

本文引文格式:甘慧芳,覃月秋. HMGB1、氧化应激对细胞自噬和凋亡作用的研究进展[J]. 右江民族医学院学报, 2025, 47(1):160-164.

【医学综述】

HMGB1、氧化应激对细胞自噬和凋亡作用的研究进展

甘慧芳^{1,2}, 覃月秋²

(1. 右江民族医学院研究生学院, 广西 百色 533000;
2. 右江民族医学院附属医院消化内科, 广西 百色 533000)

摘要: 高迁移率族蛋白 B1 (high mobility group box-1 protein, HMGB1) 与氧化应激可介导细胞自噬和凋亡, 参与糖尿病、炎症性肠病等多种疾病的发生发展。因此研究其相关分子机制具有重要意义。研究发现 HMGB1 与晚期糖基化终产物受体 (receptor for advanced glycosylation end products, RAGE)、toll 样受体 (Toll-like receptors, TLR) 等多种受体相结合, 介导炎症、免疫及细胞增殖、迁移、自噬、凋亡等多种生物学过程。氧化应激在机体内活性氧 (reactive oxygen species, ROS) 生成和抗氧化物质失衡状态下, 直接或间接地通过信号转导通路诱导线粒体通透性改变, 诱导细胞自噬、凋亡和坏死。本文分别就 HMGB1、氧化应激对细胞自噬和凋亡作用进行综述, 为靶向抑制 HMGB1 及使用抗氧化剂防治疾病提供参考和新的思路。

关键词: 高迁移率族蛋白 B1; 氧化应激; 细胞自噬; 细胞凋亡

中图分类号: R329.25 **文献标识码:** A **文章编号:** 1001-5817(2025)01-0160-05

doi: 10.3969/j.issn.1001-5817.2025.01.027

多项研究揭示高迁移率族蛋白 B1 (high mobility group box-1 protein, HMGB1)、氧化应激介导细胞自噬、凋亡与神经系统疾病、心血管病等慢性病及癌症发生、发展有关^[1-2], 但具体作用及分子机制尚不清楚, 因此探究其作用及机制有助于相关疾病防治。HMGB1 是一种染色质结合的核蛋白和损伤相关的模式分子, 是调节细胞死亡与存活信号通路中不可或缺的一部分^[3]。氧化应激是一种以 ROS 和抗氧化剂之间失衡为特征的现象^[4]。ROS 是一种体积小、寿命短、活性高的分子, 是线粒体电子传递链中氧代谢的副产物。ROS 的积累会导致细胞成分氧化损伤, 从而诱发自噬^[5]。自噬在氧化应激条件下被激活, 影响凋亡水平。同时 HMGB1、氧化应激可相互作用。本文分别就 HMGB1、氧化应激对细胞自噬和凋亡作用进行综述, 为靶向抑制 HMGB1 及使用抗氧化剂防治疾病提供理论依据。

1 HMGB1 与细胞自噬、凋亡

1.1 HMGB1 概述 高迁移率族 (high mobility group, HMG) 蛋白是一类非组蛋白核蛋白, 在转录、复制、重组、修复和其他 DNA 相关生物活动中发挥作

用^[6]。HMGB1 属于 HMG-1/-2 亚家族, 是一个高度保守的单肽链, 由 215 个氨基酸残基组成, 分子量约为 24894Da, 包含以下 3 个结构域: a 盒、b 盒和酸性 c 末端尾部^[7] (如图 1 所示)。功能分析表明, HMGB1 的 a 盒和 b 盒都能与 DNA 结合, 并在折叠和扭曲双链 DNA 中发挥作用。b 盒通过诱导巨噬细胞分泌促炎细胞因子而含有细胞因子活性, 在炎症中起作用, a 盒是 b 盒的拮抗部位^[8], 而 c 末端尾部可与 a 盒和 b 盒之间的特定残基相互作用。a 盒抑制炎症作用可能与抑制 HMGB1 的细胞外释放有关。HMGB1 可主动或被动释放到细胞外, 炎症刺激介导从细胞核到细胞质再到细胞外介质的转运, 而坏死和凋亡是 HMGB1 细胞释放的被动方式^[9]。HMGB1 的功能因其在细胞内定位不同而异: 在细胞核中, HMGB1 促进核小体稳定性, 支持转录因子与其 DNA 靶标之间的结合^[10]。在细胞质中, HMGB1 与 Beclin1 结合, 诱导自噬和抑制凋亡^[11]。在细胞外中, HMGB1 与晚期糖基化终产物受体 (receptor for advanced glycosylation end products, RAGE) 和 toll 样受体 (Toll-like receptors, TLR) 结合调控细胞自噬及凋亡^[12]。

