中国现代
普通外科进展
Chin J Curr Adv Gen Surg

2025年10月 第28卷 第10期 Oct. 2025 Vol. 28 No. 10

高迁移率族蛋白1在恶性肿瘤中的研究进展

赵连海[1] 王平安[2] 邱爱燕[2] 黄晓雨[1] 薛栋[2]

[1]山东第一医科大学(山东省医学科学院) 研究生部 (山东 济南 264003)
[2]山东第一医科大学附属滨州市人民医院 肝胆外科 (山东 滨州 256610)

【摘要】高迁移率族蛋白1(HMGB1)是一种DNA结合核蛋白,在细胞死亡过程中释放,与多种恶性肿瘤的增殖、迁移和凋亡等有关。本文就HMGB1的结构、功能、信号转导通路及其与恶性肿瘤发生发展相关的分子机制作一综述。

【关键词】高迁移率族蛋白1·信号转导通路·肿瘤·自噬·免疫治疗
【中图分类号】R730.2
【文献标识码】A DOI: 10.3969/j.issn.1009-9905.2025.10.008
【文章编号】1009-9905(2025)10-0801-08

高迁移率蛋白1(high-mobility group box-1,HMGB1)属于蛋白质超家族,是非组蛋白染色质相关蛋白家族中的成员。这类蛋白质有一个独特的DNA结合域,称为HMG-Box(HMGB)[1]。HMGB1存在于哺乳动物中,是首个被发现的HMG-Box蛋白,也是所有HMG家族成员中含量最丰富、在细胞核中含量位居第二的蛋白质,广泛表达于哺乳动物的细胞和组织中[2],在睾丸、新生肝脏、胸腺以及淋巴器官中呈高表达[3]。本研究对HMGB1在恶性肿瘤中的增殖、侵袭转移及信号通路转导过程中的最新研究进行综述。

1 HMGB1蛋白的结构和功能

人类HMGB1蛋白由215个氨基酸残基构成,这些残基分布于两个相邻的DNA结合域内,即HMGA盒结构域(第9至79个氨基酸)与HMGB盒结构域(第95至163个氨基酸),后续为C端酸性尾(第186至215个氨基酸)以及1个虽短但功能至关重要的N端区域[2]。正常生理状况下,HMGB1参与DNA的修复、复制、转录,并具有维持基因组稳定性等多项生物学功能[4]。研究显示,在癌症的发生及发展进程中,HMGB1具有重要作用,但其作用尚存在相互矛盾之处。HMGB1在胰腺癌、乳腺癌等中高表达,并且与肿瘤的新生血管密切相关[5-8]。在肿瘤转移过程中,HMGB1主要通过激活Caspase-1产生多种炎症介质来促进肿瘤细胞的迁移,而激活过程主要依赖于TLR4和晚期糖基化终末产物受体(RAGE)等信号通路[9]。但也有研究发现,HMGB1可以激活并保护细胞毒性T细胞,从而抑制肿瘤的生长、增强放化疗和免疫治疗效果[6]。因此,探讨HMGB1的细胞内转运机制及其参与各种恶性肿瘤的相关途径,具有重要的临床意义。

2 HMGB1在恶性肿瘤发生发展中的作用

2.1 激活细胞自噬

细胞自噬机制作为维持细胞稳态的关键过程,涉及细胞成分的分解和再利用等。HMGB1在肿瘤的自噬和凋亡中发挥关键作用[10]。乳腺癌细胞存在

[基金项目]中国高校产学研创新基金项目(2023HT049);山东省自然科学基金项目(ZR2022MH303);山东省医药卫生科技发展计划项目(202004011131);山东省医药卫生科技发展计划项目(202104010675);2021年度山东省医学会科研项目—齐鲁专项(YXH2021ZX021213);滨州市人民医院院级课题(YBKTZR202105)

[通信作者]薛栋,E-mail: doctorxuedong@163.com

miR-142-3p/HMGB1轴，miR-142-3p通过调控HMGB1表达，抑制细胞自噬，增强乳腺癌细胞对多柔比星的敏感度[11]。Chen等[12]发现，天然化合物Lucidone能够抑制HMGB1/PI3K/AKT信号通路并促进细胞凋亡，从而减少胰腺癌细胞自噬。此外，HMGB1还可以通过自噬增加非小细胞肺癌对化疗的敏感性[13]。

2.2 调节肿瘤微环境

肿瘤微环境的动态变化对肿瘤进展具有显著影响。Li等[14]研究发现，HMGB1通过中性粒细胞TLR4/p38/MAPK通路介导TME中的中性粒细胞外陷阱（neutrophil extracelluar traps，NETs）形成，从而影响胃癌患者的预后。在高度氧化的肿瘤微环境下，HMGB1能促进肿瘤恶性进展，并可成为治疗靶点[15]。有文献报道，由肿瘤浸润性中性粒细胞产生的NETs通过调节HMGB1/IL-8轴调控胶质瘤恶性进展和直接干扰肿瘤微环境[16]。

2.3 调节上皮间质转化

细胞失去上皮特征并转变为间质表型称为上皮间质转化（epithelial-mesenchymal mransition，EMT），EMT与肿瘤细胞迁移关系密切，EMT的肿瘤细胞具有明显的侵袭性和迁移性[17]。Ma等[18]研究发现，circ-0001589/miR-1248/HMGB1轴与宫颈癌EMT介导的侵袭转移以及顺铂耐药性呈正相关。HMGB1在胃癌细胞中高表达，并且激活TLR4/NF-κB信号通路，诱导胃癌细胞EMT，促进肿瘤细胞恶性发展[19]。Qin等[20]通过建立小鼠的异种移植肿瘤模型，发现通过hsa-circ-0006646/miR-665/HMGB1轴可以激活Wnt/β-cat enin通路，促进胃癌细胞侵袭转移和EMT。以上研究结果提示，HMGB1是一个促肿瘤细胞转移的因子，通过上调EMT促进恶性肿瘤转移与侵袭。

