

高迁徙率族蛋白B1和糖基化终产物受体与肝癌发生发展的关系

陈若蝉, 黄燕, 周蓉蓉, 易盼盼, 范学工 (中南大学湘雅医院 感染病科, 湖南省长沙市 410008)

高迁徙率族蛋白B1 (high mobility group protein box1, HMGB1) 属于高迁移率族蛋白 (HMG) 家族中的一员, 在真核细胞核内表达十分丰富。长期研究认为, HMGB1是典型的非组蛋白染色体蛋白, 通过与DNA结合, 参与核小体的构建及维持, 在转录、复制、重组、DNA修复和维持基因组稳定性的过程中发挥不同的作用。然而最新研究发现, HMGB1也可由细胞主动分泌或被动释放至细胞外, 与细胞表面多种受体结合, 主要是晚期糖基化终产物受体 (receptor for advanced glycation end product, RAGE), 激活一系列下游信号通路, 在肿瘤的发生、进展和转移中起着至关重要的作用。肝细胞癌 (hepatocellular carcinoma, HCC) 是我国常见的恶性肿瘤, HMGB1及其受体RAGE在肝癌的发生、发展中发挥了重要作用, 本文就此方面内容作一综述。

1 HMGB1和RAGE的基本结构及功能

1.1 HMGB1的结构及功能 HMGB1蛋白相对分子量约为30 kD, 结构高度保守。其具有典型的双极结构, N-端由185个氨基酸残基组成, 富含赖氨酸和精氨酸, 带正电荷; C-端由30个氨基酸残基组成, 主要为谷氨酸和天冬氨酸, 带负电荷。因此, HMGB1曾被称为“两性素” (amphoterin) [1]。HMGB1 N-端含有两个间隔的重复区, 各由7个氨基酸组成, 称之为HMG盒 (A盒和B盒)。HMG

蛋白家族特征性的序列位于151~183位氨基酸, 有报道称该区域可能含有结合HMGB1受体RAGE的基序[2]。

HMGB1的功能十分复杂, 与其在细胞中的定位密切相关, 其在细胞核、细胞质和细胞外环境中均发挥了重要作用。作为核蛋白, HMGB1与DNA结合参与多个进程, 如转录、复制、重组、DNA修复和维持基因组的稳定性[3]。HMGB1在DNA修复中的作用与肿瘤细胞对铂类衍生物产生耐药性有关[4]。

目前研究发现, HMGB1可以通过炎性细胞和 (或) 肿瘤细胞等主动分泌, 或者从坏死细胞中被动释放至细胞外环境中, 在炎症、肿瘤、脓毒血症、自身免疫性疾病和血管病变中都起到了至关重要的作用。最早 Wang等[5]通过研究发现, HMGB1是小鼠内毒素致死的晚期介导因子。动物实验表明, 在小鼠关节内注射HMGB1可以引起滑膜炎, 提示HMGB1可能参与类风湿性关节炎的发病过程[6]。血管内皮细胞受损时可以主动分泌HMGB1, 诱导平滑肌细胞迁移和增殖, 这可能是导致糖尿病血管病变、动脉粥样硬化及血管扩张后再狭窄的原因[7]。HMGB1在多种肿瘤组织中, 如乳腺癌、肝癌、结肠癌中表达显著升高; 肿瘤细胞在受到生长因子、细胞因子等刺激后, 也可过度表达和分泌HMGB1[8-11]。分泌型HMGB1通过与其受体RAGE结合, 促进细胞增殖、运动、侵袭和血管生成, 从而促进肿瘤的发生发展。

基金资助: 国家自然科学基金资助项目 (NO. 30972621); 国家自然科学基金青年基金项目 (NO. 81101829); 中南大学自由探索计划青年教师助推专项 (NO. 2011QNZT140); 湖南省科技厅科研条件创新项目 (2011TT2060)

通讯作者: 范学工 Email: xgfan@hotmail.com

1.2 RAGE的结构及功能 RAGE是HMGB1的重要受体之一,属于免疫球蛋白超家族,是一种细胞膜表面受体^[12-15],也是侵袭相关基因家族的成员。人RAGE基因位于6p21.3,含有11个外显子,其原始翻译产物含有383个氨基酸残基,其中氨基端的22个氨基酸残基为信号肽。RAGE翻译后经一系列加工处理,最终定位到细胞膜上,分为胞外域、跨膜域和胞内域。RAGE胞外域的主要功能是与特异的配体相结合。此外,RAGE胞外域还含有3个免疫球蛋白样区域(1个V型区和2个C型区)。RAGE属于单跨膜片段受体,其胞内域较小,与CD20的胞内域结构非常相似,富含电荷,能够结合多种细胞内信号分子,与RAGE的信号转导有关^[16]。

