

• 综 述 •

HMGB1 在心血管疾病中作用的研究进展*

胡辰晨, 刘嫣方, 苏兆亮[△]综述, 许化溪 审校

(江苏大学检验医学研究所免疫学研究室, 江苏镇江 212013)

关键词: 高迁移率族蛋白质类; 动脉粥样硬化; 再灌注损伤; 心肌炎

DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2011.21.021

文献标识码: A

文章编号: 1673-4130(2011)21-2475-05

高迁移率族蛋白 B1 (high mobility group protein B1, HMGB1) 为高迁移率族蛋白 (HMG) 家族成员之一, 因在聚丙烯酰胺凝胶电泳 (SDS-PAGE) 中能够高迁移能力而得名。广泛表达于多种组织细胞, 能够调节基因转录、稳固细胞核结构以及释放具有炎症介质功能的核蛋白, 是一种重要的与损伤相关的分子识别模式 (damage associated molecular patterns, DAMPs)。近年来, HMGB1 作为新近发现的免疫反应相关因子和重要的 DAMPs, 正引起国内外学者的广泛关注。

1 高迁移率族蛋白基本特征

根据相对分子质量大小、序列相似性和 DNA 结构特性, HMG 可进一步分为 HMGA、HMGB、HMGN 3 个家族。而 HMGB 家族又有 3 个成员, 即 HMGB1、HMGB2 和 HMGB3, 3 者在氨基酸序列上有 80% 的一致性。HMGB1 是含量最丰富的 HMG 蛋白, 在典型的哺乳动物细胞内约有 106 个分子, 平均 10~15 个核小体即可含有 1 个 HMGB1 分子。HMGB1 广泛分布于淋巴组织、脑、肝、肺、心、脾、肾等组织中, HMGB1 除在肝、脑组织中主要存在于胞浆外, 在大多数组织中存在于胞核; 而 HMGB2/3 分布较局限, HMGB2 仅分布在睾丸和淋巴组织中, HMGB3 仅在胚胎中被发现, 两者可能与胚胎发育有关。HMGB1 早期也称 HMG1, 在进化过程中其氨基酸序列高度保守, 啮齿类动物与人的氨基酸序列同源性高达 98% 以上, 小鼠与大鼠氨基酸序列同源性更是高达 100%。人类 HMGB1 基因位于 13q12 染色体上, 包括 5 个外显子和 4 个内含子, 编码含 215 个氨基酸的蛋白, 由 3 个区域组成: 两个正电荷区域 (A、B) 和一个负电荷羧基末端 (酸性末端), 见图 1。A 盒 (aa1~79) 和 B 盒 (aa89~163), 是 DNA 的非特异性结合区。其中 B 盒前 20 个氨基酸是其发挥细胞因子活性的关键位点, 可以诱导巨噬细胞分泌更多的致炎细胞因子如肿瘤坏死因子- α (TNF- α), 或树突状细胞分泌白细胞介素-6 (IL-6)。而重组 A 盒蛋白则能拮抗全长分子和重组 B 盒蛋白的致炎症作用。羧基末端 (aa186~215) 富含带负电荷的天门冬氨酸和谷氨酸, 可与其他蛋白相互作用来调节 HMGB1 与 DNA 的亲合力^[1-2]。HMGB1 由 215 氨基酸组成, 相对分子质量为 25×10^3 , 富含赖氨酸。HMGB1 由 A、B 两个 DNA 绑定区域和一个羧基末端组成。A、B 两个 DNA 绑定区域是螺旋结构, 各含有两个核迁移信号区域、两个核定位信号。HMGB1 高度保守在不同的物种间有 98% 的同源性, 仅在羧基末端有 3 个天门冬氨酸被谷氨酸替代。HMGB1 细胞因子活性区域主要定居在 B 盒, 而该细胞因子活性可以被 A 盒抑制, B 盒 106 位的半胱氨酸是 HMGB1 发挥细胞因子活性必不可少的区域, 见

