[11] Vemulapalli R, Lara LF, Sreenarasimhaiah J, et al. A comparison of palliative stenting or emergent surgery for obstructing incurable colon cancer[J]. Dig Dis Sci, 2010, 55(6): 1732 – 1737.
[12] Xinopoulos D, Dimitroulopoulos D, Theodosopoulos T, et al. Stenting or stoma creation for patients with inoperable malignant colonic obstructions? Results of a study and cost-effectiveness analysis[J]. Surg Endosc, 2004, 18(3): 421 – 426.
[13] Johnson R, Marsh R, Corson J, et al. A comparison of two methods of palliation of large bowel obstruction due to irremovable colon cancer [J]. Ann R Coll Surg Engl, 2004, 86(2): 99 – 103.
[14] Law WL, Choi HK and Chu KW. Comparison of stenting with emergency surgery as palliative treatment for obstructing primary left – sided colorectal cancer[J]. Br J Surg, 2003, 90(11): 1429 – 1433.
[15] Carne PW, Frye JN, Robertson GM, et al. Stents or open operation for palliation of colorectal cancer: a retrospective, cohort study of perioperative outcome and long-term survival[J]. Dis Colon Rectum, 2004, 47(9): 1455 – 1461.
[16] Fiori E, Lamazza A, De Cesare A, et al. Palliative management of malignant rectosigmoidal obstruction. Colostomy vs. endoscopic stenting. A randomized prospective trial[J]. Anticancer Res, 2004, 24(1): 265 – 268.
[17] Tomiki Y, Watanabe T, Ishibiki Y, et al. Comparison of stent placement and colostomy as palliative treatment for inoperable malignant colorectal obstruction[J]. Surg Endosc, 2004, 18(11): 1572 – 1577.
[18] Van Hooft JE, Fockens P, Marinelli AW, et al. Early closure of a multicenter randomized clinical trial of endoscopic stenting versus surgery for stage IV left – sided colorectal cancer[J]. Endoscopy, 2008, 40(3): 184 – 191.
[19] Varadarajulu S, Roy A, Lopes T, et al. Endoscopic stenting versus surgical colostomy for the management of malignant colonic obstruction: comparison of hospital costs and clinical outcomes[J]. Surg Endosc, 2011, 25(7): 2203 – 2209.
[20] Tilney HS, Lovegrove RE, Purkayastha S, et al. Comparison of colonic stenting and open surgery for malignant large bowel obstruction[J]. Surg Endosc, 2007, 21(2): 225 – 233.
[21] Datye A and Hersh J. Colonic perforation after stent placement for malignant colorectal obstruction--causes and contributing factors[J]. Minim Invasive Ther Allied Technol, 2011, 20(3): 133 – 140.

(编辑:周小林)

高迁移率族蛋白 1 与骨关节疾病的研究进展

Advances in research of high mobility group box-1 protein and osteoarticular diseases

邓 旭,舒 钧,浦 波 (昆明医科大学第二附属医院创伤外科,云南 昆明 650101)

[关键词] 高迁移率蛋白 1;骨关节炎;骨肉瘤
[中图分类号] R684.3 [文献标识码] B [文章编号] 1672-5042(2014)04-0418-04

高迁移率族蛋白 1(high mobility group box-1 protein, HMGB1)是一种普遍存在于哺乳动物真核细胞内的非组蛋白,最早被发现是在 1973 年,Goodwin 等[1]利用羧甲基纤维素色谱法从小牛胸腺中分馏并进行氨基酸分析和分子量测定。但是首先有报告证明这种蛋白质在后期炎症反应中发挥着重要的功能却是在 1999 年,Wang 等[2]利用小鼠建立的内毒素血症模型,从开始检测到肿瘤坏死因子 α(tumor necrosis factor α,TNF-α)或白细胞介素 1(interleukin1-1,IL-1)的 8 h 后,小鼠体内开始出现 HMGB1。因其在炎症反应中出现的时间晚,持续时间长,故为晚期炎症反应提供了治疗靶标。在细胞内,HMGB1 可连接 DNA 起修饰染色体和调节转录作用,在细胞外,HMGB1 是一种促炎因子,可介导炎症反应、促进细胞分化等,具有普遍的生物学效应。近年来,不断有学者发现 HMGB1 与许多疾病的发生发展有着密切的关系,例如肿瘤、动脉粥样硬化、风湿免疫性疾病,骨关节疾病等,本文重点介绍 HMGB1 在骨关节疾病中的研究进展。

doi:10.11659/jjssx.1672-5042.201404035
[通讯作者] 舒钧,E-mail:1498245422@qq.com
[收稿日期] 2014-03-25 [修回日期] 2014-04-16

