

· 综述 ·

高迁移率族蛋白 B1 的研究进展

Progress in high mobility group box-1 protein

赵树山 (ZHAO Shu-shan)¹, 唐兰花 (TANG Lan-hua)¹, 李毅锋 (LI Yi-feng)¹, 吴 林 (WU Lin)¹, 郑力文 (ZHENG Li-wen)¹, 孙种夷 (SUN Zhong-yi)¹ 综述 范学工 (FAN Xue-gong)² 审校

(1 中南大学湘雅医学院, 湖南 长沙 410013; 2 中南大学湘雅医院, 湖南 长沙 410008)

(1 Xiangya School of Medicine, Central South University, Changsha 410013, China; 2 Xiangya Hospital, Central South University, Changsha 410008, China)

【关键词】 高迁移率族蛋白 B1; 炎症; 肿瘤; 自身免疫性疾病; 晚期糖基化终产物受体

【中图分类号】 Q513⁺.1 【文献标识码】 A 【文章编号】 1671-9638(2010)01-0063-05

高迁移率族蛋白 B1 (high mobility group box-1 protein, HMGB1, NP_002119) 是 35 年前发现的存在于真核细胞核内的非组蛋白染色体结合蛋白, 因其在聚丙烯酰胺凝胶电泳 (PAGE) 中迁移速度快而得名。HMGB1 是一个含有 215 个氨基酸残基的单链多肽, 高度保守, N 端富含带正电荷的赖氨酸, C 末端富含带负电荷的天门冬氨酸和谷氨酸, 又称酸性尾巴, 分子量约为 24 894 Da。从氨基端到羧基端的结构依次为 9—79 氨基酸残基的 A box, 95—163 氨基酸残基的 B box 和 186—215 仅含谷氨酸和天门冬氨酸残基的受体结合模体。结构功能分析显示, HMGB1 的 B box 是发挥炎症的功能区域, A box 是 B box 的拮抗位点。A box 和 B box 都能够与 DNA 结合, 并参与 DNA 双链的折迭与扭曲。

作为一个核蛋白, HMGB1 普遍存在于哺乳动物组织细胞中, 然而在胸腺、淋巴组织、睾丸和新生儿的肝脏中有高表达。以前人们比较关注 HMGB1 作为核蛋白的功能, 直到 1999 年 Wang 等^[1]首次报道 HMGB1 作为新的潜在晚期炎症介质参与了脓毒症的发病过程, 是内毒素致死效应的晚期重要炎症介质后, 人们才逐渐开始认识 HMGB1 作为一种炎症因子具有的重要意义。

1 HMGB1 的产生

当体内细胞处于稳态时, HMGB1 主要存在于

细胞核。当外界有适当的信号刺激细胞时, HMGB1 赖氨酸残基被乙酰化, 然后释放到细胞外。HMGB1 的释放方式有别于其他分泌型蛋白, 因为其缺少信号肽, 所以不是通过内质网和高尔基体的折迭与修饰, 经过高尔基体边缘突起形成小泡运输到细胞膜; 而是通过溶血磷脂酰胆碱 (lysophosphatidylcholine) 触发以一种非典型的囊泡方式将核 HMGB1 释放至细胞外。Youn 等^[2]在研究中发现, 肿瘤坏死因子 (TNF)- α 刺激巨噬细胞时, HMGB1 的释放有赖于其磷酸化。现在还不清楚这 2 种不同分泌类型的具体机制。