图 1。

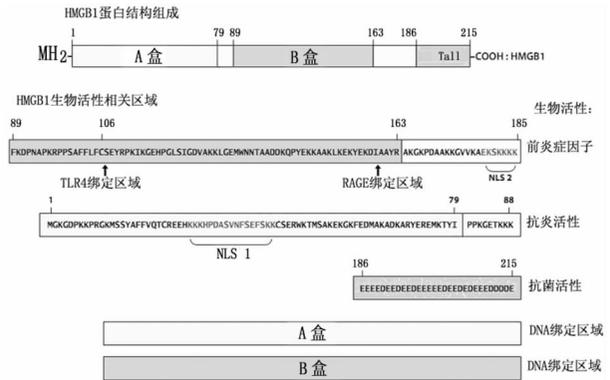


图 1 人 HMGB1 结构特征

2 HMGB1 的释放

胞内 HMGB1 可通过活化的巨噬细胞、树突状细胞主动分泌或坏死、凋亡的细胞被动释放进入胞外。研究显示, 当单核/巨噬细胞受到 LPS、TNF- α 、IL-10 等刺激后, 细胞激活并乙酰化核中的 HMGB1, 导致 HMGB1 再分布到胞浆中, 并集中到分泌性溶酶体中, 当炎性细胞再次受到刺激, HMGB1 则由分泌溶酶体主动分泌到细胞外, 这种非经典分泌途径是因 HMGB1 缺乏引导肽结构所决定^[3]。值得注意的是, 尽管凋亡细胞由于 HMGB1 紧密结合于染色质而不能释放出来, 但巨噬细胞对凋亡细胞的吞噬作用可促使吞噬细胞主动分泌 HMGB1; HMGB1 的被动释放是指 HMGB1 从坏死或损伤细胞内“漏逸”到周围环境中, 由于 HMGB1 与 DNA 的结合是松散的, 一旦细胞损伤坏死, HMGB1 即容易以可溶性形式扩散到细胞外环境中。因此, 目前有观点认为 HMGB1 是细胞坏死的一种危险信号。在这两条分泌途径中, HMGB1 的分子结构是存在区别的, 即由炎性细胞主动分泌的 HMGB1 是高度乙酰化, 而坏死细胞被动释放的 HMGB1 则没有, 目前尚不清楚这一区别反映在功能上的差异性。此外, HMGB1 亦可通过磷酸化和甲基化而被分泌^[4-5]。HMGB1 释放机制: 在病原微生物感染时, 单核细胞/巨噬细胞、树突状细胞主动分泌 HMGB1。在分泌前 HMGB1 首先从胞核穿梭到胞浆, 开始富集, 这个过程大概需要 8 h 才能完成。由于 HMGB1 松散连接到核 DNA, 所以细胞一旦坏代会快速的被动释出; 然而在细胞凋亡时 HMGB1 与染色体绑定导致 HMGB1 残留在凋亡小体中, 一旦被巨噬细胞吞噬会刺激巨噬细胞分泌 HMGB1。因此, 感染、细胞凋亡、坏死, 都能导致 HMGB1 水平升高。然而, 大量

* 基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (81001319, 30972748); 江苏省高校自然科学基金资助项目 (09KJB310001); 江苏省博士创新项目 (CX09B_217Z); 江苏省高等学校大学生实践创新训练计划项目。 [△] 通讯作者, E-mail: szl30@yeah.net。

HMGB1 的释放,会导致上皮屏障、器官功能障碍,甚至死亡,见图 2。

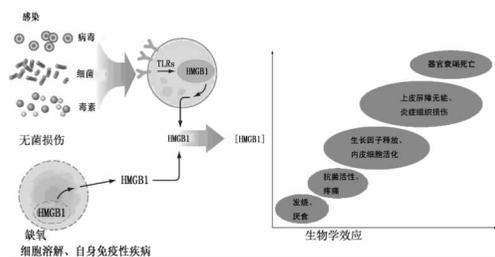


图 2 HMGB1 释放机制

3 胞外 HMGB1 受体及其信号转导通路

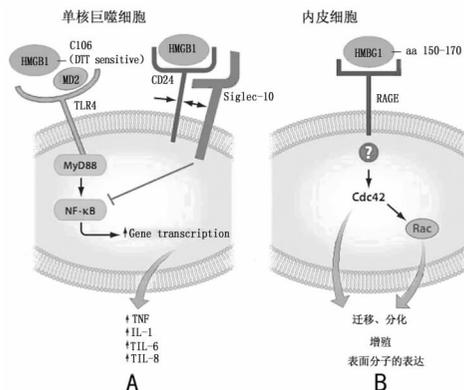
现已发现多种 HMGB1 受体,包括高度聚糖化作用终产物受体(receptor for advanced glycation end products, RAGE)和 Toll 样受体(Toll like receptor, TLR)家族成员。RAGE 是一种跨膜蛋白,广泛表达在单核吞噬细胞、血管平滑肌细胞、神经元细胞等多种细胞表面,属于免疫球蛋白超家族的一员,通过与糖基化终产物(AGE)、 β_2 淀粉样肽、双性素等配体相互作用,参与糖尿病、炎症及肿瘤等病理过程,是目前已知的 HMGB1 的惟一高亲和力受体。TLRs 对 HMGB1 信号转导亦很重要,有研究表明,TLR2、4、7、9 亦能作为 HMGB1 的受体,与其相互作用诱导细胞活化^[6]。TLR4-/-小鼠(C3H/HeJ)对于 HMGB1 介导的缺血/再灌注损伤耐受^[7],也更加支持了 TLR4 在 HMGB1 介导的炎症反应中的重要作用。

