

HMGB1在脓毒性急性肺损伤中的调控机制

李锐君, 黎雨茜, 孙雪东*

绍兴文理学院医学院, 浙江 绍兴

收稿日期: 2025年6月7日; 录用日期: 2025年6月29日; 发布日期: 2025年7月8日

摘要

急性肺损伤(Acute Lung Injury, ALI)是脓毒症常见的临床并发症之一, 其发病机制包含复杂的炎症反应与细胞损伤, 高迁移率族蛋白B1 (High mobility group box 1, HMGB1)属于脓毒症急性肺损伤后期产生的炎症介质, 在该病病理进程中起到重要的调节效果。这篇文献综述总结了脓毒症急性肺损伤的发病机理, 并着重论述了HMGB1的调节功效及同其它炎症介质之间的交互情况。研究结果显示, HMGB1可以在细胞质中调控肺泡巨噬细胞的自噬与凋亡从而起到保护作用, 同时在炎症等应激条件下, HMGB1转移至细胞外引起炎症因子的过度激活, 导致肺损伤。二者结合影响着脓毒症急性肺损伤的严重程度和预后情况, 这或许意味着HMGB1成为了脓毒症急性肺损伤潜在的医治靶标, 给临床上的干预策略给予了新方向。

关键词

高迁移率族蛋白B1 (HMGB1), 脓毒症急性肺损伤, 肺泡巨噬细胞, 自噬

The Regulatory Mechanism of HMGB1 in Septic Acute Lung Injury

Kaijun Li, Yuqian Li, Xuedong Sun*

School of Medicine, Shaoxing University, Shaoxing Zhejiang

Received: Jun. 7th, 2025; accepted: Jun. 29th, 2025; published: Jul. 8th, 2025

Abstract

Acute Lung Injury (ALI) is one of the common clinical complications of sepsis, the pathogenesis of which involves complex inflammatory response and cellular damage, and High mobility group box 1 (HMGB1) belongs to the inflammatory mediators produced in the late stage of acute lung injury in sepsis, and plays an important regulatory role in the pathological process of this disease. This

*通讯作者。

文章引用: 李锐君, 黎雨茜, 孙雪东. HMGB1 在脓毒性急性肺损伤中的调控机制[J]. 临床医学进展, 2025, 15(7): 387-392. DOI: 10.12677/acm.2025.1572000

review summarizes the pathogenesis of acute lung injury in sepsis and focuses on the regulatory effects of HMGB1 and its interactions with other inflammatory mediators. The results show that HMGB1 regulates autophagy and apoptosis in alveolar macrophages in the cytoplasm to play a protective role, while under stress conditions such as inflammation, HMGB1 translocates to the extracellular compartment to cause hyperactivation of inflammatory factors, leading to lung injury. The combination of the two influences the severity and prognosis of acute lung injury in sepsis, which may imply that HMGB1 has become a potential therapeutic target for acute lung injury in sepsis, giving a new direction for clinical intervention strategies.

Keywords

High Mobility Group Box 1 (HMGB1), Acute Lung Injury in Sepsis, Alveolar Macrophage, Autophagy

Copyright © 2025 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

脓毒症属于一种发病机制较为复杂的危重疾病，常常引发多处器官受损，急性肺损伤(ALI)就是比较常见的一种表现形式。近些年来，随着对脓毒症展开持续深入的研究，科学家们意识到高迁移率族蛋白 B1(HMGB1)在这一进程里有着非常重要的影响，这是一种重要的晚期炎症介质，涉及细胞调控以及宿主免疫反应，在相关研究当中被证明 HMGB1 参与到脓毒症炎症的启动和发展过程之中，并且也会影响自噬、凋亡这些生物学过程。肺泡巨噬细胞(Alveolar Macrophage, AM)是肺部免疫系统的关键部分，它具备消灭与吞噬病原微生物的能力[1]。深入探究 HMGB1 对于肺泡巨噬细胞自噬造成的影响以及其在脓毒症急性肺损伤中的调控机理，会赋予脓毒症诱发的 ALI 的临床诊断与治疗更多的新思路 and 办法，这篇综述意图细致梳理现有文献来给予这个领域一个更为全面和深刻的视角。

