

综述

高迁移率族蛋白B1介导神经炎症在抑郁症中的研究进展

化瑞芳 刘科锐 吴贝贝 谢静怡 张婧婧*

(河南省免疫与靶向药物重点实验室, 河南省分子诊断与医学检验技术协同创新中心, 新乡医学院医学技术学院, 新乡 453003)

摘要 抑郁症是一种常见的慢性情感障碍性疾病, 带来严重的经济和社会负担。神经炎症机制在抑郁症的研究中逐渐深入。临床和动物模型均证实, 抑郁症体内高水平的炎性细胞因子和被激活的小胶质细胞等典型神经炎症反应与抑郁症的发病机制密切相关。高迁移率族蛋白B1(high mobility group box 1 protein, HMGB1)是一种高度保守的染色体结合蛋白, 是一种重要的危险相关模式分子, 可被免疫活性细胞和坏死细胞释放至细胞外, 启动脑内炎症反应。HMGB1拮抗剂的研发也为神经精神类疾病治疗拓宽了治疗途径。该文重点介绍了HMGB1介导神经炎症的分子机制及其在抑郁症发病及治疗中的研究现状, 以期为后续临床诊疗提供重要理论基础。

关键词 抑郁症; 高迁移率族蛋白B1; 神经炎症; 小胶质细胞; 细胞因子

Research Progress of High-Mobility Group Protein B1 Mediated Neuroinflammation in Depression

HUA Ruifang, LIU Kerui, WU Beibei, XIE Jingyi, ZHANG Jingjing*

(Henan Key Laboratory of Immunology and Targeted Drugs, Henan Collaborative Innovation Center of Molecular Diagnosis and Laboratory Medicine, School of Medical Technology, Xinxiang Medical University, Xinxiang 453003, China)

Abstract Depression is a common chronic emotional disorder that brings serious economic and social burdens. Neuroinflammation in depression has been progressively advancing. Empirical evidence from clinical and animal models substantiates the close association between elevated levels of pro-inflammatory cytokines and activated microglia, characteristic of neuroinflammatory responses in depression, and the underlying pathogenesis of this disorder. Notably, HMGB1 (high mobility group box 1 protein) is a conserved chromosomal binding protein and an important danger-associated molecular patterns. The release of HMGB1 by immune active cells and necrotic cells in the extracellular space can initiate inflammation in the brain. The advancement in developing HMGB1 antagonists has expanded the potential treatment options for neuropsychiatric diseases. This article focuses on the molecular mechanism of HMGB1 mediated neuroinflammation and its current research status in the pathogenesis and treatment of depression, in order to provide an important theoretical basis for subsequent clinical diagnosis and

收稿日期: 2023-10-23

接受日期: 2023-11-29

*通信作者。Tel: 0373-3029977, E-mail: jyxzjj@xxmu.edu.cn

国家自然科学基金(批准号: 32000708)、河南省高等学校重点科研项目(批准号: 23B320001、24A320008)和国家高等学校学科创新引智计划(国家“111”计划)(批准号: D20036)资助的课题

Received: October 23, 2023

Accepted: November 29, 2023

This work was supported by the National Natural Science Foundation of China (Grant No.32000708), the Key Scientific Research Projects of Higher Education Institutions in Henan Province (Grant No.23B320001, 24A320008), and the “111” Project (Grant No.D20036)

*Corresponding author. Tel: +86-373-3029977, E-mail: jyxzjj@xxmu.edu.cn

treatment.

Keywords depression; high mobility group box 1 protein; neuroinflammation; microglia; cytokine

抑郁症是一种常见的慢性情感障碍性疾病, 主要以持续性情感低落为临床表现, 且患者伴有严重的自杀倾向。据世界卫生组织统计, 抑郁症已经发展为全球第四大疾病, 带来严重的经济和社会负担^[1-2]。目前抑郁症发病机制的假说主要有单胺类神经递质假说、免疫炎症假说、应激假说、神经可塑性假说等^[3], 其中神经免疫机制在近年来研究逐渐深入。高迁移率族蛋白B1(high mobility group box 1 protein, HMGB1)是一种高度保守的染色体结合蛋白, 主要存在于真核细胞核中, 是重要的脑内危险相关模式分子(damage-associated molecular patterns, DAMPs)之一, 可被免疫活性细胞和坏死细胞释放至细胞外, 进而启动大脑内神经炎症反应。近年来HMGB1拮抗剂的研发也为神经精神类疾病治疗拓宽了治疗途径。本文对HMGB1参与的神经炎症及HMGB1在抑郁症治疗的研究现状进行综述, 为HMGB1抑制剂在抑郁症中的应用提供理论依据。

1 HMGB1的生物学功能

高迁移率族蛋白(high mobility group, HMG)于1973年首次在牛胸腺中被提取和鉴定, 因其在聚丙烯酰胺凝胶电泳中的高迁移能力而得名, 是真核细胞内继组蛋白之后含量最为丰富的染色体蛋白^[4-5]。根据分子质量大小、序列相似性和DNA结构特性, HMG蛋白可进一步分为HMGA、HMGB和HMGN三类亚家族, 其中HMGB家族有HMGB1、HMGB2和HMGB3三个成员构成^[6]。

HMGB1是含量最丰富的HMG蛋白, 是一种存在于真核细胞核内的非组蛋白, 与染色体DNA紧密结合, 调节基因转录、修复和重组。HMGB1蛋白序列高度保守, 在大鼠和小鼠之间的同源性为100%, 在啮齿类动物和人类之间的同源性为99%。人类HMGB1含有215个氨基酸, 包括两个DNA结合域(即HMG A box和HMG B box)、C-端酸性尾巴(186~215氨基酸)和一个短但功能重要的N-端区域^[7]。HMGB1在细胞核中的稳定位置有两个核定位信号(nuclear location signal, NLS), 包括NLS1(28~44个氨基酸)和NLS2(179~185个氨基酸), 而核输出信号(nuclear export signal, NES)包含在DNA结合域中。NES和NLS的变化导致

了HMGB1亚细胞位置的改变^[8]。HMGB1的氧化还原状态是免疫调节的关键决定因素。HMGB1有不同的亚型, 完全还原HMGB1(fully reduced HMGB1, frHMGB1)和二硫醚HMGB1(disulfide HMGB1, dsHMGB1)。Fr-HMGB1在体内被部分氧化成ds-HMGB1, 后者能够通过受体结合发挥促炎作用^[9]。而完全氧化HMGB1(fully oxidized HMGB1, oxHMGB1)的作用则是惰性的^[10]。目前认为, HMGB1是一种重要的晚期致炎因子, 且较之肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF)、白介素-1(interleukin-1, IL-1)等早期速发型炎症因子具有更重要的临床意义。

HMGB1作为损伤相关分子模式之一, 能够响应固有免疫系统或者细胞因子刺激^[11]。研究发现, 在细胞活化、损伤或死亡的状态下, HMGB1可转移到细胞外。HMGB1一旦被分泌到细胞外, 即可发挥致炎作用。HMGB1的位置和活性受到翻译后修饰的影响。在组蛋白乙酰转移酶(histone acetyltransferase, HAT)家族蛋白和组蛋白去乙酰化酶(histone deacetylase, HDAC)家族介导的乙酰化和去乙酰化作用下, NLS1和NLS2被修饰后导致了HMGB1在细胞核和细胞质中的穿梭^[12]。研究证实, HMGB1被分泌到细胞外, 可作为一种免疫激活信号, 直接活化抗原提呈细胞, 并介导初始T细胞活化^[13]。以上临床和临床前研究均表明HMGB1参与了神经炎症的发生, 在神经精神类疾病发病机制解析中具有核心价值。

