

HMGB1与肝损伤相关研究进展

侯文婧(首都医科大学附属北京地坛医院 肝病中心, 北京 100015)

摘要: 高迁移率蛋白B1 (high mobility group protein box 1, HMGB1) 为高迁移率族 (high mobility group, HMG) 成员之一, 存在于真核生物细胞内。HMGB1不仅是一种核内蛋白, 也是一种促炎因子, 体内HMGB1升高往往提示细胞破坏或炎症反应。各种原因所致的肝损伤可导致HMGB1释放, HMGB1含量不仅对肝损伤的诊断有提示作用, 对其预后也有一定的预测作用。研究HMGB1对肝损伤的作用机制, 对治疗靶点有一定的指导意义。本文对HMGB1参与肝损伤的作用机制、与肝损伤的关系、预后分析、治疗靶点研究及未来应用前景予以综述。

关键词: HMGB1; 肝功能损伤; 机制; 治疗; 预后

Progress on HMGB1 and liver injury

HOU Wen-jing (Department of Liver Center, Beijing Ditan Hospital, Capital Medical University, Beijing 100015, China)

Abstract: High mobility protein B1 (HMGB1) is a member of high mobility group (HMG), which exist in eukaryotic cells. HMGB1 is not only a kind of nuclear protein, but also a pro-inflammatory factor. The increasing level of HMGB1 in the body often suggests cell destruction or inflammatory reaction. Various causes of liver injury can lead to the release of HMGB1, and the content of HMGB1 not only help diagnose liver injury, but also predict the prognosis of liver injury. To study the mechanism of HMGB1 in liver injury can help to get a certain guiding significance for therapeutic targets. This article will focus on the mechanisms of HMGB1 involved in liver injury, the relationship between HMGB1 and liver injury, the prognosis and treatment targets of liver injury, and future application prospects.

Key words: HMGB1; Liver injury; Mechanism; Treatment; Prognosis

高迁移率族蛋白1 (high mobility group protein box 1, HMGB1) 是真核细胞核内的非组蛋白染色体结合蛋白, 在细胞损伤或受到炎症刺激后被释放至细胞外, 细胞外HMGB1通过诱导细胞因子释放和招募白细胞触发和维持炎症反应。近年研究表明HMGB1在多种肝损伤疾病中的表达水平升高, 研究HMGB1在肝损伤中的发生发展机制将有助于临床对肝脏疾病进行更及时的诊断、治疗及预测预后。

1 高迁移率族蛋白 1

1.1 HMGB1的发现及分布 1973年, Goodwin等^[1,2]第一次从小牛胸腺染色质蛋白分离出两组蛋白, 一组蛋白因在聚丙烯酰胺凝胶电泳中迁移率快而被称作高迁移率族蛋白, 即HMG蛋白。通过凝胶过滤分离部分HMG蛋白后发现了HMG-1和HMG-2。2001

年Bustin等^[3]对HMG重新命名并将其分为3类超家族, 分别为HMGB (原名HMG-1/2)、HMGA (原名HMG-14/17) 和HMGN (原名HMG-I/Y), 且一个基因家族的成员按顺序编号 (如: HMGB1、HMGB2; HMGA1、HMGA2; HMGN1、HMGN2等)。HMGB1广泛分布于淋巴、脑、肝、肺、心、脾和肾等组织中。在静止细胞内, HMGB1大部分定位于细胞核。在活化的免疫细胞中, HMGB1需在两个核定位序列位点发生乙酰化后才可被释放。

1.2 HMGB1导致炎症的信号转导途径 HMGB1的主要受体是糖基化终末产物受体 (receptor for advanced glycation end-products, RAGE)^[4]和Toll样受体 (Toll-like receptor, TLR), 如TLR-2、TLR-4和TLR-9^[5-8], 位于免疫细胞表面。常见的信号转导通路包括RAGE、TLR-2、TLR-4及MyD88依赖的信号转导通路, 最终都会导致NF- κ B的活化^[9]。此外, JAK/STAT也是其信号转导通路之一。研究发现, IFN- γ 能够促进小鼠系膜细胞HMGB1表达上调,

