

• 综 述 •

# 高迁移率族蛋白 B1 在临床相关疾病中的作用研究进展\*

曾雨竹<sup>1</sup>综述, 吴一凡<sup>1</sup>, 孟林红<sup>1</sup>, 伍 行<sup>1</sup>, 丁文文<sup>2△</sup> 审校, 屈小芹<sup>2</sup>

(荆楚理工学院: 1. 医学部; 2. 基础医学教研室, 湖北 荆门 448000)

**[摘要]** 高迁移率族蛋白 B1(HMGB1)是由巨噬细胞释放的一种具有晚期促炎作用的核蛋白。近年来, HMGB1 作为一种新型炎症因子, 国内外学者均对其进行了广泛研究, 发现其在许多疾病中均充当炎症介质, 发挥细胞因子活性, 从而参与机体损伤。该文主要对 HMGB1 在心血管系统、肾脏、肝脏及胰腺等相关疾病中的损伤作用, 以及其可能的机制进行了综述, 以便为临床诊断和研究相关疾病提供依据。

**[关键词]** 高迁移率族蛋白 B1; 高血压; 病毒性肝炎; 急性胰腺炎; 综述

**DOI:** 10.3969/j.issn.1009-5519.2024.10.029 **中图法分类号:** R392

**文章编号:** 1009-5519(2024)10-1759-04

**文献标识码:** A

## Research progress on the role of high mobility group box-1 protein in clinically relevant diseases\*

ZENG Yuzhu<sup>1</sup>, WU Yifan<sup>1</sup>, MENG Linhong<sup>1</sup>, WU Xing<sup>1</sup>, DING Wenwen<sup>2△</sup>, QU Xiaoqin<sup>2</sup>

(1. Department of Medicine; 2. Department of Basic Medicine, Jingchu University of Technology, Jingmen, Hubei 448000, China)

**[Abstract]** High mobility group box-1 protein (HMGB1) is a nuclear protein released by macrophages with late proinflammatory effect. In recent years, as a new type of inflammatory factor, HMGB1 has been widely studied by scholars at home and abroad. It has been found that this protein can act as an inflammatory mediator in many diseases, and then play a cytokine activity and participate in body damage. This article discussed the damage of HMGB1 in cardiovascular system, kidney, liver, pancreas and other related diseases and its possible mechanism, in order to provide a basis for clinical diagnosis and research of relevant diseases.

**[Key words]** High mobility group box-1 protein; Hypertension; Viral hepatitis; Acute pancreatitis; Review

高迁移率族蛋白 B1(HMGB1)是近年来研究较多的一种新型炎症因子, 其在细胞内外及不同的氧化还原环境下可发挥不同的作用。目前, HMGB1 受体列表主要是晚期糖基化终产物受体(RAGE)和 Toll 样受体 4(TLR4)这 2 个系统。因细胞外的 HMGB1 具有多效性和生物活性, 根据这些特性, 研究其在临床相关疾病中的作用机制具有重要意义。因此, 本文就 HMGB1 在心血管系统、肾脏、肝脏、胰腺等系统或器官所致疾病中发挥的作用及机制进行综述。

### 1 HMGB1 概述

HMGB1 被称为报警蛋白, 是机体中含量最丰富的 HMGB, 其主要由 3 个结构域组成, 2 个带正电荷的 DNA 结合区(Box A 和 Box B)和 1 个带负电荷的 C 端尾部(用来结合组蛋白)<sup>[1]</sup>。Box A 和 Box B 分别由大约 80 个残基构成, 呈“L”形排列, 包含 3 个  $\alpha$  螺旋和 2 个  $\Omega$  环, 以构象依赖但序列独立的方式与

