

高迁移率族蛋白 B1 与动脉粥样硬化

宫玉玲¹综述, 邢启崇²审校

(山东大学 1. 医学院, 2. 附属千佛山医院心内科, 山东省济南市 250014)

[关键词] 内科学; 高迁移率族蛋白 B1; 动脉粥样硬化; 综述

[摘要] 高迁移率族蛋白 B1 这一传统的非组 DNA 结合蛋白, 与染色体的稳定性有关, 并参与了细胞的转录等。近年研究发现, 胞外高迁移率族蛋白 B1 具有致炎细胞因子作用。胞内高迁移率族蛋白 B1 可通过活化细胞的主动分泌和坏死细胞的被动释放进入胞外, 与细胞表面晚期糖基化终产物受体等配体结合后引发信号转导, 诱导其他炎症介质的产生, 扩大炎症反应。在动脉粥样硬化过程中, 从炎症始发到斑块破裂及血栓形成的各个时期, 高迁移率族蛋白 B1 均发挥重要的作用。

[中图分类号] R5

[文献标识码] A

高迁移率族蛋白 (high mobility group protein, HMG) 是 1973 年由 Goodwin 等^[1]发现的, 因其在聚丙烯酰胺凝胶电泳中迁移速度快而得名。根据其分子量的大小、结构相似性及与 DNA 结合特性, 高迁移率族蛋白分为三个家族, 即 HMGA、HMGB 和 HMGN, HMGB 家族又可分为: HMGB1、HMGB2 和 HMGB3。HMGB1 是一类广泛分布于高等真核生物细胞核内的非组 DNA 结合蛋白, 具有多种生物功能, 包括维持核小体结构、调节基因转录、稳定染色质、参与 DNA 重组等。近年研究发现, 在许多病理状态下 HMGB1 可以释放到细胞外, 在神经轴突生长、肿瘤转移、组织损伤后修复、炎症过程及动脉粥样硬化 (atherosclerosis, As) 等方面起重要的调节作用。HMGB1 被认为是一种迟发型炎症介质, 与肿瘤坏死因子 (tumor necrosis factor, TNF)、白细胞介素 1 (interleukin 1, IL-1) 等速发型炎症介质相比, 其临床意义更大, 因此受到广泛关注。本文就近年来对 HMGB1 在 As 中作用的研究做一简要综述。

1 高迁移率族蛋白 B1 基因与结构

HMGB1 基因定位于人染色体 13q12 带, 含有 5 个外显子。HMGB1 的相对分子量约为 30 kDa, 由 215 个氨基酸组成, 其氨基酸序列在生物进化上高度保守, 人与啮齿类动物仅在 C 末端重复序列中有 2 个氨基酸不同。作为非组染色质蛋白, HMGB1 在所有哺乳动物细胞内的含量非常丰富, 一个核内可有 106 个 HMGB1 分子。HMGB1 具有典型的双极结构, N 端有 185 个氨基酸残基组成的碱性区域, 富含赖氨酸和精氨酸, 带正电荷; C 端是由 30 个氨基酸残基组成的酸性区域, 主要为谷氨酸和天冬氨酸, 带负电荷, 因此 HMGB1 曾被称为“双性素”。其 N 端有 A 盒和 B 盒两个功能结构域, 各含 80~90 个氨基酸片段, 并含有多个重复序列, 形成 3 个螺旋结构, 共同构成非特异性 DNA 结合区; A 盒和 B 盒的结

构很相似, 都能与 DNA 结合, 但是 HMGB1 的致炎因子特性存在于 B 盒, A 盒不但没有致炎因子的活性, 而且能竞争性抑制 B 盒的致炎因子活性。酸性 C 末端端可与 N 端的 DNA 结合区相互作用, 以调节其与某些蛋白的亲合力, 这也是基因转录与染色体解旋的关键因素^[2,3]。

2 高迁移率族蛋白 B1 的核内作用

细胞核中的 HMGB1 主要起骨架蛋白的作用, 其生物学功能是与 DNA 广泛的、无特异性的结合。HMGB1 可通过与 DNA 双链的小槽结合, 使双链局部变形, 这可能是 DNA 三维结构形成的机制之一^[4]。