2. 脓毒症急性肺损伤的发病机制

急性肺损伤是脓毒症严重的并发症之一，它主要由失调的炎症反应、肺泡上皮细胞及微血管内皮细胞受损、弥漫性肺间质和肺泡水肿引起[2]。在脓毒症早期，脂多糖以病原体相关分子模式(PAMPs)通过刺激 Toll 样受体(TLRs)激活免疫细胞[3]，同时 TLRs 的激活诱导早期损伤信号迅速释放到循环系统中[4]，从而促进大量的炎症介质如 TNF- α 、IL-1 和 IL-6 的释放[5]。这些炎症介质激活巨噬细胞和中性粒细胞，产生大量的活性氧和蛋白酶，造成肺泡上皮细胞和毛细血管内皮细胞损伤，从而引起并加重急性肺损伤[6]。脓毒症还影响肺部血流动力学。肺泡上皮细胞和微血管内皮细胞的损伤使肺泡毛细血管屏障的通透性增加，导致肺水肿、肺不张，最终发生急性低氧性呼吸衰竭[7]。

3. HMGB1 的基本特征与功能

3.1. HMGB1 的结构

高迁移率族蛋白 B1 (HMGB1)是核蛋白中高度保守的一种蛋白质，它由 215 个氨基酸残基组成，分子量大约是 27 kDa，它的结构由三个不同的结构域所构成，A 盒，B 盒还有 C 端酸性尾部。有实验证明细胞外的 B 盒有着促炎活性，而 A 盒由于有着与 B 盒结合的能力，可以作为 HMGB1 拮抗剂，发挥抗炎作用[8]。C 端酸性尾部位含有 30 个重复出现的天冬氨酸和谷氨酸残基，在与 A 盒融合后，A 盒抗炎活

性得到增强[9]。

3.2. HMGB1 的生物学功能

HMGB1 在细胞核、细胞质、细胞外有多种生物学作用,且各种应激条件下,它可以从细胞核转移到细胞质,然后进入细胞外[10]。在细胞核中, HMGB1 是重要的染色质相关蛋白,参与 DNA 复制、转录及修复等过程,与 DNA 结合时,会影响 DNA 结构稳定性,进而调控基因表达及细胞复制、成熟[11]。这些功能使 HMGB1 对保持基因组稳定和正常细胞生理功能不可缺少。细胞质里,最近有研究显示 HMGB1 在调节自噬起着重要作用,自噬是一种细胞内降解过程,受损或者多余的细胞器和蛋白质被自噬体包围,然后分解成氨基酸之类的小分子,细胞可以再次使用这些小分子[12]。HMGB1 同自噬相关蛋白发生相互作用,从而调节自噬体的形成和降解,进而影响细胞的稳定和存活[10]。这种特别的细胞质调节机制彰显了 HMGB1 在维持细胞平衡方面的重要意义,有些研究者觉得, HMGB1 所引发的自噬调节同它在炎症和免疫反应中的功能存在联系,二者共同影响疾病的发展和结局[13]。而在细胞外, HMGB1 充当晚期炎症介质,它可与多种细胞表面受体结合,比如晚期糖基化终末产物受体(RAGE)和 Toll 样受体,激活下游信号通路,诱发或加强炎症反应[14]。HMGB1 促使炎症细胞募集并被激活,引发细胞因子生成,加重组织损伤及炎症,进而影响疾病发展和预后[15]。

4. HMGB1 在脓毒症急性肺损伤中的调节机制

4.1. HMGB1 的分泌和释放

在各种应激条件下, HMGB1 可以通过各种修饰(如乙酰化和去乙酰化、甲基化、N-糖基化、磷酸化等)实现在细胞核和细胞质之间穿梭的功能[16] [17]。此外,有研究观察到热休克蛋白 90 α 家族成员 1 (HSP90AA1)可以通过与 HMGB1 直接相互作用,调节 HMGB1 从细胞核到细胞质的转位及其分泌[18]。这些分泌机制使得 HMGB1 处于不同位置并发挥其作用。