2.4 HMGB1对免疫的影响

HMGB1可促进炎症并调节免疫反应，与患者预后和免疫治疗效果密切相关[6,21]。抑制HMGB1可增强肺癌、乳腺癌和宫颈癌等患者抗PD-1免疫治疗效果，还可以调节肿瘤免疫微环境[22-24]。在缺氧环境中，HMGB1通过TLR4/p38/MAPK通路介导中性粒细胞在肿瘤免疫微环境（tumor immune microenvironment，TIME）中形成NET，而使用NET抑制剂脱氧核糖核酸酶Ⅰ（DNase-Ⅰ）或p38/MAPK信号途径抑制剂治疗可减缓肿瘤的快速生长[14]。Meng等[25]发现RNA结合蛋白Musashi-2（MSI-2）可以通过HMGB1介导的蛋白翻译后修饰（post-translational modification，PTM）重新编程TIME来改善结直肠癌患者的预后。HMGB1可以通过两种机制促进谷氨酰胺的代谢，促进肝细胞癌的干性特征和肿瘤发展。一种是通过激活雷帕霉素复合物2-丝氨酸/苏氨酸激酶-c-MYC（mTORC2-AKT-C-MYC）导致谷氨酰胺合成酶表达增加；另一种是通过促进mTORC1信号传导下调谷氨酸脱氢酶sirtui-4，并且这种效应可能通过刺激PD-L1的产生和上调PD-L1、外泌体来抑制免疫治疗的效果[26]。除此之外，肿瘤微环境中HGMB1表达上调导致Ⅱ型干扰素（如IFN-γ）分泌增加，最终增强PD-L1抗肿瘤免疫治疗的反应[27]。

2.5 HMGB1与信号通路

2.5.1 HMGB1/RAGE/TLR信号通路 HMGB1与Toll样受体（TLR）或RAGE相互作用，能够激活一系列信号转导通路[28]。RAGE是一种多功能细胞表面蛋白；TLR是一种跨膜蛋白，具有激活先天免疫系统的作用[29]。Hiramoto等[30]研究证明，甘草甜素能抑制HMGB1及其受体RAGE和TLR4的表达，进而抑制黑色素瘤肺转移。Plemmenos等[31]研究发现，HMGB1通过作用于RAGE，激活细胞内信号传导，促进细胞增殖，传递疼痛信号，诱导EMT、骨转移和血管生成，促进口腔癌进展。当肿瘤细胞存在TLR2时，HMGB1可以与TGF-β形成自分泌环路，诱导半入凝素-9的表达，抑制自然杀伤细胞和细胞毒性T细胞的抗肿瘤活性[32]。在小鼠肿瘤种植模型中，阻断HMGB1/RAGE通路可减少肿瘤的扩散和生长[33]。

2.5.2 HMGB1/MAPK信号通路 丝裂原激活蛋白激酶（MAPK）是调控细胞有丝分裂、分化、代谢与凋亡等过程的蛋白质[34]。当HMGB1与RAGE结合形成HMGB1/RAGE复合物时，可以激活MAPK信号通路[35]。有研究表明，circHERC1通过调节miR-142-3p/HMGB1轴并激活MAPK/ERK和NF-κB通路促进非小细胞肺癌细胞侵袭和转移[36]。Zhao等[37]发现，细胞外HMGB1可以激活MAPK/ERK通路，促进胃癌转移。在缺氧环境下，HMGB1从胃癌细胞核转移至细胞质内，并通过HMGB1/TLR4/MAPK通路介导NETs的形成，进而诱导胃癌细胞侵袭和迁移[14]。胰腺导管癌细胞经过不可逆电穿孔后，释放的HMGB1激活MAPK-p38促进M1巨噬细胞极化，而MAPK-ERK信号通路的激活可以正向增强M1巨噬细胞极化，抑制胰腺导管癌细胞的转移[38]。

2.5.3 HMGB1/JAK/STAT信号通路 转录信号转

导激活剂（signal transducer and activator of transcription，STAT）是一种主要的细胞内信号蛋白，参与调控肿瘤细胞的增殖、侵袭和转移[39]。Janus激酶（JAK）是一类独特的酪氨酸激酶，包含催化和激酶样结构域[40]。JAK/STAT信号通路在多种情况下可以控制HMGB1的表达[2]。1型干扰素（IFN）的激活启动HMGB-1从细胞核向细胞质易位，随后释放到细胞外，而JAK/STAT能够抑制HMGB-1的易位[41]。Wu等[42]研究证明，抑制JAK/STAT活性可下调HMGB1，进而抑制肺癌细胞增殖。在肝癌细胞中，HMGB1诱导白细胞介素-6（IL-6）表达，上调转录激活因子3（STAT3），进而激活miR-21表达并抑制基质金属蛋白酶（matrix metalloproteinases，MMP）抑制剂RECK蛋白（reversion-inducing cysteine-rich protein with Kazal motifs）和金属蛋白酶组织抑制剂3（tissue inhibitor of metalloproteinases 3，TIMP3）的作用，导致肿瘤恶性进展[43]。HMGB1还可通过IL6/STAT3途径加速黑色素瘤的增殖[44]。

2.5.4　HMGB1/PI3K/AKT信号通路　过度激活的PI3K/AKT信号通路促进肿瘤细胞的生长、增殖、转移和迁移[45-46]。HMGB1不仅是正常细胞中PI3K/AKT信号通路的重要调节因子，还能介导恶性肿瘤多个相关信号通路[47-48]。CirCHIPK3通过调节miR-193a/HMGB1/PI3K/AKT信号传导通路，促进乳腺癌细胞的增殖、迁移和侵袭[49]；靶向HMGB1-RAGE-PI3K/AKT通路可能抑制乳腺癌细胞的侵袭[50]。肝癌细胞中，过表达的抗含缬酪肽蛋白（valosin-containing protein，VCP）抗体激活PI3K/AKT/mTOR通路，促进肿瘤进展；而干扰HMGB1表达可下调磷酸化AKT、mTOR和PI3K的水平，显著抵消抗VCP抗体增强肿瘤细胞侵袭力的作用[51]。此外，HMGB1还可以通过调节PI3K/AKT通路，影响食管鳞状细胞癌的放射敏感性[52]。