细胞外 HMGB1 的来源可能有 3 种途径: (1) 巨噬细胞、单核细胞、垂体细胞、上皮细胞等受脂多糖 (LPS)、TNF- α 、干扰素 (IFN)- γ 、白细胞介素 (IL)-1 等刺激后, HMGB1 可以通过非典型的囊泡介导的途径主动分泌到细胞外, 造成局部或者全身性炎症; (2) 细胞损伤或者坏死后可以释放 HMGB1, 但细胞凋亡过程中并不释放 HMGB1; (3) 一些自身组织细胞在外界环境变化下通过非经典途径自动分泌 HMGB1, 作用于自身或者周围组织, 诱导细胞的迁移、分化和再生。Wang 等^[1]在体外试验中以 LPS 和 TNF 刺激巨噬细胞并检测其细胞内 HMGB1 mRNA 的水平, 在刺激后的 0、8、12、16 h 均未检测到 HMGB1 mRNA 水平的上调, 而免疫荧光染色显示 HMGB1 由胞核明显转移至胞浆, 这提示巨噬细胞分泌的 HMGB1 应来源于胞核内的储

【收稿日期】 2009-02-21

【基金项目】 2008 年中南大学大学生创新性实验项目 A 类基金 (081053374)

【作者简介】 赵树山 (1985-), 男 (汉族), 河北省邯郸市人, 医学生。

【通讯作者】 范学工 E-mail: xgfan@hotmail.com

备而非新合成。但值得我们注意的是,活化的巨噬细胞主动分泌 HMGB1 和坏死细胞被动释放 HMGB1 之间存在着分子差异性,这种功能性的因果关系目前尚不清楚。

2 HMGB1 的受体及信号转导

虽然目前 HMGB1 相关的细胞信号转导机制尚不清楚,但已经明确的是晚期糖基化终产物受体(receptor for advanced glycation end-products, RAGE)和 Toll 样受体家族(toll-like family of receptors, TLRs)部分成员是 HMGB1 发挥功能的重要受体。HMGB1 受体中首先被发现的是 RAGE,并且 RAGE 通过 JAK/STAT 信号转导通路对 HMGB1 的表达具有调节效应。配体结合研究显示, HMGB1 与 RAGE 的结合力较晚期糖基化终产物(advanced glycation end-products, AGE)与 RAGE 的结合力高 7 倍。HMGB1 通过 RAGE 受体途径,促进趋化作用,并通过启动 NF- κ B, 诱导炎症反应^[3-4]。在盲肠结扎穿孔(CLP)动物模型中,观察到脓毒症时 JAK/STAT 通路高度活化, HMGB1 基因表达亦显著升高,且肝、肺、肠组织中 STAT1、STAT3 分别随相应器官 HMGB1 mRNA 表达增高而增高。AG490、雷帕霉素(RPM)能不同程度地下调 CLP 后期多个器官 STAT1、STAT3 的活性,同时肝、肺等组织中的 HMGB1 mRNA 表达水平亦显著降低。

认识 RAGE 受体不久后,一些实验发现 RAGE 阻断抗体或基因敲除并不能完全地抑制 HMGB1 诱导炎症反应,胞外的 HMGB1 仍能诱导肾小球母细胞的迁移和增殖^[5]。后来, DeMarco 等^[6]发现 TLR2 和 TLR4 可与巨噬细胞、中性粒细胞分泌的 HMGB1 结合,促使 NF- κ B 活化,诱导炎症发生,这说明 TLR2 和 TLR4 是 HMGB1 的受体。TLRs 家族成员具有相类似的胞外胞内结构域,但是它们却特异性结合受体。值得注意的是, HMGB1 介导 RAGE 启动与 HMGB1 介导 TLR4 启动的途径有所不同,前者仅启动 I κ B 激酶(IKK) β , 后者启动 IKK α 和 IKK β 。最近发现在启动受体时,并不是单个 HMGB1 分子起作用,而是 HMGB1-DNA 复合体。Tian 等^[7]证实 HMGB1-DNA 复合体启动了 TLR9 信号通路,通过 TLR9 促进免疫细胞成熟和细胞分子分泌。也有实验证实,在一些类型细胞中, HMGB1-DNA 抑制免疫反应^[8]。此外, HMGB1 也

