

## HMGB1 通过 RAGE 促进肝内胆管癌细胞增殖、侵袭的机制研究

聂俊杰, 尤 强, 葛贤秀, 李全朋, 王 飞, 许伯明, 张秀华, 季国忠, 缪 林\*

(南京医科大学第二附属医院消化医学中心, 南京医科大学消化内镜研究所, 江苏 南京 210011)

**[摘要]** **目的:**检测高迁移率族蛋白 1(high mobility group protein 1, HMGB1)及其受体晚期糖基化终末产物受体(receptor for advanced glycation end-products, RAGE)在肝内胆管癌组织中的表达;探讨 HMGB1/RAGE 对肝内胆管癌细胞增殖及上皮-间质细胞转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT)过程中的作用。**方法:**免疫组化分析未转移和已转移胆管癌患者标本中 HMGB1 及 RAGE 的表达;ELISA 法检测胆管癌及胆管结石患者胆汁中 HMGB1 的含量;CCK8、Transwell 检测 HMGB1 及 RAGE 抑制剂(FFP-ZM1)对胆管癌细胞增殖、侵袭作用的影响;Western blot 检测胆管癌及癌旁组织中 p-ERK 的表达。**结果:**HMGB1 和 RAGE 在已转移的胆管癌患者组织标本中高表达, HMGB1 可促进胆管癌细胞的 EMT 过程及胆管癌细胞的生长和侵袭。**结论:**HMGB1 可参与胆管癌细胞的增殖与 EMT 过程。

**[关键词]** HMGB1; RAGE; EMT; 胆管癌

**[中图分类号]** R735.8

**[文献标志码]** A

**[文章编号]** 1007-4368(2016)09-1025-06

**doi:**10.7655/NYDXBNS20160901

### Impact of HMGB1 and RAGE on the proliferation and invasion of human cholangiocarcinoma

Nie Junjie, You Qiang, Ge Xianxiu, Li Quanpeng, Wang Fei, Xu Bomeng, Zhang Xiuhua, Ji Guozhong, Miao Lin\*

(Institute of Digestive Endoscopy and Medical Center for Digestive Diseases, the Second Affiliated Hospital of NJMU, Nanjing 210011, China)

**[Abstract]** **Objective:** To detect the expression of high mobility group protein 1 (HMGB1) and the receptor for advanced glycation end products (RAGE) in the tissues of patients suffering from cholangiocarcinoma, and to study the possible mechanism of HMGB1 and RAGE on the growth and epithelial-mesenchymal transition (EMT) of human cholangiocarcinoma cells. **Methods:** Immunohistochemical study was performed to analyze the expression of HMGB1 and RAGE in cholangiocarcinoma tissues with or without metastasis; ELISA method was used to detect the level of HMGB1 in the bile of patients with hepatolithiasis and cholangiocarcinoma; The effect of HMGB1 and RAGE on cell proliferation and invasion was detected by CCK8 and Transwell assay; the expression of HMGB1 and p-ERK in tissues of cholangiocarcinoma was detected by Western blot. **Results:** HMGB1 and RAGE were significantly higher in cholangiocarcinoma tissues with metastasis than in those without metastasis. HMGB1/RAGE can obviously promote the growth of cholangiocarcinoma cell line *in vitro* and promote the expression of EMT relative cytokines. **Conclusion:** HMGB1 and RAGE can promote the EMT and proliferation of cholangiocarcinoma cell line

**[Key words]** HMGB1; RAGE; EMT; cholangiocarcinoma

[Acta Univ Med Nanjing, 2016, 36(09): 1025-1030]

胆管癌(cholangiocarcinoma, CCA)是一种主要起源于胆管上皮细胞的恶性肿瘤,极少数也可由肝细胞转化而来<sup>[1]</sup>。胆管癌根据其发生部位可分为肝内胆管癌(i-CCA)、肝门部胆管癌(p-CCA)和肝外

胆管癌(d-CCA)。iCCA 是一种来源于二级及以上胆管上皮细胞的恶性肿瘤,其发生率约占全部胃肠道肿瘤的 3%,其危险因素主要有原发性硬化性胆管炎,病毒性肝炎、非酒精性肝病及酒精性肝硬化等<sup>[2]</sup>。研究表明约 25%的肿瘤具有慢性炎症和(或)感染的病因<sup>[3]</sup>。炎症与肿瘤的发生关系密切,曾被用于肿瘤的诊断,如 IL-6 在区分胆管癌和胆管良性肿瘤方面具有较高的灵敏度和特异度(71.1%和 90%)<sup>[4]</sup>。因此,深