4.2. HMGB1 与肺泡巨噬细胞

肺泡巨噬细胞是一种位于肺组织中的免疫细胞,在炎症反应中释放炎性因子和趋化因子,招募中性粒细胞、淋巴细胞等免疫细胞,共同清除病原体并促进修复[19]。同时, AM 还可以调节免疫反应的强度和类型,避免诱发过度炎症损伤肺组织[20]。HMGB1 是一种多功能蛋白,有多个研究表明它可以直接促进肺泡巨噬细胞的自噬,体外实验发现 HMGB1 处理后肺泡巨噬细胞中的自噬体数量明显增多,说明 HMGB1 可以诱导自噬体的形成[21]。丁学等人也发现 HMGB1 可以与晚期糖基化终末产物受体(RAGE)结合,上调自噬相关蛋白的表达,进而增强自噬活性[22]。这些发现不仅证明 HMGB1 可以促使肺泡巨噬细胞进行自噬,还表明它或许会通过调节自噬在肺部疾病当中起到保护效果,因为自噬会清除那些已受损的细胞器以及蛋白质,从而减轻细胞所承受的应激状况并抑制凋亡过程[23]。要是自噬受到损伤或者不能满足细胞的需求, HMGB1 也许就会推动凋亡去清除那些被严重破坏或者无法修复的细胞,这样一来就能保持肺组织的稳定并且防止疾病进一步发展[24]。

通过深入探究,发现 HMGB1 影响自噬与凋亡转换的机理包含诸多层面,一方面 HMGB1 可与 Beclin-1 等自噬相关蛋白结合,从而促使自噬体形成[22] [24],还可通过调控溶酶体的活性及功能来调控自噬体的降解,以保证自噬正常开展;另一方面 HMGB1 可调节凋亡有关信号通路,在脓毒症中, HMGB1 从细胞内被动释放,致使中性粒细胞 PD-L1 表达增多,抑制中性粒细胞凋亡[25];也可通过激活 PI3K/Akt 等抗凋亡信号通路抑制细胞凋亡[26]。综上所述, HMGB1 通过调控肺泡巨噬细胞的自噬激活和凋亡抑制双重机制,在肺部疾病进程中发挥重要的保护作用[27]。近些年,很多研究也都显示 HMGB1 能通过穿梭细

胞核与细胞质之间而改变自噬与凋亡的改变进程[28]。但需要留意到, HMGB1 对于自噬以及凋亡转化的影响很可能会被各类因素所左右或者干扰, 比如环境因素、疾病状态等等。所以在今后的研究过程中还要进一步搞清楚 HMGB1 于脓毒症之下对肺泡巨噬细胞的具体机制, 从而给疾病治疗过程给予更为精确有效的操作办法。

4.3. HMGB1 与炎症因子

HMGB1 在脓毒症等病理情况下会以某种方式释放到细胞外空间, 成为 DAMP, 参与炎症反应和免疫调节[29]。HMGB1 在脓毒性急性肺损伤中的作用包括 HMGB1 可促进炎症细胞聚集和活化, 从而加剧炎症反应[14]。HMGB1 可与 Toll 样受体等特异性受体结合, 进而刺激炎症细胞因子、趋化因子、黏附分子及活性氧(ROS)的产生, 加重组织细胞损伤[30]。值得一提的是, 近年来有研究表明在 HMGB1 从细胞核转移到细胞质的期间, NADPH 氧化酶和功能障碍的线粒体等来源产生的细胞内 ROS 氧化了细胞质中的 HMGB1, 然后才释放到血浆中, 而 HMGB1 的氧化会增强其促炎信号[31], 使炎症逐渐向不可控的方向发展。HMGB1 还可影响肺泡上皮细胞及微血管内皮细胞的屏障功能。研究显示 HMGB1 可下调紧密连接有关蛋白的表达, 减小细胞之间的黏附力, 致使肺泡-毛细血管屏障的完整度下降[5], 并且 HMGB1 会激活一些信号通路, RAGE-p38MAPK 通路就是其中之一, 这会改变细胞骨架的重塑过程, 促使应力纤维生成, 进而增大内皮细胞之间的空隙, 破坏屏障功能[32]。