可以与其他细胞因子,如 IL-1 β 、TNF- α 等结合发挥促炎症因子的作用^[9]。

3 HMGB1 的病理生理作用

自从 Wang 等^[1]发现 HMGB1 具有潜在的介导晚期炎症作用后,人们陆续发现 HMGB1 作为生物蛋白在其他众多方面也发挥作用。

3.1 HMGB1 与炎症 HMGB1 释放到胞外作为致炎细胞因子是在对内毒素血症和脓毒症的研究中发现的。在治疗脓毒症时,总是针对早期致炎细胞因子(包括 TNF、IL-1 等),但治疗效果却很不理想。其主要原因在于早期致炎细胞因子在受炎症刺激后几小时释放,并很快又恢复基础水平,而炎症对机体的损害却远远超过这个时间段。因此,对于临床的抗感染治疗来说,没有充足的时间干预早期致炎细胞因子,也没有明确的药物来抵抗炎症后期的损害。Wang 等^[1]发现,脓毒症所导致的死亡常发生在致炎细胞因子已经恢复到基础水平后;并且发现在巨噬细胞受 TNF 刺激 8 h 后开始分泌 HMGB1,在 18 h 后达到峰值。同时, HMGB1 本身也能刺激其他致炎因子的释放。例如,受 HMGB1 刺激的巨噬细胞,其合成 TNF 量增加,且 TNF mRNA 表达量也增加;受 HMGB1 刺激的单核细胞释放 TNF、IL-1 α 、IL-1 β 、IL-6、IL-8、MIP-1 α 、NIP-1 β ;中性粒细胞受 HMGB1 刺激后,其 TNF、IL-1、IL-8 分泌量增加。非常值得注意的是, HMGB1 诱导 TNF 的释放是双相、延迟的,而 LPS 诱导 TNF 的释放无此特点。小鼠在注射 LPS 后 8~32 h 内,血清中能检测到 HMGB1。这会导致小鼠发热、体重减轻、竖毛、战栗、肝及肺的小血栓形成,同时伴随血清 TNF 水平的增加。此时若加注一定剂量 HMGB1,会导致小鼠死亡。在 CLP 模型实验中,也发现小鼠血清 HMGB1 浓度明显增加^[10]。另外,对 LPS 不敏感和敏感小鼠分别经腹腔注射重组 HMGB1 后,都能导致小鼠死亡,这说明 LPS 并不是导致小鼠死亡的直接原因,而是由 HMGB1 引起的。临床研究显示^[10],脓毒血症患者的血清中 HMGB1 水平明显高于正常人。出血性休克中也发现血清 HMGB1 水平的增高。大多数脓毒症或脓毒症休克患者入院后 1 周, HMGB1 仍维持高水平。严重脓毒症所致死亡的患者其血清 HMGB1 水平较其他致炎因子如 TNF、IL-6、IL-8、IL-10 等高 300 倍^[11]。烧伤患者中,与其他致炎因子相似,肝、

肺 HMGB1 mRNA 表达水平增加。在 LPS 引起的肝炎中,肝 HMGB1 mRNA 表达水平增加。大量体外细胞实验和鼠、人体内实验表明, HMGB1 作为晚期促炎因子在炎症过程中具有潜在的中心作用, 这使 HMGB1 成为抗感染治疗的新靶向分子。