3　HMGB1在不同恶性肿瘤中的作用

HMGB1在多种恶性肿瘤中表达，通过不同的分子机制发挥作用，与肿瘤的发生、发展及预后相关。

3.1　HMGB1与呼吸系统肿瘤

Ren等[53]研究发现肺癌的相关成纤维细胞（cancer-associated fibroblasts，CAFs）具有较高的自噬水平，并且CAFs通过自噬介导的HMGB1分泌促进肺癌细胞的转移。Wang等[54]发现，HMGB1能够通过激活Wnt/β-连环蛋白通路促进肺癌的增殖和转移。

3.2　HMGB1与消化系统肿瘤

3.2.1　胃癌　胃癌是导致肿瘤相关死亡的第三大重要原因[55]。Takaki等[56]研究发现，细胞外HMGB1浓度的增加促进了胃癌细胞的增殖、迁移和侵袭力，加入重组血栓调节蛋白（recombinant thrombomodulin，rTM）后可降低其增殖、迁移和侵袭力；在皮下肿瘤模型中，加入HMGB1可促进局部肿瘤生长，而加入rTM可抑制肿瘤生长；并且血液中HMGB1水平与无复发生存率明显相关。Zhou等[57]发现HMGB1和RAGE的高表达与胃癌恶性侵袭密切相关，同时RAGE和HMGB1可能会调节PTBP-1的表达，影响胃癌细胞的增殖和转移。Zhou等[58]研究发现，牡荆素在体外和体内均具有抑制胃癌细胞生长和转移的效果，认为该作用是通过调控HMGB1抑制PI3K/AKT/mTOR通路的激活实现的。

3.2.2　肝癌　肝细胞癌（hepatocellular carcinoma，HCC）占所有肝癌的80%以上，具有高复发、预后不佳等特点[59]。Yang等[60]发现，MiR-493-5p通过靶向HMGB1抑制HCC细胞增殖、集落形成、迁移及侵袭。Feng等[61]认为，HMGB1诱导KLF7过表达并上调TLR4和PTK2，促进HCC进展和转移。而Shi等[62]发现，PLGA/PEI/HMGB1/GPC3联合免疫可显著抑制肝癌种植皮下肿瘤生长，增加$CD8^+$ T细胞和树突状细胞的浸润，减缓了肝癌细胞生长。因此，我们推测，HMGB1在HCC中具有双重作用。

3.2.3　胰腺癌　胰腺癌预后差，5年生存率不到7%[63]。Li等[64]发现HMGB1可以显著增强放疗后的胰腺肿瘤细胞侵袭和迁移力，残留胰腺癌细胞中的HMGB1可能通过增加p-GSK3β活性并激活Wnt信号通路来诱导EMT发生。Song等[65]认为，镁/锰离子依赖的蛋白磷酸酶1G（protein phosphatase Mg^{2+}/Mn^{2+} dependent 1G，PPM1G）通过直接上调HMGB1促进胰腺癌的自噬和增殖。而Wang等[66]发现，上调胰腺癌细胞中miR-181a，能够明显抑制HMGB1诱导的细胞自噬，从而抑制肿瘤细胞增殖、侵袭和迁移，并降低胰腺癌患者对吉西他滨的化疗耐药性。

3.2.4　结直肠癌　结直肠癌是消化系统中常见的恶性肿瘤[67]。Gao等[68]研究发现，巨噬细胞中HMGB1的上调可以升高结直肠癌细胞中HMGB1的水平，并激活ERK1/2、Wnt和EMT信号通路，增强结直肠癌细胞的恶性侵袭；且HMGB1的表达水平与结直肠癌的恶性进展呈正相关，即HMGB1的高表达提示结直肠癌处于晚期。Gasdermin E所介导的细胞凋亡在结肠炎相关结直肠癌进展过程中发挥重要作用，其机制可能涉及到细胞内HMGB1的释

放、ERK1/2途径对肿瘤细胞增殖以及PCNA表达的调控[69]。

3.3 HMGB1与泌尿系统肿瘤

20%~30%的前列腺癌(prostate cancer,PCa)患者会发展为去势抵抗性前列腺癌(CRPC)并转移[70]。Chen等[71]研究发现,HMGB1在CRPC中以不依赖雄激素的方式形成HMGB1/AR复合物,与AR蛋白相互作用,促进前列腺肿瘤进展。在HMGB1敲除的PCa细胞中,肿瘤坏死因子1(tumor necrosis factor receptor 1,TNFR1)的过表达逆转了HMGB1敲除的效果,下调了p65的表达,从而促进了PCa细胞增殖和侵袭[72]。毛蕊花苷通过抑制HMGB1/RAGE下调EMT,抑制PCa细胞增殖和侵袭[73]。

3.4 HMGB1与乳腺癌

乳腺癌是女性最为常见的恶性肿瘤。Hubert等[22]研究揭示了HMGB1在乳腺细胞中的表达差异——HMGB1在正常乳腺细胞核中呈阳性表达,而在乳腺癌细胞的细胞质中呈阳性表达;发现HMGB1在基底样乳腺癌细胞中高表达,HMGB1细胞质免疫反应性与肿瘤间质内调节性T(Treg)细胞浸润和不良预后有关。Chen等[74]发现乳腺癌细胞分泌的HMGB1通过RAGE/需氧糖酵解途径促进成纤维细胞的活化,进而增加乳酸分泌,促进乳腺癌侵袭转移。Amornsupak等[50]亦发现,HMGB1通过RAGE-PI3K/AKT信号通路调控PD-L1,促进乳腺癌侵袭。由此推测,靶向HMGB1介导的免疫活性可能成为乳腺癌联合治疗的新方向。

3.5 HMGB1与生殖系统肿瘤

3.5.1 卵巢癌 Schröder等[75]研究发现HMGB1高表达和可溶性晚期糖基化终末产物受体(soluble receptor for advanced glycation end products,sRAGE)低表达均与卵巢癌不良预后密切相关。胡冰冰等[76]研究发现,HMGB1参与了TLR4/NF-κB和FAK/PI3K/AKT等多条信号通路促进卵巢癌细胞侵袭与转移。