基金项目: 国家自然科学基金项目 (82260134); 广西自然科学基金项目 (2023GXNSFAA026118); 右江民族医学院校级硕士研究生创新项目 (YZCXJH2023017)

第一作者: 甘慧芳, 在读硕士研究生, 研究方向: 胰腺疾病发病机制及诊治, E-mail: ghf215585@163.com

通讯作者: 覃月秋, 博士, 教授, 研究方向: 胰腺疾病发病机制及诊治, E-mail: gxbsqyq@126.com

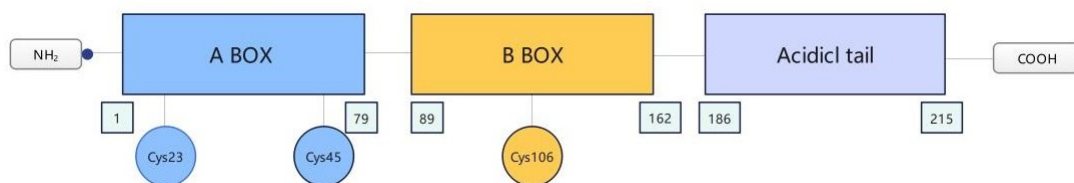


图 1 HMGB1 结构示意图

1.2 细胞自噬与凋亡 自噬被认为是细胞的程序性存活过程,是细胞维持能量内稳态和应对细胞毒性物质作用的一个非常重要的生物过程^[13]。具体功能是在营养剥夺时为维持新陈代谢循环利用细胞成分,并防止应激时受损、有毒蛋白质和细胞器的积累。自噬可促进细胞存活,但异常自噬将导致细胞损伤^[14-15]。自噬有 3 种不同的形式:微自噬、伴侣介导的自噬和巨自噬。通常所说的自噬是指巨自噬。而自噬调节机制相当复杂,目前比较明确的是 III 型 PI3K/Akt (PKB) 途径、BCL-2/Beclin-1 途径、p53 途径、雷帕霉素调控的雷帕霉素靶蛋白(mTOR)/ MAPK 途径^[16]。凋亡又称 I 型程序性细胞死亡,凋亡细胞的形态学特征包括细胞收缩、膜泡、染色质凝聚、DNA 断裂和凋亡小体的形成^[10]。目前关于凋亡机制的研究已比较明确,很多基因参与了细胞凋亡,包括 BCL-2 家族和半胱天冬酶(Caspase)家族^[17]。BCL-2 家族包括抗凋亡蛋白(如 BCL-2、BCL-XL、BCL-W 和 MCL-1)和促凋亡蛋白(如 BAX、BAK、BOB、BAD、BIM、BID、PUMA 和 NOXA),其主要是通过控制线粒体外膜通透性(mitochondrial outer membrane permeabilization, MOMP)来调节内在通路,当 MOMP 发生改变时,几种线粒体蛋白(如细胞色素 c 和二线粒体来源的半胱氨酸酶激活剂)被释放到细胞质中,诱导凋亡体的形成^[18-19]。Caspase 也被称为白介素-1 转换酶样蛋白酶,是一类半胱氨酸蛋白酶,是凋亡细胞的标志之一。研究证明 Caspase-3 是哺乳动物细胞凋亡的关键酶^[20]。该酶介导 Caspase 激活的脱氧核糖核酸酶(caspase-activated deoxyribonuclease, CAD)的激活和外质小叶中磷脂酰丝氨酸(phosphatidylserine, PS)的外化。Caspase 级联可由颗粒酶 B 直接激活,颗粒酶 B 通过穿孔素通道渗透到细胞质中,或在 Fas(CD95)或肿瘤坏死因子受体 1 (TNFR1)连接后激活,包括 PS 在内的许多决定因子在凋亡细胞及其衍生片段中表达^[21]。细胞凋亡通常会限制炎症级联反应,因此细胞凋亡水平在一定程度上与疾病严重程度呈负相关^[22]。过度细胞凋亡将促进疾病发生发展^[23]。细胞自噬和细胞凋亡在细胞内相互作用,一起参与调控细胞的命运。异常自噬可引发细胞凋亡,凋亡信号通路也可以通过多种机制调控自噬。

