

doi:10.11816/cn.ni.2022-211439



• 论 著 •

开放科学(资源服务)标识码(OSID):

抑制 HMGB1 对支气管哮喘小鼠 气道炎症的影响及机制

刘礼荣, 符谥慧, 周黎明, 陈丽瑾, 莫耿

(海南省人民医院呼吸与危重症医学科, 海南 海口 570311)

摘要: 目的 探讨抑制高迁移率族蛋白 B1(HMGB1)对支气管哮喘小鼠气道炎症的影响及机制。方法 将 BALB/c 小鼠 36 只随机分为正常对照组、卵清蛋白(OVA)模型组、HMGB1 抑制组,每组 12 只。除正常对照组,其他小鼠构建支气管哮喘模型;HMGB1 抑制组注射甘草酸作为抑制剂,给药三周,其余两组给与等量生理盐水。实验结束,染色观察小鼠肺组织病理学变化;检测小鼠支气管灌洗液(BALF)中炎症细胞种类、计数情况以及炎症因子水平;检测小鼠肺组织 HMGB1、Toll 样受体 4(TLR4)、核因子 κ B(NF- κ B)蛋白和 mRNA 的表达量,并分析甘草酸的抑制机制。结果 苏木精-伊红(HE)染色结果显示 OVA 模型组小鼠肺组织炎症细胞浸润明显, HMGB1 抑制组小鼠肺细胞炎症浸润现象有所缓解。与正常对照组比较, OVA 模型组小鼠 BALF 中细胞总数以及中性粒细胞、嗜酸粒细胞和淋巴细胞百分比均升高,巨噬细胞百分比降低;BALF 中各炎症因子浓度,肺组织中 HMGB1、TLR4、NF- κ B 蛋白及 mRNA 表达水平均升高($P < 0.05$)。与 OVA 模型组比较, HMGB1 抑制组小鼠 BALF 中细胞总数以及中性粒细胞、嗜酸粒细胞和淋巴细胞百分比均降低,巨噬细胞百分比升高;BALF 中各炎症因子浓度,肺组织中 HMGB1、TLR4、NF- κ B 蛋白及 mRNA 表达水平均降低($P < 0.05$)。结论 抑制 HMGB1 表达对支气管哮喘引起的气道炎症具有一定抑制作用,其机制可能与调控 HMGB1/TLR4/NF- κ B 信号通路有关。

关键词: 高迁移率族蛋白 B1; 高迁移率族蛋白 B1/Toll 样受体 4/核因子 κ B; 信号通路; 支气管哮喘; 气道炎症
中图分类号: R562.2⁺5 文献标识码: A 文章编号: 1005-4529(2022)11-1632-06

Effect and mechanism of inhibition of HMGB1 on airway inflammation in mice with bronchial asthma

LIU Li-rong, FU Yi-hui, ZHOU Li-ming, CHEN Li-jin, MO Geng

(Hainan Provincial People's Hospital, Haikou, Hainan 570311, China)

Abstract: **OBJECTIVE** To investigate the effect and mechanism of inhibiting high mobility group protein B1 (HMGB1) on airway inflammation in mice with bronchial asthma. **METHODS** Thirty-six BALB/c mice were randomly divided into normal control group, OVA model group, and HMGB1-inhibited group, with 12 mice in each group. Except for the normal control group, the other two groups were used to established the bronchial asthma models. The HMGB1-inhibited group was injected with glycyrrhizic acid as an inhibitor for three weeks, and the other two groups were given the same amount of normal saline. At the end of the experiment, the pathological changes of the lung tissue of each group of mice were observed by HE staining. The types and counts of inflammatory cells and the levels of inflammatory factors in bronchial lavage fluid (BALF) of mice were determined. The protein and mRNA expressions of HMGB1, Toll-like receptor 4 (TLR4), nuclear factor kappa B (NF- κ B) in

收稿日期: 2021-12-11; 修回日期: 2022-03-05

基金项目:海南省卫生计生科研基金资助项目(19A200014)