DNA 结合。Box A 结构域包含肝素结合位点和蛋白水解切割位点。Box B 为晚期糖基化最终产物提供受体连接位点。C 端尾部是 30 个谷氨酸和天冬氨酸, 可折叠蛋白质来维持 HMGB1 的稳定, 也可调节 DNA 的结合和弯曲或直接与 N 末端结构域相互作用, 从而调节 HMGB1-DNA 结合特异性<sup>[2-3]</sup>。

HMGB1 作为真核细胞中非组蛋白染色质的相关蛋白, 不仅参与了 DNA 的损伤修复、基因组稳定性的维护, 还参与了炎症及癌症的过程调节, 其涉及的细胞生物学特性取决于亚细胞的定位、转录后修饰及所结合的受体<sup>[4]</sup>。HMGB1 作为位置依赖性的多功能蛋白, 其翻译和修饰与核-细胞质易位有关, HMGB1 通过核定位信号(NLS)与 DNA 结合。有研究表明, HMGB1 在 NLS 内部区域或附近翻译和修饰(乙酰化、磷酸化和甲基化), 可诱导其从核内向细胞质穿梭易位后与细胞 DNA 和蛋白质相互作用, 从而

\* 基金项目: 湖北省大学生创新创业训练计划项目(S202211336039); 湖北省教育厅科学研究计划资助项目(D20224301); 荆楚理工学院校级科研项目(ZD202001)。

△ 通信作者, E-mail: 529757605@qq.com。

充当炎症介质参与急性感染性疾病、免疫和肿瘤的过程<sup>[5]</sup>。HMGB1 在细胞上的位置不同,其相应功能也不同。在细胞核中 HMGB1 作为非组蛋白染色质相关蛋白和 DNA 伴侣共同调节 DNA 损伤修复和维持基因组的稳定性<sup>[6]</sup>;在细胞质或线粒体中 HMGB1 增强自噬,抑制凋亡,参与线粒体功能的调节<sup>[6]</sup>;在细胞膜上 HMGB1 可促进轴突萌芽和生长,通过免疫活性细胞的主动分泌或凋亡及坏死细胞的被动释放等方式转移到细胞外,参与免疫反应<sup>[4]</sup>。

## 2 HMGB1 在心血管系统相关疾病中的研究进展

### 2.1 HMGB1 与高血压

高血压是当前常见的慢性疾病之一,其发病机制主要包括神经、肾脏、激素、血管机制及炎症反应<sup>[7]</sup>。有研究发现,高血压患者血浆 HMGB1 水平显著升高<sup>[8]</sup>。据文献报道, HMGB1 基因多态性与高血压中舒张压的上升显著相关,且高血压的遗传效应受年龄的调节<sup>[9]</sup>。在高血压众多的发病机制中肾素-血管紧张素-醛固酮系统(RAAS)的激活是一个非常重要的步骤,其中肾素、血管紧张素和醛固酮起着至关重要的作用,RAAS 可通过级联酶促反应促进血压的升高。有研究发现,血管紧张素 II (Ang II) 诱导的人主动脉血管平滑肌细胞(HAVSMCs)表型转化(高血压患者血管重塑的主要启动因素)与 HMGB1 的表达呈正相关,敲除 HMGB1 后阻碍了 Ang II 诱导 HAVSMCs 的迁移及增殖,在此过程中 HMGB1 的上游负调控因子 miR-181b-5p 发挥了重要作用<sup>[8]</sup>。此外,在高血压患者中在应对机体血压的升高时会发生血管重塑,增加了血管梗阻和器官衰竭的风险。在模仿机械拉伸血管平滑肌细胞(VSMCs)增加血管压力的实验中发现, HMGB1 的分泌、发生细胞质易位及乙酰化和磷酸化程度均显著增加,其中血小板衍生生长因子受体- $\beta$  信号通路在 VSMCs 中对 HMGB1 分泌的调节起着关键作用<sup>[10]</sup>。表明 HMGB1 的表达与高血压的发生存在一定的关系,通过敲除 HMGB1 或减少其表达的方式可能会对高血压的病情有所缓解。

