

高迁移率蛋白B1的生物学特性与肝细胞癌关系研究进展

李丽莉¹, 汪茂荣² (1.安徽医科大学解放军八一临床学院全军肝病中心, 南京 210002; 2.东部战区总医院秦淮医疗区肝病中心, 南京 210002)

摘要: 高迁移率蛋白B1 (high-mobility group box-1 protein B1, HMGB1) 是细胞死亡和存活的重要调节因子。研究表明, HMGB1与多种肿瘤的诱发、生长、浸润和转移有关。肝细胞癌 (hepatocellular carcinoma, HCC) 是最常见的肿瘤之一, 其发生、发展与炎症密切相关。近年来, HMGB1在HCC中的作用越来越受到关注。本文就HMGB1与炎症的关系及其在HCC发生、发展和治疗中作用的研究进展进行综述。

关键词: 肝细胞癌; 高迁移率蛋白B1; 信号转导通路; 晚期糖基化终末产物受体; Toll样受体

Research progress on the relationship between biological characteristics of high-mobility group box-1 protein B1 and hepatocellular carcinoma

Li Lili¹, Wang Maorong² (1. Liver Diseases Center of PLA, 81st Hospital of PLA, Clinical College, Affiliated to Anhui Medical University, Nanjing 210002, China; 2. Liver Diseases Center of PLA, Eastern Theater General Hospital, QinHuai District Medical Area, Nanjing 210002, China)

Abstract: High mobility protein B1 (HMGB1) is an important regulator of cell death and survival. Many studies have shown that HMGB1 is closely related to the induction, growth, infiltration and metastasis of various tumors. Hepatocellular carcinoma (HCC) is one of the most common tumors in the world. The occurrence and development of liver cancer are closely related to inflammation. In recent years, the role of HMGB1 in liver cancer has received increasing attention. In this paper, the recent research on the relationship between HMGB1 and inflammation and its role in the occurrence, development and treatment of liver cancer was reviewed.

Key words: Hepatocellular carcinoma; High mobility group box-1 protein B1; Signal transduction pathway; Receptor for advanced glycation end product; Toll-like receptor

肝细胞癌 (hepatocellular carcinoma, HCC) 是世界第6大恶性肿瘤, 也是导致人类与癌症相关死亡的第3大病因^[1]。HCC侵袭、转移和预后不良的致病机制是慢性炎症感染^[2]。在中国, 乙型肝炎是引发HCC的主要病因。在欧美国家, 肝硬化和酗酒是HCC的主要危险因素^[3]。HCC的生物学特征主要为增殖信号的持续转导、生长抑制因子作用的散失及免疫杀伤作用的逃脱导致癌细胞具有无限分裂的能力, 同时还具有促进炎症反应、导致肿瘤细胞的浸润和转移、诱导肿瘤血管生成、介导肿瘤基因失稳和基因突变、抵抗细胞凋亡及下调细胞代谢等特点^[4]。众多的环节意味着有更多的信号转导通路和细胞因子参

与HCC的进程。

高迁移率蛋白B1 (high-mobility group box-1 protein B1, HMGB1) 是一种非组蛋白染色质结合蛋白, 1973年由Goodwin等在牛胸腺中首先提取发现, 因其在聚丙烯酰胺凝胶电泳中迁移较快而得名。HMGB1是HMGB家族成员之一 (HMGB1、HMGB2、HMGB3、HMGB4), 其分子量为25~30 kDa^[5]。HMGB1由215个氨基酸残基和3个结构域构成, 包括: HMGB A域 (9~79个氨基酸残基)、HMGB B域 (95~163个氨基酸残基) 和C端酸性尾 (186~215个氨基酸残基)。HMGB1的N-末端含肝素结合基序, B域具有促炎活性, 并参与同受体晚期糖基化终末产物受体 (receptor for advanced glycation end product, RAGE) 的结合。A域作为特异性拮抗剂可抑制HMGB1的促炎活性。在正常组织器官中, HMGB1可