RAGE拥有多种配体,所以功能极为复杂。现已发现的RAGE配体有晚期糖基化终末产物(AGEs)、HMGB1、S100/钙粒蛋白及 β 淀粉样(A β)肽。研究显示,不同配体作用于RAGE后所激活的信号转导途径以及引起的效应不同^[17]。RAGE与其配体AGEs结合后,可启动一系列受体后信号转导途径,导致多种细胞因子与生长因子的合成与释放,引起血管内皮损伤、血流动力学和血液流变学异常、细胞基质异常增生等病理变化,从而参与糖尿病慢性并发症的发生、发展。S100可作用于RAGE,从而激活多种免疫细胞和炎性细胞,在机体的免疫反应和炎性反应中发挥重要作用。有研究认为,S100亦可作为RAGE的配体,两者相互作用后调节胰腺癌细胞的生长、存活及侵袭^[18]。分泌型HMGB1与RAGE结合后可使RAGE活化,激活多条细胞信号转导途径,产生一系列效应,如调节胚胎神经元的生长、轴突的延伸、单核细胞的跨内皮迁移及肿瘤细胞的生长、侵袭、转移等,阻断HMGB1-RAGE轴可以抑制小鼠体内肿瘤的生长和转移^[15]。

2 HMGB1和RAGE与肝癌发生发展的关系

2.1 肝癌患者HMGB1和RAGE的表达及意义 由上述内容可知,HMGB1及RAGE在肿瘤的发生发展中起到重要作用。HMGB1是目前惟一已知的与肿瘤和新生物形成有关的高迁移率蛋白家族成员。Nora等通过免疫组织化学检测68例肝癌标本,发

现HMGB1和RAGE在肿瘤组织中的表达均升高,而在癌旁组织或正常肝细胞中表达明显减少甚至缺如^[19];同时发现,HMGB1在肿瘤组织中主要表达于细胞核内,在中、高分化的肿瘤组织中,HMGB1的信号主要集中在核膜边缘,而在低分化的肿瘤组织中,HMGB1在整个细胞核内的表达都升高;RAGE则主要分布于细胞浆内。Cheng等^[20]研究表明,肝癌(HCC)患者的血清HMGB1水平较慢性肝炎、肝硬化患者和健康人群明显升高,并与患者的AFP水平以及肿瘤体积呈正相关。他们还发现,HMGB1的血清水平随着肝癌患者的肿瘤病理分级、分期升高而上升,表明HMGB1不仅在HCC的发展而且在其转移和预后中都发挥着重要作用,也是评价肿瘤分期、分级和患者预后十分有效的生物学指标。因此在肝癌发病中,HMGB1、RAGE充当十分重要的角色。

2.2 相关作用机制 近几年,关于HMGB1和RAGE促肿瘤发生发展机制的研究众多,结出了丰硕的硕果。有研究发现,重组人HMGB1可以促进人肝癌细胞系HepG2增殖,其上调增殖细胞抗原(proliferating cell nuclear antigen, PCNA)、细胞周期蛋白D1(cyclin D1)的作用能被HMGB1抗体所拮抗。靶向HMGB1 mRNA的siRNA分子片段可以有效抑制HepG2细胞的生长,诱导HepG2细胞凋亡^[21,22]。另外,HMGB1还可以调节基因组的转录水平,改变细胞的基因表达。目前有学者认为,HMGB1、RAGE促肝癌发生发展的机制可归为两类:一是对肝癌细胞的直接作用,另一个是对宿主免疫系统的影响。

2.2.1 对肝癌细胞的直接作用 乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)感染是肝癌发生的重要病因之一。有关HBV相关肝癌的发病机制一般有两种观点:①病毒或病毒蛋白直接诱导HCC的发生;②HBV感染造成长期慢性炎症导致肿瘤的发生。HMGB1通过直接或者间接参与上述两方面的发病机制,从而在肝癌发生发展中起重要作用。