HMGB1 与特定结构的染色质 DNA 结合后, 通过影响靶序列的结构, 参与 DNA 重组、修复、基因转录调控、类固醇激素调控、细胞复制及分化成熟等重大生命活动。但是, 在有丝分裂的分裂期和细胞间期, HMGB1 与 DNA 的结合都是松散的, 它的核结合态和胞质溶解态相互间的转变非常快^[5], 这种特性有着十分重要的意义。

3 高迁移率族蛋白 B1 的胞外释放及作用

3.1 高迁移率族蛋白 B1 的胞外释放

HMGB1 的胞外释放有主动分泌和被动释放两条途径。

3.1.1 主动分泌 用脂多糖刺激巨噬细胞, 巨噬细胞可以呈时间依赖性主动分泌 HMGB1。脂多糖刺激后 6~8 h 培养液中 HMGB1 开始升高, 16 h 接近最高水平, 高峰水平一直保持至 24 h。最初 16 h 分泌的是细胞内储备 HMGB1, 以后开始有新合成的蛋白质参与分泌。HMGB1 在应激状态下, 其部分赖氨酸残基经过乙酰化修饰后, 先从胞核转移至胞质, 然后再进入胞质中的分泌性溶酶体中, 分泌性溶酶体膜与细胞膜融合, 当细胞被胞外的磷脂酰胆碱或 ATP 激活后即可通过出胞作用将 HMGB1 分泌至胞外。HMGB1 的分泌过程中部分赖氨酸残基的乙酰化修饰很重要, 乙酰化修饰是 HMGB1 从胞核转移至胞质的前提, 也可以阻止其折返核内。另有研究表明, 除了乙酰化以外, HMGB1 两个核定位信号区

[收稿日期] 2008-02-25

[修回日期] 2008-07-20

[作者简介] 宫玉玲, 硕士研究生, 医师, E-mail 为 gykyn@163.com。
通讯作者邢启崇, 教授, 博士研究生导师, 主要从事冠心病的分子生物学研究。

的丝氨酸残基发生磷酸化,使其能从胞核进入胞质,并且这种磷酸化能降低其与核转运因子 Karyopherin α 1 的结合能力,而 Karyopherin α 1 能结合 HMGB1,并将其转移入胞核,这说明磷酸化在 HMGB1 分泌过程中起重要作用^[6]。最近 Ito 等^[7]发现,后平移甲基化改变了核 HMGB1 的结构,使其与 DNA 的结合能力减弱,有利于其向胞质移位。HMGB1 分泌到细胞外的过程则需要细胞外溶血磷脂酰胆碱的刺激,而后者又需要磷脂酰胆碱在可溶性磷脂酶 A2 催化下合成。由于可溶性磷脂酶 A2 在炎症反应中合成较晚,故而细胞外溶血磷脂酰胆碱的出现需要一个时间过程,这也是 HMGB1 的出现迟于其他细胞因子的原因。

3.1.2 被动释放 HMGB1 与 DNA 的结合较松散,因此,损伤和坏死的细胞核内的 HMGB1 可以被被动释放至细胞外。这是一种细胞或组织损伤信号的传导方式,能把损伤信号传递给邻近的细胞,启动炎症反应,以清除损伤坏死的细胞。目前普遍认为,凋亡细胞中的 HMGB1 去乙酰化,而 HMGB1 与 DNA 的亲合力取决于组蛋白的乙酰化程度,乙酰化程度越低,这种结合能力就越强,因而不易被释放,避免了炎症反应的扩大。但是,最近 Bell 等^[8]用喜树碱诱导 Jurkat 细胞凋亡,发现凋亡细胞也可以释放 HMGB1,并且用免疫组织化学法可以观察到其在凋亡细胞中的移位。另外,在单核细胞和内皮细胞的实验中也到相似的结果。这与传统的观点相悖。考虑是否在诱导凋亡过程中,细胞的组蛋白修饰被阻止,使其无法再保留 HMGB1,而像坏死细胞一样释放 HMGB1。

