

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2026.19.007
文章编号: 1005-8982 (2026) 19-0046-09

综述

高迁移率族蛋白B1氧化还原状态在骨关节炎中的 调控作用及靶向干预前景*

宋秉杰¹, 杜奕鸣¹, 谢晓亭¹, 刘宜军²

(1. 河南中医药大学, 河南 郑州 450046; 2. 河南中医药大学第三附属医院 疼痛科,
河南 郑州 450000)

摘要: 高迁移率族蛋白B1(HMGB1)作为典型的损伤相关分子模式(DAMP),在骨关节炎(OA)低度炎症、软骨基质降解及疼痛敏化过程中发挥重要作用。近年来研究发现, HMGB1的生物学效应并非单一促炎作用,而是受其氧化还原状态的严格调控:完全还原型HMGB1(fr-HMGB1)主要通过基质细胞衍生因子1(SDF-1/CXCL12)-趋化因子受体4(CXCR4)轴介导细胞趋化,二硫键型HMGB1(ds-HMGB1)则通过Toll样受体4(TLR4)/核因子 κ B(NF- κ B)通路放大炎症反应。两者还可经高级糖基化终末产物受体(RAGE)/磷脂酰肌醇3-激酶(PI3K)/蛋白激酶B(Akt)轴协同促进软骨细胞分解代谢与疼痛敏化。OA特有的机械负荷、低氧、氧化应激及慢性滑膜炎微环境,可能促进HMGB1释放及其氧化还原状态转化,从而形成“状态-受体-通路-表型”的病理调控网络。该文围绕HMGB1不同氧化还原状态在OA炎症反应、软骨退变、疼痛敏化及潜在靶向干预中的作用进行综述,以期对OA分子分型和精准治疗提供理论依据。

关键词: 骨关节炎; 高迁移率族蛋白B1; 氧化还原态; 研究进展

中图分类号: R684.3

文献标识码: A

Regulatory roles of high mobility group box 1 redox states in osteoarthritis and prospects for targeted intervention*

Song Bing-jie¹, Du Yi-ming¹, Xie Xiao-ting¹, Liu Yi-jun²

(1. Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou, Henan 450046, China; 2. Department of Pain Medicine, The Third Affiliated Hospital of Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou, Henan 450000, China)

Abstract: High mobility group box 1 (HMGB1), a prototypical damage-associated molecular pattern (DAMP), plays an important role in low-grade inflammation, cartilage matrix degradation, and pain sensitization in osteoarthritis (OA). Recent studies indicate that the biological effects of HMGB1 are not uniformly proinflammatory but are strictly regulated by its redox state. Fully reduced HMGB1 (fr-HMGB1) primarily mediates chemotaxis through the stromal cell-derived factor 1 (SDF-1/CXCL12)-CXC chemokine receptor 4 (CXCR4) axis, whereas disulfide HMGB1 (ds-HMGB1) amplifies inflammatory responses through the toll-like receptor 4 (TLR4)/nuclear factor kappa-B (NF- κ B) pathway. Both redox forms may also synergistically promote chondrocyte catabolism and pain sensitization through the receptor for advanced glycation end products (RAGE)/phosphatidylinositol 3-kinase (PI3K)/protein kinase B (Akt) axis. The mechanical loading, hypoxia, oxidative stress, and chronic synovitis

收稿日期: 2026-06-19

* 基金项目: 河南省自然科学基金重点项目(232300421128); 河南省医学科技攻关-联合共建项目(LHGJ20240379); 河南省中医药科研专项联合共建课题(河南中医药大学第三附属医院)(2025LHZX3018)

[通信作者] 刘宜军, E-mail: 1665210205@163.com

characteristic of the OA microenvironment may promote HMGB1 release and redox conversion, thereby forming a pathological regulatory network linking redox state, receptor, pathway, and phenotype. This article reviews the roles of different HMGB1 redox states in OA-associated inflammation, cartilage degeneration, pain sensitization, and potential targeted interventions, with the aim of providing a theoretical basis for molecular stratification and precision treatment of OA.

Keywords: high mobility group box 1; redox states; osteoarthritis; research progress

骨关节炎 (Osteoarthritis, OA) 是以关节软骨退变、滑膜慢性炎症、软骨下骨重塑及持续性疼痛为核心特征的退行性关节病, 是导致中老年人关节功能障碍、活动受限及生活质量下降的主要疾病之一^[1]。目前 OA 临床管理仍以镇痛与功能改善为主, 缺乏阻断疾病进展的靶向药物, 其关键在于 OA 低度炎症、代谢紊乱与力学异常交互的分子调控网络尚未完全阐明。

损伤相关分子模式 (damage-associated molecular pattern, DAMP) 是连接组织损伤与免疫炎症反应的关键介质, 通过激活先天免疫受体介导炎症级联反应, 在 OA 的进展中发挥重要作用。高迁移率族蛋白 B1 (high mobility group box 1, HMGB1) 作为典型的 DAMP, 在 OA 软骨、滑膜及关节液中均呈异常高表达, 并与基质金属蛋白酶 13 (matrix metalloproteinase 13, MMP-13)、含血小板反应蛋白基序的解整合素金属蛋白酶 5 (ADAM metalloproteinase with thrombospondin type 1 motif, 5, ADAMTS-5) 等软骨基质降解酶的表达上调密切相关, 提示 HMGB1 在 OA 中兼具炎症调控与基质降解的双重角色, 是连接损伤信号与组织破坏的关键枢纽。有研究显示, 抑制 HMGB1 可显著减轻软骨破坏及炎症反应, 进一步支持其在 OA 病理进程中的关键调控作用^[2]。与类风湿关节炎等典型全身性炎症性疾病不同, OA 是一种以局部微环境紊乱为核心的退行性关节病。其特有的低氧微环境、持续机械负荷及慢性低度炎症, 可显著重塑 HMGB1 的释放模式、氧化还原态分布及受体选择性, 使其呈现独特的“状态依赖性功能分化”。近年研究证实, HMGB1 的氧化还原状态直接决定其受体结合偏好与信号通路激活模式: 完全还原型 HMGB1 (fully reduced HMGB1, fr-HMGB1) 偏向通过基质细胞衍生因子 1 (stromal cell-derived factor 1, SDF-1/CXCL12)-趋化因子受体 4 (CXC chemokine receptor 4, CXCR4) 轴介导细胞趋化与组织修复; 二硫键型 HMGB1 (disulfide HMGB1, ds-HMGB1) 则通过