1.3 HMGB1 与细胞自噬、凋亡 HMGB1 对细胞自噬、凋亡的作用主要通过以下 4 种机制来体现:第一,与 Beclin1 结合可促进细胞自噬,减少细胞凋亡;第二,增加热休克蛋白 B1(HSPB1)的表达抑制细胞自噬及凋亡;第三,与受体 TLR 结合促进细胞自噬及凋亡;第四,与受体 RAGE 结合促进细胞自噬,诱导或抑制细胞凋亡。

1.3.1 HMGB1 通过与 Beclin1 结合调节细胞自噬、凋亡 在细胞质内的还原型 HMGB1 与 Beclin1 结合可促进细胞自噬,减少细胞凋亡。百草枯通过 HMGB1 介导的 α -突触核蛋白积累可以竞争性地干扰 HMGB1 和 Beclin1 的复合物形成,从而抑制细胞中的自噬功能^[24]。在人神经母细胞瘤细胞中,锰(Mn)可以增加 HMGB1 mRNA 水平及其胞质易位和失调自噬,并且 Mn 诱导的 α -突触核蛋白过表达干扰 HMGB1 和 Beclin1 的相互作用,随后促进 Beclin1 与抗凋亡蛋白 BCL-2 结合,且另一个重要发现是柯诺辛 B 通过将 HMGB1 与 α -突触核蛋白分离并抑制 mTOR 信号传导,部分改善了 Mn 诱导的自噬失调和神经毒性^[25]。

1.3.2 HMGB1 通过参与调节 HSPB1 的表达调节细胞自噬、凋亡 HMGB1 通过增加 HSPB1 的表达抑制细胞自噬及凋亡。有实验表明 miR-410 可能通过直接靶向 HMGB1 调节 HSPB1 活性来抑制心脏心肌缺血/再灌注损伤后的线粒体自噬^[26]。NARUMI T 等^[27]研究阐明了 HMGB1 在阿霉素诱导的心肌病期间 HSPB1 表达中的作用。他们报告了第一个体内和体外证据,表明心脏 HMGB1 以热休克因子 2 依赖性方式增加 HSPB1 表达并减弱与阿霉素诱导的心肌病相关的心肌细胞凋亡。

1.3.3 HMGB1 通过与 TLR 受体结合调节细胞自噬、凋亡 HMGB1 通过与 TLR 受体结合促进细胞自噬及凋亡。通过向大鼠注射自体血液来诱导脑出血(ICH)后 6 h 向脑室内注射针对 HMGB1 或 TLR4 的短干扰 RNA 后,研究发现 ICH 导致 HMGB1 从细胞核转位到细胞质,并上调 TLR4 和骨髓分化因子 88(MyD88)的表达,诱导神经功能缺损。在 ICH 急性期, HMGB1/TLR4/MyD88 轴通过诱导自噬促进炎症^[28]。在相关研究中,环丙内酰胺通过抑制 HMGB1/

TLR4/NF- κ B 信号通路抑制大鼠软骨细胞凋亡和炎症^[29]。

1.3.4 HMGB1 与 RAGE 受体结合调节细胞自噬、凋亡 HMGB1 可通过与 RAGE 受体结合促进细胞自噬,诱导或抑制细胞凋亡。研究表明,抑制 HMGB1-RAGE 轴可抑制促炎因子的产生,进而抑制耳蜗毛细胞的凋亡,并在体内提供功能性的听力保护作用^[30]。在急性白血病耐药研究机制中发现,细胞外 HMGB1 通过与 RAGE 受体的相互作用,不仅上调了细胞自噬,同时下调了细胞凋亡;HMGB1/RAGE 诱导的自噬与 ERK1/2 的激活和 mTOR 的磷酸化降低有关,而 HMGB1/RAGE 以 P53 介导的 BCL-2 调节的方式限制细胞凋亡^[31]。条件性敲除 HMGB1 可减少视网膜脱离后的自噬激活,从而促进光感受器存活并减少程序性细胞凋亡^[32]。HMGB1-RAGE 轴通过细胞凋亡和 Pink1/Parkin 介导的自噬途径加重了糖尿病心肌缺血/再灌注(I/R)损伤(MI/RI),而抑制 HMGB1 或 RAGE 有助于缓解这些不利情况^[33]。上述研究表明,靶向调控 HMGB1 介导的细胞自噬和凋亡可能是治疗疾病的一种新途径。然而, HMGB1 介导的自噬和凋亡之间相互作用的确切机制仍未明确,需要进一步研究。

