

胞外 HMGB1 在常见眼科疾病中的研究进展

周永莹¹, 李 轩^{1,2}

引用:周永莹,李轩. 胞外 HMGB1 在常见眼科疾病中的研究进展. 国际眼科杂志 2020;20(5):813-817

基金项目:国家自然科学基金资助项目(No.81170828, 81670837);天津市应用基础与前沿技术研究计划项目(No.15JCZDJC35300);天津市卫计委科技攻关项目(No.14KG133)

作者单位:¹(300020)中国天津市,天津医科大学眼科临床学院;²(300020)中国天津市眼科医院 天津市眼科研究所 天津市眼科学与视觉科学重点实验室

作者简介:周永莹,女,毕业于天津医科大学,在读硕士研究生,研究方向:角膜、眼表疾病。

通讯作者:李轩,女,毕业于日本福井大学,博士,主任医师,博士研究生导师,研究方向:角膜、眼表疾病. xuanli08@yahoo.com

收稿日期:2019-07-09 修回日期:2020-04-01

摘要

高迁移率蛋白家族(high mobility group box, HMGB)因其在电泳中的高迁移率而得名,其中对高迁移率蛋白1(high mobility group box 1, HMGB1)的研究最为深入。研究表明,胞外 HMGB1 作为损伤相关分子模式(damage-associated molecular pattern, DAMP)参与多种常见眼部疾病——干眼、角膜病、青光眼、葡萄膜炎、糖尿病性视网膜病变、年龄相关性黄斑变性的组织损伤修复的病理生理过程,从而对疾病的愈合产生负性影响。沉默胞外 HMGB1 的功能有望成为这些眼科疾病新的治疗手段。本文就胞外 HMGB1 在常见眼科疾病中的研究进展作一综述。

关键词:HMGB1;炎症反应;免疫学;DAMP

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2020.5.15

Research progress of extracellular high mobility group box 1 in common ophthalmic diseases

Yong-Ying Zhou¹, Xuan Li^{1,2}

Foundation items: National Natural Science Foundation of China (No.81170828, 81670837); Applied Basic Research Programs of Science and Technology of Tianjin (No.15JCZDJC35300); Tianjin Health and Family Planning Communication Foundation (No.14KG133)

¹Clinical College of Ophthalmology, Tianjin Medical University, Tianjin 300020, China; ²Tianjin Eye Hospital; Tianjin Eye Institute; Tianjin Key Laboratory of Ophthalmology and Visual Science, Tianjin 300020, China

Correspondence to: Xuan Li. Clinical College of Ophthalmology, Tianjin Medical University, Tianjin 300020, China; Tianjin Eye Hospital; Tianjin Eye Institute; Tianjin Key Laboratory of

Ophthalmology and Visual Science, Tianjin 300020, China. xuanli08@yahoo.com

Received:2019-07-09 Accepted:2020-04-01

Abstract

• High mobility group box 1 (HMGB1), which belongs to a high mobility group box that known for high mobility in electrophoresis, has been researching most intensively. Recently, researches have revealed that extracellular HMGB1, as a damage-associated molecular pattern (DAMP), is involved in the pathophysiology of tissue damage repair in a variety of common ocular diseases, namely, dry eye, keratopathy, glaucoma, uveitis, diabetic retinopathy, and age-related macular degeneration, thereby negatively affecting the healing of the disease. Silencing the function of extracellular HMGB1 is expected to be a new way for these ophthalmic diseases. This thesis reviews the research progress of extracellular HMGB1 in common ophthalmic diseases.

• **KEYWORDS:** HMGB1; inflammation; immunology; DAMP

Citation: Zhou YY, Li X. Research progress of extracellular high mobility group box 1 in common ophthalmic diseases. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2020;20(5):813-817

0 引言

高迁移率蛋白家族(high mobility group box, HMGB)首先在牛胸腺中被提取并鉴定,其中高迁移率蛋白1(high mobility group box1, HMGB1)广泛分布于哺乳动物的组织中;在肝脏和大脑组织中, HMGB1 集中分布在细胞的细胞质中,而在其他大多数组织中则分布在细胞核中^[1]。胞内 HMGB1 作为进化高度保守的非组蛋白,其通过增强调节蛋白与基因的结合(调控线粒体质量和自噬的基因等),对生命的维持起到至关重要的作用^[2]。HMGB1 可由受损细胞或免疫细胞被动或主动地释放到胞外,胞外 HMGB1 作为损伤相关分子模式(damage-associated molecular pattern, DAMP)引起自身免疫反应和炎症反应,进而加剧组织的损伤^[3-4]。近年来,对胞外 HMGB1 的功能及其作用机制的研究已成为眼科疾病研究领域的热点之一。本文将从胞外 HMGB1 的结构、功能及其在干眼、角膜病、青光眼、葡萄膜炎、糖尿病性视网膜病变、年龄相关性黄斑变性发生发展中的作用进行综述。

