

# 高迁移率族蛋白B1在呼吸系统疾病中的研究进展

邵润玉, 张彩莲\*, 郭晋兰, 李欣, 门凯

延安大学附属医院呼吸科三病区, 陕西 延安

收稿日期: 2021年10月5日; 录用日期: 2021年11月3日; 发布日期: 2021年11月10日

## 摘要

促炎因子高迁移率族蛋白盒(High Mobility Group Box Protein)是一种非组蛋白且普遍存在的染色体蛋白, 富含构成高迁移率族蛋白家族一部分的活性染色质, 由人类hmgb1基因(13q12)编码, 特别是高迁移率族蛋白具有特定的基序, 即脱氧核糖核酸结合域。高迁徙率族蛋白家族有四个成员(HMGB1-4), 其中HMGB1蛋白(也称为HMG1、HMG-1、HMG 1、amphoterin、p30)是整个HMG家族蛋白中表达频率最高的。本文就HMGB1在呼吸系统疾病中的作用、应用和潜在的诊断应用作一综述, 以期对上述疾病诊断和治疗提供新思路。

## 关键词

HMGB1, 哮喘, 肺纤维化, 慢阻肺, 肺炎, 肺癌

# Research Progress of High-Mobility Group Box Protein B1 in Respiratory Diseases

Runyu Shao, Cailian Zhang\*, Jinlan Guo, Xin Li, Kai Men

Respiratory Ward 3, The Affiliated Hospital of Yan'an University, Yan'an Shaanxi

Received: Oct. 5<sup>th</sup>, 2021; accepted: Nov. 3<sup>rd</sup>, 2021; published: Nov. 10<sup>th</sup>, 2021

## Abstract

The proinflammatory factor high-mobility group box protein (HMGB) is a non-histone and ubiquitous chromosomal protein found enriched in active chromatin forming part of the high mobility group family of proteins and is encoded by the HMGB1 gene (13q12) in human. In particular

\*通讯作者 Email: zcl@yau.edu.cn

文章引用: 邵润玉, 张彩莲, 郭晋兰, 李欣, 门凯. 高迁移率族蛋白 B1 在呼吸系统疾病中的研究进展[J]. 临床医学进展, 2021, 11(11): 4976-4982. DOI: 10.12677/acm.2021.1111731

HMGBs have specific motifs that are DNA-binding domains. The HMGBs are composed of four categories (HMGB1-4). HMGB1 (also known as HMG1, HMG-1, HMG 1, amphoterin, p30) is the most frequently expressed of the entire HMG family proteins. This review aim is to analyse advances on HMGB1 role, employment and potential diagnostic application in disease of respiratory system. It is expected to provide new ideas for the diagnosis and treatment of these diseases.

## Keywords

HMGB1, Asthma, Pulmonary Fibrosis, COPD, Pneumonia, Lung Cancer

Copyright © 2021 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

## 1. 引言

随着社会人口老龄化和环境因素的影响,呼吸功能损害的各种呼吸系病不断增加,是危害我国人民健康的常见疾病,而近年医疗技术水平不断提高,人们更加关注疾病的预防、早期发现、早期诊断及早期治疗。最近,一些研究表明, HMGB1 作为促炎介质在不同的急性和慢性免疫疾病中起着关键作用,且与哮喘、肺纤维化、慢阻肺、肺炎、肺癌等肺部疾病的发展密切相关。HMGB1 在呼吸系统各疾病中的潜在价值目前已成为研究热点。

## 2. HMGB1 与哮喘

哮喘是一种复杂的疾病,其特征是反复发作且可逆的气流阻塞,与气道高反应性(AHR)和气道炎症相关。哮喘目前影响全球约3亿人,带来巨大的社会经济负担[1][2]。直到最近,哮喘的病因和发病机制仍然难以捉摸。然而,很明显,由炎性细胞因子释放诱导的气道炎症是该疾病慢性化和进展的原因[3][4]。为了提高对该疾病的认识,已经发现了新的气道炎症和呼吸道疾病生物标志物,其中包括 HMGB1。

HMGB1 是一种重要的蛋白,通过与 RAGE 和 toll 样受体(TRL)相互作用,经过一系列反应,导致一些细胞因子(TNF- $\alpha$ 、IL-4 和 IL-6)的增加,这些是固有炎症反应的特征[5],因此, HMGB1 的增加与许多炎症性疾病有关,如过敏性哮喘等。

