

· 综述 ·

HMGB1: 急性肺损伤“肺-脑轴”炎症关联的关键介质与治疗新靶标



全文二维码

朱丽玲¹ 肖婷² 屈双权²¹ 南华大学衡阳医学院儿科学院 湖南省儿童医院麻醉手术科, 长沙 410007; ² 中南大学湘雅医学院附属儿童医院 湖南省儿童医院麻醉手术科, 长沙 410007

通信作者: 屈双权, Email: shuangquanqu@126.com

【摘要】 急性肺损伤及其重症形式急性呼吸窘迫综合征均是高病死率的肺部疾病, 常伴脑损伤, 严重影响治疗与预后。炎症机制在急性肺损伤“肺-脑轴”中起关键作用, 细胞外高迁移率族蛋白 B1 (high mobility group box1 protein, HMGB1) 作为重要的促炎因子, 广泛参与肺、脑损伤的发病过程。抑制 HMGB1 释放有望阻断肺-脑炎症沟通, 为攻克肺脑共损伤提供新思路与治疗靶点。

【关键词】 HMGB1; 急性肺损伤; 肺-脑轴; 脑损伤

【基金项目】 湖南省自然科学基金面上项目 (2024JJ5220)

DOI: 10.3760/cma.j.cn101785-202411008-016

HMGB1: a critical mediator and novel therapeutic target in the “lung-brain axis” inflammatory connection of acute lung injury

Zhu Liling¹, Xiao Ting², Qu Shuangquan²¹ Department of Anesthesiology, Hunan Children's Hospital, School of Pediatrics, Hengyang Medical School, University of South China, Changsha 410007, China; ² Department of Anesthesiology, Affiliated Children's Hospital, Xiangya School of Medicine, Central South University (Hunan Children's Hospital), Changsha 410007, China

Corresponding author: Qu Shuangquan, Email: shuangquanqu@126.com

【Abstract】 Acute lung injury (ALI) and its more severe form, acute respiratory distress syndrome (ARDS), are lung diseases with high mortality rates. They are often complicated by brain injury, significantly affecting treatment and prognosis. Inflammation plays a pivotal role in the “lung-brain axis” of ALI. As a critical pro-inflammatory factor, extracellular high mobility group box 1 protein (HMGB1) is widely implicated in the pathogenesis of both pulmonary and cerebral injuries. Inhibiting HMGB1 release is expected to disrupt inflammatory crosstalk between the lung and brain, offering novel insights and potential therapeutic targets for mitigating combined lung and brain damage.

【Key words】 HMGB1; Acute Lung Injury; Lung-Brain Axis; Brain Injury

【Fund program】 General Program of Hunan Provincial Natural Science Foundation (2024JJ5220)

DOI: 10.3760/cma.j.cn101785-202411008-016

急性肺损伤 (acute lung injury, ALI) 及其重症形式急性呼吸窘迫综合征 (acute respiratory distress syndrome, ARDS), 均是高病死率的呼吸系统疾病, 由弥漫性肺部炎症和水肿引发。在 ALI/ARDS 病程中, 肺部炎症细胞在趋化因子作用下大量聚集, 释放蛋白酶和活性氧, 破坏肺组织细胞; 同时细胞因子失控性释放, 引发炎症级联反应, 导致肺泡-毛细血管屏障受损, 患者出现严重低氧血症和呼吸衰竭。临床中, 部分 ALI 患者会并发谵妄、认知功能障碍等疾病, 严重影响治疗效果^[1]。“肺-脑轴”概念的提出, 为探究 ALI 并发脑损伤机制提供了新思路。鉴于 ALI 和脑损伤中均存在全身炎症反