HMGB1 的信号通过 RAGE 促进趋化作用和细胞因子的产生,这一过程活化了核因子(nuclear factor-kappa B, NF- κ B)的转录^[8]。HMGB1 与 TLR2 和 TLR4 结合也可以上调 NF- κ B 的表达。亦有研究表明, HMGB1 刺激巨噬细胞、单核细胞、中性粒细胞释放促炎因子(如 TNF、IL-1、IL-6、IL-8、MIP-1 等)是通过 p38, JNK, MAPK 依赖途径^[9-10]。HMGB1 与 TLR4 结合需要 MD2 帮助,MD2 与 HMGB1 106 位的半胱氨酸结合。此外,二巯基苏糖醇(DTT)能够改变这个作用。HMGB1-TLR4 信号激活了 MyD88、NF- κ B,上调了细胞因子和其他炎症介质的表达。此外,在血管内皮细胞及其他体细胞例如肿瘤细胞和平滑肌细胞中, HMGB1 与 RAGE 信号通路并不完全清楚,但 Cdc42 和 Rac 参与其中,该信号对 DTT 并不敏感。RAGE 信号通路调节了细胞的增殖、分化、迁移和细胞表面蛋白的表达。此外,CD24 和 Siglec-10 能够抑制 HMGB1-TLR4 激活 NF- κ B,见图 3。另外,脓毒症早期肺组织 HMGB1 mRNA 表达即明显增加且持续处于较高水平,阻断 JAK/STAT 通路后, HMGB1 mRNA 表达有不同程度下调,尤其是抑制 STATs 后, HMGB1 mRNA 水平下降更为明显,表明 JAK/STAT 通路参与 HMGB1 基因表达的调控过程^[11]。但近年研究也发现, HMGB1 本身不具有炎症活性而是通过与伴侣分子结合而发挥生物学功能。因此, HMGB1 发挥生物学功能的形式有待于进一步确定^[12-13]。

4 HMGB1 的胞外生物学效应

4.1 介导炎症反应 胞外的 HMGB1 在炎症免疫应答中,扮演着“双重”的角色^[14]:一方面,坏死细胞被动释放的 HMGB1 启动早期炎症应答,及时清除异物对组织或器官损伤,起到修复作用;另一方面,单核巨噬细胞主动分泌的 HMGB1,作为促炎因子启动晚期炎症应答,在趋化因子的作用下,使更多的炎症细胞浸润到受损组织,使病理损伤进一步加重,RAGE 的广泛分布也使得 HMGB1 参与多种疾病的致病。研究显示,胞外

的 HMGB1 参与了脓毒血症的发生、肿瘤转移和浸润及慢性的炎症,如肺炎、滑膜炎、关节炎甚至冠状动脉粥样硬化和血管的再狭窄等^[15]。



A: HMGB1 与 TLR4 结合激活单核/巨噬细胞产生细胞因子; B: HMGB1 与 RAGE 结合调节上皮细胞和肿瘤细胞功能。

图 3 胞外 HMGB1 受体及其信号转导通路

4.2 HMGB1 参与适应性免疫应答 (1) HMGB1 及其功能域 B 盒可上调人单核细胞来源的树突细胞(DC)表达 CD83、CD54、CD80、CD40 及 MHC II 分子等,并促使其分泌 IL-12、IL-6、IL-1、IL-8、TNF- α 、RANTES 等促炎细胞因子^[16]。HMGB1 通过促使 DC 从 CCL5 敏感(未成熟表型)转变为对 CCL21 敏感(成熟表型)有利于 DC 迁移至次级淋巴结^[17]。因此, HMGB1 是 DC 发挥功能所必需的重要因子。(2)成熟的 DC 通过分泌 HMGB1 而促进 CD4+T 细胞增殖、分化^[16]。此外, HMGB1 还可参与自身反应性 B 细胞活化^[18]。