最近的研究已经阐明了免疫系统的作用,这得益于对两种典型的细胞因子 IL-4 和 IL-13 (由辅助 T 细胞 2 型细胞(Th2)、嗜碱性粒细胞和乳腺细胞型过敏免疫系统分泌)的分析,这两种细胞因子参与了哮喘和过敏等病理情况,特别是 IL-4R $\alpha$ ,它是 IL-4 同源受体中的一个亚基,IL-4R $\alpha$  亚基和其他受体是 STAT-6 的激活因子,可激活信号转导器和因子-6 (STAT-6)的转录,STAT-6 的激活可导致幼稚 T-细胞分化为 Th2 效应细胞,并调节由 IL-4 和 IL-13 诱导的 Th2 趋化因子的产生[6][7],对于机体接受抗原的刺激从而释放 IL-4 非常重要,在免疫系统中发挥着主要作用。此外,已观察到 IL-4、IL-13 和 STAT-6 在过敏性哮喘 Th2 型免疫应答中的气道高反应性、炎症以及粘液产生的进展中具有基础性作用。因此,IL-4/STAT-6 通路可作为 HMGB1 与哮喘之间联系的媒介参与哮喘的发病机制。

相关研究证明哮喘患者的 HMGB-1 痰水平及 esRAGE 水平明显高于健康对照组,且 HMGB-1 痰水平与疾病的严重程度基本一致, HMGB1 或 RAGE 水平与 FEV1%呈负相关,与中性粒细胞百分比呈正相关,与治疗前相比,治疗后中性粒细胞百分比、HMGB1 和 RAGE 水平降低。Hou 等人建立的慢性哮喘小鼠模型,表明接受了 HMGB1 抗体治疗后,模型动物表现出 IgE、炎性细胞积累、气道高反应性(AHR)、

粘液生成、平滑肌厚度和肺胶原水平的降低[8]。在卵蛋白诱导的气道超敏反应的小鼠模型中,一种 HMGB1 抗体可: 1) 显著抑制 HMGB1 的肺表达; 2) 抑制 HMGB1 诱导的气道中性粒细胞浸润; 3) 使白细胞介素-23 (IL-23)水平和气道高反应性降低; 4) 减少辅助T细胞17型(Th17)分泌 IL-17、IL-4 和 IFN- $\gamma$ , 此外, 嗜酸性气道炎症、非特异性气道阻力和气道反应性在这些动物中也显著降低[9], 故 HMGB1 可作为哮喘潜在治疗靶点以进一步深入探索研究。

### 3. HMGB1 与慢性阻塞性肺疾病

慢性阻塞性肺疾病(慢阻肺)的特征是进行性气流阻塞和气道炎症, 基因与环境的相互作用、感染和慢性炎症以及氧化应激参与了该疾病的发病机制[10], 目前的抗炎疗法在维持肺功能和慢性阻塞性肺疾病症状方面效果不佳[10] [11]。这强调了寻找疾病发病机制中涉及的新分子靶点以阻断病理进展的必要性。

烟雾颗粒刺激是 COPD 炎症进展的主要危险因素之一, 香烟可刺激气道上皮细胞释放 HMGB1 等多种模式相关分子, HMGB1 与 RAGE、TLR2 和 TLR4 相互作用, 后者转导激活蛋白激酶(MAPKs)和核因子  $\kappa$ B (NF- $\kappa$ B)的细胞内信号, 从而刺激促炎细胞因子的释放[12], 导致炎症的维持。但要明确的是, 即使报告的 HMGB1 受体列表相当广泛, 许多声称作为 HMGB1 受体的受体系统实际上是与 HMGB1 紧密结合的分子受体, 只有两个受体系统, RAGE 和 Toll 样受体 4 (TLR4)是完全被确认为已建立的 HMGB1 受体[13]。