应, 推测炎症是两者出现共损伤的重要基础。细胞外高迁移率族蛋白 B1 (high mobility group box1 protein, HMGB1) 是细胞核中的 DNA 结合伴侣, 组织损伤时, 免疫和受损细胞会分泌 HMGB1, 其与 Toll 样受体 (toll like receptors, TLRs) 相互作用, 转化为促炎细胞因子, 诱发炎症性疾病^[2]。大量研究表明, HMGB1 在 ALI 及脑损伤中发挥重要作用, 可能是 ALI “肺-脑轴”的关键桥梁。本文旨在综述 HMGB1 在 ALI “肺-脑轴”中的作用。

一、急性肺损伤的“肺-脑轴”

ALI 通常由肺部感染、创伤、吸入有害物质等多种因素

引起,表现为肺泡通透性增加、肺水肿、气体交换障碍及呼吸功能衰竭,病理改变引起一系列免疫反应,导致细胞因子释放,引起炎症级联反应。这种炎症并不局限于肺部,还可能影响脑及其他肺外器官^[3-4]。研究报道,单肺通气(one lung ventilation, OLV)导致的 ALI 患者出现术后谵妄或认知功能障碍的概率为 7%~23%^[5-6]。近年来,随着新概念“肺-脑轴”的提出,给 ALI-脑损伤发病机制的探索提供了新的思路。“肺-脑轴”是指肺与脑的交互作用,在临床中发现急性脑损伤后,可能引起肺组织损伤,在肺组织损伤后也可能导致脑损伤的发生^[7-9]。“肺-脑轴”涉及神经、内分泌、免疫和循环系统的复杂交互。最近一篇发表在 *Nature* 上的文章显示,小鼠肺损伤模型中,肺组织释放的白细胞介素-4(interleukin-4, IL-4)激活迷走神经,信号传导至孤束核的多巴胺 β -羟化酶神经元,再到疑核,疑核释放去甲肾上腺素激活迷走神经,引起气管收缩^[10]。“肺-脑轴”遵循“二次打击”学说:脑损伤后,小胶质细胞激活,释放炎症因子,激活 NF- κ B 信号通路,加重炎症,同时破坏血脑屏障(blood-brain barrier, BBB),使炎症介质扩散,导致颅外器官继发损伤;在全身炎症下,感染、机械通气等会让外周器官受损,加剧炎症,引发 ALI/ARDS 等并发症^[11]。由此推测,ALI 时肺组织释放的炎症因子入血,可损伤包括脑的肺外器官。

二、HMGB1 的结构与功能

HMGB1 自 1973 年首次被发现,作为染色质的结构蛋白,一直是研究热点。它是一种非组蛋白核蛋白,结构含三大核心区域:氨基端(N-terminal)的 A 盒(A-box)具有显著抗炎功能;中部的 B 盒(B-box)是诱发炎症的关键结构域;富含天冬氨酸与谷氨酸的酸性羧基端(C-terminal),可调节其与 DNA 的结合亲和力^[12]。

依据亚细胞定位, HMGB1 发挥不同功能:①在细胞核内,与 DNA 及组蛋白紧密结合,维持核小体稳定,参与基因转录调控,在 DNA 损伤修复中充当 DNA 伴侣,对保持染色体结构与功能完整至关重要。②在细胞质中,作为核酸感知分子,触发先天性免疫反应,通过与 Beclin-1 蛋白作用,促进细胞自噬。③定位于细胞膜表面时,参与神经突起生长发育,影响血小板活化,对神经发育维护及血液凝固系统运作意义重大。④主动或被动释放到细胞外时,作为损伤相关分子模式(damage associated molecular patterns, DAMPs),调节炎症^[13]。正常时, HMGB1 主要在细胞核内与染色质结合,细胞坏死时, HMGB1 因核膜破裂被动泄漏至胞外。在脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)、肿瘤坏死因子 α (tumour necrosis factor α , TNF- α) 等刺激下, HMGB1 通过组蛋白去乙酰化依赖的核质转运及分泌性溶酶体主动分泌。