2 HMGB1参与炎症反应的分子机制

HMGB1的促炎作用涉及各种信号通路, 如晚期糖基化终产物受体和Toll样受体、Janus激酶(janus kinase, JAK)信号转导和转录激活因子(signal transducers and activators of transcription, STAT)通路等。HMGB1通过乙酰化、甲基化、N糖基化、磷酸化和氧化等作用, 实现从细胞核转移到细胞质, 再释放到细胞外, 以应对各种应激, 进而介导炎症反应的发生。

2.1 HMGB1/RAGE信号转导通路

晚期糖基化终产物受体(receptor for advanced glycation end products, RAGE)是一种非特异性的多配体模式受体, 属于免疫球蛋白超家族成员, 能够结合一

系列结构不同的配体,在多种细胞类型中表达,执行不同的功能,在正常组织中表达水平很低^[14]。RAGE具有双重功能,作为一种细胞表面受体,与细胞表面RAGE及配体相互作用参与体内炎症级联反应,是促炎反应的一部分,而在细胞核中,它是DNA修复的一部分。RAGE可以识别多种配体,包括内源性和食物来源的晚期糖基化终末产物(advanced glycation end products, AGEs)、HMGB1、S100蛋白、溶血磷脂酸(lysophosphatidic acid, LPA)、淀粉样蛋白(amyloid beta, A β)、补体蛋白C1q等^[14]。

HMGB1是第一个被鉴定与RAGE结合的非AGEs配体。研究表明, HMGB1的促炎效应主要通过RAGE发挥作用。HMGB1结合RAGE后,激活NF- κ B,引导NF- κ B核内转移,诱导炎症因子的表达和释放,在炎症反应中发挥重要作用^[15]。HMGB1有两个LPS结合位点,使HMGB1通过RAGE,携带LPS从细胞外到细胞质 caspase 11。而 *caspase 11* 基因缺陷的小鼠在LPS诱导的内毒素血症中得以存活^[16],这说明HMGB1作为LPS载体在 caspase 11介导的细胞焦亡中发挥着必要作用。脊髓损伤大鼠的反应性星形胶质细胞发生坏死并释放HMGB1,进一步激活RAGE/NF- κ B途径,诱导促炎小胶质细胞的活化,而甘草酸抑制HMGB1/RAGE可以有效增加抗炎细胞的数量,减少神经元的丢失和脱髓鞘,发挥重要的神经保护作用^[17]。慢性应激促进小胶质细胞中HMGB1的细胞质易位,使受体RAGE表达上调。抑制HMGB1/RAGE轴的激活会导致应激诱导的线粒体吞噬通量的增加,可降低小胶质细胞介导的神经炎症的活性,从而降低RVLM中的交感血管收缩驱动能力^[18]。以上内容总结了HMGB1和RAGE通路在炎症相关疾病中的重要研究进展,并推测了该通路有望为疾病治疗提供有效靶点。

2.2 HMGB1/TLR4信号转导通路

Toll样受体(Toll-like receptors, TLRs)是一类进化上保守的I型跨膜蛋白质分子。所有的TLRs都具有相似的结构,能够识别外来微生物分子模式或病原体相关分子模式(pathogen-associated molecular pattern, PAMP),参与非特异性免疫的调节。TLRs主要依赖两条信号转导途径激活:髓样分化因子88(myeloid differentiation factor 88, MyD88)依赖性途径和 β 干扰素TIR结构域衔接蛋白(TIR domain-containing adaptor inducing interferon- β , TRIF)依赖

性途径^[19]。MyD88是TLR4受体活化后信号转导中的关键分子,能够激活NF- κ B,产生炎症因子。后者激活干扰素调节因子3产生I型干扰素,促进树突状细胞成熟^[20]。HMGB1可通过与LPS、核小体和ssDNA等结合形成复合物间接激活TLRs, HMGB1主要与TLR2/4结合引起炎症反应^[21]。

TLR2和TLR4定位于细胞膜上,可能通过传统的分泌途径到达目的地。不同的TLRs在大脑小胶质细胞、神经元和星形胶质细胞等不同类型的神经细胞上表达。TLR4通过激活天然免疫,触发了特异性免疫应答的启动,参与了内毒素诱发的炎症反应。大脑小胶质细胞TLRs的存在能够响应循环内毒素和LPS以及TLR其他配体,启动大脑神经炎症的发生^[22]。

TLR4受体能够识别革兰阴性菌的脂多糖(lipopolysaccharide, LPS),与细胞外的HMGB1结合,促进胞内NF- κ B的核内转移,激活干扰素调节因子3(interferon regulatory factor 3, IRF3)和激活蛋白1(activating protein-1, AP-1),促进一系列炎症因子的释放,引发炎症反应。HMGB1还与TLR4作用,抑制一氧化氮合酶3(nitric oxide synthase 3, NOS3, 也被称为eNOS)的表达和随后NO的释放^[23]。研究发现,在中性粒细胞及巨噬细胞中HMGB1通过TLR-2和TLR-4导致MyD88依赖性活化NF- κ B。CD24是一种重要的细胞表面磷脂酰肌醇锚定蛋白,通过与Siglec-10相互作用选择性抑制DAMPs引起的组织损伤。HMGB1与CD24和Siglec-10结合后可抑制由HMGB1-TLR4信号介导的NF- κ B的激活和炎症因子的释放,减轻HMGB1介导的炎症反应^[21]。最近的一项研究也表明, HMGB1-TLR4通路可以激活Nod样受体蛋白3(nod-like receptor protein 3, NLRP3)炎症小体,进而促进IL-1 β 的生成^[24]。

2.3 JAK/STAT信号通路

Janus激酶(janus kinase, JAK)/信号转导及转录活化因子(signal transducer and activator of transcription, STAT)通路可能参与HMGB1表达及致炎效应的信号调节。CD14和JAK2在TNF介导的HMGB1释放信号通路中作为上游调控因子,分别响应LPS和干扰素 γ (interferon-gamma, IFNG)。STATs是一个转录因子家族,包含STAT1-6,在不同细胞外刺激的信号转导中起着核心作用。STAT蛋白通常以非活性形式位于细胞质中,并由JAK1和JAK2介导的酪

