

# 高迁移率族蛋白B1在儿童脊髓损伤中的作用机制及康复策略

曹琦\*

(兰州大学第二医院, 兰州 730000)

**摘要** 儿童脊髓损伤(childhood spinal cord injury, CSCI)是指由于各种原因导致的14岁以下儿童的脊髓结构异常变化和功能损害,可能导致患者运动、感觉和自主神经功能的丧失或异常,对儿童患者造成严重的不良结局。由于脊髓损伤具有不可逆性,目前医学界尚无策略治愈CSCI,因此CSCI的康复治疗尤为重要。高迁移率族蛋白B1(high mobility group protein B1, HMGB1)作为一种重要的炎症介质,在脊髓损伤后的病理生理过程中具有关键作用。儿童脊髓损伤患者由于其特殊的生理背景和发育阶段,对HMGB1的响应与成人有所不同,因此深入探讨其作用机制尤为重要。该文概述了HMGB1的基本性质和功能,详细阐述了HMGB1在CSCI后的表达模式及其在神经损伤、炎症反应和细胞凋亡等病理过程中的机制。针对HMGB1的作用机制,该文探讨了相关的康复治疗策略,为CSCI的疾病管理提供了新的思路和方法。

**关键词** 高迁移率族蛋白B1; 儿童; 康复治疗; 生物标志物; 脊髓损伤

## The Mechanism and Rehabilitation Strategy of High Mobility Group Protein B1 in Children Spinal Cord Injury

CAO Qi\*

(Lanzhou University Second Hospital, Lanzhou 730000, China)

**Abstract** CSCI (childhood spinal cord injury) refers to the abnormal structural changes and functional damage of the spinal cord in children under 14 years old due to various reasons, which may lead to the loss or abnormality of motor, sensory, and autonomic nervous system function, and can cause serious adverse outcomes for pediatric patients. Due to the irreversibility of spinal cord injury, there is currently no strategy in the medical community to cure CSCI, so rehabilitation treatment for CSCI is particularly important. HMGB1 (high mobility group protein B1), as an important inflammatory mediator, plays a crucial role in the pathological and physiological processes after spinal cord injury. Due to its unique physiological background and developmental stage, compared with adult, childhood spinal cord injury have different responses to HMGB1. Therefore, it is particularly important to explore its mechanism of action in depth. This article provides an overview of the basic properties and functions of HMGB1, and elaborates on the expression patterns of HMGB1 after CSCI and its mechanisms in pathological processes such as nerve injury, inflammatory response, and cell apoptosis. This article explores relevant rehabilitation therapy strategies for the mechanism of HMGB1, providing new ideas and methods for disease management in CSCI.

**Keywords** high mobility group protein B1; children; rehabilitation therapy; biomarkers; spinal cord injury

收稿日期: 2024-10-27

接受日期: 2024-11-12

\*通信作者。Tel: 17339856879, E-mail: 956845602@qq.com

Received: October 27, 2024

Accepted: November 12, 2024

\*Corresponding author. Tel: +86-17339856879, E-mail: 956845602@qq.com

脊髓损伤(spinal cord injury, SCI)是由外部暴力或内部病变导致的脊髓结构和功能损害。这种损伤可以影响运动、感觉以及自主神经系统功能,表现为损伤平面以下的感觉丧失、运动功能障碍和自主神经功能紊乱等。SCI的病因主要包括车祸、坠落、重物砸伤等导致的脊柱骨折和移位,也可能由于脊柱疾病、骨肿瘤压迫脊髓或椎体退行性变导致脊髓损伤<sup>[1]</sup>。儿童时期的脊髓损伤由于其发生在特殊的生理背景和生长发育阶段,其治疗和康复相较于成人更为复杂和关键。随着医疗技术的不断进步,虽然对于儿童脊髓损伤(childhood spinal cord injury, CSCI)的康复治疗策略日益丰富,但由于脊髓损伤具有不可逆特点,如何更有效地促进CSCI后的恢复,仍然是一个巨大的挑战<sup>[2]</sup>。高迁移率族蛋白B1(high mobility group protein B1, HMGB1)是一种高度保守的非组蛋白染色体结合蛋白,它不仅在细胞生长、发育和分化中发挥重要作用,还在炎症、免疫反应和神经损伤修复过程中起到关键作用<sup>[3]</sup>。近年来, HMGB1在CSCI中的关键作用逐渐受到研究者的关注。随着研究逐渐深入,学者们发现HMGB1与儿童脊髓损伤的炎症反应、细胞凋亡以及随后的修复过程之间存在紧密的联系。早期的研究主要集中在HMGB1在成人SCI中的影响,但对于儿童这一特殊群体的研究相对较少<sup>[4]</sup>。儿童因其生长发育的特殊阶段,其SCI的康复过程与成人存在显著的差异。值得注意的是,虽然关于HMGB1在儿童脊髓损伤中的作用研究取得了一定的成果,但仍有许多未知领域等待进一步探索<sup>[5]</sup>。例如, HMGB1在不同类型的儿童脊髓损伤中的具体作用是否存在差异?如何精准调控HMGB1的表达以实现最佳的康复治疗效果?这些问题都需要进一步的研究来解答<sup>[6]</sup>。因此,本文不仅是对当前研究的总结,也为未来的研究提供了方向和启示。

