

HMGB1 Biological Function and Research Progress

Junnan Hou¹ Lina Liu² Yan Li² Jialin Wang² Ruifang Guo^{2*}

1.Inner Mongolia Medical University, Hohhot, Inner Mongolia, 010000, China

2.Inner Mongolia Autonomous Region People's Hospital, Hohhot, Inner Mongolia, 010000, China

Abstract

High mobility group protein B1 (HMG B1) is a highly conserved nuclear protein in mammalian cells. It has cytoskeleton proteins inside and outside cells, regulates gene transcription, induces inflammatory response, participates in reproductive differentiation and migration of tumor cells, promotes nerve cell growth, affects vascular endothelial cells and affects immune system. Therefore, it plays an important role in many diseases.

Keywords

HMGB1; tumor gene; transcription

HMGB1 生物学功能及其研究进展

侯俊楠¹ 刘丽娜² 李燕² 王佳林² 郭瑞芳^{2*}

1. 内蒙古医科大学, 中国·内蒙古 呼和浩特 010000

2. 内蒙古自治区人民医院, 中国·内蒙古 呼和浩特 010000

摘要

高迁移率族蛋白 B1 (HMGB1) 是哺乳动物细胞中高度保守的一种核蛋白, 在细胞内部和细胞外具有组成细胞骨架蛋白, 调节基因转录, 诱导炎症反应, 参与肿瘤细胞增殖分化及迁移, 促进神经细胞生长, 影响血管内皮细胞, 影响免疫系统等重要功能。因此在许多疾病中都发挥着重要的作用。

关键词

HMGB1; 肿瘤; 基因转录

1 引言

高迁移率族蛋白 (high mobility group protein, HMG) 于 1973 年^[1] 在牛胸腺内首次被提取和鉴定, 因为它在聚丙烯酰胺凝胶电泳中的高迁移能力命名。高迁移率族蛋白 B1 (high mobility group box 1 protein, HMGB1) 是含量最高的 HMG 蛋白, HMGB1 在大多数细胞中位于细胞核, 与 DNA 结合来维持细胞核内稳态。后来在细胞膜、胞浆和线粒体上均发现有 HMGB1 表达, 而且可以释放到细胞外空间发挥作用。释放到细胞外后, HMGB1 作为一种典型的损伤相关分子模式

(damage associated molecular patterns, DAMPs) 信号, 与趋化因子、细胞因子和生长因子一起, 调节炎症、免疫、迁移、增殖、代谢、自噬和凋亡等^[2]。HMGB1 释放到细胞外液后, 通过与多个受体结合发挥作用, 从而在许多疾病中起着重要的作用, 论文针对 HMGB1 的生物学功能及其在诸多疾病发生发展过程中的作用以及研究成果作一综述。

2 HMGB1 的结构与功能

2.1 HMGB1 的分子结构

1973 年在牛胸腺中我们首次发现了高迁移率族蛋白 (HMG), 其根据分子质量大小、序列相似性和 DNA 结构特性, 可进一步分为 3 个家族: HMGA、HMGB 和 HMGN。HMGB 家族又有 HMGB1、HMGB2 和 HMGB3 3 个成员, 它们在氨基酸序列上具有 80% 的一致性。HMGB1 是含量最高

【作者简介】侯俊楠 (1995-), 女, 硕士研究生学历, 从事消化系统疾病研究。

【通讯作者】郭瑞芳 (1968-), 女, 博士研究生学历, 正高级, 现任内蒙古自治区人民医院科主任, 从事消化系统疾病研究。

的 HMGB1 蛋白,在淋巴组织、脑、肝、肺、心、脾、肾等组织中均广泛分布, HMGB1 在肝、脑组织中主要存在于细胞浆,在其他大多数组织中存在于细胞核内^[3]。HMGB1 蛋白包括 3 个独特的结构域: A-box、B-box、Acidic tail-C。A-box 和 B-box 都是由 3 个 α 螺旋组成的,带有强烈的正电荷,构成了 HMGB1 的非特异性 DNA 结合区。在 HMGB1 释放至细胞外之后, B-box 是引起炎症反应的一个功能结构域, A-box 对 B-box 起到拮抗作用, C-tail 诱导 HMGB1 与 DNA 结合,是调节染色体解旋和基因转录的一个关键结构域^[4]。