**[基金项目]** 江苏省科技厅自然科学课题(BK2012871);江苏省卫生厅课题(H201408);江苏省六大人才高峰资助计划(WSH018)

\*通信作者(Corresponding author), E-mail: miaofrest@163.com

入研究炎性微环境在胆管癌发生发展中的作用,对胆管癌的生物治疗及预防具有重要理论意义和实用价值。

高迁徙率族蛋白 1 (high mobility group box 1, HMGB1)最早发现于牛胸腺中,因其在聚丙烯酰胺凝胶中的高电泳特性而命名<sup>[5]</sup>。HMGB1 因在细胞中的位置不同功能也不同,在细胞外, HMGB1 可作为损伤模式相关分子,与受体 TLR2、TLR4 和晚期糖基化终末产物受体(receptor for advanced glycation end-products, RAGE) 结合,参与肿瘤的侵袭及转移作用<sup>[6]</sup>, RAGE 是一种多功能的跨膜受体,与配体结合后可启动多条信号通路,引起细胞内氧化应激和炎症反应等,导致细胞功能紊乱<sup>[7]</sup>。已有大量研究表明, RAGE 在胰腺癌、糖尿病中可引起血管再生,在肝细胞癌等的发展过程起着重要作用<sup>[8-10]</sup>。RAGE 不仅参与炎症的发生发展,还与肿瘤的侵袭、转移和神经再生等相关<sup>[11]</sup>。RAGE 参与多种肿瘤的发生发展,但在胆管癌中却未见报道。为了进一步研究 HMGB1/RAGE 协同胆汁酸对胆管癌增殖作用的影响,本研究采用人重组 HMGB1 和 RAGE 抑制剂

(FFP-ZM1),观察其对胆管癌细胞增殖作用的影响,并分析炎症因子、上皮-间质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT) 相关因子的表达,探讨 HMGB1 和 RAGE 在胆管癌发生发展过程中的相关机制。

## 1 材料和方法

### 1.1 材料

人肝内胆管癌细胞株 RBE(南京医科大学第二附属医院消化中心实验室保存), 细胞培养基 PRMI1640 及胎牛血清、细胞培养材料(Gibco 公司, 美国);重组人 HMGB1 蛋白(上海普欣公司),兔抗人 HMGB1 抗体(Cell Signaling 公司, 美国),鼠抗人 RAGE 抗体(Abcom 公司, 美国);RNA 提取试剂 TRIzol 及引物(Invitrogen 公司, 美国),q-PCR 相关试剂(南京 Vazyme 公司),免疫组化相关试剂(武汉 Bosterk 公司),CCK8 试剂盒(上海碧云天公司),ELISA 试剂盒(上海 AME KO 公司)。CO<sub>2</sub> 培养箱(Heraeus Struments 公司,德国),荧光显微镜(Olympus 公司,日本)。根据 GenBank 设计相关引物序列(表 1)。

表 1 引物名称及序列

Table 1 Primer sequences

引物名称	序列(5'→3')
IL-6	F-AGACAGCCACTCACCTCTTCAG;R-TTCTGCCAGTGCCTCTTTGCTG
TNF-α	F-TCTTCTGCTGCTGCACTTTG;R-ATGGGCTACAGGCTTGCTACTC
IL-1β	F-CCACAGACCTTCCAGGAGAATG;F-GTGCAGTTCAGTGATCGTACAGG
IL-1α	F-TGTATGTGACTGCCCAAGATGAAG;R-AGAGGAGGTTGGTCTCACTACC
E-cadherin	F-GCCTCCTGAAAAGAGAGTGAAG;R-TGGCAGTGTCTCTCCAAATCCG
N-cadherin	F-CCTCCAGAGTTTACTGCCATGAC;R-GTAGGATCTCCGCCACTGATTC
β-catenin	F-CACAAGCAGAGTGCTGAAGGTG;R-GATTCCTGAGAGTCCAAAGACAG
Vimentin	F-AGGCAAAGCAGGAGTCCACTGA;R-ATCTGGCGTTCCAGGGACTCAT;
Notch1	F:GGTGAAGTCTCTGAGGAGATC; R:GGATTGCAGTCCGTCACGTTGA
GAPDH	F-GTCTCCTCTGACTTCAACAGCG;R-ACCACCCTGTTGCTGTAGCCAA