## 1 高迁移率族蛋白B1

HMGB1因其在聚丙烯酰胺凝胶电泳中的高迁移能力而得名,是一种高度保守的非组蛋白染色体蛋白,可在真核细胞的细胞核和细胞质之间穿梭。它含有的丰富的碱性氨基酸,使其在弱碱性环境下能够携带DNA弯曲或压缩,因此HMGB1在DNA复制、修复和转录等过程中发挥重要作用<sup>[7]</sup>。龙自祥等<sup>[8]</sup>研究发现,术前血清中HMGB1表达水平升

高对脊柱骨折合并SCI患者预后不良的预测价值较高。

### 1.1 组成结构

HMGB1蛋白主要由三个结构域组成:A盒(A-box)、B盒(B-box)和C末端尾部(C-terminal tail)。这些结构域共同构成了HMGB1的基本骨架,并赋予了其特定的生物学功能。A盒是HMGB1的N末端结构域,负责其与DNA和其他蛋白质相互作用;该区域富含碱性氨基酸,具有DNA结合能力,能稳定核小体结构并参与DNA复制和转录调控<sup>[9]</sup>。B盒位于HMGB1的中心部分,是HMGB1与其他蛋白质相互作用的关键区域;该结构域包含多个半胱氨酸残基,可以形成分子间的二硫键,从而与其他蛋白质相互作用;此外,B盒还参与免疫应答过程,与多种免疫细胞表面的受体结合,激活免疫反应<sup>[10]</sup>。C末端尾部是HMGB1的C末端区域,具有柔性结构,可以与其他蛋白质相互作用;该区域富含丝氨酸和赖氨酸残基,可以被磷酸化或乙酰化等翻译后修饰,从而影响HMGB1的生物学功能。HMGB1的高级结构和空间构象对于其功能的发挥至关重要<sup>[11]</sup>。在溶液中, HMGB1呈现出一种灵活的构象,可以通过结构域间的相互作用进行构象变化。当与DNA或其他蛋白质相互作用时, HMGB1的结构会发生变化,以适应不同的生物学功能需求。此外, HMGB1的空间构象还受到翻译后修饰的影响,如磷酸化或乙酰化等修饰可以改变其空间构象,从而影响其与其他分子的相互作用<sup>[12]</sup>。磷酸化、乙酰化、甲基化等翻译后修饰是HMGB1功能调控的重要方式之一,这些修饰可以改变HMGB1的结构,从而影响其与其他分子的相互作用和生物学功能。例如,磷酸化可以影响HMGB1的DNA结合能力;乙酰化可以影响HMGB1的免疫应答功能;甲基化则可以影响HMGB1的表观遗传调控功能<sup>[13]</sup>。

### 1.2 转导机制

HMGB1的转导机制涉及到细胞内外信号的感知、核质转运、与受体相互作用等多个环节。HMGB1在细胞内的位置并非固定不变,而是在细胞核与细胞质之间穿梭的。这种穿梭与其功能紧密相关。在细胞核内, HMGB1参与基因转录的调控;而在细胞质和细胞外环境中, HMGB1则参与信号转导和免疫反应<sup>[14]</sup>。HMGB1在细胞核内主要通过感知DNA损伤和炎症信号来触发其转导过程。在

DNA损伤的情况下, HMGB1可能通过与DNA损伤标记物 $\gamma$ H2AX相互作用, 从而识别损伤位点。随后, HMGB1可能发生磷酸化等修饰, 导致其作为损伤相关分子模式(damage associated molecular patterns, DAMPs)从染色质上解离并进入细胞质, 触发免疫反应并影响组织修复<sup>[15]</sup>。除被动释放外, HMGB1还可以通过主动转运机制从细胞核转移到细胞质。这一过程涉及特定的转运蛋白和信号通路。FENG等<sup>[16]</sup>研究发现, HMGB1可通过核孔复合物或其他转运蛋白进入细胞质或分泌到细胞外。此外, 细胞内的NF- $\kappa$ B等信号通路也可调控HMGB1的转运过程。HMGB1还可以通过与细胞膜上的受体如晚期糖基化终末产物受体(receptor for advanced glycation endproduct, RAGE)或Toll样受体(Toll-like receptor, TLR)结合, 形成复合物后通过内吞作用进入细胞。这种受体介导的转运机制是HMGB1参与细胞内外信号转导的重要途径之一。受体与HMGB1的结合可以激活下游信号通路, 从而引发一系列的生物学效应<sup>[17]</sup>。多种因素, 包括细胞应激、炎症介质、药物和化合物等, 可以影响HMGB1的转导机制。这些因素可能通过影响HMGB1的释放、转运和受体结合等过程来调控其转导机制<sup>[18]</sup>。此外, 基因表达调控、蛋白质修饰(如磷酸化、乙酰化、甲基化等)以及细胞内的信号通路也可能影响HMGB1的转导机制<sup>[19]</sup>。研究HMGB1转导机制的调节因素将使我们更好地理解其在生理和病理条件下的作用, 对于研究相关疾病的康复治疗策略具有重要意义, 可能为未来药物设计提供新的思路和方法。