2.2 HMGB1 的生物学功能

HMGB1 是广泛分布于哺乳动物细胞内的一种高度保守的核蛋白,在细胞内与细胞外具有重要的生物功能。在细胞核中, HMGB1 作为 DNA 伴侣,通过多种途径维持核小体动力学和染色体稳定性,调节基因转录与基因重组,参与 DNA 修复和端粒维持等关键过程;当转移到细胞质后,它可以增加自噬,抑制细胞凋亡和调节线粒体形态及功能;在细胞表面,可以促进轴突发芽和突起生长;在细胞外液中, HMGB1 作为 DAMPs 信号与多种受体相互作用,调节炎症、免疫反应,参与细胞迁移、增殖,调节代谢、自噬和细胞凋亡^[2]。HMGB1 释放到细胞外液中主要有两种途径:一方面脂多糖 (Lipopolysaccharide, LPS)、细胞因子或 NO 刺激后,单核细胞或巨噬细胞以及其他免疫细胞主动分泌^[5-7],其他细胞类型如神经元在应激条件下也可以分泌 HMGB1^[8,9]。另一方面细胞受损或坏死后被动释放^[5]。释放至细胞外的 HMGB1 主要通过多种受体如 Toll 样受体 (toll-like receptors, TLR),其中包括 TLR2、TLR4、TLR9 以及晚期糖基化终产物受体 (the receptor of advanced glycation endproducts, RAGE) 结合起作用^[3]。

3 HMGB1 与疾病发生发展

3.1 HMGB1 参与疾病炎症过程

一直以来, HMGB1 都被视作一种经典的促炎介质,其有一个明确的高亲和力受体即晚期糖基化终末产物受体 (RAGE), RAGE 是一种跨膜蛋白,最初在牛肺内皮细胞中发现,属于免疫球蛋白超家族,并能结合多种配体。HMGB1 通过与 RAGE 结合诱导趋化、刺激细胞生长、介导免疫细胞分化、参与免疫平滑肌细胞迁移以及细胞表面受体的上调^[8]。另一个受体是 Toll 样受体,其中 TLR4 是细胞

外 HMGB1 诱导单核巨噬细胞活化、细胞因子分泌和组织受损的主要受体^[10]。HMGB1 还与 CD24 结合 (CD24 是一种由免疫细胞表达的膜蛋白), CD24 与免疫球蛋白样凝集素 10 (sialic acid-binding immunoglobulin-type lectins, Siglecs) 结合 (Siglec-10 是免疫球蛋白样凝集素家族成员之一,在免疫应答中 Siglec-10 被证明会对先天性和获得性免疫系统功能产生负调控作用),选择性地抑制 HMGB1 介导的 TLR4 激活而不是病原微生物介导的 TLR4 激活。这些结果表明, HMGB1-TLR4 信号通路在无菌损伤或感染的背景下,可以通过与 HMGB1-CD24-Siglec-10 信号通路的交叉进行差异调节^[11]。

1999 年 Wang 等^[5]首次报道了 HMGB1 作为晚期炎症介质参与脓毒症的发病过程。注射 LPS、IL-1、TNF- α 到小鼠体内 8h 后,免疫细胞开始分泌 HMGB1,在之后的 24 h 中血清 HMGB1 浓度保持比较高的水平,使用 HMGB1 抗体可以改善 LPS 导致的内毒素血症;另外, HMGB1 也可以刺激免疫细胞分泌一些促炎因子,例如 TNF- α 、IL-1、IL-6、IL-8。HMGB1 引起的 TNF- α 分泌曲线在 3 h 和 8 ~ 10 h 出现双峰值,对于延长和维持炎症反应具有重要的作用。当细胞受损或坏死时,细胞核内的 HMGB1 可释放到细胞外,诱导免疫细胞分泌炎症因子;这些炎症因子又会促进 HMGB1 的分泌,形成一个正反馈环。在后期的炎症反应中,这样的正反馈效应对于维持炎症反应起着重要作用。

3.1.1 HMGB1 与急性胰腺炎

急性胰腺炎 (acute pancreatitis, AP) 是消化系统最常见的危重症疾病,发病率和病死率居高不下^[12]。近年来,随着生活水平的提高以及饮食结构的改变,高脂血症性急性胰腺炎 (hyperlipidemic acute pancreatitis, HLAP) 已经超越酒精性急性胰腺炎跃居为 AP 病因的第二位^[13,14]。相比其他急性胰腺炎, HLAP 大多发展为重症急性胰腺炎,容易继发全身炎症反应综合征 (systemic inflammatory response syndrome, SIRS) 和多器官功能障碍综合征 (multiple organ dysfunction syndrome, MODS) 等严重的临床后果,大多病情重、预后差、并发症多、住院时间长且复发率高^[15]。而且 HLAP 患者伴有明显的脂代谢紊乱,机体内大量的游离脂肪酸可导致肠道微生态改变,如肠道菌群紊乱及比例失调。微生物及其代谢产物 (如次级胆汁酸等) 对肠道粘膜屏障的直接和间接损害,