DOI: 10.3969/j.issn.1674-7380.2017.02.002

基金项目: 中华医学会肝病学分会药物性肝病学组、国家科技部十二五“重大新药创制”科技重大专项课题组核心项目 (2012ZX09303001001)

通讯作者: 侯文婧 Email: happywenjing2009@163.com

JAK/STAT信号转导通路激活可能是其主要机制之一^[10]。

HMGB1的核内功能主要是使双螺旋极度扭曲以便各种转录因子和染色质相互作用。HMGB1既可由坏死细胞被动释放,也可由受刺激的免疫细胞(包括单核细胞、巨噬细胞和树突状细胞等)主动分泌至胞外。当HMGB1被分泌到细胞外时,可与RAGE和TLRs等细胞膜受体结合,激活损伤相关分子模式(damage associated molecular pattern, DAMP)信号转导通路,进一步促进炎症反应的发生;细胞质中的HMGB1与Beclin 1蛋白结合,调节细胞自噬功能;另外,细胞膜上的HMGB1还参与神经轴突的生长和血小板的激活^[11]。

1.3 肝功能损伤的原因 TLR-4的外源性和内源性配体可作用于不同原因导致的肝功能损伤。外源性和内源性配体TLR-4可加重各种病因所致的肝损伤。通过病原相关分子模式[PAMPs的TLR-4活化;外源性配体(如脂多糖)]和损伤相关分子模式[DAMPs;内源性配体(如高迁移率族蛋白HMGB1)]诱导前炎症细胞因子和趋化因子,从而提高肝脏炎症损伤和纤维化。TLR4激活干扰素(interferon, IFN)也提高了IFN- β 和干扰素刺激基因的表达,这对肝炎病毒有抑制作用^[12]。HMGB1参与炎症进展,在多种肝脏疾病发展过程中都发挥了重要作用。

2 HMGB1在多种肝脏疾病中的表现

2.1 HMGB1和药物性肝损伤 TLR-4参与对乙酰氨基酚导致的肝损伤过程。对乙酰氨基酚通过释放炎症细胞因子(tumor necrosis factor- α , TNF- α)诱导一氧化氮合酶和过氧亚硝基的产生,消耗还原型谷胱甘肽,最终导致肝脂肪变和淤血坏死。受损的肝细胞释放HMGB1,而HMGB1又可促进炎症因子的释放,进一步放大全身的免疫炎症反应^[13,14]。例如,过量的对乙酰氨基酚引起肝细胞坏死,释放HMGB1, HMGB1结合TLR-4,激活巨噬细胞,诱导IL-23的释放。而IL-23可刺激 $\gamma\delta$ T细胞表达IL-17A,从而促使中性粒细胞向肝脏募集, HMGB1-TLR-4-IL-23-IL-17A信号转导通路介导巨噬细胞和T细胞 $\gamma\delta$ 间的相互作用,这就是对乙酰氨基酚引起肝脏炎症的机制^[15]。有研究指出, HMGB1的释放还与对乙酰氨基酚肝损伤中的细菌移位有关^[16]。

HMGB1参与并增强炎症反应,很有可能作为临床中药物性肝损伤较为灵敏的生物标志物。Antoine等^[17]指出HMGB1可作为对乙酰氨基酚药物性肝损伤的临床生物标记物, HMGB1与乙酰

HMGB1水平升高意味着临床预后较差。对怀疑对乙酰氨基酚过量患者进行ALT和HMGB1测定后发现, HMGB1水平在对乙酰氨基酚服用过量后很快升高,甚至在ALT正常时即可升高。由此可见,相比于ALT, HMGB1能及时灵敏地诊断对乙酰氨基酚过量引起的肝损伤^[18]。

有研究对入组147例药物性肝损伤(drug induced liver injury, DILI)患者进行HMGB1、乙酰HMGB1和肝脏相关生物化学指标的检测,最终得出在预测DILI不良结局方面,乙酰HMGB1的阳性预测值(positive predictive value, PPV)、阴性预测值(negative predictive value, NPV)、灵敏度和特异性均优于既往所用的药物警戒指标(如ALT等)。该研究还提示发病早期的乙酰HMGB1水平可判断患者预后^[19]。