## 2 高迁移率族蛋白B1在儿童脊髓损伤中的作用机制

HMGB1在CSCI中的作用机制主要包括: 参与炎症反应, 促进炎症细胞的激活和迁移; 影响神经细胞凋亡, 加重神经功能损害; 具有免疫调节作用, 影响损伤修复和再生过程。同时, HMGB1还可能与其他信号通路交互作用, 共同影响脊髓损伤的病程和结局<sup>[20]</sup>。深入了解其作用机制有助于为脊髓损伤的康复治疗提供新思路。

### 2.1 参与炎症反应

CSCI通常由于交通事故、运动损伤等原因导致, 其炎症反应与成人有所不同。儿童的免疫系统尚未完全发育成熟, 因此在脊髓损伤后的炎症反应

过程中, 各种炎症介质的角色和调控机制可能与成人有所不同。在CSCI的发病过程中, HMGB1起到了关键的作用。它通过促进炎症反应, 加剧了CSCI的程度和恢复难度<sup>[21]</sup>。HMGB1具有强大的免疫调节作用。它通过与免疫细胞上的特定受体, 如TLR2和TLR4结合, 从而激活这些细胞, 触发损伤脊髓的炎症反应。被激活的免疫细胞会释放一系列炎症介质, 如细胞因子、趋化因子等, 进一步放大炎症反应, 清除病原体 and 受损细胞<sup>[22]</sup>。此外, WU等<sup>[23]</sup>研究发现, HMGB1在脊髓小胶质细胞受到损伤时, 可被释放到细胞外, 诱导细胞凋亡或坏死。而这一过程有助于清除受损或感染的细胞, 限制炎症扩散, 维护组织稳态。HMGB1在炎症反应中不仅参与免疫细胞的激活, 还通过调控基因表达来影响炎症反应的过程。它可以与DNA结合并影响转录因子的活性, 从而改变细胞的基因表达模式。这种调控作用有助于调节前列腺素等炎症介质的产生和释放, 进一步影响炎症反应的严重程度和持续时间<sup>[24]</sup>。HMGB1还与其他炎症介质如细胞因子、趋化因子等相互作用, 共同形成复杂的信号网络, 调控CSCI炎症反应的进程和程度<sup>[5]</sup>。综上所述, HMGB1在炎症反应中扮演着重要角色, 通过激活免疫细胞、诱导细胞凋亡和坏死、调控炎症基因表达以及与其他炎症介质的协同作用等机制参与炎症反应的过程。

### 2.2 影响细胞凋亡

细胞正常凋亡是维持脊髓组织稳态和防止CSCI加剧的关键过程。HMGB1作为细胞凋亡的重要调节因子, 可以通过多种途径影响这一过程。其作用是复杂的, HMGB1既可以作为促凋亡因子, 也可以在某些情况下作为抗凋亡因子。这种双重作用取决于HMGB1在神经细胞内的定位、浓度以及与其他分子的相互作用<sup>[25]</sup>。首先, HMGB1能够与神经元细胞表面的死亡受体肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF)受体结合, 这种结合会触发一系列信号事件, 导致Caspase酶的激活和细胞凋亡程序的启动。在这个过程中, HMGB1起到信号放大的作用, 促进死亡信号的转导<sup>[26]</sup>。除了与死亡受体相互作用外, HMGB1还可以直接与小胶质细胞线粒体相互作用, 改变线粒体的膜通透性, 导致促凋亡因子细胞色素C的释放, 进一步激活Caspase酶, 从而引发细胞凋亡<sup>[27]</sup>。SOYTURK等<sup>[17]</sup>研究发现, HMGB1能够调控NF- $\kappa$ B和p53等多条关键的神经细胞内信号通