三、HMGB1:急性肺损伤“肺-脑轴”炎症关联的关键介质

ALI 是急性发作的低氧性呼吸衰竭,以急性、弥漫性、炎症性肺损伤为特征。炎症也是脑损伤的重要发病机制,因此“肺-脑轴”与炎症紧密相关。HMGB1 作为一种 DAMPs,在 ALI 发生时,从受损细胞中释放,强力促进炎症反应。大量

研究证实, HMGB1 广泛参与呼吸系统和神经系统疾病,在 ALI“肺-脑轴”中极有可能发挥关键作用,是炎症关联的核心介质。

(一) HMGB1 在急性肺损伤中的关键作用

ALI 及其更严重形式 ARDS 通常由感染、创伤、重症肺炎等引发,是常见的、危及生命的肺部疾病,发病机制与炎症反应密切相关。坏死细胞或炎症细胞释放 DAMPs,与受体结合激活下游信号通路,触发炎症反应。HMGB1 作为 DAMPs 的典型代表,在肺损伤中高度表达,核内 HMGB1 释放到细胞外,作为促炎因子深度参与肺损伤的发生发展过程。一项针对重症肺炎患者的研究发现,血清 HMGB1 水平的升高与患者的死亡率呈正相关^[14]。此外, HMGB1 水平的升高与肿瘤诱导的 ALI 发生率相关^[15]。Liu 等^[16]通过吸入 LPS 诱导的小鼠 ALI 模型,发现肺组织和血浆中的 HMGB1 含量显著增加,敲除 HMGB1 基因后,小鼠肺损伤明显减轻,有力提示 HMGB1 参与了 ALI 的发病进程。

HMGB1 在 ALI 中介导的下游效应广泛,包括与肺血管内皮细胞表面受体结合,激活相关信号通路,吸引中性粒细胞浸润;破坏肺血管稳定性,加剧肺出血;直接作用于肺实质细胞或通过炎症介质间接作用,导致肺实质细胞损伤;激活炎症细胞相关信号通路,诱导炎症细胞因子释放。Huang 等^[17]研究表明 HMGB1 可通过促进 NLRP3 炎症小体激活,加重大鼠 ALI。OLV 导致的 ALI 中同样存在 HMGB1 的释放,因此对于 OLV 诱导的 ALI 模型, HMGB1-NLRP3 通路是否激活值得深入探究。以上研究均表明,阻断或抑制 HMGB1 可明显改善肺损伤,充分说明 HMGB1 是肺损伤治疗的重要潜在靶点。

(二) HMGB1 在脑损伤中的重要影响

HMGB1 是与脑损伤密切相关的炎症介质,广泛存在于神经元和神经胶质细胞中,起促炎因子作用。HMGB1 释放后与高糖基化终末产物受体(receptor for advanced glycation end products, RAGE)和 TLRs 结合,激活下游信号通路,促进炎症因子释放,是脑损伤的常见生物标志物和潜在治疗靶点。在创伤性脑损伤、缺氧缺血性脑损伤、癫痫、阿尔茨海默病等多种脑损伤疾病中,均检测到细胞外 HMGB1 表达水平异常升高,强烈提示 HMGB1 在脑损伤及其伴随的炎症反应过程中发挥关键作用^[18]。患有重度抑郁症的男性患者,血清 HMGB1 水平升高,且与症状严重程度呈正相关^[13]。而在慢性社会挫败应激诱导的小鼠抑郁模型中,小鼠内侧前额叶皮层中 HMGB1 表达增加,特定的 HMGB1 敲低,可抑制相关的微胶质细胞激活,阻止细胞自噬发生,减轻小鼠的抑郁样行为^[19]。推测 HMGB1 在调节重度抑郁症中发挥关键作用,抑制 HMGB1 可能成为临床治疗与应激相关重度抑郁症的新靶点。

然而,在脑缺血性卒中时, HMGB1 早期释放加剧脑组织缺血损伤,导致神经功能障碍及脑水肿加重,后期释放则促进神经修复与重塑进程^[20]。这表明 HMGB1 在脑损伤中对神经细胞存活的影响是双重的。HMGB1 在脑损伤中的双