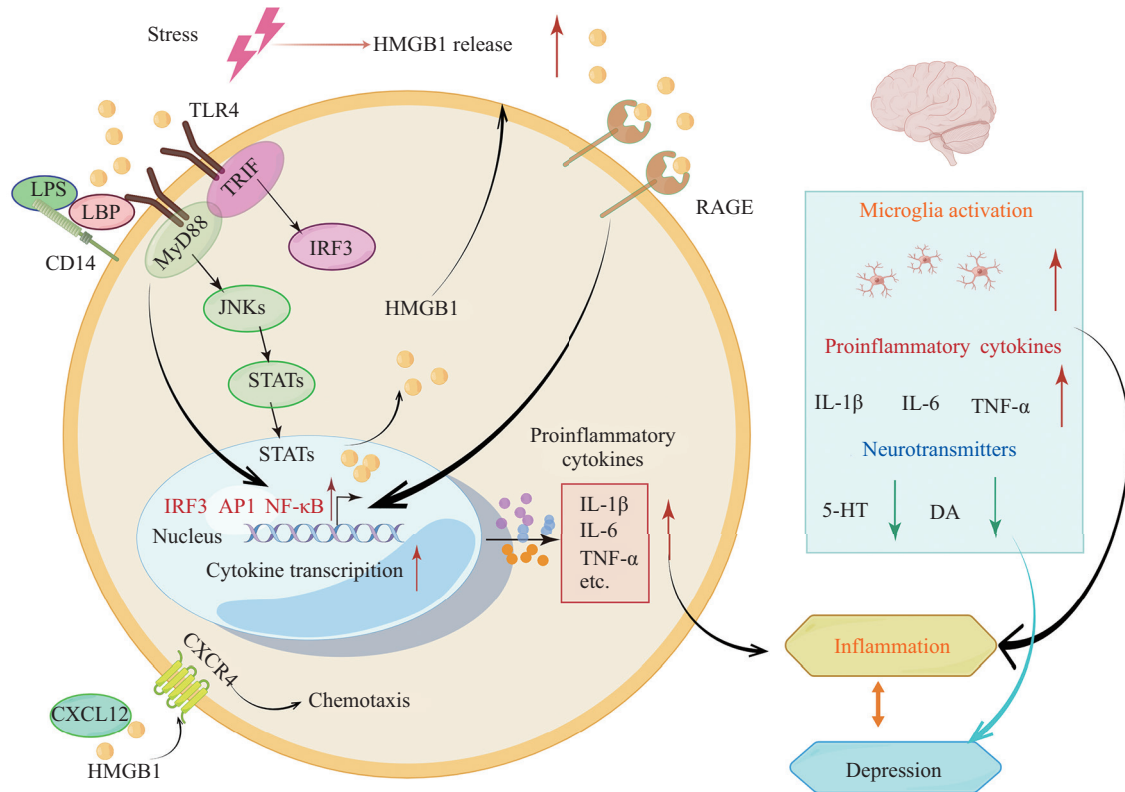


图1 HMGB1参与的炎症反应在抑郁症发病中的主要机制(本图由Figdraw绘制)

Fig.1 The main mechanism of inflammatory response involved by HMGB1 in the pathogenesis of depression (figure drawn by Figdraw)

氨酸磷酸化激活^[25]。磷酸化的STATs形成同型二聚体或异型二聚体,易位到细胞核,参与调控多种靶基因的转录^[26]。研究表明,JAK调控的STAT1和STAT3的激活在HMGB1的表达、修饰和/或释放中发挥着积极作用^[27-28],在脓毒症和缺血/再灌注损伤模型中发挥保护作用。细胞外HMGB1能够触发STAT1和STAT3通路的激活^[29]。以上研究表明,在炎症过程中, HMGB1和JAK/STAT信号通路之间存在相互作用。

2.4 HMGB1/CXCL12/CXCR4信号转导通路

趋化因子受体4[chemokine (C-X-C motif) receptor 4, CXCR4]是G蛋白偶联受体超家族成员,被鉴定为趋化因子12[chemokine (C-X-C motif) ligand 12, CXCL12]的特异性受体。CXCL12又被称为基质细胞衍生因子-1(stromal cell-derived factor 1, SDF-1)。研究表明, CXCR4与配体CXCL12结合后能够促进多种信号通路,包括PI3K-AKT、Ras-MAPK、Jak2-STAT、NF-κB和JNK/p38MAPK等通路的激活,参与细胞趋化、运动、黏附和生长等生物学功能^[30-31],并在固有免疫及炎症反应等多种病理过程中发挥着关键作用^[32]。HMGB1从死亡细胞中释放或者从激活

的免疫细胞中主动分泌,诱导炎症细胞的募集依赖于CXCL12。通过核磁共振和表面等离子体共振发现, HMGB1和CXCL12形成了一个异质复合物,它只通过CXCR4发挥作用,与之结合后受体CXCR4诱导炎症细胞,如单核细胞和骨髓机制细胞的迁移^[33]。研究发现, CXCL12/CXCR4轴参与HMGB1对NK细胞的募集,在呼吸道合胞病毒感染后期导致持续的气道炎症^[34]。研究发现在神经性疼痛的大鼠模型中, HMGB1和CXCR4的敲除抑制了神经性疼痛的发展^[35]。综合以上发现, HMGB1介导的炎症反应通过多种信号通路参与疾病的发生发展, HMGB1并可能作为炎症性疾病的临床药物的作用靶点(图1)。

3 HMGB1在抑郁症发病机制中的作用

临床研究发现,人血清HMGB1与重症抑郁症的临床严重程度呈正相关^[36]。抑郁症合并癫痫的患者大脑中海马细胞质与核HMGB1阳性神经元的比例高于非抑郁患者,提示抑郁组HMGB1从细胞核转移到细胞质^[37]。甘草酸和抗抑郁药物治疗更能缓解抑郁症状,并且对于高验证水平的抑郁患者症状改善效果

更为显著^[38]。临床前研究同样发现, HMGB1在中枢神经系统中可起到一种内生性致热源的作用, 主要通过RAGE和TLR4信号通路, 促进HMGB1的释放, 炎症细胞因子的水平提高和激活小胶质细胞, 也可能通过调节神经递质, 在神经炎症和抑郁症之间建立紧密联系(图1)。

3.1 小胶质细胞

小胶质细胞是中枢神经系统天然免疫的重要防线, 参与调节大脑微环境, 调节炎症、神经突触可塑性和神经元连接^[39-40]。抑郁症被认为一种小胶质细胞相关疾病, 因此小胶质细胞介导的神经炎症在抑郁症的研究中备受关注。药理学研究发现, 调节小胶质细胞极化能够为精神神经类疾病的治疗和预防复发提供有效方案。临床部分抗抑郁药物能够抑制小胶质细胞的激活和神经炎症。米诺环素是半合成的四环素抗生素, 能够通过抑制小胶质细胞的激活诱导的神经炎症反应, 显著改善抑郁样行为。人参皂苷Rb1、姜黄素、木兰花醇等中草药在慢性应激模型中, 能够调节小胶质细胞激活, 保护神经元免受炎症和氧化损伤, 促进神经发生, 具有显著的抗抑郁作用, 主要作用在前额叶、海马等重要脑区^[41-43]。由此可见, 小胶质细胞的活化在抑郁症的发病中起到关键作用, 靶向小胶质细胞活化的药物在抑郁症治疗中具有重要临床应用价值。

研究表明, HMGB1介导的神经炎症与小胶质细胞表面巨噬细胞抗原复合物-1(macrophage antigen complex 1, Mac-1)存在着紧密联系。HMGB1结合Mac-1能够导致小胶质细胞活化, 激活细胞内NF- κ B信号通路, 促进TNF- α 、IL-1 β 和NO等炎症物质的释放, 产生神经毒性并增强炎症反应^[44]。海马脑区小胶质细胞中HMGB1/RAGE的持续表达增加了大鼠对慢性不可预知应激导致抑郁样行为的易感性^[45]。临床研究发现, 部分抗抑郁药可抑制小胶质细胞的激活和神经炎症发生^[46]。与此同时, 非甾体抗炎药可能通过抑制小胶质细胞激活来缓解抑郁症状^[47]。动物研究发现, 长期暴露于慢性不可预知应激模型小鼠的海马脑区中的小胶质细胞和神经元主动释放HMGB1。米诺环素能够显著抑制小胶质细胞激活, 并且减弱HMGB1的释放^[48], 与此同时在细胞模型中发现, LPS刺激后的原代小胶质细胞的上清液能够刺激原代神经元中HMGB1的分泌^[48]。慢性应激通过海马体中的HMGB1/TLR4/NF- κ B信号通路诱导

