

# 高迁移率族蛋白 1 及其受体促进人主动脉血管平滑肌细胞增殖及迁移的作用研究

束波, 钱民章

(遵义医学院生物化学与分子生物学教研室, 贵州省遵义市 563000)

[关键词] 高迁移率族蛋白 1; 血管平滑肌细胞; 增殖; 迁移; 晚期糖基化终产物受体

[摘要] 目的 研究高迁移率族蛋白 1(HMGB1)及其受体对体外人主动脉血管平滑肌细胞(VSMC)增殖及迁移的影响。方法 体外培养人 VSMC 株, 50、100、200  $\mu\text{g/L}$  HMGB1 作用细胞 24 h 后, CCK 法检测 VSMC 的增殖情况; 细胞划痕修复及 Transwell 小室实验检测 VSMC 迁移情况; Real-time PCR 及 Western blot 检测细胞晚期糖基化终产物受体(RAGE)干扰效率; CCK 法及 Transwell 小室实验检测沉默 RAGE 后 HMGB1 对细胞增殖及迁移的影响; Western blot 检测核因子(NF- $\kappa\text{B}$ )蛋白表达水平。结果 HMGB1 作用 VSMC 后可明显促进细胞增殖及迁移( $P < 0.05$ ); 转染 siRNA-RAGE 后, RAGE 的 mRNA 及蛋白表达水平明显下降( $P < 0.05$ ); 与 HMGB1 组相比, siRNA-RAGE 可抑制 HMGB1 诱导的细胞增殖、迁移及 NF- $\kappa\text{B}$  蛋白表达( $P < 0.05$ )。结论 HMGB1 可促进 VSMC 增殖及迁移, 机制可能与 HMGB1 和 RAGE 结合后激活 NF- $\kappa\text{B}$  表达有关。

[中图分类号] R363

[文献标识码] A

## Effects of high mobility group box-1 protein and its receptor on proliferation and migration of human aortic vascular smooth muscle cells

SHU Bo, QIAN Minzhang

(Department of Biochemistry and Molecular Biology, Zunyi Medical University, Zunyi, Guizhou 563000, China)

[KEY WORDS] high mobility group box-1 protein; vascular smooth muscle cell; proliferation; migration; receptor for advanced glycosylation end product

[ABSTRACT] **Aim** To study the effects of high mobility group box-1 protein (HMGB1) and its receptor on proliferation and migration of human aortic vascular smooth muscle cells (VSMC) in vitro. **Methods** VSMC was cultured in vitro and treated with 50, 100, 200  $\mu\text{g/L}$  HMGB1 for 24 hours. Proliferation of VSMC was analyzed by CCK kit. VSMC migration was detected by scratch assay and Transwell chamber experiment. Real-time PCR and Western blot were used to examine receptor for advanced glycosylation end product(RAGE) expression after transfection with siRNA-RAGE. The expression of nuclear factor- $\kappa\text{B}$  (NF- $\kappa\text{B}$ ) was analyzed by Western blot. **Results** HMGB1 could obviously promote cell proliferation and migration of VSMC ( $P < 0.05$ ). Real-time PCR and Western blot assay both displayed that expressions of RAGE mRNA and protein were significantly decreased in VSMC after transfection of siRNA-RAGE ( $P < 0.05$ ). Compared with HMGB1 group, siRNA-RAGE inhibited HMGB1 induced cell proliferation, migration and NF- $\kappa\text{B}$  protein expression ( $P < 0.05$ ). **Conclusions** HMGB1 can promote the proliferation and migration of VSMC. The mechanism may be related to the activation of NF- $\kappa\text{B}$  expression after the combination of HMGB1 and RAGE.