3.2 HMGB1 与肿瘤 HMGB1 最初是作为核蛋白被发现的,其在调控一些和肿瘤发生有关基因的转录中起重要作用,如 E-选择素、TNF- α 、胰岛素受体和乳腺癌易感基因(BRCA)。细胞外的 HMGB1 可以促进肿瘤的存活、生长和转移。有意义的是, HMGB1 在转移酶的生成过程中有重要作用,这导致了一些如前列腺肿瘤、乳腺肿瘤、胰腺肿瘤等很难预测。在对手术后留有阳性淋巴结的乳腺癌患者的研究观察中发现,与具有野生型 TLR4 基因的患者相比较,TLR4 基因缺失的患者肿瘤复发更快。肿瘤细胞表面也高表达 HMGB1 的受体 RAGE, HMGB1 通过与受体 RAGE 结合,发挥趋化性作用,促进肿瘤细胞的生长、侵袭和转移。因为肿瘤的生长与侵袭需要细胞趋化信号,蛋白水解酶对细胞外基质(ECM)的降解,而 HMGB1 与纤维蛋白酶原启动系统密切相关,该系统在调节胞外蛋白酶活性、细胞迁移、炎症、损伤修复、血管重建、肿瘤侵袭等方面有重要作用。HMGB1 可启动纤维蛋白酶,还能诱导金属蛋白酶(MMP-2、MMP-9)的活化,这样 HMGB1 就能直接地诱导细胞运动和间接地促进 ECM 降解,从而有利于细胞迁移、细胞侵袭、肿瘤生长和转移。同时在动物模型中观察到, HMGB1 诱导的树突状细胞(DC 细胞)TLR4 信号通路对化疗杀伤肿瘤细胞有积极意义^[12]。由于 HMGB1 与肿瘤的发生有如此密切的相关性,从而使其成为具有希望的抗肿瘤治疗靶向分子。

3.3 其他 神经元能够分泌 HMGB1,并且保留和细胞膜的联系,最终促进神经细胞生长。HMGB1 是血管平滑肌细胞的敏感趋化因子,它可以促进平滑肌迁移至血管内膜。HMGB1 介导细胞的迁移和分化,促进树突状细胞表达 CD40、CD54、CD58、CD80 和 CD83,这表明 HMGB1 可以促进免疫反应。HMGB1 还能与活化 T 细胞核因子 2(nuclear factor of activated T cells-2, NFAT2)通过提高 IL-2 的转录水平而提高 IL-2 的表达^[13]。Kumar 等^[14]克隆了恶性疟原虫的 HMGB1,通过实验证明了恶性疟原虫细胞内的 PfHMGB1 和 PfHMGB2 可以介导小鼠体内炎症作用,并同时猜想利用 PfHMGB1 和 PfHMGB2 抗体来减轻恶性疟原虫的致

病毒性。

4 抑制 HMGB1 活性的作用

在炎症的级联反应中, HMGB1 起重要作用,抑制 HMGB1 活性将极大降低小鼠患脓毒症的死亡率。并且 HMGB1 的出现晚于 TNF、IL-1,在治疗炎症引起的危害过程中有更多的缓冲时间。这两方面原因为抗感染治疗带来了更多的希望。

4.1 HMGB1 抗体 在 LPS 诱导的内毒素血症中,给予 HMGB1 抗体,可以明显降低死亡率。Ulloa 等在 CLP 模型研究中证实,在 CLP 后 24 h 给予 HMGB1 抗体可以有效抑制炎症反应,比以往的 TNF 抗体和 IL-1 抗体效果更好。

4.2 HMGB1 A box 因为 HMGB1 氨基酸多肽结构中有 A box 和 B box,发挥炎症作用的主要是 B box,而 A box 是 B box 的拮抗剂,故 A box 多肽对 HMGB1 的炎症有抑制作用。实验表明其治疗作用与给予 HMGB1 抗体的治疗效果一致。但 A box 多肽是一短肽小分子,半衰期短,需要给予修饰,稳定其结构才能有效抑制 HMGB1 的炎症作用。

4.3 热休克蛋白(heat shock protein, HSP) 唐道林等^[15]利用 Western blot 检测了热休克反应(heat shock response, HSR)后不同恢复时间 RAW 264.7 细胞中 HSPs 及 HMGB1 的表达,发现 HSR 能够抑制 LPS 诱导 HMGB1 释放和移位,其机制尚不清楚。可能为 HSR 或 HSPs 能够抑制 JNK、ERK 等促分裂原活化蛋白激酶(MAPK)通路磷酸化以及 NF- κ B 的活性;或是热休克转录因子 1(HSF1)可能通过与 HMGB1 基因启动子区的热休克组件(HSE)相结合,从而抑制 HMGB1 的表达与释放。

