

高迁移率族蛋白 B1 在肝癌中的研究进展

唐水英, 李新民, 谢华宁, 刘婷, 汤晶晶, 何晓峰

(南方医科大学南方医院, 广东 广州 510515)

摘要: 高迁移率族蛋白 B1(HMGB1)是一种高度保守的非组蛋白染色质相关蛋白,与肝细胞肝癌的形成和进展有关。HMGB1 参与调控细胞分化、生长、迁移和凋亡的关键信号传导途径的活化,与受体结合,并激活晚期糖基化终产物(RAGE)、丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)、toll 样受体(TLRs)、核因子- κ B(NF- κ B)、Src 家族激酶信号通路,促进肿瘤细胞的增殖、侵袭和转移等。HMGB1 在体内和体外肝癌模型中均能诱导细胞增殖、分化、细胞死亡、血管生成、转移、炎症反应和调节免疫功能,并与肝细胞癌治疗耐药有关。HMGB1 及其下游受体 RAGE、TLRs、T 细胞免疫球蛋白黏蛋白-3(TIM-3)及趋化因子受体 4(CXCR4)可能是潜在的抗癌靶点,调控 HMGB1 的氧化还原状态及靶向特定位置 HMGB1 可能为肝癌治疗提供新的视角。

关键词: 肝细胞肝癌;高迁移率族蛋白 B1;抗癌靶点

中图分类号: R735.7 **文献标识码:** A **文章编号:** 1671-170X(2021)10-0860-06

doi: 10.11735/j.issn.1671-170X.2021.10.B012

Research Progress of High-mobility Group Box 1 Protein in Hepatocellular Carcinoma

TANG Shui-ying, LI Xin-min, XIE Hua-ning, LIU Ting, TANG Jing-jing, HE Xiao-feng
(Nanfang Hospital, Southern Medical University, Guangzhou 510515, China)

Abstract: High-mobility group Box 1 protein(HMGB1) is a highly conserved non-histone chromatin-related protein, which is related to the formation and progression of hepatocellular carcinoma(HCC). HMGB1 is involved in the activation of key signal transduction pathways that regulate cell differentiation, growth, migration and apoptosis, and binds with receptors to activate the receptor of advanced glycation end products(RAGE), mitogen activated protein kinases(MAPK), toll-like receptors(TLRs), nuclear factor kappa B(NF- κ B), Src family kinase signaling pathways, thus promoting the proliferation, invasion and metastasis of tumor cells. HMGB1 can induce cell proliferation, differentiation, cell death, angiogenesis, metastasis, inflammatory response and regulate immune function, as well as drug resistance both in vivo and in vitro models of hepatocellular carcinoma. HMGB1 and its downstream receptors RAGE, TLRs, T cell immunoglobulin domain and mucin domain-3(TIM-3) and chemokine receptor 4 (CXCR4) might be potential anti-cancer targets, and regulating the redox state of HMGB1 and targeting a specific position of HMGB1 may provide a new perspective for the treatment of liver cancer.

Subject words: hepatocellular carcinoma; high-mobility group box 1 protein; anti-cancer target

肝细胞肝癌 (hepatocellular carcinoma, HCC, 以下简称肝癌)是临床常见恶性肿瘤之一,发病率居恶性肿瘤第 5 位,死亡率居恶性肿瘤相关死亡第 2 位^[1]。在全球范围内,肝癌是仅次于肺癌的第二大癌症死亡原因,占癌症相关死亡的 11%^[2]。目前肝癌治疗手段多样,主要有:外科手术切除肿瘤,肝脏移植,局部射频消融,局部放射治疗,全身化疗,经导管肝动脉化疗栓塞术以及索拉非尼(sorafenib)药物治疗。临

床中经常以上述方法对肝癌患者进行综合治疗,但仍然没有明显提高肝癌患者的预后^[3-4]。由于肝癌的高复发率和转移率,临床预后欠佳。目前,针对其病因、发病机制及新的靶向治疗方法一直是研究领域的难点和热点。高迁移率族蛋白 B1(high-mobility group box 1 protein, HMGB1)是一种非组蛋白染色质相关蛋白。在细胞内, HMGB1 是一种高度保守的染色体蛋白,可充当 DNA 分子伴侣,参与多种功能,如 DNA 修复、重组、自噬、坏死和细胞凋亡。在细胞外, HMGB1 是一种典型的损伤相关分子模式,与细胞因子、趋化因子和生长因子一起作用,引起免疫细胞激活,促进炎症因子释放,刺激细胞黏附和迁移,促进

基金项目: 南方医院院长基金(2017B016)

通信作者: 何晓峰, 主任, 主任医师, 博士研究生导师, 博士; 南方医科大学南方医院血管介入科, 广东省广州市白云区广州大道北 1838 号(510515); E-mail: ozonetherapy@126.com