DOI: 10.3969/j.issn.1674-7380.2020.01.006

基金项目: 全军科研攻关课题 (08G023)

通讯作者: 汪茂荣 Email: maorongwang@126.com

作为有益因子保护细胞免受伤害。目前研究已证实, HMGB1的表达与肿瘤的侵袭和转移密切相关^[6]。本文就近年来HMGB1在肝癌中的发生、发展及治疗中作用的研究进展进行综述。

1 HMGB1 及其释放方式

HMGB1是一种高度保守的核DNA结合蛋白。正常情况下, HMGB1主要存在于细胞核, 参与基因组结构稳定、DNA重组和修复及基因转录调节等生命活动。分泌到胞外的HMGB1可激活炎症介质, 介导机体的炎症反应。HMGB1释放到胞外的方式主要有被动释放和主动分泌2种。

1.1 被动释放 细胞坏死, 特别是肿瘤组织细胞的坏死或损伤可将HMGB1被动释放到细胞外, 从而介导局部组织炎症和肿瘤生长^[7]。凋亡细胞组蛋白去乙酰化状态使HMGB1与DNA紧密结合, 抑制HMGB1出核; 但当凋亡细胞不能被吞噬细胞吞噬时, 细胞会出现损伤、裂解及死亡, 从而使HMGB1被动地释放到细胞外^[8]。

1.2 主动分泌 HMGB1可在单核细胞、巨噬细胞等固有免疫细胞在肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor α , TNF- α)、白细胞介素-6(interleukin-6, IL-6)及脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)等致炎因子的刺激下主动分泌至细胞外。HMGB1因缺乏信号肽, 在分泌过程中不能通过高尔基/内质网途径分泌, 只能通过溶酶体自溶和胞吐方式分泌到胞外。HMGB1在细胞核内翻译过后经乙酰化、甲基化及磷酸化修饰穿梭到细胞质, 细胞质中的HMGB1在内源性溶酶体的作用下出胞而发挥促炎作用^[9]。

2 HMGB1 的受体

2.1 RAGE与HMGB1 HMGB1与多种受体具有高度亲和性, 包括RAGE及Toll样受体(Toll-like receptor, TLR) 2、TLR4、TLR9^[10]。RAGE是细胞表面免疫球蛋白超家族跨膜受体成员之一, 表达于肝星状细胞、平滑肌细胞、中性粒细胞、血管内皮细胞及肿瘤细胞等细胞表面。RAGE能够与多种配体结合, 如HMGB1、晚期糖基化终末产物(advanced glycation end product, AGE)、 β 样片层蛋白、S100蛋白家族成员(如S100B、S100P、S100A4、S100A6、S100A8/9、S100A11-13)和朊病毒蛋白分子等。RAGE与配体结合能够改变细胞的重要生物学功能, 如细胞内应急损伤和应答反应的介导, 细胞增殖、迁移和炎症介质的产生。在胞外, HMGB1可与RAGE高亲和力结合。正常组织中RAGE处于低表达, 当HMGB1表达升高时, RAGE的表达也随之上调。HMGB1与RAGE结

合后, 通过激活细胞内核转录因子(nuclear factor kappa-B, NF- κ B)、氨基酸激酶(C-Jun N-terminal kinase-Jun, JNK)、细胞外调节蛋白激酶(extracellular regulated protein kinases, ERK)等信号转导途径, 活化丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinases, MAPKs)、磷脂酰肌醇三激酶(phosphatidylinositol 3-kinases, PI3K)-蛋白激酶B(protein kinase B, PKB)、酪氨酸激酶(janus kinase, JAK)-转录因子(signal transducer and activator of transcription, STAT)等信号转导通路, 激活明胶酶2和明胶酶9, 从而激活纤维蛋白溶酶等系统, 使细胞外基质降解, 抑制肿瘤细胞的凋亡, 促进肿瘤细胞的浸润、转移及新生血管形成, 增强肿瘤细胞的侵袭能力^[11]。Todorova等^[12]对大鼠各器官中HMGB1及其受体RAGE分布的研究表明, 在正常组织中, HMGB1蛋白质以可溶性形式存在, 而在肿瘤细胞中, 则以与细胞膜结合的形式存在。HMGB1能够与RAGE结合形成稳定的蛋白片段络合物, 存在于肿瘤细胞膜上, 从而发挥生物学效应。在正常组织中, HMGB1一般不与RAGE受体结合。