Toll 样受体 4 (toll-like receptor 4, TLR4)/核因子 κ B (nuclear factor kappa-B, NF- κ B) 通路放大炎症反应; 而过度氧化型 HMGB1 则丧失生物学功能。OA 关节特有的低氧、机械超负荷、氧化应激等微环境, 可调控 HMGB1 的胞外释放与亚型转换, 但其动态规律、通路关联尚未被系统梳理。基于此, 本文以 HMGB1 氧化还原状态依赖性功能为核心, 构建“状态-受体-通路-表型”的系统分析框架, 旨在阐明其在 OA 炎症、软骨损伤及疼痛敏化中的精准调控机制, 并为靶向 HMGB1 的 OA 分子分型与精准干预提供理论依据。

1 HMGB1 信号通路概况

HMGB1 是 HMGB 家族中首个被鉴定的成员, 是由 215 个氨基酸残基构成的高度保守、非组蛋白核蛋白, 广泛分布于哺乳动物细胞, 兼具 DNA 分子伴侣与免疫触发因子双重功能。

1.1 结构特征

HMGB1 基因定位于人类 13q12 染色体区域, 其蛋白结构包含两个 DNA 结合结构域 (Box-A 和 Box-B) 及一个 C 端酸性结构域。Box-A 的第 23、45 位及 Box-B 的第 106 位半胱氨酸残基是调控其氧化还原状态的关键位点。三个半胱氨酸的氧化还原修饰状态决定了 HMGB1 的功能分化: 当 Box-A 的第 23、45 位半胱氨酸形成分子内二硫键, 而 Box-B 的第 106 位半胱氨酸保持还原型硫醇状态时, 形成 ds-HMGB1; 当三者均保持还原状态时, 则为 fr-HMGB1; 当三者被完全氧化时, 则为过度氧化型 HMGB1。不同的氧化还原形式不仅影响 HMGB1 的立体构象, 更决定其受体选择性与下游信号通路的激活模式。

1.2 受体交互模式

HMGB1 的生物学功能主要通过与不同受体相互作用实现, 其受体选择具有严格的氧化还原状态依赖性。fr-HMGB1 倾向于与 CXCL12 形成异源复合物, 并通过 CXCR4 介导细胞趋化与组织修复; ds-HMGB1 则主要识别并结合 TLR4/髓样分化蛋白-2

(myeloid differentiation protein-2, MD-2)复合物,激活NF- κ B通路,放大炎症反应;此外,fr-HMGB1与ds-HMGB1均可通过其Box-B结构域与高级糖基化终末产物受体(receptor for advanced glycation end products, RAGE)结合,进而激活磷脂酰肌醇3-激酶(phosphatidylinositol 3-kinase, PI3K)/蛋白激酶B(protein kinase B, Akt)、丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)等相关信号通路^[3-4]。这种“氧化还原状态-受体选择-生物学效应”的对应关系,构成了HMGB1参与OA病理进程的核心分子基础,也为后续从“状态-通路-表型”角度解析其作用机制提供了理论依据。

1.3 细胞定位、释放与OA微环境交互

生理状态下,HMGB1主要定位于细胞核,参与DNA复制、修复及转录调控。在OA病理微环境中,长期机械负荷、局部低氧、氧化应激及慢性滑膜炎共同作用,持续诱导软骨细胞、滑膜成纤维细胞、巨噬细胞发生坏死与焦亡。HMGB1的胞外释放呈现双重机制:一方面,细胞死亡引发HMGB1被动释放^[5];另一方面,炎症信号通过E1A结合蛋白p300(E1A binding protein p300, p300)/CREB结合蛋白(CREB-binding protein, CBP)介导HMGB1高乙酰化,促使其主动分泌至胞外;同时,OA微环境中积聚的活性氧(reactive oxygen species, ROS)可推动fr-HMGB1向具有促炎活性的ds-HMGB1转化,进一步放大局部病理反应^[6]。

因此,HMGB1在OA中的作用并非简单取决于表达水平,而是受氧化还原状态、受体选择及关节微环境共同调控。不同氧化还原亚型之间的动态转换,构成了“氧化还原状态-受体选择-信号通路-病理表型”的调控网络。该网络不仅解释了HMGB1生物学效应的多样性,也为OA分子分型与靶向干预提供了新的理论依据。

2 HMGB1氧化还原态介导OA的炎症反应

炎症微环境持续激活是OA病理进展的重要驱动因素之一。作为典型的DAMP分子,HMGB1释放至胞外后可同时发挥促炎和趋化双重作用,通过诱导白细胞介素-1 β (Interleukin-1 β , IL-1 β)、肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)等炎性介质表达及促进炎症细胞募集,参与局部炎症反应的建立与放大。研究证实,HMGB1在OA患者软骨组

织中的表达升高,提示其全程参与OA炎症反应^[7]。

2.1 ds-HMGB1介导TLR4/NF- κ B通路与炎症放大

ds-HMGB1是HMGB1发挥促炎作用的主要活性形式,可特异性结合TLR4/MD-2复合物,激活胞内TIR结构域招募髓样分化因子88(myeloid differentiation factor 88, MyD88)依赖性信号通路,并经IL-1受体相关激酶、TNF受体相关因子6及转化生长因子激酶1等分子级联反应促进kappa B抑制因子激酶(inhibitor of kappa B kinase, IKK)复合物活化,诱导I κ B α 降解及NF- κ B核转位,从而上调IL-1 β 、TNF- α 、白细胞介素-6(Interleukin-6, IL-6)、环氧合酶-2(Cyclooxygenase-2, COX-2)等促炎介质转录,形成自我放大的炎症级联反应^[8-9]。因此,ds-HMGB1/TLR4/NF- κ B轴是连接DAMP与OA慢性炎症的关键桥梁,也是潜在的治疗靶点。

2.2 fr-HMGB1介导CXCL12/CXCR4通路与细胞趋化

fr-HMGB1在炎症细胞募集过程中发挥主导作用。CXCL12主要由骨髓基质细胞、滑膜成纤维细胞及内皮细胞分泌,通过CXCR4介导免疫细胞趋化、组织修复及血管生成。研究表明,fr-HMGB1能够与CXCL12形成异源复合物,增强CXCR4信号转导,使炎症细胞对趋化刺激更加敏感^[10]。因此,fr-HMGB1/CXCL12/CXCR4轴是HMGB1介导炎症细胞募集的重要机制之一,也是连接组织损伤与慢性炎症维持的关键环节。

