuroinflammation, 2020, 17(1):295. doi:10.1186/s12974-020-01973-4.

[29] Yang H, Ochani M, Li J, et al. Reversing established sepsis with antagonists of endogenous high-mobility group box 1[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2004, 101(1):296-301. doi:10.1073/pnas.2434651100.

[30] 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. doi:10.1016/j.molimm.2012.10.037.

[31] Parker D. The functional properties of synapses made by regenerated axons across spinal cord lesion sites in lamprey[J]. Neural Regen Res, 2022, 17(10):2272-2277. doi:10.4103/1673-5374.335828.

[32] Palumbo R, Sampaolesi M, De Marchis F, et al. Extracellular HMGB1, a signal of tissue damage, induces mesoangioblast migration and proliferation[J]. J Cell Biol, 2004, 164(3): 441-449. doi: 10.1083/jcb.200304135.