抑郁样行为的产生^[49]。罗氟普兰能够抑制磷酸二酯酶-4(phosphodiesterase-4, PDE4)的活化, 进而抑制慢性不可预知应激导致的HMGB1/RAGE信号通路的激活, 并减少小胶质细胞活化, 恢复小胶质细胞形态, 降低电离钙结合适配器分子-1(ionized calcium-binding adapter molecule-1, ICAM-1)和IL-1 β 的水平, 还抑制NLRP3炎症小体信号通路转导, 从而为抑郁症药物筛选提供新的可能^[50]。细胞和小鼠动物模型发现, 氯胺酮能够改善脂多糖诱导的抑郁样行为, 抑制脂多糖诱导的HMGB1和RAGE的上调以及HMGB1的核易位。此外, 氯胺酮逆转了LPS引起的小胶质细胞自噬通量被阻断, 并调节了小胶质细胞的自噬^[51]。综上所述, 小胶质细胞在抑郁症发病和治疗的作用, 与小胶质细胞和神经元活性密切相关。

3.2 炎症细胞因子

压力诱导的情绪改变与外周和中枢先天免疫系统的失调密切相关。越来越多的证据表明, 压力诱导的细胞因子等炎症因子的产生, 会促进抑郁, 甚至可能加剧抑郁症状。目前观点认为, 在细胞和心理应激刺激且没有病原体等外源性因素的情况下, DAMPs能够被模式识别受体(pattern recognition receptors, PRRs)识别, 促进细胞因子等炎症因子的释放^[52], 促进无菌性炎症的发生。临床和临床前研究表明, 外周和中枢性促炎细胞因子, 包括IL-1 β 、IL-6和TNF的升高, 能够促进抑郁行为的产生^[53]。

HMGB1具有DAMP功能, 并通过与其主要受体结合促进炎症信号转导。HMGB1-PRR信号转导已被证明可诱导NF- κ B和MAPK信号转导, 导致细胞因子和趋化因子的产生增加, 启动随后的应激反应^[54]。HMGB1敲除细胞在坏死过程中不能激活单核细胞, 从而延迟了炎症反应的发生^[55]。HMGB1也可以在应激期间从免疫细胞、内皮细胞、血小板、神经元、星形胶质细胞和癌细胞中分泌, 或继发于其他DAMP信号作为强化。单核-巨噬细胞在受到TNF- α 、IL-1 β 、INF- γ 等刺激时会主动释放大量的HMGB1, 机械损伤和坏死的细胞可将核内HMGB1释放至细胞外诱导炎症反应^[55]。

甘草酸是一种从甘草根中提取的天然三萜糖缀合物, 具有抗炎、抗病毒等活性。研究证明, 甘草酸能够结合HMGB1, 并且抑制趋化因子和细胞因子介导的炎症反应^[56]。作为联系免疫和神经内分泌系统的垂体后叶细胞也可对TNF- α 、IL-1的刺激产生

应答进而释放HMGB1。以上研究表明, HMGB1及其信号通路激活, 能够诱导促炎细胞因子释放从而参与炎症过程, 发挥着重要的神经-内分泌免疫调节作用。

TNF- α 作为一种关键的炎症因子, 可以破坏血脑屏障的完整性, 这与抑郁样行为的持续性有关^[57]。多模式心理治疗在抑郁症患者的治疗中发现, 症状改善情况与基础状态下TNF α 增高水平相关^[58]。牛蒡子苷通过HMGB1/TLR4/NF- κ B和TNF- α /TNFR1/NF- κ B信号通路减弱过度的小胶质细胞激活和神经炎症, 从而具有抗抑郁样作用^[59]。在LPS诱导的抑郁小鼠模型中, 甘草素(glycyrrhizin, GY)可降低HMGB1的水平, 显著抑制了小胶质细胞的促炎细胞因子TNF- α 、IL-1 β 、IL-6和iNOS释放, 并有效缓解了抑郁样行为改变^[60]。因此, HMGB1及其信号通路参与的神经炎症反应可能为抑郁症的治疗药物干预提供有效的靶点。

3.3 神经递质

应激导致抑郁症的发生, 涉及到神经炎症的产生, 大脑特定区域神经元受损、胶质细胞激活等, 也涉及到神经递质释放的异常, 其中五羟色胺和多巴胺与精神类疾病的发病密切相关。神经成像技术也发现抑郁症患者大脑特定脑区, 包括前额叶皮层、腹侧纹状体、杏仁核、前扣带皮层等与神经炎症之间存在紧密联系。

吲哚胺2,3-双加氧酶(indoleamine 2,3-dioxygenase, IDO)在免疫系统中大量存在, 能够参与炎症性疾病和精神性疾病的发生发展。促炎性细胞因子IL-1、IL-6和TNF可以激活IDO, 进而将色氨酸转化为犬尿氨酸。色氨酸、五羟色胺和抑郁症之间的关联已经被人们所认知。五羟色胺的生物合成减少可导致抑郁情绪的产生。在大脑中, 炎症增强了吲哚胺2,3-双加氧酶-1(indoleamine 2,3-dioxygenase 1, IDO-1)的激活, 随后改变了色氨酸水平, 导致了抑郁状态^[61]。另外, 犬尿氨酸途径可以产生神经毒性代谢物, 如喹啉酸(quinolinic acid, QUIN), 选择性地与N-甲基-D-天冬氨酸受体(N-methyl-D-aspartate receptor, NMDAR)结合, 改变了谷氨酸能神经传递, 导致了大脑中谷氨酸兴奋毒性增加^[62]。HMGB1介导的炎症可以直接导致细胞外谷氨酸积累增加^[63], 高浓度的谷氨酸进而导致抑郁症的发生发展。HMGB1可以激活色氨酸降解(犬嘌呤)途径, 增加速率限制酶IDO的活性, 从

而引起抑郁样行为的发生^[64]。在大鼠的慢性不可预知应激的抑郁模型中发现, 阿莫罗布单抗能够下调海马脑区HMGB1、RAGE和TLR4的水平, 减少炎症介质(包括NF- κ B、IL-1 β 、IL-2、IL-6、TNF- α)以及NLRP3炎症小体复合物的产生, 说明HMGB1参与调节神经炎症水平介导了抑郁样行为的调控。阿莫罗布单抗还能通过下调海马IDO-1来恢复犬尿氨酸和色氨酸浓度之间的平衡, 进而减少慢性不可预知应激大鼠抑郁样行为的产生^[65]。谷氨酸受体拮抗剂氯胺酮和IDO抑制剂1-甲基色氨酸也可以改善啮齿类动物的抑郁症状^[66]。

越来越多的证据表明, HMGB1介导的神经炎症对多巴胺(dopamine, DA)的合成、运输和可用性有影响。多巴胺能神经元主要分布在中脑腹侧被盖区(ventral tegmental area, VTA)和黑质, 投射到前额叶皮层和腹侧纹状体, 参与奖赏驱动和动机行为的调控。压力应激可以增加小胶质细胞分泌活性氧(reactive oxygen species, ROS)和氮化物(nitrogen species, NOS), 这可能会迅速减少新蝶呤的可用性和四氢生物蝶呤(tetrahydrobiopterin, BH4)的合成, 进而导致DA合成限速酶苯丙氨酸羟化酶(phenylalanine hydroxylase, PAH)和酪氨酸羟化酶(tyrosine hydroxylase, TH)失活^[67]。HMGB1可以引起DA合成障碍^[66]。此外, 炎症可以影响单胺囊泡转运体-2(vesicular monoamine transporter 2, VMAT-2)的功能, 从而导致DA的运输受阻^[68]。因此, HMGB1介导的炎症导致了谷氨酸增加, 并参与阻断了DA的代谢, 从而引起大脑中情绪和奖赏相关脑区神经递质代谢异常和结构功能的改变, 在抑郁症病理生理过程中发挥着重要作用。

4 HMGB1在抑郁症临床治疗的潜在价值

抑郁症患者体内具有高浓度的炎症因子和大量激活的小胶质细胞等典型神经炎症反应。抗抑郁药物治疗非常普遍, 但是仍有部分患者对治疗无效。近年来神经炎症成为抑郁症发病机制的重要贡献者。因此解析HMGB1介导的神经炎症及其分子机制, 对于抑郁症的临床治疗和药物研发具有长远的意义^[69-70]。