在OA低氧和慢性炎症微环境中,fr-HMGB1/CXCL12激活CXCR4后,引起G α i蛋白与G β γ 亚基解离:G β γ 作为关键效应分子进一步激活磷脂酶C β (phospholipase C β , PLC β)和PI3K γ 等下游信号通路^[11-12],PLC β 介导磷脂酰肌醇二磷酸(phosphatidylinositol 4,5-bisphosphate, PIP2)水解生成三磷酸肌醇(inositol triphosphate, IP3)和二酰甘油(Diacylglycerol, DAG),促使内质网钙库释放Ca²⁺并诱导细胞外Ca²⁺内流,从而形成细胞内瞬时Ca²⁺信号。趋化过程中,细胞前后极形成动态的Ca²⁺信号分布,其中前缘局部Ca²⁺瞬变促进伪足形成,后缘持续Ca²⁺信号则驱动肌动蛋白-肌球蛋白收缩,实现细胞极化和定向迁移^[13]。Ca²⁺浓度变化可激活钙调蛋白、钙调磷酸酶及蛋白激酶C等下游分子,进一步Ras超家族蛋白(如RhoA、Rac1、Cdc42)等GTP酶的

活性,促进细胞骨架重塑及黏附斑动态更新,维持细胞极化和定向迁移能力,从而促进炎症细胞向 OA 病变组织募集^[14]。此外,游离 Gβγ 还可直接招募并激活 PI3Kγ,促进磷脂酰肌醇-3,4,5-三磷酸(phosphatidylinositol (3,4,5)-trisphosphate, PIP₃)生成,并进一步募集和激活 Akt,继而启动哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mammalian target of Rapamycin, mTOR)等下游信号通路^[15]。PI3Kγ/Akt/mTOR 轴不仅参与细胞迁移过程,还可维持炎症细胞的代谢活性、存活及效应功能,从而促进巨噬细胞、中性粒细胞及淋巴细胞等在病变部位持续积聚,维持局部炎症微环境^[16]。

因此,fr-HMGB1 通过与 CXCL12 形成复合物选择性激活 CXCR4 信号,将炎症细胞精准募集至损伤组织,与 ds-HMGB1 介导的 TLR4/NF-κB 促炎效应共同构成 HMGB1 驱动炎症反应的两大核心机制。前者负责炎症细胞浸润与维持,后者负责促炎因子转录与释放,二者共同构成 HMGB1 调控 OA 炎症的双核心机制。

2.3 NLRP3 炎症小体与细胞焦亡介导炎症正反馈环路

ds-HMGB1/TLR4/NF-κB 信号轴的激活并非单一的线性信号转导,而是可通过多重机制形成“HMGB1-促炎因子”的正反馈循环,实现炎症反应的持续放大。该通路还可诱导 NOD 样受体热蛋白结构域相关蛋白 3 型(NOD-like receptor family pyrin domain containing 3, NLRP3)炎症小体的形成;并在巨噬细胞中特异性诱导 IL-1β 和 TNF-α 的产生,刺激软骨细胞释放更多 HMGB1,形成“HMGB1-促炎因子”的正反馈循环,持续加剧关节局部炎症^[17]。值得注意的是,NLRP3 炎症小体是介导细胞焦亡的重要因子,可促进天冬氨酸特异性的半胱氨酸蛋白水解酶 1(cysteiny aspartate specific proteinase, Caspase-1)裂解 Gasdermin D(GSDMD),形成细胞膜孔道,并诱导 IL-1β、IL-18(Interleukin-18, IL-18)及 HMGB1 等炎性介质大量释放。该过程可发生于巨噬细胞及滑膜成纤维细胞,并进一步放大关节局部炎症反应^[18]。值得注意的是,OA 中 HMGB1 介导的细胞死亡以 NLRP3 依赖的细胞焦亡为主,其特征为 caspase-1 活化、GSDMD 裂解及强炎症反应;而经典凋亡依赖 caspase-3,炎症效应较弱,二者在分子机

制与生物学后果上存在本质差异。

综上,HMGB1 介导 OA 炎症并非单纯依赖其表达水平,而是取决于氧化还原状态对受体选择性的调控:ds-HMGB1 通过 TLR4/NF-κB 轴放大炎症,fr-HMGB1 通过 CXCL12/CXCR4 轴促进细胞募集,二者协同形成“氧化还原状态-受体选择-信号通路-炎症表型”的级联调控网络。

3 HMGB1 介导软骨损伤与基质代谢失衡

软骨细胞和细胞外基质(extracellular matrix, ECM)是关节软骨的核心组成,二者协同维持软骨组织稳态与生物力学功能。软骨细胞合成 II 型胶原、聚集蛋白聚糖等 ECM 成分,而 ECM 为软骨细胞提供结构支撑与微环境稳态。HMGB1 通过加剧滑膜炎、营造持续促炎微环境,并以下述途径直接或间接作用于软骨,启动分解代谢程序。因此,炎症持续、软骨细胞功能障碍与 ECM 降解共同构成 OA 发病的核心病理环节。

3.1 RAGE/PI3K/Akt 通路调控软骨分解代谢

RAGE 广泛表达于软骨细胞和滑膜细胞,其在 OA 组织中表达显著上调,并与软骨退变程度密切相关。胞外 HMGB1 结合 RAGE 胞外 V 型结构域结合后,诱导受体寡聚化并募集 Diaphanous-1 等接头蛋白,进一步激活 PI3K/Akt 信号通路^[19]。活化的 PI3K 催化 PIP₂ 转化为 PIP₃,招募 Akt 至细胞膜。转移至细胞膜的 Akt 可在磷脂酰肌醇依赖性蛋白激酶-1 及 mTORC2 等激酶作用下完全活化,随后从细胞膜解离并进入胞质或细胞核内,磷酸化多种靶蛋白以执行生物学功能^[9,20]。