### 2.2 HMGB1 与动脉粥样硬化(AS)

AS 是累及冠状动脉、脑动脉和主动脉及其一级分支的一类常见血管性疾病,严重危害着人类健康,其发病机制主要包括脂质浸润、血栓形成、炎症反应、氧化应激等<sup>[11]</sup>。据文献报道,在脑血栓患者的血栓栓子中均发现了 HMGB1 的高表达,特别是在外周区域的栓子中广泛分布,来自活化血小板和中性粒细胞外的 HMGB1 是血栓生长和脑栓塞的早期介质<sup>[12]</sup>。GU 等<sup>[13]</sup>发现,当小鼠发生 AS 时血管平滑肌在冠状动脉和颈动脉斑块处发生 HMGB1 高表达, HMGB1 被动地从受损细胞释放至细胞外,诱导大量炎症因子分泌,炎症因子又进一步促进 HMGB1 释放,形成炎症反应不断发生的恶性循环,从而促进 AS 的发展,使用丙酮酸乙酯抑制 HMGB1 释放后,可有效抑制 AS 的发展。冠状动脉

粥样硬化(CA)与冠心病的发生密切相关, HMGB1 在 CA 患者的循环血小板中显著表达<sup>[14]</sup>。总之, HMGB1 在 AS 中引发了炎症反应不断发生的恶性循环,且血小板中 HMGB1 的表达可能增加了冠状动脉中血栓形成及栓子持续生长的风险,提示 HMGB1 有望成为临床检验 AS 和 CA 的生物标志物。

### 2.3 HMGB1 与心肌梗死(MI)

MI 是由于心脏代谢需求和血流量之间的不平衡所造成心肌细胞缺氧继而引起的心肌细胞损伤和坏死<sup>[11]</sup>。在永久性冠状动脉闭塞的绵羊模型中注射高剂量(125  $\mu\text{g}/\text{mL}$ ) HMGB1 后心肌梗死面积显著减少,左心室功能也有所改善,可长期发挥保护心脏的作用<sup>[15]</sup>。但 HMGB1 在 MI 中的作用仍有争议。LIU 等<sup>[16]</sup>通过建立小鼠 MI 模型发现,富亮氨酸重复序列激酶 2 在缺氧条件下使心肌细胞中 HMGB1 表达上调,促使缺血性心脏的炎症反应加速发生, HMGB1 作为一种典型的损伤相关分子模式,可介导炎症修复反应的激活,使用抗 HMGB1 抗体对 HMGB1 进行阻断后,小鼠 MI 损伤显著减少。表明 HMGB1 在 MI 中可能发挥保护心脏的作用,也可能会损伤心肌而对心脏不利,提示 HMGB1 在 MI 疾病中可能发挥双面性作用。

## 3 HMGB1 在肾脏相关疾病中的研究进展

### 3.1 HMGB1 与肾小球肾炎

肾小球肾炎是一种由免疫介导直接损伤肾小球引起的异质性肾脏疾病。据文献报道, HMGB1 在肾炎大鼠的肾小球新月体中被检测出高表达,提示 HMGB1 参与了新月体的形成过程,但肾炎大鼠血清 HMGB1 水平与非肾炎大鼠无显著差异<sup>[17]</sup>。ANDERSEN 等<sup>[18]</sup>通过小鼠肾毒性血清肾炎模型实验发现, NOD 样受体家族热蛋白结构域相关蛋白 3/凋亡相关斑点样蛋白炎症因子可促进局部 HMGB1 的释放,从而增强炎症反应,尤其是肾小球炎症。此外, HMGB1 还可能参与了狼疮性肾炎(LN)的肾小球损伤,在 LN 患者外周血中肾小球系膜细胞表面的 RAGE 可识别结合 HMGB1,激活通路,破坏细胞外基质(ECM)形成与降解之间的平衡,促进 ECM 外泌,肾小球系膜区及毛细血管球基底膜基质沉积增多,致使肾小球硬化,从而导致肾小球和肾脏损伤<sup>[19]</sup>。HMGB1 还可通过识别肾小球系膜细胞表面的 TLR4 受体并与其结合,促进系膜细胞的过度增殖及 ECM 的沉积,从而发生肾小球细胞数目增多、肾小球硬化等病理改变<sup>[20]</sup>。提示 HMGB1 可能是治疗肾炎的重要靶点, HMGB1 不仅参与了新月体的形成,还在 LN 的系膜细胞过度增殖、血管球基底膜沉积和肾小球的硬化及损伤中扮演着重要角色。