3.2 高迁移率族蛋白 B1 的胞外作用

HMGB1 的细胞生物学作用广泛,与恶性肿瘤的发生和转移、细胞的增殖和分化、神经轴突生长、炎症反应或免疫反应等密切相关。HMGB1 一旦释放就能参与炎症反应。1999 年发现 HMGB1 可能作为一种晚期炎症介质参与脓毒症发病过程。诸多细胞分子水平的研究证实,胞外 HMGB1 是一种重要的炎症介质和致炎细胞因子,是启动和维持炎症扩大反应的中心分子,与脓毒血症、关节炎、急性肺炎、肝炎、自身免疫性疾病、动脉硬化等的发病机制密切相关。Levy 等^[9]证实 HMGB1 也参与外周组织损伤所致的全身炎症反应及小器官损伤。HMGB1 与其他促炎因子之间相互作用,形成正反馈效应,在炎症反应中起相当重要的作用。

3.3 高迁移率族蛋白 B1 的作用机制

HMGB1 的胞外作用是主要通过细胞表面的晚期糖基化终产物受体(receptor of advanced glycation end products, RAGE)介导的^[10]。RAGE 是一种多配体跨膜免疫球蛋白,广泛分布于内皮细胞、血管平滑肌细胞、单核/巨噬细胞和神经细胞。胞外 HMGB1 与 RAGE 结合后,可激活丝裂原结合蛋白(MAPK)、细胞外信号调节激酶 1/2(ERK1/2)、Jun N 末端激酶(JNK)和 p38 等多个信号转导途径,导致激酶磷酸化,促进 cAMP 反应元件结合蛋白的核内局限化以及转录因子核因子 κ B 和 Sp1 的核内转位等效应。有研究表明可溶性 RAGE 能减弱但不能彻底消除 HMGB1 活性,这说明 HMGB1 可能还有别的受体。

后来有研究表明,Toll 样受体 2(Toll-like receptor 2, TLR

2) 和 Toll 样受体 4(Toll-like receptor 4, TLR 4) 也可作为 HMGB1 的选择性受体^[11],两者结合以后,可以诱导 p38 磷酸化并激活,而 p38 能调节核因子 κ B 的核转录。TLR 4 敲除小鼠能抵抗 HMGB1 介导的缺血损伤,这说明 TLR 4 在 HMGB1 介导的炎症反应中的作用。最近研究发现高度纯化的真核 HMGB1 的致炎因子活性较弱,但与包含脂质在内的细菌成分结合后可明显增强其致炎活性^[12]。

4 高迁移率族蛋白 B1 与动脉粥样硬化

目前研究认为,As 是以血管壁对损伤的炎症反应为基础的慢性病理过程,炎症细胞及炎症因子在 As 的发生、发展过程中起着重要的作用。Kalinina 等^[13]首次证实,在 As 病变中 HMGB1 表达增高,李树合等^[14]发现 HMGB1 在颈动脉粥样硬化斑块中表达也增加,而 HMGB1 的中和抗体可减缓 As 的发展。在从炎症始发到斑块破裂及血栓形成的各个时期, HMGB1 均发挥一定的作用。

4.1 高迁移率族蛋白 B1 与靶细胞的相互作用

4.1.1 高迁移率族蛋白 B1 与单核/巨噬细胞 已经证实脂多糖、TNF- α 和 IL-1 等炎症介质能促使单核/巨噬细胞分泌 HMGB1。反过来 HMGB1 也可以刺激单核/巨噬细胞分泌 TNF- α 、IL-1、IL-6、IL-8、单核细胞趋化蛋白 1 和一氧化氮等炎症介质,这样就形成了一个正反馈环路。Rouhiainen 等^[15]研究发现 HMGB1 也是单核细胞粘附和穿越内皮细胞的调节因子,激活的单核细胞分泌 HMGB1 至细胞表面,通过与血管内皮细胞表面的 RAGE 受体结合来调节单核细胞迁移、粘附和穿越。近来有研究表明用脂多糖和 poly(I:C) 培养 RAW264.7 细胞能增加其分泌 HMGB1,并且抑制 JNK 活性,可以阻断 HMGB1。可能是通过抑制 JNK 活性,减少了干扰素 α 和一氧化氮的释放,而 MAPK 的激活需要干扰素 α 和一氧化氮等的介导^[16]。