活化 Akt 通过多途径破坏软骨基质稳态:①磷酸化激活 NF-κB,上调 MMP-13、ADAMTS-5 等基质降解酶,降解 II 型胶原与聚集蛋白聚糖,加速软骨破坏^[21];②抑制结节性硬化复合物 1/2(tuberous sclerosis complex 1/2, TSC1/2)复合物,激活 mTORC1,阻断保护性自噬,导致受损线粒体与异常蛋白积聚^[22];③磷酸化灭活糖原合成酶激酶-3β(glycogen synthase kinase-3β, GSK-3β),减少连环蛋白 β-1(catenin β-1, β-catenin)降解并促进其核转位,结合 Runt 相关转录因子 2(Runt-related transcription factor 2, RUNX2)促进 MMP-13 和 ADAMTS-5 等分解代谢基因转录,同时抑制软骨基质合成关键 SRY-box 转录因子 9(SRY-box transcription factor 9, SOX9)表达与稳

定性,削弱Ⅱ型胶原与蛋白聚糖合成^[23-25]。因此, HMGB1/RAGE 介导的 PI3K/Akt 信号不仅通过 NF- κ B 促进炎症和基质降解,而且通过 mTOR 抑制自噬及通过 Wnt/ β -连环蛋白信号通路(Wnt/ β -catenin pathway, Wnt/ β -catenin)促进软骨肥大分化,从炎症、代谢和表型转化 3 个层面协同驱动软骨 ECM 失衡,是 HMGB1 促软骨退变的核心机制之一^[26]。

3.2 HMGB1 介导自噬、氧化应激与细胞衰老紊乱

近年研究发现,除直接调控基质代谢外, HMGB1 还通过调控自噬、氧化应激及细胞衰老等关键生物学过程参与 OA 进展。上述过程相互影响、彼此促进,共同构成 OA 慢性进展的重要病理基础,而 HMGB1 则被认为是连接这些病理事件的重要枢纽分子。

自噬是维持软骨细胞稳态和存活的重要保护机制,可通过清除受损蛋白及异常细胞器维持细胞代谢平衡。适度自噬可清除受损线粒体与异常蛋白,减少 ROS 积累,维持软骨细胞稳态;而 OA 中自噬流受阻,导致代谢废物蓄积。HMGB1 兼具自噬调控功能:胞质 HMGB1 可通过与自噬相关蛋白 Beclin-1(Beclin-1)相互作用促进自噬体形成,而胞外 HMGB1 通过 TLR4/RAGE 激活炎症信号,形成“自噬失衡-炎症放大”恶性循环^[27-28]。Tang 等^[27]指出, HMGB1 是连接细胞应激、自噬与炎症的重要分子节点,其亚细胞定位变化可调控细胞自噬及不同类型程序性细胞死亡。

氧化应激是影响 HMGB1 功能状态的重要调控因素。OA 关节内持续存在的机械负荷、低氧与慢性炎症诱导 ROS 大量生成。ROS 不仅直接损伤软骨细胞,还氧化 HMGB1 关键半胱氨酸残基,驱动其从还原态向二硫键态或过度氧化态转化,从而改变受体结合特性与生物学效应。Ferrara 等^[29]进一步证实,ROS 介导的 HMGB1 氧化是一个动态可逆过程,是调控 HMGB1 功能转换的重要机制,因此 ROS 水平变化被认为是调控 HMGB1“状态-受体-功能”转化的重要因素。

细胞衰老被认为是 OA 发生发展的核心机制之一。随着年龄增长及持续炎症刺激,软骨细胞逐渐进入不可逆的衰老状态,并形成衰老相关分泌表型(senescence-associated secretory phenotype, SASP)。衰老细胞可持续释放 IL-1 β 、IL-6、TNF- α 、MMP-13 及 HMGB1 等多种炎症和分解代谢因子,导致局部炎症持续存在并加速软骨退变。近年来研究表明,

HMGB1 不仅是衰老细胞的重要 SASP 组分,也是促进衰老扩散的重要旁分泌介质。当细胞发生损伤、衰老或死亡时,大量 HMGB1 释放至胞外,通过 TLR4/RAGE 持续激活 NF- κ B,诱导更多细胞进入衰老状态^[27],构成“细胞衰老-HMGB1 释放-炎症放大”的正反馈环路。

综上所述,自噬障碍、氧化应激及细胞衰老并非相互独立,而是通过 HMGB1 形成高度耦联的病理网络。HMGB1 既是氧化应激和细胞损伤的下游产物,又可进一步放大炎症反应、促进细胞衰老并加重自噬失衡。在持续的炎症刺激下,还可通过 TLR4/NLRP3 轴促进细胞焦亡,进一步加剧 OA 的病理进程。因此,靶向 HMGB1 及其相关调控网络有望同时改善炎症、自噬异常和衰老表型,为 OA 疾病修饰治疗提供新的理论依据和潜在干预靶点。

3.3 SIRT1/p300 乙酰化失衡调控 HMGB1 释放

HMGB1 的核质分布与释放受乙酰化修饰精密调控。沉默信息调节因子 2 相关酶 1(silent information regulator 2 related enzyme 1, SIRT1)与 p300/CBP 构成的乙酰化修饰平衡对维持软骨稳态具有重要作用。生理状态下, SIRT1 直接结合 HMGB1 并介导其赖氨酸残基去乙酰化,使其稳定驻留于细胞核,细胞外释放维持低水平。而乙酰转移酶 p300/CBP 则可催化 HMGB1 乙酰化,促使其核质转位与胞外释放^[30]。SIRT1 与 p300/CBP 活性保持动态平衡,使 HMGB1 维持适度乙酰化水平并稳定定位于细胞核,同时保证 SOX9、Ⅱ型胶原及聚集蛋白聚糖等合成代谢相关基因的正常表达,从而维持软骨基质合成与分解之间的动态平衡。

OA 病理微环境中,机械过载与炎症信号抑制 SIRT1 活性,削弱其对 NF- κ B 等转录因子的负调控,放大炎症应答^[31]。同时 p300/CBP 活性相对增强,促进 HMGB1 乙酰化、核质转位及分泌,激活下游促炎与促分解通路;p300/CBP 还可作为转录共激活子,协同 NF- κ B 与激活蛋白 1(activator protein 1, AP-1)上调 MMP-13、ADAMTS-5 及炎性细胞因子表达,加速软骨破坏。