3.5.2 宫颈癌 研究显示,宫颈癌细胞中高表达的HMGB1发生易位[77]。HMGB1是宫颈癌患者较短的总生存期和无病生存期的独立预测因子,并且其可与RAC1和CDC42相互作用促进肿瘤细胞转移[78]。miR-142-3p和miR-218可以通过负调控HMGB1表达,降低肿瘤细胞活力、集落形成、迁移和侵袭[79-81]。Zhu等[82]发现,DARS-AS1表达下调可抑制miR-188-5p-HMGB1轴,显著抑制宫颈癌细胞的增殖。

3.6 HMGB1与骨肉瘤

骨肉瘤发病率在儿童和青少年恶性骨肿瘤中居首位,以早期转移和快速进展为特征[83]。circ-LRP6/miR-141-3p/HDAC4/HMGB1轴参与了骨肉瘤的进展,circ-LRP6可以抑制miR-141-3p的表达,上调HDAC4和HMGB1的表达,从而促进骨肉瘤细胞的增殖、迁移和侵袭[84]。Li等[85]发现miR-505过表达可抑制骨肉瘤细胞HMGB1的表达,抑制骨肉瘤细胞的增殖和侵袭能力,同时增加骨肉瘤细胞的凋亡率。Hou等[86]发现HMGB1在骨肉瘤中过表达,并通过与肿瘤相关巨噬细胞(tumor associated macrophages,TAM)形成正反馈环路,促进骨肉瘤细胞的迁移、侵袭和EMT。

4 结语

HMGB1通过RAGE介导细胞内炎症信号传导、趋化反应和NF-κB激活,并通过调控多种信号通路影响不同恶性肿瘤的发生、发展及预后(表1)。HMGB1是一个具有潜在价值的肿瘤治疗靶点,针对HMGB1的靶向药物研发可能为肿瘤的综合治疗策略提供新的思路。

参 考 文 献

[1] TANG D, KANG R, ZEH HJ, et al. The multifunctional protein HMGB1: 50 years of discovery[J]. Nat Rev Immunol, 2023, 23(12): 824-841. DOI:10.1038/s41577-023-00894-6.

[2] CHEN R, KANG R, TANG D. The mechanism of HMGB1 secretion and release[J]. Exp Mol Med, 2022, 54(2): 91-102. DOI: 10.1038/s12276-022-00736-w.

[3] IDOUDI S, BEDHIAFI T, PEDERSEN S, et al. Role of HMGB1 and its associated signaling pathways in human malignancies[J]. Cell Signal, 2023, 112: 110904. DOI:10.1016/j.cellsig.2023.110904.

[4] CHIKHIRZHINA E, STARKOVA T, BELJAJEV A, et al. Functional Diversity of Non-Histone Chromosomal Protein HmgB1[J]. Int J Mol Sci, 2020, 21(21): 7948. DOI:10.3390/ijms21217948.

[5] LV G,YANG M,GAI K, et al.Multiple functions of HMGB1 in cancer [J]. Front Oncol, 2024, 14: 1384109-1384109. DOI: 10.3389/fonc.2024.1384109.

[6] WANG S, ZHANG Y. HMGB1 in inflammation and cancer[J]. J Hematol Oncol, 2020, 13(1): 116. DOI:10.1186/s13045-020-00950-x.

[7] LI POMI F, BORGIA F, CUSTURONE P, et al. Role of HMGB1 in Cutaneous Melanoma: State of the Art[J]. Int J Mol Sci, 2022, 23(16): 9327. DOI:10.3390/ijms23169327.

[8] LU H, ZHU M, QU L, et al. Oncogenic Role of HMGB1 as An Alarming in Robust Prediction of Immunotherapy Response in Colorectal Cancer[J]. Cancers, 2022, 14(19): 4875. DOI: 10.3390/cancers14194875.

[9] XUE J, SUAREZ JS, MINAAI M, et al. HMGB1 as a therapeutic target in disease[J]. J Cell Physiol, 2021, 236(5): 3406-3419. DOI: 10.1002/jcp.30125.

表1　HMGB1表达与恶性肿瘤预后的关系及其相关分子机制

肿瘤名称	HMGB1表达水平	相关文献及作用机制	HMGB1表达与预后的关系	研究结论
肺癌	上调	CAFs自噬[53]	表达越高，预后越差	CAFs自噬通过分泌HMGB1促进肺癌转移
		Wnt/Catenin[54]	表达越高，预后越差	HMGB1通过激活Wnt/-catenin通路发挥促癌作用
胃癌	上调	RAGE/HMGB1/PTBP-1[57]，HMGB1/PI3K/AKT/mTOR[58]	表达越高，预后越差	HMGB1的增加与胃癌的进展有关，其表达与CEA水平相关
肝细胞癌	上调	circ-CSPP1/miR-493-5p/HMGB1[60]，HMGB1/KLF7/TLR、PTK2[61]	表达越高，预后越差	HMGB1在肝细胞癌中通过不同信号通路发挥双重作用
	下调	PLGA/PEI/HMGB1/GPC3[62]	表达越高，预后越好	
胰腺癌	上调	HMGB1/p-GSK3β/Wnt/EMT[64]，细胞外[65]	表达越高，预后越差	HMGB1在胰腺癌中发挥双重作用，在细胞内主要发挥抑癌作用
	下调	细胞内[65]	表达越高，预后越好	
结直肠癌	上调	HMGB1/ERK1/2、Wnt和EMT[68-69]	表达越高，预后越差	HMGB1的表达水平与结直肠癌的恶性进展呈正相关
前列腺癌	上调	HMGB1/AR复合物[71]，HMGB1/TNFR1/p65[72]，HMGB1/BRG1/EMT[73]	表达越高，预后越差	HMGB1表达与前列腺癌的总生存率密切相关
乳腺癌	上调	RAGE-PI3K/AKT/PD-L1[50]	表达越高，预后越差	接受新辅助化疗的早期乳腺癌患者HMGB1水平升高与总生存率增加相关，建议将HMGB1作为潜在的早期预后生物标志物
卵巢癌	上调	HMGB1/sRAGE[75]，TLR4/NF-κB[76]，FAK/PI3K/AKT[76]	表达越高，预后越差	HMGB1可通过多种途径促进卵巢癌进展，其血清水平可以提示预后
宫颈癌	上调	RAC1/CDC42[78]，miR-142-3p、miR-218、DARSAS1/miR-188-5p/HMGB1[79-81]	表达越高，预后越差	HMGB1水平与宫颈癌患者总生存期和无病生存期呈负相关
骨肉瘤	上调	circ-LRP6/miR-141-3p/HDAC4/HMGB1[84]，miR-505/HMGB1[85]	表达越高，预后越差	HMGB1可与TAM形成正反馈，促进骨肉瘤的迁移和侵袭