增加了肠道粘膜通透性,肠腔内病原微生物通过肠道入血引发机体免疫反应,产生炎症介质过度释放,加重疾病严重程度^[16]。

有研究显示,无菌性炎症在AP的发病机制中起着核心作用,受损或死亡的胰腺腺泡细胞释放HMGB1,并与TLR4结合诱导组织损伤和炎症反应^[17]。在AP炎症发生过程中,一方面肠道紊乱的菌群及其代谢产物破坏肠道屏障,并刺激固有层免疫细胞,引发免疫细胞主动分泌HMGB1、TNF- α 、IL-1、IL-6等炎症因子。另一方面,损伤或死亡的细胞被动释放HMGB1,释放到细胞外的HMGB1与肠道免疫细胞表面的RAGE受体、TLR4等受体结合,通过下游转导通路向肠道免疫系统传递,导致MyD88依赖性NF- κ B活化,释放TNF- α 、IL-1、IL-6等炎症因子。而这些炎症因子会进一步刺激免疫细胞分泌HMGB1,形成一个正反馈环,延长与维持炎症反应^[5]。另有研究表明,当脂肪代谢异常时,JAK/STAT信号通路被过度激活,表明JAK/STAT信号通路可能与HLAP有关,当重症急性胰腺炎发生时,HMGB1通过JAK2/STAT3信号通路介导胰腺炎症级联反应扩大,但是详细机制还需要深入讨论^[18]。

一项Meta分析表明,胰腺炎患者血清HMGB1水平显著升高,并与疾病严重程度相关,提示血清HMGB1浓度可作为重症急性胰腺炎发病机制中的重要细胞因子介质^[19]。当前对AP的诊断通常基于临床检查、患者病史以及血清脂肪酶、血清淀粉酶和C反应蛋白等测定的结果,但是这些方法缺乏特异性和敏感性,并且在胰腺损伤后诊断阈值会随时间发生变化。通过测定患者血清中HMGB1的浓度可以有有效的反应AP的病情变化及预后。HMGB1作为AP炎症过程中的核心分子,可能为AP的监测和诊断提供基础,并且为AP治疗提供新的思路。

3.1.2 HMGB1与急性肺损伤

急性肺损伤(acute lung injury, ALI)以呼吸困难和低氧血症为临床特征,是由感染、创伤和休克等多种病理引起肺间质水肿、肺泡上皮损伤和急性过度炎症反应的过程^[20]。ALI伴随着较高的发病率和死亡率,不存在特异性治疗。因此,如何针对ALI的生物标志物来抑制炎症反应和炎症过程中的分子和细胞事件,激活宿主免疫反应或产生免疫和炎症反应之间的平衡关系尤为重要^[21]。

研究表明,在小鼠实验中,血清和组织中的HMGB1浓度明显升高,表明HMGB1在ALI中起到调节作用。HMGB1可通过促进NF- κ B核易位而诱导ALI的凋亡和自噬,从而导致炎症细胞因子的释放,炎症细胞因子进一步促进HMGB1的释放,形成一个正反馈回路,放大炎症级联反应。2019年新型冠状病毒疾病(COVID-19)是由未明确的原因引起的个体急性呼吸窘迫综合征^[22]。自噬是COVID-19的一种机制,参与了病毒在细胞中的进入和复制,因此针对这一过程被认为是一种可能的治疗COVID-19的新策略。Wang等^[23]通过建立小鼠急性肺损伤模型,表明HMGB1刺激巨噬细胞,通过TLR2、TLR4和RAGE/NF- κ B信号通路介导巨噬细胞极化过程,从而参与急性肺损伤。因此,拮抗HMGB1炎症通路可能为ALI的治疗提供新思路。

3.1.3 HMGB1与类风湿性关节炎

类风湿性关节炎(rheumatoid arthritis, RA)是一种慢性、全身性自身免疫性疾病,主要表现为对称性、多发关节炎,其确切的发病机制尚不清楚,其基本病理改变为关节滑膜的慢性炎症、血管翳形成,并逐步发展为关节软骨和骨破坏,最终可能引起关节畸形和关节功能丧失^[24]。类风湿性关节炎呈全球性分布,是导致人类丧失劳动力和致残的主要原因之一,特别是不典型及早期RA不容易诊断,因此急需发现其他的生物标志物,提高诊断的敏感性,为疾病的早期诊断和早期治疗提供依据^[5]。

有研究表明HMGB1在RA患者血清和滑液中的表达显著增加,并且使用甲氨蝶呤(MTX)治疗的RA患者,软骨降解酶、基质金属蛋白酶MMP-2和MMP-13与未使用MTX治疗的RA患者相比HMGB1降低^[25]。此外,在动物模型中,HMGB1的中和可以保护软骨不被降解,并防止RA引起的骨破坏^[26]。HMGB1已经被证明在多种自身免疫性疾病中起作用^[27],这些疾病血液或组织中的HMGB1水平均有升高,HMGB1有望成为自身免疫性疾病的早期诊断标志物。