相关研究报道, Shang 等人率先注意到 COPD 患者血浆 HMGB1 浓度增高[14], Hanbyeol 在 2017 年体外实验中发现抑制 RAGE 可以逆转 COPD 的肺气肿[15], 这项研究表明 RAGE 在 COPD 中具有相当重要的保护作用。2018 年有相关研究显示慢阻肺小鼠中 HMGB1 与 TLR4 的浓度水平平均高于正常小鼠, 且肺功能提示 FEV 与 HMGB1、TLR4 负相关, HMGB1 的 mRNA、蛋白质表达在实验组升高[16], 这表明 HMGB1/TLR4 通路在慢阻肺发病及进展中的作用。Wang 等人研究了核 NF- $\kappa$ B 如何影响 COPD 动物模型中 HMGB1 的表达, 他们给 48 只大鼠(正常对照组、慢性阻塞性肺病大鼠和慢性阻塞性肺病伴缺氧大鼠)服用 NF- $\kappa$ B 抑制剂, 研究显示 COPD 影响的大鼠肺组织中 HMGB1 mRNA、蛋白质和 NF- $\kappa$ B 表达水平的增加, HMGB1 mRNA 和蛋白表达与 NF- $\kappa$ B 蛋白表达呈正相关, 服用 NF- $\kappa$ B 抑制剂后, 肺组织中的 HMGB1 mRNA 和蛋白表达显著降低[17]。这些研究可为肺气肿/COPD 治疗提供了新思路, 但目前相关研究不多, 且为体外实验, HMGB1 及其受体 RAGE、TLR4 在慢阻肺疾病进展对患者肺功能、预后、并发症等多种因素产生的影响, 仍需进一步明确其作用。

### 4. HMGB1 与肺纤维化

肺纤维化(PF)是一种肺间质性疾病, 常与肺癌相关。PF 的中位生存期为 3 年[18], PF 的特征是肺瘢痕和肌瘤的形成、炎症、血管渗漏、肌成纤维细胞聚集和细胞外基质蛋白的沉积[19] [20], PF 可增加其他疾病的易感性, 如肺炎、气胸、肺动脉高压、肺栓塞, 并最终导致呼吸和心力衰竭[21] [22]。接触有害物质(如石棉、污染物和香烟)以及患有自身免疫性疾病、结节病、慢性阻塞性肺病和病毒感染等疾病均可增加患 PF 的风险[19] [23]。

HMGB1 在肺纤维化和气道重塑中起重要作用。HMGB1 刺激活性氧(ROS)的产生, 增加  $\alpha$ -平滑肌动蛋白( $\alpha$ -sma)、转化生长因子  $\beta$  (TGF- $\beta$ )和胶原沉积, 诱导成纤维细胞向肌成纤维细胞分化, 并增加 MUC8 (MUC8 是一种黏液蛋白, 表示 PF 中常见的异常肺泡上皮)基因表达[24] [25]。

HMGB1-RAGE 轴在 PF 炎症病理中发挥重要作用, 与纤维化组织的重塑和沉积有关。据报道, RAGE 水平升高与肺损伤的改善和肺泡上皮细胞凋亡的减少有关, 但在博来霉素诱导的 PF 模型中, 博来霉素给药 14 天后野生型小鼠存活率为 29%, 而 RAGE 敲除小鼠存活率为 100%, 且纤维化沉积水平和气道

TGF- $\beta$  1 的浓度均降低[26], 因此可能 HMGB1/RAGE 在促纤维化过程中的相互作用和信号传导在 PF 的发生发展中发挥作用。

HMGB1 介导的 NF- $\kappa$ B 激活可通过 SMAD-STAT-3 信号通路诱导  $\alpha$ -sma 和 TGF- $\beta$ 1 的上调, 激活的 STAT-3 通路可以增加  $\alpha$ -sma、胶原沉积和总气道的白细胞, 并可以诱导细胞增殖和 TGF- $\beta$  依赖的肌成纤维细胞分化[25] [27] [28], Zhang 等人报道了肺泡上皮细胞暴露于 TGF- $\beta$ 1 可促进 HMGB1 的表达, 降低 RAGE 的表达。通过吡啶二硫代氨基甲酸酯(PDTC)抑制 NF- $\kappa$ B 可减少水肿、炎症的组织学标记物、HMGB1 诱导的 TGF- $\beta$ 1 释放、胶原蛋白-1 水平和  $\alpha$ -sma 表达[25] [29]。Zhang 等人也报道, 在 PF 模型中, 博来霉素处理的大鼠肺组织中的胶原纤维明显高于对照处理的大鼠, 而抗 HMGB1 抗体的使用显著减轻了肺泡壁的增厚, 降低了肺匀浆中胶原蛋白的含量, 并降低了气道中总免疫细胞的数量[30]。这些研究提示 HMGB1 在 PF 发病机制和疾病严重程度中发挥作用, 而靶向 RAGE 或 HMGB1 的化合物虽已用于 PF 模型, 但这些化合物的临床疗效仍有待确定。HMGB1 可能是一个新的治疗靶点, 有可能降低 PF 中的死亡率和症状严重程度。