综上, HMGB1 调控软骨稳态是通过“受体介导的信号激活”与“乙酰化修饰调控的核质转位/释放”双重机制实现的。这一机制不仅体现了 HMGB1 在 OA 软骨损伤环节的核心调控作用,更完善了其“氧

化还原状态-受体选择-信号通路-病理表型”的调控网络。因此, HMGB1 不同氧化还原状态通过调控不同受体及信号通路, 共同驱动软骨基质代谢失衡。其中, ds-HMGB1 主要通过 TLR4/RAGE/NF- κ B 轴驱动炎症与基质降解, 而 fr-HMGB1 可能参与损伤修复, 体现出状态依赖性功能分化特征。

4 HMGB1 与 OA 疼痛敏化

OA 疼痛是患者就诊与致残的主要原因, 其发生机制远较结构退变复杂。HMGB1 不仅参与炎症与软骨破坏, 还通过调控滑膜细胞与感觉神经元功能, 在疼痛敏化中发挥核心作用。

4.1 滑膜成纤维细胞介导 PGE₂ 致痛通路

HMGB1 可作用于滑膜成纤维细胞, 显著上调滑膜成纤维细胞对 IL-1 β 的敏感性, 协同上调环氧合酶-2 (COX-2) 与微粒体前列腺素 E 合酶-1 (microsomal prostaglandin E synthase-1, mPGES-1) 表达, 促进前列腺素 E₂ (prostaglandin E₂, PGE₂) 大量生成^[32]。在炎症环境中, 高表达的 PGE₂ 通过作用于感觉神经元及脊髓神经元上的前列腺素 E 受体 1/2/4 (EP1/EP2/EP4), 增强 Ca²⁺ 相关离子通道活性, 促进谷氨酸、P 物质 (SP) 及降钙素基因相关肽 (CGRP) 等兴奋性递质释放, 降低痛觉阈值并诱导神经元敏化^[33]。

4.2 DRG 神经元离子通道与神经兴奋性调控

除通过滑膜成纤维细胞的间接介导外, HMGB1 还可通过其受体直接作用于感觉神经元, 调控神经元的兴奋性, 直接介导 OA 疼痛的产生与传导。

背根神经节 (dorsal root ganglion, DRG) 是外周感觉神经元的胞体所在部位, 其神经元的敏化是 OA 外周疼痛的核心机制, 而 HMGB1 可通过多种机制调控 DRG 神经元的兴奋性。有关研究证实, 在单碘乙酸钠诱导的 OA 大鼠模型中, DRG 神经元中电压门控钾离子通道亚家族 A 成员 2 (potassium voltage-gated channel subfamily A member 2, KCNA2) 的表达显著下调, 并与疼痛行为呈正相关 (即机械痛阈明显降低)^[34]。KCNA2 编码的电压门控钾离子通道 Kv1.2 (voltage-gated potassium channel Kv1.2, Kv1.2) 作为维持神经元静息膜电位和动作电位复极的重要离子通道, 其表达下降可减少钾离子外流, 降低神经元去极化阈值, 导致神经元异常兴奋和持续放电, 从而促进疼痛敏化的发生。

近年研究发现, HMGB1 可通过结合 DRG 神经

元表面 RAGE, 激活 PI3K/Akt 信号通路, 调控神经元功能并参与疼痛敏化^[35]。在膝骨关节炎中, 抑制 HMGB1 介导的 RAGE/PI3K/Akt 轴可显著改善外周痛觉过敏, 提示该通路在 OA 疼痛进程中具有重要调控作用^[35]。尽管目前尚缺乏研究 HMGB1/RAGE/PI3K/Akt 通路直接对 Kv1.2 表达具体影响的报道, 但 RAGE/PI3K/Akt 通路已被证明可促进神经元离子通道的调控, 因此推测 HMGB1 可能通过 RAGE/PI3K/Akt 信号影响 Kv1.2 等关键离子通道表达或活性, 导致 DRG 神经元持续高兴奋状态。

由此可见, HMGB1 介导 OA 疼痛是多受体、多通路协同的结果: 不同氧化还原状态可能分别驱动炎症致痛与神经敏化, 其中 RAGE/PI3K/Akt 轴是连接 HMGB1 与神经元兴奋性失衡的关键枢纽。HMGB1 不同氧化还原态的作用机制见图 1。

4.3 HMGB1 介导疼痛与结构损伤分离的分子机制

临床中 OA 患者常表现为疼痛程度与影像学结构损伤不匹配, 这一现象难以单纯以软骨退变解释。HMGB1 的双重作用为这一临床难题提供了合理机制: 一方面, HMGB1 可由滑膜细胞、神经周围细胞独立释放, 不依赖软骨破损即可启动炎症; 另一方面, HMGB1 通过 TLR4/PGE₂ 轴与 RAGE/PI3K/Akt 轴分别诱导外周与中枢敏化, 使疼痛可脱离组织损伤独立存在。此外, HMGB1 在 OA 患者关节液、滑膜及软骨中的表达水平与疾病活动度、疼痛评分及炎症程度呈正相关, 提示其不仅是组织损伤的伴随产物, 更是驱动疼痛持续的重要分子。因此, HMGB1 的表达水平及其氧化还原亚型分布, 可能比软骨结构缺损更能反映 OA 疼痛的病理状态, 也为基于 HMGB1 状态分型的疼痛精准干预提供了新的理论依据与潜在靶点。

5 HMGB1 靶向干预在 OA 的转化前景

基于 HMGB1 氧化还原态依赖的“状态-受体-通路-表型”调控网络, 围绕该分子及其上下游调控节点开发干预策略, 已成为 OA 精准防治的研究热点。目前相关干预手段主要分为 HMGB1 本体阻断、受体靶向拮抗、氧化还原亚型检测及乙酰化平衡调控等, 各类策略在作用靶点、效应特征与转化潜力上各有侧重。

