

• 综 述 •

高迁移率族蛋白 1 在继发性输尿管狭窄中的作用机制与意义

程立, 郑杰*, 陶凌松, 刘应清

(华东师范大学附属芜湖医院 泌尿外科, 安徽 芜湖 241000)

摘要: 输尿管狭窄是一种常见的泌尿系统疾病, 其多为继发性病变并对患者的生活质量造成严重影响。高迁移率族蛋白 1 (high mobility group box 1, HMGB1) 是一种高度保守和广泛表达的核蛋白, 被认为参与细胞增殖、分化等一系列生物学过程。近年有研究发现 HMGB1 在输尿管狭窄的发生与发展中起到重要作用。本文对 HMGB1 在继发性输尿管狭窄中的作用机制、相关 HMGB1 抑制剂对术后输尿管狭窄防治研究的进展作一综述, 旨在为治疗继发性输尿管狭窄提供新思路。

关键词: 输尿管狭窄; 高迁移率族蛋白 1; 蛋白质; 抑制剂

中图分类号: R693.2

文献标识码: A

文章编号: 1674-7410(2024)03-0064-04

DOI: 10.20020/j.CNKI.1674-7410.2024.03.14

Mechanism and significance of high mobility group protein 1 in secondary ureteral stenosis

Cheng Li, Zheng Jie, Tao Lingsong, Liu Yingqing

Department of Urology, Wuhu Hospital Affiliated to East China Normal University, Wuhu, Anhui 241000, China

Corresponding author: Zheng Jie, E-mail: 541363640@qq.com

Abstract: Ureteral stricture is a common urinary system disorder that significantly affects the quality of life for patients. High mobility group box 1 (HMGB1) is a nuclear protein widely distributed in various cells and is involved in processes such as cell proliferation and differentiation. Recent studies have found that HMGB1 plays an important role in the occurrence and development of ureteral stricture. This article provides an overview of the mechanisms of HMGB1 in ureteral stricture caused by stones and related surgical procedures, as well as the progress in research on HMGB1 inhibitors for the prevention and treatment of postoperative ureteral stricture. The aim is to provide new insights and targets for the treatment of ureteral stricture.

Keywords: Ureteral stenosis; High mobility group box 1; Protein; Inhibitor

高迁移率族蛋白 1 (high mobility group box 1, HMGB1) 是一种广泛存在的 DNA 结合蛋白, 主要参与调控细胞水平的基因转录过程。有研究表明, 输尿管结石梗阻及相关手术所致的输尿管炎症持续加重会进一步导致输尿管纤维化, 并最终进展为输尿管狭窄^[1]。同时, 此类患者的输尿管上皮细胞 HMGB1 水平较对照组明显升高^[2]。基于此, 本文就 HMGB1 在继发性输尿管纤维化病情发展过程中的作用机理

作详细综述, 并进一步讨论 HMGB1 抑制剂治疗继发性输尿管狭窄的可行性, 旨在为继发性输尿管狭窄的防治提供新思路及理论依据。

1 HMGB1 的研究现状

1.1 HMGB1 的生物学作用 HMGB1 于 1973 年被首次发现, 最初由于其在聚丙烯酰胺凝胶中的高电泳迁移率而得名, 又被称为两性蛋白, 是一种普遍存在的核蛋白^[3]。1999 年, 研究人员首次报道 HMGB1 作为促炎因子发挥作用, 这一发现为日后研究人员研究 HMGB1 在炎症过程与其他慢性炎症疾病中的

基金项目: 芜湖市科技项目 (2022cg30)

※通信作者: 郑杰, E-mail: 541363640@qq.com

作用奠定了基础^[4]。PERSONNAZ等^[5]发现,人为敲除大鼠巨噬细胞HMGB1基因后,实验鼠的肝、肾、肺组织纤维化出现不同程度的减轻。近期有研究表明,HMGB1可通过激活核因子- κ B(nuclear factor kappa-B, NF- κ B)通路诱导成纤维细胞分泌基质金属蛋白酶13、白细胞介素-1 β 和白细胞介素-6等因子,从而加重滑膜炎症和局部纤维化^[6]。这些研究从多方面证实HMGB1在组织纤维化病理进程中起促进作用。