4.4 丙酮酸乙酯(ethyl pyruvate, EP) 脓毒症是由细菌感染引起的一种致死性、全身性炎症反应,是临床危重患者主要的死亡原因之一。脓毒症发生发展的根本原因在于机体过度释放细胞因子和炎性介质,导致炎症反应失控和免疫功能紊乱。因此,细胞因子和炎性介质在脓毒症的发生发展中起十分重要的作用。EP 是美国食品和药品管理局划分为无毒物质的一种食品添加剂,它能够清除体内的氧化反应产物,对动物缺血再灌注损伤有保护作用,能提高失血性休克小鼠的存活率^[16]。研究表明^[17], EP 是一种 HMGB1 的有效抑制剂,能够明显降低受 LPS 刺激的巨噬细胞培养液中 HMGB1 的水平,抑制脓毒症小鼠 HMGB1、TNF- α 等细胞因子的释

放,降低脓毒症小鼠的死亡率。

5 HMGB1 的临床意义

正常人血清 HMGB1 含量极低,脓毒症、出血性休克、慢性乙型肝炎^[18]患者的血清 HMGB1 水平显著增高,且死亡组水平高于存活组。失血性休克患者,在休克后 24 h 内 HMGB1 增高,72 h 达到峰值,96 h 开始下降;而患者血压恢复和临床症状改善后,血清 HMGB1 水平也恢复正常^[19]。这说明 HMGB1 参与脓毒症等诸多疾病的病理过程。HMGB1 在多种肿瘤中过度表达,其水平远高于相对应的正常组织。临床检测表明^[20],HMGB1 在胰腺癌、直肠癌、胃癌等肿瘤中的表达与肿瘤的发生发展、病灶大小、浸润及淋巴转移相关。此外, HMGB1 还是多种自身免疫性疾病的重要免疫原^[21-22]。现在可以明确的是模式识别受体(PRRs)不仅可以识别病原体相关分子模式(PAMPs),也可以通过识别 HMGB1 而启动免疫系统,但其具体机制还不清楚。Ayer 等^[23]发现系统性红斑狼疮(SLE)、类风湿关节炎(RA)患者的血清中均有 HMGB1 抗体的存在。在关节炎患者的滑膜活检标本中发现 HMGB1 在细胞外浓度较高。当患有 RA 的大鼠直接注射 HMGB1 抗体时,大鼠的关节炎症状明显好转。Ek 和 Popovic 等^[24-25]分别在皮肤红斑狼疮(CLE)患者的表皮和真皮细胞外,干燥综合征(SS)患者的小唾液腺标本中检测到 HMGB1 浓度的增高。这都说明 HMGB1 对诱发自身免疫性疾病有潜在的重要作用。目前, HMGB1 的拮抗剂正在用于对 RA、SLE 等自身免疫性疾病的治疗性研究中,希望能够在自身免疫性疾病的治疗中有更大的突破。临床上已在下列疾病中检测到抗 HMGB1 抗体:肺动脉高压、青少年风湿性关节炎、药物诱导的自身免疫病、自身免疫性肝炎、SLE 及系统性硬化病等。

6 展望

目前 HMGB1 基因已经能够在体外被克隆并使其表达^[26],这给我们以后的研究提供了极大的方便。虽然关于 HMGB1 的分泌、受体及引起细胞内信号传导等很多机制尚未特别清楚,但是可以相信 HMGB1 仍将是未来研究的热点。尤其对于 HMGB1 在炎症和肿瘤中的作用以及 HMGB1 不同

分泌机制类型的研究,这些都将给临床治疗炎症和肿瘤带来新的契机。以此为基础,可能会发现更安全有效的疾病干预措施,同时我们也可以探究其他蛋白,尤其是组蛋白和非组蛋白是否同样也具有这种双重身份。