重调节作用受其氧化还原修饰状态的调控^[21]。在损伤急性期,二硫键型和氧化型 HMGB1 促进神经炎症级联反应,导致神经细胞死亡和组织损伤^[21]。而在修复期,完全还原型 HMGB1 一方面募集内源性神经干细胞,促进其向成熟神经元分化的进程,通过促进生长锥形成,引导轴突精准导向,重塑突触连接网络;另一方面修复受损白质,多维度推进神经再生微环境的构建,有效清除髓鞘碎片并抑制补体系统过度激活^[22]。这种双相作用模式提示 HMGB1 可能作为“损伤-修复”平衡的关键调节枢纽,通过调控 HMGB1 的氧化还原状态或选择性干预受体,可以保护神经,促进再生修复。

(三)HMGB1:连接急性肺损伤与脑损伤的关键纽带

HMGB1 作为一种 DAMPs,在肺损伤和脑损伤中均展现出显著促炎作用,是连接 ALI 与脑损伤的关键纽带,其促炎作用可能通过多系统交互机制实现:在循环系统中,ALI 导致肺泡释放 HMGB1 进入血液,破坏血脑屏障后进入脑,激活小胶质细胞,诱导神经炎症,同时诱导 ROS 产生,激活 NADPH 氧化酶,形成氧化应激正反馈^[23-28]。在神经-免疫系统层面,一方面脑损伤后 HMGB1 激活小胶质细胞,释放促炎因子,进而通过迷走神经-胆碱能通路导致 ALI 发生^[29-32];另一方面 HMGB1 激活迷走神经核,抑制肺泡巨噬细胞释放 HMGB1,形成胆碱能抗炎通路,减轻 ALI^[29,33-35]。在内分泌系统方面,脑损伤产生 HMGB1 通过参与下丘脑-垂体-肾上腺轴(HPA 轴)失调诱导全身炎症,导致 ALI 发生^[14,36]。值得注意的是,在 OLV-ALI 模型中,已证实肺组织 HMGB1 过表达可加剧肺部炎症,而 HMGB1 水平升高与围手术期神经认知障碍显著相关,这表明 HMGB1 可能是 OLV-ALI 导致脑损伤的关键因子。Banks 等^[37]利用放射性示踪技术首次证实外周 HMGB1 可自主穿越 BBB,且在炎症微环境中其 BBB 穿透效率显著提升,这为阐释 OLV 过程中 HMGB1 通过循环系统到达脑组织,引起神经炎症的推测提供了重要依据,为理解 HMGB1 在 OLV 肺-脑通讯中的作用提供了全新视角,深入解析其分子机制将为围手术期多器官保护策略的制定提供了重要理论基础。

四、HMGB1 作为治疗新靶标的潜力与展望

ALI 是临床急危重症,致病因素多、危害大、病理机制复杂,部分患者并发脑损伤,极大增加了治疗难度。肺与脑通过复杂炎症机制相互作用,切断 ALI 的“肺-脑轴”成为研究关键,HMGB1 作为参与 ALI 与脑损伤机制的促炎因子,有望成为治疗新靶标。展望未来,随着研究深入,有望开发更多基于 HMGB1 靶点的创新治疗方法。结合基因编辑技术,精确调控 HMGB1 基因表达,从源头抑制其促炎作用;利用纳米技术,开发高效药物递送系统,实现对 HMGB1 的精准靶向治疗,提高治疗效果,降低副作用。多学科交叉合作也将为研究带来突破,整合医学、生物学、材料科学等多领域技术和理念,全面解析“肺-脑轴”的分子和细胞机制,为临床治疗提供更精准、有效的理论依据和治疗方案,并为 ALI 及并发脑损伤患者带来新希望。