2.2 TLR与炎症反应 TLR是一种模式识别先天免疫受体, 通过识别病原相关分子模式(pathogen-associated molecular pattern, PAMP)及损伤相关分子模式(damage-associated molecular pattern, DAMP), 激活信号转导通路, 募集中性粒细胞和淋巴细胞、自然杀伤细胞、单核细胞及巨噬细胞, 诱导促炎症细胞因子和趋化因子等的释放, 进而发挥固有免疫的防御作用。人类TLR家族现已发现的有10个成员, 根据TLR在细胞中分布的不同, 将其分为2类, 一类表达于细胞膜表面(TLR1、TLR2、TLR4、TLR5、TLR6和TLR10), 另一类则位于细胞器室膜(TLR3、TLR7、TLR8和TLR9)^[13]。TLR2主要识别细菌细胞壁的脂蛋白、肽聚糖及酵母多糖等, TLR3可识别病毒dsRNA和聚肌苷酸胞嘧啶核苷酸, TLR4可识别革兰阴性菌产生的脂多糖, TLR5可识别鞭毛蛋白, TLR9可识别未甲基化的CpG寡脱氧核苷酸^[14]。除TLR3外, 其他TLR识别病原微生物的PAMP后均发生构象变化, 募集下游信号接头蛋白分子髓样分化因子88(myeloid differentiation factor-88, MyD88), 而TLR3识别病原体后通过招募TIR结构域衔接蛋白(TIR domain-containing adaptor inducing, TRIF)发挥作用。TLR通过与病原体结合, 最终激活NF- κ B、MAPK、JNK信号转导通路及胞外信号调节激酶进入细胞核调控促炎因子的表达^[15]。

TLR2、TLR4 和 TLR9 是 HMGB1 的另一类重要受体家族, Wietzorrek 等^[16]研究表明, 小分子 TLR2 拮抗剂能有效抑制内源性警报素 HMGB1 所诱导的小鼠骨髓源性巨噬细胞 (bone marrow derived macrophages, BMDM) 炎症因子 TNF- α 和 IL-6 的表达, 并降低 TLR 下游区域的 MAPKs 磷酸化和核因子 κ B 抑制蛋白 α (inhibitory subunit of NF- κ B α , I κ B α) 降解。Xue 等^[17]证实 HMGB1 通过 TLR4/MyD88/NF- κ B 信号转导通路促进炎症因子的释放, 介导心肌细胞的破坏及加快细胞凋亡。Tohme 等^[18]在体外实验发现, 在缺氧组织中, 细胞核中的 HMGB1 释放到细胞质, 与 TLR9 结合激活 P38-MAPK 和上调线粒体生物调节导致过氧化物酶体增殖物激活受体 γ 协同刺激因子 1 α 磷酸化。

3 HMGB1 在 HCC 中的作用

HMGB1 具有促癌和抑癌的双重作用。正常情况下, HMGB1 定位于胞核内, 与 DNA 紧密结合, 发挥抗肿瘤作用, 而因炎症、坏死释放到细胞外的 HMGB1 被认为是典型的 DAMP, 具有促进肿瘤发生、发展的作用。