## 1.2 方法

### 1.2.1 细胞培养

RBE 细胞培养于含 10%胎牛血清、1×10<sup>5</sup> U/L 青霉素、100 mg/L 链霉素的 PRMI1640 培养基中,置 37℃、5%CO<sub>2</sub> 培养箱中,0.25%胰酶消化传代。

### 1.2.2 免疫组化及 RT-PCR 分析胆管癌组织中 HMGB1、RAGE 的表达

收集 2014 年 2 月—2015 年 2 月南京医科大学第二附属医院医治的胆管癌患者 51 例,均经临床及病理确诊,根据病理诊断结果,分为未转移组(24 例)和转移组(27 例),取其肿瘤组织进行免疫

组化,检测 HMGB1 和 RAGE 的蛋白表达。所有标本均用 10%中性福尔马林固定,常规脱水,石蜡包埋及切片,片厚 4.0 μm。免疫组织化学染色采用 S-ABC 法。染色步骤按说明书进行,3% H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 封闭阻断内源性过氧化物酶活性,PBS 反复清洗,加入 HMGB1 一抗(工作液浓度均为 1:200),或加入 RAGE 一抗 4℃过夜;加入二抗,37℃孵育 30 min;DAB 显色。随机选择 5 个高倍视野(Olympus 显微镜, CX-31 型),观察 HMGB1 和 RAGE 在细胞中的表达情况。

分别取未转移组胆管癌组织及已转移组胆管癌组织各 5 例,检测各组 HMGB1 及 RAGE mRNA 的表达情况。采用 TRIzol 试剂提取组织总 RNA,核

酸紫外分析仪检测总RNA的浓度及纯度,随后取1 μg总RNA逆转录成cDNA行RT-qPCR。反应条件:95℃变性10 min;95℃退火15 s,60℃延伸1 min,40个循环。结果用 $2^{-\Delta\Delta C_t}$ 表示,每组实验重复3次。

### 1.2.3 ELISA法检测胆汁中HMGB1的表达水平

收集2010年2月—2015年8月的30例胆管癌患者的术后胆汁,并取30例胆管结石患者的术后胆汁作为对照,保存于-80℃冰箱待检。ELISA检测HMGB1表达,严格按照试剂说明书进行,加入生物素标记的二抗和酶标试剂后,37℃反应60 min,而后洗板5次,加入显色液A、B,37℃显色15 min,加入终止液10 min内读吸光度值。

### 1.2.4 实时荧光定量PCR检测EMT及炎症相关因子的表达

分别用胆管癌及胆管结石患者的胆汁按1:100稀释后,处理RBE细胞48 h,以PBS为对照组。TRIzol法提取细胞mRNA,逆转录成cDNA后行RT-qPCR。反应条件:95℃变性10 min;95℃退火15 s,60℃延伸1 min,40个循环。结果用 $2^{-\Delta\Delta C_t}$ 表示,实验重复3次。

### 1.2.5 CCK8法测定细胞生长情况

取对数生长期的RBE细胞配制成单细胞悬液,以 $4 \times 10^3$ 个/孔接种于96孔培养板中,每孔100 μL,24 h后换液,加入HMGB1(10 ng/mL)和(或)FFP-ZM1(40 μmol/L),不加药组为对照,每一浓度、每个时间点重复6孔,继续培养48 h后分别进行检测。设为空白组(单纯培养液组)、对照组(RBE细胞培养组)、HMGB1组、FFP-ZM1组、HMGB1+FFP-ZM1组。在酶联免疫检测仪上测定570 nm波长吸光度值,每组实验重复3次。细胞活力(%)=(实验组吸光度值-空白组吸光度值)/(对照组吸光度值-空白组吸光度值)×100。

### 1.2.6 Transwell侵袭实验

按9:1比例用无血清的PRMI1640稀释的Matrigel基质胶加入Transwell小室中,在37℃培养箱中过夜,待胶凝固后,轻轻吸去未凝固液体胶。取对数生长期的细胞以 $5 \times 10^5$ 个/mL接种于24孔板的上室,上室加入200 μL无血清培养液,下室加入含10%FBS的培养液500 μL。在5%CO<sub>2</sub>、37℃培养箱内培养48 h。吸去上室培养液,用甲醇固定20 min,擦去上室凝胶,PBS洗3次,结晶紫染色30 min,在高倍镜下计数穿膜细胞数,每组实验重复3次。