1 HMGB1 的结构与功能

HMGB1 的基因位于 13q12 染色体上并转录合成含 215 个氨基酸的蛋白质,其分子量约为 25kD^[5]。HMGB1 含有两个折叠螺旋的 DNA 结合序列(A 盒和 B 盒)以及含

有一串谷氨酸和天冬氨酸的酸性尾巴(C尾)。A盒和B盒中的核定位序列中存在保守的赖氨酸残基,其易被乙酰化,从而导致核排斥及HMGB1的释放^[6-7]。坏死或受损的细胞是被动地将HMGB1释放到胞外,而激活的免疫细胞则可主动地将HMGB1释放到胞外。胞外HMGB1通过与晚期糖基化终末产物受体^[8-9]、Toll样受体家族成员^[10-11](TLR2、TLR4、TLR9)、CXCL12^[12]、凝血酶敏感蛋白^[13]等结合启动NF- κ B、ERK1/2、p38 MAPK、Src-家族激酶等相关的信号传导通路,激活特定细胞分泌多种细胞因子(如TNF- α 、IL-1 β 、IL-6等),干扰细胞内外信号调节,进而对细胞的增殖、分化、迁移以及损伤组织的炎症反应、免疫反应产生复杂的生物学效应。另外,HMGB1具有3个特殊的半胱氨酸残基,两个位于A盒的23和45位置处,以及一个位于B盒的106位置处,其对氧化还原修饰十分敏感。研究表明,这3个半胱氨酸残基的不同氧化还原形态决定了胞外HMGB1的不同生物活性^[14]。胞外HMGB1刺激免疫细胞产生细胞因子的作用依赖于C23和C45由二硫键连接且处于氧化状态,且C106必须保持硫醇形式的还原状态^[15]。这种独特的分子构象使胞外HMGB1能够与TLR4/MD-2复合物结合并发出信号,从而诱导巨噬细胞释放相关的细胞因子。而当胞外HMGB1充当趋化介质时,其C23、C45和C106都必须保持硫醇形式的还原状态^[16]。这种全硫醇形式的HMGB1与CXCL12形成异源复合物后通过结合CXCR4对炎症细胞产生趋化作用来启动炎症反应。值得注意的是,HMGB1的氧化还原修饰过程是可逆的,使得胞外HMGB1的功能可以从趋化因子转变为细胞因子,反之亦然。当组织损伤时,胞外HMGB1通过相互排斥的氧化还原状态之间的切换来协调白细胞的募集和募集后白细胞的激活,诱导细胞因子的分泌^[16]。因此,胞外HMGB1氧化还原状态的可修饰性使其能更好地协调白细胞的募集及其诱导炎症细胞因子的分泌,进而更迅速地加剧损伤组织的炎症反应。

2 胞外 HMGB1 与干眼

干眼是泪膜和眼表组织异常病变而导致的疾病。干眼常导致眼疲劳、异物感、干涩感、瘙痒和视力模糊,从而导致患者生活质量的下降。目前认为胞外HMGB1参与的炎症反应是加剧干眼发生发展的重要因素^[17]。

Lema等^[17]在体内外建立的干眼模型中都证实当发生干眼时角膜内胞外HMGB1的表达明显升高,但胞外HMGB1并不直接引起IL-6、IL-8、TNF- α 的表达增加。干燥综合征(Sjögren's syndrome, SS)所致干眼患者的小唾液腺中发现其胞外HMGB1的表达水平增加,且组织检查发现高HMGB1表达的同时还伴有大量单核细胞的浸润。胞外HMGB1作为细胞因子与TNF- α 和IL-1 β 一起形成促炎环加重SS中腺体的慢性炎症反应^[18]。同样,其他学者的研究也证实,与有干燥症症状或健康对照的患者相比,早期干燥综合征患者的血清HMGB1水平显著增加^[19-20]。为了验证沉默胞外HMGB1是否对干眼起治疗效果,有学者通过使用2.5%的甘草甜素(HMGB1抑制剂)溶液点眼治疗干眼,发现71.6%患者泪膜破裂时间和Schirmer评分都得到显著的改善^[21-22]。也有研究发现由干燥综合征引起干眼的小鼠模型中对小鼠结膜下注射2 μ g或0.02 μ g HMGB1抗体来中和胞外HMGB1从而能够