3.1.4 HMGB1与动脉粥样硬化

HMGB1被认为参与了多种血管疾病发病过程,如全身血管炎、动脉粥样硬化以及包括ANCA相关血管炎和川崎病在内的全身血管疾病。动脉粥样硬化性疾病以及急性冠状动脉综合征患者血清中HMGB1水平显著高于健康对照组^[28]。动脉粥样硬化(atherosclerosis, AS)是冠心病、脑梗死、外

周血管病的主要原因,由于炎症细胞和脂质的积累斑块,血管变窄^[29]。AS发病的早期机制是内皮功能紊乱,内皮受损导致代偿反应,改变内皮的止血特征,增加内皮通透性和粘附性^[30],使脂质内化到内膜,在内膜上单核细胞转变为巨噬细胞,巨噬细胞转变为泡沫细胞,由此产生生长因子、细胞因子、基质金属蛋白酶(MMP)和活性氧^[31,32]。与正常人的动脉相比,动脉粥样硬化病变动脉中HMGB1在细胞核和细胞质中的表达显著增加,巨噬细胞和平滑肌细胞位于内膜附近。在动脉粥样硬化病变坏死核心附近的区域也观察到HMGB1的显著表达^[33,34]。HMGB1可能从动脉粥样硬化斑块中的平滑肌细胞、内皮细胞、泡沫细胞、巨噬细胞和活化的血小板中释放出来^[33,35,36]。一旦释放,HMGB1诱导内皮细胞、平滑肌细胞和巨噬细胞产生多种炎症效应。这些结果表明,HMGB1的高表达有可能诱导炎症并加重动脉粥样硬化。

3.2 HMGB1 参与肿瘤发生

肿瘤是细胞不受限制的生长、扩张和扩散的结果,其触发因素有:刺激癌基因和(或)生长因子、消除肿瘤抑制因子和(或)细胞周期检查点、氧化还原信号的差异以及多个基因和信号通路失调,其特征是细胞结构紊乱,基因组和代谢特征改变^[37]。研究表明,糖尿病和肥胖患者患癌症的风险特别是结肠癌、乳腺癌和胰腺癌的风险很高,这可能是因为RAGE及其配体,即晚期糖基化终产物(AGE)、HMGB1和S100组蛋白的表达增强。HMGB1是一种非组蛋白,染色质相关的高迁移率蛋白,在绝大多数癌细胞中表达,并由坏死的癌细胞不断分泌,形成持续的炎症生态位,伴随肿瘤发生和恶性转化^[37]。细胞外HMGB1可激活NF- κ B促炎信号,从而刺激促炎细胞因子释放。这种循环会加速炎症反应、肿瘤形成和转移。RAGE和TLR4均参与HMGB1介导的肿瘤炎症反应过程,但这些受体之间的关联尚不清楚^[2]。

3.2.1 HMGB1 与结直肠癌

结直肠癌(colorectal cancer, CRC)是全球常见的恶性肿瘤之一,每年影响约136万人,发达国家的发病率高于不发达国家,被认为与炎症密切相关。最近HMGB1在CRC的发病机制中得到了研究。Li等人^[38]将CRC患者组织样本中HMGB1的表达与正常结直肠组织样本进行了比较,并观察到显著的相关性。免疫组织化学表明HMGB1在CRC组织样本中的表达明显高于正常组织样本。同样,Suren等人^[39]通

过免疫组织化学研究HMGB1的表达,发现HMGB1过表达在CRC进展中起着关键作用。在72个样本中,55.6%为阳性,44.4%为阴性。他们的研究也表明了HMGB1的表达与CRC淋巴结状态、转移状态和分期之间有明显的关系。Ueda等人^[40]对140例CRC患者进行的一项预后意义研究中,通过定量实时PCR进行的HMGB1 mRNA表达分析显示,与正常组织样本相比,肿瘤组织样本中HMGB1的表达明显高于正常组织样本。这些结果提示HMGB1可能在结肠肿瘤中起作用,可能成为早期诊断和评估结肠癌发生、分期和预后的有用血清学生物标志物。

3.2.2 HMGB1 与胰腺癌

胰腺癌(pancreatic cancer, PC)主要发生于患者的胰腺导管上皮及腺泡细胞,进展期胰腺癌生存期短,是预后最差的恶性肿瘤之一,其原因包括缺乏早期诊断的方法和缺乏有效的治疗。PC患者通常在疾病的早期没有显著的临床症状,而且晚期症状通常没有特异性,一经诊断,许多患者都发现存在晚期转移,这给PC的早期治疗带来了很大的困难^[41]。目前对PC的影像学检查缺乏早期诊断的敏感性,虽然常用的肿瘤标志物CA19-9对PC的诊断可以达到80%的敏感性,但许多非肿瘤性疾病(如急性胰腺炎、慢性胰腺炎、肝炎和胆道疾病)的敏感性也有提高。