### 1.2.7 Western blot分析

用BCA蛋白定量试剂盒(碧云天)测定总蛋白

浓度,加入一定比例的蛋白上样缓冲液100℃煮样5 min。取20 μg蛋白进行10%SDS-聚丙烯酰胺凝胶电泳,转至PVDF膜。用含5%BSA的PBST室温孵育2 h,加入β-actin抗体(1:1 000)、p-ERK抗体(1:500)、HMGB1抗体(1:500),4℃过夜。第2天洗膜3次,每次5 min,加入含有辣根过氧化物酶标记的二抗(1:10 000),室温1.5 h,洗膜。最后用ECL孵育,曝光。

### 1.3 统计学方法

所有数据应用SPSS12.0统计软件进行数据分析,结果以均数±标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示。3组数据组间比较时采用方差分析,组间比较用LSD-*t*检验, $P \leq 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 胆管癌组织中HMGB1、RAGE的免疫组化染色及其mRNA的表达

免疫组化深棕黄色表示阳性,可见核内外均有HMGB1表达,但已转移组胆管癌组织中HMGB1异位表达(胞质及胞外)明显高于未转移组胆管癌组织,且染色深而密;RAGE表达于胞膜及胞外。已转移组胆管癌组织中HMGB1、RAGE mRNA表达水平明显高于未转移组胆管癌组织,差异均有统计学意义(图1)。

### 2.2 胆管癌与胆管结石患者胆汁中HMGB1的表达

ELISA结果显示胆管结石组与胆管癌组患者胆汁中HMGB1的表达量分别为 $(1.733 \pm 0.153)$  pg/mL、 $(3.200 \pm 0.265)$  pg/mL,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。

### 2.3 RT-qPCR检测胆管结石和胆管癌患者胆汁在胆管癌细胞炎症反应及EMT过程中的作用

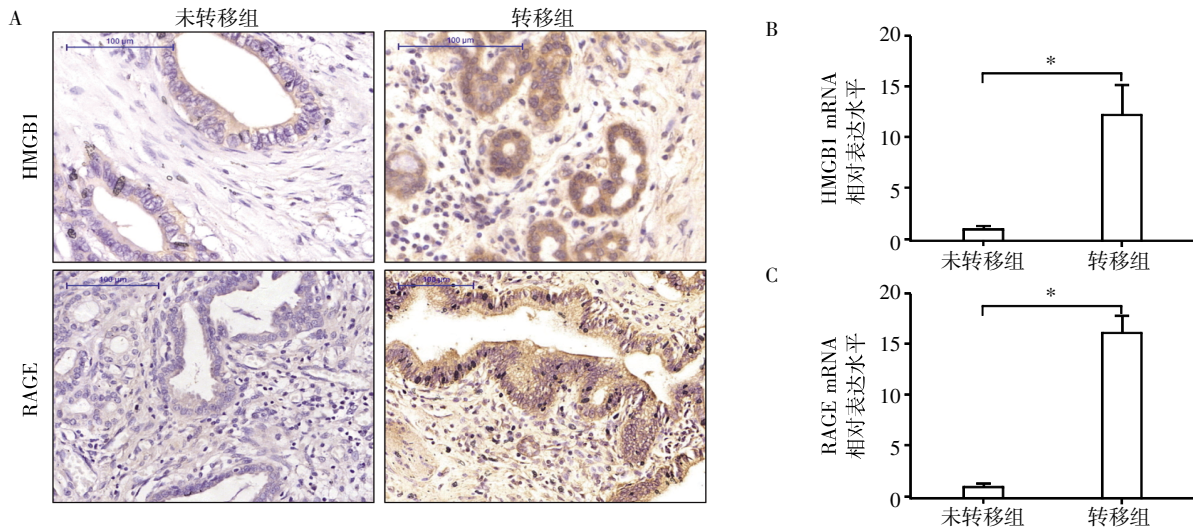
RT-qPCR结果发现,与胆管结石胆汁处理组比较,胆管癌胆汁处理组炎症因子IL-6、TNF-α、IL-1α、IL-1β表达均上调,以IL-6最明显(图2A),EMT相关因子表达均上调(图2B),差异均有统计学意义( $P < 0.05$ )。