动脉粥样硬化(atherosclerosis, As)所致的心脑血管疾病病死率呈现逐年上升趋势。目前认为, As 是一种慢性血管炎症病变。在炎症的刺激下, 内皮损伤暴露, 血管平滑肌细胞(vascular smooth muscle

cell, VSMC)增殖并向内膜迁移参与形成 As 粥样斑块<sup>[1]</sup>。高迁移率族蛋白 1(high mobility group box-1 protein, HMGB1)是一种真核细胞的非组蛋白染色体结合蛋白<sup>[2]</sup>, 在动脉粥样斑块中高表达, 可与晚

[收稿日期] 2017-11-20

[修回日期] 2018-01-03

[基金项目] 贵州省教育厅青年科技人才成长项目(黔教合 KY 字[2017]193); 遵义医学院博士科研启动课题(F-748)

[作者简介] 束波, 博士, 副教授, 研究方向为动脉粥样硬化发病机理, E-mail 为 shubo1014@126.com。

期糖基化终产物受体(receptor for advanced glycosylation end product, RAGE)结合,促进炎症反应,加快As的进程<sup>[3]</sup>。但HMGB1介导的炎症在As中的作用机制尚需要更为详细的研究。因此,本研究着重于观察HMGB1对VSMC增殖和迁移的作用,并通过沉默HMGB1的受体RAGE初步探讨此作用的信号通路。

## 1 材料和方法

### 1.1 材料与试剂

人主动脉VSMC购自中南大学湘雅中心实验室细胞库。HMGB1、高糖培养基(Dulbecco's modified Eagle medium, DMEM)、胎牛血清(fetal bovine serum, FBS)(美国Sigma-Aldrich公司)。细胞计数试剂盒(cell counting kit-8, CCK-8)、4',6-二脒基-2-苯基吲哚(DAPI)染料(上海碧云天生物技术公司)。迁移(Transwell)小室(美国Corning公司)。Real-time PCR试剂盒、SYBR荧光探针(大连宝生物工程有限公司)。PCR引物由上海生工生物工程公司合成。RAGE、核转录因子 $\kappa$ B(nuclear factor- $\kappa$ B, NF- $\kappa$ B)一抗、多克隆二抗(美国Santa Cruz公司);siRNA SMART pools、Non-target control、DharmaFECT 2转染试剂(美国Thermo Fisher公司)。

### 1.2 细胞培养及分组

VSMC置于37℃、5%CO<sub>2</sub>恒温培养箱中培养。细胞操作在无菌超净台进行。待贴壁细胞融合至培养瓶70%~80%时,用0.25%胰蛋白酶消化后1:2传代。倒置相差显微镜下观察细胞生长情况及形态特征。50、100、200 μg/L HMGB1作用细胞24 h,观察其对细胞增殖、迁移的影响。siRNA-RAGE转染细胞后,实验分组:(1)对照组(Control组);(2)siRNA-Non-target control组(简称siRNA-NC组);(3)siRNA-RAGE组;(4)100 μg/L HMGB1组;(5)100 μg/L HMGB1+siRNA-NC组(简称+siRNA-NC组);(6)100 μg/L HMGB1+siRNA-RAGE组(简称+siRNA-RAGE组)。

### 1.3 CCK-8法检测细胞增殖

VSMC按照1×10<sup>3</sup>个/孔传代于96孔板中,培养24 h后,按照上述实验分组培养24、48 h后,每孔细胞加入10 μL CCK-8试剂。培养箱作用1 h,450 nm波长处测定各组细胞的吸光度值。记录并分析吸光度值。

### 1.4 划痕修复实验检测细胞迁移

细胞培养板底部划一条直线,VSMC以1×10<sup>5</sup>

个/孔密度接种板中。细胞培养24 h后用枪头比对直线划过细胞。PBS洗细胞3次,拍照记为原始划痕。加入无血清DMEM,按照实验分组处理。继续培养24 h后拍照记为即时划痕。测量原始以及即时划痕宽度值。相对迁移率=1-(即时划痕宽度/原始划痕宽度)。

### 1.5 Transwell小室检测细胞迁移

VSMC以1×10<sup>4</sup>个/孔密度接种于Transwell小室上层中(孔径8 μm),细胞分组后培养24 h。取出小室,擦去小室上层细胞,PBS清洗,相差显微镜下观察。甲醇固定小室下层细胞,DAPI作用细胞15 min,荧光显微镜下观察,DAPI蓝染细胞为迁移过小室膜的细胞。随机选取视野对细胞拍照并计数核蓝染细胞。