2.2 HMGB1和病毒性肝炎 HBV配体由TLR3、TLR7、TLR8和TLR9组成,缺少TLR4。然而,通过TLR4信号转导通路诱导的先天免疫反应可在体内诱导IFN- α/β 、诱导型一氧化氮合酶(inducible nitric oxide synthase, iNOS)和HBV特异性免疫应答来对抗HBV感染。另一方面,肝细胞释放HMGB1,激活NF- κ B通路,释放炎症因子参与炎症反应^[11,12]。Jhun等^[20]研究表明,重型乙型肝炎患者的HMGB1和IL-17表达增加。HMGB1可导致肝脏炎症反应,增强IL-17的表达。一项对54例乙型肝炎患者的研究发现,重型乙型肝炎患者血清中HMGB1含量与疾病严重程度密切相关,晚期炎症介质HMGB1在慢性重型乙型肝炎患者肝衰竭的发生中可能起重要作用^[21]。由此可见, HMGB1可作为评估乙型肝炎病情严重程度的指标。

对于HMGB1和丙型肝炎的关系也有相关报道。雷少华^[22]通过对肝癌细胞系Huh7、Huh7.5以及HLCZ01中的HMGB1进行基因沉默,用HCV和新城疫病毒(newcastle disease virus, NDV)感染细胞后发现, HMGB1基因沉默细胞中的病毒含量降低, HMGB1过表达则导致HCV在HLCZ01细胞中的含量升高。通过免疫荧光等方法发现, HCV感染肝细胞后, HMGB1从细胞核转移至细胞质,通过结合HCV负链RNA促进HCV复制。Yu等^[23]也证实了HMGB1可促进HCV RNA的复制。

关于戊型肝炎,有研究指出, HMGB1过量可能在戊型肝炎的免疫抑制及暴发中起关键作用^[24]。目前尚无甲型肝炎、丁型肝炎、EB病毒及CMV病毒导致的肝损伤与HMGB1关系的报道。

2.3 HMGB1和非酒精性脂肪性肝病 有证据表明,

在非酒精性脂肪性肝病(non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD)的早期阶段, HMGB1-TLR4-MyD88信号转导通路起重要作用^[25]。Szabo等^[26]通过小鼠模型研究证实, TLR2的缺失与非酒精性脂肪性肝炎发生率增高具有相关性, 而且TLR2调控信号在肝损伤过程中可能发挥一定作用。Zeng等^[27]研究证实, SIRT1/HMGB1信号转导通路是控制NAFLD的重要治疗靶点, 丹酚酸B可通过SIRT1阻碍HMGB1去乙酰化阻止高脂饮食和PA诱导的肝细胞脂肪变性和炎症反应。Alisi等^[28]首次证实在儿童NAFLD患者中HMGB1的循环水平升高, 且其升高程度与肝炎和肝纤维化的严重程度密切相关。

2.4 HMGB1和酒精性肝炎 酒精及其代谢产物乙醛具有较强的肝毒性, 过量饮酒可导致急性和(或)慢性肝损伤。以往的研究主要集中在库普弗细胞的TLR4信号转导通路, TLR4对肝星状细胞(hepatic stellate cells, HSC)的直接作用尚无研究。Inokuchi等^[29]对酒精性脂肪性肝炎中库普弗细胞和HSC中TLR4的作用进行了研究, 发现TLR4在酒精引起的肝细胞损伤、脂质积累、炎症细胞浸润及HSC的活化中起着重要作用。Laursen等^[30]对酒精性肝炎患者血清中HMGB1及TLR4含量检测结果显示, 酒精性肝炎患者体内HMGB1含量显著升高, TLR4表达增加, 但未检测到其他炎症介质水平升高, 表明HMGB1很可能并非酒精性肝炎炎症反应的主要因素。

