

## HMGB1 与恶性肿瘤之间的相关性研究进展\*

刘嘉综述,吴小松<sup>△</sup>审校  
(重庆市急救医疗中心耳鼻咽喉科 400014)

**[摘要]** 肿瘤的浸润、转移一直以来是影响临床治疗效果的主要因素,肿瘤死亡患者中 90% 死于肿瘤侵袭或转移,高迁移率族蛋白 B1(HMGB1)是广泛存在于真核细胞核内的非组蛋白染色体结合蛋白,近年研究表明,其在肿瘤的浸润、转移过程中有着重要作用,本文就其与恶性肿瘤之间的相关性作一综述。

**[关键词]** 高迁移率族蛋白质类;肿瘤;相关性

**[中图分类号]** R730 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2018)28-3702-03

恶性肿瘤是人们谈之色变的一种恶性疾病,每年因其死亡的人数也在逐渐增加,联合国癌症研究机构指出到 2030 年因癌症死亡的人数将达到 1 300 万左右<sup>[1]</sup>,肿瘤的发生发展是一个多因子参与,复杂的多步骤过程,受到多种因素影响,但其死亡的主要原因是恶性肿瘤的复发和转移造成临近器官组织和全身各系统的变化。因此,如果能够阻止肿瘤的复发和转移过程将会给全人类带来不可估量的价值,近些年的研究表明高迁移率族蛋白 B1(high mobility group box 1 protein, HMGB1)参与了多种恶性肿瘤发生发展过程,本文就近些年国内外对于 HMGB1 与恶性肿瘤之前的研究进展作一综述。

### 1 HMGB1 的结构

HMGB1 于 1973 年首次在牛胸腺细胞中发现,因其在聚丙烯酰胺凝胶电泳(PAGE)中迁移速度快而得名。高迁移率族(HMG)蛋白包括 3 个家族,HMGA、HMGB、HMGN<sup>[2-3]</sup>,而 HMGB 家族又包括 HMGB1、HMGB2、HMGB3, HMGB1 属于其中含量最丰富的一种蛋白,它由 215 个氨基酸构成,相对分子质量在 30 000 左右,此序列高度保守,定位于染色体 13q12 上,包含 5 个外显子和 4 个内含子。HMGB1 由 3 个结构域组成(A-box、B-box、C 端),N 端主要是赖氨酸残基,包含 A-box 和 B-box, B-box 与炎症反应有关,是导致炎症反应的主要结构域,而 A-box 能够竞争性的抑制 B-box 的作用<sup>[4]</sup>。C 端主要含有谷氨酸和天冬氨酸,其作用在于调节 HMGB1 和 DNA 之间的结合。

### 2 HMGB1 的功能特点及分泌形式

HMGB1 分布广泛,在肝、心、脾、肺、肾及淋巴组织都有发现,除肝、脑组织主要存在于细胞外,在大多数组织 HMGB1 存在于细胞核内<sup>[5]</sup>。细胞核内的 HMGB1 主要功能是与 DNA 结合后,参与基因的重组、复制、转录调控等生命活动,并稳定核小体,所以有部分学者也把它叫做“DNA 伴侣”。细胞外的 HMGB1 具有多种生物学效应,主要的作用是参与炎症反应。近年来的许多研究表明 HMGB1 还参与了

如休克、创伤、免疫性疾病、恶性肿瘤等疾病的发病过程<sup>[6]</sup>。

细胞外的 HMGB1 主要由两种形式分泌产生,一种是主动分泌,一种是被动释放。主动分泌 HMGB1 的一些细胞包括单核细胞、巨噬细胞等在受到诸如内毒素、肿瘤坏死因子及应激反应等的一些刺激作用下分泌其到细胞外<sup>[7]</sup>,还有如树突状细胞、NK 细胞也能主动分泌 HMGB1。而 HMGB1 的被动释放主要是细胞死亡或者在受到损伤后,但是在凋亡细胞中却存在争议,早期的研究显示在凋亡过程中 HMGB1 不能被乙酰化,因此阻止了其释放到细胞外,然而也有研究表明在一些凋亡细胞中 HMGB1 也可以释放到细胞外<sup>[8]</sup>。