1 HMGB1 的分子结构

HMGB1 是一种核 DNA 结合蛋白,由 215 个氨基酸组成,在进化上高度保守,他作为一种转录调控的辅助因子,在哺乳动物之间具有 99% 的同源性,人类 HMGB1a 蛋白与啮齿类动物的 HMGB1 仅在 C 末端重复序列中存在 2 个氨基酸的差异[3]。HMGB1 蛋白由 3 个独立的结构域组成(A-box、B-box 和 C-box)。A-box 介于第 2 到第 79 个氨基酸之间,是肝素结合位点,该区域的作用相当于是拮抗总 HMGB1 蛋白,重组 A-box 蛋白在科研研究中可以作为 HMGB1 的拮抗剂使用,他对 HMGB1 产生竞争性抑制的作用。B-box 介于第 89 到第 163 个氨基酸之间,其所在的区域即是引起炎症反应的结构域,HMGB1 的前炎症因子活性即存在于 B-box 的前 20 个氨基酸序列,他具有促炎活性和与晚期糖化终产物受体(the receptor for advanced glycation end products,RAGE)结合的能力,A-box 和 B-box 与 DNA 非特异性结合。C-box 介于第 186 到第 215 个氨基酸之间,几乎完全由天冬氨酸和谷氨酸构成,故呈酸性,该区域的作用是

在 HMGB1 核细胞迁移的过程中保护 A-box 和 B-box[4]。需要特别提出的是,在 23 和 45 的位置上出现的 2 个半胱氨酸在低电势下氧化还原形成二硫键,可以激活 1 个 beklinα 自噬。在 106 位的半胱氨酸负责结合到 TOLL 样受体 4(TOLL like reportor4,TLR-4),并从活化的巨噬细胞释放细胞因子[5]。

2 HMGB1 的释放

2.1 主动分泌

无论是炎性因子刺激还是细胞应激,均可刺激单核巨噬细胞、成熟的树突状细胞及自然杀伤细胞核等核池内的 HMGB1 乙酰化,促使他在细胞中重新分布,以保持胞浆和胞核的动态平衡[6]。但是 HMGB1 蛋白不具有前导肽序列,故不能通过内质网的经典途径分泌。他是由单核巨噬细胞通过专门的分泌性溶酶体产生囊泡,以出胞的方式分泌至细胞外 。

2.2 被动释放

除了主动分泌之外,当细胞发生损伤和死亡后可被动释放 HMGB1[3]。凋亡细胞有着一定的特殊性:在细胞凋亡早期,因为 HMGB1 与胞核 DNA 紧密结合在一起,故不能释放至细胞外。但在细胞凋亡的晚期,HMGB1 可与 DNA 和细胞残体分开,从而释放到细胞外促进炎症发生,且 HMGB1 的被动释放可能与凋亡细胞的类型相关[7]。同时,当凋亡细胞被巨噬细胞吞噬之后,也可刺激巨噬细胞主动分泌 HMGB1。

2.3 其他方式

某些细胞还可通过自分泌的形式分泌 HMGB1,但是只对该细胞周围的组织器官起作用,不参与全身炎症反应

3 HMGBl 的受体

HMGB1 经过一系列的翻译后修饰,如乙酰化,磷酸化,甲基化和多聚核糖基化等,最终释放到细胞外激活免疫和炎症反应,其中包括 RAGE、TLR、多配体蛋白聚糖、络氨酸磷酸酶、血栓素等受体,目前研究较多的是 RAGE 和 TLR。