### 3.2 HMGB1 与肾病综合征(NS)

NS 是由于免疫损伤导致肾小球、毛细血管的通透性增高,血液中的蛋白质从尿中流失,导致大量蛋白尿、低蛋白血症、高度水肿及继发性高脂血症的疾病<sup>[21]</sup>。一项涉及 56 例 NS 患者的临床试验结果显示,患者血清 HMGB1 表

达升高,并提示与血清清蛋白、尿蛋白及脂代谢水平(甘油三酯、总胆固醇、低密度脂蛋白、高密度脂蛋白)相关<sup>[22]</sup>。在嘌呤霉素氨基核苷诱导的 NS 模型中发现, HMGB1 及其他炎症标志物在肾组织中表达较高,使用亚洲传统药物车前草治疗 NS 发现,随着 NS 病情的缓解, HMGB1 的表达也随之降低<sup>[23]</sup>。因此, HMGB1 表达增高可能与 NS 的发生发展存在一定关系,利用 HMGB1 抑制剂降低 NS 患者血清 HMGB1 水平,可能在 NS 的临床治疗中具有一定意义。

#### 4 HMGB1 在肝脏相关疾病中的研究进展

**4.1 HMGB1 与病毒性肝炎** 病毒性肝炎是多种肝炎病毒引起的以肝脏病变为主要病理特征的一种传染病,主要表现为肝细胞的变性和坏死。有研究表明,乙型肝炎患者血清 HMGB1 水平较健康者明显升高,显示与肝脏炎症指标中的谷丙转氨酶、谷草转氨酶活性显著相关<sup>[24]</sup>。最近的一项基于乙型肝炎病毒合并人类免疫缺陷病毒感染者的研究发现,其血清 HMGB1 水平较未感染者显著升高,已进入肝纤维化(LF)阶段的患者血清 HMGB1 水平更高,使用 HMGB1 拮抗剂甘草酸可抑制 LF<sup>[25]</sup>。此外,肝星状细胞(HSC)中 RAGE 的消融或 RAGE 中和抗体在体内均表现出抗纤维化作用, HMGB1 可刺激 HSC 迁移,并通过 RAGE 上调 HSC 中 I 型胶原蛋白的表达,提示肝脏纤维化过程中 HMGB1 通过驱动瘢痕形成来促进疾病的产生<sup>[26]</sup>。因此,血清 HMGB1 水平与病毒性肝炎和肝脏纤维化的发生可能存在一定关联,有望成为临床检验肝纤维化的生物学指标。

**4.2 HMGB1 与肝脏缺血再灌注损伤(IRI)** IRI 是组织器官缺血一段时间后再恢复其血流灌注所致,此损伤可使组织器官功能受损,并发生炎症损伤、结构破坏和功能障碍<sup>[27]</sup>。在肝脏 IRI 中 HMGB1 水平明显升高,有研究通过预处理小干扰 RNA 减少了 HMGB1 从细胞核向细胞质和细胞外的释放,同时,降低了 TLR4、TLR2、RAGE、肿瘤坏死因子  $\alpha$ 、白细胞介素-1 $\beta$ 、白细胞介素-6 的表达,表明通过下调 HMGB1 表达可能对肝脏 IRI 具有治疗意义<sup>[28]</sup>。此外,巨噬细胞中的烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸盐还原性辅酶 II 氧化酶异构体 2 的激活可导致活性氧自由基的产生和肝细胞损伤,释放 HMGB1,从而激活 TLR4/pJNK/NF- $\kappa$ B 等通路,促进炎症反应的产生,加重 IRI<sup>[29]</sup>。因此,下调 HMGB1 表达可作为治疗肝脏 IRI 的一个重要靶点,阻断 HMGB1 相关信号通路可作为临床治疗肝脏 IRI 疾病的新的治疗策略。