通讯作者:符谥慧, E-mail: fuyihui2011@126.com

作者简介:刘礼荣(1982-),男,本科,主治医师,研究方向:肺炎等疾病诊疗

引用本文:刘礼荣,符谥慧,周黎明,等. 抑制 HMGB1 对支气管哮喘小鼠气道炎症的影响及机制[J]. 中华医院感染学杂志, 2022, 32(11):1632-1637. doi:10.11816/cn.ni.2022-211439

mouse lung tissue were detected, and the inhibitory mechanism of glycyrrhizic acid were analyzed. **RESULTS** Hematoxylin-eosin staining (HE) staining results showed that the inflammatory cell infiltration in the lung tissue of the OVA model group was obvious, while the inflammatory cell infiltration in the lung of the HMGB1-inhibited group was alleviated. Compared with the normal control group, the total number of cells and the percentages of neutrophils, eosinophils and lymphocytes in the BALF of the OVA model group were increased, while the percentages of macrophages were decreased. The concentration of various inflammatory factors in BALF and the protein and mRNA expression levels of HMGB1, TLR4, NF- κ B in lung tissue were all increased significantly ($P < 0.05$). Compared with the OVA model control group, the total number of cells and the percentages of neutrophils, eosinophils and lymphocytes in the BALF of the HMGB1-inhibited group were decreased, and the percentages of macrophages were increased. The concentration of various inflammatory factor in BALF and the protein and mRNA expression levels of HMGB1, TLR4, NF- κ B in lung tissue were decreased significantly ($P < 0.05$). **CONCLUSION** Inhibition of the expression of HMGB1 has a certain inhibitory effect on airway inflammation caused by bronchial asthma, and its mechanism may be related to the regulation of HMGB1/TLR4/NF- κ B signaling pathway.

Key words: High mobility group protein B1; High mobility group protein B1/Toll-like receptor 4/Nuclear factor kappa B; Signaling pathway; Bronchial asthma; Airway inflammation

支气管哮喘(Bronchial asthma, BA)是一种由多种细胞(如嗜酸性粒细胞、中性粒细胞等)和细胞组分[如白细胞介素(Interleukin, IL)-4、IL-5、肿瘤坏死因子- α (Tumor necrosis factor- α , TNF- α)]参与的慢性炎症性呼吸系统疾病^[1-2]。近年来,随着空气污染等环境因素的改变,支气管哮喘等过敏性呼吸系统的发病率越来越高,全球有 3 亿患者的生活质量受到了严重影响^[3-4]。临床上通常采用吸入性糖皮质激素和 β_2 激动剂以控制气道炎症和缓解症状,该治疗方法并不能使患者彻底治愈,且复发率高^[5],当下还没有特效的统一根治方法。因此,研究哮喘的发病机制及治疗药物具有十分重要的意义。哮喘的主要特征表现为气道炎症、肺功能下降以及气道重塑,现代医学认为该疾病的发生主要与炎症细胞浸润密切相关^[6]。高迁移率族蛋白 B1(High mobility group protein B1, HMGB1)作为一种促炎性细胞因子,在生物体各细胞中广泛表达,能够激发免疫细胞导致显著的炎症反应,在气道及肺组织损伤中起到重要作用^[7]。HMGB1 参与多种疾病如脓毒症、关节炎和结肠炎等疾病晚期炎症反应。HMGB1 主要通过介导 Toll 样受体 4(Toll like receptor 4, TLR4)激活核因子 κ B(Nuclear factor kappa B, NF- κ B)通路,引起该通路相关基因的快速改变^[8-9]。然而, HMGB1 在支气管哮喘引起的气道炎症中的作用目前尚不明确,本实验用甘草酸作为 HMGB1 抑制剂,通过阻断 HMGB1 探讨其对支气管哮喘引起的气道炎症的缓解作用及其机制,以期治疗 BA 引起的气道炎症提供新的治疗思路。