### 2.4 HMGB1联合RAGE抑制剂(FFP-ZM1)对胆管癌细胞增殖的影响

CCK8法检测HMGB1与FFP-ZM1对胆管癌细胞RBE增殖的影响(图3)。结果发现:HMGB1可明显促进RBE细胞的增殖,加入FFP-ZM1后,RBE细胞的增殖作用明显减弱。

### 2.5 HMGB1可促进胆管癌细胞的侵袭

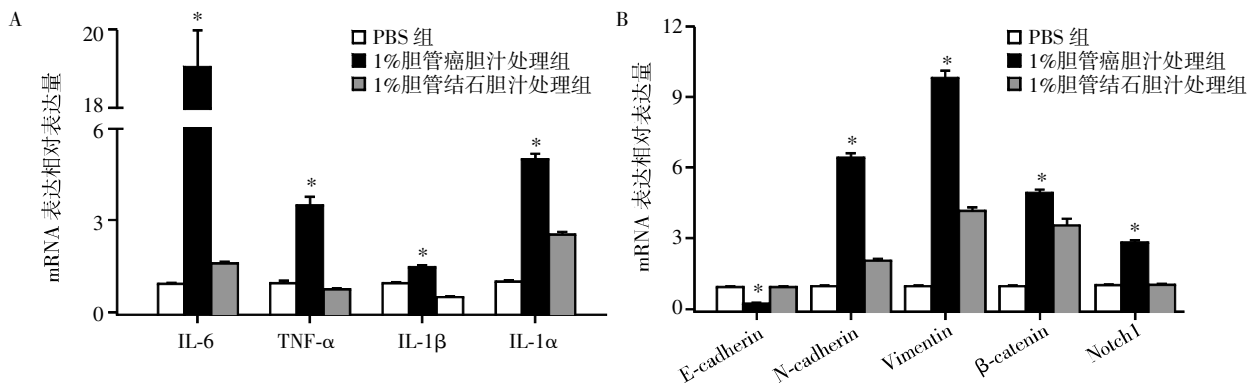
结果显示,与对照组相比,HMGB1组细胞穿膜数明显增加,加入FFP-ZM1后,穿膜数量明显减少( $P < 0.05$ ,图4)。



A: 免疫组化检测 HMGB1 和 RAGE 蛋白在胆管癌组织中的表达( $\times 200$ ); B、C: qRT-PCR 检测 HMGB1、RAGE mRNA 在胆管癌组织中的表达, 两组相比,  $*P < 0.001 (n=5)$ 。

图1 HMGB1、RAGE 在未转移组和转移组胆管癌组织中的表达

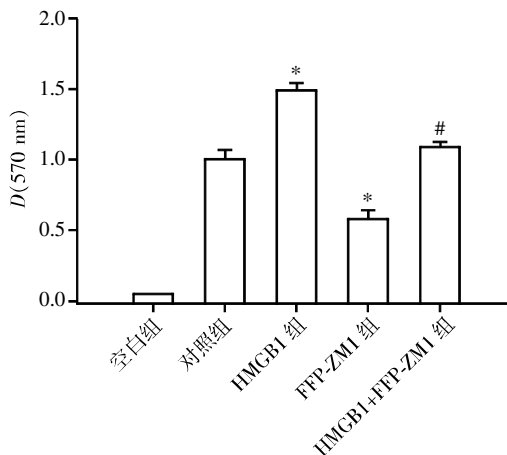
Figure 1 Expression of HMGB1 and RAGE in the tissues of cholangiocarcinoma with or without metastasis



qPCR 方法检测炎症细胞因子(A)以及 Notch、EMT 相关基因(B)的表达。与 1%胆管结石胆汁处理组相比,  $*P < 0.05, (n=3)$ 。

图2 胆管癌和胆管结石患者的胆汁对 RBE 细胞炎症因子和 EMT 相关因子的影响

Figure 2 Changes of inflammation and EMT associated cytokines in RBE cells when incubated with bile of cholangiocarcinoma and cholelithiasis patients