**4.3 HMGB1 与肝癌** 肝癌是我国非常常见的恶性肿瘤之一。有研究发现, HMGB1 具有促瘤和抗瘤 2 个方面的作用,其存于细胞核中可作为一种抗肿瘤生成蛋白,当癌细胞分泌到细胞外时 HMGB1 能通过促进肿瘤的侵袭、转移和血管生成来促进肿瘤细胞的增殖和存活<sup>[30]</sup>。在原发性肝癌(HCC)发展过程中高表

达的 HMGB1 通过 RAGE/NF- $\kappa$ B 信号通路促进癌细胞的增殖、侵袭和转移, HMGB1-RAGE 轴的表达与 HCC 的发生和发病密切相关<sup>[31]</sup>。同时, HMGB1-TLR 信号通路在 HCC 中也发挥着重要作用,此通路通过抑制 CD8<sup>+</sup> T 淋巴细胞的功能产生免疫抑制,从而促进 HCC 的进程<sup>[31]</sup>。提示 HMGB1-RAGE 轴和 HMGB1-TLR 信号通路可作为临床治疗肝癌的新靶点。

#### 5 HMGB1 在胰腺相关疾病中的研究进展

**5.1 HMGB1 与急性胰腺炎** 急性胰腺炎是多种病因引起的胰腺组织自身消化、水肿、出血,甚至坏死的炎症反应。据文献报道,急性胰腺炎严重程度与 HMGB1 水平升高呈正相关<sup>[32]</sup>。KANG 等<sup>[33]</sup>发现,敲除小鼠胰腺 HMGB1 后 L-精氨酸或蛙皮素诱导 HMGB1<sup>-/-</sup> 小鼠较对照组发病快、炎症明显、死亡率增高,说明小鼠胰腺细胞内缺失 HMGB1 表达时急性胰腺炎更严重,而细胞外的 HMGB1 在胰腺炎中的作用截然相反。表明 HMGB1 与急性胰腺炎存在一定相关性,且细胞内外及不同氧化还原环境下的 HMGB1 可能在急性胰腺炎中发挥不同的作用。

**5.2 HMGB1 与胰腺癌** 胰腺癌是消化道常见恶性肿瘤之一。有研究表明,胰腺癌患者血清中高水平 HMGB1 与预后不良关系密切<sup>[34]</sup>。原癌基因 K-ras 在推动胰腺导管腺癌进程中具有重要作用,敲除胰腺细胞内的 HMGB1 基因会导致小鼠对 K-ras 驱动的癌前病变发展迅速,提示细胞内的 HMGB1 是胰腺肿瘤的抑制因子<sup>[35]</sup>。有研究发现,敲减 HMGB1 基因后低氧培养的人胰腺癌 Patu8988 细胞的三磷酸腺苷柠檬酸裂解酶(ACL Y)和磷酸化 ACL Y 均显著下调。Patu8988 细胞的增殖、侵袭和迁移运动能力显著下降。表明内源性 HMGB1 通过调节 ACL Y 的表达和活性,促进胰腺癌细胞脂肪酸合成,维持其恶性生物学行为<sup>[36]</sup>。总之, HMGB1 无疑是胰腺癌发展进程的关键蛋白,在正常细胞和早期胰腺癌中充当肿瘤抑制因子的同时,还可能改变保护作用以促进晚期胰腺癌进程。