注：CAFs，癌症相关成纤维细胞；TAM，肿瘤相关巨噬细胞。

[10] RUOCHAN C,JU Z, XIAO Z,et al.HMGB1 in the interplay between autophagy and apoptosis in cancer[J]. Cancer Lett, 2023, 581: 216494-216494. DOI:10.1016/j.canlet.2023.216494.

[11] LIANG L, FU J, WANG S, et al. MiR-142-3p enhances chemosensitivity of breast cancer cells and inhibits autophagy by targeting HMGB1[J]. Acta Pharm Sin B, 2020, 10(6): 1036-1046. DOI: 10.1016/j.apsb.2019.11.009.

[12] CHEN SY, HSU YH, WANG SY, et al. Lucidone inhibits autophagy and MDR1 via HMGB1/RAGE/PI3K/Akt signaling pathway in pancreatic cancer cells[J]. Phytother Res, 2022, 36(4): 1664-1677. DOI:10.1002/ptr.7385.

[13] WEITAO S, QIONG L, RUIBIN Y, et al.HMGB1 promotes chemoresistance in small cell lung cancer by inducing PARP1-related nucleophagy[J]. J Adv Res, 2023, 66: 165-180. DOI: 10.1016/j.jare.2023.12.020.

[14] LI J, XIA Y, SUN B, et al. Neutrophil extracellular traps induced by the hypoxic microenvironment in gastric cancer augment tumour growth[J]. Cell Commun Signal, 2023, 21(1): 86. DOI: 10.1186/s12964-023-01112-5.

[15] QIAO L, XUAN W, OU Y, et al. Tumor microenvironment activation amplify oxidative stress promoting tumor energy remodeling for mild photothermal therapy and cuproptosis[J]. Redox Biol, 2024, 75: 103260. DOI:10.1016/j.redox.2024.103260.

[16] ZHA C, MENG X, LI L, et al. Neutrophil extracellular traps mediate the crosstalk between glioma progression and the tumor microenvironment via the HMGB1/RAGE/IL-8 axis[J]. Cancer Biol Med, 2020, 17(1): 154-168. DOI:10.20892/j.issn.2095-3941.2019.0353.

[17] YUSEIN-MYASHKOVA S, VLADIMIROVA D, GOSPODINOV A, et al. Metformin Inhibits Cell Motility and Proliferation of Triple-Negative Breast Cancer Cells by Blocking HMGB1/RAGE Signaling [J]. Cells, 2025, 14(8): 590. DOI:10.3390/cells14080590.

[18] MA T, GUO J, HAN J, et al. Circ_0001589/miR-1248/HMGB1 axis enhances EMT-mediated metastasis and cisplatin resistance in cervical cancer[J]. Mol Carcinog, 2023, 62(11): 1645-1658. DOI: 10.1002/mc.23605.

[19] MA J, DA M. High-Mobility Group Box 1 Overexpression Predicts a Poor Prognosis and Promotes Epithelial-Mesenchymal Transition in Gastric Cancer by Activating TLR4/NF-κB Signaling[J]. Oncology, 2023, 101(12): 786-798. DOI:10.1002/mc.23605.

[20] QIN J, ZHEN S, WANG J, et al. Function of hsa_circ_0006646 as a competing endogenous RNA to promote progression in gastric cancer by regulating the miR-665-HMGB1 axis[J]. J Gastrointest On-

col, 2023, 14(3): 1259-1278. DOI:10.21037/jgo-23-240.

[21] LIN T, ZHANG Y, LIN Z, et al. Roles of HMGBs in Prognosis and Immunotherapy: A Pan-Cancer Analysis[J]. Front Genet, 2021, 12: 764245. DOI:10.3389/fgene.2021.764245.

[22] HUBERT P, RONCARATI P, DEMOULIN S, et al. Extracellular HMGB1 blockade inhibits tumor growth through profoundly remodeling immune microenvironment and enhances checkpoint inhibitor-based immunotherapy[J]. J Immunother Cancer, 2021, 9(3): e001966. DOI:10.1136/jitc-2020-001966.

[23] GONZÁLEZ-CAO M, CAI X, BRACHT JWP, et al. HMGB1 Expression Levels Correlate with Response to Immunotherapy in Non-Small Cell Lung Cancer[J]. Lung Cancer, 2024, 15: 55-67. DOI: 10.2147/LCTT.S455034.

[24] DONG H, ZHANG L, LIU S. Targeting HMGB1: An available Therapeutic Strategy for Breast Cancer Therapy[J]. Int J Biol Sci, 2022, 18 (8): 3421-3434. DOI:10.7150/ijbs.73504.

[25] MENG X, NA R, PENG X, et al. Musashi-2 potentiates colorectal cancer immune infiltration by regulating the post-translational modifications of HMGB1 to promote DCs maturation and migration[J]. Cell Commun Signal, 2024, 22(1): 117. DOI:10.1186/s12964-024-01495-z.

[26] WEI Y, TANG X, REN Y, et al. An RNA-RNA crosstalk network involving HMGB1 and RICTOR facilitates hepatocellular carcinoma tumorigenesis by promoting glutamine metabolism and impedes immunotherapy by PD-L1+ exosomes activity[J]. Signal Transduct Target Ther, 2021, 6(1): 421. DOI:10.1038/s41392-021-00801-2.

[27] YI M, NIU M, XU L, et al. Regulation of PD-L1 expression in the tumor microenvironment[J]. J Hematol Oncol, 2021, 14(1): 10. DOI: 10.1186/s13045-020-01027-5.