[参考文献]

- [1] Wang H, Bloom O, Zhang M, *et al.* HMG-1 as a late mediator of endotoxin lethality in mice [J]. *Science*, 1999, 285 (5425):248-251.
- [2] Youn J H, Shin J S. Nucleocytoplasmic shuttling of HMGB1 is regulated by phosphorylation that redirects it toward secretion [J]. *Immunol*, 2006, 177(11):7889-7897.
- [3] Palumbo R, Galvez B G, Pusterla T, *et al.* Cells migrating to sites of tissue damage in response to the danger signal HMGB1 require NF-kappaB activation [J]. *Cell Biol*, 2007(1), 179:33-40.
- [4] Park J S, Arcaroli J, Yum H K, *et al.* Activation of gene expression in human neutrophils by high mobility group box 1 protein[J]. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2003, 284(4):C870-879.
- [5] Palumbo R, Sampaolesi M, De Marchis F, *et al.* Extracellular HMGB1, a signal of tissue damage, induces mesoangioblast migration and proliferation [J]. *J Cell Biol*, 2004, 164(3):441-449.
- [6] DeMarco R A, Fink M P, Lotze M T. Monocytes promote natural killer cell interferongamma production in response to the endogenous danger signal HMGB1 [J]. *Mol Immunol*, 2005, 42(4):433-444.
- [7] Tian J, Avalos A M, Mao SY, *et al.* Toll-like receptor 9-dependent activation by DNA-containing immune complexes is mediated by HMGB1 and RAGE [J]. *Nat Immunol*, 2007, 8 (5):487-496.
- [8] Popovic P J, DeMarco R, Lotze M T, *et al.* High mobility group B1protein suppresses the human plasmacytoid dendritic cell response to TLR9 agonists [J]. *Immunol*, 2006, 177 (12):8701-8707.
- [9] Sha Y, Zmijewski J, Xu Z, *et al.* HMGB1 develops enhanced proinflammatory activity by binding to cytokines [J]. *Immunol*, 2008, 180(4):2531-2537.
- [10] Yang H, Ochani M, Li J, *et al.* Reversing established sepsis with antagonists of endogenous high-mobility group box 1 [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2004, 101(1):296-301.
- [11] Sunden-Cullberg J, Norrby-Teglund A, Rouhiainen A, *et al.* Persistent elevation of high mobility group box-1 protein (HMGB1) in patients with severe sepsis and septic shock [J]. *Crit Care Med*, 2005, 33(3):564-573.
- [12] Apetoh L, Ghiringhelli F, Tesniere A, *et al.* Toll-like receptor 4-dependent contribution of the immune system to anticancer chemotherapy and radiotherapy [J]. *Nat Med*, 2007, 13 (9):1050-1059.

3 积极开展对伤口的目标性监测

截至 6 月 2 日,我院共接诊地震伤员 3 760 名,多以开放性伤口为主,为了解伤口感染情况,我们对开放性伤口患者进行目标性监测。具体方法:(1)首先与被监测科室的主任、护士长、临床医护人员进行沟通,取得他们的认可与支持;(2)强调对切口观察的意识与主动性;(3)当发现患者有阳性体征时主动观察伤口情况,逐一排查危险因素,并主动与主管医生进行沟通,督促他们在最佳时间送检标本。这使我们在第一时间掌握了开放性伤口的感染情况,为指导临床合理用药、规范管理、正确操作以及防止医院感染提供了科学依据。

4 深入临床一线,参与危重患者救治

大量地震伤员的收治,导致短时间内工作量增加,尤其是重症监护病房,且有 38 例患者转入我院时已发生多部位多重耐药菌感染,如鲍曼不动杆菌、

阴沟肠杆菌等。为防止在重症监护病房发生医院内交叉感染,我们积极参与对危重患者及耐药菌感染患者的病情讨论、会诊、查房、伤口换药等工作,针对耐药菌感染患者制定接触隔离感染控制原则及措施^[3]。参与救治的医护人员严格执行预防感染传播制度及措施;对耐药菌感染患者,督促临床及时送检病原微生物标本,以获得第一手资料,为临床治疗提供有力帮助。

在汶川地震伤员的紧急救治中,由于我们及时参与并针对地震伤特点制定相关制度和措施,督促临床认真执行,确保了医疗质量和患者安全。

[参 考 文 献]

[1] 邓展生. 骨科术后感染[M]. 长沙:湖南科学技术出版社,2005: 257-262.