收稿日期: 2020-11-19; **修回日期:** 2021-01-04

细胞增殖和血管生成及诱导细胞自噬。由于 HMGB1 参与维持基因组稳定性,而基因组不稳定是癌症的一个重要标志,因此 HMGB1 在癌症进展中的作用非常关键。尽管之前有研究提出 HMGB1 的表达上调与肝细胞癌相关,但 HMGB1 与肝细胞癌发生和发展的关系及潜在机制仍有待完全阐明。本文旨在总结 HMGB1 的受体和信号通路与肝细胞发生发展之间的关系,揭示影响肝癌发生发展的机制特点和潜在的治疗靶点。

1 HMGB1 及其受体在肿瘤发生中的生物学效应

HMGB1 是一种高度保守的核蛋白,属于非组蛋白染色质相关蛋白,1973 年,Goodwin 等^[5]首先通过 0.35M NaCl 提取,从小牛胸腺染色质中分离出两组蛋白质,其中一组蛋白很容易溶于 10%三氯乙酸,并在聚丙烯酰胺凝胶电泳系统中快速迁移,没有聚集迹象。基于其迁移率,称它们为“高迁移率族”蛋白,即 HMG 蛋白。HMGB 高度保守,并具有四个成员:HMGB1、HMGB2、HMGB3 和 HMGB4, HMGB1 分子量为 25~30 KD,由 215 个氨基酸和 3 个结构域组成,这 3 个结构域包括 HMGB A 框、HMGB B 框和 C 端酸性尾巴^[6]。该氧化还原敏感蛋白包含 3 个半胱氨酸:A 盒中的 C23 和 C45 可形成二硫键,B 盒中的 C106 不成对。值得注意的是,这些半胱氨酸的氧化还原状态调节了 HMGB1 的细胞外活性,并决定了其与不同受体的结合。完全还原 HMGB1 与趋化因子 CXCL12 关联并激活趋化因子受体 4(CXCR4),其募集循环白细胞和干细胞到损伤部位,促进组织再生,相反,含有二硫键 HMGB1 通过其结合到 Toll 样受体 4(TLR4)上的髓样分化蛋白 2 或晚期糖基化终产物(RAGE),诱导促炎细胞因子和趋化因子的表达,进一步将半胱氨酸氧化为磺酸盐,从而消除了这两种活性^[7-8]。大多数细胞中, HMGB1 位于细胞核中,充当 DNA 分子伴侣以帮助维持核稳定^[9]。HMGB1 是通过直接结合由环境致癌物、化学治疗剂形成的损伤 DNA,促进 DNA 修复。后来发现 HMGB1 在细胞表面的膜、胞质溶胶和线粒体上表达,并通过主动分泌或被动分泌释放到细胞外, HMGB1 可以在翻译后修饰(包括乙酰化、磷酸化、甲

基化)从细胞核转移到细胞质,细胞质 HMGB1 表达在癌细胞自噬调节中起作用;HMGB1 主要通过免疫活性细胞的主动分泌和坏死细胞的被动释放进入细胞外,细胞外释放的 HMGB1 与多种受体结合产生细胞因子、趋化因子促进炎症、细胞迁移、增殖、肿瘤生长和转移^[10]。HMGB1 已被证明在许多癌症中起作用,包括结直肠癌、乳腺癌、肺癌、前列腺癌、肝癌、宫颈癌、胰腺癌、骨肉瘤、白血病。现已发现多种 HMGB1 受体,其中 RAGE、Toll 样受体 2(TLR2)、TLR4、T 细胞免疫球蛋白黏蛋白-3(TIM3)与 HMGB1 直接结合参与 HMGB1 的胞内信号转导,同时 Toll 样受体 9(TLR9)、CXCR4 也间接参与 HMGB1 相关信号传导,发挥生物学效应。

1955 年,晚期糖基化终末产物(receptor for advanced glycation endproducts, RAGE)是第一个被证明与 HMGB1 结合的受体^[11], RAGE 是细胞表面跨膜多配体受体,在多种细胞中表达,如平滑肌、神经细胞、内皮细胞、巨噬细胞、嗜中性粒细胞、肥大细胞和癌细胞, RAGE 位于主要组织相容性复合体的 MHC III 类区域的 6 号染色体上,与免疫反应有关。细胞外 HMGB1 与 RAGE 结合,随后激活细胞内信号通路,通过这种方式调节肿瘤生长和转移, HMGB1 结合 RAGE 导致多种分子信号通路及转录因子的激活,包括 PI3K/AKT, JAK/STAT, RAS/MAPK, p44/p42, p38 和 SAP/JNK MAPK 和转录 NF- κ B, STAT3, HIF-1 α , AP-1, CREB 等^[12-14]。此外, HMGB1 与 RAGE 结合,能够调控肿瘤细胞中线粒体功能,促进 ATP 的生成,有利于肿瘤细胞的增殖和迁移。提示 RAGE 可作为癌症早期干预治疗的潜在靶点。