#### 6 小结与展望

HMGB1 在心血管、肾脏、肝脏及胰腺等临床疾病中发挥着极其重要的作用。据文献报道,其在急性感染性疾病、抑郁症、牙周炎、皮肤疾病及结肠直肠癌等疾病中也发挥一定的作用,但其作用机制尚不明确。处于不同的氧化还原状态、不同的细胞环境, HMGB1 的功能均会随之改变,这对于研究者来说是一个巨大的挑战。但相信随着科技的发展和研究的深入, HMGB1 将成为临床治疗各类炎症疾病的一个重要靶点,对此充满了信心与希望。

#### 参考文献

[1] TSUCHIYA K. Switching from apoptosis to

- pyroptosis: Gasdermin-elicited inflammation and antitumor immunity[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(1):426.
- [2] 吴蓉,唐湘宇,黄大元,等. 高迁移率族蛋白 1 在心血管疾病中的研究进展[J]. *中国心血管病研究*, 2022, 20(7):667-672.
- [3] XUE J M, SUAREZ J S, MINAAI M, et al. HMGB1 as a therapeutic target in disease[J]. *J Cell Physiol*, 2021, 236(5):3406-3419.
- [4] WANG S M, ZHANG Y. HMGB1 in inflammation and cancer[J]. *J Hematol Oncol*, 2020, 13(1):116.
- [5] 刘蔚婷,石咏军,曹师荣. 高迁移率族蛋白 B1 翻译后修饰与疾病[J]. *中国免疫学杂志*, 2020, 36(7):883-887.
- [6] CHEN R C, KANG R, TANG D L. The mechanism of HMGB1 secretion and release[J]. *Exp Mol Med*, 2022, 54(2):91-102.
- [7] ZAPPA M, VERDECCHIA P, SPANEVELLO A, et al. mRNA metabolism and hypertension[J]. *Biomedicines*, 2023, 11(1):118.
- [8] LI F J, ZHANG C L, LUO X J, et al. Involvement of the MiR-181b-5p/HMGB1 pathway in Ang II-induced phenotypic transformation of smooth muscle cells in hypertension[J]. *Aging Dis*, 2019, 10(2):231-248.
- [9] YAO Y, GUO D, YANG S, et al. HMGB1 gene polymorphism is associated with hypertension in Han Chinese population[J]. *Clin Exp Hypertens*, 2015, 37(2):166-171.
- [10] KIM J O, BAEK S E, JEON E Y, et al. PDGFR- $\beta$  signaling mediates HMGB1 release in mechanically stressed vascular smooth muscle cells[J]. *PLoS One*, 2022, 17(3):e0265191.
- [11] 伍行,罗诗意,涂碧涛,等. EGCG 抗心血管疾病及其作用机制的研究进展[J]. *智慧健康*, 2022, 8(4):42-46.
- [12] ESSIG F, BABILON L, VOLLMUTH C, et al. High mobility group box 1 protein in cerebral thromboemboli[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(20):11276.
- [13] GU H F, LI N, XU Z Q, et al. Chronic unpredictable mild stress promotes atherosclerosis via HMGB1/TLR4-mediated downregulation of PPAR $\gamma$ /LXR $\alpha$ /ABCA1 in ApoE<sup>-/-</sup> mice[J]. *Front Physiol*, 2019, 10:165.
- [14] SU Z L, LU H X, JIANG H Q, et al. IFN- $\gamma$ -producing Th17 cells bias by HMGB1-T-bet/RUNX3 axis might contribute to progression of coronary artery atherosclerosis[J]. *Atherosclerosis*, 2015, 243(2):421-428.
- [15] BAUZ? M D R, GIM? NEZ C S, LOCATELLI P, et al. High-dose intramyocardial HMGB1 induces long-term cardioprotection in sheep with myocardial infarction[J]. *Drug Deliv Transl Res*, 2019, 9(5):935-944.
- [16] LIU Y, CHEN L, GAO L, et al. LRRK2 deficiency protects the heart against myocardial infarction injury in mice via the P53/HMGB1 pathway[J]. *Free Radic Biol Med*, 2022, 191:119-127.
- [17] TACHIBANA S, IYODA M, MATSUMOTO K, et al. Recombinant human soluble thrombomodulin attenuates anti-glomerular basement membrane glomerulonephritis in Wistar-Kyoto rats through anti-inflammatory effects[J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2019, 34(5):774-782.
- [18] ANDERSEN K, ELTRICH N, LICHTNEKERT J, et al. The NLRP3/ASC inflammasome promotes T-cell-dependent immune complex glomerulonephritis by canonical and noncanonical mechanisms[J]. *Kidney Int*, 2014, 86(5):965-978.
- [19] 杨冉,田月新,赵璐,等. HMGB1 在狼疮性肾炎肾小球细胞外基质沉积中的作用及其可能机制[J]. *中国细胞生物学学报*, 2018, 40(8):1369-1375.
- [20] 高璠,汪鑫,杨冉,等. HMGB1/TLR4 介导狼疮性肾炎肾小球细胞增殖和细胞外基质沉积[J]. *中国药理学通报*, 2021, 37(1):125-131.
- [21] LI J, ZHAO M Y, XIANG X Y, et al. A novel biomimetic nanomedicine system with anti-inflammatory and anti-osteoporosis effects improves the therapy efficacy of steroid-resistant nephrotic syndrome[J]. *J Nanobiotechnology*, 2021, 19(1):417.
- [22] ZHAO T, REN H, JIA L, et al. Inhibition of HIF-1 $\alpha$  by PX-478 enhances the anti-tumor effect of gemcitabine by inducing immunogenic cell death in pancreatic ductal adenocarcinoma[J]. *Oncotarget*, 2015, 6(4):2250-2262.
- [23] KHO M C, PARK J H, HAN B H, et al. *Plantago asiatica* L. Ameliorates puromycin aminonucleoside-induced nephrotic syndrome by suppressing inflammation and apoptosis[J]. *Nutrients*, 2017, 9(4):386.
- [24] INKAYA A C, DEMIR N A, KOLGELIER S, et al. Is serum high-mobility group box 1 (HMGB-1) level correlated with liver fibrosis in chronic hepatitis B? [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2017, 96(36):e7547. (下转第 1767 页)