减轻角膜缺损并增加泪液分泌,并且注射剂量为2 μ g时,引流淋巴结中ILC3s的百分比显著增加,同时眶内腺中IL-22的表达也明显增加^[23]。由此可见,胞外HMGB1导致的异常炎症反应可能是加重干眼的一个因素,而其抑制剂——甘草甜素溶液有望将来经过研发作为缓解干眼的药物。

3 胞外 HMGB1 与角膜病

角膜是眼球前部最外层的组织,同时也是眼屈光成像中重要的屈光介质,其透明无血管的结构保证了外界光线进入眼内成像。近几年的研究发现各类角膜病的发生、发展都与胞外HMGB1有着密切的联系^[24]。

目前,已有学者证实,当人角膜上皮细胞坏死时将释放一系列警报素,包括IL-33、HMGB1、IL-1 α 等^[25-26]。研究发现,坏死角膜上皮细胞的上清液将诱导上皮细胞中I κ B α 蛋白磷酸化和降解以及NF- κ B的p65亚基向细胞核的转位,还将使角膜成纤维细胞表达MMPs和TIMP^[24,26]。在铜绿假单胞菌性角膜炎的动物模型中,胞外HMGB1通过RAGE和TLRs途径激活中性粒细胞的迁移和炎性细胞因子的表达,进而加剧炎症反应。甘草甜素通过降低胞外HMGB1的表达,能有效地减少角膜内中性粒细胞的浸润和细菌量^[27-28]。此外,McClellan等^[29]报道,血管活性肠肽也能有效地降低铜绿假单胞菌性角膜炎小鼠模型中胞外HMGB1和促炎细胞因子的表达来改善愈后。沉默胞外HMGB1抑制了TLR4/RAGE-NF- κ B通路从而降低IL-1 β 、MIP-2、TNF- α 的表达。在真菌感染性角膜炎方面,Jiang等^[30]研究发现,在烟曲霉角膜炎中,相比对照组,HMGB1的B盒能使巨噬细胞和中性粒细胞中LOX-1、IL-1 β 、TNF- α 和MIP-2的表达升高,而LOX-1的抑制剂—Poly(1)能减轻其对巨噬细胞的促炎作用。Liu等^[31]研究提示,HMGB1的B盒是通过TLR4/MyD88依赖的信号通路来介导烟曲霉引起的角膜炎。近年来,有学者在小鼠碱烧伤模型中发现损伤组织释放的HMGB1是通过TLR4受体引起SDF-1的表达升高,从而促进内皮祖细胞的募集,导致新生血管的形成^[32-33]。因此,在各种类型的角膜炎中,胞外HMGB1通过募集免疫细胞和诱导细胞因子的释放产生过度的炎症损伤,进一步恶化病情。相反,沉默胞外HMGB1则能减轻过度的免疫反应,减轻病情。

4 胞外 HMGB1 与青光眼

青光眼是全球导致视力丧失的主要眼病之一,仅次于白内障。临床上将青光眼分为原发性青光眼、继发性青光眼、发育性青光眼。目前关于胞外HMGB1与青光眼发病机制的研究在Pubmed上仅检索出2篇文献。Chi等^[34]通过建立小鼠急性青光眼模型证实在眼压快速升高6h后,视网膜组织中HMGB1的表达升高,且胞外HMGB1加剧视网膜缺血性损伤,导致RGC的丢失。该研究还表明,胞外HMGB1是通过诱导NLRP3、ASC、caspase-1和caspase-8-ASC炎性小体的表达升高,进而促进IL-1 β 的高表达,导致损伤加重。在Schallenberg等^[35]研究中也证实眼内压升高时视网膜中HMGB1的表达升高,同时还伴有钙调蛋白、热休克蛋白70和碳酸酐酶II的变化。现阶段,虽然胞外HMGB1在青光眼发病过程中的具体作用机制还不明确,但为现有的机制研究提供了一个新的研究线索。

5 胞外 HMGB1 与葡萄膜炎

葡萄膜基本的病理损害是葡萄膜的炎症、肿瘤及退行性病变,其中以葡萄膜炎最为常见。葡萄膜炎的发病机制复杂多样,除感染性因素外,多数葡萄膜炎的发病机制都与自身免疫反应相关。随着免疫学的发展,胞外 HMGB1 在葡萄膜炎中的研究正在逐步深入。