Toll 样受体(Toll-like receptors, TLRs)是 I 型整合跨膜蛋白,属固有免疫中的模式识别受体, TLR 信号传导途径可分为 MyD88 依赖性和 MyD88 非依赖性途径。通过二聚体激活下游信号通路,参与病原体的识别和免疫调节, TLR 产生的信号通路通过 NF- κ B 信号转导和 MAPK 途径转导,以募集促炎细胞因子和共刺激分子,从而促进炎症反应,这些细胞因子的过量产生导致炎症相关的疾病,例如肿瘤生长^[15]。TLRs 在 HMGB1 信号传导途径中也很重要, TLR2、TLR4 和 TLR9 都是 HMGB1 受体。HMGB1 激活 TLRs 最终可激活 NF- κ B 和 MAPK 信号传导途径,调节炎症介质和其他相关介质的基因表达,从而影

响肿瘤细胞的生长、迁移和侵袭。

TIM-3 是一种 I 型跨膜蛋白, 由 281 个氨基酸组成, 最初发现是为了标记产生 IFN- γ 的 Th1 和 Tc1 细胞的新型细胞表面分子, TIM-3 可在不同类型的免疫细胞中被检测到, 包括 T 细胞、调节性 T 细胞(Tregs)、B 细胞、巨噬细胞、自然杀伤(NK)细胞以及肥大细胞, 同时, 在多种肿瘤细胞如胃癌细胞、B 细胞淋巴瘤、黑色素瘤等细胞中亦有表达。TIM-3 属于免疫球蛋白超家族, 在抑制 Th1 反应和 TNF- α 、INF- γ 等细胞因子的表达中起关键作用。高水平的 TIM-3 表达与 T 细胞应答和 T 细胞功能障碍的抑制有关。CD8⁺T 细胞 TIM-3 的高水平表达与预后不良的肿瘤进展相关^[16]。TIM-3 通过与 HMGB1 结合阻止核酸转运到体内, 从而抑制模式识别受体介导的对肿瘤衍生核酸的先天免疫应答。TIM-3 亦通过介导 T 细胞耗竭抑制抗肿瘤免疫。

趋化因子受体 4(chemokine receptor 4, CXCR4) 是一个 G 蛋白耦合的趋化因子受体, 在多种肿瘤组织和正常组织中均有表达, 且其在肿瘤组织中的表达明显高于正常组织, 表明其在肿瘤生物学中起重要作用。CXCR4 通过与其配体(如 CXCL12/SDF-1)结合激活下游信号传导途径(如 RAS/MAPK, P13K/KT 和 JAK/STAT)。这与细胞增殖、迁移、入侵、肿瘤微环境及血管生成有关。HMGB1 也是 CXCR4 的配体, HMGB1 与 CXCL12 形成异源复合物, 然后与 CXCR4 结合, 参与肿瘤的侵袭和迁移。

2 HMGB1 在肝癌中的作用

2.1 HMGB1 在肝癌组织中表达

HMGB1 的异常表达调节多种类型肿瘤的生长及恶性进展。肝癌是一种典型的炎症相关癌, 其特征是广泛的炎症和纤维化, 肝癌患者血清 HMGB1 水平升高, 肝脏中 HMGB1 的表达与肝癌的大小、AFP 水平、病理分级、分期、门静脉癌栓形成、远处转移、耐药性、生存期密切相关^[17-20], 此外, 患有 HCV 或 HBV 感染的 HCC 患者血清 HMGB1 水平显著升高^[6]。Xiao 等^[20]研究 208 例肝癌患者, 发现 HMGB1 过表达者总生存时间明显短, 多变量分析表明, HMGB1 表达是 HCC 患者的重要且独立的预后参数。有研究表明肝癌治疗开始后 4 周的血清高 HMGB1 可以预

测晚期 HCC 患者接受索拉非尼或肝灌注化疗治疗后的较差的总生存率^[21]。RS34000982 多态性通过与 HMGB1 3'UTR 的结合影响 HMGB1 的转录从而导致 HCC 易感性^[22]。HMGB1 是一种核 DNA 结合蛋白, 参与 HCV 和 HCC 的免疫和炎症反应。HCV 和 HCV 诱导的 HCC 的发生与 HMGB1 和 SEPP1 有关, 两者均可作为 HCV 患者 HCC 的预测生物标志物^[23]。因此, 可以认为 HMGB1 是肝癌患者诊断和预后的潜在生物标志物, 可用于预测患者预后。