5.1 HMGB1 蛋白直接靶向抑制

直接抑制 HMGB1 表达、释放或活性是目前研究

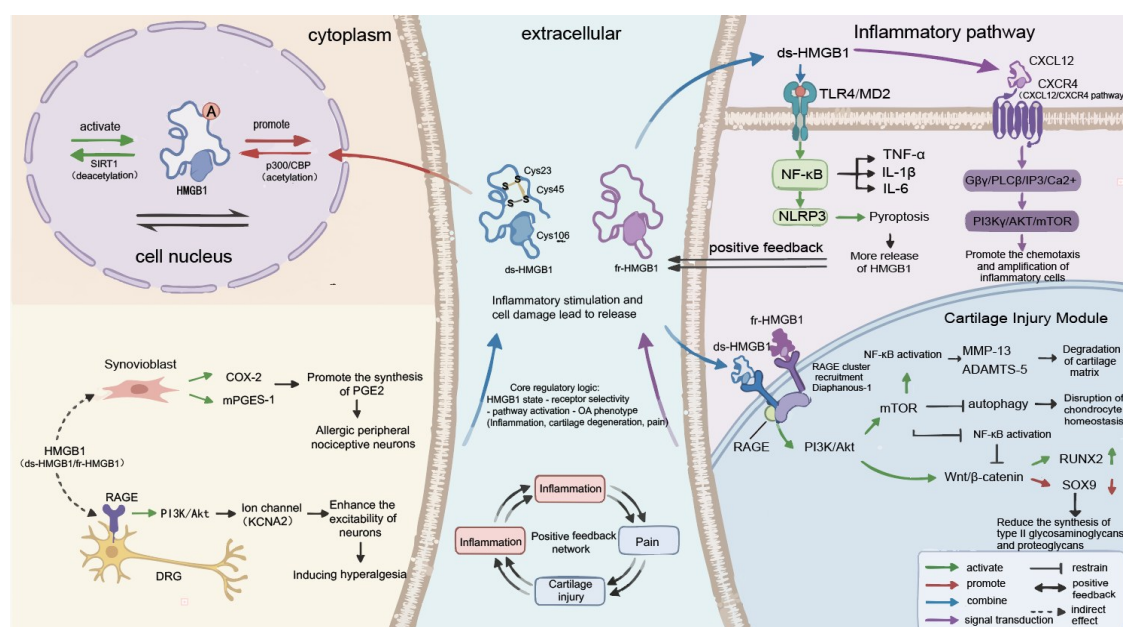


图1 HMGB1不同氧化还原态作用机制图(绘图软件为 Adobe Illustrator 2025)

最成熟的干预策略之一。甘草酸可特异性结合 HMGB1 的 Box-A 和 Box-B 结构域,阻断其与 TLR4、RAGE 等受体结合,从而抑制下游炎症信号激活^[36]。动物研究表明, HMGB1 抑制剂可减轻滑膜炎炎症反应、降低基质金属蛋白酶(MMPs)表达并改善软骨退变^[9]。此外,重组 A 盒蛋白、HMGB1 中和抗体及核酸适配体等新型靶向制剂已在脓毒症、类风湿关节炎及神经炎症模型中显示出良好的抗炎效果,具有良好的转化潜力^[27,37]。未来,基于 HMGB1 氧化还原结构差异开发状态选择性抑制剂,有望实现“靶向促炎亚型、保留修复亚型”的精准干预,是药物研发的重要方向。

5.2 膜受体TLR4、RAGE、CXCR4靶向拮抗

由于 HMGB1 不同氧化还原态具有受体选择性,靶向其受体可实现更精准的病理干预。TLR4 主要介导 ds-HMGB1 诱导的炎症放大,抑制 TLR4/NF-κB 信号可降低炎症因子释放并减轻软骨损伤。RAGE 不仅参与软骨分解代谢,还与神经敏化和慢性疼痛维持密切相关。Xu 等^[35]研究发现,抑制 HMGB1/RAGE/PI3K/Akt 轴可显著缓解膝关节炎模型动物的机械痛觉过敏和外周敏化。另一方面,fr-HMGB1 与 CXCL12 形成异源复合物,增强 CXCL12/CXCR4 信号活性,促进炎症相关免疫细胞向受损组织趋化募集。研究证实,该趋化效应所依赖的 CXCL12/CXCR4 信号轴可被 CXCR4 特异性拮抗剂 AMD3100 显著抑制,因此 AMD3100 被认为是阻断 HMGB1 趋

化作用的重要候选药物^[38]。鉴于不同 HMGB1 亚型分别通过 TLR4、RAGE 与 CXCR4 发挥作用,多受体联合阻断策略有望同时实现抗炎、软骨保护与镇痛三重疗效,具有显著的转化前景。

5.3 HMGB1氧化还原亚型检测与分子分型

HMGB1 功能具有严格的状态依赖性,不同氧化还原亚型通过差异受体激活特异性信号通路,分别调控炎症、软骨退变与疼痛敏化。因此,检测 HMGB1 氧化还原亚型较测定总 HMGB1 水平更能反映 OA 病理活动状态。随着氧化还原状态特异性检测技术的发展,不同 HMGB1 亚型与疾病分期、炎症程度及疼痛表型之间的关联正逐步明确^[29]。此外, HMGB1/CXCL12 异源复合物阻断、状态特异性 HMGB1 抑制剂、HMGB1 氧化还原亚型检测及基于 HMGB1 亚型谱的疾病分层,已成为近年来该领域的重要研究热点。Palumbo 等^[9]指出, HMGB1 亚型谱可能成为连接分子机制与临床表型的关键桥梁,未来可作为 OA 分子分型与精准治疗的重要生物标志物,为个体化干预提供客观依据。

5.4 SIRT1/p300乙酰化平衡调控

除直接靶向 HMGB1 及其受体外,调控 HMGB1 翻译后修饰也是近年来的重要研究方向。SIRT1 可通过去乙酰化作用维持 HMGB1 核内定位,而 p300/CBP 则促进其高乙酰化和胞外释放。在 OA 病理微环境中,机械过载与氧化应激导致 SIRT1 活性下降、

p300/CBP 活性相对增强, 形成乙酰化失衡。研究发现, 激活 SIRT1 可抑制 NF- κ B 信号、减少 HMGB1 异常释放并减轻软骨炎症损伤^[31]。白藜芦醇与 SIRT1720 (SIRT1 选择性激活剂) 在 OA 动物模型中均表现出软骨保护作用。研究显示, 白藜芦醇通过促进自噬、抑制炎症改善关节结构; SIRT1720 通过维持线粒体稳态、增强自噬及抗炎效应, 延缓 OA 进展, 降低 MMP-13 与 ADAMTS-5 表达, 并减少软骨细胞凋亡^[38-40]。因此, 恢复 SIRT1/p300 动态平衡, 从源头抑制 HMGB1 核质转位与释放, 属于上游干预策略, 兼具抗炎、抗分解与细胞保护多重优势。