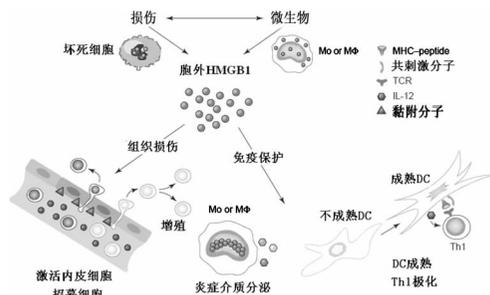


图 4 HMGB1 对组织损伤和病原微生物入侵的应答

4.3 HMGB1 参与组织的修复 HMGB1 作为组织损伤的主要信号,可通过刺激干细胞的迁移、增殖、分化、参与组织的修复和致病。干细胞是一种低分化、非成熟的细胞,具有多向分化潜能,使组织工程的工具细胞可通过定向诱导分化参与组织的修复过程。Palumbo 等^[19]证实, HMGB1 的干细胞趋化吸附作用具有普遍性,可诱导 Mesoangioblasts(一种血管相关性造血干细胞)进入营养不良性肌肉参与组织再生且对 mesoangioblasts 细胞穿透内皮细胞单层的趋化作用显著强于血管内皮生长因子(VEGF)。Degryse 等^[20]通过对大鼠胸主动脉平滑肌的研究发现, HMGB1 加入培养基可诱导平滑肌细胞迁移促进伤口愈合。研究还发现,损伤的内皮细胞和(或)炎性细胞释放的 HMGB1 引发平滑肌细胞迁移和增殖。在动脉粥样硬化早期,巨噬细胞侵入血管内膜,晚期可见坏死细胞积聚,两者均可释放 HMGB1,促进平滑肌细胞侵入内膜。因此, HMGB1 是机械损伤和(或)炎症引发的血管重构的强力刺激因子,在动脉粥样硬化和再狭窄的血管重构中发挥作用。HMGB1 发挥生物学效应机制:组织损伤和微生物入侵导致免疫机体释放

HMGB1, HMGB1 通过上调黏附分子的表达、促进炎症因子和趋化因子的释放诱导了内皮细胞的活化;活化的内皮细胞进一步招募淋巴细胞和肝细胞,从而有助于组织的修复和再生。胞外的 HMGB1 也能够刺激单核/巨噬细胞、DC; HMGB1 能够通过促进 DC 黏附分子的表达促进其成熟,并且可以分泌 IL-12 有利于初始型 T 细胞向 Th1 细胞的分化,见图 4。HMGB1 对各类靶细胞的应答见表 1^[21], HMGB1 病理、生理效应见表 2。

表 1 胞外 HMGB1 生物学活性

靶细胞	靶细胞对 HMGB1 的应答
单核/巨噬细胞	诱导细胞因子、趋化因子及金属基质蛋白酶的表达,促进靶细胞的迁移
树突状细胞	成熟、迁移,分泌前炎症因子,增加颗粒性抗原的免疫原性
中性粒细胞	活化和趋化功能
血小板	凝血活性
T 淋巴细胞	促进 CD4+T 细胞增殖与分化
B 淋巴细胞	辅助 VDJ 链的重组, HMGB1-DNA-IgG 激活 B 细胞
上皮细胞	增加胃肠道、呼吸道的通透性,抗菌活性
内皮细胞	上调黏附分子的表达
平滑肌细胞	迁移、增殖以及细胞骨架的重组
血管相关的干细胞	迁移、增殖
心肌细胞	招募、激活祖细胞促进心肌的修复
破骨细胞	迁移、促进破骨祖细胞的增殖
神经元	在胚胎期促进神经的增生
星形胶质细胞	前炎症因子的活性、促进谷氨酸的释放
小神经胶质细胞	前炎症因子的活性、促进谷氨酸的释放
肿瘤细胞	增殖、促进其转移

表 2 HMGB1 病理、生理效应

器官/系统	病理、生理作用
神经系统	食欲减退、发烧、体质量减轻、综合性疾病
心血管系统	脉管渗漏综合征、抑制心输出量
肺脏	缺氧、炎症、中性粒细胞的招募、ARDS 样综合征、肺基质讲解
胃肠道	炎症、细菌的异位寄生、上皮屏障功能丢失
肝肾系统	上皮屏障功能丢失、肾小管炎症、肝炎
血液系统	纤维蛋白溶酶原活化作用

5 HMGB1 与心血管疾病

5.1 HMGB1 与动脉粥样硬化(atherosclerosis, AS)

AS 是以脂质在动脉壁逐渐沉积为特征的进行性疾病,越来越多研究认为 AS 其实是动脉系统的慢性炎症性疾病,炎症细胞和炎症因子在 AS 的发生、发展过程中起着重要作用。由于 HMGB1 的炎症介质功能逐渐为大家所知晓,因此 HMGB1 在 AS 的发病机制中所扮演的角色也引起了广泛的关注。