2612.

- [31] TRUTA L A A N A, SALES M G F. Sol-gel chemistry in biosensing devices of electrical transduction: application to CEA cancer biomarker[J]. *Curr Top Med Chem*, 2015, 15(3): 256-261.
- [32] 孙艳, 齐政, 王德华, 等. miR-186 通过靶定 CEA 抑制宫颈癌细胞转移[J]. *天津医科大学学报*, 2016, 22(4): 288-290.
- [33] 魏莉, 崔立新, 赵兴波. miR-186 通过下调 EGFR 表达对宫颈癌细胞增殖与侵袭的影响[J]. *现代妇产科进展*, 2018, 27(3): 191-194.
- [34] 高福锋, 张师前. 子宫颈癌的预防与规范化诊疗[J]. *中国临床医生杂志*, 2023, 51(3): 258-263.
- [35] HUANG C Y, JU D T, CHANG C F, et al. A review on the effects of current chemotherapy drugs and natural agents in treating non-small cell lung cancer [J]. *Biomedicine (Taipei)*, 2017, 7(4): 23.
- [36] ANAND U, DEY A, CHANDEL A K S, et al. Cancer chemotherapy and beyond: Current status, drug candidates, associated risks and progress in targeted therapeutics[J]. *Genes Dis*,

2023, 10(4): 1367-1401.