3.1 HMGB1 与 HCC 的侵袭、转移及预后 Cheng 等^[19]研究表明, HCC 患者血清 HMGB1 水平显著高于慢性肝炎患者、肝硬化患者和健康者, 且 HCC 患者血清 HMGB1 水平与甲胎蛋白水平、肿瘤大小、Edmondson 分级和 TNM 分期呈正相关。Chen 等^[20]研究表明, HCC 细胞中过表达的乙型肝炎病毒 X 蛋白 (hepatitis B virus X protein, HBx) 能够诱导 HMGB1 通过自分泌/旁分泌的方式分泌到细胞外, 从而促进 HCC 的侵袭和转移。此外, 患者血清和肿瘤组织中 HMGB1 水平还与 HBV DNA 滴度呈正相关, 肿瘤细胞质中 HMGB1 水平与 HBV 相关 HCC 患者的不良预后也有一定相关性。

3.2 HMGB1 与 HCC 的炎症应答 炎症可促进肿瘤的发生发展, 局部炎症的生物学效应也被称为肿瘤微环境。肿瘤微环境是维持肿瘤增殖信号、促进血管发生、增强细胞侵袭和转移的“肥沃土壤”。肝癌主要与肝脏的慢性炎症有关。胞外 HMGB1 能促进 TNF- α 、IL-1 β 及 IFN- γ 等炎症因子的分泌, 并作为晚期炎症因子激活巨噬细胞对 LPS 的应答。*p53* 抑癌基因是人体内一种能够抑制正常细胞转变为癌细胞的基因。在各种致病因素导致的 DNA 损伤反应中, *p53* 可通过调控细胞周期和诱导细胞凋亡来抑制肿瘤的发生和增殖。在致癌物引起的 DNA 持续损伤情况下, 激活的 *p53* 可通过诱导 HMGB1 释放来促进炎症相关的 HCC 形成^[21]。NF- κ B 作为慢性

炎症和癌变间的桥梁, HMGB1 通过增强 ERK1/2 和 NF- κ B 信号转导通路促进肝癌细胞的侵袭和转移。Shi 等^[22]在 HepG2 和 BEL7402 细胞中转染 TLR2-siRNAs, 再将重组 HMGB1 蛋白 (recombinant HMGB1, rHMGB1) 加入转染的细胞共培养, 以观察 HMGB1 对转染 TLR2-siRNA 细胞生长方式的影响。结果表明, 转染 TLR2-siRNA 组中肿瘤细胞的增殖、侵袭和迁移能力大幅减弱, 凋亡能力增强, NF- κ B 表达受抑制; 相反, 与对照组相比, rHMGB1 可促进肿瘤细胞的增殖、侵袭和迁移, 诱导 NF- κ B 表达, 抑制细胞凋亡。提示 HMGB1-TLR2 通路激活 NF- κ B, 能够促进 HCC 的生物学活性。有证据表明, HMGB1 可通过与巨噬细胞和口腔鳞状细胞癌细胞中的 RAGE 受体结合, 促进 NF- κ B 的活化, 诱导白细胞黏附分子和促炎因子的分泌, 从而产生炎症反应, 维持持续的肿瘤微环境, 最终导致 HCC 的发生^[23]。

3.3 HMGB1 与 HCC 的新陈代谢 缺氧是实体瘤中常见现象, 通常由肿瘤快速生长引起。缺氧和缺氧诱导因子 -1 α (hypoxia inducible factor-1, HIF-1 α) 通过募集调节性 T 细胞、骨髓来源的干细胞和巨噬细胞进入肿瘤微环境, 促进肿瘤免疫抑制环境形成^[24,25]。Jiang 等^[26]研究表明, 在缺氧情况下, HCC 细胞通过分泌 HMGB1 将肿瘤相关巨噬细胞 (tumor-associated macrophages, TAMs) 募集到肿瘤组织并加以活化 (M2-样激活), 引发巨噬细胞分泌大量的 IL-10、IL-12、IL-6 和血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF) 以促进 HCC 代谢。线粒体是细胞能量代谢、物质合成及细胞死亡的调控中心。肿瘤需要增加 ATP 产量以支持合成代谢和细胞增殖, HMGB1 可促进 RAGE 易位至线粒体, 提高线粒体复合物 I 的活性, 从而增加 ATP 的产生。HMGB1 通过细胞外信号调节激酶 2 (extracellular signal regulated kinase 2, MEK2) / 细胞外调节蛋白激酶 (extracellular regulated protein kinases, ERK) 信号转导通路诱导 RAGE 丝氨酸磷酸化, 此过程中, 磷酸化位点 Ser377 对 RAGE 在线粒体的定位和 ATP 的产生至关重要。RAGE 缺乏或 HMGB1 释放受抑制都会导致 ATP 生成减少, 抑制肿瘤的生长^[27]。淋巴管生成是提示肿瘤转移的指标之一, HMGB1 能促进体外人淋巴管内皮细胞的增殖和淋巴管生成, 提示 HMGB1 在 HCC 的淋巴转移中有潜在的促进作用^[28,29]。