## 5. HMGB1 与肺炎

肺炎是一种主要影响肺泡的肺部炎症状态。肺炎的主要原因是肺实质感染, 其症状常表现为干咳、胸痛、发烧和呼吸困难[31]。肺炎可由细菌、病毒和真菌引起。全球每年有 100 万 5 岁以下儿童死于肺炎, 比死于任何其他儿童传染病, 包括艾滋病、疟疾和结核病的人数还要多[32]。根据肺炎发生的环境, 肺炎可分为: 1) 社区获得性肺炎(CAP), 2) 医院获得性肺炎, 3) 卫生保健获得性肺炎和 4) 吸入性肺炎[33] [34]。

细菌, 包括肺炎支原体、肺炎链球菌、金黄色葡萄球菌和大肠杆菌, 已经被证明可以诱导 HMGB1 释放到小鼠的气道中[35]。病毒, 如人类腺病毒和甲型流感病毒, 可以引起 HMGB1 的释放, 随后通过激活 NF- $\kappa$ B 诱导 HMGB1 介导的炎症反应[36]。此外, 这些病原体不仅通过与 RAGE 等模式识别受体(PRRs) 相互作用促进 HMGB1 的表达和释放, 而且还上调这些受体的表达[37], 加剧下游的级联反应, 从而导致炎症反应。

据报道, 与健康人群相比, 不同类型肺炎患者肺泡灌洗液(BALF)、痰液和血浆中 HMGB1 水平显著升高, 研究表明肺炎患者血浆/血清中 HMGB1 浓度升高, 并在医院治疗的整个过程中保持升高[38]。但有趣的是, Wang 等报道肺炎患者在抗生素治疗后血浆 HMGB1 水平下降, 此外, 血浆 HMGB1 水平与肺炎严重程度指数(PSI)评分呈正相关[39], 提示 HMGB1 水平可能指示肺炎严重程度, 尽管在其他研究中未观察到这种相关性, 这样的结果可能是样本量小、肺炎的病原体不同或住院期间的其他混杂因素引起的。这些研究提示, 显著升高的 HMGB1 水平可能是肺炎的一个生物标志物, 但并不表明肺炎的预后。

使用抗 HMGB1 抗体的研究可显示 HMGB1 介导肺炎的病理, 在众多以 HMGB1 为靶点的小鼠肺炎模型中, 单克隆抗体不仅减轻了炎症性肺损伤, 而且降低了呼吸机相关肺炎、金黄色葡萄球菌肺炎、甲型流感病毒亚型 H5N1 和 H1N1 引起的肺炎小鼠肺中的细菌负荷[40]。在小鼠和人腺病毒感染的上皮细胞中, 通过用抗 HMGB1 抗体中和 HMGB1, 可使 HMGB1 介导的炎症反应减轻, 同时 HMGB1 受体(如 TLR4, TLR9, RAGE)的表达和 NF- $\kappa$ B 的活化减少[36] [40]。因此, 这些研究表明 HMGB1 介导了肺炎的发病机制以及可作为治疗切入点进一步深入探索。

## 6. HMGB1 与肺癌

肺癌是严重威胁人类生命健康的常见恶性肿瘤之一, 其致死率高的主要原因是浸润性生长及转移, 而肿瘤细胞的浸润、转移主要与蛋白的表达有关。在肺癌病理类型中, 大约 80%~85%为非小细胞肺癌[41] [42]。