路,进而直接影响细胞凋亡相关基因的表达,从而影响细胞凋亡的进程。HMGB1还能够与抗凋亡蛋白Bcl-2家族蛋白相互作用,抑制抗凋亡蛋白的功能,从而解除它们对细胞凋亡的抑制作用,进一步促进细胞凋亡的发生<sup>[28]</sup>。在炎症反应中,HMGB1作为一种炎症介质,可以在炎症反应和细胞凋亡之间发挥桥梁作用。在CSCI后的炎症环境下,HMGB1可以通过特定的信号通路诱导细胞凋亡,同时细胞凋亡产生的物质又可以触发或加剧炎症反应,形成恶性循环<sup>[29]</sup>。综上所述,由于HMGB1具有双重作用特性,对其作用机制的深入研究也将有助于更精准地调控细胞命运,为CSCI的治疗提供新的思路和方法。

### 2.3 调节细胞自噬

HMGB1作为一种关键蛋白,在CSCI后的细胞自噬过程中发挥着重要作用。细胞自噬是一种细胞内的自我消化过程,通过形成自噬体将细胞内的物质运送到溶酶体进行降解。HMGB1通过调控自噬相关基因的表达、影响自噬体的形成以及调节自噬与凋亡之间的平衡等途径,影响神经细胞自噬过程<sup>[30]</sup>。HMGB1可以直接与染色质结合,影响染色质的构象和转录活性。ZHU等<sup>[31]</sup>研究发现,HMGB1可以与脊髓组织自噬相关基因的启动子区域结合,通过改变染色质的可及性来调控这些基因的表达。这种调控可以是正向的也可以是反向的,取决于特定的细胞环境和信号刺激。此外,在神经细胞自噬过程中,自噬小体的形成是关键步骤之一。ZHANG等<sup>[32]</sup>研究发现,HMGB1能与关键的自噬蛋白Beclin-1相互作用,影响它的活性或定位,从而调控自噬小体的形成和成熟过程。此外,XIA等<sup>[33]</sup>研究发现,HMGB1还能与其他自噬相关蛋白相互作用,共同调控自噬体的形成和成熟过程。在应激条件下,细胞可能会选择自噬来维持生存或选择凋亡来清除受损的细胞。HMGB1可通过调控这两个过程的关键基因和蛋白的表达,决定细胞的最终命运。当细胞受到严重的损伤时,HMGB1可能会促使细胞选择凋亡途径;而在一些特定的情况下,HMGB1可能会激活自噬来帮助神经细胞再生<sup>[34]</sup>。WEN等<sup>[35]</sup>研究发现,炎症反应与细胞自噬之间存在着密切的联系,而HMGB1可以通过激活免疫反应促使免疫细胞释放细胞因子和趋化因子,进一步激活周围的细胞发生自噬。

## 3 康复策略

CSCI通常由交通事故、运动伤害或暴力事件等原因引起。其临床表现包括运动功能障碍、感觉异常、反射异常等。由于儿童的生长发育特点,其脊髓损伤的治疗和康复需要特别关注,因此应采取合适的治疗策略<sup>[36]</sup>。如上文所述,在CSCI中,HMGB1主要参与炎症反应和神经细胞死亡过程,对损伤的进展和预后具有重要影响。

### 3.1 药物促康复策略

针对HMGB1的药物干预是治疗CSCI的重要策略,包括使用HMGB1的抑制剂或抗体来阻断HMGB1的活性,从而减轻炎症反应和减少神经细胞死亡。神经元铁死亡是脊髓缺血再灌注损伤(spinal cord ischemia reperfusion injury, SCIRI)的重要病理机制<sup>[37]</sup>。滑膜细胞凋亡抑制物1抗体(synovial cell apoptosis inhibitor 1 antibody, SYVN1)是CSCI的良好预后标志物,但其作用机制尚不清楚。GUO等<sup>[38]</sup>通过研究SYVN1在神经元铁死亡中的作用机制发现,SYVN1过表达可抑制SCI小鼠的原代脊髓神经元铁死亡,下调HMGB1的表达。从机制上看,SYVN1与HMGB1的结合促进了HMGB1的泛素化和降解,对HMGB1的表达起负调控作用。研究表明,SYVN1可通过HMGB1/NRF2/HO-1轴调节脊髓神经铁死亡<sup>[38]</sup>。虾青素是一种脂溶性胡萝卜素,具有抗炎作用,是治疗CSCI有前途的候选药物。AB-BASZADEH等<sup>[39]</sup>通过研究虾青素对小鼠SCI模型中脊髓水肿抑制、星形胶质细胞活化和炎症反应减少的潜在影响发现,虾青素通过维持血-脊髓屏障的完整性,降低HMGB1、TLR4、NF- $\kappa$ B、基质金属蛋白酶-9(matrix metalloproteinase-9, MMP-9)的表达水平,下调星形胶质细胞活化速率和水通道蛋白4(aquaporin-4, AQP4)的表达,潜在地改善运动功能,抑制脊髓水肿。