利益冲突 所有作者声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] Hans-Peter K. Posttraumatic stress disorder in survivors of acute respiratory distress syndrome (ARDS) and septic shock[J]. *Psychosom Konsiliarpsychiatr*, 2008, 2(4): 220-227. DOI: 10. 1007/s11800-008-0129-x.
- [2] Yuan JY, Guo L, Ma JT, et al. HMGB1 as an extracellular pro-inflammatory cytokine: implications for drug-induced organic damage[J]. *Cell Biol Toxicol*, 2024, 40(1): 55. DOI: 10. 1007/s10565-024-09893-2.
- [3] Huang L, Wang MH, Yang XN, et al. Acute lung injury in patients with severe acute pancreatitis[J]. *Turk J Gastroenterol*, 2013, 24(6): 502-507. DOI: 10. 4318/tjg. 2013. 0544.
- [4] Santiago VR, Andréia F Rzezinski, Nardelli LM, et al. Recruitment maneuver in experimental acute lung injury: the role of alveolar collapse and edema[J]. *Crit Care Med*, 2010, 38(11): 2207-2214. DOI: 10. 1097/CCM. 0b013e3181f3e076.
- [5] Hayashi K, Motoishi M, Sawai S, et al. Postoperative delirium after lung resection for primary lung cancer: risk factors, risk scoring system, and prognosis[J]. *PLoS One*, 2019, 14(11): e0223917. DOI: 10. 1371/journal. pone. 0223917.
- [6] Murakawa K, Kitamura Y, Watanabe S, et al. Clinical risk factors associated with postoperative delirium and evaluation of delirium management and assessment team in lung and esophageal cancer patients[J]. *J Pharm Health Care Sci*, 2015, 1(1): 4. DOI: 10. 1186/s40780-014-0002-3.
- [7] 曹书慧,寇久社,马三兴,等. 肺-脑轴新机制及其研究进展[J]. *国际麻醉学与复苏杂志*, 2024, 45(2): 185-189. DOI: 10. 3760/cma. j. cn321761-20230506-00978.
Cao SH, Kou JS, Ma SX, et al. New mechanism and research progress on the lung-brain axis[J]. *Int J Anesthesiol Resusc*, 2024, 45(2): 185-189. DOI: 10. 3760/cma. j. cn321761-20230506-00978.
- [8] Wang Y, Mou YK, Wang HR, et al. Brain response in asthma: the role of “lung-brain” axis mediated by neuroimmune crosstalk[J]. *Front Immunol*, 2023, 14: 1240248. DOI: 10. 3389/fimmu. 2023. 1240248.
- [9] 李春霞,周浩,崔玉霞. NLRP3 在支气管哮喘“肺-脑轴”免疫炎症中的作用研究进展[J]. *中华实用儿科临床杂志*, 2022, 37(13): 1037-1040. DOI: 10. 3760/cma. j. cn101070-20210121-00090.
Li CX, Zhou H, Cui YX. Research progress on the role of NLRP3 in the immune inflammation of the “lung-brain axis” of bronchial asthma[J]. *Chin J Appl Clin Pediatr*, 2022, 37(13): 1037-1040. DOI: 10. 3760/cma. j. cn101070-20210121-00090.
- [10] Su YJ, Xu JH, Zhu ZA, et al. Brainstem Dbh + neurons control allergen-induced airway hyperreactivity[J]. *Nature*, 2024, 631(8021): 601-609. DOI: 10. 1038/s41586-024-07608-5.
- [11] Ziaka M, Exadaktylos A. Pathophysiology of acute lung injury in patients with acute brain injury: the triple-hit hypothesis[J]. *Crit Care*, 2024, 28(1): 71. DOI: 10. 1186/s13054-024-04855-w.
- [12] Tang DL, Kang R, Zeh HJ, et al. The multifunctional protein HMGB1: 50 years of discovery[J]. *Nat Rev Immunol*, 2023, 23(12): 824-841. DOI: 10. 1038/s41577-023-00894-6.
- [13] Cui XH, Yao AH, Jia LY. Starvation insult induces the translocation of high mobility group box 1 to cytosolic compartments in glioma[J]. *Oncol Rep*, 2023, 50(6): 216. DOI: 10. 3892/or. 2023. 8653.