最早在 1990 年, Wittemann 等^[36]研究发现,在 32 例关节炎发作同时伴有葡萄膜炎患者中,8 例(25%)患者的血清中发现抗 HMGB1 或抗 HMGB2 的抗体,这提示胞外 HMGB1 参与自身免疫反应。随后,在建立的大鼠实验性自身免疫性葡萄膜视网膜炎模型中, Watanabe 等^[37]证实房水中 HMGB1 水平显著升高,且胞外 HMGB1 通过 RAGE 受体刺激骨髓来源的巨噬细胞释放 TNF- α ,进而加剧眼部的炎症反应, HMGB1 和 TNF- α 的水平与眼部炎症严重程度相关。更深入的研究表明,在自身免疫性葡萄膜炎中,胞外 HMGB1 的释放需要视网膜细胞和 IRBP 特异性 T 细胞相互接触后由视网膜细胞释放,并且通过 TLR/MyD88 信号通路刺激 IRBP 特异性 T 细胞产生 IFN- γ 和 IL-17^[38-39]。然而, Jiang 等^[40]则认为胞外 HMGB1 是通过 Fas/FasL 炎症信号通路来触发炎症反应。 Yun 等^[41]研究则表明 IRBP 特异性 T 细胞引发眼内炎症的早期阶段,胞外 HMGB1 与 CXCL12 的协同作用是促进炎症细胞浸润的关键因素。此外,另一些研究则表明,当发生葡萄膜炎时可使胞外 HMGB1 的表达升高,但胞外 HMGB1 的表达水平与疾病活动或治疗之间没有显著地相关性^[42-45]。综上,胞外 HMGB1 可诱导免疫细胞产生炎症反应加剧葡萄膜炎的自身免疫反应,但胞外 HMGB1 具体通过何种分子机制途径来恶化病情还未完全明确,还需更深入的研究来明确。

6 胞外 HMGB1 与糖尿病性视网膜病变

糖尿病性视网膜病变是与持续高血糖及其他与糖尿病联系的状态(如高血压)相关的一种慢性、进行性、潜在危害视力的视网膜微血管疾病^[46]。其不同阶段的特征表现为视网膜内皮细胞功能障碍,血-视网膜屏障损伤,缺血和视网膜新生血管形成。糖尿病性视网膜病变的病因尚不完全明了,炎症因子介导的视网膜和视神经损伤在其中起到了一定的作用^[47-48]。

临床研究中, El-Asrar 等对 8 例增殖性糖尿病视网膜病变患者(proliferative diabetic retinopathy, PDR) 和 13 例增殖性玻璃体视网膜病变(proliferative vitreoretinopathy, PVR) 患者的非活动性膜进行了研究,发现 4 例 PDR 膜中的血管内皮细胞、基质细胞分别表达 HMGB1、RAGE、OPN 和 Egr-1,而 13 例 PVR 膜中肌成纤维细胞表达 α -SMA 的同时全部都表达 HMGB1、RAGE、OPN 和 Egr-1,这些结果提示 HMGB1/RAGE/OPN/Egr-1 途径可能参与增殖性玻璃体视网膜疾病的炎症,血管生成和纤维化反应^[49-50]。随后, Abu El-Asrar 等^[51]进一步证实 HMGB1、OPN 和 CTGF 是促进增生性玻璃体视网膜疾病发生发展的重要因素。另外, Fu 等^[52]报道,在糖尿病视网膜病变患者的血清中 HMGB1 和 VEGFA 的表达都上调,证明胞外 HMGB1 和 VEGFA 是抑制视网膜色素上皮细胞活力和诱导细胞凋亡的关键因素。近年来,一些学者的临床研究都表明胞外 HMGB1 通过多种途径对糖尿病视网膜病变的