4.1.2 高迁移率族蛋白 B1 与血管内皮细胞 研究发现,内皮细胞在脂多糖和 TNF- α 刺激下能分泌 HMGB1。HMGB1 可诱导内皮细胞表达细胞间粘附分子 1、血管细胞粘附分子 1 和 E 选择素,在介导单核细胞和中性粒细胞的粘附和穿越时,内皮细胞起了重要的作用。HMGB1 也可促进内皮细胞释放其他细胞因子如 TNF- α 、IL-8、G-CSF 和单核细胞趋化蛋白 1,在调节和放大炎症反应方面起了一定的作用。HMGB1 还促进内皮细胞释放纤溶酶原激活物抑制因子 1、组织型纤溶酶原激活物,破坏生理的凝血和抗凝血平衡,在炎症反应时的组织缺血坏死、血栓形成、弥散性血管内凝血的发生中发挥了重要的作用。HMGB1 能促进血管内皮细胞增殖、迁移,使内皮细胞膜“发芽”,有利于血管内皮层的修复及新生血管的生成^[17]。HMGB1 与 RAGE 结合后能增加内皮祖细胞与内皮单细胞层、细胞间粘附分子 1 和纤维蛋白的粘附性,促进其向缺血区聚集,有利于新生血管的生成^[18]。

4.1.3 高迁移率族蛋白 B1 与血管平滑肌细胞 有研究发现,在胆固醇的刺激下,培养的平滑肌细胞能主动分泌 HMGB1^[19]。反之,用 HMGB1 刺激平滑肌细胞,平滑肌细胞能够增殖、迁移并且分泌更多的 HMGB1 和细胞因子。因此,

平滑肌细胞既是 HMGB1 的来源又是靶细胞。Jaulmes 等^[20]研究发现 IL-1 β 等细胞因子能通过使 HMGB1 的受体 RAGE、TLR 2 和 TLR 4 表达增加而使平滑肌细胞对 HMGB1 的敏感性增强,分泌更多的 PGE 2、环氧合酶 2、可溶性磷脂酶 A2。最近有研究发现,在 As 斑块中,激活的平滑肌细胞能分泌 HMGB1,并且 HMGB1 能与 RAGE 结合刺激平滑肌细胞产生 C 反应蛋白和基质金属蛋白酶 2、3 和 9^[21]。体外研究发现, HMGB1 可引起血管平滑肌细胞一过性的胞质形状改变,表现为极向伸展的典型的可运动细胞的形态,同时可见细胞向 HMGB1 所在方向移动。给予抗 HMGB1 抗体可抑制这种变化的发生。

4.1.4 高迁移率族蛋白 B1 与血小板 静止的血小板在细胞质中表达 HMGB1,激活后 HMGB1 即转移至细胞表面,和纤溶酶原激活物以及组织型纤溶酶原激活物相互作用,促进纤维蛋白溶解酶的生成和纤维蛋白水解,导致凝血功能改变,促进微血栓形成。

4.2 动脉粥样硬化的形成

4.2.1 脂质条纹的形成 HMGB1 广泛存在于血管内皮细胞,当血管内皮细胞损伤时, HMGB1 被动释放到胞外,可激活邻近的内皮细胞,使之表达趋化因子和粘附分子,后者能够吸附单核/巨噬细胞。而内皮细胞损伤死亡后不能快速自我更新,使内皮细胞的储备降低,致使血管内皮裂隙增大,通透性增加,便利了单核/巨噬细胞进入内皮。单核/巨噬细胞在局部聚集后,能主动分泌 HMGB1 和其他炎症因子,扩大炎症反应,导致巨噬细胞持续聚集并吞噬脂质,形成脂质条纹。因此认为 HMGB1 在 As 早期可能起到重要作用。

4.2.2 斑块形成 从脂质条纹到斑块形成,不但需要吞噬脂质的巨噬细胞的大量聚集,更需要血管平滑肌细胞迁移、增殖。HMGB1 在胞外表达增加,可作用于血管平滑肌细胞使其胞质形状一过性的改变,伸出许多“伪足”,成为典型的可运动细胞的形态,并且向 HMGB1 聚集的方向移动,在 HMGB1 作用下,血管平滑肌细胞也可增殖。因此, HMGB1 在斑块形成中也发挥举足轻重的作用。