### 3 HMGB1 的信号通路

HMGB1 能够与许多细胞表面分子结合发挥其生物学效应。在与 HMGB1 结合的受体中最主要的两种是晚期糖基化终末产物受体(receptor for advanced glycation end-products, RAGE)和 Toll 样受体(toll-like family of receptors, TLRs)。

RAGE 是一种免疫球蛋白,是已经证明了的目前已知的 HMGB1 惟一高亲和力受体,存在于多种细胞组织中<sup>[9]</sup>。HMGB1 和 RAGE 结合后主要是通过两条途径来完成其生物学效应,一条途径是通过激活细胞分裂周期蛋白 42(cell division cycle protein 42, Cdc42)和家族鸟苷三磷酸酶(Rho family of small GTPases, Rho GTPases)进而调节细胞骨架重建、细胞迁移和神经轴突生长等<sup>[10]</sup>;另一条途径是通过激活丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinases, MAPKs)进而激活 p38、p42、p44、C-Jun 氨基末端激酶(JNK)及核因子  $\kappa$ B(NF- $\kappa$ B)等,导致炎症反应<sup>[11-12]</sup>。

Toll 样受体是一 I 型跨膜蛋白,主要表达在免疫细胞,在一些上皮细胞和成纤维细胞也有表达。其中与 HMGB1 关系最为密切的是 TLR2 和 TLR4, TLR2 和 TLR4 可以与 HMGB1 结合后激活 NF- $\kappa$ B 进而引起炎症反应<sup>[13-14]</sup>。

\* 基金项目:重庆市卫生和计划生育委员会基金资助项目(2015XMSB0001085)。 作者简介:刘嘉(1986—),主治医师,硕士,主要从事临床头颈肿瘤研究。 <sup>△</sup> 通信作者, E-mail:992202458@qq.com。

## 4 HMGB1 和肿瘤

肿瘤发生发展的分子过程至今仍未完全阐明,通过已有的研究显示,癌基因的激活和抑癌基因的失活、细胞外基质遭到破坏降解、肿瘤细胞浸润转移、新生血管形成等这些都和肿瘤发展的过程相关联。肿瘤的发生发展与 HMGB1 有着千丝万缕的联系。

在正常生命体中,细胞的个数是保持相对稳定的,有增殖的细胞,也存在着凋亡的细胞,而在肿瘤细胞中这样的平衡就会被打破。VOLP 等<sup>[15]</sup>通过实验观察到 HMGB1 能够通过抑制凋亡蛋白 C-IAP2 的增加,从而抑制了半胱氨酸的天冬氨酸蛋白水解酶(caspases),而 caspases 又是促凋亡发生的酶类,因此导致的细胞的凋亡受抑制。

肿瘤细胞的生长复制过程中需要大量的营养,因此需要构建自己的血管系统,在此过程中多种细胞因子诱导新生血管形成,其中 VEGF 就是最为重要的一种,研究显示 HMGB1 能够使 VEGF 的表达上调,而且可以使得细胞产生更多的细胞因子诱导新生血管形成<sup>[16]</sup>。

在肿瘤的浸润转移中 HMGB1 也起着重要的作用。研究显示, HMGB1 与 RAGE 结合后,激活 MAPK 等信号通路,从而激活金属蛋白酶类,导致细胞外基质的降解,因此可以促进肿瘤的浸润转移,如果阻断 HMGB1 与 RAGE 的相互结合就可以抑制这些信号通路的作用,从而抑制了肿瘤细胞的浸润和转移<sup>[16]</sup>。

目前的研究证明,在大多数肿瘤的临床研究中都发现了 HMGB1 存在着过度表达。肖建彪等<sup>[17]</sup>通过免疫组织化学染色检测了 48 例癌组织和 48 例癌旁组织,结果 HMGB1 在恶性肿瘤组织中阳性率为 89.6%、癌旁组织阳性率为 77.1%、癌组织强阳性率为 54.1%、癌旁组织强阳性率为 6.5%,得出结论 HMGB1 在多种恶性肿瘤组织中呈强阳性表达,其可能是鉴别正常组织与癌组织潜在的生物学标志物。