2.2 HMGB1 与肝癌细胞的发生、发展

据报道, 在生长中的实体瘤中, 缺氧下坏死细胞可将 HMGB1 释放到细胞外。细胞外 HMGB1 通过激活依赖 MAPK 和 MyD88 的 NF- κ B 途径来促进细胞因子(如 IL-6 和 IL-8)的释放, 进而刺激肿瘤细胞的增殖, 血管生成, 上皮细胞—间充质转化(EMT), 侵袭和转移。低浓度的 HMGB1 可以上调 HepG2 细胞的 IL-6 和 IL-8 的表达, 外源性 HMGB1 通过上调 CyclinD1 和 PCNA 的表达来增加细胞的增殖, 使用抗 HMGB1 抗体不仅可以中和这种作用, 还可以下调 HepG2 细胞的生长。使用抑制 HMGB1 表达的小干扰 RNA 转染如 HCC 细胞后, 这些细胞的增殖能力降低, 凋亡明显增加, 主要通过下调 NF- κ B/p65 调节细胞的生物学活性^[24-26]。HMGB1 蛋白, 一种在 HCC 中过表达的核蛋白, 对癌症细胞在缺氧条件下生存和生长能力这一过程至关重要。缺氧时 HMGB1 从细胞核转运到细胞质并与细胞质 Toll-9 样受体结合, 这种结合导致 p38 的激活和随后过氧化物酶体增殖活化受体 γ 辅助活化因子 1(PGC-1)的磷酸化, 从而导致线粒体生物发生的上调, 促进肿瘤的生存和增殖^[27]。miR-548b 通过下调 HMGB1 和失活 PI3K-AKT 通路, 在体外抑制了 HCC 细胞的增殖、集落形成^[28]。Cre/loxP 重组介导的肝细胞 HMGB1 缺失可阻断二乙基亚硝胺诱导的小鼠肝癌启动, 而短发夹 RNA 介导的 HMGB1 基因沉默可抑制肝癌细胞增殖, 机制上, HMGB1 与 GA 结合蛋白的结合促进了 yeah 相关蛋白(YAP)的表达, YAP 是 Hippo 通路的主要下游效应因子, 通过诱导低氧诱导因子 1(HIF-1)依赖性的需氧糖酵解, 促进肝脏肿瘤的发生^[29]。体外实验证实乙型肝炎病毒 X 蛋白(HBx)可调控 HMGB1 的表达, 下调 HMGB1 可降低 HBx 促进细胞增殖的能力^[30]。辣椒碱通过抑制肝癌 SMMC-7721

HMGB1 和 IL-6 的表达,抑制肝癌细胞增殖^[31]。综上所述, HMGB1 具有促进肝癌的发生、发展, 抑制 HMGB1 可抑制肝癌的进展。

2.3 HMGB1 与肝癌细胞的侵袭、转移

侵袭和转移是恶性肿瘤的重要生物学特征, 直接影响肿瘤预后, 恶性肿瘤是否发生侵袭、转移, 关键在于基底膜和细胞外基质, HMGB1 能够引起基质金属蛋白酶 2(MMP-2)、基质金属蛋白酶 9(MMP-9) 等基质金属蛋白酶的高表达, 引起细胞外基质的降解, 促进肿瘤侵袭和转移。此外, 肿瘤转移还与血管生成、肿瘤炎性微环境有关。周宝勇等^[32]研究表明肝癌组织中 HMGB1 表达与 VEGF 表达和 MVD 表达均呈正相关, HMGB1 可通过促进 VEGF 和血小板衍生生长因子表达, 诱导血管生成, 促进肝癌的侵袭和转移。体外细胞实验表明 HMGB1 通过上调人肝癌细胞株 HepG2 的 MMP-9 和 VEGF 蛋白及 mRNA 表达, 促进肝癌的侵袭和转移^[33]。有研究表明从缺氧肿瘤微环境释放的 HMGB1 可以与 TLR4 和 RAGE 结合, 进而通过激活炎性体, NF- κ B 和 AKT 途径, 诱导 caspase-1 激活, 进而产生多种炎症介质, 维持肿瘤炎性微环境, 促进肿瘤的侵袭和转移^[34]。据体外实验显示, 下调 HMGB1 可抑制肝癌细胞系 Huh7 和 MHCC97H 的细胞迁移和侵袭, 主要抑制 Huh7 和 MHCC97H 细胞的上皮间质转化^[19]。敲除 HMGB1 可通过 AKT 介导的 Ki-67 和 MMP-2 表达下调抑制肝癌的侵袭和转移^[35]。长链非编码 RNA (lncRNA) 前列腺癌相关转录本 1(PCAT-1) 已被证明在多种恶性肿瘤的发生发展中发挥重要作用, 其通过 p53-1/miR-129-5p/HMGB1 对肝癌的调控串扰, 增强肝癌细胞的侵袭和迁移^[36]。乙型肝炎病毒 X 蛋白(HBx)在肝细胞癌的发生发展中起重要作用, HBx 触发了细胞质钙离子的增加, 激活了 CAMKK/CAMKIV 通路, 导致 HMGB1 的转运和释放, 促进肝癌的侵袭转移^[37]。HMGB1/RAGE 的生物学意义是肿瘤细胞中 NF- κ B 第二阶段磷酸化的关键。HSP70 在 H22 细胞中触发了 NF- κ B 激活的正反馈回路, HSP70 介导的第二阶段 NF- κ B 磷酸化与肿瘤细胞恶性侵袭的增加有关^[38]。microRNAs (miRNAs) 的异常表达及其功能障碍已被揭示为癌症启动和进展的关键调节因子, miR-320a 在许多癌症中作为肿瘤抑制因子, 可诱导细胞凋亡,