2 氧化应激与细胞自噬、凋亡

2.1 氧化应激概述 一定生理水平的 ROS 具有重要的调节作用,但各种因素引起 ROS 水平超过抗氧化保护所规定的极限时,生物系统会进入氧化应激状态,这种氧化应激状态促进疾病发生发展。ROS 包括过氧化氢(H₂O₂)、羟基自由基(OH⁻)、单线态氧(O₂)和超氧化物(O₂⁻)。多余的 ROS 可以被非酶清除剂(如某些维生素)中和,或通过抗氧化解毒酶(如超氧化物歧化酶/过氧化氢酶、过氧化物酶和谷胱甘肽/硫氧还蛋白还原酶)的作用转化为无害物质^[5,34]。研究表明,丙二醛(Malondialdehyde, MDA)是 ROS 的代谢产物之一,它反映机体内脂质过氧化,通过检测 MDA 可以确定氧化应激水平,而超氧化物歧化酶(SOD)是机体内重要的内源性抗氧化酶,可以减少氧化应激的损伤^[35]。

2.2 氧化应激与细胞自噬、凋亡 多项研究揭示氧化应激与神经退行性疾病、心血管病等慢性病及癌症有关。枸杞多糖通过调节氧化应激-内质网应激-自噬-凋亡信号轴保护皮肤细胞免受 PM2.5 诱导的细胞毒性^[36]。有研究表明,长波紫外线能诱导成纤维细胞氧化应激并通过诱导氧化应激激活人皮肤成纤维细胞自噬,而细胞自噬可抑制长波紫外线诱导的成纤维细胞凋亡^[37]。氧化锌纳米颗粒可通过氧化应激诱导细胞凋亡和自噬,自噬可能对氧化锌纳米颗粒诱导的小

鼠间质细胞凋亡具有保护作用^[38]。但另一研究表明,氯化镉通过激活氧化应激引起小鼠睾丸间质细胞自噬异常和细胞凋亡,而自噬在氯化镉诱导的 TM3 细胞凋亡中起细胞毒性作用^[39]。上述研究表明,氧化应激条件下自噬被激活,这可能保护细胞避免凋亡,也可能对细胞起毒性作用。使用抗氧化药物时自噬和凋亡通路可同时被激活以减轻氧化应激水平,这为氧化应激相关疾病中抗氧化剂的使用提供了依据。

3 HMGB1 与氧化应激

目前相关研究表明, HMGB1 表达水平影响氧化应激。有研究发现, HMGB1 的表达被抑制后,会使 NRF2/HO-1/GPX4 轴激活,进而影响炎症性肠病小鼠体内过度的氧化应激反应,减轻结肠病理损伤^[40]。同样的,抑制小鼠耳蜗毛细胞中 HMGB1/RAGE 轴可以逆转顺铂损伤后 ROS 积累的增加和炎症反应的产生^[30]。值得注意的是,芝麻素可抑制血清 HMGB1 释放,阻断 TLR4-NF- κ B 信号通路来抑制氧化应激和炎症反应,从而保护对乙酰氨基酚诱导的急性肝损伤^[41]。道地粉通过调控 Nrf2/HO-1/HMGB1 信号通路,部分抑制炎症反应和氧化应激,从而减轻 SAP 诱导的肠道和心脏损伤^[42]。木犀草素通过抑制小鸡回肠中的 HMGB1/TLR4/NF- κ B 信号轴减弱禽类致病性大肠杆菌诱导的氧化应激和炎症^[43]。此外, HMGB1 和 HMGB1 相关氧化应激水平显著升高被认为是神经病理的基础,专门开发靶向 HMGB1 或其受体的治疗药物可能有助于减少相关的炎症反应和氧化应激^[44-45]。上述研究表明 HMGB1 表达水平可影响氧化应激。而以下研究发现,氧化应激也可影响 HMGB1 的释放及其对细胞的作用: STAVELY R 等^[46]研究发现,氧化应激可诱导 HMGB1 的细胞质易位,促进核内 HMGB1 表达和释放。在轻度氧化应激中,糖尿病大鼠肝脏中 HMGB1 具有细胞保护作用,而在强烈氧化应激中, HMGB1 的作用可促进细胞死亡和肝损伤^[11]。HMGB1 与氧化应激相互影响,但其相互作用的分子机制尚未明确,仍需进一步深入研究。