2.5 HMGB1和自身免疫性肝病 目前关于自身免疫性肝炎与HMGB1的研究较少。Andersson等^[31]研究发现, 炎症因子不仅促使HMGB1分泌增加, HMGB1也参与放大下游炎症反应信号。某一刺激因素可以引起肝细胞等分泌HMGB1, 继而引起一系列炎症介质的释放或HMGB1与抗HMGB1抗体结合, 调节自身免疫性肝炎(autoimmune hepatitis, AIH)的免疫炎症过程。

原发性胆汁性肝硬化是一种自身免疫性疾病, 是由胆道阻塞和胆汁淤积引起的肝硬化。在原发性胆汁性肝硬化患者外周血中, 单个核细胞产生炎症细胞因子及其配体TLR2、TLR3、TLR4、TLR5和TLR9的水平较高^[32], 因TLR9表达增高, B细胞会产生更多的细胞内免疫球蛋白M和抗核抗体^[33,34]。

原发性硬化性胆管炎目前尚缺乏特异性的生物化学指标, 确诊主要依据胆管造影, 以经内镜逆行胰胆管造影(endoscopic retrograde cholangiopancreatography, ERCP)为首选。Masuoka等^[35]研究发现, K18水平在原发性硬化性胆管炎中有所升

高, 而HMGB1水平无升高。

2.6 HMGB1和肝脏缺血再灌注损伤 肝脏缺血再灌注损伤多发生于器官移植、失血性休克、手术及心脏衰竭后。在肝脏缺血再灌注损伤中, HMGB1介导的早期炎症反应和器官损伤主要通过HMGB1介导的炎症细胞因子活化JNK-MAPK-NF- κ B通路起作用^[36]。Kamo等^[37]研究表明, ASC、Caspase-1和IL-1 β 信号转导通路通过诱导肝脏缺血再灌注损伤介导炎症反应。

2.7 HMGB1和重型肝病 研究表明, HMGB1作为晚期炎症因子, 参与脓毒症和全身炎症反应综合征(systemic inflammatory response syndrome, SIRS)的病理生理过程, 维持和延长炎症反应。在发生HBV相关慢加急性肝衰竭时, 血液循环中的树突状细胞富集到肝脏并被激活, 抗原呈递作用显著增强, 促使机体免疫反应进入激进状态, 提示HMGB1可能与肝衰竭的发病具有相关性。有研究将大鼠分为急性肝衰竭组和正常对照组, 分别检测不同时间段ALT及HMGB1水平, 结果发现HMGB1在急性肝衰竭组升高, 较ALT晚, 但持续时间长, 表明HMGB1是一种晚期炎症介质, 其可刺激人类单核细胞产生TNF α 、IL-1、IL-6及巨噬细胞炎症蛋白, 激活吞噬细胞, 诱导多种黏附分子及趋化蛋白-1等。但急性肝衰竭时HMGB1对炎症介质的影响仍需进一步研究^[38]。

张凌云等^[39]对32例乙型重型肝炎患者、22例慢性乙型肝炎初治患者和10例急性乙型肝炎患者的血清HMGB1水平进行了检测, 与16例健康人群进行对照研究后发现, 乙型重型肝炎患者HMGB1的表达显著高于健康人群, 重型肝炎患者血清HMGB1水平与ALT水平呈正相关。因此, HMGB1可能成为评价重型肝炎的一个指标, 且HMGB1和中国评分系统对乙型肝炎引起的肝衰竭患者预后的预测具有指导意义^[40]。

2.8 HMGB1和肝纤维化 肝纤维化会进一步进展至肝硬化甚至肝癌, 因此, 对肝纤维化的早期诊断、早期评估以及早期治疗至关重要。肝星状细胞激活是发生肝纤维化的重要环节。一项研究表明, HMGB1作为一种内源性TLR4配体, 可激活肝星状细胞株JS1细胞的TLR4信号, 促进TLR4介导的炎症表型, 促进肝纤维化的进展^[41]。Albayrak等^[42]提出, HMGB1是可用在慢性乙型肝炎患者中区分肝纤维化程度的一项无创、可重复使用且较为方便的指标, 并且可作为乙型肝炎的治疗靶点。