[2] 中华人民共和国国务院. 医疗废物管理条例[S]. 北京:中国法制出版社,2006:310-338.

[3] 世界卫生组织. 医院感染预防与控制实用指南[S]. 2 版. 北京:中华人民共和国卫生部医政司,2006.

[13] Liu H, Yao Y M, Ding L H, *et al.* High mobility group box-1 protein acts as a coactivator of nuclear factor of activated T cells-2 in promoting interleukin-2 transcription [J]. *Int J Biochem Cell Biol*,2009,41(3):641-648.

[14] Kumar K, Singal A, Rizvi M M, *et al.* High mobility group box(HMGB1) proteins of plasmodium falciparum;DNA binding proteins with pro-inflammatory activity [J]. *Parasitology International*, 2008,57(2):150-157.

[15] 唐道林,石永忠,蒋磊,等. 热休克蛋白对 HMGB1 表达及 LPS 诱导的 HMGB1 释放的影响[J]. *医学临床研究*, 2005, 22(3): 289-292.

[16] Lin X, Yang H, Sakuragi T, *et al.* Alpha chemokine receptor blockade reduces high mobility group box 1 protein induced lung inflammation and injury and improves survival in sepsis [J]. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 2005, 289(4):583-590.

[17] Gong J P, Liu C A, Wu C X, *et al.* Liver sinusoidal endothelial cell injury by neutrophils in rats with acute obstructive cholangitis [J]. *World J Gastroenterol*, 2002, 8(2):342-345.

[18] 彭建平, 范学工, 刘洪波. 慢性乙型肝炎患者高迁移率族蛋白 1-mRNA 的表达及其临床意义 [J]. *世界华人消化杂志*, 2006, 14(2):167-172.

[19] Wang H, Yang H, Tracey K J. Extracellular role of HMGB1 in inflammation and sepsis [J]. *J Intern Med*, 2004, 255(3):320-331.

[20] 吴佳捷, 姚志韬, 李宜雄. HMGB1 的肿瘤生物学效应[J]. *中国普通外科杂志*, 2007, 16(6):584-586.

[21] Sanford A N, Dietzmann K, Sullivan K E. Apoptotic cell, autoantibodies, and the role of HMGB1 in the subcellular localization of an autoantigen [J]. *Autoimmun*, 2005, 25(4):264-271.

[22] Dumitriu I E, Baruah P, Manfredi A A, *et al.* HMGB1 : guiding immunity from within [J]. *Trends Immunol*, 2005, 26(7):381-387.

[23] Ayer L M, Rubin R L, Dixon G H, *et al.* Antibodies to HMG proteins in patients with drug-induced autoimmunity [J]. *Arthritis Rheum*, 1994, 37(1):98-103.

[24] Ek M, Popovic K, Harris H E, *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 [J]. *Arthritis Rheum*, 2006, 54(7):2289-2294.

[25] Popovic K, Ek M, Espinosa A, *et al.* Increased expression of the novel proinflammatory cytokine high mobility group box chromosomal protein 1 in skin lesions of patients with lupus erythematosus [J]. *Arthritis Rheum*, 2005, 52(11):3639-3645.

[26] 刘洪波, 范学工, Haichao Wang, 等. 人 HMGB1 基因的克隆、融合表达与生物学活性[J]. *中国生物工程杂志*, 2006, 26(11):20-23.