1.2 HMGB1抑制剂及抗HMGB1抗体 随着HMGB1的促炎作用在多种疾病模型中被报道,HMGB1抑制剂由于其改善组织纤维化、无菌性炎症、自身免疫性疾病和癌症的潜力被诸多学者关注。常见抑制剂主要包括DNA结合A盒蛋白、铂化剂(如顺铂)、槲皮素、丙酮酸乙酯、甘草甜素、二氟尼柳、晚期糖基化终产物(soluble receptor for advanced glycation, sRAGE)和雷公藤内酯醇等^[7-9]。截至目前,许多HMGB1抑制剂的有效性已被证实,但由于其种类繁多,作用机制各异,且涉及全身各个系统,这导致针对HMGB1的抑制剂用药方案存在较大差异。有研究表明,在神经系统中,sRAGE可通过阻断Toll样受体4(toll-like receptors, TLR4)抑制癫痫发作^[10]。也有研究报道,在泌尿系统中,HMGB1抑制剂甘草甜素可延缓输尿管狭窄的进展^[11]。

近年来,针对HMGB1的抗体已被开发用作靶向治疗药物,目前,主要被运用于脑卒中、癫痫、术后认知障碍等神经相关领域。在2017年的一项研究中,研究人员通过建立小鼠癫痫模型并将其随机分为两组,一组接受普通免疫球蛋白G治疗,另一组接受抗HMGB1单克隆抗体治疗。研究结果显示,接受抗HMGB1单克隆抗体治疗的小鼠大多数未出现并发的癫痫相关认知障碍^[12]。这些来自其他疾病模型的证据在一定程度上证实了抗HMGB1抗体在抑制HMGB1引起的病理过程的有效性,并为防治继发性输尿管狭窄提供新的思路。然而,关于抗HMGB1抗体在泌尿系统炎症中的研究仍为空白,需开展更多的临床及基础机制研究。

2 输尿管狭窄

2.1 输尿管狭窄概述 输尿管狭窄指由于各种原因导致输尿管的部分或整段管腔变窄,多见于继发性病变。虽然管腔的连续性没有中断,但局部机械性管径异常缩小导致输尿管内阻力增加,会引起一系列病理变化^[13]。在临床实践中,由于输尿管狭窄早期

通常无明显症状,患者常因就医不及时而延误治疗。严重输尿管狭窄可能引起肾盂积水,从而损害肾功能,严重影响患者生活质量,并给患者带来巨大的心理压力及经济负担^[14]。继发性输尿管狭窄占有输尿管狭窄的35%,是泌尿外科疑难杂症之一^[15]。

2.2 继发性输尿管狭窄病因 继发性输尿管狭窄涉及多种危险因素,包括医源性损伤、肿瘤压迫、放疗或创伤等^[15]。有文献报道,251例成年患者接受了263次输尿管镜治疗,共处理输尿管结石304个^[16]。术后通过定期的12个月随访,采用计算机体层成像尿路造影和利尿肾造影对发生肾积水的患者进行狭窄程度确认和检测,最终发现有4例患者出现输尿管狭窄。尽管继发性输尿管狭窄是结石术后的罕见并发症,其后果却十分严重,可能导致不可逆性肾功能衰竭。同时,炎症或结石等原因引发的梗阻会引发输尿管自身发生免疫应答,进而引发输尿管纤维化和不可逆的功能减退。若不及时干预,输尿管结石可能会导致继发输尿管狭窄甚至肾衰竭,这些病理变化对患者构成潜在的致命风险。此外,部分患者的输尿管炎性病变可引起HMGB1分泌增多,这一现象与继发性输尿管狭窄密切相关^[17]。逆行肾内结石手术、手术时间过长、输尿管穿孔和结石嵌塞已被证实是内镜下输尿管狭窄形成的危险因素^[11]。这些试验均直接或间接证明有效抑制HMGB1防治继发性输尿管狭窄的可能性,同时也为如何避免手术造成的HMGB1表达升高提供了新思路。

3 HMGB1与继发性输尿管狭窄

3.1 HMGB1与继发性输尿管狭窄相关性 LI等^[18]的研究发现,在泌尿系统器官中,肾小管细胞特异性缺失HMGB1可减少肾小管纤维化和炎性细胞浸润,这表明HMGB1对输尿管纤维化有一定促进作用。随着对HMGB1结构和生物学功能认识的深入,研究人员逐渐明确HMGB1在泌尿系结石及手术所致输尿管狭窄中的关键作用。

迄今为止,大量研究已表明HMGB1与输尿管狭窄之间存在关联。尽管其具体作用机制尚不明确,通常认为HMGB1主要通过以下3种途径影响输尿管狭窄的形成:①HMGB1对炎症反应的调控作用。在继发性输尿管狭窄的病理过程中,存在明显的炎症反应,炎症反应为狭窄的形成创造一系列前提条件。此外,过度的炎症反应也不利于狭窄的缓解和治疗。HMGB1通过结合并激活TLR4和非Toll样受体,调控细胞外基质中的多种炎性因子,引发炎症反应,最