有研究表明,HMGB1在胰腺癌中有双重作用,它在细胞内是一种抗肿瘤蛋白稳定基因组,而在细胞外HMGB1是一种具有细胞因子、趋化因子和生长因子功能的促肿瘤蛋白^[42]。虽然HMGB1在胰腺癌中的具体作用机制尚不明确,但它在自噬、免疫原性细胞死亡、肿瘤生长、转移和化疗等过程中的作用已经越来越清楚^[42]。90%的胰腺癌为导管细胞癌(pancreatic ductal adenocarcinoma, PDAC),其发病机制部分是因为内源性染色体不稳定和外源性炎症激活。Kang等人^[43]发现细胞内HMGB1通过抑制染色体不稳定性而介导促炎性核小体释放,显著地抑制了癌基因K-Ras介导的胰腺癌。PDAC患者中HMGB1的细胞核及细胞总表达下降与整体生存率差有关,支持细胞内HMGB1作为一种新的肿瘤抑制因子与PDAC的预后和治疗相关。在胰腺癌患者中,HMGB1水平显著升高,与目前的肿瘤标志物CA19-9进行联合测量可能会进一步提高胰腺癌检测的特异性和敏感性。

3.2.3 HMGB1 与乳腺癌

乳腺癌是发生在乳腺腺上皮组织的恶性肿瘤,乳腺癌中99%发生在女性,男性仅占1%。全世界每年有100多万妇女被诊断患有乳腺癌,50多万妇女死于该病^[44]。具有乳腺癌高危因素的女性容易患乳腺癌,乳腺癌发病率在25岁后逐渐上升,家族史也是乳腺癌发生的危险因素,近年发现乳腺腺体致密也成为乳腺癌的危险因素。乳腺癌的危险因素还有月经初潮早,绝经迟,未婚,未育,晚育,未哺乳^[45]。乳腺癌患者HMGB1表达升高已经得到证实。He等人^[46]对所在医院的甲状腺和乳腺外科接受了初级手术的15名乳腺癌患者的HMGB1进行了记录并分析,证明与周围的非恶性组织相比,HMGB1在乳腺癌组织中上调。HMGB1通过调节缺氧诱导因子1(hypoxia inducible factor-1, HIF-1)促进乳腺癌组织血管的形成,进而上调血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)的表达。此外,HMGB1介导的HIF-1 α 的上调依赖于其刺激磷脂酰肌醇3-激酶(PI3K)途径以增强AKT亚基磷酸化的能力。HMGB1不仅在体内过表达,而且在体外也增强了恶性肿瘤的血管生成^[47]。因此,HMGB1可能作为乳腺癌预后和诊断的潜在生物标志物。

4 拮抗 HMGB1 改善疾病炎症程度

许多临床研究评估了HMGB1在诸多炎症性疾病和癌症中的预后和预测价值,调节HMGB1相关信号通路可能是减少炎症和治疗疾病的潜在治疗靶点。Huan等人^[48]开发了体外试验来筛选抑制HMGB1或HMGB1和LPS复合物巨噬细胞RAGE依赖的内吞作用的药物,并观察到抗HMGB1抗体、Box-A、乙酰胆碱显著抑制RAGE介导的HMGB1或HMGB1-LPS复合物的摄取。Sawa等实验表明,注射HMGB1中和抗体的重症急性胰腺炎小鼠血清胰淀粉酶较对照组明显降低,胰腺、肺脏、肝脏、肾脏的形态学也较对照组明显改善。该实验表明,阻断HMGB1可以改善重症急性胰腺炎及其相关并发症的发展。除了基因抑制或HMGB1在癌细胞中的过度表达外,几种HMGB1靶向药物在实验性癌症研究中得到了应用。包括sRAGE、HMGB1中和抗体、HMGB1的重组A盒结构域、铂剂、丙酮酸乙酯、槲皮素和甘草酸苷等药物。在动物肿瘤模型中,sRAGE作为诱饵,通过阻止RAGE信号,成功地应用于阻断HMGB1-RAGE信号通路^[2]。

HMGB1介导的毒性的其中一个基本机制是上皮功能障碍。

佩妮等人为了确定HMGB1或box-B是否能够引起肠屏障功能的改变,将培养的CaCO-2人肠细胞单层与重组人HMGB1或由box-B结构域组成的蛋白质进行孵育。结果表明HMGB1和box-B都增加了CaCO-2单分子层对异硫氰酸荧光素标记的葡聚糖FD4的通透性,并与时间和剂量有关^[49]。我们都知道,肠道屏障是机体最重要的屏障,能够阻止肠道内的有害物质和病原体进入机体内环境,维持机体内环境稳定。临床上许多病理状态下,如严重创伤、休克、感染、急性重症胰腺炎和肠腔内菌群失调等,均可引起肠道屏障功能破坏,导致肠道内细菌、内毒素易位,促进肠源性感染的发生与发展,甚至导致多器官功能衰竭的发生。肠道微生物群的变化或失调可能对慢性炎症途径的启动和促进产生重要影响,并且也有不同的遗传和表观遗传改变,导致发育不良、克隆扩张和恶性转化^[50]。益生菌通常被定义为当机体从膳食中摄入足够量时,能够调节并改善肠道菌群,对人体健康具有促进作用的一类具有活性的微生物。益生菌除了改善肠道菌群,修复肠道屏障功能,从而降低HMGB1血清水平,减轻炎症程度的作用外,还具有抗肿瘤活性,机制多样。这可能为临床预后和治疗提供新的思路和方法。