[28] WATANABE H, SON M. The Immune Tolerance Role of the HMGB1-RAGE Axis[J]. Cells, 2021, 10(3): 564. DOI: 10.3390/cells10030564.

[29] BEHL T, SHARMA E, SEHGAL A, et al. Expatiating the molecular approaches of HMGB1 in diabetes mellitus: Highlighting signalling pathways via RAGE and TLRs[J]. Mol Biol Rep, 2021, 48(2): 1869-1881. DOI:10.1007/s11033-020-06130-x.

[30] HIRAMOTO K, YAMATE Y, GOTO K, et al. Glycyrrhizin ameliorates melanoma cell extravasation into mouse lungs by regulating signal transduction through HMGB1 and its receptors[J]. J Clin Biochem Nutr, 2021, 69(1): 52-60. DOI:10.3164/jcbn.20-125.

[31] PLEMMENOS G, TZIMOGIANNI V, FILI C, et al. Contributing Role of High Mobility Group Box 1 Signaling in Oral Cancer Development and Therapy[J]. Life, 2023, 13(7): 1577. DOI: 10.3390/life13071577.

[32] TEO HANSEN SELNØ A, SCHLICHTNER S, YASINSKA IM, et al. High Mobility Group Box 1(HMGB1) Induces Toll-Like Receptor 4-Mediated Production of the Immunosuppressive Protein Galectin-9 in Human Cancer Cells[J]. Front Immunol, 2021, 12: 675731. DOI: 10.3389/fimmu.2021.675731.

[33] RAPOPORT BL, STEEL HC, THERON AJ, et al. High Mobility Group Box 1 in Human Cancer[J]. Cells, 2020, 9(7): 1664. DOI: 10.3390/cells9071664.

[34] Moon H, Ro SW. MAPK/ERK Signaling Pathway in Hepatocellular Carcinoma[J]. Cancers, 2021, 13(12): 3026. DOI: 10.3390/cancers13123026.

[35] FAN A, GAO M, TANG X, et al. HMGB1/RAGE axis in tumor development: unraveling its significance[J]. Front Oncol, 2024, 14: 1336191.DOI:10.3389/fonc.2024.1336191.

[36] CUI Y, WU X, JIN J, et al. CircHERC1 promotes non-small cell lung cancer cell progression by sequestering FOXO1 in the cytoplasm and regulating the miR-142-3p-HMGB1 axis[J]. Mol Cancer, 2023, 22(1): 179. DOI:10.1186/s12943-023-01888-7.

[37] ZHAO C, MU M, LI X, et al. USP50 regulates NLRP3 inflammasome activation in duodenogastric reflux-induced gastric tumorigenesis[J]. Front Immunol, 2024, 15: 1326137. DOI: 10.3389/fimmu.2024.1326137.

[38] HE C, SUN S, ZHANG Y, et al. The role of irreversible electroporation in promoting M1 macrophage polarization via regulating the HMGB1-RAGE-MAPK axis in pancreatic cancer[J]. Oncoimmunology, 2021, 10(1): 1897295. DOI:10.1080/2162402X.2021.1897295.

[39] LV Y, QI J, BABON JJ, et al. The JAK-STAT pathway: from structural biology to cytokine engineering[J]. Signal Transduct Target Ther, 2024, 9(1): 221. DOI:10.1080/2162402X.2021.1897295.

[40] SAMRA S, BERGERSON JRE, FREEMAN AF, et al. JAK-STAT signaling pathway, immunodeficiency, inflammation, immune dysregulation, and inborn errors of immunity[J]. J Allergy Clin Immunol, 2025, 155(2): 357-367. DOI:10.1016/j.jaci.2024.09.020.

[41] LU B, ANTOINE DJ, KWAN K, et al. JAK/STAT1 signaling promotes HMGB1 hyperacetylation and nuclear translocation[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2014, 111(8): 3068-3073. DOI: 10.1073/pnas.1316925111.

[42] WU X, WANG W, CHEN Y, et al. Glycyrrhizin Suppresses the Growth of Human NSCLC Cell Line HCC827 by Downregulating HMGB1 Level[J]. Biomed Res Int, 2018, 2018: 6916797. DOI: 10.1155/2018/6916797.

[43] CHEN M, LIU Y, VARLEY P, et al. High-Mobility Group Box 1 Promotes Hepatocellular Carcinoma Progression through miR-21-Mediated Matrix Metalloproteinase Activity[J]. Cancer Res, 2015, 75 (8): 1645-1656. DOI:10.1158/0008-5472.CAN-14-2147.

[44] TANG Q, LI J, ZHU H, et al. Hmgb1-IL-23-IL-17-IL-6-Stat3 axis promotes tumor growth in murine models of melanoma[J]. Mediators Inflamm, 2013, 2013: 713859. DOI:10.1155/2013/713859.

[45] PENG Y, WANG Y, ZHOU C, et al. PI3K/Akt/mTOR Pathway and Its Role in Cancer Therapeutics: Are We Making Headway[J]. Front Oncol, 2022, 12: 819128. DOI:10.3389/fonc.2022.819128.

[46] HE Y, SUN MM, ZHANG GG, et al. Targeting PI3K/Akt signal transduction for cancer therapy[J]. Signal Transduct Target Ther, 2021, 6(1): 425. DOI:10.1038/s41392-020-0110-5.

[47] ALEMI F, RAEI SADIGH A, MALAKOTI F, et al. Molecular mechanisms involved in DNA repair in human cancers: An overview of PI3k/Akt signaling and PIKKs crosstalk[J]. J Cell Physiol, 2022, 237 (1): 313-328. DOI:10.1002/jcp.30573.

[48] LI R, ZOU X, HUANG H, et al. HMGB1/PI3K/Akt/mTOR Signaling Participates in the Pathological Process of Acute Lung Injury by Regulating the Maturation and Function of Dendritic Cells[J]. Front Immunol, 2020, 11: 1104. DOI:10.3389/fimmu.2020.01104.