6 总结与展望

综合现有研究可见, HMGB1 不同氧化还原状态具有动态可逆性, 其生物学效应受 OA 低氧、机械应力及氧化应激等病理微环境共同调控, 并通过受体选择性激活不同信号通路, 形成“氧化还原状态-受体选择-信号通路-病理表型”调控网络。其中, ds-HMGB1 主要通过 TLR4/NF- κ B 信号激活 NLRP3 炎症小体, 驱动半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶-1 (Caspase-1)/Gasdermin D (GSDMD) 依赖的细胞焦亡及炎症级联放大; 该过程不同于经典 Caspase-3 依赖的细胞凋亡, 是 HMGB1 驱动 OA 慢性炎症持续的重要机制。fr-HMGB1 则倾向于与 CXCL12 形成异源复合物, 激活 CXCR4 信号, 促进炎症免疫细胞的趋化募集, 并参与 OA 早期炎症微环境重塑及组织修复。此外, fr-HMGB1 和 ds-HMGB1 均可结合 RAGE, 通过 PI3K/Akt 等信号途径参与软骨基质代谢失衡及疼痛敏化。与此同时, SIRT1/p300 介导的乙酰化修饰异常可促进 HMGB1 核质转位与胞外释放, 进一步加剧局部病理反应。这一调控模式不仅解释了 HMGB1 功能多样性的分子基础, 也为 OA 分子分型与精准干预提供了新的理论框架。

近年来, HMGB1 在 OA 中的研究重心已由“总表达水平异常”转向“氧化还原状态特异性调控”, 研究重点从单一炎症介质作用扩展到受体选择、氧化修饰及病理微环境协同调控。随着单细胞 RNA 测序、空间转录组学及蛋白质氧化修饰谱分析等技术的发展, 不同 HMGB1 氧化还原亚型的动态变化及其与 OA 分子分型、疾病进展和治疗反应之间的关系逐渐成为研究热点, 为状态特异性干预和精准治疗提供了新的研究方向。

尽管如此, 目前 HMGB1 氧化还原状态在 OA 中的研究仍存在一定局限。不同病程阶段各氧化还原亚型的动态变化规律及其时空分布尚缺乏系统研究, 机械应力、低氧和氧化应激等因素调控 HMGB1 状态转换的上游分子机制有待深入阐明; 现有证据主要来源于细胞和动物实验, 缺乏大样本临床研究验证; fr-HMGB1 在组织修复与炎症调控中的双向作用及其氧化还原亚型间的动态转换机制亦尚未完全明确。未来研究应结合多组学技术、HMGB1 氧化还原亚型检测与临床队列研究, 深入揭示不同 HMGB1 状态与 OA 分期、临床表型及治疗反应的内在联系, 探索基于状态转换调控、SIRT1/p300 表观遗传干预及受体选择性靶向的亚型特异性治疗策略, 为基于 HMGB1 氧化还原分型的 OA 分子分层、疾病修饰治疗及个体化干预提供理论依据与转化靶点。

参 考 文 献:

- [1] 杨志超, 左立新. 基于靶向肽改造的间充质干细胞用于膝骨关节炎治疗的作用机制与研究进展[J]. 中国现代医学杂志, 2026, 36(3): 58-65.
- [2] Rusac-Kukić S, Višnić A, Vidaković M R, et al. Serum levels of HMGB1, hS100A8/A9, and sRAGE in patients with knee and hip osteoarthritis: inflammatory biomarkers of disease activity[J]. J Clin Med, 2025, 14(17): 5931.
- [3] Kwak M S, Jung S F, Park I H, et al. The redox-sensitive protein HMGB1: intracellular and extracellular roles[J]. Exp Mol Med, 2026, 58(2): 345-356.
- [4] Kwak M S, Kim H S, Lee B, et al. Immunological significance of HMGB1 post-translational modification and redox biology[J]. Front Immunol, 2020, 11: 1189.
- [5] Chen R C, Kang R, Tang D L. The mechanism of HMGB1 secretion and release[J]. Exp Mol Med, 2022, 54(2): 91-102.
- [6] Yang H, Lundbäck P, Ottosson L, et al. Redox modifications of cysteine residues regulate the cytokine activity of HMGB1[J]. Mol Med, 2021, 27(1): 58.
- [7] Li W Z, Tao C, Mao M Z, et al. The Nrf2/HMGB1/NF- κ B axis modulates chondrocyte apoptosis and extracellular matrix degradation in osteoarthritis[J]. Acta Biochim Biophys Sin (Shanghai), 2023, 55(5): 818-830.
- [8] Bartels Y L, van Lent P L E M, van der Kraan P M, et al. Inhibition of TLR4 signalling to dampen joint inflammation in osteoarthritis[J]. Rheumatology (Oxford), 2024, 63(3): 608-618.
- [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] Kim H, Kim B J, Koh S, et al. High mobility group box 1 in the central nervous system: regeneration hidden beneath inflammation[J]. Neural Regen Res, 2025, 20(1): 107-115.
- [11] Lymperopoulos A, Suster M S, Borges J I. Short-chain fatty acid receptors and cardiovascular function[J]. Int J Mol Sci, 2022,