### 3.2 基因促康复策略

此外,也可利用基因编辑技术降低HMGB1的表达水平,或利用基于细胞的疗法来分泌抑制HMGB1的蛋白。microRNA调节许多病理生理过程,包括炎症。WU等<sup>[40]</sup>采用定量逆转录-聚合酶链反应检测儿童损伤脊髓组织中miR-181a-5p和HMGB1水平和使用细胞计数试剂盒-8测定法评估用脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)处理的PC12细胞的活力发现,miR-181a-5p通过直接抑制HMGB1减弱LPS诱导

的神经细胞的炎症反应。因此, miR-181a-5p可以作为CSCI的治疗靶点。SOYTURK等<sup>[17]</sup>研究发现, 通过上调miR-186-5p抑制HMGB1/TLR4/NF- $\kappa$ B通路可抑制小胶质细胞凋亡, 提高SCI小鼠的运动功能和神经修复能力。郭丽丽<sup>[41]</sup>研究发现, 沉默lncRNA H19可以通过调控miR-181a-5p/HMGB1, 减少CSCI后细胞焦亡, 减轻脊髓炎症和神经损伤, 从而缓解运动功能障碍。

### 3.3 细胞治疗促康复策略

此外, 细胞治疗和再生医学也为CSCI提供了新的治疗途径。移植干细胞或诱导内源性干细胞的增殖和分化, 可以促进脊髓的修复和再生。在这个过程中, HMGB1可起到关键的作用。在CSCI的第二病理阶段, 不受控制的过度炎症会加重损伤<sup>[24]</sup>。GHOLAMINEJHAD等<sup>[42]</sup>研究了鞘内注射全反式维甲酸预处理骨髓间充质干细胞(all trans retinoic acid-mesenchymal stem cells, ATRA-MSCs)对SCI小鼠模型自噬活性和HMGB1/NF- $\kappa$ B/NLRP3炎症通路的影响。该研究表明, CSCI脊髓组织促进了Beclin-1、NLRP3炎症小体成分以及促炎因子IL-1 $\beta$ 、IL-18、IL-6和TNF- $\alpha$ 的表达<sup>[42]</sup>。此外, SCI后脊髓组织中HMGB1、p-NF- $\kappa$ B、NLRP3、IL-1 $\beta$ 和TNF- $\alpha$ 蛋白水平升高。而ATRA-MSCs能提高Beclin-1和LC3-II水平, 调节HMGB1/NF- $\kappa$ B/NLRP3通路, 抑制促炎细胞因子表达, 改善后肢运动, 促进神经元存活。总体而言, ATRA-MSC治疗通过抑制过度炎症和激活自噬对受损脊髓具有有益作用, 对SCI参与的通路和细胞疗法的使用进行进一步的研究可能有利于未来的临床使用。

### 3.4 物理途径促康复策略

针灸疗法和物理治疗也可通过调控HMGB1促进CSCI的康复。星形胶质细胞坏死性凋亡在CSCI的进展中具有至关重要的作用, 会导致神经炎症并切断轴突的神经元再生和髓鞘再生途径。电针是一种有效的SCI干预方法, 已被证明可以减少神经元细胞凋亡、抑制炎症并促进神经干细胞增殖和分化。ZHAO等<sup>[43]</sup>以8周龄雌性幼鼠为研究对象研究发现, 电针处理显著改善了幼鼠SCI术后的神经功能和病理改变, 还减少了Iba1/HMGB1共阳性细胞的数量, 抑制了IL-6、IL-1 $\beta$ 和IL-33的表达, 显著抑制了SCI幼鼠的炎症反应和星形胶质细胞坏死性凋亡。TANG等<sup>[44]</sup>研究了跑步机训练对小鼠SCI后

HMGB1/TLR4/NF- $\kappa$ B的影响, 结果显示, 跑步机训练干预后, 小鼠运动功能得到显著改善( $P<0.05$ ), 其机制可能与抑制HMGB1/TLR4/NF- $\kappa$ B信号通路有关。谢豪娜等<sup>[45]</sup>研究发现, 功能性电刺激联合神经肌肉激活技术训练可通过抑制HMGB1的表达, 进而改善CSCI患者的肌肉和神经功能。唐丹等<sup>[46]</sup>研究发现, 跑台运动训练可改善CSCI后肺损伤, 其机制可能与调节HMGB1/TLR4/NF- $\kappa$ B信号通路介导的炎症反应有关。