1 材料与方法

1.1 实验动物 无特定病原体(Specific pathogen free, SPF)级 BALB/c 小鼠[上海南模生物实科技股份有限公司,生产许可:SCXK(沪)2017-0005]36 只,雄性,4~6 周龄,体质量(20 ± 2)g,普通饲料饮食,适应性饲养 1 周后随机分为 3 组,每组 12 只,分别为正常对照组、卵清蛋白(Ovalbumin, OVA)模型组和 HMGB1 抑制组。本研究经医院伦理委员会批准通过。

1.2 方法

1.2.1 支气管哮喘小鼠造模 采用 OVA 和氢氧化铝凝胶(北京索莱宝科技有限公司)注射致敏进行小鼠造模。造模参考文献^[9]方法, OVA 模型组和 HMGB1 抑制组小鼠在实验第 1、8、15 天腹腔注射致敏液 0.2 ml(含 OVA 50 μ g、10%氢氧化铝 0.15 ml),第 21 天将两组小鼠置于雾化箱内,给予 5% OVA 雾化激化,每次 30 min,1/d,正常对照组在相同时间点给予等量生理盐水注射和雾化替代。剔除造模失败小鼠,每组保留 10 只继续进行给药。在每次雾化前 0.5 h, HMGB1 抑制组小鼠静脉注射甘草酸(天津希恩思生化科技有限公司)进行 HMGB1 抑制[10 mg/(kg·d)],1/d,连续三周。正常对照组和 OVA 模型组注射等量生理盐水。

1.2.2 样品采集及苏木精-伊红(Hematoxylin-eosin staining, HE)染色 小鼠末次雾化 24 h 后,采用腹腔注射 10%水合氯醛实施麻醉。开胸使小鼠气管与肺充分暴露,结扎左主支气管,注入生理盐水灌洗并立即回抽,灌洗 3 次后收集支气管灌洗液

(Broncho alveolar lavage fluid, BALF)。4 °C 离心 BALF, 上清液置于 -80 °C 冰箱内冻存备用, 沉淀用于细胞计数。取小鼠右肺组织采用 4% 多聚甲醛缓冲液固定、脱水、石蜡包埋切片后用 HE 染色。采用光镜进行各组小鼠肺组织病理学变化的观察研究。小鼠左肺组织置于液氮冻存, 备用。

1.2.3 支气管灌洗液中炎症细胞计数 取 BALF 冻存的沉淀重悬涂片, 采用瑞氏染色法分类计数细胞总数、中性粒细胞数、嗜酸性粒细胞、淋巴细胞和巨噬细胞, 并计算各自百分比。

1.2.4 促炎因子水平检测 按照酶联免疫吸附测定试剂盒(武汉赛培生物科技有限公司)说明书的步骤, 测定 BALF 中 IL-1 β 、IL-4、IL-5、TNF- α 含量。

1.2.5 测定肺组织 HMGB1、TLR4、NF- κ B 蛋白及 mRNA 表达 取出小鼠右肺组织, 加入 4 °C 生理盐水研磨成组织匀浆, 2 000 r/min 离心 10 min, 取上清液。(1) 采用蛋白免疫印迹法(Western blot, WB)测定肺组织 HMGB1、TLR4、NF- κ B 的蛋白表达量。一抗分别为 HMGB1 兔抗鼠单克隆抗体、TLR4 兔抗鼠单克隆抗体、NF- κ B 兔抗鼠单克隆抗体, 二抗为羊抗兔单克隆抗体(抗体, 金斯瑞生物科技有限公司), 计算灰度值比值。(2) 采用逆转录聚合酶链式反应(Reverse transcription polymerase chain reaction, RT-PCR)法测定肺组织 HMGB1、TLR4 和 NF- κ B 的 mRNA 相对表达量。HMGB1 引物为上游: 5'-GCGAGCATCCTGGCTTATC-3',