### 1.6 siRNA转染细胞

VSMC以1×10<sup>5</sup>个/孔接种6孔板,当细胞密度为60%~70%时进行转染。Thermo Fisher公司构建RAGE siRNA及Non-target siRNA阴性对照,siRNA-RAGE干扰序列:5'-GACCAACUCUCUCCUGUAUTT-3',5'-AUACAGGAGAGAGUUGGUU-3'。siRNA与DMEM(不含FBS)混合,阴性对照操作相同,室温放置5 min。等量转染试剂与siRNA混合形成转染混合物,siRNA终浓度为25 nmol/L,室温放置20 min。将转染混合物加入细胞分组培养,6 h后换液。

### 1.7 Real-time PCR检测siRNA转染后RAGE的mRNA表达

VSMC以1×10<sup>5</sup>个/孔密度接种6孔板中,细胞分组培养。细胞弃培养基,用预冷PBS缓冲液润洗2次。每孔加入Trizol 1 mL,作用10 min后提取细胞总RNA。用约10 μL焦碳酸二乙酯水溶解,测定浓度及纯度,反转录合成cDNA。上海生工生物工程公司合成引物,序列为:RAGE:5'-GGCTGGTGT-TCCCAATAAGG-3',3'-TCACAGGTCAGGGTTACG-GTTC-5';GADPH:5'-GCACCGTCAAGGCTGAGAAC-3',3'-AGGTGACCGCAGAAGTGGT-5'。PCR反应条件:95℃ 5 min;95℃ 12 s,35个循环;65℃ 40 s。根据Ct值经2<sup>-ΔΔCt</sup>分析,得到mRNA相对表达量。

### 1.8 Western blot法检测VSMC中RAGE及NF- $\kappa$ B蛋白表达

VSMC以1×10<sup>5</sup>个/孔密度接种6孔板中,分组处理。细胞总蛋白提取:细胞中加入约100 μL RIPA(含蛋白酶抑制剂)作用30 min。4℃离心20 min取上清。细胞核蛋白提取:收集各组细胞于1.5 mL EP管中,加入500 μL核蛋白提取液重悬,冰

浴 15 min。4℃ 12000 r/min 离心 30 s。上清弃去，沉淀加入 50 μL 裂解液，冰浴 30 min。4℃ 14000 r/min 离心 20 min，取上清。BCA 法测定蛋白浓度。电泳 1.5 h 后转膜 2 h。4% 脱脂奶粉室温封闭 2 h。加入一抗：RAGE(1:1000)、β-actin(1:2000)、NF-κB(1:1000)、核纤层蛋白 B1(Lamine B1)(1:1000)，4℃ 孵育过夜。各自相应二抗室温下摇晃孵育 2 h，TBST 洗膜。ECL 化学发光法显色，经凝胶成像系统采集图像，用软件 Quantity One 2.0 进行灰度分析处理，分别以 β-actin 为总蛋白内参，Lamine B1 为核蛋白内参，进行蛋白半定量分析。

### 1.9 统计分析

SPSS 18.0 软件包进行分析，数据以  $\bar{x} \pm s$  表示。主要统计指标均行正态性分布方差齐性检验，多组间分析采用单因素方差分析， $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 HMGB1 对 VSMC 增殖的影响

50、100、200 μg/L HMGB1 作用 VSMC 24、48 h，CCK-8 检测并比较各组细胞增殖情况。与对照组相比，50、100、200 μg/L HMGB1 作用细胞 24、48 h 后，

细胞吸光度值均增加，差异有统计学意义( $P < 0.05$ ；表 1)。提示 HMGB1 可促进细胞增殖，且作用随药物浓度增加而增强。

表 1. HMGB1 对 VSMC 增殖的影响( $n=3$ )

Table 1. Effect of HMGB1 on the proliferation of VSMC ( $n=3$ )

分 组	24 h	48 h
对照组	1	1
50 μg/L HMGB1 组	1.287±0.053 <sup>a</sup>	1.474±0.023 <sup>a</sup>
100 μg/L HMGB1 组	1.642±0.168 <sup>b</sup>	1.803±0.050 <sup>b</sup>
200 μg/L HMGB1 组	1.853±0.044 <sup>b</sup>	1.937±0.053 <sup>b</sup>

a 为  $P < 0.05$ , b 为  $P < 0.01$ , 与对照组比较。

### 2.2 HMGB1 对 VSMC 划痕修复的影响

细胞划痕修复标记后，计算细胞迁移相对距离。结果显示，与对照组(0.398±0.033)相比，50 μg/L HMGB1(0.584±0.031)、100 μg/L HMGB1(0.625±0.042)、200 μg/L HMGB1(0.762±0.036)均可增强细胞迁移相对距离，差异有统计学意义( $P < 0.05$ ；图 1)。提示 HMGB1 能促进 VSMC 划痕修复，增加细胞的迁移距离。