[49] CHEN ZG, ZHAO HJ, LIN L, et al. Circular RNA CirCHIPK3 promotes cell proliferation and invasion of breast cancer by sponging miR-193a/HMGB1/PI3K/AKT axis[J]. Thorac Cancer, 2020, 11(9): 2660-2671. DOI:10.1111/1759-7714.13603.

[50] AMORNSUPAK K, THONGCHOT S, THINYAKUL C, et al. HMGB1 mediates invasion and PD-L1 expression through RAGE-PI3K/AKT signaling pathway in MDA-MB-231 breast cancer cells [J]. BMC Cancer, 2022, 22(1): 578. DOI: 10.1186/s12885-022-09675-1.

[51] PU Z, DUDA DG, ZHU Y, et al. VCP interaction with HMGB1 promotes hepatocellular carcinoma progression by activating the PI3K/AKT/mTOR pathway[J]. J Transl Med, 2022, 20(1): 212. DOI: 10.1186/s12967-022-03416-5.

[52] ZHANG X, ZOU N, DENG W, et al. HMGB1 induces radioresistance through PI3K/AKT/ATM pathway in esophageal squamous cell carcinoma[J]. Mol Biol Rep, 2022, 49(12): 11933-11945. DOI: 10.1007/s11033-022-07989-8.

[53] REN Y, CAO L, WANG L, et al. Autophagic secretion of HMGB1 from cancer-associated fibroblasts promotes metastatic potential of non-small cell lung cancer cells via NFκB signaling[J]. Cell Death Dis, 2021, 12(10): 858. DOI:10.1038/s41419-021-04150-4.

[54] WANG XH, ZHANG SY, SHI M, et al. HMGB1 Promotes the Proliferation and Metastasis of Lung Cancer by Activating the Wnt/β-Catenin Pathway[J]. Technol Cancer Res Treat, 2020, 19: 1533033820948054. DOI:10.1177/1533033820948054.

[55] SUNDAR R, NAKAYAMA I, MARKAR SR, et al. Gastric cancer [J]. Lancet, 2025, 405(10494): 2087-2102. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)31288-5.

[56] TAKAKI W, KONISHI H, MATSUBARA D, et al. Role of Extracellular High-Mobility Group Box-1 as a Therapeutic Target of Gastric Cancer[J]. Int J Mol Sci, 2022, 23(6): 3264. DOI: 10.3390/ijms23063264.

[57] ZHOU Y, LIU SX, ZHOU YN, et al. Research on the relationship between RAGE and its ligand HMGB1, and prognosis and pathogenesis of gastric cancer with diabetes mellitus[J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2021, 25(3): 1339-1350. DOI:10.26355/eurrev_202102_24841.

[58] ZHOU P, ZHENG ZH, WAN T, et al. Vitexin Inhibits Gastric Cancer Growth and Metastasis through HMGB1-mediated Inactivation of the PI3K/AKT/mTOR/HIF-1α Signaling Pathway [published correction appears in J Gastric Cancer. 2022 Apr,22(2):156][J]. J Gastric Cancer, 2021, 21(4): 439-456. DOI:10.5230/jgc.2021.21.e40.

[59] KOSHY A. Evolving Global Etiology of Hepatocellular Carcinoma (HCC): Insights and Trends for 2024[J]. J Clin Exp Hepatol, 2025, 15(1): 102406. DOI:10.1016/j.jceh.2024.102406.

[60] YANG G, XU Q, WAN Y, et al. Circ-CSPP1 knockdown suppresses hepatocellular carcinoma progression through miR-493-5p releasing-mediated HMGB1 downregulation[J]. Cell Signal, 2021, 86: 110065. DOI:10.1016/j.cellsig.2021.110065.

[61] FENG W, CHEN J, HUANG W, et al. HMGB1-mediated elevation of KLF7 facilitates hepatocellular carcinoma progression and metastasis through upregulating TLR4 and PTK2[J]. Theranostics, 2023, 13(12): 4042-4058. DOI:10.7150/thno.84388.

[62] SHI X, DING J, ZHENG Y, et al. HMGB1/GPC3 dual targeting vaccine induces dendritic cells-mediated CD8+T cell immune response and elicits potential therapeutic effect in hepatocellular carcinoma [J]. iScience, 2023, 26(3): 106143. DOI:10.1016/j.isci.2023.106143.

[63] STOOP TF, JAVED AA, OBA A, et al. Pancreatic cancer[J]. Lancet, 2025, 405(10485): 1182-1202. DOI: 10.1016/S0140-6736(25)00261-2.

[64] MANDARINO A, THIYAGARAJAN S, MARTINS ACF, et al. S100s and HMGB1 Crosstalk in Pancreatic Cancer Tumors[J]. Biomolecules, 2023, 13(8): 1175. DOI:10.3390/biom13081175.

[65] SONG M, XU M, ZHANG Q,et al. PPM1G promotes autophagy and progression of pancreatic cancer via upregulating HMGB1[J]. Cell Signal, 2024, 123: 111342. DOI:10.1016/j.cellsig.2024.111342.

[66] WANG L, BI R, LI L,et al. lncRNA ANRIL aggravates the chemoresistance of pancreatic cancer cells to gemcitabine by targeting inhibition of miR-181a and targeting HMGB1-induced autophagy[J]. Aging, 2021, 13(15): 19272-19281. DOI:10.18632/aging.203251.

[67] ENG C, YOSHINO T, RUÍZ-GARCÍA E,et al. Colorectal cancer[J]. Lancet, 2024, 404(10449): 294-310. DOI:10.1016/S0140-6736(24)00360-X.

[68] GAO X, ZHOU S, QIN Z, et al. Upregulation of HMGB1 in tumor-associated macrophages induced by tumor cell-derived lactate further promotes colorectal cancer progression[J]. J Transl Med, 2023, 21(1): 53.DOI:10.1186/s12967-023-03918-w.

[69] TAN G, HUANG C, CHEN J, et al. HMGB1 released from GSDME-mediated pyroptotic epithelial cells participates in the tumorigenesis of colitis-associated colorectal cancer through the ERK1/2 pathway [J]. J Hematol Oncol, 2020, 13(1): 149. DOI:10.1186/s13045-020-00985-0.