下游: 5'-TTCAGCTTGGCAGCTTTCT-3'; TLR4 引物为上游: 5'-AGCAGGTGGAATTGTATCGC-3', 下游: 5'-TCAGGTCCAAGTTGCCGTTT-3'; NF- κ B 引物为上游: 5'-GCATTCTGACCTTGCCTATCT-3'; 下游: 5'-CTCCAGTCTCCGAGTGAAGC-3', 参照 RT-PCR 试剂盒(金斯瑞生物科技有限公司)说明书进行操作。

1.3 统计分析 采用 SPSS 22.0 进行统计学分析, 数据用平均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示, 多组独立、正态、方差齐资料组间比较采用单方差分析, 两两比较采用 LSD-*t* 检验, $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组小鼠肺组织病理学改变 正常对照组小鼠的毛色光亮, 饮食摄水等一般活动正常, OVA 模型组和 HMGB1 抑制组小鼠烦躁不安、毛发稀疏, 同时存在呼吸加快、口唇青紫色及四肢瘫软等症状, 表明 OVA 造模成功。HMGB1 抑制组小鼠经甘草酸干预后, 上述症状有所缓解, 恢复正常活动。病理切片结果所示, 正常对照组小鼠的肺细胞形态无异常, 肺泡轮廓清晰, 未发现炎症细胞浸润现象; 与正常对照组相比, OVA 模型组小鼠肺泡破坏程度严重, 肺组织有大量的淋巴细胞等炎性细胞浸润, 黏膜上皮增生明显; HMGB1 抑制组小鼠均有肺泡破坏、炎性细胞浸润等改变, 但损伤程度低于模型组。见图 1。

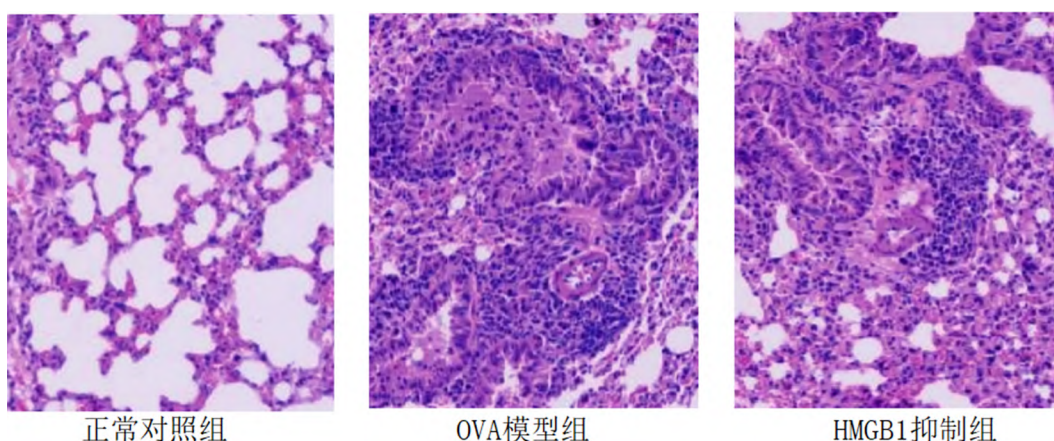


图 1 各组小鼠肺组织病理切片图(HE, $\times 200$)

Figure 1 Pathological slices of lung tissues of mice in each group (HE, $\times 200$)

2.2 各组小鼠 BALF 中炎性细胞计数 与正常对照组相比, OVA 模型组小鼠的 BALF 中细胞总数升高, 其中, 巨噬细胞所占比例低于对照组, 中性粒细胞、嗜酸粒细胞和淋巴细胞百分比高于对照组(P

< 0.05)。与 OVA 模型组相比, HMGB1 抑制组的 BALF 中细胞总数下降, 巨噬细胞所占比例回升, 中性粒细胞、嗜酸粒细胞和淋巴细胞百分比下降($P < 0.05$)。见表 1。

表 1 各组小鼠炎性细胞总数和分类计数($\bar{x} \pm s$)Table 1 Total number and differential counts of inflammatory cells in mice in each group($\bar{x} \pm s$)