3.1 RAGE

RAGE 是一种免疫球蛋白,位于细胞表面,和 HMGB1 结合可促进肿瘤生长,参与炎症反应。他是由一个 N 端序列、一个 V 形区域和两个 C 型区域组成。V 形区域和 C1 区域连接在一起形成一个结构单元,该结构单元在识别配体上起重要作用。RAGE 有一个跨膜域和一个胞质域,该区域对信号传导至关重要[8]。HMGB1 的生物学功能是通过其 B-box 与 RAGE 的 V 形结构域相结合实现的。HMGB1 与 RAGE 的结合还取决于肝素、细胞表面蛋白聚糖等多种因素。有研究表明[9],和 HMGB1 相比,RAGE 更容易与肝素形成复合物,且更稳定,这为肝素拮抗 HMGB1 提供了新的依据。另外,HMGB1-RAGE 的相互作用可能与炎性骨质流失和骨重建有关[10]。最近有研究人员开发了一种新型蛋白质骨架为基础的 HMGB1 抑制剂,在体外能抑制 HMGB1-RAGE 的相互作用,且呈剂量依赖性[11]。

3.2 TLR

TLR 是一组横跨膜的蛋白质(TLR1 到 TLR10),和 HMGB1 结合可以刺激固有免疫,诱导新生血管。他们是由胞外域、跨膜域和胞质域组成。胞外域是一组富含亮氨酸的重复序列,用来调节配体的识别,而胞质域包含 TOLL/IL-1 受体,对信号传导起着关键作用[12]。目前报道的与 HMGB1 有关的 TLR 包括 TLR2,TLR4 和 TLR9,但很少有 HMGB1 与这些受体之间结合机制的研究,肝素可能在介导的 HMGB1-RAGE 相互作用中起重要作用,但不知道他是否介导 HMGB1-TLR 的相互作用[9],还需要进一步的研究来探讨 HMGB1-TLR 结合的机制。

4 HMGB1 与骨关节疾病的关系

4.1 类风湿性关节炎

类风湿性关节炎(Rheumatoid Arthritis,RA)是一种自身免疫性疾病,其特征为慢性滑膜炎症和关节软骨侵蚀,该疾病全世界患病率是 0.51%。滑膜细胞、巨噬细胞和单核细胞生产的促炎细胞因子(如 TNF-α,IL-1 和 IL-6)和金属蛋白酶在 RA 患者关节骨与软骨破坏中发挥重要作用。HMGB1 也已被证明了在发病中是重要的促炎因子,在大多数 RA 患者的血清中,HMGB1 的水平比健康对照组显著高,并且与疾病活动的程度相关。kokkola 等[13]首次发现在 RA 患者及佐剂性关节炎实验大鼠滑膜组织中,无论是细胞核,细胞质,还是在细胞外,HMGB1 均高度表达。Taniguchi 等[14]发现 RA 患者的血清,关节液和滑膜组织中 HMGB1 水平均高于健康人。Ostberg 等[15]将重组的 HMGB1 纯化蛋白注入 DNaseII(-/-) × IFNRI(-/-)小鼠关节腔内,建立了一个很好的类风湿性关节炎模型,进一步证明了 HMGB1 在 RA 发病机制中的作用。在 RA 关节滑膜细胞中,HMGB1 主要表达在滑膜上皮细胞,以巨噬细胞样滑膜细胞的细胞质和细胞外基质为主,而滑膜下细胞基本上无 HMGB1 的表达[16]。血管翳是巨噬细胞、破骨细胞等侵入的滑膜组织,逐渐侵蚀软骨、软骨下骨和骨骼,在 RA 患者的血管翳内,有高表达的 HMGB1、IL-1 和 TNF-α 等促炎因子,提示 HMGB1 可能参与软骨破坏的病理过程。在 RA 患者的关节中,破骨细胞是软骨和支撑结构被破坏的关键因素,破骨细胞和成骨细胞均可释放 HMGB1,成骨细胞主要是受甲状旁腺素的刺激释放,并且可能会介导骨重建。同时 HMGB1 也是一种破骨细胞激活剂,对软骨及软骨下骨有直接的破坏作用[10]。骨髓内,骨凋亡细胞也可释放 HMGB1,作为骨吸收信号导致炎性骨质流失。HMGB1 还可以加速的组织型纤溶酶原激活物(tissue-type plasminogen activator,t-PA)催化纤溶酶原和金属蛋白酶的活动,在关节炎的早期即可通过该过程引起软骨和骨的破坏。

4.2 强直性脊柱炎

强直性脊柱炎(Ankylosing Spondylitis,AS)是一种慢性风湿性疾病,其特点是骶髂关节疼痛,脊柱关节附着部位局部炎症、骨化,最终导致患者残疾和功能受限[17]。对于该疾病的病因和发病机制尚未完全了解。虽然尚未找到微生物与 AS 发病机制的直接联系,但是目前已经证实微生物可能通过泌尿系统或消化系统刺激 TLR 引发慢性炎症,而坏死细胞释放的 HMGB1 可通过 RAGE 和 TLR 介导,从而参与 AS 的发病过程。近年来,国内外学者对 AS 患者血清 HMGB1 的表达做了一系列研