与对照组比较,  $*P < 0.05 (n=5)$ ; 与 HMGB1 组比较,  $*P < 0.05 (n=5)$ 。

图3 CCK8 检测 RBE 细胞的增殖

Figure 3 The proliferation of RBE cell analyzed by CCK8 method

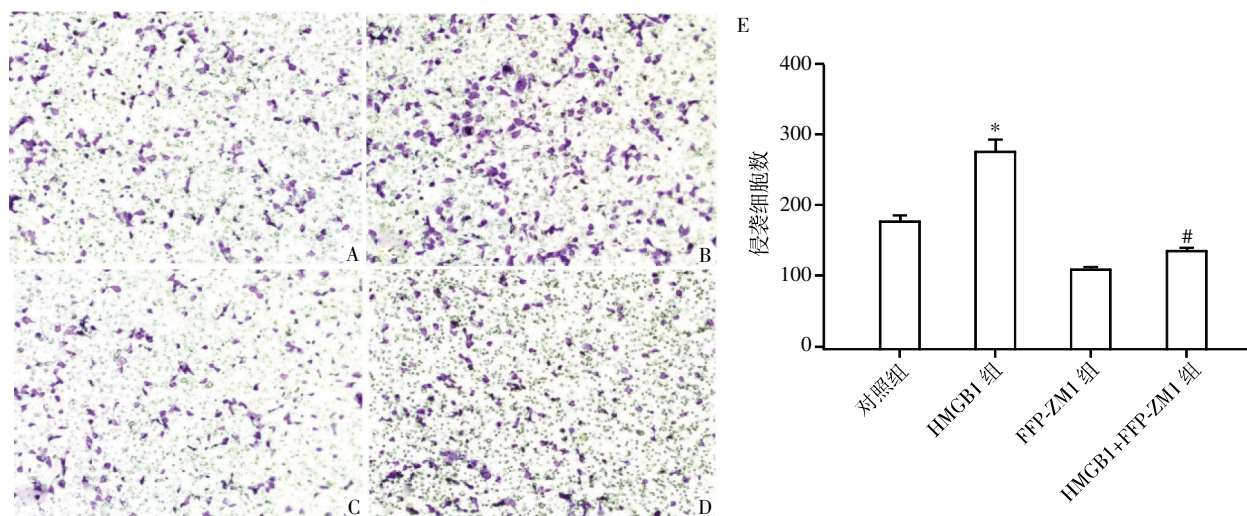
### 2.6 Western blot 检测 p-ERK 的表达

检测胆管癌组织下游基因表达的变化, Western blot 结果显示, 胆管癌组织中 HMGB1 及 p-ERK 的表达明显高于癌旁组织(图 5)。提示 p-ERK 可能作为下游因子参与 HMGB1 介导的胆管癌增殖及转移作用。

### 3 讨论

HMGB1 主要由 2 个 DNA 结合区域(Box-A, Box-B)和 C 端(引发转录调节)组成。Box-B 是最重要的功能结合区, 可与 TLR-4 结合, 参与炎症因子的释放, 而 Box-A 却有抑制炎症介质释放的作用<sup>[12]</sup>。研究表明, HMGB1 89~108 序列的氨基酸可以与 TLR 结合, 150~183 序列的氨基酸则可与 RAGE 结合, 从而通过一系列的下游通路发挥作用。

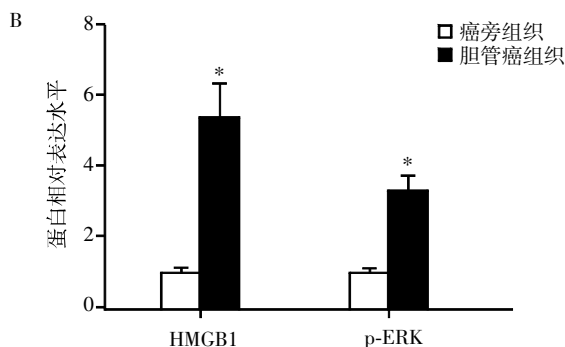
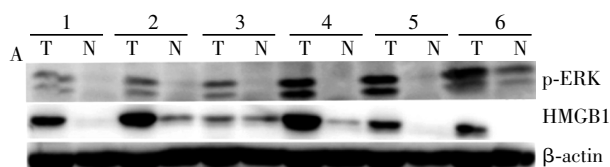
HMGB1 因在细胞中的位置不同功能也不同:



A: 对照组; B: HMGB1 组; C: FFP-ZM1 组; D: HMGB1+FFP-ZM1 组; E: 各组侵袭细胞数。与对照组相比, \* $P < 0.05$ ; 与 HMGB1 组相比, # $P < 0.05$  ( $n=3$ )。