HMGB1 作为一种染色质蛋白与肿瘤发生及发展密切相关, 细胞外 HMGB1 通过激活 RAGE/JNK/NF- $\kappa$ B 通路诱导炎症, 从而产生非小细胞肺癌(NSCLC)的癌前病变[43]。此外, HMGB1-RAGE 信号可以激活 NF- $\kappa$ B、MAPK 和 IV 型胶原酶(MMP2/9)通路, 从而诱发癌细胞生长、入侵和转移[44]。肺癌患者细胞外 HMGB1 水平升高与不良预后相关, 与健康个体相比, 非小细胞肺癌(NSCLC)患者的血清 HMGB1 水平显著升高[45], 血清 HMGB1 水平不仅与肿瘤大小和肺癌进展分期呈正相关, 而且在肿瘤切除 1 个月后显著降低[46], 这些研究表明, 血清 HMGB1 水平升高可作为 NSCLC 诊断和预后的生物标志物。肺癌导致血清中 HMGB1 水平的升高可能是由于癌细胞中 HMGB1 产生和释放的增加, 在肿瘤发展的早期阶段, 快速的细胞生长大于有限的血液供应和生理空间, 导致缺血环境, 诱导局部坏死, 坏死通常出现在肿瘤的核心区域[47], 这进一步增加了 HMGB1 的产生和释放。

HMGB1 也被认为通过调节自噬(通过激活丝裂原激活蛋白激酶(MEK)-细胞外信号调节激酶(ERK)信号通路调控自噬体的形成)来促进 NSCLC 的耐药。研究显示在多西他赛治疗的肺腺癌细胞中, HMGB1 从细胞核向细胞质转移以抑制自噬, 促进细胞对多西他赛的耐药, 而通过抑制 HMGB1 的易位, 可减弱这种自噬保护, 则细胞恢复对多西他赛的敏感性[48]。因此, 有关 HMGB1 的研究可能为调节肿瘤的发生、发展和转移提供新的治疗方法。

## 7. 结语

呼吸系统疾病是全球性的、严重的公共卫生问题。临床上可选用抗胆碱药、糖皮质激素等药物治疗此类疾病, 但其长期应用有不同程度的毒副作用且效果不佳。因此迫切需要寻找新的治疗靶点及开发新的治疗药物。HMGB1 不仅参与了哮喘、肺纤维化、慢阻肺、肺炎、肺癌等疾病的发展, 抑制 HMGB1 相关信号的激活还能减少炎症细胞的聚集、抑制炎症因子分泌、减少促纤维化因子释放及抑制肿瘤细胞迁移、侵袭等, 对多种呼吸系统疾病具有潜在治疗价值。但更深地阐述 HMGB1 在呼吸系统疾病发生、发展过程中的具体机制, 探究 HMGB1 相关信号通路抑制物在疾病治疗中的效果和科学性, 仍需更多的实验依据。

## 基金项目

受资助基金号: 81860014。

## 参考文献

- [1] Di Candia, L., Gomez, E., Venereau, E., *et al.* (2017) HMGB1 Is Upregulated in the Airways in Asthma and Potentiates Airway Smooth Muscle Contraction via TLR4. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, **140**, 584-587. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2016.11.049>
- [2] Papi, A., Brightling, C., Pedersen, S.E., *et al.* (2018) Asthma. *The Lancet*, **391**, 783-800. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)33311-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)33311-1)
- [3] Thomas, R., Paolo, S., Pierre-Olivier, B., *et al.* (2018) Diagnosis and Management of Asthma—The Swiss Guidelines. *Respiration; International Review of Thoracic Diseases*, **95**, 364-380. <https://doi.org/10.1159/000486797>
- [4] Gong, F., Pan, Y.H., Huang, X., *et al.* (2017) From Bench to Bedside: Therapeutic Potential of Interleukin-9 in the Treatment of Asthma. *Experimental and Therapeutic Medicine*, **13**, 389-394. <https://doi.org/10.3892/etm.2017.4024>
- [5] Marsh, A.M., Nguyen, A.H., Parker, T.M., *et al.* (2017) Clinical Use of High Mobility Group Box 1 and the Receptor for Advanced Glycation end Products in the Prognosis and Risk Stratification of Heart Failure: A Literature Review. *Canadian Journal of Physiology and Pharmacology*, **95**, 253-259. <https://doi.org/10.1139/cjpp-2016-0299>
- [6] Liu, Y., Zhang, H., Ni, R., *et al.* (2017) IL-4R Suppresses Airway Inflammation in Bronchial Asthma by Inhibiting the IL-4/STAT6 Pathway. *Pulmonary Pharmacology and Therapeutics*, **43**, 32-38. <https://doi.org/10.1016/j.pupt.2017.01.006>
- [7] Chen, S., Wang, Y., Gong, G., *et al.* (2015) Ethyl Pyruvate Attenuates Murine Allergic Rhinitis Partly by Decreasing