在脓毒症急性肺损伤中, HMGB1 还和其他炎症介质之间存在着复杂的相互作用关系[33]。这些相互作用不仅会影响炎症反应的进程和强度, 而且会决定肺损伤的严重程度和预后。HMGB1 和其他早期炎症介质, 如 TNF- α 、IL-1 和 IL-6 之间存在正反馈回路。这些早期炎症介质可以诱导 HMGB1 的释放, 而 HMGB1 的释放又能促进这些炎症介质的产生, 这就形成了一个不断放大的炎症级联反应。这种正反馈回路使得炎症反应更加失控, 肺损伤也变得更加严重[34]。第二, HMGB1 会与其他炎症介质产生交互作用, 二者联手对肺泡上皮细胞及微血管内皮细胞造成破坏, 比如, HMGB1 和 ROS 之间存在交互作用, 这会加大氧化应激现象的强度, 细胞结构和功能因此受到损害[35]。HMGB1 和趋化因子以及粘附分子存在交互作用, 从而推动炎症细胞迁移并深入侵入, 使得肺组织里的炎症反应加重并且损害增大[36]。这种交互作用既显示出 HMGB1 在脓毒性急性肺损伤过程中的关键位置, 又赋予人们在探寻新的治疗目标时给予线索, 通过干扰 HMGB1 与其他炎症介质相互作用的方式来减弱肺部的炎症反应, 进而改善病人的恢复情况。

5. 结论与展望

近期研究表明, HMGB1 在脓毒性急性肺损伤中发挥着关键调控作用。HMGB1 在细胞质内可通过促进细胞自噬在脓毒症中发挥保护作用; 同时在炎症的刺激下, HMGB1 会通过各种修饰转移至细胞外, 加剧炎症反应, 而不受控制的炎症反应会产生严重的肺损伤。基于此, 后续研究可进一步探索如何通过影响 HMGB1 信号通路, 促进其在肺泡巨噬细胞中从细胞核向细胞质转位, 减少肺泡巨噬细胞 HMGB1 的胞外分泌以激活自噬并减少凋亡, 从而减轻肺部炎症, 为脓毒性急性肺损伤的治疗提供新思路。

致 谢

本研究得到了浙江省医药卫生科技计划项目(2023KY359)及浙江省医学会临床医学科研专项资金(2024ZYC-Z111)的支持。

参考文献

- [1] Liu, F., Peng, W., Chen, J., Xu, Z., Jiang, R., Shao, Q., *et al.* (2021) Exosomes Derived from Alveolar Epithelial Cells Promote Alveolar Macrophage Activation Mediated by miR-92a-3p in Sepsis-Induced Acute Lung Injury. *Frontiers in*