3.4 HMGB1 与 miRNA miRNA 是由 21 ~ 23 个核苷酸组成的小的单链非编码 RNA。哺乳动物 60% 的

mRNA 受各种 miRNA 调节, miRNA 几乎参与机体所有的生命活动, 包括发育、增殖、肿瘤发生及细胞凋亡等。作为肿瘤抑制因子, miR-320a 可诱导肿瘤凋亡、抑制细胞增殖甚至改变肿瘤微环境。Lv 等^[30] 研究表明, HCC 患者 miR-320a 表达水平显著降低, HMGB1 是 miR-320a 的直接作用靶点, 且 HCC 中 HMGB1 的表达与 miR-320a 水平呈负相关。miR-320a 可下调 HMGB1 表达并抑制 HCC 的侵袭和转移。Li 等^[31] 研究表明, 在 HCC 患者中, miR-200a 呈低水平表达, 而 HMGB1 表达水平较正常组升高; 荧光素酶分析实验表明, 长链非编码 RNA TP73 反义 RNA1 (TP73-AS1) 与 HMGB1 基因的 3'-非编码区竞争结合 miR-200a, miR-200a 上调能够抑制 HCC 增殖及 HCC 细胞中 HMGB1、RAGE 和 NF- κ B 的表达水平。因此, miR-200a 可通过负性调控 HMGB1 来控制 HCC 的进展。

4 HMGB1 在 HCC 治疗中的临床意义

HMGB1 通过复杂的信号转导通路和多个作用环节对 HCC 的发生、发展和预后产生影响。目前的研究表明, HMGB1 可通过以下方式促进肿瘤的进展: ①在肿瘤微环境中, 肿瘤细胞与肿瘤浸润白细胞通过分泌 HMGB1 激活 NF- κ B 和炎症相关信号转导通路, 促进肿瘤的生长、侵袭和转移^[21]; ②HMGB1 可提高线粒体 ATP 的产量, 为肿瘤生长提供更多的能量^[32]; ③HMGB1 可促进肿瘤生长和转移中的血管生成^[33]; ④HMGB1 可抑制机体的抗肿瘤免疫^[27]。Zhang 等^[34] 研究表明, HMGB1 与伴有肝纤维化 HCC 患者的肿瘤旁巨噬细胞浸润及不良预后有关。Liu 等^[35] 通过 Kaplan-Meier 分析表明, 肿瘤切除术后 HCC 患者生存率较低与 HMGB1 的表达水平相关; 多元 Cox 回归分析表明, HMGB1 是预测 HCC 患者 3 年无病生存率的独立影响因素。因此, 血清 HMGB1 水平可作为 HCC 患者肿瘤分期的评价指标和预后指标。

综上, HCC 是最常见的肿瘤之一, 可通过肿瘤切除术和肝移植等外科治疗达到外科治愈。然而, 由于 HCC 的高转移率, 多数患者在就诊时已是晚期, 预后差。近年来, HCC 的化学治疗、靶向治疗及免疫治疗进展迅速, 但疗效尚有限, 新治疗药物和方法的研究成为热点。针对 HMGB1 调控的探索, 可作为 HCC 治疗药物新的潜在靶点。

参考文献

[1] Global Burden of Disease Cancer Collaboration. The global burden of cancer 2013[J]. *JAMA Oncology*, 2015, 1(4): 505-527.