- High Mobility Group Box 1 Release. *Experimental Biology and Medicine*, **240**, 1490-1499. <https://doi.org/10.1177/1535370214566563>
- [8] Hou, C., Kong, J., Liang, Y., *et al.* (2015) HMGB1 Contributes to Allergen-Induced Airway Remodeling in a Murine Model of Chronic Asthma by Modulating Airway Inflammation and Activating Lung Fibroblasts. *Cellular & Molecular Immunology*, **12**, 409-423. <https://doi.org/10.1038/cmi.2014.60>
- [9] Shim, E.-J., Chun, E., Lee, H.-S., *et al.* (2012) The Role of High-Mobility Group Box-1 (HMGB1) in the Pathogenesis of Asthma. *Clinical & Experimental Allergy*, **42**, 958-965. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2222.2012.03998.x>
- [10] 陈亚红. 2021 年 GOLD 慢性阻塞性肺疾病诊断、治疗及预防全球策略解读[J]. 中国医学前沿杂志(电子版), 2021, 13(1): 16-37.
- [11] Kim, V., Rogers, T.J. and Criner, G.J. (2008) New Concepts in the Pathobiology of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Proceedings of the American Thoracic Society*, **5**, 478-485. <https://doi.org/10.1513/pats.200802-014ET>
- [12] Yang, H., *et al.* (2012) Novel Insights for High Mobility Group Box 1 Protein-Mediated Cellular Immune Response in Sepsis: A Systemic Review. *World Journal of Emergency Medicine*, **3**, 165-171. <https://doi.org/10.5847/wjem.j.issn.1920-8642.2012.03.001>
- [13] Huan, Y., Haichao, W. and Ulf, A. (2020) Targeting Inflammation Driven by Hmgb1. *Frontiers in Immunology*, **11**, 484. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.00484>
- [14] Shang, G.-H., Jia, C.-Q., Tian, H., *et al.* (2009) Serum High Mobility Group Box Protein 1 as a Clinical Marker for Non-Small Cell Lung Cancer. *Respiratory Medicine*, **103**, 1949-1953. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2009.05.019>
- [15] Lee, H., Park, J., Kim, W.J., *et al.* (2017) Blockade of Rage Ameliorates Elastase-Induced Emphysema Development and Progression via Rage-Damp Signaling. *The FASEB Journal*, **31**, 2076-2098. <https://doi.org/10.1096/fj.201601155R>
- [16] Liu, W., Liu, Z.G., Zhang, W.D. and Cai, S.X. (2018) Ulinastatin Protects the Lungs of Copd Rats through the Hmgb1/tlr4 Signaling Pathway. *Oncology Letters*, **16**, 4057-4063.
- [17] Wang, C.M., Jiang, M. and Wang, H.J. (2013) Effect of NF- $\kappa$ B Inhibitor on High-Mobility Group Protein B1 Expression in a COPD Rat Model. *Molecular Medicine Reports*, **7**, 499-502. <https://doi.org/10.3892/mmr.2012.1181>
- [18] Schwartz, D.A. (2016) Idiopathic Pulmonary Fibrosis Is a Complex Genetic Disorder. *Transactions of the American Clinical and Climatological Association*, **127**, 34-45.