- [14] Kanczkowski W, Alexaki VI, Tran N, et al. Hypothalamo-pituitary and immune-dependent adrenal regulation during systemic inflammation[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2013, 110(36): 14801–14806. DOI:10.1073/pnas.1313945110.
- [15] Nakao S, Yamaguchi K, Iwamoto H, et al. Serum high-mobility group box 1 as a predictive marker for cytotoxic chemotherapy-induced lung injury in patients with lung cancer and interstitial lung disease [J]. *Respir Med*, 2020, 172: 106131. DOI: 10.1016/j.rmed.2020.106131.
- [16] Liu Q, Xie WL, Wang YT, et al. JAK2/STAT1-mediated HMGB1 translocation increases inflammation and cell death in a ventilator-induced lung injury model[J]. *Lab Invest*, 2019, 99(12): 1810–1821. DOI:10.1038/s41374-019-0308-8.
- [17] Huang Y, Wang AL, Jin S, et al. Activation of the NLRP3 inflammasome by HMGB1 through inhibition of the Nrf2/HO-1 pathway promotes bleomycin-induced pulmonary fibrosis after acute lung injury in rats[J]. *Allergol Immunopathol (Madr)*, 2023, 51(3): 56–67. DOI:10.15586/aei.v51i3.668.
- [18] Mo JL, Hu J, Cheng XL. The role of high mobility group box 1 in neuroinflammatory related diseases [J]. *Biomed Pharmacother*, 2023, 161: 114541. DOI:10.1016/j.biopha.2023.114541.
- [19] Xu K, Wang MY, Wang HY, 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*, 2024, 59: 79–96. DOI:10.1016/j.jare.2023.06.003.
- [20] Bajinka O, Simbilyabo L, Tan YR, et al. Lung-brain axis[J]. *Crit Rev Microbiol*, 2022, 48(3): 257–269. DOI: 10.1080/1040841X.2021.1960483.
- [21] Chen RC, Zou J, Kang R, et al. The redox protein high-mobility group box 1 in cell death and cancer[J]. *Antioxid Redox Signal*, 2023, 39(7/9): 569–590. DOI:10.1089/ars.2023.0236.
- [22] Gao B, Wang SW, Li JF, et al. HMGB1, angel or devil, in ischemic stroke[J]. *Brain Behav*, 2023, 13(5): e2987. DOI: 10.1002/brb3.2987.
- [23] Aucott H, Lundberg J, Salo H, et al. Neuroinflammation in response to intracerebral injections of different HMGB1 redox isoforms[J]. *J Innate Immun*, 2018, 10(3): 215–227. DOI: 10.1159/000487056.
- [24] Moraes TR, Veras FP, Barchuk AR, et al. Spinal HMGB1 participates in the early stages of paclitaxel-induced neuropathic pain via microglial TLR4 and RAGE activation[J]. *Front Immunol*, 2024, 15: 1303937. DOI:10.3389/fimmu.2024.1303937.
- [25] Paudel YN, Angelopoulou E, Piperi C, et al. Impact of HMGB1, RAGE, and TLR4 in Alzheimer's disease (AD): from risk factors to therapeutic targeting [J]. *Cells*, 2020, 9(2): 383. DOI: 10.3390/cells9020383.
- [26] Lee JJ, Hsiao CC, Yang IH, et al. High-mobility group box 1 protein is implicated in advanced glycation end products-induced vascular endothelial growth factor A production in the rat retinal ganglion cell line RGC-5[J]. *Mol Vis*, 2012, 18: 838–850.
- [27] Schilling T, Eder C. Importance of the non-selective cation channel TRPV1 for microglial reactive oxygen species generation[J]. *J Neuroimmunol*, 2009, 216(1/2): 118–121. DOI: 10.1016/j.jneuroim.2009.07.008.