抑制细胞增殖, 并影响细胞周期进程, 同时 miR-320a 通过靶向 HMGB1 参与肝癌的侵袭和转移^[39]。过表达 miR-129-2 可以抑制 AKT 的 Ser473 位点磷酸化, 降低 MMP2/9 的表达, 而抑制 Akt 磷酸化可显著降低 HMGB1 增强的 HCC 细胞迁移和侵袭能力^[40]。miR-505 通过靶向 HMGB1 调节 MHCC97 细胞的增殖和侵袭^[41]。HMGB1 通过影响肝癌细胞的上皮间质转化和基质金属蛋白(MMP2、MMP-9)的表达促进肝癌的侵袭和转移, 靶向 HMGB1-RAGE 轴及相关通路(NF- κ B)可抑制肝癌的侵袭和转移。

2.4 HMGB1 与肝癌的肿瘤微环境

肿瘤微环境由肿瘤细胞及其周围的免疫细胞、炎症细胞、肿瘤相关的成纤维细胞, 附近的间质组织、微血管以及各种细胞因子、趋化因子构成, 可以分为以免疫细胞为主的免疫微环境和成纤维细胞为主的非免疫微环境。坏死细胞的死亡是导致非酒精性脂肪性肝炎/酒精性脂肪性肝炎或病毒性肝炎发展为 HCC 关键因素, 坏死的 HCC 细胞具有高度炎症性, 来自肝癌细胞的坏死裂解物(N-lys)可在巨噬细胞中高度激活诱导炎性细胞因子, 包括趋化因子 CXCL2、肿瘤坏死因子(TNF- α)、白介素-6 (IL-6)、白介素-23(IL-23)和白介素-17(IL-17), 它们共同维持病变肝组织中炎症性癌前微环境。这种活性与肝癌细胞中较高水平的 HMGB1 有关, 阻断 HMGB1/RAGE 轴或丝分裂原活化蛋白激酶 ERK1/2 途径能改善这种癌前微环境。坏死的肝癌细胞具有显著的炎症能力, 部分取决于 RAGE/HMGB1 轴, 并可能决定 HCC 微环境的免疫特性^[42]。缺氧通过 HIF-1 α 增强 HCC 中 HMGB1 的表达, HMGB1 的升高加剧巨噬细胞向肿瘤组织的浸润^[43]。高密度浸润性肿瘤相关巨噬细胞与许多肿瘤不良预后相关。大多数 TAMs 表达 M2 表型, 支持肿瘤生长, 研究发现 HMGB1/TLR2/NOX2/自噬轴在 HCC 中触发 M2 巨噬细胞极化, 从而导致免疫抑制^[44]。调节 B (Breg) 细胞是浸润实体瘤的 B 细胞亚群之一, 在不同的肿瘤微环境中表现出不同的表型。外泌体来源的 HMGB1 通过 TLR2/4 和丝裂原活化蛋白激酶信号通路激活 B 细胞, 促进 TIM-1(+)Breg 细胞扩增, 肿瘤中 TIM-1(+) Breg 细胞的积累与疾病晚期相关^[45]。HMGB1 可以从死细胞中迅速释放, 从坏死细胞释放或被活化的

巨噬细胞分泌后, HMGB1 可以募集炎性细胞并介导 NK 细胞、树突状细胞(dendritic cell, DC)和巨噬细胞之间的相互作用。活化的 NK 细胞提供了 HMGB1 的另一个来源, 该物质被释放到 NK 细胞与未成熟 DC 之间的免疫突触中, 从而促进 DC 的成熟和 Th1 反应的诱导^[46]。因此, HMGB1 在肿瘤免疫中是一把双刃剑, 一方面促进 DC 的成熟, 促进抗肿瘤免疫, 另一方面通过促进肿瘤相关巨噬细胞向 M2 表型分化, 以及 TIM-1(+)Breg 细胞的积累抑制抗肿瘤免疫, 促进肝癌的免疫逃逸。

2.5 HMGB1 与肝癌治疗的耐药性

肿瘤细胞化疗耐药是由多种因素引起的问题, 近年来在多种肿瘤细胞的实验中发现肿瘤细胞耐药性与自噬活动有关, HMGB1 在细胞自噬的诱导和调控中发挥主要作用。HMGB1 被认为有助于肿瘤的化疗耐药, 包括肺癌、骨肉瘤、神经母细胞瘤、白血病和结直肠癌。癌细胞中 HMGB1 表达的增加部分通过抑制凋亡和促进自噬来促进化疗耐药性, 从核内转位到胞质中的 HMGB1 通过使自噬相关蛋白 Beclin-1 从 Beclin-1/Bcl-2 复合物中释放出来促进自噬并抑制肿瘤细胞的凋亡以诱导化疗耐药性。顺铂广泛应用于肝癌的化疗和经动脉化疗栓塞治疗。然而, 顺铂临床应用的主要障碍是耐药性的发展, HMGB1 通过调控 HMGB1/NF- κ B/HIF-1 α 反馈循环在顺铂耐药中扮演重要的角色^[47]。索拉非尼是目前治疗肝细胞癌最有效的分子靶向药物。然而, 索拉非尼的耐药率很高, 这种抗性的分子机制可能与 HMGB1 有关, 索拉非尼治疗后, HMGB1 从线粒体转到胞质促进自噬, HMGB1 的下调恢复了 HepG2 细胞对索拉非尼的敏感性并增强了 HepG2 细胞的死亡, 而 HMGB1 过表达则减弱了这些作用^[48]。阿霉素是一种常用于肝癌 TACE 治疗的化疗药物, 在阿霉素处理的肝癌细胞中, HMGB1 敲低和 miR-505 过表达加重了阿霉素诱导的细胞活力抑制, 增强了阿霉素诱导的细胞凋亡, 增加了 caspase-3 的活性。HCC 细胞中 HMGB1 沉默和 miR-505 过表达使 Akt 通路失活, 而外源性 HMGB1 抵抗 miR-505 诱导的 Akt 通路失活, HMGB1 可能与阿霉素耐药相关^[49]。目前多数研究认为 HMGB1 通过调节自噬影响肿瘤细胞化疗耐药, 靶向 HMGB1 在调节肝癌治疗耐药中的一种新的潜在策略。