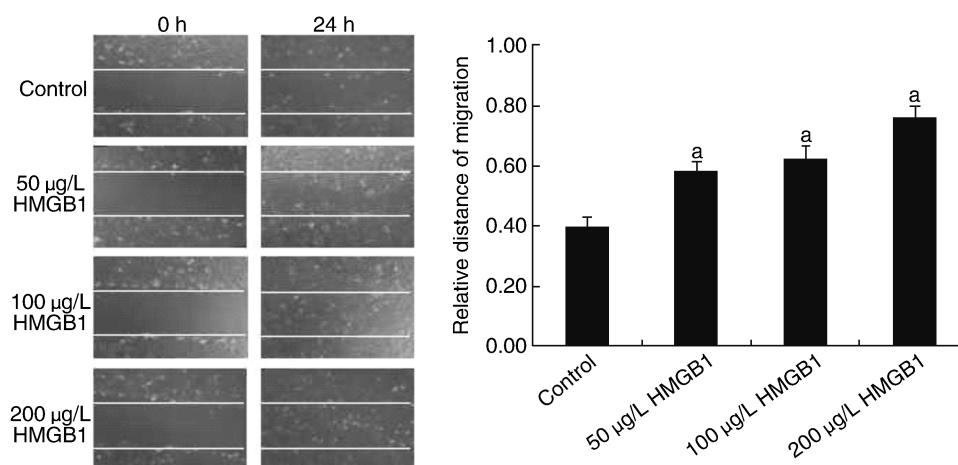


图 1. HMGB1 对细胞划痕修复的影响 a 为  $P < 0.05$ , 与 Control 组比较。

Figure 1. Effect of HMGB1 on VSMC scratch repair

### 2.3 HMGB1 对 VSMC 迁移能力的影响

HMGB1 处理细胞 24 h 后，倒置显微镜下观察 Transwell 小室下层，发现随着 HMGB1 浓度增加，小室微孔周围细胞也增多。DAPI 染色后荧光显微镜下观察，结果显示，与对照组相比，50、100、200 μg/L 促进了 VSMC 向小室的下层迁移，导致下室蓝染的