- [2] Finn RS, Zhu AX, Farah W, et al. Therapies for advanced stage hepatocellular carcinoma with macrovascular invasion or metastatic disease: a systematic review and meta-analysis[J]. *Hepatology*, 2018, 67(1): 422-435.
- [3] Martinez MG, Testoni B, Zoulim F. Biological basis for functional cure of chronic hepatitis B[J]. *J Viral Hepat*, 2019, 26(7): 786-794.
- [4] Wang X, Wang N, Cheung F, et al. Chinese medicines for prevention and treatment of human hepatocellular carcinoma: current progress on pharmacological actions and mechanisms[J]. *J Integr Med*, 2015, 13(3): 142-164.
- [5] Kang R, Chen R, Zhang Q, et al. HMGB1 in health and disease[J]. *Mol Aspects Med*, 2014, 40: 1-116.
- [6] Jia L, Clear A, Liu FT, et al. Extracellular HMGB1 promotes differentiation of nurse-like cells in chronic lymphocytic leukemia[J]. *Blood*, 2014, 123(11): 1709-1719.
- [7] Luo Y, Chihara Y, Fujimoto K, et al. High mobility group box 1 released from necrotic cells enhance sregrowth and metastasis of cancer cells that have survived chemotherapy[J]. *Eur J Cancer*, 2013, 49(3): 741-751.
- [8] Schiller M, Heyder P, Ziegler S, et al. During apoptosis HMGB1 is translocated into apoptotic cell-derived membranous vesicles[J]. *Autoimmunity*, 2013, 46(5): 342-346.
- [9] Bertheloot D, Latz E. HMGB1, IL-1 α , IL-33 and S100 proteins: dual-function alarmins[J]. *Cell Mol Immunol*, 2017, 14(1): 43-64.
- [10] Sims GP, Rowe DC, Rietdijk ST, et al. HMGB1 and RAGE in inflammation and cancer[J]. *Annu Rev Immunol*, 2010, 28: 367-388.
- [11] Chen RC, Yi PP, Zhou RR, et al. The role of HMGB1-RAGE axis in migration and invasion of hepatocellular carcinoma cell lines[J]. *Mol Cell Biochem*, 2014, 390(1-2): 271-280.
- [12] Todorova J, Pasheva E. High mobility group B1 protein interacts with its receptor RAGE in tumor cells but not in normal tissues[J]. *Oncol Lett*, 2012, 3(1): 214-218.
- [13] Maglione PJ, Simchoni N, Cunningham-Rundles C. Toll-like receptor signaling in primary immune deficiencies[J]. *Ann N Y Acad Sci*, 2015, 1356(1): 1-21.
- [14] Gay NJ, Gangloff M. Structure and function of Toll receptors and their ligands[J]. *Annu Rev Biochem*, 2007, 76: 141-165.
- [15] O'Neill LA, Bowie AG. The family of five: TIR-domain-containing adaptors in Toll-like receptor signaling[J]. *Nature Rev Immunol*, 2007, 7(5): 353-364.
- [16] Wietzorrek G, Drexel M, Trieb M, et al. Anti-inflammatory activity of small-molecule antagonists of Toll-like receptor 2 (TLR2) in mice[J]. *Immunobiology*, 2019, 224(1): 1-9.
- [17] Xue J, Ge H, Lin Z, et al. The role of dendritic cells regulated by HMGB1/TLR4 signalling pathway in myocardial ischaemia reperfusion injury[J]. *J Cell Mol Med*, 2019, 23(4): 2849-2862.
- [18] Tohme S, Yazdani HO, Liu Y, et al. Hypoxia mediates mitochondrial biogenesis in hepatocellular carcinoma to promote tumor growth via HMGB1 and TLR9 interaction[J]. *Hepatology*, 2017, 66(1): 182-197.
- [19] 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.