支持第一种观点的证据主要来源于HBx基因的研究。研究表明HBx基因可以与宿主基因相整合,从而激活肝细胞内与细胞增殖相关的其他基

因^[23],促进转基因小鼠HCC的发生^[24]。在体外实验中,HBx基因的整合可以导致小鼠成纤维细胞永生化^[25]。而支持第二种观点的证据主要为长期慢性炎症造成肝细胞坏死和再生可能加速基因组突变的不断累积,从而影响基因组的稳定性^[26]。

大量遗传学研究表明,包括HCC在内的许多肿瘤均存在基因组遗传学的不稳定性。Kajino等^[27]报道,HBx亚基因组15AB片段的整合在体外实验中较为常见。其与15AB区结合的蛋白,广泛存在于增殖旺盛的细胞中,其与15AB区的结合导致了整个基因组的不稳定性,从而导致HCC的发生。研究者定位了两种15AB区结合蛋白,其中一种被称为上游结合因子(upper binding factor, UBF)。UBF即为高迁移率族蛋白家族中的一员,从而认为HMGB1作为该家族的成员,也可与15AB区结合,因此推测HMGB1与基因组的不稳定有关,但具体机制尚需更深入的探讨。然而,也有报道称HMGB1与基因组的稳定性呈正相关。酵母中Nhp6A和Nhp6B属于HMGB1免疫超家族,与哺乳动物的HMGB1有很大的相关性,其可以与双链DNA的小沟结合进而影响染色体的结构,在染色体的重组、DNA复制及转录中起着重要作用。Giavara等^[28]研究表明,Nhp6A/B缺失可以导致基因组不稳定,增加对DNA损伤的敏感性,表明Nhp6A/B和HMGB1可以保护DNA免受损伤,阻止基因变异的产生,因此推测HMGB1参与维持基因组稳定性。HMGB1究竟在基因组稳定性中发挥怎样的作用,目前尚无定论,有待于进一步的研究证实。

有研究证明,缺氧能诱导肝癌细胞中RAGE的表达上调,而RAGE能提高肝癌细胞对缺氧等恶劣环境刺激的抵抗力,从而促进细胞的存活和增殖。Kiyokazu等^[29]发现,在体外实验中,经过缺氧的刺激,肝癌细胞系Cos7中RAGE的mRNA和蛋白表达明显上升,并能提高细胞对缺氧的耐受力,细胞缺氧后24、36、48小时的存活率均升高,而以siRNA干扰RAGE的表达后,肝癌细胞的耐受力显著下降,细胞死亡数目增加。

2.2.2 与肿瘤免疫的关系 病理学家们早就发现,某

些肿瘤组织中存在大量浸润的炎性细胞,这些炎性细胞通过分泌大量炎性因子,在周围非肿瘤组织中形成一种“炎性环境”,导致非肿瘤细胞向肿瘤细胞转化^[30]。截止2000年,已有研究表明,肿瘤相关的炎性反应能帮助早期肿瘤细胞获得典型的肿瘤特性,从而促进肿瘤的发生和发展。在随后10年中,有关炎症和肿瘤发病机制之间相互联系的研究已开花结果,免疫细胞特别是先天性免疫细胞,对肿瘤的发病起到至关重要的作用^[31]。炎症可以提供大量的生物活性分子,包括生长因子、存活因子、细胞外基质活性调节酶,从而维持增殖信号,限制细胞死亡,促进血管形成,改善细胞外微环境,促进细胞增殖、浸润、转移和侵袭^[31]。

作为一种晚期炎性细胞因子,HMGB1在脂多糖诱导的内毒素休克中发挥了关键作用^[32]。其可以诱导炎性因子IFN- γ 、IL-1 β 和TNF- α 的产生,导致感染性休克、类风湿、SIRS等疾病的发生^[33-37]。最近的研究表明,HMGB1作为炎性因子可能导致肿瘤中的炎性反应,从而促进肿瘤的发生发展^[38]。

(1) 巨噬细胞凋亡:肿瘤相关巨噬细胞具有抗肿瘤作用^[39]。激活的巨噬细胞通过释放NO,产生细胞毒性,抑制细胞生长,从而发挥抗肿瘤细胞的作用^[40]。临床研究表明,高水平巨噬细胞浸润的结肠癌患者与低水平浸润的患者相比,肿瘤细胞的侵袭和远处转移能力明显减弱。在肝转移的结肠癌细胞中,HMGB1与肿瘤内巨噬细胞的数量呈负相关^[40]。人结肠癌WiDr细胞可以产生大量HMGB1,当肉豆蔻-13-醋酸乙烯酯(PMA)诱导的U937巨噬细胞(PMA-U937)和WiDr细胞共培养时,PMA-U937细胞数目急剧减少^[41]。研究表明,HMGB1是通过与RAGE结合提高JNK/Rac1的磷酸化,上调胱冬肽酶-3a和胱冬肽酶-9的表达^[42,43],从而诱导巨噬细胞的凋亡。还有研究报道称,Rac1/Cdc42亦是RAGE细胞内信号传导的主要途径,其下游通过激活p38和JNK,参与细胞的存活和凋亡的调控^[43]。