细胞数目增多，差异有统计学意义( $P < 0.05$ ；图 2)。结果表明 HMGB1 对 VSMC 迁移具有明显促进作用。

### 2.4 siRNA 转染细胞后干扰效率的检测结果

对 VSMC 转染靶向干扰 RAGE mRNA 的特异 siRNA (siRNA-RAGE) 及非特异性 siRNA (siRNA-

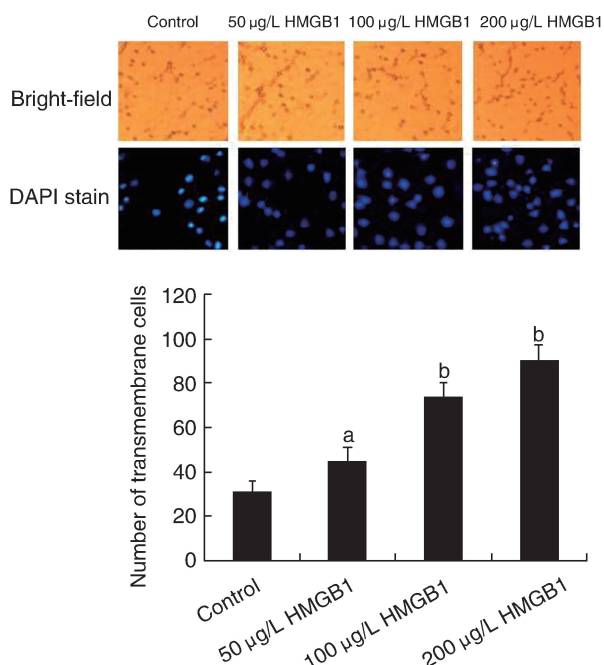


图 2. HMGB1 诱导 VSMC 迁移 a 为  $P < 0.05$ , b 为  $P < 0.01$ , 与 Control 组比较。

Figure 2. VSMC migration induced by HMGB1

NC) 阴性对照后, Real-time PCR 及 Western blot 检测细胞中 RAGE 表达水平。结果显示: 转染 siRNA-RAGE 组与对照组及 siRNA-NC 组相比, RAGE mRNA 水平明显下降, 基因沉默效率为 69% ( $P < 0.05$ ; 图 3A); RAGE 蛋白表达水平明显降低, 蛋白沉默效率约为 47% ( $P < 0.05$ ; 图 3B)。而对照组、siRNA-NC 组的 RAGE mRNA 及蛋白表达均无显著变化。说明 siRNA 能特异性的沉默 VSMC 中 RAGE 表达。

### 2.5 siRNA-RAGE 对 HMGB1 诱导的 VSMC 增殖的影响

CCK-8 检测结果显示: 与对照组相比, siRNA-RAGE 组、siRNA-NC 组细胞增殖情况无明显变化。与 100 μg/L HMGB1 组相比, +siRNA-RAGE 组能明显降低 HMGB1 诱导的细胞增殖 ( $P < 0.05$ ), 而 +siRNA-NC 组无此作用 (表 2)。提示 RAGE 参与调控 HMGB1 诱导的 VSMC 细胞增殖。

### 2.6 siRNA-RAGE 对 HMGB1 诱导的 VSMC 迁移的影响

Transwell 小室结果显示, 与对照组相比, siRNA-RAGE 组、siRNA-NC 组迁移细胞数量无明显变化。与 100 μg/L HMGB1 组相比, +siRNA-NC 组细胞迁移数量无明显改变, 而 +siRNA-RAGE 组细胞迁移数量明显下降 ( $P < 0.05$ ; 图 4)。提示 RAGE 参与调控

### HMGB1 诱导的 VSMC 迁移。

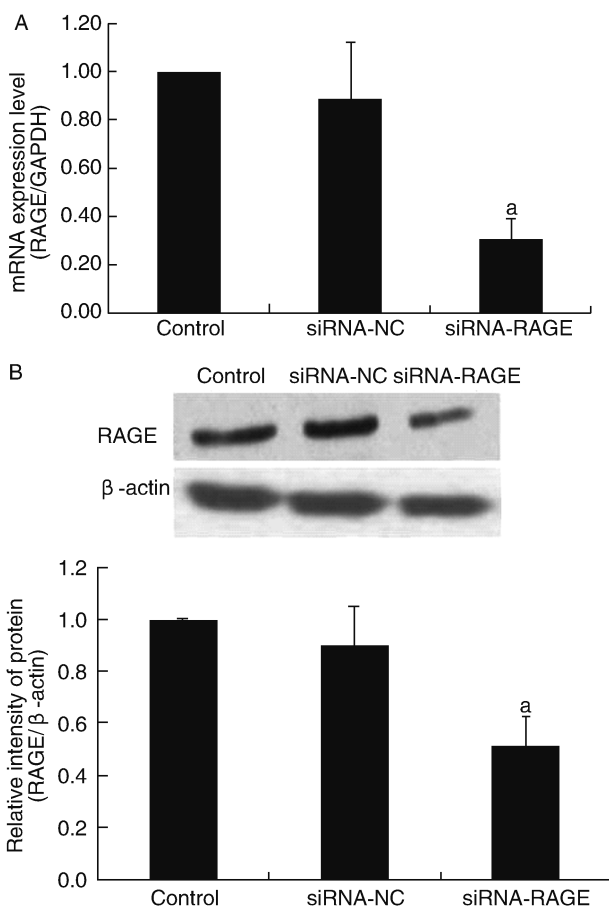


图 3. VSMC 中 RAGE 沉默效率的检测结果 A 为沉默后 RAGE 的 mRNA 表达水平, B 为沉默后 RAGE 的蛋白表达水平。a 为  $P < 0.05$ , 与 Control 组、siRNA-NC 组比较。

Figure 3. Detection results of RAGE silencing efficiency in VSMC

表 2. siRNA-RAGE 对 HMGB1 诱导 VSMC 增殖的影响 ( $n = 3$ )