4 结论与展望

总之, HMGB1 和氧化应激反应在细胞自噬和细胞凋亡中起重要作用。HMGB1 既是一种核因子,也是一种分泌蛋白。在细胞核中,它扮演 DNA 伴侣的角色。而在细胞外,它是一个损伤相关的模式分子。HMGB1 可通过与 RAGE、TLR、Beclin1 结合及调节 HSPB1 表达等调控细胞自噬、凋亡。而氧化应激状态也可影响细胞自噬、凋亡,但具体机制目前仍不明确。靶向调控 HMGB1 和氧化应激介导的自噬和凋亡可能是治疗疾病的一种有希望的新途径。同时, HMGB1 与氧化应激可相互作用,了解 HMGB1 及其在氧化应

激环境中的复杂作用,可能为减轻氧化应激损伤提供新思路。

参考文献:

- [1] NGADIMON I W,SETH E A,SHAIKH M F. Exploring the neuroinflammatory pathway in epilepsy and cognitive impairment: role of HMGB1 and translational challenges [J]. *Front Biosci*,2024,29(6):229.
- [2] LAN T J,HE S H,LUO X F, et al. Disruption of NADPH homeostasis by total flavonoids from *Adinandra nitida* Merr. ex Li leaves triggers ROS-dependent p53 activation leading to apoptosis in non-small cell lung cancer cells [J]. *J Ethnopharmacol*,2024,332:118340.
- [3] TANG D L,LOZE M T,ZEH H J, et al. The redox protein HMGB1 regulates cell death and survival in cancer treatment[J]. *Autophagy*,2010,6(8):1181-1183.
- [4] QIAN H,SHAN Y H,GONG R C, et al. Mechanism of action and therapeutic effects of oxidative stress and stem cell-based materials in skin aging: Current evidence and future perspectives[J]. *Front Bioeng Biotechnol*,2023,10:1082403.
- [5] 汝少国,朱增光,崔鹏飞. 细胞自噬与应激反应[J]. *中国海洋大学学报(自然科学版)*,2022,52(7):1-13.
- [6] YUAN J Y,GUO L,MA J T, et al. HMGB1 as an extracellular pro-inflammatory cytokine: Implications for drug-induced organic damage [J]. *Cell Biol Toxicol*,2024,40(1):55.
- [7] TIAN Z J,ZHU L,XIE Y T, et al. The mechanism of high mobility group box-1 protein and its bidirectional regulation in tumors [J]. *Biomol Biomed*,2024,24(3):477-485.
- [8] KHUMSRI W,PAYUHAKRIT W,KONGKAEW A, et al. Box A of HMGB1 maintains the DNA gap and prevents DDR-induced kidney injury in D-galactose induction rats[J]. *In Vivo*,2024,38(3):1170-1181.
- [9] PALUMBO A,ATZENI F,MURDACA G, et al. The role of alarmins in osteoarthritis pathogenesis: HMGB1, S100B and IL-33[J]. *Int J Mol Sci*,2023,24(15):12143.
- [10] LIAO M M,CAO J R,CHEN W, et al. HMGB1 prefers to interact with structural RNAs and regulates rRNA methylation modification and translation in HeLa cells [J]. *BMC Genomics*,2024,25(1):345.
- [11] PETROVIĆA,BOGOJEVIĆ D,KORAĆ A, et al. Oxidative stress-dependent contribution of HMGB1 to the interplay between apoptosis and autophagy in diabetic rat liver[J]. *J Physiol Biochem*,2017,73(4):511-521.
- [12] ZHAO Y,LI R T. HMGB1 is a promising therapeutic target for asthma[J]. *Cytokine*,2023,165:156171.