- Cellular and Infection Microbiology*, **11**, Article ID: 646546. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2021.646546>
- [2] Tang, D., Kang, R., Zeh, H.J. and Lotze, M.T. (2023) The Multifunctional Protein HMGB1: 50 Years of Discovery. *Nature Reviews Immunology*, **23**, 824-841. <https://doi.org/10.1038/s41577-023-00894-6>
 - [3] Jia, Y., Xiong, S., Yao, M., Wei, Y. and He, Y. (2024) HMGB1 Inhibition Blocks Ferroptosis and Oxidative Stress to Ameliorate Sepsis-Induced Acute Lung Injury by Activating the Nrf2 Pathway. *The Kaohsiung Journal of Medical Sciences*, **40**, 710-721. <https://doi.org/10.1002/kjm2.12851>
 - [4] Yang, H., Wang, H. and Andersson, U. (2020) Targeting Inflammation Driven by HMGB1. *Frontiers in Immunology*, **11**, Article No. 484. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.00484>
 - [5] Ruggieri, E., Di Domenico, E., Locatelli, A.G., Isopo, F., Damanti, S., De Lorenzo, R., *et al.* (2024) HMGB1, an Evolving Pleiotropic Protein Critical for Cellular and Tissue Homeostasis: Role in Aging and Age-Related Diseases. *Ageing Research Reviews*, **102**, Article ID: 102550. <https://doi.org/10.1016/j.arr.2024.102550>
 - [6] Chen, R., Kang, R. and Tang, D. (2022) The Mechanism of HMGB1 Secretion and Release. *Experimental & Molecular Medicine*, **54**, 91-102. <https://doi.org/10.1038/s12276-022-00736-w>
 - [7] Zhang, W., Jiang, H., Wu, G., Huang, P., Wang, H., An, H., *et al.* (2023) The Pathogenesis and Potential Therapeutic Targets in Sepsis. *MedComm*, **4**, e418. <https://doi.org/10.1002/mco2.418>
 - [8] Yamashita, A., Ito, Y., Osada, M., Matsuda, H., Hosono, K., Tsujikawa, K., *et al.* (2024) RAMP1 Signaling Mitigates Acute Lung Injury by Distinctively Regulating Alveolar and Monocyte-Derived Macrophages. *International Journal of Molecular Sciences*, **25**, Article No. 10107. <https://doi.org/10.3390/ijms251810107>
 - [9] Yu, H., Liu, S., Wang, S. and Gu, X. (2024) The Involvement of HDAC3 in the Pathogenesis of Lung Injury and Pulmonary Fibrosis. *Frontiers in Immunology*, **15**, Article ID: 1392145. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2024.1392145>
 - [10] 曹毓文. HMGB1/LPS 经非经典途径诱导巨噬细胞焦亡参与败血症进展的机制研究[D]: [博士学位论文]. 镇江: 江苏大学, 2025.
 - [11] Ding, X., Jin, S., Tian, W., Zhang, Y., Xu, L., Zhang, T., *et al.* (2024) Role of Caspase-1/Caspase-11-HMGB1-Rage/Tlr4 Signaling in the Exacerbation of Extrapulmonary Sepsis-Induced Lung Injury by Mechanical Ventilation. *Shock*, **63**, 299-311. <https://doi.org/10.1097/shk.0000000000002471>
 - [12] 张列, 苗树船, 杨中鑫, 等. HMGB1 下调的作用: 通过抑制神经元细胞自噬和凋亡减轻大鼠脑出血后的神经元损伤[J]. 南方医科大学学报, 2022, 42(7): 1050-1056.
 - [13] Chen, R., Zou, J., Zhong, X., Li, J., Kang, R. and Tang, D. (2024) HMGB1 in the Interplay between Autophagy and Apoptosis in Cancer. *Cancer Letters*, **581**, Article ID: 216494. <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2023.216494>
 - [14] Liu, J., Song, K., Lin, B., Chen, Z., Zuo, Z., Fang, Y., *et al.* (2024) HMGB1 Promotes Neutrophil PD-L1 Expression through TLR2 and Mediates T Cell Apoptosis Leading to Immunosuppression in Sepsis. *International Immunopharmacology*, **133**, Article ID: 112130. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2024.112130>
 - [15] 舒小焱, 李有霞, 范绍辉, 等. HMGB1 和 TLR4 在 ARDS 中作用的研究进展[J]. 天津医药, 2022, 50(4): 433-438.
 - [16] Le, Y., Wang, Y., Zhou, L., Xiong, J., Tian, J., Yang, X., *et al.* (2019) Cigarette Smoke-Induced HMGB1 Translocation and Release Contribute to Migration and NF- κ B Activation through Inducing Autophagy in Lung Macrophages. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*, **24**, 1319-1331. <https://doi.org/10.1111/jcmm.14789>
 - [17] Hu, Q., Zhang, S., Yang, Y., Yao, J., Tang, W., Lyon, C.J., *et al.* (2022) Extracellular Vesicles in the Pathogenesis and Treatment of Acute Lung Injury. *Military Medical Research*, **9**, Article No. 61. <https://doi.org/10.1186/s40779-022-00417-9>
 - [18] 董学程, 刘玲. 2-ARDS 中肺泡巨噬细胞自噬对肺损伤调节作用的研究进展[J]. 中华重症医学电子杂志(网络版), 2021, 7(3): 268-271.
 - [19] Long, M.E., Mallampalli, R.K. and Horowitz, J.C. (2022) Pathogenesis of Pneumonia and Acute Lung Injury. *Clinical Science*, **136**, 747-769. <https://doi.org/10.1042/cs20210879>
 - [20] Gu, W., Zeng, Q., Wang, X., Jasem, H. and Ma, L. (2024) Acute Lung Injury and the NLRP3 Inflammasome. *Journal of Inflammation Research*, **17**, 3801-3813. <https://doi.org/10.2147/jir.s464838>
 - [21] 徐宇, 范绍辉, 秘乐, 等. HMGB1/RAGE 信号通路在 ALI/ARDS 肺泡巨噬细胞焦亡中作用的研究进展[J]. 重庆医学, 2021, 50(10): 1789-1793.
 - [22] 王晓艳, 李璟, 胡海峰, 等. 高速泳动族蛋白 B1 和自噬在急性肺损伤致病中的作用机制[J]. 重庆医科大学学报, 2021, 46(10): 1255-1259.
 - [23] 吴海兰, 戴伟, 赵明, 等. 高迁移率族蛋白 B1 在急性肺损伤中的研究进展[J]. 临床肺科杂志, 2019, 24(12): 2276-2280.
 - [24] Jang, E.J., Kim, H., Baek, S.E., Jeon, E.Y., Kim, J.W., Kim, J.Y., *et al.* (2022) HMGB1 Increases RAGE Expression in