图 4 Transwell 检测细胞的侵袭作用( $\times 400$ )

Figure 4 Transwell analysis of the invasion of cholangiocarcinoma cells ( $\times 400$ )



A: Western blot 分析胆管癌组织 (T) 及对应癌旁组织 (N) 中 HMGB1 及 p-ERK 的表达。1~6: 6 例胆管癌患者。B: 蛋白表达定量分析, 与癌旁组织相比, \* $P < 0.05$  ( $n=6$ )。

图 5 HMGB1 和 p-ERK 在胆管癌和癌旁组织中的表达

Figure 5 Expression of HMGB1 and p-ERK in the tissues of cholangiocarcinoma and the adjacent noncancerous tissues

在细胞核中, HMGB1 是一种 DNA 结合蛋白, 可以稳定核小体结构, 参与 DNA 的重组、修复、基因的转录调控; 在细胞质中, HMGB1 参与细胞的自噬; 在细胞外, HMGB1 则作为损伤模式相关分子, 参与炎症因子的释放<sup>[6]</sup>。细胞受到的应激条件不同, HMGB1 的释放机制也不同。因此 HMGB1 不仅可以介导炎症性损伤, 还可以介导非炎症性损伤<sup>[14]</sup>。研究表明, HMGB1 可作为一种细胞因子促进内毒素、IL-1 $\alpha$  和 TNF- $\alpha$  等炎症因子的释放, 且与多种肿瘤

的侵袭和转移有关<sup>[13]</sup>。Chen 等<sup>[14]</sup>研究表明, HMGB1 与其受体 RAGE 在肝癌组织中高表达, 转染 HMGB1 siRNA 后, 能明显减弱肝癌细胞的侵袭和转移能力。由此可见, HMGB1 在肝癌的侵袭、转移中发挥重要作用。Okuma 等<sup>[15]</sup>在小鼠动物模型的研究也发现, HMGB1 可参与外伤性脑损伤, 而 HMGB1 阻滞剂甘草酸可显著抑制 HMGB1 及炎症因子 TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$  和 IL-6 等的释放。HMGB1 作为一种损伤相关因子, 可参与癌症的发生发展等多个环节。

HMGB1 可参与多种肿瘤的发展, 但在胆管癌中的研究却很少。Xu 等<sup>[16]</sup>研究发现, HMGB1 可参与胆管癌的转移, 但对其增殖作用却未见报道。诱发胆管癌的危险因素很多, 比如原发性硬化性胆管炎、胆结石、慢性胆道梗阻等<sup>[17]</sup>, 这些危险因素的共同特点是胆管慢性梗阻, 导致胆汁淤积。本研究发现胆管癌患者胆汁中 HMGB1 的表达明显升高; 免疫组化结果也显示, 发生转移的胆管癌患者癌组织标本中 HMGB1 的表达明显高于未转移者。由此推测, HMGB1 可能通过某种机制参与胆管癌的进展。为了研究这一可能机制, 我们选用 HMGB1 受体——RAGE 作为研究对象, 初步探索影响胆管癌发展过程的影响因素。利用 RAGE 抑制剂 FFP-ZM1 单独或与 HMGB1 共同刺激, 观察对胆管癌细胞增殖和侵袭的效果, 结果显示 HMGB1 可促进胆管癌细胞的增殖、侵袭, 用 RAGE 抑制剂后这种作用明显减弱。

丝裂原活化蛋白激酶 (mitogen activated protein kinase, MAPK) 是一种丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶。哺

乳动物中已经发现4种MAPK,其中胞外信号调节激酶(extracellular signal regulated kinase,ERK)可被多种刺激如酪氨酸激酶、G蛋白偶联受体等激活,并参与肿瘤的增殖、分化和凋亡等<sup>[18]</sup>。MAPK/ERK信号通路在胆管癌的发展过程中起着重要作用,研究也发现p-ERK在肝内胆管癌患者组织中高表达,且和患者的生存时间密切相关<sup>[11-20]</sup>。本研究中发现, HMGB1可促进肝内胆管癌细胞p-ERK的表达,且可明显被RAGE抑制剂阻断,由此猜测, HMGB1/RAGE信号通路可能通过MAPK/ERK信号通路促进肝内胆管癌细胞的增殖和侵袭。