4.1 HMGB1 A-box蛋白

HMGB 1 A-box可与全长HMGB 1竞争结合受体, 但不激活受体, 具有抗炎作用。HMGB 1 A-box的抗炎作用具有高度选择性, 是硫醇型HMGB1的特异性

抑制剂,已成功用于治疗许多实验性炎症模型^[71]。在原代小胶质细胞和BV-2细胞系中,凝血酶诱导NO释放和*iNOS*、*IL-1β*、*IL-18*的mRNA表达,并激活胱天蛋白酶1。HMGB1加重了这些反应程度,这些反应被抗HMGB1抗体消除^[72]。在LPS诱导的肠道炎症模型中, HMGB1 A-box过表达的细胞能够通过抑制HMGB1/TLR4信号通路来减轻炎症反应^[73]。不仅如此, HMGB1 A-box还可以通过抑制IL-1β诱导的基质金属蛋白酶的表达发挥保护作用,延缓骨关节炎的发展,这一作用可能与调节HMGB1/TLR4/NF-κB途径有关^[74]。在创伤性脑损伤后炎症会导致继发性脑损伤,包括血脑屏障的破坏、随后的水肿和神经系统恶化。HMGB1 A-box能够通过保护血脑屏障的完整性显著减轻脑水肿,改善细胞变性,并降低创伤性脑损伤后受伤脑中释放的促炎细胞因子的表达,从而逆转创伤性脑损伤小鼠的继发性脑损伤^[75]。HMGB1 A-box通过恢复CD200-CD200R信号有效抑制MPTP诱导的帕金森模型中小胶质细胞的激活,抑制小胶质细胞介导的神经炎症和T细胞向Th17的分化^[76]。根据以上结果可知HMGB1 A-box能够通过抑制炎症反应在多种炎症相关的疾病中发挥重要的治疗价值。

值得注意的是HMGB1受体RAGE和TLRs等是多配体受体。HMGB1 A box可以作为RAGE拮抗剂的替代方法。HMGB1 A box是小分子蛋白,多数通过侧脑室给药,给药方式和半衰期对于其在临床的适用性还有待进一步研究^[77]。相比之下,静脉注射抗体简单、方便,通常比HMGB1 A box和小分子拮抗剂的半衰期更长^[78]。因此, HMGB1 A box的临床应用还要进一步探索和验证。

4.2 HMGB1小分子抑制剂

白藜芦醇(resveratrol, RSV)是一种生物性很强的天然多酚类化合物,主要来源于桑葚、花生和葡萄等食物中,具有抗氧化、抗炎、抗病毒、心脏保护作用,并且在创伤性脑损伤、帕金森病、阿尔茨海默病和癫痫等多种神经系统疾病中发挥重要保护作用^[79]。包裹RSV的纳米颗粒通过血脑屏障到达大脑海马脑区后,作用于HMGB1/TLR-4信号通路,进而预防小鼠认知障碍并控制癫痫发作^[80]。白藜芦醇能够显著抑制大脑皮质中小胶质细胞的激活和TLR4、HMGB1、MyD88和NF-κB的表达^[81]。体外和体内的机制研究表明,白藜芦醇激活SIRT1(sirtuin

1),以抑制HMGB1/TLR4/MyD88/NF-κB信号通路和随后的神经炎症反应^[82]。

甘草酸(glycyrrhizic acid, GA)是甘草中最重要的生活活性成分之一,具有调节免疫、抗病毒和抗炎等作用。甘草酸作为一种HMGB1抑制剂,已经被FDA批准用于临床应用^[56]。研究发现GA能够抑制LPS诱导的急性肺损伤小鼠模型中的TNF-α、IL-1β、HMGB1等炎症因子的产生^[83]。在神经疼痛等抑郁模型中, HMGB1抑制剂甘草酸可以抑制小胶质细胞的激活,改善抑郁样行为^[48]。

黄芩苷(baicalin, BA)是一种从黄芩提取物中分离出来的主要多酚化合物。在细胞和动物水平上已证实, BA可能通过抑制HMGB1/TLR4/NF-κB信号通路,降低血清和海马组织中炎症细胞因子IL-1β、IL-6、TNF-α的水平,改善慢性不可预测的轻度应激(chronic unpredictable mild stress, CUMS)小鼠的抑郁样行为^[49]。综上可知, HMGB1抑制剂可能是一种对抗HMGB1的策略,通过减少HMGB1的释放或抑制HMGB1/TLR4或HMGB1/RAGE信号通路的转导,在抗抑郁治疗的药物研发发挥重要作用。

牛蒡子苷(arctigenin, AG)是牛蒡子干燥成熟果实的主要生物活性成分。近来研究发现, AG通过抑制HMGB1/TLR4/NF-κB和TNF-α/TNFR1/NF-κB信号通路,从而抑制小胶质细胞过度产生促炎细胞因子和减轻神经炎症,并抑制5-HT的减少,表现出显著的抗抑郁作用^[59]。

丙酮酸乙酯(ethyl pyruvate, EP)是丙酮酸的一种简单的脂肪族酯,已被证明在各种疾病模型中具有保护作用。EP处理能够显著提高脓毒症和全身性炎症小鼠的存活率^[84],具有重要的抗炎和神经保护作用。EP能够有效降低HMGB1的易位程度和RAGE的表达水平,抑制活性氧的生成和TNF-α和IL-6的产生,抑制神经炎症^[85]。慢性应激诱导的抑郁模型小鼠中,海马和血清中HMGB1水平显著增加。在HMGB1蛋白上调的同时,海马中HMGB1易位调节因子SIRT1浓度显著升高^[86]。EP处理几乎逆转了大脑海马组织中SIRT1和HMGB1的升高,从而改善了抑郁样行为,并且推测可能与下调JAK/STAT1通路有关^[86]。综合以上研究可知, HMGB1的抑制剂的研发和使用对于控制神经炎症,保护神经细胞,并用于临床神经精神类疾病的治疗方面具有不可估量的作用,但是药物临床应用的安全性仍然不容忽视。

4.3 HMGB1单抗

研究人员在动物模型研究中发现, 抗HMGB1的单抗有助于控制不同类型的炎症性疾病, 尤其是有血脑屏障破坏的模型。神经性疼痛是由中枢神经系统或副肿瘤综合征导致神经系统损伤引起的严重的不可治愈的慢性疼痛, 且临床麻醉性镇痛药物对其治疗作用有限。抗HMGB1的单抗的作用原理是阻断HMGB1, 抑制神经元和星形胶质细胞HMGB1的易位和释放, 降低RAGE和TLR4等信号通路活性, 抑制小胶质细胞激活和促炎性细胞因子合成, 降低大脑中可能影响疾病的神经炎症水平, 具有血脑屏障保护和对抗神经元死亡的神经保护作用^[87]。研究发现, 新生小鼠侧脑室注射rHMGB1能够诱导焦虑抑郁样行为产生, 伴随小胶质细胞的激活。用抗HMGB1抗体治疗可以阻断HMGB1, 抑制小胶质细胞的活化, 并改善焦虑抑郁样行为^[88]。由此可见, 进一步明确HMGB1易位、释放在神经炎症中的分子机制, 有助于提高药物研发的针对性和有效性, 为神经性疼痛导致抑郁症等疾病治疗提供新的策略。