究,李宏芬等[18]分别对 40 例 AS 患者和健康对照组的血清 HMGB1 进行了对比,他们认为 AS 患者血清中 HMGB1 的水平高于健康对照者,且与 AS 活动期指标 C 反应蛋白(C reactive protein,CRP)、红细胞沉降率(erythrocyte sedimentation rate,ESR),血小板(blood platelet,PLT)均呈正相关。刘小军等[19]认为,AS 患者血清 HMGB1 的水平与 ESR、强直性脊柱炎常用疗效评分标准(Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index,BASDAI)呈正相关,而与 CRP 无关。但最近,Oktayoglu 等[20]发表了一项研究,他们利用 30 名 AS 患者和 29 名健康对照组,检测其血清 HMGB1 含量和各项 AS 指标,包括强直性脊柱炎功能性指数(Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index,BASFI)、BASDAI、ESR、CRP、PLT 等,发现在 AS 患者的血清 HMGB1 水平高于健康对照组,但是与其他 AS 的指标均不相关,最后他们建议尽管在 AS 的发病机制中 HMGB1 可能发挥重要作用,但并不是一个反应疾病活动的好指标。对于 HMGB1 在 AS 发病机制中的作用还需进行大样本的进一步的研究。

4.3 骨肉瘤

骨肉瘤是一种常发生在 20 岁以下的青少年或儿童的恶性骨肿瘤,在小儿骨恶性肿瘤中最多见,约占小儿肿瘤的 5%。在骨肉瘤的化疗过程中,常会有化疗药物耐药的情况出现[21]。有研究发现,阿霉素、顺铂、甲氨蝶呤都能促进人骨肉瘤细胞 HMGB1 表达增强,而 HMGB1 介导的细胞自噬[22](程序性细胞存活机制,与细胞凋亡相对)将显著提高化疗药物的耐药性。采用短发夹核糖核酸(short hairpin Ribonucleic Acid,shRNA)介导的方式敲出 HMGB1 后,无论是在体内还是体外均可促进骨肉瘤细胞死亡和抑制其生长。因此,降低 HMGB1 的表达可抑制骨肉瘤细胞自噬,增加骨肉瘤细胞的死亡和化疗药物的敏感性[23]。另外,维持 HMGB1 A-box 的氧化还原状态,可能会调节顺铂的抗肿瘤活性[24]。总之,对于 HMGB1 的研究将作为骨肉瘤治疗的一个新的目标。

4.4 骨关节炎

骨性关节炎(osteoarthritis,OA)是一种以关节软骨退变、骨赘形成、软骨下骨化为特点的慢性炎性关节炎,还可以诱发继发性滑膜炎,其发病机制仍未完全明了。以前有学者认为,在 OA 的发病中,HMGB1 的表达和炎性细胞因子 IL-6、IL-8 一样会上调[25]。最近,Heinola 等[26]已经证实,在牛膝关节骨性关节炎中,HMGB1 通过基质金属蛋白酶-2(MMP-2)和基质金属蛋白酶-9(MMP-9)来介导组织蛋白的降解和重塑。Kyostio 等[27]利用 STR/ORT 小鼠制造了一个很好的自发性骨关节炎的模型,该模型骨关节炎增生的滑膜组织中。HMGB1 相对于对照组明显升高。Terada 等[28]利用 PT-PCR 和免疫组化对 27 例 OA 患者关节软骨和 4 例正常关节软骨进行分析,发现在 OA 患者关节软骨中,无论是 mRNA 还是 HMGB1 的表达均远大于正常关节软骨,且 HMGB1 在细胞内的表达主要是在细胞质内,在细胞核内 OA 患者和对照组无明显区别,故可推测在 OA 的发病机制中核外 HMGB1 可能起重要作用。