**4.1 HMGB1 和呼吸系统肿瘤** 徐圣葆等<sup>[18]</sup>采用免疫组织化学染色检测了肺癌组织中 HMGB1 和血管内皮生长因子 C(VEGF-C)的表达,结果发现,非小细胞肺癌组织 HMGB1 和 VEGF-C 阳性率明显高于癌旁组织, HMGB1 在肺鳞癌组织中阳性表达率要明显低于腺癌组织,而其癌旁组织阳性表达率却高于肺腺癌癌旁组织,有淋巴结转移的非小细胞肺癌组织中 HMGB1 和 VEGF-C 阳性率明显高于无淋巴结转移的组织,且 VEGF-C 的表达和 HMGB1 表达呈现正相关,认为 HMGB1 和 VEGF-C 的表达与肺癌组织病理类型和淋巴转移相关,可作为肺癌转移、治疗和预后判断的指标。郝静静等<sup>[19]</sup>研究了 65 例肺癌组织及其癌旁组织中 HMGB1 和 MMP-9 的表达,结果显示二者在肺癌组织中的表达率要高于癌旁组织,但是与徐圣葆等研究中不同的是他们的研究显示 HMGB1 在肺鳞癌组织中的阳性表达率要高于腺癌组织,且其癌旁组织的阳性表达率也要高于肺腺癌的癌旁组织。以上研究表明 HMGB1 与肺癌密切相关,但是也存在

争议,其具体机制有待进一步考证。

**4.2 HMGB1 与消化系统肿瘤** HMGB1 在胃癌组织中的水平与巨噬细胞的浸润程度相关,能够调节肿瘤组织中的微环境<sup>[20]</sup>。宋舟等<sup>[21]</sup>研究结果显示 HMGB1 在大肠癌中呈强阳性,在癌旁组织中仅有微弱表达,正常大肠组织中无表达, HMGB1 阳性率与癌分化程度无关,与肿瘤的大小、浸润、淋巴及血管转移呈正相关。HMGB1 在肝癌组织中表达明显增高,与肿瘤大小、门静脉侵犯相关,肝癌组织中异常表达增高的 HMGB1、VEGF 与肝癌微血管生成过程相关, HMGB1 可能成为阻断肝癌血管生成的有效靶点<sup>[22]</sup>。

**4.3 HMGB1 与泌尿生殖系统** WANG 等<sup>[23]</sup>通过免疫组织化学染色和 PCR 法对膀胱癌组织进行检测,发现 HMGB1 在膀胱癌组织过度表达,认为 HMGB1 是膀胱癌进展的关键因素之一,并可能作为潜在的诊断和治疗靶点。郑红芳等<sup>[24]</sup>采用免疫组织化学染色、PCR 检测 67 例肾透明细胞癌患者癌组织、癌旁组织中 HMGB1、基质金属蛋白酶(MMP9)的表达,结果肾癌组织中 HMGB1、MMP9 表达高于癌旁肾组织,肾癌肿瘤 TNM 分期、淋巴结转移度、肿瘤直径与 HMGB1、MMP9 表达相关,而不同性别、年龄间 HMGB1、MMP9 的表达差异无统计学意义, HMGB1、MMP9 低表达肾癌患者的生存期要高于中、高表达患者, HMGB1、MMP9 的表达水平与预后呈负相关, HMGB1、MMP9、肿瘤 TNM 分期、淋巴结转移度是影响肾癌患者预后的独立危险因素,得出结论 HMGB1、MMP9 可能在肾癌的浸润、转移机制中起着非常重要的作用,联合检测肾癌组织中 HMGB1 和 MMP9 的表达水平可能有助于评估肾癌的生物学特征和患者预后。