5 展望

综上所述, HMGB1作为重要的DAMP分子, 参与神经炎症的发生, 可以视为一种机体的“警报”信号, 在抑郁症的发病和治疗中发挥着重要作用。神经炎症以小胶质细胞活化、炎症因子水平提高和外周免疫细胞进入脑组织为主要特征。许多研究已经探索了HMGB1可能通过与RAGE或TLR2/4等受体结合激活神经炎症反应, 诱导促炎性细胞因子的释放, 导致大脑神经递质色氨酸和多巴胺代谢异常和神经细胞的结构功能改变, 进而参与抑郁症发生发展的病理生理学过程。令人鼓舞的是HMGB1抑制剂, 包括小分子抑制剂和中和抗体等, 能够显著减轻炎症反应, 进而说明神经炎症提供了新的途径来理解和探索其在炎症介导的抑郁症治疗中潜在的应用价值。在未来的研究中, 利用不同动物模型, 明确特定脑区HMGB1在抑郁症发病中的特异性作用及其作用受体和信号通路, 开发有效的HMGB1抑制剂, 为人类抑郁症的治疗作出贡献。

参考文献 (References)

- [1] CHARLSON F, VAN OMMEREN M, FLAXMAN A, et al. New who prevalence estimates of mental disorders in conflict set-

- tings: a systematic review and meta-analysis [J]. *Lancet*, 2019, 394(10194): 240-8.
- [2] MALHI G S, MANN J J. Depression [J]. *Lancet*, 2018, 392(10161): 2299-312.
- [3] FRIES G R, SALDANA V A, FINNSTEIN J, et al. Molecular pathways of major depressive disorder converge on the synapse [J]. *Mol Psychiatry*, 2023, 28(1): 284-97.
- [4] GOODWIN G H, JOHNS E W. Isolation and characterisation of two CALF-thymus chromatin non-histone proteins with high contents of acidic and basic amino acids [J]. *Eur J Biochem*, 1973, 40(1): 215-9.
- [5] FERRARI S, FINELLI P, ROCCHI M, et al. The active gene that encodes human high mobility group 1 protein (HMG1) contains introns and maps to chromosome 13 [J]. *Genomics*, 1996, 35(2): 367-71.
- [6] BIANCHI M E, BELTRAME M. Flexing DNA: HMG-box proteins and their partners [J]. *Am J Hum Genet*, 1998, 63(6): 1573-7.
- [7] KWAK M S, KIM H S, LEE B, et al. Immunological significance of HMGB1 post-translational modification and redox biology [J]. *Front Immunol*, 2020, doi: 10.3389/fimmu.2020.01189.
- [8] XUE J, SUAREZ J S, MINAAI M, et al. Hmgb1 as a therapeutic target in disease [J]. *J Cell Physiol*, 2021, 236(5): 3406-19.
- [9] LIAN Y J, GONG H, WU T Y, et al. Ds-hmgb1 and fr-hmgb1 induce depressive behavior through neuroinflammation in contrast to nonoxid-HMGB1 [J]. *Brain Behav Immun*, 2017, doi: 10.1016/j.bbi.2016.09.017.
- [10] RANA T, BEHL T, MEHTA V, et al. Molecular insights into the therapeutic promise of targeting HMGB1 in depression [J]. *Pharmacol Rep*, 2021, 73(1): 31-42.
- [11] HARRIS H E, ANDERSSON U, PISETSKY D S. HMGB1: a multifunctional alarmin driving autoimmune and inflammatory disease [J]. *Nat Rev Rheumatol*, 2012, 8(4): 195-202.
- [12] LU B, WANG C, WANG M, et al. Molecular mechanism and therapeutic modulation of high mobility group box 1 release and action: an updated review [J]. *Expert Rev Clin Immunol*, 2014, 10(6): 713-27.
- [13] DANIELS M J, BROUGH D. Unconventional pathways of secretion contribute to inflammation [J]. *Int J Mol Sci*, 2017, doi: 10.3390/ijms18010102.
- [14] DONG H, ZHANG Y, HUANG Y, et al. Pathophysiology of rage in inflammatory diseases [J]. *Front Immunol*, 2022, doi: 10.3389/fimmu.2022.931473.
- [15] SINGH H, AGRAWAL D K. Therapeutic potential of targeting the HMGB1/rage axis in inflammatory diseases [J]. *Molecules*, 2022, doi: 10.3390/molecules27217311.
- [16] SHI J, ZHAO Y, WANG Y, et al. Inflammatory caspases are innate immune receptors for intracellular lps [J]. *Nature*, 2014, 514(7521): 187-92.
- [17] FAN H, TANG H B, 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, doi: 10.1186/s12974-020-01973-4.
- [18] ZHANG S, HU L, JIANG J, et al. HMGB1/rage axis mediates stress-induced rvlm neuroinflammation in mice via impairing mitophagy flux in microglia [J]. *J Neuroinflammation*, 2020, doi: 10.1186/s12974-019-1673-3.
- [19] FITZGERALD K A, KAGAN J C. Toll-like receptors and the