进展起到负面作用,如氧化应激反应、Th17 相关细胞因子等^[39,53-54]。

基础研究中, Yu 等^[55]通过建立糖尿病大鼠模型发现胞外 HMGB1 可能通过结合 RAGE 受体加速大鼠视网膜细胞的凋亡。此外,高糖处理后的周细胞出现 HMGB1 的易位,且 RAGE 和 NF- κ B 的活性表达也增加,提示胞外 HMGB1 对视网膜的损伤依赖于 RAGE 的表达和 NF- κ B 的激活^[56-57]。也有学者发现胞外 HMGB1 能够使视网膜色素上皮停滞在 G1 细胞周期,从而抑制视网膜色素上皮的生长,且胞外 HMGB1 能触发 Akt、p38 MAPK 和 NF- κ B 的过度磷酸化,进而上调视网膜色素上皮细胞表达 VEGF、bFGF、TGF- β 2 和 CTGF^[58]。为了证实沉默胞外 HMGB1 的功能在糖尿病性视网膜病变中的作用, Jiang 等^[59]通过在玻璃体腔注射 HMGB1 siRNA 来降低高糖诱导的 HMGB1 蛋白和 mRNA 的表达水平,进而下调的胞外 HMGB1 表达能减少视网膜细胞的凋亡以及增加细胞活力。也有研究使用甘草甜素来抑制胞外 HMGB1 对视网膜 Müller 细胞中 pSTAT-3 核转位的诱导作用,从而降低糖尿病视网膜中 VEGF 的表达^[60]。另外,甘草甜素可与 Epac1 共同作用来降低急性糖尿病视网膜损伤时的炎症反应,进而减轻神经元和血管损伤^[61]。

综上,在临床研究和基础研究中均表明胞外 HMGB1 参与糖尿病性视网膜病变的发生发展过程,沉默胞外 HMGB1 的功能能有效地减轻视网膜上皮细胞和视神经元的损伤。

7 胞外 HMGB1 与年龄相关性黄斑变性

年龄相关性黄斑变性(age - related macular degeneration, ARMD) 是一种黄斑变性疾病,双眼先后发病或同时发病,且进行性损害视力,其病变累及视网膜色素上皮、感光细胞层和脉络膜。

近年来研究表明,视网膜色素上皮细胞坏死和光感受器细胞凋亡是晚期干性 ARMD 的特征,而氧化应激是诱导视网膜色素上皮细胞坏死的重要因素^[62]。当视网膜色素上皮细胞坏死时, HMGB1 发生转位并释放到胞外,胞外 HMGB1 诱导正常视网膜色素上皮细胞和 THP-1 细胞表达 TNF- α ,加重细胞损伤^[63-64]。新生血管形成是湿性 ARMD 的常见问题, Lee 等^[65]研究发现,使用丙酮酸乙酯抑制视网膜中过表达的 HMGB1 能够预防视网膜新生血管形成。同样, Murakami 等^[66]证实在于性 ARMD 中通过抑制胞外 HMGB1 的释放能够减轻视网膜的炎症反应。但目前,胞外 HMGB1 在 ARMD 的发生发展中具体致病机制的研究结果尚少,还需更多的研究结果来进一步阐明。

8 总结与展望

目前,胞外 HMGB1 在常见的眼科疾病中进行了有益的研究探索,对有关疾病的发病机制提供了新的研究方向。但是,胞外 HMGB1 是如何具体地调控疾病的发病进展则还需更深入的研究来阐明。继续探索胞外 HMGB1 的调控机制,并设计特定的药物,将成为未来胞外 HMGB1 与眼部疾病研究的主要方向,并为眼科疾病的防御和治疗提供更为广泛的前景。

参考文献

1 Mosevitsky MI, Novitskaya VA, Iogannsen MG, et al. Tissue specificity of nucleocytoplasmic distribution of HMG1 and HMG2