有研究发现,在 AS 中, HMGB1 可由受损的血管内皮细

胞被动释放,随后刺激临近的内皮细胞表达促炎细胞因子、趋化因子、黏附分子及 RAGE^[22-23]。这些因子可以招募更多的单核/巨噬细胞浸润至血管内皮,反过来释放更多的炎症因子,加重炎症反应程度。这些巨噬细胞吞噬脂质后变为泡沫细胞,最终导致脂纹的形成。Ferhani 等^[24]研究发现 HMGB1 还可诱导血管平滑肌细胞的趋化,从而有助于平滑肌细胞的迁移,引起动脉血管基底膜增厚。同时,受损的内皮细胞由于失去抗凝功能,引起血小板的黏附,激活后的血小板也能释放 HMGB1,从而有助于血栓的形成^[25]。而且,有研究认为 HMGB1 在 AS 中的作用是通过 RAGE 介导的。因为 AS 病变中的巨噬细胞表面 RAGE 含量明显增高,用可溶性的 sRAGE 抑制了 RAGE 的作用后, AS 的损伤进程明显被阻止^[26]。

5.2 HMGB1 与心肌缺血再灌注损伤

血栓的形成会造成血流的中断,造成心肌组织的缺血性损伤,而在一定时间的基础上,恢复血液再灌注后,部分组织细胞功能代谢障碍及结构破坏仍然在继续,甚至造成缺血性损伤不可逆转的现象,称为再灌注损伤。目前认为损伤的主要原因是由于局部及全身的炎症反应。目前研究发现, HMGB1 及其受体 RAGE 在心肌缺血/再灌注损伤(ischemic reperfusion injury, I/R)中扮演重要角色。研究发现, RAGE、TLR2、TLR4 在心肌损伤之后表达明显增加,从而有助于 HMGB1 参与炎症应答,随后促进缺血性损伤^[27]。用 rHMGB1 A 盒预处理能使小鼠缺血/再灌注损伤症状减轻,并发现 rHMGB1 A 盒的作用可能是通过 MAPK-N-Jun 激酶、细胞外信号调节激酶 ERK1/2 和 NF- κ B 的活化来介导的。另对 RAGE-/-小鼠同样采取重组 HMGB1 A 盒预处理,发现与野生型小鼠相比,心肌梗死面积并没有减少,心肌的损伤也没有减轻。证明 HMGB1 参与心肌缺血/再灌注损伤,而且主要通过 RAGE 的作用发挥效应。

然而,关于 HMGB1 在缺血心肌中的作用似乎存在矛盾的说法,也有研究认为, HMGB1 可以促进心肌再生,起到保护心肌的作用。Limana 等^[28]在研究心肌梗死的小鼠模型时发现 HMGB1 可以激活 c-kit+的心肌干细胞并促使他们分化为心肌细胞。为了比较这些存在争议的结论,我们首先必须注意一下他们的研究条件。Andrassy 等在小鼠模型梗死前一小时腹腔注射了高剂量(10 μ g/只)的 HMGB1, LAD 冠状动脉闭塞 30 min 后进行再灌注。而 Limana 等^[28]是在小鼠心肌梗死 4 h 后在局部损伤心肌注射低剂量(200 纳克/只)的 HMGB1。这些不同的条件值得我们关注。首先,腹腔注射的 HMGB1 在心肌梗死之前至少部分地刺激了组织并激活了宿主的免疫应答,然后炎症反应被 LAD 冠状动脉闭塞/再灌注放大。其次, Limana 等^[28]直接将 HMGB1 注射入心脏,在很大程度上避免了系统性炎症反应。Limana 等^[28]并没有在 LAD 冠状动脉结扎后再灌注,从而避免了再灌注阶段 ROS 及炎症因子的迅速产生与释放,这些因子将在很大程度上损伤心肌^[29]。Rossini 等^[30]认为 HMGB1 发挥促再生作用是通过成纤维细胞实现的。用 HMGB1 刺激表达 RAGE 受体的人心肌成纤维细胞,将会上调许多促炎症因子的表达,例如血管内皮生长因子、IFN- γ 、IL-10、IL-1 β 、IL-4、IL-9、TNF- α 等。但是这些细胞的培养上清液会促进 c-kit+心肌干细胞的迁移和增殖,而且效果比用 HMGB1 直接刺激心肌干细胞要明显得多。当然, HMGB1 在心肌缺血/再灌注中所起到的作用还需要进一步研究证实^[31]。

5.3 HMGB1 与心肌梗死

心肌梗死病死率高达 10%,是首位危及生命的心血管疾病^[32], HMGB1 作为一种免疫炎症分子,参与并调节适应性免疫反应,能够促进免疫细胞的成熟分

化以及炎性介质的释放^[33,15]。近期研究证实,在心肌梗死后期给予外源性 HMGB1 能够增强心肌的自我修复能力,从而改善预后并提高患者长期生存率。心肌梗死早期控制 HMGB1 的表达,有望能够减轻心肌梗死后炎症反应及损伤,减少并发症的发生^[28]。