3 靶向 HMGB1 治疗肝癌的策略

已经从细胞、动物和人体研究中提出了几种以直接或间接方式抑制 HMGB1 表达、释放和活性的策略。这些策略包括抗体、肽、RNAi、抗凝剂、内源激素、化学物质(包括天然产物)、HMGB1 受体和信号通路抑制、人工 DNA、物理方法(例如医用氢气)、迷走神经刺激和手术。乙酰化黄酮类化合物作为一种多功能天然产物, 对改善晚期肝癌的治疗具有重要意义, 主要通过靶向 HMGB1/RAGE 信号通路, 调节细胞凋亡/自噬串扰以促进抗癌活性^[50]。吡格列酮(PGZ)是一种合成的 PPAR 基团, 具有抗肿瘤活性。可能通过阻断 RAGE 信号抑制肝癌细胞的生长和侵袭^[51]。重组人 HMGB1(rhHMGB1)诱导癌细胞一种独特的细胞死亡形式, 对恶性肿瘤细胞产生有效的细胞毒性。靶向 HMGB1 治疗肝癌在细胞、动物模型上取得了一定的成效, 但临床应用有待进一步研究。

4 小结与展望

HMGB1 是一种普遍存在的多面性分子, 越来越多地牵涉到许多类型人类癌症的发病机理中, 从而驱动肿瘤发生的所有阶段。肿瘤细胞利用 HMGB1 转移先天免疫系统的潜在保护活性, 特别是那些涉及激活 TLR4 和 RAGE 的免疫活性, 以产生过度炎症, 免疫抑制, 致瘤性肿瘤微环境。但是, HMGB1 参与肿瘤发生是一个复杂的问题, 该问题的存在是由于该分子存在许多氧化还原和酶修饰的变体, 其中一些具有良好的生物学活性, 而其他则促进肿瘤的发展。HMGB1 的变化影响体外肝癌细胞的生长和迁移, 因此它可能是有希望的肝癌治疗靶点。抑制 HMGB1, 例如应用其中和抗体或抑制剂, 反义寡核苷酸或使用 siRNA 来影响其产生, 可能在 HCC 细胞上会降低 HMGB1 的表达或阻止 HMGB1 及其受体结合, 从而阻断其下游作用。但 HMGB1 具有广泛的核功能, 抑制其细胞内功能可能会导致一些严重的后果, 因此, 在肝癌的治疗中正确靶向 HMGB1 仍然是一个挑战, 调控 HMGB1 的氧化还原状态及靶向特定位置 HMGB1 可能为肝癌治疗提供新的视角。

参考文献:

- [1] Ferenci P, Fried M, Labrecque D, et al. Hepatocellular

- carcinoma (HCC): a global perspective[J]. *J Clin Gastroenterol*, 2010, 44(4): 239–245.
- [2] Torre LA, Bray F, Siegel RL, et al. Global cancer statistics, 2012[J]. *CA Cancer J Clin*, 2015, 65(2): 87–108.
- [3] European Association for the Study of the Liver, European Organisation for Research and Treatment of Cancer. EASL-EORTC clinical practice guidelines: management of hepatocellular carcinoma[J]. *J Hepatol*, 2012, 56(4): 908–943.
- [4] Han K, Kim JH. Transarterial chemoembolization in hepatocellular carcinoma treatment: Barcelona clinic liver cancer staging system [J]. *World J Gastroenterol*, 2015, 21(36): 10327–10335.
- [5] Goodwin GH, Sanders C, Johns EW. A new group of chromatin-associated proteins with a high content of acidic and basic amino acids[J]. *Eur J Biochem*, 1973, 38(1): 14–19.
- [6] Kang R, Chen R, Zhang Q, et al. HMGB1 in health and disease[J]. *Mol Aspects Med*, 2014, 40: 1–116.
- [7] Venereau E, Casalgrandi M, Schiraldi M, et al. Mutually exclusive redox forms of HMGB1 promote cell recruitment or proinflammatory cytokine release [J]. *J Exp Med*, 2012, 209(9): 1519–1528.
- [8] Tirone M, Tran NL, Ceriotti C, et al. High mobility group box 1 orchestrates tissue regeneration via CXCR4 [J]. *J Exp Med*, 2018, 215(1): 303–318.
- [9] Malarkey CS, Churchill ME. The high mobility group box: the ultimate utility player of a cell [J]. *Trends Biochem Sci*, 2012, 37(12): 553–562.
- [10] Dong YD, Cui L, Peng CH, et al. Expression and clinical significance of HMGB1 in human liver cancer: knockdown inhibits tumor growth and metastasis in vitro and in vivo [J]. *Oncol Rep*, 2013, 29(1): 87–94.
- [11] Hori O, Brett J, Slattery T, et al. The receptor for advanced glycation end products (RAGE) is a cellular binding site for amphotericin. Mediation of neurite outgrowth and co-expression of RAGE and amphotericin in the developing nervous system[J]. *J Biol Chem*, 1995, 270(43): 25752–25761.
- [12] Xie J, Mendez JD, Mendez-Valenzuela V, et al. Cellular signalling of the receptor for advanced glycation end products (RAGE)[J]. *Cell Signal*, 2013, 25(11): 2185–2197.
- [13] Ko SY, Ko HA, Shieh TM, et al. Cell migration is regulated by AGE-RAGE interaction in human oral cancer cells in vitro[J]. *PLoS One*, 2014, 9(10): e110542.
- [14] Nasser MW, Wani NA, Ahirwar DK, et al. RAGE mediates S100A7-induced breast cancer growth and metastasis by modulating the tumor microenvironment [J]. *Cancer Res*, 2015, 75(6): 974–985.
- [15] Vidya MK, Kumar VG, Sejian V, et al. Toll-like receptors: significance, ligands, signaling pathways, and functions in mammals[J]. *Int Rev Immunol*, 2018, 37(1): 20–36.
- [16] Li H, Wu K, Tao K, et al. Tim-3/galectin-9 signaling pathway mediates T-cell dysfunction and predicts poor prognosis in patients with hepatitis B virus-associated hepatocellular carcinoma[J]. *Hepatology*, 2012, 56(4): 1342–1351.
- [17] 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.
- [18] Ando K, Sakoda M, Ueno S, et al. Clinical implication of the relationship between high mobility group box-1 and tumor differentiation in hepatocellular carcinoma[J]. *Anti-cancer Res*, 2018, 38(6): 3411–3418.
- [19] 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.
- [20] Xiao J, Ding Y, Huang J, et al. The association of HMGB1 gene with the prognosis of HCC[J]. *PLoS One*, 2014, 9(2): e89097.
- [21] Masuda K, Ono A, Aikata H, et al. Serum HMGB1 concentrations at 4 weeks is a useful predictor of extreme poor prognosis for advanced hepatocellular carcinoma treated with sorafenib and hepatic arterial infusion chemotherapy[J]. *J Gastroenterol*, 2018, 53(1): 107–118.
- [22] Wang J, Zhu J, Mao DH, et al. An indel polymorphism in the 3′ untranslated region of HMGB1 confers risk for hepatocellular carcinoma by regulating HMGB1 transcriptional activity in a Chinese population [J]. *Neoplasma*, 2020, 67(1): 61–67.
- [23] Rizk NI, Sallam AM, El-Ansary AR, et al. HMGB1 and SEPP1 as predictors of hepatocellular carcinoma in patients with viral C hepatitis: effect of DAAs[J]. *Clin Biochem*, 2019, 70: 8–13.
- [24] He X, Fan X, Zhou R, et al. Effect of HMGB1 on human hepatoma cell line-HepG2 proliferation[J]. *Journal of Central South University(Medical Sciences)*, 2010, 35(5): 451–457.
- [25] He XC, Fan XG, Liu HB, et al. Effect of HMGB1-siRNA on proliferation and apoptosis of HepG2 cells [J]. *Chinese Journal of Hepatology*, 2010, 18(5): 361–365.
- [26] Jiang W, Wang Z, Li X, et al. Reduced high-mobility group box 1 expression induced by RNA interference inhibits the bioactivity of hepatocellular carcinoma cell line HCCLM3[J]. *Dig Dis Sci*, 2012, 57(1): 92–98.
- [27] Tohme S, Yazdani HO, Liu Y, et al. Hypoxia mediates mitochondrial biogenesis in hepatocellular carcinoma to promote tumor growth through HMGB1 and TLR9 interaction [J]. *Hepatology*, 2017, 66(1): 182–197.
- [28] Yun Z, Meng F, Jiang P, et al. microRNA-548b suppresses aggressive phenotypes of hepatocellular carcinoma by directly targeting high-mobility group box 1 mRNA[J]. *Can-*