项目	正常对照组($n=10$)	OVA 模型组($n=10$)	HMGB1 抑制组($n=10$)	F 值	P 值
细胞总数($\times 10^5$)	2.91 \pm 0.44	11.42 \pm 0.85 ^a	3.73 \pm 0.62 ^b	6.223	0.026
中性粒细胞(%)	9.44 \pm 1.02	22.96 \pm 1.56 ^a	16.37 \pm 1.32 ^b	4.751	0.037
嗜酸性粒细胞(%)	2.36 \pm 0.29	30.40 \pm 2.15 ^a	24.31 \pm 2.07 ^b	10.389	0.011
巨噬细胞(%)	83.36 \pm 4.10	16.47 \pm 0.85 ^a	35.09 \pm 2.07 ^b	5.194	0.036
淋巴细胞(%)	4.84 \pm 0.45	30.17 \pm 2.10 ^a	24.23 \pm 1.04 ^b	8.144	0.023

注:与正常对照组比较, ^a $P < 0.05$;与 OVA 模型组比较, ^b $P < 0.05$ 。

2.3 各组小鼠 BALF 中炎性因子含量 与正常对照组相比, OVA 模型组小鼠炎性因子 IL-1 β 、IL-4、IL-5、TNF- α 含量升高;与 OVA 模型组相比,

HMGB1 抑制组小鼠炎性因子 IL-1 β 、IL-4、IL-5、TNF- α 含量降低, 差异均具有统计学意义($P < 0.05$)。见表 2。

表 2 各组小鼠的细胞因子水平($\bar{x} \pm s$, ng/L)Table 2 Cytokine levels of mice in each group($\bar{x} \pm s$, ng/L)

细胞因子	正常对照组($n=10$)	OVA 模型组($n=10$)	HMGB1 抑制组($n=10$)	F 值	P 值
IL-1 β	86.01 \pm 5.81	400.75 \pm 16.96 ^a	167.87 \pm 10.25 ^b	5.641	0.035
IL-4	23.18 \pm 3.99	94.54 \pm 10.30 ^a	46.38 \pm 5.14 ^b	4.751	0.037
IL-5	33.92 \pm 4.16	103.26 \pm 11.32 ^a	72.38 \pm 5.51 ^b	7.219	0.027
TNF- α	30.44 \pm 3.74	92.49 \pm 7.61 ^a	55.51 \pm 5.19 ^b	3.277	0.046

注:与正常对照组比较, ^a $P < 0.05$;与 OVA 模型组比较, ^b $P < 0.05$ 。

2.4 各组小鼠肺组织通路相关蛋白及 mRNA 表达 与正常对照组相比, OVA 模型组小鼠肺组织中 HMGB1、TLR4、NF- κ B 蛋白和 mRNA 表达量增

高;与 OVA 模型组比较, HMGB1 抑制组小鼠 HMGB1、TLR4、NF- κ B 蛋白和 mRNA 表达量降低, 差异均具有统计学意义($P < 0.05$)。见表 3。

表 3 各组小鼠肺组织 HMGB1、TLR4、NF- κ B 蛋白表达量比较($\bar{x} \pm s$)Table 3 Comparison of HMGB1, TLR4, NF- κ B protein expression in lung tissue of mice in each group($\bar{x} \pm s$)

指标	正常对照组($n=10$)	OVA 模型组($n=10$)	HMGB1 抑制组($n=10$)	F 值	P 值	
HMGB1	蛋白	0.21 \pm 0.03	1.12 \pm 0.05 ^a	0.63 \pm 0.02 ^b	7.413	0.028
	mRNA	1.13 \pm 0.09	2.16 \pm 0.14 ^a	1.37 \pm 0.18 ^b	6.917	0.024
TLR4	蛋白	0.15 \pm 0.02	0.94 \pm 0.05 ^a	0.34 \pm 0.03 ^b	5.028	0.031
	mRNA	0.93 \pm 0.06	1.91 \pm 0.13 ^a	1.38 \pm 0.09 ^b	5.113	0.037
NF- κ B	蛋白	0.14 \pm 0.06	1.12 \pm 0.03 ^a	0.59 \pm 0.03 ^b	5.659	0.030
	mRNA	1.15 \pm 0.06	2.26 \pm 0.13 ^a	1.43 \pm 0.11 ^b	5.719	0.029