5.4 HMGB1 与心绞痛 心绞痛(angina pectoris, AP)是冠状动脉供血不足,心肌急剧的、暂时缺血与缺氧所引起的以发作性胸痛或胸部不适为主要表现的临床综合征。研究发现,随 HMGB1 水平的增加 AP 的严重程度也明显增加, HMGB1 水平呈上升趋势,冠状动脉损伤越严重,炎症反应范围越大,提示 HMGB1 与冠心病严重程度密切相关^[34]。

6 结 语

综上所述, HMGB1 是一种典型的“危险因子”,正常情况下表达于胞核和胞浆,当细胞坏死或受到外界炎症信号刺激时释放至胞外,参与炎症反应和组织损伤修复等病理、生理活动,在多种感染性/非感染性炎症反应中发挥重要作用。本文着重讨论了 HMGB1 在动脉粥样硬化、心肌梗死后的缺血/再灌注损伤、心肌炎等心血管疾病中的促炎作用,但有些观点目前尚存在争议。不过这其中也有因研究条件的不同所导致的结果差异,有待进一步的研究证实。进一步阐明 HMGB1 生物学作用调控机制和信号转导通路,将有助于为治疗和预防心血管疾病提供新的靶点。

参考文献

- [1] Bentley DR, Deloukas P, Dunham A, et al. The physical maps for sequencing human chromosomes 1, 6, 9, 10, 13, 20 and X[J]. *Nature*, 2001, 409(6822): 942-943.
- [2] Andersson U, Erlandsson-Harris H, Yang H, et al. HMGB1 as a DNA binding cytokine[J]. *J Leukoc Biol*, 2002, 72(6): 1084-1091.
- [3] Scaffidi P, Misteli T, Bianchi ME. The release of chromatin protein HMGB1 by necrotic cells triggers inflammation[J]. *Nature*, 2002, 418(6894): 191-195.
- [4] Erlandsson-Harris H, Andersson U. The nuclear protein HMGB1 as a proinflammatory mediator[J]. *Eur J Immunol*, 2004, 34(6): 1503-1512.
- [5] Bianchi ME, Manfredi AA. High mobility group box 1(HMGB1) protein at the crossroads between innate and adaptive immunity[J]. *Immunol Rev*, 2007, 220: 35-46.
- [6] Silva E, Arcaroli J, He Q, et al. HMGB1 and LPS induce distinct patterns of gene expression and activation in neutrophils from patients with sepsis-induced acute lung injury[J]. *Intensive Care Med*, 2007, 33(10): 1829-1839.
- [7] 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.
- [8] Palumbo R, Galvez BG, Pusterla T, et al. Cells migrating to sites of tissue damage in response to the danger signal HMGB1 requires NF-kappaB activation[J]. *Cell Biol*, 2007, 179(1): 33-40.
- [9] Li J, Kokkola R, Tabibzadeh S, et al. Structural basis for the proinflammatory cytokine activity of high mobility group box 1[J]. *Mol Med*, 2003, 99(1/2): 37-45.
- [10] Park JS, Arcaroli J, Yum HK, 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.
- [11] Taguchi A, Blood DC, del Toro G, et al. Blockade of RAGE-am-