2.9 HMGB1和肝细胞癌 Chen等^[43]研究发现HMGB1

部分是通过增强ERK1/2和NF- κ B通路,上调MMP-2,并通过ERK/c-Myc通路下调p21来促进肝癌发展。此外, HMGB1可在体内和体外的肝癌模型内诱导细胞的增殖、分化、死亡,血管的生成、转移、炎症以及增强免疫功能等, HMGB1及其下游受体RAGE、TLRs和TREM-1可能是潜在的抗癌靶点^[44]。HMGB1在肝细胞癌中可显著升高,肝细胞癌严重程度不同,其表达水平亦不同,对肝癌患者的生存率有预测作用。Cheng等^[45]研究表明,原发性肝细胞癌患者HMGB1水平显著高于慢性肝炎组、肝硬化组和健康对照组,并与甲胎蛋白和肿瘤大小呈正相关, HMGB1水平在不同临床分期和病理分级间也有显著差异。

3 前景

HMGB1既是正常细胞的核内蛋白,也是一种重要的炎性反应介质,与多种肝脏疾病的发生有着极为密切的关系。在细胞核和细胞质中并无危害,但释放到胞外则是一种危险的信号。HMGB1与肝功能损伤之间的关系已引起广泛重视, HMGB ELISA的建立使胞外HMGB1的研究更为方便。HMGB1在肝脏疾病中较传统生物标志物升高更早,且可帮助判断预后,有望作为肝脏检测的指标。近年国际上开始重视HMGB1的临床研究,随着对HMGB1在肝损伤疾病中作用机制研究的完善,对HMGB1在疾病风险预测、临床疾病诊断及预后判断中意义的探讨将使肝损伤靶向治疗变得切实可行。