5 结语

随着对HMGB1细胞生物学功能研究的广泛深入,我们发现HMGB1作为一种高度保守的核蛋白,在细胞内外具有多种生物活性,从而在炎症性疾病、肿瘤等多种疾病的发生发展过程发挥着重要作用;HMGB1大多通过与TLRs、RAGE受体结合,激活下游信号通路发挥作用;并且研究表明HMGB1具有双重作用,但具体的机制还需要进一步研究;通过拮抗HMGB1相关信号通路可能阻断疾病进展,有望成为多种疾病治疗的新靶点。

参考文献

- [1] Graham H, Goodwin, et al. A New Group of Chromatin-Associated Proteins with a High Content of Acidic and Basic Amino Acids[J]. European Journal of Biochemistry, 1973.38(1): 14-19.
- [2] Kang R, Zhang Q, Zeh H J, et al. HMGB1 in cancer: good, bad, or both?[J]. Clinical Cancer Research, 2013, 19(15): 4046-4057.
- [3] Yanai H, Ban T, Taniguchi T. High-mobility group box family of proteins: ligand and sensor for innate immunity[J]. Trends in Immunology, 2012, 33(12):633-640.

- [4] Gong W , Zheng Y , Chao F , et al. The Anti-Inflammatory Activity of HMGB1 A Box Is Enhanced When Fused with C-Terminal Acidic Tail[J]. Journal of Biomedicine and Biotechnology, 2010, 2010(1110–7243):915234.
- [5] Wang H , Bloom O , Zhang M , et al. HMG-1 as a late mediator of endotoxin lethality in mice[J]. Science (New York, N.Y.), 1999, 285(5425):248–251.
- [6] Bonaldi,T,et al.Monocytic cells hyperacetylate chromatin protein HMGB1 to redirect it towards secretion. EMBO J, 2003, 22(20): 5551–5560.
- [7] Hydrogen peroxide stimulates macrophages and monocytes to actively release HMGB1[J]. Journal of Leukocyte Biology, 2007, 81(3):741–747.
- [8] Andersson,K.J. Tracey, HMGB1 is a therapeutic target for sterile inflammation and infection. Annu Rev Immunol, 2011, 29: 139–162.
- [9] Bianchi M E . HMGB1 loves company[J]. J Leukoc Biol, 2009, 86(3):573–576.
- [10] Huan, Yang, Daniel, et al. The many faces of HMGB1: molecular structure–functional activity in inflammation, apoptosis, and chemotaxis.[J]. Journal of Leukocyte Biology, 2013,93(6): 865–873.
- [11] Guo–Yun, Chen, Jie, et al. CD24 and Siglec–10 selectively repress tissue damage–induced immune responses.[J]. Science (New York, N.Y.), 2009.323(5922):1722–1725.
- [12] 杜奕奇 . 2019 年版《中国急性胰腺炎诊治指南》解读 [J]. 医学研究生学报 , 2020, 033(003):234–237.
- [13] Pu W , Luo G , Chen T , et al. A 5–Year Retrospective Cohort Study: Epidemiology, Etiology, Severity, and Outcomes of Acute Pancreatitis[J]. Pancreas, 2020.49(9):1161–1167.
- [14] 张娜, 张海燕, 郭晓红, 等 . 中国近十年急性胰腺炎病因变化特点的 Meta 分析 [J]. 中华消化病与影像杂志 : 电子版 , 2016, 6(002):71–75.
- [15] 马江辰, 保志军 . 高脂血症性急性胰腺炎的临床特征分析 [J]. 国际消化病杂志 , 2019,039(001):46–49+53.
- [16] Tilg H , Zmora N , Adolph T E , et al. The intestinal microbiota fuelling metabolic inflammation[J]. Nature reviews. Immunology, 2019,20(3):40–54.
- [17] Hoque R , Malik A F , Gorelick F , et al. Sterile inflammatory response in acute pancreatitis.[J]. Pancreas, 2012, 41(3):353–357.
- [18] Wang Q , Yan H , Wang G , et al. RNA sequence analysis of rat acute experimental pancreatitis with and without fatty liver: a gene expression profiling comparative study[J]. Scientific Reports. 2017,7(1):734.
- [19] International B M . Retracted: Correlation between Serum Levels of High Mobility Group Box–1 Protein and Pancreatitis: A Meta–Analysis[J]. BioMed Research International, 2019, 2019:5190178.
- [20] 中华医学会重症医学分会 . 急性肺损伤 / 急性呼吸窘迫综合征诊断与治疗指南 (2006)[J]. 中华内科杂志 , 2007, 046(005):430–435.
- [21] Bellani G , Laffey J G , Pham, Tàì, et al. Epidemiology, Patterns of Care, and Mortality for Patients With Acute Respiratory Distress Syndrome in Intensive Care Units in 50 Countries[J]. JAMA The Journal of the American Medical Association, 2016, 315(8):788–800.
- [22] Andersson U , Ottestad W , Tracey K J . Extracellular HMGB1: a therapeutic target in severe pulmonary inflammation including COVID–19?[J]. Molecular Medicine, 2020, 26(1):42.
- [23] Wang, J, et al. HMGB1 participates in LPSinduced acute lung injury by activating the AIM2 inflammasome in macrophages and inducing polarization of M1 macrophages via TLR2, TLR4, and RAGE/ NFkappaB signaling pathways. Int J Mol Med, 2020,45(1):61–80.
- [24] McInnes, Iain, B, et al. The Pathogenesis of Rheumatoid Arthritis.[J]. New England Journal of Medicine, 2011,65(23):2205–19.
- [25] Yuan–bo Li, Peng Xu, Ke Xu, et al. Methotrexate affects HMGB1 expression in rheumatoid arthritis, and the downregulation of HMGB1 prevents rheumatoid arthritis progression[J]. Molecular & Cellular Biochemistry, 2016,420(1–2):161–70.
- [26] Schierbeck H , Peter Lundbäck, Palmblad K , et al. Monoclonal anti–HMGB1 (high mobility group box chromosomal protein 1) antibody protection in two experimental arthritis models.[J]. Molecular Medicine, 2011,17(9–10):1039–1044.
- [27] Roh, J.S,D.H. Sohn, et al.Damage–Associated Molecular Patterns in Inflammatory Diseases. Immune Netw, 2018,18(4):27.
- [28] De Souza A W S , Westra J , Limburg P C , et al. HMGB1 in vascular diseases: Its role in vascular inflammation and atherosclerosis[J]. Autoimmunity Reviews, 2012, 11(12):909–917.
- [29] Hansson, GÅran, K. Inflammation, Atherosclerosis, and Coronary Artery Disease.[J]. New England Journal of Medicine,