**4.4 HMGB1 与乳腺癌** HMGB1 在乳腺癌细胞中呈现高表达,其过度表达与肿瘤的分期和转移相关, HMGB1 能够增加乳腺癌细胞对放射线的敏感性<sup>[25]</sup>。

**4.5 HMGB1 与喉癌** 在喉癌中有 HMGB1 过度表达的报道, LIU 等<sup>[26]</sup>检测 HMGB1、VEGF 在喉鳞状细胞癌(LSCC)组织中的表达,发现 LSCC 组织中 HMGB1 与 VEGF 蛋白的表达与临床分期、淋巴结转移及预后密切相关,该两基因在 LSCC 组织中表达上调,提示该两基因可能在喉癌的发生发展中起重要作用。

## 5 展 望

目前 HMGB1 作为肿瘤相关因子在多种肿瘤细胞中被发现和证实,且和肿瘤的分期和转移相关,说明其参与了肿瘤的浸润和转移过程,试验表明如果阻止其表达能够达到抑制肿瘤细胞的生长和侵袭作用, HMGB1 在肿瘤相关研究中正逐渐引起学者们的重视。但是对 HMGB1 的分子机制的研究尚处于初步阶段,某些环节还不是特别清楚,因此,还需要大量的动物模型和临床试验来进一步研究其具体机制。随着对 HMGB1 的不断认识和完善,相信其在抗肿瘤治疗中能够发挥重要的作用,为人类对肿瘤的诊断、治

疗和预后带来新的福音。

## 参考文献

- [1] STEWART B, WILD C. World cancer report 2014[M]. Switzerland. International Agency for Research on Cancer (IARC) Press, 2014.
- [2] YANAI H, BAN T, WANG Z, et al. HMGB proteins function as Universal sentinels for nucleic-acid-mediated innate immune responses[J]. Nature, 2009, 462(7269): 99-103.
- [3] BUSTIN M. Revised nomenclature for high mobility group (HMG) chromosomal proteins [J]. Trends Biochem Sci, 2001, 26(3): 152-153.
- [4] SKINNER M. Autophagy; In the hands of HMGB1 [J]. Nat Rev Mol Cell Biol, 2010, 11(11): 759-757.
- [5] 张巧玲. HMGB1 细胞因子作用研究进展[J]. 疾病监测与控制杂志, 2013, 7(5): 281-282.
- [6] 罗涛, 祥英, 马英霞, 等. 严重创伤患者 HMGB1 浓度及创伤严重程度评分与预后的相关性研究[J]. 临床误诊误治, 2015, 11(28): 99-103.
- [7] LOTZE M T, TRACEY K J. High-mobility group box 1 protein (HMGB1): nuclear weapon in the immune Arsenal[J]. Nat Rev Immunol, 2005, 5(4): 331-342.
- [8] BELL C W, JIANG WEIWEN, REICH C F, et al. The extracellular release of HMGB1 during apoptotic cell death [J]. Am J Physiol Cell Physiol, 2006, 291(6): C1318-1325.
- [9] LOGSDON C D, FUENTES M K, HUANG E H. RAGE and RAGE ligands in cancer[J]. Curr Mol Med, 2007, 7(8): 777-789.
- [10] WANG F, MENG Y, ZHANG Y, et al. Ketamine reduces linpopolysaccharide-induced high-mobility group box-1 through heme oxygenase-1 and nuclear factor erythroid 2-related factor 2/p38 mitogen-activated protein kinase[J]. J Surg Res, 2015, 194(2): 599-613.
- [11] PARK J S, ARCAROLI J, YUM H K, et al. Activation of gene expression in human neutrophils by high mobility group box 1 protein[J]. Am J Physiol Cell Physiol, 2003, 284(4): C870-879.
- [12] SAPPINGTON P L, YANG R, YANG H, et al. HMGB1 B box increases the permeability of Caco-2 enterocytic monolayers and impairs intestinal barrier function in mice [J]. Gastroenterology, 2002, 123(3): 790-802.
- [13] PARK J S, SVETKAUSKAITE D, HE Q B, et al. Involvement of toll-like receptors 2 and 4 in cellular activation by high mobility group box 1 protein [J]. J Biol Chem, 2004, 279(9): 7370-7377.
- [14] XIE Y, YU N, CHEN Y, et al. HMGB1 regulates P-glyco-
- protein expression in status epilepticus rat brains via the RAGE/NF- $\kappa$ B signaling pathway [J]. Mol Med Rep, 2017, 16(2): 1691-1700.