参考文献

- [1] Goodwin GH, Sanders C, Johns EW. A new group of chromatin-associated proteins with a high content of acidic and basic amino acids[J]. *Eur J Biochem*,1973,38(1):14-19.
- [2] Goodwin GH, Johns EW. Isolation and characterisation of two calf-thymus chromatin non-histone proteins with high contents of acidic and basic amino acids[J]. *Eur J Biochem*,1973,40(1):215-219.
- [3] Bustin M. Revised nomenclature for high mobility group (HMG) chromosomal proteins[J]. *Trends Biochem Sci*,2001,26(3):152-153.
- [4] SONG B, SONG WG, LI ZJ, et al. Effect of HMGB1 silencing on cell proliferation, invasion and apoptosis of MGC-803 gastric cancer cells[J]. *Cell Biochem Funct*,2012,30(1):11-17.
- [5] ZHOU TB. Role of high mobility group box 1 and its signaling pathways in renal diseases[J]. *J Recept Signal Transduct Res*,2014,34(5):348-350.
- [6] Roh YS, Seki E. Toll-like receptors in alcoholic liver disease, non-alcoholic steatohepatitis and carcinogenesis[J]. *J Gastroenterol Hepatol*,2013,28(supplement 1):38-42.
- [7] Yan W, Chang Y, Liang X, et al. High-mobility group box 1 activates caspase-1 and promotes hepatocellular carcinoma invasiveness and metastases[J]. *Hepatology*,2012,55(6):1863-1875.
- [8] Conti L, Lanzardo S, Arigoni M, et al. The noninflammatory role of high mobility group box 1/Toll-like receptor 2 axis in the self-renewal of mammary cancer stem cells[J]. *FASEB J*,2013,27(12):4731-4744.
- [9] Lotze MT, Tracey KJ. High-mobility group box 1 protein (HMGB1): nuclear weapon in the immune arsenal[J]. *Nat Rev Immunol*,2005,5(5):331-342.
- [10] 陈砚凝, 张玉军, 吕欣, 等. γ -干扰素通过激活JAK/STAT信号转导途径上调小鼠系膜细胞内HMGB1表达[J]. *中国免疫学杂志*,2012,28(10):872-876.
- [11] CHEN R, HOU W, ZHANG Q, et al. Emerging role of high-mobility group box 1 (HMGB1) in liver diseases[J]. *Mol Med*,2013,19:357-366.
- [12] Guo J, Friedman SL. Toll-like receptor 4 signaling in liver injury and hepatic fibrogenesis[J]. *Fibrogenesis Tissue Repair*,2010,3(1):21.
- [13] Williams AM, Langley PG, Osei-Hwediah J, et al. Hyaluronic acid and endothelial damage due to paracetamol-induced hepatotoxicity[J]. *Liver Int*,2003,23(2):110-115.
- [14] Bramley PN, Rathbone BJ, Forbes MA, et al. Serum hyaluronate as a marker of hepatic derangement in acute liver damage[J]. *J Hepatol*,1991,13(1):8-13.
- [15] WANG X, SUN R, WEI H, et al. High-mobility group box 1 (HMGB1)-Toll-like receptor (TLR) 4-interleukin (IL) -23-IL-17A axis in drug-induced damage-associated lethal hepatitis: Interaction of $\gamma\delta$ T cells with macrophages[J]. *Hepatology*,2013,57(1):373-384.
- [16] Yang R, Zou X, Tenhunen J, et al. HMGB1 neutralization is associated with bacterial translocation during acetaminophen hepatotoxicity[J]. *BMC Gastroenterol*,2014,14:66.
- [17] Antoine DJ, Jenkins RE, Dear JW, et al. Molecular forms of HMGB1 and keratin-18 as mechanistic biomarkers for mode of cell death and prognosis during clinical acetaminophen hepatotoxicity[J]. *J Hepatol*,2012,56(5):1070-1079.
- [18] Antoine DJ, Dear JW, Lewis PS, et al. Mechanistic biomarkers provide early and sensitive detection of paracetamol-induced acute liver injury at first presentation to hospital[J]. *Hepatology*,2013,58(2):777-787.
- [19] 谢雯, 赵红, 蔡大川, 等. DILI研究领域热点:新研究和临床突破[J]. *肝脏*,2016,21(5):394-395.
- [20] Jhun JY, Lee SH, Kim HY, et al. HMGB1/RAGE induces IL-17 expression to exaggerate inflammation in peripheral blood cells of hepatitis B patients[J]. *J Transl Med*,2015,13(1):1-9.
- [21] 刘洪波, 范学工, 黄建军, 等. 乙型肝炎患者血清高迁移率蛋白-1含量的检测及临床意义[J]. *中华肝脏病杂志*,2007,15(11):812-815.
- [22] 雷少华. 肝细胞中高迁移率蛋白1对病毒生活周期的影响[D]. 长沙:湖南大学,2013.
- [23] YU R, YANG D, LEI S, et al. HMGB1 promotes hepatitis C virus replication by interaction with the stem-loop 4 in viral 5' untranslated region[J]. *J Virol*,2015,90(5):2332-2344.
- [24] Majumdar M, Ratho R, Chawla Y, et al. High levels of circulating HMGB1 as a biomarker of acute liver failure in patients with viral hepatitis E[J]. *Liver Int*,2013,33(9):1341-1348.
- [25] Li L, Chen L, Hu L. Nuclear factor high-mobility group box1 mediating the activation of Toll-like receptor 4 signaling in hepatocytes in the early stage of non-alcoholic fatty liver disease in mice[J]. *J Clin Exp Hepatol*,2011,1(2):123-124.
- [26] Szabo G, Velayudham A, Romics L, et al. Modulation of non-alcoholic steatohepatitis by pattern recognition receptors in mice: the role of Toll-like receptors 2 and 4[J]. *Alcohol Clin Exp Res*,2005,29(11