虽然针对HMGB1的康复策略在儿童脊髓损伤中显示出潜力, 但仍面临许多挑战。例如, 药物的安全性、有效性、适用人群等需要进一步的验证。

## 4 结语

本文对HMGB1在CSCI中的作用机制进行了全面深入的研究, 探讨了其在康复策略中的潜在应用价值。通过系统分析近年来的研究成果, 发现HMGB1与CSCI之间的关联远比之前所了解的要复杂和深入。在CSCI的发生和发展过程中, HMGB1扮演了重要的角色。其不仅与神经细胞的凋亡和坏死、细胞自噬等有关, 还参与了损伤脊髓组织炎症反应的调控和神经再生过程。此外, 我们还发现HMGB1与损伤后的神经保护及修复有着密切的关联, 这为临床治疗和康复提供了新的思路。在康复策略方面, 结合当前医学技术进展, HMGB1可能作为未来治疗CSCI的关键靶点之一。我们通过对HMGB1的精准干预, 有可能实现调控损伤后的炎症应答, 优化再生微环境, 从而加速神经功能的恢复。当然, 这也需要在未来的研究中进一步验证和深入探讨。值得注意的是, 虽然学界对HMGB1在CSCI中的作用机制有了一定的了解, 但仍有许多问题亟待解决。例如, HMGB1在不同类型的CSCI中的具体作用机制可能存在差异。因此需要开展更多有针对性的研究, 以为临床提供更加精准的方案。另外, 还需意识到康复策略的多元化和个体化差异。针对儿童这一特殊群体, 由于其处于生长发育阶段, 其康复策略的制定和实施应当充分考虑到其年龄特点。未来研究将注重以下几点: 一是深化HMGB1在不同类型CSCI中的具体作用机制; 二是探讨HMGB1在不同年龄段患者中的作用差异; 三是结合新兴技术, 如基因编辑、细胞治疗等, 对HMGB1进行精准干预。希望这些研究可以为CSCI的疾病管理和康复治疗提供新视角。