5 HMGB1 拮抗剂

HMGB1 的拮抗剂包括特异性 HMGB1 中和抗体,丙酮酸乙酯,HMGB1 A-box 蛋白,硬脂酰溶血磷脂酰胆碱,他汀类药物等。丙酮酸乙酯是一种氧自由基清道夫,也是目前研究较多的一种 HMGB1 拮抗剂。他可能的机制是抑制核因子 kB(NF-kB)和酪氨酸蛋白激酶(Janus Kinase,JAK)/信号转导和转录激活因子(signal transducers and activators of transcription,STAT)信号通路,以及其抗氧化的作用。他可以抑制多种炎症介质的释放,显著降低血清 HMGB1 的水平[29]。Schierbec 等[30]利用单克隆抗 HMGB1 抗体和 HMGB1 A-box 蛋白,在胶原性关节炎(Collagen-induced arthritis,CIA)动物模型上成功的改善了其关节炎的症状。Otoshi 等[31]也在动物实验上证实了 HMGB1 阻断治疗对于髓核移植引起的神经根性痛有一定的效果,但抗 HMGB1 抗体和 A-box 蛋白制备困难,且价格比较昂贵,离临床应用还有一定的距离。有报道称[32]RA 患者血清 HMGB1 水平与胆碱能抗炎途径的活性有关,在 CIA 实验动物模型中,通过增强迷走神经的信号传导,可以明显减少 HMGB1 的释放和抑制 HMGB1 的促炎活性,因此将来可以通过增加迷走神经的活动来减低 HMGB1 的水平。近年来,也有学者研究中草药制剂对 HMGB1 的抑制作用,如甘草酸等,特别是在抗肿瘤方面[33]。

6 小结与展望

HMGB1 作为一种核因子和一种分泌蛋白,他是动植物生存所必须的蛋白,他在细胞内可以起到修饰染色质和调节转录的作用。在细胞外,它与 RAGE,TLR 等受体以高亲和力结合,在炎症晚期诱导促炎因子活化,介导炎症反应。也正是由于他出现在炎症晚期这一特点,为临床上的治疗提供了明确的治疗靶标和足够的治疗时间。但对于 HMGB1 的作用机制还需进一步的研究,如 HMGB1-TLR 相互作用的机制,HMGB1 在 AS 发病过程中的作用等。这些问题的阐明将有助于为这些疾病提供新的治疗策略

[参考文献]

[1] 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.

[2] 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.

[3] Yang H, Antoine DJ, Andersson U, et al. The many faces of HMGB1: molecular structure-functional activity in inflammation, apoptosis, and chemotaxis[J]. J Leukoc Biol, 2013, 93(6): 865 – 873.

[4] Lamore SD, Cabello CM, Wondrak GT. HMGB1-directed drug discovery targeting cutaneous inflammatory dysregulation[J]. Curr Drug Metab, 2010, 11(3): 250 – 265.

[5] Tang D, Kang R, Zeh HJ, et al. High-mobility group box 1, oxidative stress, and disease[J]. Antioxid Redox Signal, 2011, 14(7): 1315 – 1335.

[6] Zhu S, Li W, Ward MF, et al. High mobility group box 1 protein as a potential drug target for infection-and injury-elicited inflammation[J]. In-