- proteins and their probable functions. *Eur J Biochem* 1989;185(2):303-310
- 2 Bertheloot D, Latz E. HMGB1, IL-1 α , IL-33 and S100 proteins: dual-function alarmins. *Cell Mol Immunol* 2017;14(1):43-64
- 3 Andersson U, Yang H, Harris H. Extracellular HMGB1 as a therapeutic target in inflammatory diseases. *Expert Opin Ther Targets* 2018;22(3):263-277
- 4 Kim SY, Son M, Lee SE, et al. High-Mobility Group Box 1-Induced Complement Activation Causes Sterile Inflammation. *Front Immunol* 2018;9:705
- 5 Bianchi ME, Manfredi AA. High-mobility group box 1 (HMGB1) protein at the crossroads between innate and adaptive immunity. *Immunol Rev* 2007;220:35-46
- 6 Bonaldi T, Talamo F, Scaffidi P, et al. Monocytic cells hyperacetylate chromatin protein HMGB1 to redirect it towards secretion. *Embo J* 2003;22(20):5551-5560
- 7 Lu B, Nakamura T, Inouye K, et al. Novel role of PKR in inflammasome activation and HMGB1 release. *Nature* 2012;488(7413):670-674
- 8 Landsman D, Bustin M. A signature for the HMG-1 box DNA-binding proteins. *Bioessays News Rev Mol Cell Develop Biol* 2010;15(8):539-546
- 9 Kew RR, Penzo M, Habieli DM, et al. The IKK α -dependent NF- κ B p52/RelB noncanonical pathway is essential to sustain a CXCL12 autocrine loop in cells migrating in response to HMGB1. *J Immunol* 2012;188(5):2380-2386
- 10 Calogero S, Grassi F, Aguzzi A, et al. The lack of chromosomal protein Hmg1 does not disrupt cell growth but causes lethal hypoglycaemia in newborn mice. *Nature Gene* 1999;22(3):276-280
- 11 Wang H, Bloom O, Zhang M, et al. HMG-1 as a late mediator of endotoxin lethality in mice. *Science* 1999;285(5425):248-251
- 12 Li J, Korkkola R, Tabibzadeh S, et al. Structural basis for the proinflammatory cytokine activity of high mobility group box 1. *Mol Med* 2003;9(1-2):37-45
- 13 Abeyama K, Stern DM, Ito Y, et al. The N-terminal domain of thrombomodulin sequesters high-mobility group-B1 protein, a novel antiinflammatory mechanism. *J Clin Invest* 2005;115(5):1267-1274
- 14 Yang H, Antoine DJ, Andersson U, et al. The many faces of HMGB1: molecular structure - functional activity in inflammation, apoptosis, and chemotaxis. *J Leukoc Biol* 2013;93(6):865-873
- 15 Yang H, Lundback P, Ottosson L, et al. Redox modification of cysteine residues regulates the cytokine activity of high mobility group box-1 (HMGB1). *Mol Med* 2012;18:250-259
- 16 Venereau E, Casalgrandi M, Schiraldi M, et al. Mutually exclusive redox forms of HMGB1 promote cell recruitment or proinflammatory cytokine release. *J Exp Med* 2012;209(9):1519-1528
- 17 Lema C, Reins RY, Redfern RL. High-Mobility Group Box 1 in Dry Eye Inflammation. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2018;59(5):1741-1750
- 18 Ek M, Popovic K, Harris HE, et al. Increased extracellular levels of the novel proinflammatory cytokine high mobility group box chromosomal protein 1 in minor salivary glands of patients with Sjogren's syndrome. *Arthritis Rheum* 2006;54(7):2289-2294
- 19 Dupire G, Nicaise C, Gangji V, et al. Increased serum levels of high-mobility group box 1 (HMGB1) in primary Sjogren's syndrome. *Scand J Rheumatol* 2012;41(2):120-123
- 20 Kanne AM, Julich M, Mahmutovic A, et al. Association of High Mobility Group Box Chromosomal Protein 1 and Receptor for Advanced Glycation End Products Serum Concentrations With Extraglandular Involvement and Disease Activity in Sjogren's Syndrome. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2018;70(6):944-948