- [19] King, T.E., Pardo, A. and Selman, M. (2011) Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *The Lancet*, **378**, 1949-1961. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(11\)60052-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(11)60052-4)
- [20] Li, L.-C., Gao, J. and Li, J. (2014) Emerging Role of HMGB1 in Fibrotic Diseases. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*, **18**, 2331-2339. <https://doi.org/10.1111/jcmm.12419>
- [21] Hubbard, R.B., Smith, C., Le Jeune, I., *et al.* (2008) The Association between Idiopathic Pulmonary Fibrosis and Vascular Disease. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, **178**, 1257-1261. <https://doi.org/10.1164/rccm.200805-725OC>
- [22] Sprunger, D.B., Olson, A.L., Huie, T.J., *et al.* (2012) Pulmonary Fibrosis Is Associated with an Elevated Risk of Thromboembolic Disease. *European Respiratory Journal*, **39**, 125-132. <https://doi.org/10.1183/09031936.00041411>
- [23] Shigemitsu, H. and Azuma, A. (2011) Sarcoidosis and Interstitial Pulmonary Fibrosis; Two Distinct Disorders or Two Ends of the Same Spectrum. *Current Opinion in Pulmonary Medicine*, **17**, 303-307. <https://doi.org/10.1097/MCP.0b013e3283486d52>
- [24] Kim, D.E., Min, K., Kim, J.S., *et al.* (2012) High-Mobility Group Box-1 Protein Induces Mucin 8 Expression through the Activation of the JNK and PI3K/Akt Signal Pathways in Human Airway Epithelial Cells. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, **421**, 436-441. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2012.03.131>
- [25] Wang, Q., Wang, J., Wang, J., *et al.* (2017) HMGB1 Induces Lung Fibroblast to Myofibroblast Differentiation through NF- $\kappa$ B-Mediated TGF- $\beta$ 1 Release. *Molecular Medicine Reports*, **15**, 3062-3068. <https://doi.org/10.3892/mmr.2017.6364>
- [26] He, M., Kubo, H., Ishizawa, K., *et al.* (2007) The Role of the Receptor for Advanced Glycation EN-Products in Lung Fibrosis. *The American Journal of Physiology-Lung Cellular and Molecular Physiology*, **293**, L1427-L1436. <https://doi.org/10.1152/ajplung.00075.2007>
- [27] Pedroza, M., Le, T.T., Lewis, K., *et al.* (2016) STAT-3 Contributes to Pulmonary Fibrosis through Epithelial Injury and Fibroblast-Myofibroblast Differentiation. *FASEB Journal*, **30**, 129-140. <https://doi.org/10.1096/fj.15-273953>
- [28] Tang, L.-Y., Heller, M., Meng, Z., *et al.* (2017) Transforming Growth Factor- $\beta$  (TGF- $\beta$ ) Directly Activates the JAK1-STAT3 Axis to Induce Hepatic Fibrosis in Coordination with the SMAD Pathway. *Journal of Biological Chemistry*, **292**, 4302-4312. <https://doi.org/10.1074/jbc.M116.773085>