- [28] Liu XW, Yuan L, Tang YS, et al. Da-Cheng-Qi decoction improves severe acute pancreatitis-associated acute lung injury by interfering with intestinal lymphatic pathway and reducing HMGB1-induced inflammatory response in rats [J]. *Pharm Biol*, 2023, 61(1): 144–154. DOI:10.1080/13880209.2022.2160768.
- [29] Goldstein RS, Bruchfeld A, Yang LH, et al. Cholinergic anti-inflammatory pathway activity and High Mobility Group Box-1 (HMGB1) serum levels in patients with rheumatoid arthritis[J]. *Mol Med*, 2007, 13(3/4): 210–215. DOI: 10.2119/2006-00108.Goldstein.
- [30] Wu D, Liao XM, Gao J, et al. A novel technique of cryodenevation for murine vagus nerve; implications for acute lung inflammation [J]. *Respir Res*, 2025, 26(1): 15. DOI:10.1186/s12931-025-03108-w.
- [31] Tong J, Yao GH, Chen YQ, et al. Mesenchymal stem cells regulate microglial polarization via inhibition of the HMGB1/TLR4 signaling pathway in diabetic retinopathy [J]. *Inflammation*, 2024, 47(5): 1728–1743. DOI:10.1007/s10753-024-02005-6.
- [32] Chen XD, Zhang JY, Kim B, et al. High-mobility group box-1 translocation and release after hypoxic ischemic brain injury in neonatal rats[J]. *Exp Neurol*, 2019, 311: 1–14. DOI:10.1016/j.expneurol.2018.09.007.
- [33] Frasch MG, Szykaruk M, Prout AP, et al. Decreased neuroinflammation correlates to higher vagus nerve activity fluctuations in near-term ovine fetuses: a case for the afferent cholinergic anti-inflammatory pathway? [J]. *J Neuroinflammation*, 2016, 13(1): 103. DOI:10.1186/s12974-016-0567-x.
- [34] Wang H, Liao H, Ochani M, et al. Cholinergic agonists inhibit HMGB1 release and improve survival in experimental sepsis[J]. *Nat Med*, 2004, 10(11): 1216–1221. DOI:10.1038/nm1124.
- [35] Lu ZB, Xie P, Zhang DM, et al. 3-Dehydroandrographolide protects against lipopolysaccharide-induced inflammation through the cholinergic anti-inflammatory pathway [J]. *Biochem Pharmacol*, 2018, 158: 305–317. DOI:10.1016/j.bcp.2018.10.034.
- [36] Chen WJ, Chen YP, Cheng WJ, et al. Acupuncture exerts preventive effects in rats of chronic unpredictable mild stress: the involvement of inflammation in amygdala and brain-spleen axis[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2023, 646: 86–95. DOI: 10.1016/j.bbrc.2023.01.046.
- [37] Banks WA, Hansen KM, Erickson MA, et al. High-mobility group box 1 (HMGB1) crosses the BBB bidirectionally[J]. *Brain Behav Immun*, 2023, 111: 386–394. DOI: 10.1016/j.bbi.2023.04.018.

(收稿日期:2024-11-03)

本文引用格式:朱丽玲,肖婷,屈双权. HMGB1:急性肺损伤“肺-脑轴”炎症关联的关键介质与治疗新靶标[J]. 临床小儿外科杂志, 2025, 24(3): 288–291. DOI: 10.3760/cma.j.cn101785-202411008-016.

Citing this article as: Zhu LL, Xiao T, Qu SQ. HMGB1: a critical mediator and novel therapeutic target in the “lung-brain axis” inflammatory connection of acute lung injury [J]. *J Clin Ped Sur*, 2025, 24(3): 288–291. DOI:10.3760/cma.j.cn101785-20241108-016.