4.2.3 血栓形成 As 晚期,斑块破裂,内皮细胞丧失抗凝功能,导致血小板聚集并释放出 HMGB1,加速 As 进展,最终导致血栓形成。而且,巨噬细胞能释放斑块破裂因子及促凝物质,加速斑块破裂及血栓形成。研究表明, HMGB1 及受体 RAGE 在 As 病变处表达增加^[22],但是,可溶性 RAGE 能竞争性抑制 RAGE 活性,从而减缓 As 的发展,以上均说明 HMGB1 在 As 晚期发挥重要的作用。尽管过多的 HMGB1 可以导致心血管疾病的发生,但胞外低水平的 HMGB1 有保护作用。最近有研究发现, HMGB1 能促使梗死后心肌重构,提高心功能^[23],这一点能够削弱但不能完全消除 HMGB1 对心脏的负面影响,所以 HMGB1 在一定程度上保护了心脏功能的恢复。

5 治疗前景

目前针对 HMGB1 的致炎因子活性主要有以下几种治疗方法: 抗 HMGB1 中和抗体。该抗体能抑制 HMGB1 的致炎

作用。动物实验表明, HMGB1 中和抗体可以保护小鼠抵抗内毒素及其导致的急性肺损伤^[24]。④丙酮酸乙酯。这种被普遍应用的无毒的食品添加剂最近发现能抑制 HMGB1 的合成与释放,具有抗炎作用^[25]。脓毒症动物模型,给予丙酮酸乙酯后血清 HMGB1 水平显著降低,生存率明显提高。④重组 HMGB1A 盒蛋白。该重组蛋白能竞争性抑制 HMGB1 的致炎活性。脓毒症动物模型在结肠穿孔 24 h 后,反复给予 HMGB1 盒蛋白,可明显提高生存率^[26]。抗干扰素 γ 抗体。干扰素 γ 能促使 HMGB1 释放,其抗体可以减少 HMGB1 在血液循环中的水平^[27]。绿茶和当归。近来有研究证实,绿茶和当归提取物可明显减弱内毒素诱导的 HMGB1 的释放^[28,29]。

6 总结

对 HMGB1 最早的认识是其核因子的特性和作用,深入地研究使我们对 HMGB1 有了更深入的认识。作为一种炎症介质, HMGB1 参与多种急、慢性炎症的过程,但目前对其在 As 病变中的作用机制了解尚少,更深入的研究将有助于我们从新的角度理解 As 的发病机制。控制 HMGB1 的合成与释放,利用抗 HMGB1 抗体或 HMGB1 抑制剂阻断 HMGB1 介导的病理反应,有可能成为治疗 As 等疾病的新途径和治疗策略。

[参考文献]

- [1] Goodwin GH, Johns EW. Isolation and characterization of two calf thymus chromatin nonhistone proteins with high contents of acidic and basic amino acids [J]. *Eur J Biochem*, 1973, **40** (1): 215-219.
- [2] Ueda T, Chou H, Kawase T, et al. Acidic C-tail of HMGB1 is required for its target binding to nucleosome linker DNA and transcription stimulation [J]. *Biochemistry*, 2004, **43** (30): 9 901-908.
- [3] Wang Q, Zeng M, Wang W, et al. The HMGB1 acidic tail regulates HMGB1 DNA binding specificity by a unique mechanism [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2007, **360** (1): 14-19.
- [4] Muller S, Scaffidi P, Degryse B, et al. The double life of HMGB1 chromatin protein: architectural factor and extracellular signal [J]. *EMBO*, 2001, **20** (16): 4 337-340.
- [5] Scaffidi P, Misteli T, Bianchi ME. The release of chromatin protein HMGB1 by necrotic cell triggers inflammation [J]. *Nature*, 2002, **418** (6894): 191-195.
- [6] Youn JH, Shin JS. Nucleocytoplasmic shuttling of HMGB1 is regulated by phosphorylation that redirects it toward secretion [J]. *J Immunol*, 2006, **177** (11): 7 889-897.
- [7] Ito I, Fukazawa J, Yoshida M. Post-translational methylation of high mobility group box 1 (HMGB1) causes its cytoplasmic localization in neutrophils [J]. *J Biol Chem*, 2007, **282** (22): 16 336-344.
- [8] 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): 1 318-325.
- [9] Levy RM, Mollen KP, Prince JM, et al. Systemic inflammation and remote organ injury following trauma require HMGB1 [J]. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 2007, **293** (4): 1 538-544.
- [10] Kokkola R, Andersson A, Mullins G, et al. RAGE is the major receptor for the proinflammatory activity of HMGB1 in rodent macrophages [J]. *Scand J Immunol*, 2005, **61** (1): 1-9.
- [11] Park JS, Gamboni-Robertson F, He Q, et al. High mobility group box 1 protein interacts with multiple Toll-like receptors [J]. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2006, **290** (3): C917-924.
- [12] Rouhiainen A, Tumova S, Valmu L, et al. Pivotal advance: analysis of proinflammatory activity of highly purified eukaryotic recombinant HMGB1 (amphotericin) [J]. *J Leukoc Biol*, 2007, **81** (1): 49-58.