(2) 肝Kupffer细胞:肿瘤是否发生肝转移是决定许多肿瘤患者预后和生活质量的重要因素

之一,约有1/3的结肠癌患者死于肝转移^[44]。在裸鼠结肠癌肝转移模型中,盲肠注射HMGB1后,肝Kupffer细胞的数量降低,而结肠癌细胞在肝脏的种植增加, HMGB1通过剂量依赖性的方式诱导小鼠中Kupffer细胞的生长抑制及凋亡,此过程已证明与JNK的磷酸化有关,抑制JNK和敲除HMGB1受体可以减少对Kupffer细胞生长的抑制及凋亡^[45]。

HMGB1由肿瘤原发灶细胞分泌,经门静脉血流入肝脏,抑制肝Kupffer细胞,从而加快肿瘤的肝转移。门静脉血流中的HMGB1浓度与原发灶中HMGB1浓度密切相关^[46]。肝脏Kupffer细胞中RAGE的表达也与许多肝脏疾病密切相关^[47]。

由此可知, HMGB1主要通过体液途径影响靶器官的免疫力,在肿瘤转移方面发挥自己独特的作用。在肝癌患者中,血清HMGB1及RAGE水平随着肿瘤的进展而增加^[26],这表明大量HMGB1分泌后与RAGE结合可以影响远处器官。HMGB1通过抑制宿主免疫反应从而促进肿瘤的进展,因此,进一步研究HMGB1诱导巨噬细胞凋亡和抑制肝脏Kupffer细胞增殖在肿瘤中的作用可能为这些疾病提供新的治疗思路 and 方向。

3 展望

综上所述, HMGB1作为真核细胞内广泛存在的结构蛋白质,既可在正常生命活动中发挥关键作用,又在许多病理现象中充当重要角色。目前已经发现多种抑制HMGB1的手段,如应用抗HMGB1抗体、抑制剂,反义核苷酸或siRNA抑制HMGB1的生成等,从而阻断HMGB1和RAGE的结合。然而,由于HMGB1作用的广泛性,若完全抑制其在细胞内的功能,可能会导致严重的不良反应。同时, HMGB1在肝癌中的作用尚需大量的研究工作来进一步揭示,许多问题亦亟待解决。因此,笔者认为今后的研究重点应明确在肝癌的发生发展中, HMGB1是通过与受体RAGE的结合而发挥作用,并找出其发挥不同生物学效应时涉及的信号转导通路;阐明不同情况下HMGB1表达及亚细胞定位的调控机制;继续寻找阻断HMGB1-RAGE通路的高效、特异、安全的措施,从而避免发生药物不良反应,找到更有效的临床干预措施