Table 2. Effect of siRNA-RAGE on the proliferation of VSMC induced by HMGB1 ( $n = 3$ )

分组	24 h	48 h
对照组	1	1
siRNA-NC 组	1.082±0.070	0.939±0.042
siRNA-RAGE 组	1.095±0.097	0.960±0.057
100 μg/L HMGB1 组	1.720±0.130 <sup>a</sup>	1.786±0.052 <sup>a</sup>
+siRNA-NC 组	1.667±0.137	1.790±0.086
+siRNA-RAGE 组	1.465±0.143 <sup>b</sup>	1.536±0.031 <sup>b</sup>

a 为  $P < 0.05$ , 与对照组比较; b 为  $P < 0.05$ , 与 100 μg/L HMGB1 组比较。

### 2.7 siRNA-RAGE 对 VSMC 中 NF-κB 蛋白表达的影响

Western blot 结果显示, 与对照组相比, siRNA-

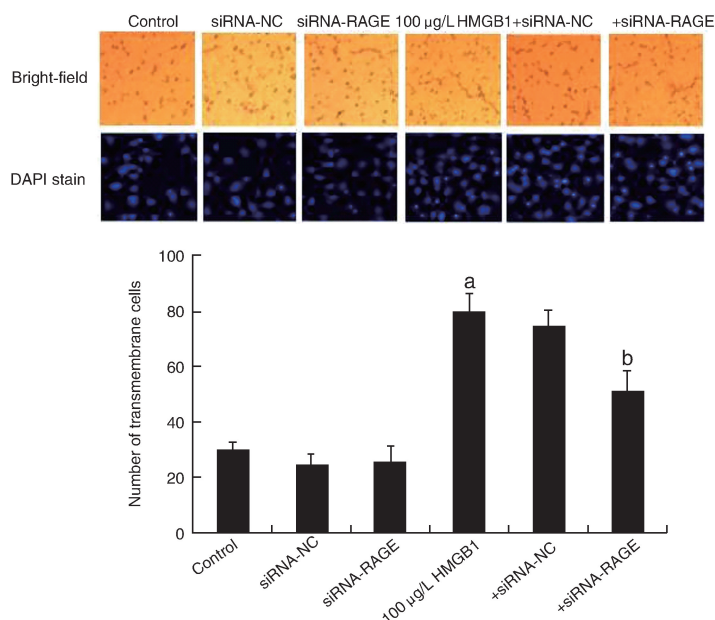


图 4. siRNA-RAGE 对 HMGB1 诱导 VSMC 迁移的影响 a 为  $P < 0.05$ , 与 Control 组比较; b 为  $P < 0.05$ , 与 100  $\mu\text{g/L}$  HMGB1 组比较。

Figure 4. Effect of siRNA-RAGE on the migration of VSMC induced by HMGB1

RAGE 组、siRNA-NC 组细胞核 NF- $\kappa$ B 表达无明显变化, 而 100  $\mu\text{g/L}$  HMGB1 可明显增加 NF- $\kappa$ B 蛋白表达 ( $P < 0.05$ ); 与 100  $\mu\text{g/L}$  HMGB1 组相比, +siRNA-RAGE 组可降低 HMGB1 诱导的 NF- $\kappa$ B 蛋白表达增加 ( $P < 0.05$ ; 图 5), 而 +siRNA-NC 组无此作用。提示 HMGB1 与 RAGE 结合后促进细胞核中 NF- $\kappa$ B 蛋白的表达。

### 3 讨论

血管平滑肌细胞呈长梭形, 分布于血管壁中膜层, 其生理功能是维持血管收缩和张力。正常成年人 VSMC 处于成熟分化状态, 增殖、迁移能力较低。As 发生时, 高脂、氧化应激、炎症等多种危险因素致内皮细胞合成和分泌各种炎性介质, 刺激中膜分化的 VSMC 表型发生改变, 向内膜迁移并大量增生, 其分泌的胶原和细胞外基质一起形成 As 斑块<sup>[4]</sup>。能否在 As 发生的早期, 控制及抑制 VSMC 的增殖及迁移, 对于防治 As 病变的发生、发展起着关键作用。HMGB1 属于 HMGB 核蛋白超家族, 具有稳定核小体结构、调节基因转录的功能。近年来发现 HMGB1 还可以作为内源性炎症因子参与缺血再灌注、关节炎等多种生理病理过程<sup>[5-6]</sup>。HMGB1 介导炎症反应参与 As 已被大量基础及临床研究证实<sup>[7-8]</sup>, 在 As 斑块及血管壁细胞中, HMGB1 表达与释放明显增加, 通过促进平滑肌细胞表达较多的血管活性物