- [13] Kalinina N, Agrotis A, Antropova Y, et al. Increased expression of the DNA-binding cytokine HMGB1 in human atherosclerotic lesions: role of activated macrophages and cytokines [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2004, **24** (12): 2320-325.
- [14] 李树合, 周定标, 余新光, 等. 颈动脉粥样硬化斑块中 HMGB1 表达的改变及意义[J]. *中华神经外科杂志*, 2007, **23** (2): 146-148.
- [15] Rouhiainen A, Kujala-Panula J, Wilkman E, et al. Regulation of monocyte migration by amphotericin (HMGB1) [J]. *Blood*, 2004, **104** (4): 1174-182.
- [16] Jiang W, Pisetsky DS. The role of IFN- α and nitric oxide in the release of HMGB1 by RAW 264.7 cells stimulated with polyinosinic-polycytidylic acid or lipopolysaccharide [J]. *J Immunol*, 2006, **177** (5): 3337-343.
- [17] Mitola S, Belleri M, Urbinati C, et al. Cutting edge: extracellular high mobility group box-1 protein is a proangiogenic cytokine [J]. *J Immunol*, 2006, **176** (1): 12-15.
- [18] Chavakis E, Hain A, Vinci M, et al. High-mobility group box 1 activates integrin-dependent homing of endothelial progenitor cells [J]. 2007, **100** (2): 204-212.
- [19] 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*, 2006, **20** (14): 2565-566.
- [20] Jaulmes A, Thierry S, Janvier B, et al. Activation of sPLA₂-IIA and PGE₂ production by high mobility group protein B1 in vascular smooth muscle cells sensitized by IL-1 β [J]. *FASEB J*, 2006, **20** (10): 1727-729.
- [21] Inoue K, Kawahara K, Biswas KK, et al. HMGB1 expression by activated vascular smooth muscle cells in advanced human atherosclerosis plaques [J]. *Cardiovasc Pathol*, 2007, **16** (3): 136-143.
- [22] Cipollone F, Iezzi A, Fazia M, et al. The receptor RAGE as a progression factor amplifying arachidonate-dependent inflammatory and proteolytic response in human atherosclerotic plaques: role of glycemic control [J]. *Circulation*, 2003, **108** (9): 1070-077.
- [23] Limana F, Germani A, Zacheo A, et al. Exogenous high-mobility group box 1 protein induces myocardial regeneration after infarction via enhanced cardiac G-Kit⁺ cell proliferation and differentiation [J]. *Circ Res*, 2005, **97** (8): e73-e83.
- [24] Ueno H, Matsuda T, Hashimoto S, et al. Contributions of high mobility group box protein in experimental and clinical acute lung injury [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2004, **170** (12): 1310-316.
- [25] Lim SC, Choi JE, Kim CH, et al. Ethyl pyruvate induces necrosis-to-apoptosis switch and inhibits high mobility group box protein 1 release in A549 lung adenocarcinoma cells [J]. *Int J Mol Med*, 2007, **20** (2): 187-192.
- [26] Yang H, Ochani M, Li J, et al. Reversing established sepsis with antagonists of endogenous HMGB1 [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2004, **101** (1): 296-301.
- [27] Rendtorf-Mitchell B, Ochani M, Li J, et al. IFN- γ induces high mobility group box 1 protein release partly through a TNF-dependent mechanism [J]. *J Immunol*, 2003, **170** (7): 3890-897.
- [28] Chen X, Li W, Wang H. More tea for septic patients? Green tea suppresses bacterial endotoxin-induced HMGB1 release [J]. *Med Hypotheses*, 2006, **66** (3): 660-663.
- [29] Wang H, Li W, Li J, et al. The aqueous extract of a popular herbal nutrient supplement, *Angelica sinensis*, protects mice against lethal endotoxemia and sepsis [J]. *J Nutr*, 2006, **136** (2): 360-365.

(此文编辑 文玉珊)