- control of immunity [J]. *Cell*, 2020, 180(6): 1044-66.
- [20] MUENDLEIN H I, CONNOLLY W M, CAMERON J, et al. Neutrophils and macrophages drive tnf-induced lethality via TRIF/CD14-mediated responses [J]. *Sci Immunol*, 2022, doi: 10.1126/sciimmunol.add0665.
- [21] PAUDEL Y N, ANGELOPOULOU E, PIPERI C, et al. Enlightening the role of high mobility group box 1 (HMGB1) in inflammation: updates on receptor signalling [J]. *Eur J Pharmacol*, 2019, doi: 10.1016/j.ejphar.2019.172487.
- [22] KUMAR V. Toll-like receptors in the pathogenesis of neuroinflammation [J]. *J Neuroimmunol*, 2019, doi: 10.1016/j.jneuroim.2019.03.012.
- [23] ZHU Z, PENG X, LI X, et al. HMGB1 impairs endothelium-dependent relaxation in diabetes through tlr4/enos pathway [J]. *Faseb J*, 2020, 34(6): 8641-52.
- [24] KIM E J, PARK S Y, BAEK S E, et al. HMGB1 increases il-1beta production in vascular smooth muscle cells via NLRP3 inflammasome [J]. *Front Physiol*, 2018, doi: 10.3389/fphys.2018.00313.
- [25] OU A, OTT M, FANG D, et al. The role and therapeutic targeting of jak/stat signaling in glioblastoma [J]. *Cancers*, 2021, doi:10.3390/cancers13030437.
- [26] MURRAY P J. The JAK-STAT signaling pathway: input and output integration [J]. *J Immunol*, 2007, 178(5): 2623-9.
- [27] PARK E J, KIM Y M, KIM H J, et al. Degradation of histone deacetylase 4 via the TLR4/JAK/STAT1 signaling pathway promotes the acetylation of high mobility group box 1 (HMGB1) in lipopolysaccharide-activated macrophages [J]. *Febs Open Bio*, 2018, 8(7): 1119-26.
- [28] IMBABY S, MATSUDA N, TOMITA K, et al. Beneficial effect of stat3 decoy oligodeoxynucleotide transfection on organ injury and mortality in mice with cecal ligation and puncture-induced sepsis [J]. *Sci Rep*, 2020, doi: 10.1038/s41598-020-72136-x.
- [29] WANG G, ZHANG J, DUI D, et al. High mobility group box 1 induces the activation of the janus kinase 2 and signal transducer and activator of transcription 3 (JAK2/STAT3) signaling pathway in pancreatic acinar cells in rats, while ag490 and rapamycin inhibit their activation [J]. *Bosn J Basic Med Sci*, 2016, 16(4): 307-12.
- [30] MELLADO M, RODRIGUEZ-FRADE J M, MANES S, et al. Chemokine signaling and functional responses: the role of receptor dimerization and tk pathway activation [J]. *Annu Rev Immunol*, 2001, 19: 397-421.
- [31] CHEN H, XU X, TENG J, et al. Cxcr4 inhibitor attenuates allergen-induced lung inflammation by down-regulating mmp-9 and erk1/2 [J]. *Int J Clin Exp Pathol*, 2015, 8(6): 6700-7.
- [32] De FILIPPO K, RANKIN S M. Cxcr4, the master regulator of neutrophil trafficking in homeostasis and disease [J]. *Eur J Clin Invest*, 2018, doi: 10.1111/eci.12949.
- [33] SCHIRALDI M, RAUCCI A, MUNOZ L M, et al. HMGB1 promotes recruitment of inflammatory cells to damaged tissues by forming a complex with cxcl12 and signaling via cxcr4 [J]. *J Exp Med*, 2012, 209(3): 551-63.
- [34] CHEN S, TANG W, YU G, et al. Cxcl12/cxcr4 axis is involved in the recruitment of nk cells by HMGB1 contributing to persistent airway inflammation and ahr during the late stage of rsv infection [J]. *J Microbiol*, 2023, 61(4): 461-9.
- [35] ZHAN L Y, LEI S Q, ZHANG B H, et al. Overexpression of mir-381 relieves neuropathic pain development via targeting HMGB1 and cxcr4 [J]. *Biomed Pharmacother*, 2018, doi: 10.1016/j.biopha.2018.08.053.
- [36] XU K, WANG M, WANG H, et al. HMGB1/stat3/p65 axis drives microglial activation and autophagy exert a crucial role in chronic stress-induced major depressive disorder [J]. *J Adv Res*, 2023, doi: 10.1016/j.jare.2023.06.003.
- [37] LI X L, WANG S, TANG C Y, et al. Translocation of high mobility group box 1 from the nucleus to the cytoplasm in depressed patients with epilepsy [J]. *Asn Neuro*, 2022, doi: 10.1177/17590914221136662.
- [38] CAO Z Y, LIU Y Z, LI J M, et al. Glycyrrhizic acid as an adjunctive treatment for depression through anti-inflammation: a randomized placebo-controlled clinical trial [J]. *J Affect Disord*, 2020, doi: 10.1016/j.jad.2020.01.048.
- [39] DENG S L, CHEN J G, WANG F. Microglia: a central player in depression [J]. *Curr Med Sci*, 2020, 40(3): 391-400.
- [40] WANG H, HE Y, SUN Z, et al. Microglia in depression: an overview of microglia in the pathogenesis and treatment of depression [J]. *J Neuroinflammation*, 2022, doi: 10.1186/s12974-022-02492-0.
- [41] WANG D, ZHAO S, PAN J, et al. Ginsenoside rb1 attenuates microglia activation to improve spinal cord injury via mirorna-130b-5p/TLR4/NF-KAPPAB axis [J]. *J Cell Physiol*, 2021, 236(3): 2144-55.
- [42] KODALI M, HATTIANGADY B, SHETTY G A, et al. Curcumin treatment leads to better cognitive and mood function in a model of gulf war illness with enhanced neurogenesis, and alleviation of inflammation and mitochondrial dysfunction in the hippocampus [J]. *Brain Behav Immun*, 2018, doi: 10.1016/j.bbi.2018.01.009.
- [43] FANG K, LI H R, CHEN X X, et al. Quercetin alleviates lps-induced depression-like behavior in rats via regulating bdnf-related imbalance of COPINE 6 and TREM1/2 in the hippocampus and pfc [J]. *Front Pharmacol*, 2019, doi: 10.3389/fphar.2019.01544.
- [44] BARAN A, BULUT M, KAYA M C, et al. High-sensitivity c-reactive protein and high mobility group box-1 levels in parkinson's disease [J]. *Neurol Sci*, 2019, 40(1): 167-73.
- [45] FRANKLIN T C, WOHLEB E S, ZHANG Y, et al. Persistent increase in microglial rage contributes to chronic stress-induced priming of depressive-like behavior [J]. *Biol Psychiatry*, 2018, 83(1): 50-60.
- [46] ZHONG Q, YU H, HUANG C, et al. Fcpr16, a novel phosphodiesterase 4 inhibitor, produces an antidepressant-like effect in mice exposed to chronic unpredictable mild stress [J]. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 2019, doi: 10.1016/j.pnpbp.2018.10.017.
- [47] KOHLER O, BENROS M E, NORDENTOFT M, et al. Effect of anti-inflammatory treatment on depression, depressive symptoms, and adverse effects: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials [J]. *Jama Psychiat*, 2014, 71(12): 1381-91.
- [48] WANG B, HUANG X, PAN X, et al. Minocycline prevents the depressive-like behavior through inhibiting the release of HMGB1 from microglia and neurons [J]. *Brain Behav Immun*, 2020, doi: 10.1016/j.bbi.2020.06.019.
- [49] LIU L, DONG Y, SHAN X, et al. Anti-depressive effectiveness