- [37] ABBA M L, PATIL N, LEUPOLD J H, et al. MicroRNAs as novel targets and tools in cancer therapy[J]. *Cancer Lett*, 2017, 387: 84-94.
- [38] WANG B, WANG K, JIN T L, et al. NCK1-AS1 enhances glioma cell proliferation, radioresistance and chemoresistance via miR-22-3p/IGF1R ceRNA pathway[J]. *Biomed Pharmacother*, 2020, 129: 110395.
- [39] XIANG Y, CHEN Y J, YAN Y B, et al. MiR-186 bidirectionally regulates cisplatin sensitivity of ovarian cancer cells via suppressing targets PIK3R3 and PTEN and upregulating APAF1 expression[J]. *J Cancer*, 2020, 11(12): 3446-3453.
- [40] LIU Y J, GUO R X, QIAO Y H, et al. LncRNA NNT-AS1 contributes to the cisplatin resistance of cervical cancer through NNT-AS1/miR-186/HMGB1 axis [J]. *Cancer Cell Int*, 2020, 20(1): 190.

(收稿日期: 2023-11-16 修回日期: 2024-02-10)

(上接第 1762 页)

- [25] SINGH K P, PALLETT L J, SINGH H, et al. Pro-fibrogenic role of alarmin high mobility group box 1 in HIV-hepatitis B virus coinfection[J]. *AIDS*, 2023, 37(3): 401-411.
- [26] GE X D, ARRIAZU E, MAGDALENO F, et al. High mobility group Box-1 drives fibrosis progression signaling via the receptor for advanced glycation end products in mice [J]. *Hepatology*, 2018, 68(6): 2380-2404.
- [27] LI Q Y, ZHANG W, XIAO E H. SOD2 overexpression in bone marrow-derived mesenchymal stem cells ameliorates hepatic ischemia/reperfusion injury[J]. *Mol Med Rep*, 2021, 24(3): 671.
- [28] ZHAO G Y, FU C, WANG L, et al. Down-regulation of nuclear HMGB1 reduces ischemia-induced HMGB1 translocation and release and protects against liver ischemia-reperfusion injury[J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 46272.
- [29] NI Y A, CHEN H, NIE H, et al. HMGB1: An overview of its roles in the pathogenesis of liver disease[J]. *J Leukoc Biol*, 2021, 110(5): 987-998.
- [30] KANG R, ZHANG Q H, ZEH H J 3, et al. HMGB1 in cancer: good, bad, or both? [J]. *Clin Cancer Res*, 2013, 19(15): 4046-4057.

- [31] YE L S, ZHANG Q, CHENG Y S, et al. Tumor-derived exosomal HMGB1 fosters hepatocellular carcinoma immune evasion by promoting TIM-1<sup>+</sup> regulatory B cell expansion [J]. *J Immunother Cancer*, 2018, 6(1): 145.
- [32] 严萃, 柏超, 周翔宇, 等. 急性胰腺炎患者血清 HMGB1、TLR4、TLR9、DAO 水平变化及意义 [J]. *山东医药*, 2019, 59(1): 13-15.
- [33] KANG R, ZHANG Q H, HOU W, et al. Intracellular Hmgb1 inhibits inflammatory nucleosome release and limits acute pancreatitis in mice[J]. *Gastroenterology*, 2014, 146(4): 1097-1107.
- [34] 赵东霞, 王丽芳, 卢安. HMGB1 在消化系统恶性肿瘤中的研究进展 [J]. *肿瘤学杂志*, 2019, 25(10): 910-915.
- [35] KANG R, XIE Y C, ZHANG Q H, et al. Intracellular HMGB1 as a novel tumor suppressor of pancreatic cancer [J]. *Cell Res*, 2017, 27(7): 916-932.
- [36] 高洁, 吴琪炜, 宋廉, 等. 内源性 HMGB1 调节低氧乏养胰腺癌细胞脂肪酸代谢及其机制 [J]. *肿瘤防治研究*, 2021, 48(7): 667-673.

(收稿日期: 2023-10-16 修回日期: 2024-02-19)