## 参考文献 (References)

- [1] OISHI R, TAKEDA I, ODE Y, et al. Neuromodulation with transcranial direct current stimulation contributes to motor function recovery via microglia in spinal cord injury [J]. *Sci Rep*, 2024, 14(1): 18031.
- [2] WATANABE S, NAKANISHI K, UCHINO K, et al. Pediatric traumatic cervical distraction injury: a case report [J]. *Cureus*, 2024, 16(6): e62910.
- [3] LI M R, CHEN E X, LI Z H, et al. HMGB1 regulates autophagy of placental trophoblast through ERK signaling pathway [J]. *Biol Reprod*, 2024, 111(2): 414-26.
- [4] MORRISON D, PINPIN C, LEE A, et al. Profiling immunological phenotypes in individuals during the first year after traumatic spinal cord injury: a longitudinal analysis [J]. *J Neurotrauma*, 2023, 40: 2621-37.
- [5] LI M, LÜ J, WANG Z, et al. Inhibition of HMGB1 attenuates spinal cord edema by reducing the expression of Na<sup>+</sup>-K<sup>+</sup>-Cl<sup>-</sup> co-transporter-1 and Na<sup>+</sup>/H<sup>+</sup> exchanger-1 in both astrocytes and endothelial cells after spinal cord injury in rats [J]. *J Neurotrauma*, 2023, 40: 2522-40.
- [6] MO Y, CHEN K. Review: the role of HMGB1 in spinal cord injury [J]. *Front Immunol*, 2023, 13: 1094925.
- [7] ZHANG H, ZHANG J, PAN H, et al. Astragaloside IV promotes the pyroptosis of airway smooth muscle cells in childhood asthma by suppressing HMGB1/RAGE axis to inactivate NF- $\kappa$ B pathway [J]. *Autoimmunity*, 2024, 57(1): 2387100.
- [8] 龙自祥, 罗春山, 蒲兴魏, 等. 术前血清TGF- $\beta$ 1、HMGB1、NLRP3对脊柱骨折合并脊髓损伤患者预后的预测价值[J]. 现代生物医学进展 (LONG Z X, LUO C S, PU X W, et al. The predictive value of preoperative serum TGF- $\beta$ 1, HMGB1, and NLRP3 for the prognosis of patients with spinal fractures and spinal cord injuries [J]. *Advances in Modern Biomedical Research*), 2024, 24(11): 2073-8.
- [9] CARACCI B, PEHORA C, BENSON L, et al. Circulating high mobility group box-1 does not predict pulmonary arterial hypertension in children with congenital heart disease: a prospective cohort study [J]. *J Cardiothorac Vasc Anesth*, 2024, 38(10): 2356-61.
- [10] SHEN P, JIANG X, KUANG Y, et al. Natural triterpenoid-aided identification of the druggable interface of HMGB1 occupied by TLR4 [J]. *RSC Chem Biol*, 2024, 5(8): 751-62.
- [11] TIAN H, LIU Q, YU X, et al. Damage-associated molecular patterns in viral infection: potential therapeutic targets [J]. *Crit Rev Microbiol*, 2024, 14: 1-18.
- [12] QIU H, SHAO Z, WEN X, et al. HMGB1/TREM2 positive feedback loop drives the development of radioresistance and immune escape of glioblastoma by regulating TLR4/Akt signaling [J]. *J Transl Med*, 2024, 22(1): 688.
- [13] CHIKHIRZHINA E, TSIMOKHA A, TOOMULIN A N, et al. Structure and functions of HMGB3 protein [J]. *Int J Mol Sci*, 2024, 25(14): 7656.
- [14] ELBAZ E M, ABDEL RAHMAN A A S, EL-GAZAR A A, et al. Protective effect of dimethyl fumarate against ethanol-provoked gastric ulcers in rats via regulation of HMGB1/TLR4/NF- $\kappa$ B, and PPAR $\gamma$ /SIRT1/Nrf2 pathways: involvement of miR-34a-5p [J]. *Arch Biochem Biophys*, 2024, 759: 110103.
- [15] GE S, WU S, YIN Q, et al. Ecliptasaponin A protects heart against acute ischemia-induced myocardial injury by inhibition of the HMGB1/TLR4/NF- $\kappa$ B pathway [J]. *J Ethnopharmacol*, 2024, 335: 118612.
- [16] FENG Z, MENG F, HUO F, et al. Inhibition of ferroptosis rescues M2 macrophages and alleviates arthritis by suppressing the HMGB1/TLR4/STAT3 axis in M1 macrophages [J]. *Redox Biol*, 2024, 75: 103255.
- [17] SOYTURK H, ONAL C, KLLLC U, et al. The effect of the HMGB1/RAGE/TLR4/NF- $\kappa$ B signalling pathway in patients with idiopathic epilepsy and its relationship with toxoplasmosis [J]. *J Cell Mol Med*, 2024, 28(14): e18542.
- [18] NIU Y B, VELU P, KHALID A, et al. Rosmanol triggers apoptosis against MNNG-induced gastric carcinogenesis in rats through attenuation of the P13K/AKT/HMGB1 signaling pathway [J]. *Comb Chem High Throughput Screen*, 2024, doi: 10.2174/0113862073297703240613073134.
- [19] GAO S, WANG D, LIU K, et al. Anti-HMGB1 mAb therapy reduces epidural hematoma injury [J]. *Int J Mol Sci*, 2024, 25(11): 5889.
- [20] DENG C, DENG L, LÜ J, et al. Therapeutic effects and long-term outcomes of HMGB1-targeted therapy in rats and mice with traumatic spinal cord injury: a systematic review and meta-analysis [J]. *Front Neurosci*, 2022, 16: 968791.
- [21] WU C C, CHANG C Y, TZENG C Y, et al. Preventive intrathecal injection of bupivacaine alleviated microglia activation and neuropathic pain in a rat model of chronic constriction injury [J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(13): 7197.
- [22] GUO L, WANG D, ALEXANDER HY, et al. Long non-coding RNA H19 contributes to spinal cord ischemia/reperfusion injury through increasing neuronal pyroptosis by miR-181a-5p/HMGB1 axis [J]. *Aging*, 2022, 14(13): 5449-63.
- [23] WU Z, LI M. High-mobility group box 1 in spinal cord injury and its potential role in brain functional remodeling after spinal cord injury [J]. *Cell Mol Neurobiol*, 2023, 43(3): 1005-17.