- 2005;352(16):1685–1695.
- [30] Ross R. Atherosclerosis—an inflammatory disease[J]. *N Engl J Med*, 1999,340(2):115–126.
- [31] Libby, Peter, Ridker, et al. Progress and challenges in translating the biology of atherosclerosis.[J]. *Nature*, 2011,473(7347):317–25.
- [32] Rautou P E , Vion A C , Amabile N , et al. Microparticles, Vascular Function, and Atherothrombosis[J]. *Circulation Research*, 2011, 109(5):593–606.
- [33] Kalinina N , Agrotis A , Tararak E , et al. Increased expression of the DNA-binding cytokine HMGB1 in human atherosclerotic lesions: role of activated macrophages and cytokines.[J]. *Cardiovascular Pathology*, 2004, 13(3–supp–S):97–98.
- [34] Inoue K , Kawahara K I , Biswas K K , et al. HMGB1 expression by activated vascular smooth muscle cells in advanced human atherosclerosis plaques.[J]. *Cardiovascular Pathology*, 2007, 16(3):136–143
- [35] Porto A , Palumbo R , Pieroni M , et al. Smooth muscle cells in human atherosclerotic plaques secrete and proliferate in response to high mobility group box 1 protein[J]. *Faseb Journal*, 2006, 20(14):2565–6.
- [36] Rouhiainen A , Imai S , Rauvala H , et al. Occurrence of amphoterin (HMG1) as an endogenous protein of human platelets that is exported to the cell surface upon platelet activation.[J]. *Thrombosis & Haemostasis*, 2000, 83(12):1087–1094.
- [37] Gowri P , Paul S F D . RAGE and Its Ligands: Molecular Interplay Between Glycation, Inflammation, and Hallmarks of Cancer—A Review[J]. *Hormones & Cancer*, 2018,9(5):295–325.
- [38] Li Z , Wang H , Song B , et al. [Expression of high mobility group box–1 in colorectal cancer and its clinical significance].[J]. *Zhonghua wei chang wai ke za zhi = Chinese journal of gastrointestinal surgery*, 2015,18(6):616–619.
- [39] Mustafa Yıldırım, Dinç Süren, Ozlem Demirpençe, et al. The role of High Mobility Group Box 1 (HMGB1) in colorectal cancer[J]. *Med Sci Monit*, 2014, 20(20):530–537.
- [40] Ueda M , Takahashi Y , Shinden Y , et al. Prognostic significance of high mobility group box 1 (HMGB1) expression in patients with colorectal cancer.[J]. *Anticancer research*, 2014, 34(10):5357–5362
- [41] Vedat G . Pancreatic Cancer: Pathogenesis and Diagnosis[J]. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention Apjcp*, 2015, 16(14):5619–5624.
- [42] María José García Cebrían, Bauden M , Andersson R , et al. Paradoxical Role of HMGB1 in Pancreatic Cancer: Tumor Suppressor or Tumor Promoter?[J]. *Anticancer research*, 2016, 36(9):4381–4390.
- [43] Chung H W , Jong - Baeck Lim, Jang S , et al. Serum high mobility group box - 1 is a powerful diagnostic and prognostic biomarker for pancreatic ductal adenocarcinoma[J]. *Cancer Science*, 2012, 103(9):1714–1721.
- [44] Jemal A , Bray F , Center M M , et al. Global cancerstatistics[J]. *CA A Cancer Journal for Clinicians*, 2011, 6(2):169–190.
- [45] Eitan A , Freedman O C , Bostjan S , et al. Assessing Women at High Risk of Breast Cancer: A Review of Risk Assessment Models[J]. *J Natl Cancer Inst*(10):680–691.
- [46] He H , Wang X , Chen J , et al. High–Mobility Group Box 1 (HMGB1) Promotes Angiogenesis and Tumor Migration by Regulating Hypoxia–Inducible Factor 1 (HIF–1 α) Expression via the Phosphatidylinositol 3–Kinase (PI3K)/AKT Signaling Pathway in Breast Cancer Cells[J]. *Medical Science Monitor : International Medical Journal of Experimental and Clinical Research*, 2019, 25:2352–2360.
- [47] Huang B F , Tzeng H E , Chen P C , et al. HMGB1 genetic polymorphisms are biomarkers for the development and progression of breast cancer[J]. *International journal of medical sciences*, 2018, 15(6):580–586.
- [48] Yang, H, et al. Inhibition of HMGB1/RAGE-mediated endocytosis by HMGB1 antagonist box A, anti-HMGB1 antibodies, and cholinergic agonists suppresses inflammation.[J]. *Molecular medicine (Cambridge, Mass.)*, 2019.25(1):13.
- [49] 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.
- [50] Majid, Eslami, Bahman, et al. Importance of probiotics in the prevention and treatment of colorectal cancer.[J]. *Journal of Cellular Physiology*, 2019.234(10):17127–17143.