- of baicalin *in vitro* and *in vivo* [J]. *Molecules*, 2019, doi: 10.3390/molecules24020326.
- [50] XIE J, BI B, QIN Y, et al. Inhibition of phosphodiesterase-4 suppresses HMGB1/raige signaling pathway and nlrp3 inflammasome activation in mice exposed to chronic unpredictable mild stress [J]. *Brain Behav Immun*, 2021, doi: 10.1016/j.bbi.2020.11.029.
- [51] WU M, ZHAO L, WANG Y, et al. Ketamine regulates the autophagy flux and polarization of microglia through the HMGB1-raige axis and exerts antidepressant effects in mice [J]. *J Neuro-pathol Exp Neurol*, 2022, 81(11): 931-42.
- [52] CHEN G Y, NUNEZ G. Sterile inflammation: sensing and reacting to damage [J]. *Nat Rev Immunol*, 2010, 10(12): 826-37.
- [53] JIA X, GAO Z, HU H. Microglia in depression: current perspectives [J]. *Sci China Life Sci*, 2021, 64(6): 911-25.
- [54] CHENG Y, PARDO M, ARMINI R S, et al. Stress-induced neuroinflammation is mediated by gsk3-dependent tlr4 signaling that promotes susceptibility to depression-like behavior [J]. *Brain Behav Immun*, 2016, doi: 10.1016/j.bbi.2015.12.012.
- [55] SCAFFIDI P, MISTELI T, BIANCHI M E. Release of chromatin protein HMGB1 by necrotic cells triggers inflammation [J]. *Nature*, 2002, 418(6894): 191-5.
- [56] MUSUMECI D, ROVIELLO G N, MONTESARCHIO D. An overview on HMGB1 inhibitors as potential therapeutic agents in HMGB1-related pathologies [J]. *Pharmacol Ther*, 2014, 141(3): 347-57.
- [57] CHENG Y, DESSE S, MARTINEZ A, et al. Tnfalpha disrupts blood brain barrier integrity to maintain prolonged depressive-like behavior in mice [J]. *Brain Behav Immun*, 2018, doi: 10.1016/j.bbi.2018.02.003.
- [58] PETERS E, NEUSETZER M, AKINCI S, et al. Multimodal psychotherapeutic inpatient therapy of depression is successful in patients with high cytokine production [J]. *Front Psychiatry*, 2020, doi: 10.3389/fpsy.2020.571636.
- [59] XU X, PIAO H N, AOSAI F, et al. Arctigenin protects against depression by inhibiting microglial activation and neuroinflammation via HMGB1/tlr4/nf-kappab and tnfr1/nf-kappab pathways [J]. *Br J Pharmacol*, 2020, 177(22): 5224-45.
- [60] GHOSH D, SINGH A, KUMAR A, et al. High mobility group box 1 (HMGB1) inhibition attenuates lipopolysaccharide-induced cognitive dysfunction and sickness-like behavior in mice [J]. *Immunol Res*, 2022, 70(5): 633-43.
- [61] GONG X, CHANG R, ZOU J, et al. The role and mechanism of tryptophan: kynurenine metabolic pathway in depression [J]. *Rev Neurosci*, 2023, 34(3): 313-24.
- [62] ZHANG S, SAKUMA M, DEORA G S, et al. A brain-permeable inhibitor of the neurodegenerative disease target kynurenine 3-monooxygenase prevents accumulation of neurotoxic metabolites [J]. *Commun Biol*, 2019, doi: 10.1038/s42003-019-0520-5.
- [63] PEDRAZZI M, RAITERI L, BONANNO G, et al. Stimulation of excitatory amino acid release from adult mouse brain glia subcellular particles by high mobility group box 1 protein [J]. *J Neurochem*, 2006, 99(3): 827-38.
- [64] WANG B, LIAN Y J, SU W J, et al. Fr-HMGB1 and ds-HMGB1 activate the kynurenine pathway via different mechanisms in association with depressive-like behavior [J]. *Mol Med Rep*, 2019, 20(1): 359-67.
- [65] HENDAWY N, SALAHELDIN T H, ABUELEZZ S A. Pcsk9 inhibition reduces depressive like behavior in cums-exposed rats: highlights on HMGB1/raige/tlr4 pathway, nlrp3 inflammasome complex and ido-1 [J]. *J Neuroimmune Pharmacol*, 2023, 18(1/2): 195-207.
- [66] ZHANG H, DING L, SHEN T, et al. HMGB1 involved in stress-induced depression and its neuroinflammatory priming role: a systematic review [J]. *Gen Psychiatr*, 2019, doi: 10.1136/gpsych-2019-100084.
- [67] HAROON E, MILLER A H. Inflammation effects on brain glutamate in depression: mechanistic considerations and treatment implications [J]. *Curr Top Behav Neurosci*, 2017, 31: 173-98.
- [68] KAZUMORI H, ISHIHARA S, RUMI M A, et al. Transforming growth factor-alpha directly augments histidine decarboxylase and vesicular monoamine transporter 2 production in rat enterochromaffin-like cells [J]. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2004, doi: 10.1152/ajpgi.00269.2003.
- [69] WANG S, GUAN Y G, ZHU Y H, et al. Role of high mobility group box protein 1 in depression: a mechanistic and therapeutic perspective [J]. *World J Psychiatry*, 2022, 12(6): 779-86.
- [70] HUANG X, WANG B, YANG J, et al. HMGB1 in depression: an overview of microglial hmbg1 in the pathogenesis of depression [J]. *Brain Behav Immun Health*, 2023, doi: 10.1016/j.bbih.2023.100641.
- [71] VANPATTEN S, AL-ABED Y. High mobility group box-1 (HMGB1): current wisdom and advancement as a potential drug target [J]. *J Med Chem*, 2018, 61(12): 5093-107.
- [72] SHEU M L, PAN L Y, YANG C N, et al. Neuronal death caused by HMGB1-evoked via inflammasomes from thrombin-activated microglia cells [J]. *Int J Mol Sci*, 2023, doi: 10.3390/ijms241612664.
- [73] WANG F C, PEI J X, ZHU J, et al. Overexpression of HMGB1 a-box reduced lipopolysaccharide-induced intestinal inflammation via HMGB1/tlr4 signaling *in vitro* [J]. *World J Gastroenterol*, 2015, 21(25): 7764-76.
- [74] FU Y, LEI J, ZHUANG Y, et al. Overexpression of HMGB1 a-box reduced il-1beta-induced mmp expression and the production of inflammatory mediators in human chondrocytes [J]. *Exp Cell Res*, 2016, 349(1): 184-90.
- [75] YANG L, WANG F, YANG L, et al. HMGB1 a-box reverses brain edema and deterioration of neurological function in a traumatic brain injury mouse model [J]. *Cell Physiol Biochem*, 2018, 46(6): 2532-42.
- [76] TIAN Y, CAO Y, CHEN R, et al. HMGB1 a box protects neurons by potently inhibiting both microglia and T cell-mediated inflammation in a mouse parkinson's disease model [J]. *Clin Sci*, 2020, 134(15): 2075-90.
- [77] FU L, LIU K, WAKE H, et al. Therapeutic effects of anti-HMGB1 monoclonal antibody on pilocarpine-induced status epilepticus in mice [J]. *Sci Rep*, 2017, doi: 10.1038/s41598-017-01325-y.
- [78] MAROSO M, BALOSSO S, RAVIZZA T, et al. Toll-like receptor 4 and high-mobility group box-1 are involved in ictogenesis and can be targeted to reduce seizures [J]. *Nat Med*, 2010, 16(4): 413-9.
- [79] SINGH N, AGRAWAL M, DORE S. Neuroprotective properties and mechanisms of resveratrol in *in vitro* and *in vivo* experimental cerebral stroke models [J]. *Acs Chem Neurosci*, 2013, 4(8):

- 1151-62.
- [80] SIDDIQUI MA, ASAD M, AKHTER J, et al. Resveratrol-loaded glutathione-coated collagen nanoparticles attenuate acute seizures by inhibiting HMGB1 and tlr-4 in the hippocampus of mice [J]. *Acs Chem Neurosci*, 2022, 13(8): 1342-54.
- [81] ZHANG X S, LI W, WU Q, et al. Resveratrol attenuates acute inflammatory injury in experimental subarachnoid hemorrhage in rats via inhibition of tlr4 pathway [J]. *Int J Mol Sci*, 2016, doi: 10.3390/ijms17081331.
- [82] LE K, CHIBAATAR DALIV E, WU S, et al. Sirt1-regulated HMGB1 release is partially involved in tlr4 signal transduction: a possible anti-neuroinflammatory mechanism of resveratrol in neonatal hypoxic-ischemic brain injury [J]. *Int Immunopharmacol*, 2019, doi: 10.1016/j.intimp.2019.105779.
- [83] QU L, CHEN C, HE W, et al. Glycyrrhizic acid ameliorates lps-induced acute lung injury by regulating autophagy through the pi3k/akt/mTOR pathway [J]. *Am J Transl Res*, 2019, 11(4): 2042-55.
- [84] ULLOA L, OCHANI M, YANG H, et al. Ethyl pyruvate prevents lethality in mice with established lethal sepsis and systemic inflammation [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2002, 99(19): 12351-6.
- [85] MASSEY N, PUTTACHARY S, BHAT S M, et al. Hmgb1-rage signaling plays a role in organic dust-induced microglial activation and neuroinflammation [J]. *Toxicol Sci*, 2019, 169(2): 579-92.
- [86] WANG B, LIAN Y J, SU W J, et al. Hmgb1 mediates depressive behavior induced by chronic stress through activating the kynurenine pathway [J]. *Brain Behav Immun*, 2018, doi: 10.1016/j.bbi.2017.11.017.
- [87] SEKIGUCHI F, DOMOTO R, NAKASHIMA K, et al. Paclitaxel-induced hmgb1 release from macrophages and its implication for peripheral neuropathy in mice: evidence for a neuroimmune crosstalk [J]. *Neuropharmacology*, 2018, doi: 10.1016/j.neuropharm.2018.08.040.
- [88] HISAOKA-NAKASHIMA K, TOMIMURA Y, YOSHII T, et al. High-mobility group box 1-mediated microglial activation induces anxiodepressive-like behaviors in mice with neuropathic pain [J]. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 2019, doi: 10.1016/j.pnpbp.2019.02.005.