- 21 Schaper F, de Leeuw K, Horst G, et al. Autoantibodies to box A of high mobility group box 1 in systemic lupus erythematosus. *Clin Exp Immunol* 2017;188(3):412-419
- 22 Burillon C, Chiambaretta F, Pisella PJ. Efficacy and safety of glycyrrhizin 2. 5% eye drops in the treatment of moderate dry eye disease: results from a prospective, open - label pilot study. *Clin Ophthalmol* 2018;12:2629-2636
- 23 Kim KH, Kim DH, Jeong HJ, et al. Effects of subconjunctival administration of anti-high mobility group box 1 on dry eye in a mouse model of Sjgren's syndrome. *PLoS One* 2017;12(8):e0183678
- 24 Fukuda K, Ishida W, Miura Y, et al. Cytokine expression and barrier disruption in human corneal epithelial cells induced by alarmin released from necrotic cells. *Jpn J Ophthalmol* 2017;61(5):415-422
- 25 Ekanayaka SA, McClellan SA, Peng X, et al. HMGB1 Antagonist, Box A, Reduces TLR4, RAGE, and Inflammatory Cytokines in the Cornea of P. aeruginosa-Infected Mice. *J Ocul Pharmacol Ther* 2018;34(10):659-669
- 26 Iwatake A, Murakami A, Ebihara N. The expression of matrix metalloproteinases and their inhibitors in corneal fibroblasts by alarmins from necrotic corneal epithelial cells. *Jpn J Ophthalmol* 2018;62(1):92-100
- 27 Ekanayaka SA, McClellan SA, Barrett RP, et al. Glycyrrhizin Reduces HMGB1 and Bacterial Load in Pseudomonas aeruginosa Keratitis. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2016;57(13):5799-5809
- 28 Hazlett LD, McClellan SA, Ekanayaka SA. Decreasing HMGB1 levels improves outcome of Pseudomonas aeruginosa keratitis in mice. *J Rare Dis Res Treat* 2016;1(1):36-39
- 29 McClellan S, Jiang X, Barrett R, et al. High-mobility group box 1: a novel target for treatment of Pseudomonas aeruginosa keratitis. *J Immunol* 2015;194(4):1776-1787
- 30 Jiang JQ, Li C, Cui CX, et al. Inhibition of LOX-1 alleviates the proinflammatory effects of high-mobility group box 1 in Aspergillus fumigatus keratitis. *Int J Ophthalmol* 2019;12(6):898-903
- 31 Liu M, Li C, Zhao GQ, et al. Boxb mediate BALB/c mice corneal inflammation through a TLR4/MyD88-dependent signaling pathway in Aspergillus fumigatus keratitis. *Int J Ophthalmol* 2018;11(4):548-552
- 32 Lin Q, Yang XP, Fang D, et al. High-mobility group box-1 mediates toll-like receptor 4-dependent angiogenesis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2011;31(5):1024-1032
- 33 Yang S, Yang TS, Wang F, et al. High-mobility group box-1-Toll-Like receptor 4 axis mediates the recruitment of endothelial progenitor cells in alkali-induced corneal neovascularization. *Int Immunopharmacol* 2015;28(1):450-458
- 34 Chi W, Chen H, Li F, et al. HMGB1 promotes the activation of NLRP3 and caspase-8 inflammasomes via NF- κ B pathway in acute glaucoma. *J Neuroinflammation* 2015;12:137
- 35 Schallenberg M, Prokosch V, Thanos S. Regulation of retinal proteome by topical antiglaucomatous eye drops in an inherited glaucoma rat model. *PLoS One* 2012;7(7):e33593
- 36 Wittemann B, Neuer G, Michels H, et al. Autoantibodies to nonhistone chromosomal proteins HMG-1 and HMG-2 in sera of patients with juvenile rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1990;33(9):1378-1383
- 37 Watanabe T, Keino H, Sato Y, et al. High mobility group box protein-1 in experimental autoimmune uveoretinitis. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2009;50(5):2283-2290
- 38 Jiang G, Sun D, Yang H, et al. HMGB1 is an early and critical mediator in an animal model of uveitis induced by IRBP-specific T cells. *J Leukoc Biol* 2014;95(4):599-607