- [29] Li, C., Yu, Y., Li, W., *et al.* (2017) Phycocyanin Attenuates Pulmonary Fibrosis via the TLR2-MyD88-NF- $\kappa$ B Signaling Pathway. *Scientific Reports*, **7**, Article No. 5843. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-06021-5>
- [30] Hamada, N., Maeyama, T., Kawaguchi, T., *et al.* (2008) The Role of High Mobility Group Box1 in Pulmonary Fibrosis. *American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology*, **39**, 440-447. <https://doi.org/10.1165/rcmb.2007-0330OC>
- [31] Grief, S.N. and Loza, J.K. (2018) Guidelines for the Evaluation and Treatment of Pneumonia. *Primary Care: Clinics in Office Practice*, **45**, 485-503. <https://doi.org/10.1016/j.pop.2018.04.001>
- [32] López Del Prado, G.R., Hernán García, C., Moreno Cea, L., *et al.* (2014) Malaria in Developing Countries. *The Journal of Infection in Developing Countries*, **8**, 1-4. <https://doi.org/10.3855/jidc.4610>
- [33] Barbier, F. andremont, A., Wolff, M., *et al.* (2013) Hospital-Acquired Pneumonia and Ventilator-Associated Pneumonia: Recent Advances in Epidemiology and Management. *Current Opinion in Pulmonary Medicine*, **19**, 216-228. <https://doi.org/10.1097/MCP.0b013e32835f27be>
- [34] Ottosen, J. and Evans, H. (2014) Pneumonia: Challenges in the Definition, Diagnosis, and Management of Disease. *Surgical Clinics of North America*, **94**, 1305-1317. <https://doi.org/10.1016/j.suc.2014.09.001>
- [35] Ding, Y., Chu, C., Li, Y.Q., *et al.* (2018) High Expression of HMGB1 in Children with Refractory *Mycoplasma pneumoniae* Pneumonia. *BioMed Central*, **18**, 439. <https://doi.org/10.1186/s12879-018-3346-8>
- [36] Tang, Z., Zang, N., Fu, Y., *et al.* (2018) HMGB1 Mediates HAdV-7 Infection-Induced Pulmonary Inflammation in Mice. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, **501**, 1-8. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2018.03.145>
- [37] Morbini, P., Villa, C., Campo, I., *et al.* (2006) The Receptor for Advanced Glycation end Products and Its Ligands: A New Inflammatory Pathway in Lung Disease? *Modern Pathology*, **19**, 1437-1445. <https://doi.org/10.1038/modpathol.3800661>
- [38] Alpkvist, H., Athlin, S., Mölling, P., *et al.* (2018) High HMGB1 Levels in Sputum Are Related to Pneumococcal Bacteremia But Not to Disease Severity in Community-Acquired Pneumonia. *Scientific Reports*, **8**, Article No. 13428. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-31504-4>
- [39] Wang, H.-L., Tsao, S.-M., Yeh, C.-B., *et al.* (2017) Circulating Level of High Mobility Group Box-1 Predicts the Severity of Community-Acquired Pneumonia: Regulation of Inflammatory Responses via the c-Jun N-Terminal Signaling Pathway in Macrophages. *Molecular Medicine Reports*, **16**, 2361-2366. <https://doi.org/10.3892/mmr.2017.6892>
- [40] Hou, X.Q., Qin, J.L., Zheng, X.X., *et al.* (2014) Potential Role of High-Mobility Group Box 1 Protein in the Pathogenesis of Influenza H5N1 Virus Infection. *Acta Virologica*, **58**, 69-75. [https://doi.org/10.4149/av\\_2014\\_01\\_69](https://doi.org/10.4149/av_2014_01_69)
- [41] Ettinger, D.S., Wood, D.E., Akerley, W., *et al.* (2016) NCCN Guidelines Insights: Non-Small Cell Lung Cancer, Version 4. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network*, **14**, 255-264. <https://doi.org/10.6004/jnccn.2016.0031>
- [42] Herbst, R.S., Morgensztern, D., *et al.* (2018) The Biology and Management of Non-Small Cell Lung Cancer. *Nature: International Weekly Journal of Science*, **553**, 446-454. <https://doi.org/10.1038/nature25183>
- [43] Wu, L. and Yang, L. (2018) The Function and Mechanism of HMGB1 in Lung Cancer and Its Potential Therapeutic Implications. *Oncology Letters*, **15**, 6799-6805. <https://doi.org/10.3892/ol.2018.8215>
- [44] Taguchi, A., Blood, D.C., del Toro, G., *et al.* (2000) Blockade of RAGE-Amphoterin Signalling Suppresses Tumour Growth and Metastases. *Nature*, **405**, 354-360. <https://doi.org/10.1038/35012626>
- [45] Niki, M., Yokoi, T., Kurata, T., *et al.* (2017) New Prognostic Biomarkers and Therapeutic Effect of Bevacizumab for Patients with Non-Small-Cell Lung Cancer. *Lung Cancer: Targets and Therapy*, **8**, 91-99. <https://doi.org/10.2147/LCTT.S138887>
- [46] Shang, G.-H., Jia, C.-Q., Tian, H., *et al.* (2009) Serum High Mobility Group Box Protein 1 as a Clinical Marker for Non-Small Cell Lung Cancer. *Respiratory Medicine*, **103**, 1949-1953. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2009.05.019>
- [47] Carmeliet, P. (2005) Angiogenesis in Life, Disease and Medicine. *Nature: International Weekly Journal of Science*, **438**, 932-936. <https://doi.org/10.1038/nature04478>
- [48] Pan, B., Chen, D., Huang, J., *et al.* (2014) HMGB1-Mediated Autophagy Promotes Docetaxel Resistance in Human Lung Adenocarcinoma. *Molecular Cancer*, **13**, 165. <https://doi.org/10.1186/1476-4598-13-165>