本研究证实了HMGB1及其受体RAGE可促进胆管癌细胞RBE的生长和侵袭,其作用机制可能与MAPK/ERK信号通路的激活有关,具体机制有待进一步研究。

#### [参考文献]

- [1] Blechacz B, Ghouri Y, Mian I. Cancer review:Cholangiocarcinoma[J]. J Carcinog,2015,14(1):1
- [2] Bartella I, Dufour JF. Clinical diagnosis and staging of intrahepatic cholangiocarcinoma[J]. J Gastrointest Liver Dis,2015,24(4):481-489
- [3] Hussain SP, Harris CC. Inflammation and cancer: an ancient link with novel potentials[J]. Int J Cancer 2007, 121(11):2373-2380
- [4] Heikkilä K, Ebrahim S, Lawlor DA. Systematic review of the association between circulating interleukin-6 (IL-6) and cancer[J]. Eur J Cancer,2008,44(7):937-945
- [5] Chiba H, Nagai H, Ohdaira T, et al. Immunohistochemical study of characteristics of bile duct dysplasia evaluated on the basis of expression of metastasis/invasion-related factors and p53[J]. J Hepatobiliary Pancreat Surg, 2004,11(6):409-416
- [6] Kang R, Zhang Q, Zeh HJ, et al. HMGB1 in cancer: good, bad, or both? [J]. Clin Cancer Res, 2013, 19(15): 4046-4057
- [7] Batkulwar KB, Bansode SB, Patil GV, et al. Investigation of phosphoproteome in RAGE signaling[J]. Proteomics, 2015,15(2/3):245-259
- [8] Takino J, Nagamine K, Hori T, et al. Contribution of the toxic advanced glycation end-products-receptor axis in nonalcoholic steatohepatitis-related hepatocellular carcinoma[J]. World J Hepatol,2015,7(23):2459-2469
- [9] Leclerc E, Vetter SW. The role of S100 proteins and their receptor RAGE in pancreatic cancer[J]. Biochim Biophys Acta,2015,1852(12):2706-2711
- [10] Ndip A, Wilkinson FL, Jude EB, et al. RANKL-OPG and RAGE modulation in vascular calcification and diabetes: novel targets for therapy[J]. Diabetologia,2014,57(11):2251-2260
- [11] Marinakis E, Bagkos G, Piperi C, et al. Critical role of RAGE in lung physiology and tumorigenesis: a potential target of therapeutic intervention? [J]. Clin Chem Lab Med, 2014,52(2):189-200
- [12] Ulloa L, Messmer D. High-mobility group box 1 (HMGB1) protein: friend and foe[J]. Cytokine Growth Factor Rev, 2006,17(3):189-201
- [13] Conti L, Lanzardo S, Arigoni M, et al. The noninflammatory role of high mobility group box 1/Toll-like receptor 2 axis in the self-renewal of mammary cancer stem cells[J]. FASEB J,2013,27(12):4731-4744
- [14] Chen RC, Yi PP, Zhou RR, et al. The role of HMGB1-RAGE axis in migration and invasion of hepatocellular carcinoma cell lines[J]. Mol Cell Biochem,2014,390(1/2):271-280
- [15] Okuma Y, Liu K, Wake H, et al. Glycyrrhizin inhibits traumatic brain injury by reducing HMGB1-RAGE interaction[J]. Neuropharmacology,2014,85:18-26
- [16] Xu YF, Ge FJ, Han B, et al. High-mobility group box 1 expression and lymph node metastasis in intrahepatic cholangiocarcinoma [J]. World J Gastroenterol,2015,21(11):3256-3265
- [17] Razumilava N, Gores GJ: Cholangiocarcinoma[J]. Lancet 2014, 383(9935):2168-2179
- [18] Yu Z, Ye S, Hu G, et al. The RAF-MEK-ERK pathway: targeting ERK to overcome obstacles to effective cancer therapy[J]. Future Med Chem,2015,7(3):269-289
- [19] Rizvi S, Gores G. Diagnosis, and management of cholangiocarcinoma [J]. Gastroenterology,2013,145(6):1215-1229
- [20] Schmitz KJ, Lang H, Wohlschlaeger J, et al. AKT and ERK1/2 signaling in intrahepatic cholangiocarcinoma[J]. World J Gastroenterol,2007,13(48):6470-6477

[收稿日期] 2016-04-13