- cer Manag Res, 2019, 11: 5821–5834.
- [29] Chen R, Zhu S, Fan XG, et al. High mobility group protein B1 controls liver cancer initiation through yes-associated protein -dependent aerobic glycolysis [J]. Hepatology, 2018, 67(5): 1823–1841.
- [30] Wu D, Liang H, Wang H, et al. Hepatitis B virus-X protein regulates high mobility group box 1 to promote the formation of hepatocellular carcinoma [J]. Oncol Lett, 2018, 16(4): 4418–4426.
- [31] 肖潺潺, 陈茂剑, 梅凡彪, 等. 辣椒碱对肝癌 SMMC-7721 细胞增殖及 HMGB1, IL-6 表达的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2019, 25(7): 89–93.
Xiao CC, Chen MJ, Mei FB, et al. Effect of capsaicin on proliferation and HMGB1 and IL-6 expressions in hepatoma SMMC-7721 cells[J]. Chinese Journal of Experimental Traditional Medical Formulae, 2019, 25(7): 89–93.
- [32] 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.
Zhou BY, Zheng J, Hou JC, et al. Correlations of HMGB1 expression with VEGF and microvascular density in hepatocellular carcinoma[J]. Journal of Chongqing Medical University, 2012, 37(5): 409–412.
- [33] 刘亚萍, 董蕾, 史海涛, 等. 高迁移率族蛋白 1 对人肝癌细胞增殖及转移能力的影响[J]. 西安交通大学学报(医学版), 2013, 34(2): 159–163.
Liu YP, Dong L, Shi HT, et al. Effects of HMGB1 on proliferative and metastatic abilities of hepatoma cell line HepG2 [J]. Journal of Xi'an Jiaotong University (Medical Sciences), 2013, 34(2): 159–163.
- [34] 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.
- [35] Ditsworth D, Zong WX, Thompson CB. Activation of poly (ADP)-ribose polymerase (PARP-1) induces release of the pro-inflammatory mediator HMGB1 from the nucleus [J]. J Biol Chem, 2007, 282(24): 17845–17854.
- [36] Zhang D, Cao J, Zhong Q, et al. Long noncoding RNA PCAT-1 promotes invasion and metastasis via the miR-129-5p-HMGB1 signaling pathway in hepatocellular carcinoma[J]. Biomed Pharmacother, 2017, 95: 1187–1193.
- [37] 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.
- [38] Gong W, Wang ZY, Chen GX, et al. Invasion potential of H22 hepatocarcinoma cells is increased by HMGB1-induced tumor NF-kappaB signaling via initiation of HSP70 [J]. Oncol Rep, 2013, 30(3): 1249–1256.
- [39] 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.
- [40] Liu Z, Dou C, Yao B, et al. Methylation-mediated repression of microRNA-129-2 suppresses cell aggressiveness by inhibiting high mobility group box 1 in human hepatocellular carcinoma[J]. Oncotarget, 2016, 7(24): 36909–36923.
- [41] Lu L, Qiu C, Li D, et al. MicroRNA-505 suppresses proliferation and invasion in hepatoma cells by directly targeting high-mobility group box 1[J]. Life Sci, 2016, 157: 12–18.
- [42] Bachmann M, Lamprecht L, Gonther S, et al. A murine cellular model of necroinflammation displays RAGE-dependent cytokine induction that connects to hepatoma cell injury[J]. J Cell Mol Med, 2020, 24(18): 10356–10366.
- [43] 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.
- [44] Shiao DJ, Kuo WT, Davuluri G, et al. Hepatocellular carcinoma-derived high mobility group box 1 triggers M2 macrophage polarization via a TLR2/NOX2/autophagy axis [J]. Sci Rep, 2020, 10(1): 13582.
- [45] Ye L, Zhang Q, Cheng Y, et al. Tumor-derived exosomal HMGB1 fosters hepatocellular carcinoma immune evasion by promoting TIM-1 (+) regulatory B cell expansion [J]. J Immunother Cancer, 2018, 6(1): 145.
- [46] Weber C, Zhou Y, Lee J G, et al. Temperature-dependent sex determination is mediated by pSTAT3 repression of Kdm6b[J]. Science, 2020, 368(6488): 303–306.
- [47] Song Y, Zou X, Zhang D, et al. Self-enforcing HMGB1/NF-kB/HIF-1α feedback loop promotes cisplatin resistance in hepatocellular carcinoma cells[J]. J Cancer, 2020, 11(13): 3893–3902.
- [48] Xiao Y, Sun L, Fu Y, et al. High mobility group box 1 promotes sorafenib resistance in HepG2 cells and in vivo [J]. BMC Cancer, 2017, 17(1): 857.
- [49] Lu L, Zhang D, Xu Y, et al. miR-505 enhances doxorubicin-induced cytotoxicity in hepatocellular carcinoma through repressing the Akt pathway by directly targeting HMGB1[J]. Biomed Pharmacother, 2018, 104: 613–621.
- [50] Bailly C. Molecular and cellular basis of the anticancer activity of the prenylated flavonoid icaritin in hepatocellular carcinoma[J]. Chem Biol Interact, 2020, 325: 109124.
- [51] Yang Y, Zhao LH, Huang B, et al. Pioglitazone, a PPARγ agonist, inhibits growth and invasion of human hepatocellular carcinoma via blockade of the rage signaling [J]. Mol Carcinog, 2015, 54(12): 1584–1595.