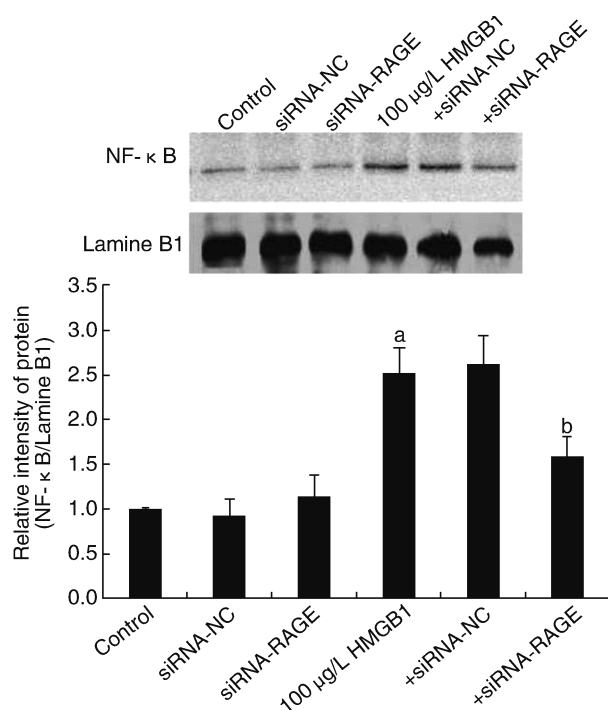


图 5. siRNA-RAGE 对 VSMC 中 NF- $\kappa$ B 蛋白表达的影响

a 为  $P < 0.05$ , 与 Control 组比较; b 为  $P < 0.05$ , 与 100  $\mu\text{g/L}$  HMGB1 组比较。

Figure 5. Effect of siRNA-RAGE on the expression of NF- $\kappa$ B protein in VSMC

质、趋化因子及黏附因子而加重 As。因此, 本研究首先观察了 HMGB1 作用 VSMC 后对其生物学行为的影响。结果显示, 不同浓度 HMGB1 作用 VSMC 后可明显刺激细胞的增殖及迁移, 且作用随药物浓

度增加而增强。

HMGB1 含有 3 个结构域,其中 N 末端与 DNA 结合的结构域称为 B 盒子,该位点与 HMGB1 的促炎活性密切相关<sup>[9]</sup>。RAGE 是目前研究最广泛的 HMGB1 细胞表面受体,RAGE 的结构域位于 HMGB1 结构域中的 B 盒子<sup>[10]</sup>,HMGB1 释放、分泌后可以与 RAGE 直接结合,并促进下游信号分子 NF- $\kappa$ B 从胞浆转移到核内的激活,进而分泌多种白细胞介素、肿瘤坏死因子等多种炎症因子促进炎症反应<sup>[11-12]</sup>。而炎症因子又可进一步促进 HMGB1 的分泌,形成炎症发生的正反馈和持续效应。研究报告,NF- $\kappa$ B 信号通路在参与调节平滑肌细胞增殖、迁移中起着重要作用<sup>[13]</sup>。VSMC 中也广泛存在 RAGE 受体,因此,本研究利用 RNA 干扰技术沉默了 VSMC 中 RAGE 的表达,观察 HMGB1 对 VSMC 细胞生物学行为的作用及 NF- $\kappa$ B 蛋白表达的影响;结果显示,VSMC 转染 siRNA-RAGE 后,细胞中 RAGE 的 mRNA 及蛋白水平表达均明显下降,表明干扰成功。HMGB1 作用受体沉默后的细胞,其促细胞增殖及迁移作用均被抑制,说明 HMGB1 的作用是通过结合 RAGE 受体而实现的。无活性的 NF- $\kappa$ B 大多以 p65-p50-I $\kappa$ B 三聚体的形式存在于细胞浆中,在炎症刺激下,抑制单位 I $\kappa$ B 发生磷酸化而降解,激活的 NF- $\kappa$ B 迅速移入细胞核启动靶基因转录表达<sup>[14]</sup>。因此,我们进一步检测了细胞核中 NF- $\kappa$ B 的表达变化。HMGB1 作用细胞 24 h 后,NF- $\kappa$ B 的表达明显增高,但是沉默细胞内 RAGE 受体表达后,HMGB1 诱导的 NF- $\kappa$ B 表达增高受到抑制。提示 HMGB1 正是通过结合 RAGE 后,激活下游 NF- $\kappa$ B 信号通路而发挥促 VSMC 增殖和迁移的作用。