注:与正常对照组比较, ^a $P < 0.05$;与 OVA 模型组比较, ^b $P < 0.05$ 。

3 讨论

哮喘作为慢性变态反应性疾病, 患者极易因超敏反应而诱发阻塞性肺气肿, 严重时致呼吸衰竭、心律失常等并发症, 极大程度威胁了公众健康, 影响正常工作和生活^[10]。哮喘在全球范围内广泛流行, 有研究^[11]显示, 在发展中国家仅有 2.5% 左右支气管哮喘患儿的症状得到控制, 因此积极寻求有效的防治方案并探求其作用机制刻不容缓。哮喘病程中大量炎性细胞、因子的参与, 将导致患者持续性的气道上皮组织损伤和修复, 气道损伤在哮喘患者的发

生发展中起着关键作用。HMGB1 作为炎症上游因子, 会促进炎症进展。从甘草中分离出的甘草酸具有良好的抗炎作用, 其机制主要是与 HMGB1 结合, 抑制其细胞因子活性的作用, 从而从上游阻断炎症反应。本研究通过甘草酸干预的小鼠气道和肺泡炎症均明显减轻; 结果发现, 甘草酸干预后明显降低了哮喘小鼠血清中 IL-4、IL-5、TNF- α 水平, 证实甘草酸在哮喘中有良好的降低炎症因子、调节免疫细胞的功能。

气道炎症是哮喘最主要的特征性病理改变, 主要包括炎症细胞浸润和黏液腺增生等^[12], 在临床工

作中,气道炎症的评估及控制成为哮喘治疗的重要靶点^[13]。气道炎症的主要效应细胞有中性粒细胞、嗜酸粒细胞以及淋巴细胞,哮喘导致效应细胞增多,加速分泌多种炎症因子,引起细胞损伤及以炎症细胞聚集等不良反应^[14]。辅助性 T 细胞(Helper T cells, Th)2 失衡是哮喘发病的核心环节之一, Th 细胞主要分泌炎症因子如 IL-4、IL-5 等^[15]。研究^[16-17]发现,哮喘患者外周血和 BALF 中均能检测到 IL-1 β 、IL-4、IL-5 和 TNF- α 等炎症因子升高。本研究中 OVA 诱导的小鼠肺组织中 IL-1 β 、IL-4、IL-5 和 TNF- α 的水平明显升高,提示 OVA 哮喘小鼠模型中炎症因子已经急速增加。本研究检测了 HMGB1 抑制剂-甘草酸对上述效应细胞和促炎因子生成的影响,结果显示, HMGB1 抑制剂能够缓解小鼠肺组织炎症浸润症状,明显减轻抑制 OVA 小鼠 BALF 中炎症细胞以及细胞因子 IL-1 β 、IL-4、IL-5 和 TNF- α 的生成,表明抑制 HMGB1 可对哮喘小鼠气道炎症具有一定缓解作用,符合哮喘小鼠抗炎机制^[18]。