- [20] Chen S, Dong Z, Yang P, et al. Hepatitis B virus X protein stimulates high mobility group box 1 secretion and enhances hepatocellular carcinoma metastasis[J]. *Cancer Lett*,2017,394:22-32.
- [21] Yan HX, Wu HP, Zhang HL, et al. P53 promotes inflammation-associated hepatocarcinogenesis by inducing HMGB1 release[J]. *J Hepatol*,2013,59(4):762-768
- [22] Shi W, Su L, Li Q, et al. Suppression of toll-like receptor 2 expression inhibits the bioactivity of human hepatocellular carcinoma[J]. *Tumor Biol*,2014,35(10):9627-9637.
- [23] He Q, You H, Li XM, et al. HMGB1 promotes the synthesis of pro-IL-1 β and pro-IL-18 by activation of p38 MAPK and NF- κ B through receptors for advanced glycation end-products in macrophages[J]. *Asian Pac J Cancer Prev*,2012,13(4):1365-1370.
- [24] Kumar V, Delovitch TL. Different subsets of natural killer T cells may vary in their roles in health and disease[J]. *Immunology*,2014,142(3):321-336.
- [25] Palazon A, Goldrath AW, Nizet V, et al. HIF transcription factors, inflammation, and immunity[J]. *Immunity*,2014,41(4):518-28.
- [26] Jiang J, Wang GZ, Wang Y, et al. Hypoxia-induced HMGB1 expression of HCC promotes tumor invasiveness and metastasis via regulating macrophage-derived IL-6[J]. *Exp Cell Res*,2018,367(1):81-88.
- [27] Kang R, Tang D, Schapiro NE, et al. The HMGB1/RAGE inflammatory pathway promotes pancreatic tumor growth by regulating mitochondrial bioenergetics[J]. *Oncogene*,2014,33(5):567-577.
- [28] Qiu Y, Chen Y, Fu X, et al. HMGB1 promotes lymphangiogenesis of human lymphatic endothelial cells in vitro[J]. *Med Oncol*,2012,29(1):358-363.
- [29] Zhang W, Tian J, Hao Q. HMGB1 combining with tumor-associated macrophages enhanced lymphangiogenesis in human epithelial ovarian cancer[J]. *Tumour Biol*,2014,35(3):2175-2186.
- [30] Lv G, Wu M, Wang M, et al. miR-320a regulates high mobility group box 1 expression and inhibits invasion and metastasis in hepatocellular carcinoma[J]. *Liver Int*,2017,37(9):1354-1364.
- [31] Li S, Huang Y, Huang Y, et al. The long non-coding RNA TP73-AS1 modulates HCC cell proliferation through miR-200a-dependent HMGB1/RAGE regulation[J]. *Exp Clin Cancer Res*,2017,36(1):51
- [32] Vandenebeele P, Vandecasteele K, Bachert C, et al. Immunogenic apoptotic cell death and anticancer immunity[J]. *Adv Exp Med Biol*,2016,930:133-149.
- [33] 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.
- [34] Zhang QB, Jia QA, Wang H, et al. High-mobility group protein box 1 expression correlates with peritumoral macrophage infiltration and unfavorable prognosis in patients with hepatocellular carcinoma and cirrhosis[J]. *BMC Cancer*,2016,16(1):880.
- [35] Liu Z, Dou C, Wang Y, et al. High-mobility group box 1 has a prognostic role and contributes to epithelial mesenchymal transition in human hepatocellular carcinoma[J]. *Mol Med Rep*,2015,12(4):5997-6004.

收稿日期: 2019-04-01

李丽莉, 汪茂荣. 高迁移率蛋白B1的生物学特性与肝细胞癌关系研究进展[J/CD]. *中国肝脏病杂志(电子版)*, 2020,12(1):31-35.