以治疗疾病。

参考文献

- [1] Merenmies J, Pihlaskari R, Laitinen J, et al. 302kDa heparin-binding protein of brain (amphoterin) involved in neurite out-growth. Amino acid sequence and localization in the filopodia of the advancing plasma membrane[J]. J Biol Chem,1991,266:16722-16729.
- [2] Huttunen HJ, Fages C, Kuja-Panula J, et al. Receptor for advanced glycation end-products-binding COOH-terminal motif of amphoterin inhibits invasive migration and metastasis[J]. Cancer Res,2002,62:4805-4811.
- [3] Stros M. HMGB proteins: interactions with DNA and chromatin[J]. Biochim Biophys Acta,2010,1799:101-113.
- [4] Chaney SG, Vaisman A. Specificity of platinum-DNA adduct repair[J]. J Inorg Biochem,1999,77:71-81.
- [5] Wang H, Bloom O, Zhang M, et al. HMG-1 as a late mediator of endotoxin lethality in mice[J]. Science,1999,285:248-251.
- [6] Andersson U, Erlandsson-Harris H. HMGB1 is a potent trigger of arthritis[J]. J Intern Med,2004,255:344-350.
- [7] Muller S, Scaffidi P, Degryse B, et al. New EMBO members' review: the double life of HMGB1 chromatin protein: architectural factor and extracellular signal[J]. EMBO J,2001,20:4337-4340.
- [8] Sasahira T, Sasaki T, Kuniyasu H. Interleukin-15 and transforming growth factor alpha are associated with depletion of tumor-associated macrophages in colon cancer[J]. J Exp Clin Cancer Res,2005,24:69-74.
- [9] Kuniyasu H, Chihara Y, Kondo H, et al. Amphoterin induction in prostatic stromal cells by androgen deprivation is associated with metastatic prostate cancer[J]. Oncol Rep,2003,10:1863-1868.
- [10] Ohmori H, Luo Y, Fujii K, et al. Dietary linoleic acid and glucose enhances azoxymethane-induced colon cancer and the metastasis through the expression of high-mobility group box 1[J]. Pathobiol,2010,77:210-217.
- [11] Fujii K, Luo Y, Sasahira T, et al. Co-treatment with deoxycholic acid and azoxymethane accelerates the secretion of HMGB1 in IEC6 intestinal epithelial cells[J]. Cell Prolif,2009,42:701-719.
- [12] Kostova N, Zlateva S, Ugrinova I, et al. The expression of HMGB1 protein and its receptor RAGE in human malignant tumors[J]. Mol Cell Biochem,2010,337:251-258.
- [13] Sasahira T, Akama Y, Fujii K, et al. Expression of receptor for advanced glycation end products and HMGB1/amphoterin in colorectal adenomas[J]. Virchows Arch,2005,446:411-415.
- [14] Yan SF, Ramasamy R, Schmidt AM. Mechanisms of disease: advanced glycation end-products and their receptor in inflammation and diabetes complications[J]. Nat Clin Pract Endocrinol Metab,2008,4:285-293.
- [15] Taguchi A, Blood DC, del Toro G, et al. Blockade of RAGE-amphoterin signalling suppresses tumour growth and metastases[J]. Nature,2000,405:354-360.
- [16] Schmidt AM, Yan SD, Yan SF, et al. The multiligand receptor RAGE as a progression factor amplifying immune and inflammatory responses[J]. J Clin Invest,2001,108:949-955.
- [17] Valencia JV, Mone M, Zhang J, et al. Divergent pathways of