- Suppl):140S-145S.
- [27] ZENG W, WEN S, GAO L, et al. Inhibition of HMGB1 release via salvianolic acid B-mediated SIRT1 up-regulation protects rats against non-alcoholic fatty liver disease[J]. *Sci Rep*,2015,5:16013.
- [28] Alisi A, Nobili V, Ceccarelli S, et al. Plasma high mobility group box 1 protein reflects fibrosis in pediatric nonalcoholic fatty liver disease[J]. *Expert Rev Mol Diagn*,2014,14(6):763-771.
- [29] Inokuchi S, Tsukamoto H, Park E J, et al. Toll-like receptor 4 mediates alcohol-induced steatohepatitis through bone marrow-derived and endogenous liver cells in mice[J]. *Alcohol Clin Exp Res*,2011,35(8):1509-1518.
- [30] Laursen TL, Støy S, Deleuran B, et al. The damage-associated molecular pattern HMGB1 is elevated in human alcoholic hepatitis, but does not seem to be a primary driver of inflammation[J]. *APMIS*,2016,124(9):741-747.
- [31] Andersson U, Wang H, Palmblad K, et al.. High Mobility Group 1 Protein (Hmg-1) Stimulates Proinflammatory Cytokine Synthesis in Human Monocytes[J]. *J Exp Med*,2000,192(4):565-570.
- [32] Mao TK, Lian ZX, Selmi C, et al. Altered monocyte responses to defined TLR ligands in patients with primary biliary cirrhosis[J]. *Hepatology*,2005,42(4):802-808.
- [33] Kikuchi K, Lian ZX, Kimura Y, et al. Genetic polymorphisms of toll-like receptor 9 influence the immune response to CpG and contribute to hyper-IgM in primary biliary cirrhosis[J]. *J Autoimmun*,2005,24(4):347-352.
- [34] Moritoki Y, Lian ZX, Wulff H, et al. AMA production in primary biliary cirrhosis is promoted by the TLR9 ligand CpG and suppressed by potassium channel blockers[J]. *Hepatology*,2007,45(2):314-322.
- [35] Masuoka HC, Vuppalanchi R, Deppe R, et al. Individuals with primary sclerosing cholangitis have elevated levels of biomarkers for apoptosis but not necrosis[J]. *Dig Dis Sci*,2015,60(12):3642-3646.
- [36] Tsung A, Sahai R, Tanaka H, et al. The nuclear factor HMGB1 mediates hepatic injury after murine liver ischemia-reperfusion[J]. *J Exp Med*,2005,201(7):1135-1143.
- [37] Kamo N, Ke B, Ghaffari AA, et al. ASC/caspase-1/IL-1 β signaling triggers inflammatory responses by promoting HMGB1 induction in liver ischemia/reperfusion injury[J]. *Hepatology*,2013,58(1):351-362.
- [38] 赵中夫, 韩德五, 张芸, 等. 高迁移率族蛋白-1在实验性急性肝衰竭中的作用[J]. *中华肝脏病杂志*,2006,14(5):388-389.
- [39] 张凌云, 郭永红, 贾战生, 等. 高迁移率族蛋白1在乙型重型肝炎患者中的表达水平及其临床意义[J]. *胃肠病学和肝病学杂志*,2014,23(6):667-669.
- [40] 张凌云. HMGB1及中国评分系统在乙型肝炎肝衰竭中的预警作用[D]. 新乡:新乡医学院,2014.
- [41] 张哲, 林成招, 彭利军, 等. 高迁移率族蛋白1对肝星状细胞Toll样受体4信号途径的激活作用[J]. *中华肝脏病杂志*,2012,20(8):581-584.
- [42] Albayrak A, Uyanik MH, Cerrah S, et al. Is HMGB1 a new indirect marker for revealing fibrosis in chronic hepatitis and a new therapeutic target in treatment?[J]. *Viral Immunol*,2010,23(6):633-638.
- [43] CHEN Y, LIN C, YANG L, et al. HMGB1 promotes HCC progression partly by downregulating p21 via ERK/c-Myc pathway and upregulating MMP-2[J]. *Tumour Biol*,2016,37(4):4399-4408.
- [44] WANG X, XIANG L, LI H, et al. The role of HMGB1 signaling pathway in the development and progression of hepatocellular carcinoma: a review[J]. *Int J Mol Sci*,2015,16(9):22527-22540.
- [45] 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(6):446-452.

收稿日期: 2016-10-31

侯文婧. HMGB1与肝损伤相关研究进展[J/CD]. *中国肝脏病杂志(电子版)*,2017,9(2):5-9.