《亚洲临床医学杂志》征稿函

《亚洲临床医学杂志》是由新加坡 Synergy 出版社创办的一本面向全球发行的医学类学术期刊杂志，是开放获取和同行评审的国际性学术期刊。本刊存档于新加坡国家图书馆，重点致力于发表亚洲地区临床医学实践方面的各项进展。《亚洲临床医学杂志》旨在通过发表原创文章，简短通讯，病例报告和综合评论文章，发现创新性的临床治疗经验和理论，打造具有国际影响力的资讯平台。

《亚洲临床医学杂志》在世界各地专家学者的支持和协助下，被中国知网 (CNKI)，谷歌学术 (Google scholar) 等国际知名数据库收录。

《亚洲临床医学杂志》关注临床医学的最新进展，是一本拥有高水准的国际性同行评审团队的学术期刊出版物，编者鼓励在临床医学领域有着深入研究的专家学者，对本刊进行有理论和实践贡献的优质稿件投稿。

征稿范围：

- 临床实验
- 临床化学与检验
- 临床药理与治疗
- 临床肿瘤治疗
- 临床微生物学
- 临床免疫
- 临床化学进展

出版格式要求：

- 稿件格式：Microsoft Word
- 出版语言：华文
- 稿件长度：至少 3000 字符以上
- 测量单位：国际单位
- 论文出版格式：Adobe PDF
- 参考文献：温哥华体例

出刊及检索：

- 电子版出刊（公司期刊网页上）
- 纸质版出刊
- 出版社进行期刊存
- 新加坡图书馆存档
- 中国知网 (CNKI)、谷歌学术 (Google Scholar) 等数据库收录
- 文章能够在数据库进行网上检索

作者权益：

- 期刊为 OA 期刊，但作者拥有文章的版权；
- 所发表文章能够被分享、再次使用并免费归档；
- 以开放获取为指导方针，期刊将成为极具影响力的国际期刊；
- 为作者提供即时审稿服务，即在确保文字质量最优的前提下，在最短时间内完成审稿流程。

评审过程：

编辑部和主编根据期刊的收录范围，组织编委团队中同领域的专家评审员对文章进行评审，并选取专业的高质量稿件进行编辑、校对、排版、刊登，提供高效、快捷、专业的出版平台。