- Vascular Smooth Muscle Cells via ERK and P-38 Mapk-Dependent Pathways. *The Korean Journal of Physiology & Pharmacology*, **26**, 389-396. <https://doi.org/10.4196/kjpp.2022.26.5.389>
- [25] 王发龙, 韩菲菲, 王婷婷, 等. HMGB1 诱导肺泡巨噬细胞释放促炎细胞因子[J]. 细胞与分子免疫学杂志, 2012, 28(10): 1062-1063, 1066.
- [26] Zhang, P., Yang, M., Chen, C., Liu, L., Wei, X. and Zeng, S. (2020) Toll-Like Receptor 4 (TLR4)/Opioid Receptor Pathway Crosstalk and Impact on Opioid Analgesia, Immune Function, and Gastrointestinal Motility. *Frontiers in Immunology*, **11**, Article No. 1455. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.01455>
- [27] 丁宁, 肖慧, 高巨, 等. p38 MAPK 在周期性机械牵张诱导肺泡巨噬细胞表达 HMGB1 中的作用[J]. 中国病理生理杂志, 2009, 25(10): 1979-1982.
- [28] 杨庆华, 冯英凯, 胡明冬. 35-高迁移率族蛋白 1 在内毒素急性肺损伤大鼠肺泡巨噬细胞吞噬功能改变中的作用[J]. 重庆医学, 2006(5): 412-414, 417.
- [29] Lien, E., Chow, J.C., Hawkins, L.D., McGuinness, P.D., Miyake, K., Espevik, T., *et al.* (2001) A Novel Synthetic Acyclic Lipid A-Like Agonist Activates Cells via the Lipopolysaccharide/toll-Like Receptor 4 Signaling Pathway. *Journal of Biological Chemistry*, **276**, 1873-1880. <https://doi.org/10.1074/jbc.m009040200>
- [30] van Zoelen, M.A.D., Yang, H., Florquin, S., Meijers, J.C.M., Akira, S., Arnold, B., *et al.* (2009) Role of Toll-Like Receptors 2 and 4, and the Receptor for Advanced Glycation End Products in High-Mobility Group Box 1-Induced Inflammation *in Vivo*. *Shock*, **31**, 280-284. <https://doi.org/10.1097/shk.0b013e318186262d>
- [31] Abdulmahdi, W., Patel, D., Rabadi, M.M., Azar, T., Jules, E., Lipphardt, M., *et al.* (2017) HMGB1 Redox during Sepsis. *Redox Biology*, **13**, 600-607. <https://doi.org/10.1016/j.redox.2017.08.001>
- [32] Li, J., Kokkola, R., Tabibzadeh, S., Yang, R., Ochani, M., Qiang, X., *et al.* (2003) Structural Basis for the Proinflammatory Cytokine Activity of High Mobility Group Box 1. *Molecular Medicine*, **9**, 37-45. <https://doi.org/10.1007/bf03402105>
- [33] Gong, W., Zheng, Y., Chao, F., Li, Y., Xu, Z., Huang, G., *et al.* (2010) The Anti-Inflammatory Activity of HMGB1 a Box Is Enhanced When Fused with C-Terminal Acidic Tail. *Journal of Biomedicine and Biotechnology*, **2010**, Article ID: 915234. <https://doi.org/10.1155/2010/915234>
- [34] Bonaldi, T. (2003) Monocytic Cells Hyperacetylate Chromatin Protein HMGB1 to Redirect It towards Secretion. *The EMBO Journal*, **22**, 5551-5560. <https://doi.org/10.1093/emboj/cdg516>
- [35] Tang, D., Shi, Y., Kang, R., Li, T., Xiao, W., Wang, H., *et al.* (2006) Hydrogen Peroxide Stimulates Macrophages and Monocytes to Actively Release HMGB1. *Journal of Leukocyte Biology*, **81**, 741-747. <https://doi.org/10.1189/jlb.0806540>
- [36] Kim, Y.H., Kwak, M.S., Lee, B., Shin, J.M., Aum, S., Park, I.H., *et al.* (2020) Secretory Autophagy Machinery and Vesicular Trafficking Are Involved in HMGB1 Secretion. *Autophagy*, **17**, 2345-2362. <https://doi.org/10.1080/15548627.2020.1826690>