- [15] VOLP K, BREZNICEANU M L, B? SSER S, et al. Increased expression of high mobility group box 1 (HMGB1) is associated with an elevated level of the anti-apoptotic c-IAP2 protein in human colon carcinomas [J]. Gut, 2006, 55(2): 234-242.
- [16] WANG D, QI X, LIU F, et al. A multicenter matched case-control analysis on seven polymorphisms from HMGB1 and RAGE genes in predicting hepatocellular carcinoma risk [J]. Oncotarget, 2017, 8(30): 50109-50116.
- [17] 肖建彪, 陈龙华, 陈斌. HMGB1 在多种人体恶性肿瘤组织、癌旁组织中的表达及意义 [J]. 山东医药, 2013, 53(12): 1-3.
- [18] 徐圣葆, 梅晓冬. HMGB1、VEGF-C 在肺癌组织中的表达及临床意义 [J]. 山东医药, 2009, 49(12): 50-51.
- [19] 郝静静, 张彩莲. HMGB1、MMP-9 在肺癌组织的表达及临床意义 [J]. 延安大学学报(医学科学版), 2012, 10(4): 1-3, 10.
- [20] ZHANG J, ZHU J S, ZHOU Z, et al. Inhibitory effects of ethyl pyruvate administration on human gastric cancer growth via regulation of the HMGB1-RAGE and Akt pathways in vitro and in vivo [J]. Oncol Rep, 2016, 36(6): 3716.
- [21] 宋舟, 刘屹, 包国强, 等. HMGB1 在大肠癌组织中的表达及其意义 [J]. 现代肿瘤医学, 2008, 16(7): 1191-1194.
- [22] 周宝勇, 郑军, 侯俊丞, 等. HMGB1 在肝细胞癌中的表达及其与 VEGF、MVD 的关系 [J]. 重庆医科大学学报, 2012, 37(5): 409-412.
- [23] WANG W, JIANG H, ZHU H, et al. Overexpression of high mobility group box 1 and 2 is associated with the progression and angiogenesis of human bladder carcinoma [J]. Oncol Lett, 2013, 5(3): 884-888.
- [24] 郑红芳, 丁厚中, 李巧星, 等. 肾癌组织中 HMGB1、MMP9 的表达与临床分期、预后的相关性研究 [J]. 中国现代医学杂志, 2016, 26(22): 28-33.
- [25] SUN S, ZHANG W, CUI Z, et al. High mobility group box-1 and its clinical value in breast cancer [J]. Onco Targets Ther, 2015, 8: 413-419.
- [26] 刘勇, 邱元正, 张欣, 等. HMGB1 与 VEGF 蛋白在喉鳞状细胞癌中的表达及其相关性研究 [J]. 临床耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2011, 25(6): 265-269.

(收稿日期: 2018-03-18 修回日期: 2018-06-16)

(上接第 3701 页)

- [24] JÄNNE P A, YANG J C, KIM D W, et al. AZD9291 in EGFR inhibitor-resistant non-small-cell lung cancer [J]. N Engl J Med, 2015, 372(18): 1689-1699.
- [25] SEQUIST L V, SORIA J C, GOLDMAN J W, et al. Rocicetinib in EGFR-mutated non-small-cell lung cancer [J]. N Engl J Med, 2015, 372(18): 1700-1709.
- [26] THRESS K S, PAWELETZ C P, FELIP E, et al. Acquired EGFR C797S mutation mediates resistance to AZD9291 in non-small cell lung cancer harboring EGFR T790M [J]. Nat Med, 2015, 21(6): 560-562.
- [27] BANNO E, TOGASHI Y, NAKAMURA Y, et al. Sensitivities to various epidermal growth factor receptor-tyrosine kinase inhibitors of uncommon epidermal growth factor receptor mutations L861Q and S768I: What is the optimal epidermal growth factor receptor-tyrosine kinase inhibitor [J]. Cancer Sci, 2016, 107(8): 1134-1140.

(收稿日期: 2018-05-14 修回日期: 2018-06-22)