- gene expression are activated by the RAGE ligands S100b and AGE-BSA[J]. *Diabetes*,2004,53:743-751.
- [18] Arumugam T, Simeone DM, Schmidt AM, et al. S100P stimulates cell proliferation and survival via receptor for activated glycation end products (RAGE)[J]. *J Biol Chem*,2004,279:5059-5065.
- [19] Kostova N, Zlateva S, Ugrinova I, et al. The expression of HMGB1 protein and its receptor RAGE in human malignant tumors[J]. *Mol Cell Biochem*,2010,337:251-258.
- [20] Cheng BQ, Jia CQ, Liu CT, et al. Serum high mobility group box chromosomal protein 1 is associated with clinicopathologic features in patients with hepatocellular carcinoma[J]. *Dig Liver Dis*,2008,40:446-452.
- [21] 贺新春, 范学工, 周蓉蓉, 等. HMGB1对人肝癌细胞株HepG2体外增殖的影响[J]. *中南大学学报(医学版)*,2010,35:451-457.
- [22] 贺新春, 范学工, 刘洪波, 等. 小干扰RNA干扰高迁徙率簇蛋白1对HepG2细胞增殖和凋亡的影响[J]. *中华肝脏病杂志*,2010,18:361-365.
- [23] Zahm P, Hofschneider PH, Koshy R. The HBV X-ORF encodes a transactivator: A potential factor in viral hepatocarcinogenesis[J]. *Oncogene*,1988,3:169-177.
- [24] Kim C-H, Koike K, Saito I, et al. HBx gene of hepatitis B virus induces liver cancer in transgenic mice[J]. *Nature*,1991,351:317-320.
- [25] Shirakata Y, Kawada M, Fujiki Y, et al. The X gene of hepatitis B virus induced growth stimulation and tumorigenic transformation of mouse NIH3T3 cells[J]. *Jpn J Cancer Res*,1989,80:617-621.
- [26] Shimoda R, Nagashima M, Sakamoto M, et al. Increased formation of oxidative DNA damage, 8-hydroxydeoxyguanosine, in human livers with chronic hepatitis[J]. *Cancer Res*,1994,54:3171-3172.
- [27] Kajino K, Yamamoto T, Hayashi J, et al. Recombination hot spot of hepatitis B virus genome binds to members of the HMG domain protein family and the Y box binding protein family; implication of these proteins in genomic instability[J]. *Intervirology*,2001,44:311-316.
- [28] Giavara S, Kosmidou E, Hande MP, et al. Yeast nh p6A/B and mammalian hmgb1 facilitate the maintenance of genome stability[J]. *Curr Biol*,2005,15:68-72.
- [29] Kiyokazu H, Shinichi Uo, Kazuhiro A, et al. A Novel Function of the Receptor for Advanced Glycation End-Products (RAGE) in Association with Tumorigenesis and Tumor Differentiation of HCC[J]. *Annals of Surgical Oncology*,2008,15:923-933.
- [30] Dvorak HF. Tumors: wounds that do not heal. Similarities between tumor stroma generation and wound healing[J]. *N Engl J Med*,1986,315:1650-1659.
- [31] DeNardo DG, Andreu P, Coussens LM. Interactions between lymphocytes and myeloid cells regulate pro-versus anti-tumor immunity[J]. *Cancer Metastasis Rev*,2010,29:309-316.
- [32] Degryse B, Bonaldi T, Scaffidi P, et al. The high mobility group (HMG) boxes of the nuclear protein HMGB1 induce chemotaxis and cytoskeleton reorganization in rat smooth muscle cells[J]. *J Cell Biol*,2001,152:1197-1206.
- [33] Li Y, Gong W, Zhang L, et al. Expression and purification of the fusion protein HMGB1Abox-TMD1, a novel HMGB1 antagonist[J]. *Biochemistry*,2010,75:466-471.
- [34] Schierbeck H, Wahamaa H, Andersson U, et al. Immunomodulatory drugs regulate HMGB1 release from activated human monocytes[J]. *Mol Med*,2010,16:343-351.
- [35] Wang H, Zhu S, Zhou R, et al. Therapeutic potential of HMGB1-targeting agents in sepsis[J]. *Expert Rev Mol Med*,2008,4,10:e32.
- [36] Abdulahad DA, Westra J, Limburg PC, et al. HMGB1 in systemic lupus erythematosus: its role in cutaneous lesions development[J]. *Autoimmun Rev*,2010,9:661-665.
- [37] Yang H, Hreggvidsdottir HS, Palmblad K, et al. A critical cysteine is required for HMGB1 binding to toll-like receptor 4 and activation of macrophage cytokine release[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*,2010,107:11942-11947.
- [38] Kikkawa H, Imafuku H, Tsukada H, et al. Possible role of immune surveillance at the initial phase of metastasis produced by B16BL6 melanoma cells[J]. *FEBS Lett*,2000,467:211-216.
- [39] Hermanowicz A, Gibson PR, Jewell DP. Tumour related inhibition of macrophage chemotaxis in patients with colon cancer[J]. *Gut*,1987,28:416-422.
- [40] Xu W, Liu LZ, Loizidou M, et al. The role of nitric oxide in cancer[J]. *Cell Res*,2002,12:311-320.
- [41] Kuniyasu H, Sasaki T, Sasahira T, et al. Depletion of tumor-infiltrating macrophages is associated with amphotericin expression in colon cancer[J]. *Pathobiology*,2004,71:129-136.
- [42] Kuniyasu H, Yano S, Sasaki T, et al. Colon cancer cell-derived high mobility group 1/amphotericin induces growth inhibition and apoptosis in macrophages[J]. *Am J Pathol*,2005,166:751-760.
- [43] Kusume A, Sasahira T, Luo Y, et al. Suppression of dendritic cells by HMGB1 is associated with lymph node metastasis of human colon cancer[J]. *Pathobiology*,2009,76:155-162.
- [44] Aznar S, Lacal JC. Rho signals to cell growth and apoptosis[J]. *Cancer Lett*,2001,165:1-10.
- [45] Fong Y, Kemeny N, Paty P, et al. Treatment of colorectal cancer: hepatic metastasis. *Semin Surg Oncol*,1996,12:219-252.
- [46] Luo Y, Ohmori H, Fujii K, et al. HMGB1 attenuates anti-metastatic defense of the liver in colorectal cancer[J]. *Eur J Cancer*,2010,46:791-799.
- [47] Leclercq IA, Da Silva Morais A, Schroyen B, et al. Insulin resistance in hepatocytes and sinusoidal liver cells: mechanisms and consequences[J]. *J Hepatol*,2007,47:142-156.

收稿日期: 2011-10-16