终导致细胞受损,形成狭窄^[19]。②HMGB1对细胞增殖、迁移和分化的调节作用。在继发性输尿管狭窄的早期阶段,HMGB1可直接作用于细胞表面受体,促进细胞增殖和迁移;然而,随着狭窄程度的加剧,HMGB1的作用逐渐转变为调节细胞分化,特别是促进细胞向炎症反应区域的支持细胞分化^[20]。③HMGB1对细胞凋亡和坏死的调控作用。细胞凋亡和坏死是输尿管狭窄病变的重要机制之一。在输尿管狭窄的发生发展过程中,HMGB1扮演着调控细胞凋亡和坏死的关键角色。有研究表明,HMGB1通过NF- κ B通路间接抑制B淋巴细胞瘤-2基因和激活B淋巴细胞瘤-2基因相关启动子,从而抑制细胞凋亡。此外,HMGB1还可作为NOD样受体热蛋白结构域相关蛋白3激活体的上游信号分子,促进凋亡发生。人体酸性环境可能会刺激HMGB1的爆发性释放,导致组织平衡失衡并引发纤维化。因此,HMGB1的多重生物学作用使其在输尿管狭窄的演化过程中发挥着重要作用^[21]。

3.2 HMGB1在继发性输尿管狭窄防治中的临床前景

HMGB1与继发性输尿管狭窄的炎症反应关系密切。继发性输尿管狭窄常常伴随炎症反应,这也是促进疾病发展的重要因素之一。有研究表明,HMGB1可通过诱导炎症反应并激活NF- κ B通路,影响炎症细胞的迁移和增殖,进一步加剧炎症^[22]。此外,基于小鼠模型的研究发现,抑制HMGB1的表达可明显改善近端及远端输尿管狭窄小鼠的病变情况,显示出HMGB1作为继发性输尿管狭窄治疗靶点的潜力^[12]。HMGB1还可通过调节细胞增殖和凋亡促进输尿管损伤组织的修复和再生。例如,在肾脏损伤后,HMGB1可通过调节干细胞的增殖和分化参与到修复肾脏和再生过程中。在另一项针对巨噬细胞的模型实验中,研究人员发现HMGB1表达水平可影响巨噬细胞的非典型坏死效应和神经胶质细胞的再生过程^[23]。随着对HMGB1的研究不断深入,越来越多的研究开始关注抗HMGB1抗体、HMGB1拮抗剂等与HMGB1相关的代谢通路和药物靶点,从而推动了新型治疗方法的出现。最近有研究发现,咖啡因等天然植物成分可调节HMGB1表达的改变,从而激活受体阴离子激酶1,影响炎症反应和细胞凋亡,这为制定HMGB1在输尿管狭窄治疗中的策略提供了新思路^[24]。总之,尽管目前存在许多挑战和困难需要通过进一步研究加以解决,HMGB1在继发性输尿管狭窄治疗领域仍显示出广阔的应用潜力。

4 总结与展望

综上所述,HMGB1与继发性输尿管狭窄的发生和发展存在着密切联系。深入理解HMGB1的生物学功能对于揭示继发性输尿管狭窄的发病机制至关重要,而应用HMGB1抑制剂和抗HMGB1抗体在预防和治疗该病方面提供了新的策略。然而,目前关于HMGB1在继发性输尿管狭窄中的研究仍然处于初级阶段,未来需通过高质量的临床试验来进一步验证其疗效和安全性。

参考文献:

- [1] CHEN R, KANG R, TANG D. The mechanism of HMGB1 secretion and release [J]. *Exp Mol Med*, 2022, 54(2): 91–102.
- [2] PAFFENHOLZ P, HEIDENREICH A. Modern surgical strategies in the management of complex ureteral strictures [J]. *Curr Opin Urol*, 2021, 31(2): 170–176.
- [3] 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.
- [4] NI YA, CHEN H, NIE H, et al. HMGB1: an overview of its roles in the pathogenesis of liver disease [J]. *J Leukoc Biol*, 2021, 110(5): 987–998.
- [5] PERSONNAZ J, PICCOLO E, DORTIGNAC A, et al. Nuclear HMGB1 protects from nonalcoholic fatty liver disease through negative regulation of liver X receptor [J]. *Sci Adv*, 2022, 8(12): eabg9055.
- [6] PERSONNAZ J, PICCOLO E, BRANCHEREAU M, et al. Macrophage-derived HMGB1 is dispensable for tissue fibrogenesis [J]. *FASEB Bioadv*, 2019, 1(4): 227–245.
- [7] ZHONG B, QIN Z, ZHOU H, et al. MicroRNA-505 negatively regulates HMGB1 to suppress cell proliferation in renal cell carcinoma [J]. *J Cell Physiol*, 2019, 234(9): 15025–15034.
- [8] YANG H, LIU H, ZENG Q, et al. Inhibition of HMGB1/RAGE-mediated endocytosis by HMGB1 antagonist box A, anti-HMGB1 antibodies, and cholinergic agonists suppresses inflammation [J]. *Mol Med*, 2019, 25(1): 13.
- [9] FAN H, TANG HB, 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.
- [10] ZHANG S, CHEN F, ZHAI F, et al. Role of HMGB1/TLR4 and IL-1 β /IL-1R1 signaling pathways in epilepsy [J]. *Front Neurol*, 2022, 13: 904225.
- [11] 陈柯宇, 王亮. 高迁移率族蛋白1在钬激光致输尿管狭窄患者中的作用及甘草酸苷的体外抑制研究 [J]. *中国免疫学杂志*, 2020, 36(13): 1631–1635.

- [12] NISHIBORI M, MORI S, TAKAHASHI HK. Anti-HMGB1 monoclonal antibody therapy for a wide range of CNS and PNS diseases [J]. *J Pharmacol Sci*, 2019, 140(1): 94–101.
- [13] 陈智威. 输尿管支架在输尿管狭窄治疗中的应用进展 [J]. *中国微创外科杂志*, 2022, 22(4): 333–337.
- [14] REICHERZ A, ELTIT F, ALMUTAIRI K, et al. Ureteral obstruction promotes ureteral inflammation and fibrosis [J]. *Eur Urol Focus*, 2023, 9(2): 371–380.
- [15] GADZHIEV N, PROSYANNIKOV M, MALKHASYAN V, et al. Urolithiasis prevalence in the Russian federation: analysis of trends over a 15-year period [J]. *World J Urol*, 2021, 39(10): 3939–3944.
- [16] DARWISH AE, GADELMOULA MM, ABDELKAWI IF, et al. Ureteral stricture after ureteroscopy for stones: a prospective study for the incidence and risk factors [J]. *Urol Ann*, 2019, 11(3): 276–281.
- [17] 罗子靖, 王磊, 高景宇, 等. 输尿管结石并发感染患者血清 HMGB1、Caspase9 及 IL-10 水平变化意义 [J]. *分子诊断与治疗杂志*, 2022, 14(8): 1385–1388, 1393.
- [18] LI Y, YUAN Y, HUANG ZX, et al. GSDME-mediated pyroptosis promotes inflammation and fibrosis in obstructive nephropathy [J]. *Cell Death Differ*, 2021, 28(8): 2333–2350.
- [19] YANG H, WANG H, ANDERSSON U. Targeting inflammation driven by HMGB1 [J]. *Front Immunol*, 2020, 11: 484.
- [20] WALTER CEJ, DURAIRAJAN S, PERIYANDAVAN K, et al. Bladder neoplasms and NF- κ B: an unfathomed association [J]. *Expert Rev Mol Diagn*, 2020, 20(5): 497–508.
- [21] SCOTLAND KB, HUBOSKY SG, TANIMOTO R, et al. Simultaneous bilateral ureteral calculi: a new paradigm for management [J]. *Urology*, 2018, 118: 30–35.
- [22] ZHU H, ZENG Y, TAN J, et al. HMGB1 induced oxidative stress and inflammation in endothelial cells exposed to impinging flow [J]. *Cerebrovasc Dis*, 2023.
- [23] LIN YC, ZHENG G, LIU HT, et al. USP7 promotes the osteoclast differentiation of CD14+ human peripheral blood monocytes in osteoporosis via HMGB1 deubiquitination [J]. *J Orthop Translat*, 2023, 40: 80–91.
- [24] ZHAO ZB, MARSCHNER JA, IWAKURA T, et al. Tubular epithelial cell HMGB1 promotes AKI-CKD transition by sensitizing cycling tubular cells to oxidative stress: a rationale for targeting HMGB1 during AKI recovery [J]. *J Am Soc Nephrol*, 2023, 34(3): 394–411.