- 39 Takeuchi M, Taguchi M, Sato T, *et al.* Association of High-Mobility Group Box-1 With Th Cell-Related Cytokines in the Vitreous of Ocular Sarcoidosis Patients. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2017;58(1):528-537
- 40 Jiang G, Wang Y, Yun J, *et al.* HMGB1 release triggered by the interaction of live retinal cells and uveitogenic T cells is Fas/FasL activation-dependent. *J Neuroinflammation* 2015;12:179
- 41 Yun J, Jiang G, Wang Y, *et al.* The HMGB1-CXCL12 Complex Promotes Inflammatory Cell Infiltration in Uveitogenic T Cell-Induced Chronic Experimental Autoimmune Uveitis. *Front Immunol* 2017;8:142
- 42 Ahn JK, Cha HS, Bae EK, *et al.* Extracellular high-mobility group box 1 is increased in patients with Behcet's disease with intestinal involvement. *J Korean Med Sci* 2011;26(5):697-700
- 43 de Souza AW, Perazzo SF, de Franca NR, *et al.* High mobility group box 1 serum levels are increased in Behcet's disease, but not associated with disease activity or disease manifestations. *Rheumatology (Oxford)* 2015;54(12):2151-2155
- 44 Wang C, Miao Y, Wu X, *et al.* Serum HMGB1 Serves as a Novel Laboratory Indicator Reflecting Disease Activity and Treatment Response in Ankylosing Spondylitis Patients. *J Immunol Res* 2016;2016:6537248
- 45 Yun J, Xiao T, Zhou L, *et al.* Local S100A8 Levels Correlate With Recurrence of Experimental Autoimmune Uveitis and Promote Pathogenic T Cell Activity. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2018;59(3):1332-1342
- 46 葛坚, 赵家良, 黎晓新, 等. 眼科学(第2版). 北京:人民卫生出版社 2014;314-315
- 47 El-Asrar AM, Missotten L, Geboes K. Expression of high-mobility groups box-1/receptor for advanced glycation end products/osteopontin/early growth response-1 pathway in proliferative vitreoretinal epiretinal membranes. *Mol Vis* 2011;17:508-518
- 48 El-Asrar AM, Nawaz MI, Kangave D, *et al.* High-mobility group box-1 and biomarkers of inflammation in the vitreous from patients with proliferative diabetic retinopathy. *Mol Vis* 2011;17:1829-1838
- 49 Abu El-Asrar AM, Intiaz Nawaz M, Kangave D, *et al.* Osteopontin and other regulators of angiogenesis and fibrogenesis in the vitreous from patients with proliferative vitreoretinal disorders. *Mediators Inflamm* 2012;2012:493043
- 50 Abu El-Asrar AM, Nawaz MI, Kangave D, *et al.* High-mobility group box-1 and endothelial cell angiogenic markers in the vitreous from patients with proliferative diabetic retinopathy. *Mediators Inflamm* 2012;2012:697489
- 51 Abu El-Asrar AM, Mohammad G, Nawaz MI, *et al.* High-Mobility Group Box-1 Modulates the Expression of Inflammatory and Angiogenic Signaling Pathways in Diabetic Retina. *Curr Eye Res* 2015;40(11):1141-1152
- 52 Fu D, Tian X. Effect of high mobility group box 1 on the human retinal pigment epithelial cell in high-glucose condition. *Int J Clin Exp Med* 2015;8(10):17796-17803
- 53 Mohammad G, Alam K, Nawaz MI, *et al.* Mutual enhancement between high-mobility group box-1 and NADPH oxidase-derived reactive oxygen species mediates diabetes-induced upregulation of retinal apoptotic markers. *J Physiol Biochem* 2015;71(3):359-372
- 54 Abu El-Asrar AM, Alam K, Garcia-Ramirez M, *et al.* Association of HMGB1 with oxidative stress markers and regulators in PDR. *Mol Vis* 2017;23:853-871
- 55 Yu Y, Yang L, Lv J, *et al.* The role of high mobility group box 1 (HMGB-1) in the diabetic retinopathy inflammation and apoptosis. *Int J Clin Exp Pathol* 2015;8(6):6807-6813
- 56 Kim J, Kim CS, Sohn E, *et al.* Cytoplasmic translocation of high-mobility group box-1 protein is induced by diabetes and high glucose in retinal pericytes. *Mol Med Rep* 2016;14(4):3655-3661
- 57 Sohn E, Kim J, Kim CS, *et al.* Extract of Polygonum cuspidatum Attenuates Diabetic Retinopathy by Inhibiting the High-Mobility Group Box-1 (HMGB1) Signaling Pathway in Streptozotocin-Induced Diabetic Rats. *Nutrients* 2016;8(3):140
- 58 Chang YC, Lin CW, Hsieh MC, *et al.* High mobility group B1 up-regulates angiogenic and fibrogenic factors in human retinal pigment epithelial ARPE-19 cells. *Cell Signal* 2017;40:248-257
- 59 Jiang S, Chen X. HMGB1 siRNA can reduce damage to retinal cells induced by high glucose *in vitro* and *in vivo*. *Drug Des Devel Ther* 2017;11:783-795
- 60 Mohammad G, Jomar D, Siddiquei MM, *et al.* High-Mobility Group Box-1 Protein Mediates the Regulation of Signal Transducer and Activator of Transcription-3 in the Diabetic Retina and in Human Retinal Muller Cells. *Ophthalmic Res* 2017;57(3):150-160
- 61 Liu L, Jiang Y, Steinle JJ. Epac1 and Glycyrrhizin Both Inhibit HMGB1 Levels to Reduce Diabetes-Induced Neuronal and Vascular Damage in the Mouse Retina. *J Clin Med* 2019;8(6):772
- 62 Hanus J, Zhang H, Wang Z, *et al.* Induction of necrotic cell death by oxidative stress in retinal pigment epithelial cells. *Cell Death Dis* 2013;4:e965
- 63 Hanus J, Kolkin A, Chimienti J, *et al.* 4-Acetoxyphenol Prevents RPE Oxidative Stress-Induced Necrosis by Functioning as an NRF2 Stabilizer. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2015;56(9):5048-5059
- 64 Hanus J, Anderson C, Sarraf D, *et al.* Retinal pigment epithelial cell necroptosis in response to sodium iodate. *Cell Death Discov* 2016;2:16054
- 65 Lee YM, Kim J, Jo K, *et al.* Ethyl pyruvate inhibits retinal pathogenic neovascularization by downregulating HMGB1 expression. *J Diabetes Res* 2013;2013:245271
- 66 Murakami Y, Matsumoto H, Roh M, *et al.* Programmed necrosis, not apoptosis, is a key mediator of cell loss and DAMP-mediated inflammation in dsRNA-induced retinal degeneration. *Cell Death Differ* 2014;21(2):270-277