综上所述,HMGB1 可促进 VSMC 增殖及迁移,机制可能与 HMGB1 与 RAGE 结合后激活 NF- $\kappa$ B 信号通路有关。本研究较为深入的探讨了 HMGB1、VSMC 及 NF- $\kappa$ B 之间的关系,有利于理解 As 发生的细胞分子机制,为防治 As 寻找作用靶点。

#### [参考文献]

[1] Baumer Y, Mccurdy S, Alcalá M, et al. CD98 regulates vascular smooth muscle cell proliferation in atherosclerosis [J]. *Atherosclerosis*, 2017, 256(1): 105-114.

- [2] 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.
- [3] Lai CH, Wang KC, Kuo CH, et al. Recombinant adeno-associated virus vector carrying the thrombomodulin lectin-like domain for the treatment of abdominal aortic aneurysm [J]. *Atherosclerosis*, 2017, 262(7): 62-70.
- [4] Bonomini F, Taurone S, Parnigotto P, et al. Role of parnaparin in atherosclerosis [J]. *Int J Exp Pathol*, 2016, 97(6): 457-464.
- [5] Bianchi ME, Crippa MP, Manfredi AA, et al. High-mobility group box 1 protein orchestrates responses to tissue damage via inflammation, innate and adaptive immunity, and tissue repair [J]. *Immunol Rev*, 2017, 280(1): 74-82.
- [6] 李娇, 李新明, 柳亮, 等. 血清 HMGB1 和 hs-CRP 水平与冠心病严重程度相关性分析 [J]. *中国动脉硬化杂志*, 2015, 23(2): 175-179.
- [7] Cai J, Wen J, Bauer E, et al. The role of HMGB1 in cardiovascular biology: danger signals [J]. *Antioxid Redox Sign*, 2015, 23(17): 1351-1369.
- [8] Ding JW, Zheng XX, Zhou T, et al. HMGB1 modulates the Treg/Th17 ratio in atherosclerotic patients [J]. *J Atheroscler Thromb*, 2016, 23(6): 737-745.
- [9] Lotze MT, Tracey KJ. High-mobility group box 1 protein (HMGB1): nuclear weapon in the immune arsenal [J]. *Nat Rev Immunol*, 2005, 5(4): 331-342.
- [10] Treutiger CJ, Mullins GE, Johansson AS, et al. High mobility group 1 B-box mediates activation of human endothelium [J]. *J Intern Med*, 2003, 254(4): 375-385.
- [11] Tancharoen S, Gando S, Binita S, et al. HMGB1 promotes intraoral palatal wound healing through RAGE-dependent mechanisms [J]. *Int J Mol Sci*, 2016, 17(11): 1961-1972.
- [12] Lohani N, Rajeswari MR. Dichotomous life of DNA binding high mobility group box 1 protein in human health and disease [J]. *Curr Protein Pept Sci*, 2016, 17(8): 762-775.
- [13] Yang D, Sun C, Zhang J, et al. Proliferation of vascular smooth muscle cells under inflammation is regulated by NF- $\kappa$ B p65/microRNA-17/RB pathway activation [J]. *Int J Mol Med*, 2017, 25(10): 3892-3905.
- [14] Baetz D, Shaw J, Kirshenbaum LA. Nuclear factor-kappa B decoys suppress endotoxin-induced lung injury [J]. *Mol Pharmacol*, 2005, 67(4): 977-979.

(此文编辑 曾学清)