- 23(6): 3303.
- [12] García-Aranda M, Téllez T, McKenna L, et al. Neurokinin-1 receptor (NK-1R) antagonists as a new strategy to overcome cancer resistance[J]. *Cancers (Basel)*, 2022, 14(9): 2255.
- [13] Moccia F, Fiorio Pla A, Lim D, et al. Intracellular Ca^{2+} signalling: unexpected new roles for the usual suspect[J]. *Front Physiol*, 2023, 14: 1210085.
- [14] Sengupta S, Parent C A, Bear J E. The principles of directed cell migration[J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2021, 22(8): 529-547.
- [15] Rathinaswamy M K, Jenkins M L, Duewell B R, et al. Molecular basis for differential activation of p101 and p84 complexes of PI3K γ by Ras and GPCRs[J]. *Cell Rep*, 2023, 42(3): 112172.
- [16] Zhang Y L, Ji Q B. Macrophage polarization in osteoarthritis progression: a promising therapeutic target[J]. *Front Cell Dev Biol*, 2023, 11: 1269724.
- [17] Terada C, Yoshida A, Nasu Y, et al. Gene expression and localization of high-mobility group box chromosomal protein-1 (HMGB-1) in human osteoarthritic cartilage[J]. *Acta Med Okayama*, 2011, 65(6): 369-377.
- [18] 梅伟, 洪博文, 黄桂成. 大鼠膝关节炎模型中高迁移率蛋白1的高表达机制[J]. *南方医科大学学报*, 2021, 41(8): 1142-1149.
- [19] Wu Q, Yan J, Zhang Y Y, et al. Modulation of aging diseases via RAGE targets: a dietary intervention review[J]. *Adv Sci (Weinh)*, 2025, 12(38): e10242.
- [20] Yao Q, Wu X H, Tao C, et al. Osteoarthritis: pathogenic signaling pathways and therapeutic targets[J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2023, 8(1): 56.
- [21] Yang G P, Zhang X L, Wang Z Z, et al. Ginkgetin ameliorates IL-1 β -stimulated inflammation via modulating PI3K/AKT/NF- κ B cascade in human osteoarthritis chondrocytes[J]. *J Toxicol Sci*, 2025, 50(11): 627-636.
- [22] Li J, Jiang M Q, Yu Z T, et al. Artemisinin relieves osteoarthritis by activating mitochondrial autophagy through reducing TNFSF11 expression and inhibiting PI3K/AKT/mTOR signaling in cartilage[J]. *Cell Mol Biol Lett*, 2022, 27(1): 62.
- [23] Zeng D F, Umar M, Zhu Z L, et al. Development of novel osteoarthritis therapy by targeting AMPK- β -catenin-Runx2 signaling[J]. *Genes Dis*, 2025, 12(1): 101247.
- [24] Zhu Z L, Huang Y R, Li J, et al. AMPK activator decelerates osteoarthritis development by inhibition of β -catenin signaling in chondrocytes[J]. *J Orthop Translat*, 2023, 38: 158-166.
- [25] Guidotti S, Minguzzi M, Platano D, et al. Glycogen synthase kinase-3 β inhibition links mitochondrial dysfunction, extracellular matrix remodelling and terminal differentiation in chondrocytes[J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 12059.
- [26] 高小凤, 王宝娟, 才贺, 等. 骨炎消方通过PI3K/Akt/mTOR信号通路对骨关节炎细胞自噬的影响[J]. *中国现代医学杂志*, 2024, 34(7): 1-7.
- [27] Tang D L, Kang R, Zeh H J, et al. The multifunctional protein HMGB1: 50 years of discovery[J]. *Nat Rev Immunol*, 2023, 23(12): 824-841.
- [28] Xue Q, Kang R, Klionsky D J, et al. Copper metabolism in cell death and autophagy[J]. *Autophagy*, 2023, 19(8): 2175-2195.
- [29] Ferrara M, Chialli G, Ferreira L M, et al. Oxidation of HMGB1 is a dynamically regulated process in physiological and pathological conditions[J]. *Front Immunol*, 2020, 11: 1122.
- [30] Hiramoto S, Tsubota M, Yamaguchi K, et al. Cystitis-related bladder pain involves ATP-Dependent HMGB1 release from macrophages and its downstream $\text{H}_2\text{S}/\text{Ca}_v3.2$ signaling in mice[J]. *Cells*, 2020, 9(8): 1748.
- [31] Zhou S Q, Wen H Y, He X W, et al. Pulsed electromagnetic field ameliorates the progression of osteoarthritis via the Sirt1/NF- κ B pathway[J]. *Arthritis Res Ther*, 2025, 27(1): 33.
- [32] Leclerc P, Wähämaa H, Idborg H, et al. IL-1 β /HMGB1 complexes promote The PGE2 biosynthesis pathway in synovial fibroblasts[J]. *Scand J Immunol*, 2013, 77(5): 350-360.
- [33] Schaible H G, König C, Ebersberger A. Spinal pain processing in arthritis: neuron and glia (inter)actions[J]. *J Neurochem*, 2024, 168(11): 3644-3662.
- [34] 赵其宏, 王其友, 徐杰, 等. 碘乙酸钠诱导的骨关节炎疼痛大鼠背根神经节 KCNA2 的表达[J]. *南方医科大学学报*, 2019, 39(5): 579-585.
- [35] Xu B, Xu Y, Kong J, et al. Chrysin mitigated neuropathic pain and peripheral sensitization in knee osteoarthritis rats by repressing the RAGE/PI3K/AKT pathway regulated by HMGB1[J]. *Cytokine*, 2024, 180: 156635.
- [36] Yu J J, Qu H H, Xu W C, et al. Mechanisms and therapeutic potential of glycyrrhizic acid: insights into key signaling pathways and disease modulation (review) [J]. *Mol Med Rep*, 2026, 33(5): 126.
- [37] Ren W X, Zhao L, Sun Y, et al. HMGB1 and toll-like receptors: potential therapeutic targets in autoimmune diseases[J]. *Mol Med*, 2023, 29(1): 117.
- [38] Wang H C, Su J B, Yu M H, et al. PGC-1 α in osteoarthritic chondrocytes: from mechanism to target of action[J]. *Front Pharmacol*, 2023, 14: 1169019.
- [39] Zhao W J, Zhu Y Z, Wong S K, et al. Effects of resveratrol on biochemical and structural outcomes in osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis of preclinical studies[J]. *Heliyon*, 2024, 10(13): e34064.
- [40] Nishida K, Matsushita T, Takayama K, et al. Intraperitoneal injection of the SIRT1 activator SRT1720 attenuates the progression of experimental osteoarthritis in mice[J]. *Bone Joint Res*, 2018, 7(3): 252-262.

(张蕾 编辑)

本文引用格式: 宋秉杰, 杜奕鸣, 谢晓亭, 等. 高迁移率蛋白B1氧化还原状态在骨关节炎中的调控作用及靶向干预前景[J]. *中国现代医学杂志*, 2026, 36(19): 46-54.

Cite this article as: Song B J, Du Y M, Xie X T, et al. Regulatory roles of high mobility group box 1 redox states in osteoarthritis and prospects for targeted intervention[J]. *China Journal of Modern Medicine*, 2026, 36(19): 46-54.