flamm Allergy Drug Targets,2010,9(1):60 – 72.
[7] Bell cw, Jiang W, Reich CF 3rd, et al. The extracellular release of HMGB1 during apoptotic cell death[J]. Am J Physiol Cell Physiol, 2006,291(6):C1318 – 1325.
[8] Sims GP, Rowe DC, Rietdijk ST, et al. HMGB1 and RAGE in inflammation and cancer[J]. Annu Rev Immunol,2010,28:367 – 388.
[9] Xu D, Young J, Song D, et al. Heparan sulfate is essential for high mobility group protein 1 (HMGB1) signaling by the receptor for advanced glycationend products (RAGE) [J]. J Biol Chem, 2011, 286(48): 41736 – 41744.
[10] Zhou Z, Xiong WC. RAGE and its ligands in bone metabolism. Front Biosci (Schol Ed),2011,3:768 – 776.
[11] Ibrahim ZA, Armour CL, Phipps S, et al. RAGE and TLRs: relatives, friends or neighbours? [J]. Mol Immunol,2013,56(4):739 – 744.
[12] Botos I, Segal DM, Davies DR, et al. The structural biology of Toll-like receptors[J]. Structure,2011,19(4):447 – 59.
[13] Kokkola R, Li J, Stmdberg E, et al. Successful treatment of collagen – induced arthritis in mice and rats by targeting extracellular high mobility group box chromosomal protein 1 activity[J]. Arthritis Rheum, 2003,48(7):2052 – 2058.
[14] Taniguchi N, Kawahara K, Yone K, et al. High mobility group box chromosomal protein 1 plays a role in the pathogenesis of rheumatoid arthritis as a novelcytokine[J]. Arthritis Rheum,2003,48(4):971 – 981.
[15] Ostberg T, Kawane K, Nagata S et al. Protective targeting of high mobility group box chromosomal protein 1 in a spontaneous arthritis model [J]. Arthritis Rheum,2010,62(10):2963 – 2972.
[16] Andersson U, Harris HE. The role of HMGB1 in the pathogenesis of rheumatic disease[J]. Biochim Biophys Acta,2010,1799(1 – 2):141 – 148.
[17] 许红飞,初同伟. 强直性脊柱炎相关骨化因子研究进展[J]. 重庆医学,2013,42(15):1769 – 1771.
[18] 李宏芬,吕建媛,宋海澄,等. 高迁移率族蛋白 B1 与强直性脊柱炎的相关性[J]. 广东医学,2012,3(8):1142 – 1143.
[19] 刘小军,冯艳广,魏 琴,等. 强直性脊柱炎患者血清高迁移率族蛋白 1 水平及其意义[J]. 中国现代药物应用,2012,6(21):45 – 46.
[20] Oktayoglu P, Em S, Tahtasiz M, et al. Elevated serum levels of high mobility group box protein 1 (HMGB1) in patients with ankylosing spondylitis and its association with disease activity and quality of life [J]. Rheumatol Int,2013 33(5):1327 – 1331.
[21] 高天君,杨达宇. Notch1 信号抑制对成骨肉瘤细胞化疗药物敏感性的影响[J]. 局解手术学杂志,2012,21(3):285 – 287.
[22] Kang R, Livesey KM, Zeh HJ, et al. Metabolic regulation by HMGB1-mediated autophagy and mitophagy [J]. Autophagy, 2011, 7 (10): 1256 – 1258.
[23] 唐道林. HMGB1 and autophagy[J]. 医学研究生学报,2012,25(10):1009 – 1011.
[24] Park S, Lippard SJ. Redox state-dependent interaction of HMGB1 and cisplatin-modified DNA [J]. Biochemistry, 2011, 50 (13): 2567 – 2574.
[25] 郑 毅,董 馨,陆江阳,等. 骨关节炎患者软骨及骨膜高迁移率族蛋白 1 的表达[J]. 中华老年医学杂志,2006,2(25):173 – 176.
[26] Heinola T, de Grauw JC, Virkki L, et al. Bovine chronic osteoarthritis causes minimal change in synovial fluid[J]. J Comp Pathol,2013,148 (4):335 – 344.
[27] Kyostio MS, Nambiar B, Hutto E, et al. STR/ort mice, a model for spontaneous osteoarthritis, exhibit elevated levels of both local and systemic inflammatory markers[J]. Comp Med,2011,61(4):346 – 355.
[28] Terada C, Yoshida A, Nasu Y, et al. Gene expression and localization of high-mobility group box chromosomal protein-1 (HMGB-1) in human osteoarthritic cartilage[J]. Acta Med Okayama, 2011, 65(6): 369 – 377.
[29] Liang X, Chavez AR, Schapiro NE, et al. Ethyl pyruvate administration inhibits hepatic tumor growth[J]. J Leukoc Biol,2009,86(3):599 – 607.
[30] Yang J, Zhang W. New molecular insights into osteosarcoma targeted therapy[J]. Curr Opin Oncol,2013,25(4):398 – 406.
[31] Otoshi K, Kikuchi S, Kato K, et al. Anti-HMGB1 neutralization antibody improves pain-related behavior induced by application of autologous nucleus pulposus onto nerve roots in rats[J]. Spine (Phila Pa 1976),2011,36(11):E692 – 698.
[32] Li T, Zuo X, Zhou Y, et al. The vagus nerve and nicotinic receptors involve inhibition of HMGB1 release and early pro – inflammatory cytokines function in collagen-induced arthritis[J]. J Clin Immunol,2010, 30(2):213 – 220.
[33] Smolarczyk R, Cichon T, Matuszczak S, et al. The role of glycyrrhizin, an inhibitor of HMGB1 protein, in anticancer therapy[J]. Arch Immunl Ther Exp,2012,60(5):391 – 399.

(编辑:周小林)