[70] SEKHOACHA M, RIET K, MOTLOUNG P, et al. Prostate Cancer Review: Genetics, Diagnosis, Treatment Options, and Alternative Approaches[J]. Molecules, 2022, 27(17): 5730. DOI: 10.3390/molecules27175730.

[71] CHEN J, XU D, WANG T, et al. HMGB1 promotes the development of castration resistant prostate cancer by regulating androgen receptor activation[J]. Oncol Rep, 2022, 48(5): 197. DOI: 10.3892/or.2022.8412.

[72] WU CH, CHEN CH, HSIEH PF, et al. Verbascoside inhibits the epithelial-mesenchymal transition of prostate cancer cells through high-mobility group box 1/receptor for advanced glycation end-products/TGF-β pathway[J]. Environ Toxicol, 2021, 36(6): 1080-1089. DOI:10.1002/tox.23107.

[73] JUNG AR, KIM GE, KIM MY, et al. HMGB1 promotes tumor progression and invasion through HMGB1/TNFR1/NF-κB axis in castration-resistant prostate cancer[J]. Am J Cancer Res, 2021, 11(5): 2215-2227.

[74] CHEN Y, CAI L, GUO X, et al. HMGB1-activated fibroblasts promote breast cancer cells metastasis via RAGE/aerobic glycolysis[J]. Neoplasma, 2021, 68(1): 71-78. DOI: 10.4149/neo_2020_200610N620.

[75] SCHRÖDER L, RUPP ABA, GIHR KME, et al. Immunogenic Biomarkers HMGB1 and sRAGE Are Potential Diagnostic Tools for Ovarian Malignancies[J]. Cancers, 2023, 15(20): 5081. DOI:

10.3390/cancers15205081.
[76] 胡冰冰,汤小晗,卢美松.高迁移率族蛋白B1在卵巢癌中的研究进展及应用[J].中国计划生育和妇产科,2021,13(11):14-17.
[77] SIXTO-LÓPEZ Y, ROSALES-HERNÁNDEZ MC, CONTIS-MONTES DE OCA A, et al. N-(2′-Hydroxyphenyl)-2-Propylpentanamide(HO-AAVPA) Inhibits HDAC1 and Increases the Translocation of HMGB1 Levels in Human Cervical Cancer Cells[J]. Int J Mol Sci, 2020, 21(16): 5873. DOI:10.3390/ijms21165873.
[78] LI P, XU M, CAI H,et al.The effect of HMGB1 on the clinicopathological and prognostic features of cervical cancer[J]. Biosci Rep, 2019, 39(5): BSR20181016. DOI:10.1042/BSR20181016.
[79] JIA Z, JIANG L, WANG H,et al.MiR-218 restrains proliferation of cervical cancer cells via targeted regulation of HMGB1/RAGE pathway[J]. J BUON, 2020, 25(6): 2683-2689.
[80] SHARMA P, YADAV P, JAIN RP, et al. miR-142-3p simultaneously targets HMGA1, HMGA2, HMGB1, and HMGB3 and inhibits tumorigenic properties and in-vivo metastatic potential of human cervical cancer cells[J]. Life Sci, 2022, 291: 120268. DOI:10.1016/j.lfs.2021.120268.
[81] DONG H, SONG J. miR-142-3p reduces the viability of human cervical cancer cells by negatively regulating the cytoplasmic localization of HMGB1[J]. Exp Ther Med, 2021, 21(3): 212. DOI:10.3892/etm.2021.9644.
[82] ZHU J, HAN S. DARS-AS1 Knockdown Inhibits the Growth of Cervical Cancer Cells via Downregulating HMGB1 via Sponging miR-188-5p[J]. Technol Cancer Res Treat, 2020, 19: 1533033820971669. DOI:10.1177/1533033820971669.
[83] YU S, YAO X. Advances on immunotherapy for osteosarcoma[J]. Mol Cancer, 2024, 23(1): 192. DOI:10.1186/s12943-024-02105-9.
[84] YU Y, DONG G, LI Z, et al. circ-LRP6 contributes to osteosarcoma progression by regulating the miR-141-3p/HDAC4/HMGB1 axis[J]. Int J Oncol, 2022, 60(4): 38. DOI:10.3892/ijo.2022.5328.
[85] LI G, LIU F, MIAO J,et al.miR-505 inhibits proliferation of osteosarcoma via HMGB1[J]. FEBS Open Bio, 2020, 10(7): 1251-1260. DOI:10.1002/2211-5463.12868.
[86] HOU C, LU M, LEI Z, et al. HMGB1 Positive Feedback Loop Between Cancer Cells and Tumor-Associated Macrophages Promotes Osteosarcoma Migration and Invasion[J]. Lab Invest, 2023, 103(5): 100054. DOI:10.1016/j.labinv.2022.100054.

(收稿日期:2025-04-28)

读者·作者·编者

容易混淆的词语

疤痕→瘢痕
成份→成分
发烧→发热
烦燥→烦躁
幅射→辐射
腹泄→腹泻
横隔→横膈
机理→机制
肌肝→肌酐
连结→连接
瘘道→瘘管
其它→其他
石腊→石蜡
食道→食管
水份→水分
愈后→预后
松驰→松弛
探察→探查
图象→图像
惟一→唯一
形像→形象
血象→血常规
指证→指征
纵膈→纵隔
阿酶素→阿霉素
饱合度→饱和度
地卡因→丁卡因
环胞素→环孢素
记数法→计数法
抗菌素→抗生素
克隆病→克罗恩病
排它性→排他性
适应症→适应证
禁忌症→禁忌证
退性性→退行性
综合症→综合征
总胆管→胆总管
1%饿酸→1%锇酸
5-羟色氨→5-羟色胺
阿斯匹林→阿司匹林
化验检查→实验室检查
基因片断→基因片段
甲氨喋呤→氨甲蝶呤
枸橼酸钠→枸橼酸钠
丝裂酶素→丝裂霉素
异性蛋白→异种蛋白
铁和检验→秩和检验
考马斯亮兰→考马斯亮蓝
免疫印记法→免疫印迹法
应急性溃疡→应激性溃疡