- photerin signalling suppresses tumour growth and metastasis[J]. *Nature*, 2000, 405(6784): 354-360.
- [12] Tsan MF. Heat shock proteins and high mobility group box 1 protein lack cytokine function[J]. *J Leukoc Biol*, 2011, 89(6): 847-853.
- [13] Bianchi ME. HMGB1 loves company[J]. *J Leukoc Biol*, 2009, 86(3): 573-576.
- [14] Dumitriu IE, Baruah P, Manfredi AA, et al. HMGB1: guiding immunity from within[J]. *Trends Immunol*, 2005, 2(7): 381-387.
- [15] Yamada S, Maruyama I. HMGB1, a novel inflammatory cytokine[J]. *Clin Chim Acta*, 2007, 375(1/2): 36-42.
- [16] Dumitriu IE, Baruah P, Valentini B, et al. Release of high mobility group box 1 by dendritic cells controls T cell activation via the receptor for advanced glycation end products[J]. *J Immunol*, 2005, 174(12): 7506-7515.
- [17] Yang D, Chen Q, Yang H, et al. High mobility group box-1 protein induces the migration and activation of human dendritic cells and acts as an alarmin[J]. *J Leukoc Biol*, 2007, 81(1): 59-66.
- [18] Tian J, Avalos AM, Mao SY, et al. Toll-like receptor 9-dependent activation by DNA-containing immune complexes is mediated by HMGB1 and RAGE[J]. *Nat Immunol*, 2007, 8(5): 487-496.
- [19] Palumbo R, Sampaoli M, De Marchis F, et al. Extracellular HMGB1, a signal of tissue damage, induces mesoangioblast migration and proliferation[J]. *J Cell Biol*, 2004, 164(3): 441-449.
- [20] Degryse B, Bonaldi T, Scaffidi P, et al. The high mobility group (HMG) boxes of the nuclear protein HMG1 induce chemotaxis and cytoskeleton reorganization in rat smooth muscle cells[J]. *J Cell Biol*, 2001, 152(6): 197-206.
- [21] Andersson U, Tracey KJ. HMGB1 is a therapeutic target for sterile inflammation and infection[J]. *Annu Rev Immunol*, 2011, 29: 139-62.
- [22] Fiuza C, Bustin M, Talwar S, et al. Inflammation-promoting activity of HMGB1 on human microvascular endothelial cells[J]. *Blood*, 2003, 101(7): 2652-2660.
- [23] Mullins GE, Sunden-Cullberg J, Johansson AS, et al. Activation of human umbilical vein endothelial cells leads to relocation and release of high mobility group box chromosomal protein 1[J]. *Scand J Immunol*, 2004, 60(6): 566-573.
- [24] Ferhani N, Letuve S, Kozhich A, et al. Expression of high-mobility group box 1 and of receptor for advanced glycation end products in chronic obstructive pulmonary disease[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2010, 181(9): 917-927.
- [25] 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]. *Thromb Haemost*, 2000, 84(6): 1087-1094.
- [26] Bucciarelli LG, Wendt T, Qu W, et al. RAGE blockade stabilizes established atherosclerosis in diabetic apolipoprotein E-null mice[J]. *Circulation*, 2002, 106(22): 2827-2835.
- [27] Andrassy M, Volz HC, Igwe JC, et al. High-mobility group box-1 in ischemia-reperfusion injury of the heart[J]. *Circulation*, 2008, 117: 3216-3226.
- [28] Limana F, Germani A, Zacheo A, et al. Exogenous high mobility group box 1 protein induces myocardial regeneration after infarction via enhanced cardiac c-Kit+ cell proliferation and differentiation[J]. *Circ Res*, 2005, 97(8): 73-83.
- [29] Ramasamy R, Yan SF, Schmidt AM. Stopping the primal RAGE reaction in myocardial infarction: capturing adaptive responses to

heal the heart? [J]. Circulation, 2008, 117(25): 3165-3167.

- [30] Rossini A, Zacheo A, Mocini D, et al. HGMB1-stimulated human primary cardiac fibroblasts exert a paracrine action on human and murine cardiac stem cells[J]. Mol Cell Cardiol, 2008, 44(4): 683-693.
- [31] Xu H, Su Z, Wu J, et al. The alarmin cytokine, high mobility group box 1, is produced by viable cardiomyocytes and mediates the lipopolysaccharide-induced myocardial dysfunction via a TLR4/phosphatidylinositol 3-kinase gamma pathway[J]. J Immunol, 2010, 184(3): 1492-1498.
- [32] Abeyama K, Stern DM, Ito Y, et al. The N-terminal domain of thrombomodulin sequesters high-mobility group-B1 protein, a no-

vel antiinflammatory mechanism[J]. J Clin Invest, 2005, 115(5): 1267-1274.

- [33] Kim JB, Sig Choi J, Yu YM, et al. HMGB1, a novel cytokine-like mediator linking acute neuronal death and delayed neuroinflammation in the postischemic brain[J]. J Neurosci, 2006, 26(24): 6413-6421.
- [34] 王晓武, 张卫达, 罗林, 等. 大鼠心肌梗死后心肌高迁移率族蛋白 HMGB1 的时程变化[J]. 南方医科大学学报, 2008, 28(9): 1688-1690.

(收稿日期: 2011-07-09)

• 综 述 •

乙型肝炎病毒抵抗 α -干扰素治疗研究进展*

程中乐 综述, 管世鹤[△]审校

(安徽医科大学第一附属医院检验科, 合肥 230032)

关键词: 肝炎病毒, 乙型; 干扰素类; 抵抗

DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2011.21.022

文献标识码: A

文章编号: 1673-4130(2011)21-2479-03

乙型肝炎是当今全球最严重的传染病之一, 中国是乙型肝炎病毒(HBV)感染的高发地区, 乙肝表面抗原(HBsAg)携带者约有 1.2 亿, 有效预防和治疗 HBV 感染是中国公共健康的一个重要目标。 α -干扰素(IFN- α)是目前临床治疗慢性乙型肝炎最常用的药物之一。IFN- α 可以抑制 HBV 复制, 促使 HBeAg 转阴及出现血清转换, 降低丙氨酸氨基转移酶(alanine aminotransferase, ALT), 甚至降低患肝癌的风险。但临床上使用 IFN- α 治疗乙型肝炎的整体疗效不甚理想, 持续有效的治疗效果只出现在约 1/3 的乙型肝炎患者中^[1]。本文对近年来有关乙型肝炎病毒抵抗 IFN- α 最新研究进展综述如下。