- [13] 章晶晶,黄鹤. 自噬在冠状动脉粥样硬化性心脏病中的研究进展[J]. *心血管病学进展*,2024,45(4):312-316.
- [14] LI Z K,DU Y T. CST3 alleviates bilirubin-induced neurocytes' damage by promoting autophagy [J]. *Transl Neurosci*,2023,14(1):20220314.
- [15] WANG T,YAN L Q,WANG G, et al. VPS41-mediated incomplete autophagy aggravates cadmium-induced apoptosis in mouse hepatocytes[J]. *J Hazard Mater*,2023,459:132243.
- [16] ZHANG T,GAN Y,ZHU S. Association between autophagy and acute pancreatitis[J]. *Front Genet*,2023,14:998035.
- [17] ZHANG Y,ZHENG Y,ZHANG J K, et al. Apoptotic signaling pathways in bone metastatic lung cancer: a comprehensive analysis[J]. *Discov Oncol*,2024,15(1):310.
- [18] COSENTINO K,HERTLEIN V,JENNER A, et al. The interplay between BAX and BAK tunes apoptotic pore growth to control mitochondrial-DNA-mediated inflammation[J]. *Mol Cell*,2022,82(5):933-949. e9.
- [19] CZABOTAR P E,LESSENE G,STRASSER A, et al. Control of apoptosis by the BCL-2 protein family: implications for physiology and therapy[J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*,2014,15(1):49-63.
- [20] AN Q,ZHOU Z P,XU C, et al. Exosomes derived from mir-337-3p over-expressing tendon stem cells protect against apoptosis of tenocytes via targeting caspase3[J]. *BMC Musculoskelet Disord*,2024,25(1):561.
- [21] TOTI F,HUGEL B,GIDON-JEANGIRARD C, et al. Apoptosis in vascular disease [J]. *Thromb Haemost*,1999,82(2):727-735.
- [22] 谢荣俊,张树友,李峰等. 急性胰腺炎时腺泡细胞凋亡与 Bax 表达[J]. *中国医学创新*,2012,9(10):4-6.
- [23] ZHOU L,TAN J H,ZHOU W Y, et al. P53 activated by ER stress aggravates caerulein-induced acute pancreatitis progression by inducing acinar cell apoptosis[J]. *Dig Dis Sci*,2020,65(11):1-12.
- [24] WANG K D,ZHANG B F,ZHANG B Y, et al. Paraquat inhibits autophagy *Via* intensifying the interaction between HMGB1 and α -synuclein[J]. *Neurotox Res*,2022,40(2):520-529.
- [25] YAN D Y,MA Z,LIU C, et al. Corynoxine B ameliorates HMGB1-dependent autophagy dysfunction during manganese exposure in SH-SY5Y human neuroblastoma cells [J]. *Food Chem Toxicol*,2019,124:336-348.
- [26] YANG F,LI T,DONG Z H, et al. MicroRNA-410 is involved in mitophagy after cardiac ischemia/reperfusion injury by targeting high-mobility group box 1 protein [J]. *J Cell Biochem*,2018,119(2):2427-2439.
- [27] NARUMI T,SHISHIDO T,OTAKI Y, et al. High-mobility group box 1-mediated heat shock protein beta 1 expression attenuates mitochondrial dysfunction and apoptosis[J]. *J Mol Cell Cardiol*,2015,82:1-12.