临床研究^[19-20]发现,哮喘患者 BALF 中 HMGB1 水平明显升高,与哮喘导致的气道炎症严重性呈正相关。HMGB1 在多种细胞核内广泛分布,在进化过程中具有高度保守性,当细胞受到外来刺激损伤时,可迅速转移至细胞外^[21]。HMGB1 作为一种哮喘炎症因子,同时也是内源性促炎因子及炎症介质,能够刺激多种炎症因子(如 IL-4、IL-5、TNF- α 等)释放,并且参与多种炎症的发生发展过程,释放出的 HMGB1 能够与 TLR4 特异性结合并相互作用^[22]。研究^[23]发现, TLR4 在支气管哮喘的发生中起重要作用,并且 TLR4 的下调是减轻气道炎症的一个潜在治疗靶点。TLR4 作为机体重要的免疫分子,主要分布在肺与肠道细胞,以介导天然免疫为主,通过依赖性结合信号通路中的关键衔接分子来激活下游 NF- κ B 信号通路,进而诱导细胞因子 IL-1 β 和 TNF- α 等因子的分泌^[24],从而出现炎症瀑布,加重慢性炎症病症。NF- κ B 介导多条信号通路,其活性的增强与多种炎症的发病密切相关,包括哮喘在内^[25-26]。本研究发现,当 HMGB1 被阻断后,小鼠肺组织 HMGB1、TLR-4 和 NF- κ B 蛋白表达和 mRNA 分子水平较 OVA 模型组明显下降,表明抑制 HMGB1 可对心肌组织纤维化具有一定保护作用。同样,肺组织切片结果表明,甘草酸阻断通路可以明显减弱炎症细胞浸润状况,改善小鼠肺部功能。

综上所述, HMGB1 阻断对支气管哮喘模型小

鼠的气道炎症有较好的改善作用,其机制可能与降低 HMGB1、TLR4 活性,调控 NF- κ B 信号通路,调节炎症和免疫反应有关。

参考文献

- [1] Naderi M, Sabour S. Diagnostic value of FeNO and MMEF for predicting cough variant asthma in chronic cough patients: methodological issues[J]. *J Asthma*, 2021, 58(6): 791-792.
- [2] Zhou J, Zhang N, Zhang W, et al. The YAP/HIF-1 α /miR-182/EGR2 axis is implicated in asthma severity through the control of Th17 cell differentiation[J]. *Cell Biosci*, 2021, 11(1): 84.
- [3] 杨勤军, 董佳兵, 杨程, 等. 麻苧平喘汤治疗支气管哮喘冷哮证临床疗效观察及对血清炎症因子的影响[J]. *中药新药与临床药理*, 2021, 32(4): 573-578.
- [4] Matucci A, Bormioli S, Nencini F, et al. Asthma and chronic rhinosinusitis: how similar are they in pathogenesis and treatment responses? [J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(7): 3340.
- [5] Yao ZP, Fu YL. Glycyrrhizic acid restrains airway inflammation and remodeling in asthma via the TGF- β 1/Smad signaling pathway[J]. *Exp Ther Med*, 2021, 21(5): 461.
- [6] 金华良, 周燕, 王利民, 等. 从调控 T 淋巴细胞亚群失衡探讨健脾益气改善支气管哮喘缓解期气道炎症的免疫学机制[J]. *中医杂志*, 2021, 62(10): 856-860, 880.
- [7] Soliman NA, Abdel Ghafar MT, El Kolaley RM, et al. Cross talk between Hsp72, HMGB1 and RAGE/ERK1/2 signaling in the pathogenesis of bronchial asthma in obese patients[J]. *Mol Biol Rep*, 2020, 47(6): 4109-4116.
- [8] Jiang HH, Duan JY, Xu KH, et al. Resveratrol protects against asthma-induced airway inflammation and remodeling by inhibiting the HMGB1/TLR4/NF- κ B pathway[J]. *Exp Ther Med*, 2019, 18(1): 459-466.
- [9] Yin CY, Bai QF, Feng JX. miR-216a-5p protects 16HBE cells from H2O2-induced oxidative stress through targeting HMGB1/NF- κ B pathway[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2019, 508(2): 416-420.
- [10] Principe S, van Bragt JJM, Longo C, et al. The influence of smoking status on exhaled breath profiles in asthma and COPD patients[J]. *Molecules*, 2021, 26(5): 1357.
- [11] 鲍一笑, 唐素萍, 包军, 等. 低剂量吸入性糖皮质激素的长期治疗对中国轻中度哮喘儿童身高的影响[J]. *中国实用儿科杂志*, 2018, 33(8): 606-617.
- [12] Zhao JW, Jiang TC, Li PF, et al. Tissue factor promotes airway pathological features through epithelial-mesenchymal transition of bronchial epithelial cells in mice with house dust mite-induced asthma [J]. *Int Immunopharmacol*, 2021, 97: 107690.
- [13] 王晓晨, 赵雪, 孙宝华. 支气管哮喘气道炎症表型分布、气道炎症标志物检测及其与哮喘控制相关性分析[J]. *中国医药导报*, 2020, 17(26): 120-123.
- [14] Wan J, Huang L, Ji XY, et al. HMGB1-induced ILC2s activate dendritic cells by producing IL-9 in asthmatic mouse model