1 IFN- α 抗 HBV 的机制

目前, 公认的 IFN- α 治疗 HBV 的机制是通过其直接抗病毒作用和免疫调节效应。

1.1 IFN- α 的直接抗病毒作用 IFN- α 与其受体结合至少激活 3 条信号通路: JAK-STAT 通路、MAPK 通路及 Irs-PI3K-PKB 通路。有研究者发现, 其中 JAK-STAT 信号转导途径可能在 IFN- α 抗 HBV 中起重要作用。IFN- α 与其受体 IFNAR-1 和 IFNAR-2 结合后引起与受体相连的酪氨酸酶磷酸化激活 Jak1 和 Tyk2 并进一步致使 stat1 和 stat2 磷酸化。磷酸化的 stat1 和 stat2 与 DNA 结合蛋白 IRF-9 形成干扰素刺激基因因子 3(IFN-stimulated gene factor 3, ISGF3), ISGF3 复合体转移入细胞核, 在核内与 IFN 刺激性反应元件(IFN-stimulated response element, ISRE)结合, 从而启动转录过程, 促进抗病毒蛋白的表达。常见的 IFN- α 诱导的抗病毒蛋白有双链 RNA 依赖的蛋白激酶 R(RNA-dependent protein kinase, PKR)、粘病毒抵抗蛋白 A GTP 酶(protein Mx GTPase A, MxA)和寡腺苷酸合成酶(ligoadenylates synthetase, OAS)等^[2]。最新不断有研究显示, IFN- α 可以诱导更多不同的抗 HBV 蛋白。HBV 或其抗原成分并不影响 IFN- α 的 JAK-STAT 信号转导途径分子

mRNA 表达, 但影响抗病毒蛋白如 MxA mRNA 的表达^[3]。Tanaka 等^[4]报道在 HepG2 细胞中, IFN- α 通过激活载脂蛋白 B mRNA 编辑催化多肽样蛋白 3G(apolipoprotein B mRNA-editing enzyme catalytic polypeptide-like 3G, APOBEC3G)上游的 IFN- α 调节基因元件, 诱导 APOBEC3G 表达上调, 而 APOBEC3G 具有抗 HBV 的生理功能^[5]。国内有学者发现, IFN- α 可诱导表达髓系分化蛋白 88(myeloid differentiation factor 88, MyD88), 持续表达 MyD88 蛋白的 HepG2 细胞转染 HBV 后, HBV DNA 的复制受到明显的抑制。

1.2 IFN- α 的免疫调节效应 IFN- α 能诱导靶细胞表达人类白细胞抗原 I、II 类分子及增强 CTL、APC 和 NK 细胞的活性。王瑜和王健^[6]使用 IFN- α 对慢性乙型肝炎患者的外周单核细胞进行处理, 结果发现 IFN- α 可以诱导慢性乙型肝炎患者表达 CD25, 促进 T 细胞活化发挥抗病毒作用。陈瑞海等^[7]使用 IFN- α 治疗慢性乙型肝炎患者后, 发现患者的外周血来源 DC 表面 CD40 和 CD86 明显升高, 进而有效地启动 HBV 特异性 CTL 的应答, 有利于机体清除乙型肝炎病毒。

2 HBV 抗 IFN- α 的机制

HBV 在体内是一个慢性感染的过程, 这个过程中 HBV 是如何抵抗 IFN- α 抗病毒作用, 近年来国内外许多学者对此进行了相关方面的研究且已获得一定的进展。

2.1 HBV 编码的蛋白对 IFN- α 作用的影响 HBc 蛋白是由 HBV 基因组的 C 开放读码框编码, 存在于 Dane 颗粒的核心, 是 HBV 重要的结构蛋白。HBc 蛋白可以在被 HBV 感染的肝细胞核中检测到, 但主要在细胞核中堆积。Gordien 等^[8]通过体外实验表明, MxA 蛋白具有的抗 HBV 作用, 并发现其机制至少部分上是通过作用于 HBV 转录后的调节序列(posttranscriptional regulatory element, PRE)而抑制病毒 mRNA 由细胞核向胞浆转运。Guan 等^[9]研究发现 MxA 等一些抗病毒蛋

* 基金项目: 国家自然科学基金资助项目(No. 30600522); 安徽省教育厅自然科学基金资助项目(No. 2006KJ308B)。 [△] 通讯作者, E-mail: shiheguan@126.com。