- [28] LEI C Y, LI Y Y, ZHU X Y, et al. HMGB1/TLR4 induces autophagy and promotes neuroinflammation after intracerebral hemorrhage [J]. *Brain Res*, 2022, 1792: 148003.
- [29] 齐鑫, 陈欣, 宏文博, 等. 基于 HMGB1/TLR4/NF- κ B 信号通路研究蒿本内酯衍生物抑制 TL-1 β 诱导的大鼠软骨细胞凋亡和炎症反应的作用机制[J]. *中国中药杂志*, 2024, 49(4): 1007-1016.
- [30] QIAO X Y, LI W, ZHENG Z W, et al. Inhibition of the HMGB1/RAGE axis protects against cisplatin-induced ototoxicity via suppression of inflammation and oxidative stress[J]. *Int J Biol Sci*, 2024, 20(2): 784-800.
- [31] LAI W X, LI X Y, KONG Q, et al. Extracellular HMGB1 interacts with RAGE and promotes chemoresistance in acute leukemia cells[J]. *Cancer Cell Int*, 2021, 21(1): 700.
- [32] ROSS B X, JIA L, KONG D J, et al. Conditional knock out of high-mobility group box 1 (HMGB1) in rods reduces autophagy activation after retinal detachment[J]. *Cells*, 2021, 10(8): 2010.
- [33] HE D W, LIU D Z, LUO X Z, et al. HMGB1-RAGE axis contributes to myocardial ischemia/reperfusion injury via regulation of cardiomyocyte autophagy and apoptosis in diabetic mice[J]. *Biol Chem*, 2024, 405(3): 167-176.
- [34] VERMOT A, PETIT-HÄRTLEIN T, SMITH SME, et al. NADPH oxidases (NOX): an overview from discovery, molecular mechanisms to physiology and pathology [J]. *Antioxidants*, 2021, 10(6): 890.
- [35] 孔安安, 陈欢, 李红娟, 等. 针刀联合推拿干预肌性斜颈兔颈肌中 CK 活性与兔血清 SOD、MDA 的相关性[J]. *中国老年学杂志*, 2023, 43(7): 1667-1669.
- [36] ZHU S, LI X, DANG B R, et al. Lycium Barbarum polysaccharide protects HaCaT cells from PM_{2.5}-induced apoptosis via inhibiting oxidative stress, ER stress and autophagy[J]. *Redox Rep*, 2022, 27(1): 32-44.
- [37] 谭自敏. 氧化应激诱导细胞自噬在 UVA 致人皮肤成纤维细胞凋亡中的作用及机制研究[D]. 泸州: 西南医科大学, 2021.
- [38] SHEN J C, YANG D, ZHOU X F, et al. Role of autophagy in zinc oxide nanoparticles-induced apoptosis of mouse LEYDIG cells[J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(16): 4042.
- [39] 任小桐. 氧化应激在镉诱导睾丸间质细胞自噬和凋亡中的作用研究[D]. 武汉: 武汉科技大学, 2022.
- [40] 陈小红, 田霞. HMGB1 对炎症性肠病中氧化应激损伤的调控作用及其机制[J]. *山西医科大学学报*, 2024, 55(3): 326-331.
- [41] DU H, TONG S W, KUANG G, et al. Sesamin protects against APAP-induced acute liver injury by inhibiting oxidative stress and inflammatory response via deactivation of HMGB1/TLR4/NF κ B signal in mice[J]. *J Immunol Res*, 2023, 2023: 1116841.
- [42] YAO J, MIAO Y, ZHANG Y, et al. Dao-Chi powder ameliorates pancreatitis-induced intestinal and cardiac injuries via regulating the Nrf2-HO-1-HMGB1 signaling pathway in rats[J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13: 922130.
- [43] CAO Z Y, XING C H, CHENG X Y, et al. Luteolin attenuates APEC-induced oxidative stress and inflammation via inhibiting the HMGB1/TLR4/NF- κ B signal axis in the ileum of chicks[J]. *Animals*, 2022, 13(1): 83.
- [44] DINCEL G C, YAUUZ O, YILDIRIM S, et al. ADAMTS-13 and HMGB1-induced oxidative stress in *Taenia multiceps*-infected animals[J]. *Sci Rep*, 2023, 13(1): 17929.
- [45] MIAO L, HUANG F, SUN Y Y, et al. Curcumin plays a local anti-inflammatory and antioxidant role via the HMGB1/TLR4/NF-KB pathway in rat masseter muscle under psychological stress[J]. *J Oral Rehabil*, 2021, 49(2): 249-257.
- [46] STAVELY R, SAHAKIAN L, FILIPPONE R T, et al. Oxidative stress-induced HMGB1 translocation in myenteric neurons contributes to neuropathy in colitis[J]. *Biomolecules*, 2022, 12(12): 1831.

收稿日期: 2024-07-17; 修回日期: 2024-08-21

(本文编辑 覃黎黎)