- [J].Cell Immunol,2020,352:104085.
- [15] Chi YM,di QG,Han GC,*et al*.miR-29b mediates the regulation of Nrf2 on airway epithelial remodeling and Th1/Th2 differentiation in COPD rats[J].Saudi J Biol Sci,2019,26(8):1915-1921.
- [16] 高伟霞,秦小菀,刘阳,等.支气管哮喘患儿诱导痰中炎症细胞类型及炎症相关细胞因子的临床价值研究[J].检验医学,2021,36(1):69-74.
- [17] Parsons K,Guarnieri K,Tadesse D,*et al*.Active eosinophilic esophagitis is associated with increased asthma severity and lower lung function in children with comorbid asthma[J].J Allergy Clin Immunol,2021,147(2):AB92.
- [18] 朴玉华,王知广,朴艺花,等.虎杖苷对实验性哮喘小鼠气道炎症的影响及其机制[J].吉林大学学报(医学版),2020,46(6):1111-1116,1345.
- [19] 苏艳新,张明香,刘莎,等.地塞米松对哮喘小鼠中性粒细胞性气道炎症和 HMGB1 表达的影响[J].解放军医学杂志,2020,45(2):171-175.
- [20] Lv YH,Li YL,Zhang DD,*et al*.HMGB1-induced asthmatic airway inflammation through GRP75-mediated enhancement of ER-mitochondrial Ca²⁺ transfer and ROS increased[J].J Cell Biochem,2018,119(5):4205-4215.
- [21] Watanabe M, Toyomura T, Tomiyama M, *et al*. Advanced glycation end products (AGEs) synergistically potentiated the proinflammatory action of lipopolysaccharide (LPS) and high mobility group box-1 (HMGB1) through their direct interactions[J].Mol Biol Rep,2020,47(9):7153-7159.
- [22] Taskin E,Guven C,Tunc Kaya S,*et al*.Silencing HMGB1 expression inhibits adriamycin's heart toxicity via TLR4 dependent manner through MAPK signal transduction[J].J BUON,2020,25(1):554-565.
- [23] 梁敏,边俊梅,李弯,等.布地奈德联合西替利嗪对哮喘轻中度发作患儿外周血 TLR4 及 STAT1 表达的影响[J].现代免疫学,2018,38(6):461-465.
- [24] Wen HL,Xing L,Sun K,*et al*.Loganin attenuates intestinal injury in severely burned rats by regulating the toll-like receptor 4/NF-κB signaling pathway[J].Exp Ther Med,2020,20(1):591-598.
- [25] 王思为,蓝天,郑芳,等.衢枳壳提取物对 CCl₄ 诱导的肝纤维化小鼠肝脏炎症及 NF-κB/NLRP3 炎性体通路的影响[J].中国中药杂志,2021,46(6):1474-1479.
- [26] Ma B,Zhu ZM,Zhang J,*et al*.Aucubin alleviates diabetic nephropathy by inhibiting NF-κB activation and inducing SIRT1/SIRT3-FOXO3a signaling pathway in high-fat diet/streptozotocin-induced diabetic mice[J].J Funct Foods,2020,64:103702.