- [24] CEDENO D L, TILLEY D M, VETRI F, et al. Proteomic and phosphoproteomic changes of MAPK-Related inflammatory response in an animal model of neuropathic pain by differential target multiplexed SCS and low-rate SCS [J]. *J Pain Res*, 2022, 15: 895-907.
- [25] DU J, XU M, KONG F, et al. CB2R attenuates intervertebral disc degeneration by delaying nucleus pulposus cell senescence through AMPK/GSK3 $\beta$  pathway [J]. *Aging Dis*, 2022, 13(2): 552-67.
- [26] WANG L, BOTCHWAY BOA, LIU X. The repression of the HMGB1-TLR4-NF- $\kappa$ B signaling pathway by safflower yellow may improve spinal cord injury [J]. *Front Neurosci*, 2021, 15: 803885.
- [27] ZHANG J, LIU J, LING D, et al. The long intergenic non-protein coding RNA 472 (LINC00472) aggravates neuropathic pain through the microRNA-300/high mobility group box protein 1 axis: a study using the chronic constrictive injury rat model [J]. *Ann Palliat Med*, 2021, 10(11): 11566-77.
- [28] 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: e856-64.
- [29] CHEN K B, CHANG M M, WANG S L, 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): 1131-42.
- [30] NIU F, PAN S. MicroRNA-488 inhibits neural inflammation and apoptosis in spinal cord injury through restraint on the HMGB1/TLR4/NF- $\kappa$ B signaling pathway [J]. *Neuroreport*, 2021, 32(12): 1017-26.
- [31] ZHU Y, UEZONO N, YASUI T, et al. Combinatorial treatment of anti-High Mobility Group Box-1 monoclonal antibody and epothilone B improves functional recovery after spinal cord contusion injury [J]. *Neurosci Res*, 2021, 172: 13-25.
- [32] ZHANG H, LIU J, LING C, et al. High mobility group box 1 promotes the differentiation of spinal ependymal cells into astrocytes rather than neurons [J]. *Neuroreport*, 2021, 32(5): 399-406.
- [33] XIA H, WANG D, GUO X, et al. Catalpol protects against spinal cord injury in mice through regulating microRNA-142-mediated HMGB1/TLR4/NF- $\kappa$ B signaling pathway [J]. *Front Pharmacol*, 2021, 11: 630222.
- [34] SONG H H, SONG T C, 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): 1848-55.
- [35] WEN Y, FAN X, BU H, et al. Downregulation of lncRNA FIRRE relieved the neuropathic pain of female mice by suppressing HMGB1 expression [J]. *Mol Cell Biochem*, 2021, 476(2): 841-52.
- [36] 郭霜, 谢咏祺, 张良, 等. 舞蹈致儿童无骨折脱位型脊髓损伤神经学预后的影响因素及预测模型[J]. 中国康复理论与实践 (GUO S, XIE Y Q, ZHANG L, et al. The influencing factors and predictive models of neurological prognosis in children with non fracture and dislocation spinal cord injury caused by dance [J]. *Chinese Rehabilitation Theory and Practice*), 2023, 29(5): 582-9.
- [37] 刘宁, 刘雨泉, 祝斌, 等. 脊髓损伤神经学分类国际标准国内应用情况的文献计量学研究[J]. 中国康复理论与实践 (LIU N, LIU Y Q, ZHU B, et al. A bibliometric study on the domestic application of the international standard for neurological classification of spinal cord injury [J]. *Rehabilitation Theory and Practice in China*), 2023, 29(7): 808-15.
- [38] GUO L, ZHANG D, REN X, et al. SYVN1 attenuates ferroptosis and alleviates spinal cord ischemia-reperfusion injury in rats by regulating the HMGB1/NRF2/HO-1 axis [J]. *Int Immunopharmacol*, 2023, 123: 110802.
- [39] ABBASZADEH F, JORJANI M, JOGHATAEI M T, et al. Astatanthin ameliorates spinal cord edema and astrocyte activation via suppression of HMGB1/TLR4/NF- $\kappa$ B signaling pathway in a rat model of spinal cord injury [J]. *Naunyn Schmiedeberg's Arch Pharmacol*, 2023, 396(11): 3075-86.
- [40] 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: e427-35.
- [41] 郭丽丽. LncRNA H19通过miR-181a-5p调控HMGB1影响大鼠脊髓缺血再灌注损伤后脊髓功能及细胞凋亡[D]. 沈阳: 中国医科大学, 2022.
- [42] GHOLAMINEJHAD M, JAMEI S B, ABDI M, et al. All-trans retinoic acid-preconditioned mesenchymal stem cells improve motor function and alleviate tissue damage after spinal cord injury by inhibition of HMGB1/NF- $\kappa$ B/NLRP3 pathway through autophagy activation [J]. *J Mol Neurosci*, 2022, 72(5): 947-62.
- [43] ZHAO H, ZONG X, LI L, et al. Electroacupuncture inhibits neuroinflammation induced by astrocytic necroptosis through RIP1/MLKL/TLR4 pathway in a mouse model of spinal cord injury [J]. *Mol Neurobiol*, 2024, 61(6): 3258-71.
- [44] TANG D, WANG X, CHEN Y, et al. Treadmill training improves respiratory function in rats after spinal cord injury by inhibiting the HMGB1/TLR-4/NF- $\kappa$ B signaling pathway [J]. *Neurosci Lett*, 2022, 782: 136686.
- [45] 谢豪娜, 王楠, 刘绪涛. 功能性电刺激联合神经肌肉激活技术训练对外伤性脊髓损伤肌肉和神经康复的影响[J]. 临床和实验医学杂志 (XIE H N, WANG N, LIU X T. The effect of functional electrical stimulation combined with neuromuscular activation training on muscle and nerve rehabilitation of traumatic spinal cord injury [J]. *Journal of Clinical and Experimental Medicine*), 2023, 22(19): 2106-10.
- [46] 唐丹, 王先斌, 杨香莲, 等. 跑台运动训练对脊髓损伤后大鼠肺损伤及HMGB1/TLR4/NF- $\kappa$ B信号通路表达的影响[J]. 中国康复医学杂志 (TANG D, WANG X B, YANG XL, et al. The effect of treadmill exercise training on lung injury and HMGB1/TLR4/NF- $\kappa$ B signaling pathway expression in rats with spinal cord injury [J]. *Chinese Journal of Rehabilitation Medicine*), 2023, 38(2): 159-66.