

• 综述 •

# 损伤相关分子模式与炎症反应

栾正刚(综述) 马晓春(审校)

【关键词】 损伤相关分子模式; 病原相关分子模式; Alarmins; 炎症; 免疫

为辨别自身细胞的存活或识别微生物的入侵,多细胞动物已经进化出免疫监视、防御、修复机制。然而,目前仍不完全清楚这些机制是如何启动和协调配合的。因此,我们对相关基础研究和医疗研究现状做一个综述。

## 1 病原相关分子模式 (pathogen associated molecular patterns, PAMPs) 和损伤相关分子模式 (damage associated molecular patterns, DAMPs)

有机体需要一套完整的系统来监测、控制和修复受损的细胞,这个过程包括预警信号、受体和信号通路介导的细胞效应和机体的反应。目前,研究较为明确的是 PAMPs。PAMPs 是很多微生物共有的一种分子模式,在进化中趋于保守。这种分子模式具有许多不同的、可识别的生物化学特征(如完整的分子、分子的一部分或分子聚合物)。PAMPs 形式多样并广泛存在于病原体细胞表面,如酵母细胞壁上的甘露糖、脂多糖、多肽糖、胞壁酸等各种细菌的细胞壁成分等,机体通过识别 PAMPs 防御病原体的侵入<sup>[1-2]</sup>。固有免疫和获得性免疫系统主要是通过 Toll 样受体 (TLRs) 识别外源性 PAMPs<sup>[3-4]</sup>。TLRs 可活化数条信号转导通路,其中核转录因子- $\kappa$ B (NF- $\kappa$ B) 信号转导通路是最具特征性的通路。免疫细胞活化后,诱发了免疫系统的免疫应答反应,产生特异的 T 淋巴细胞受体和抗体,以清除病原体(或)病原体感染的细胞,而这种免疫应答具有记忆功能。由 PAMPs 触发的免疫应答往往是一般经典的免疫反应。

然而,病原体不是惟一引起组织和细胞损伤的因素,创伤同样可引起组织和细胞损伤。另外,药物在治疗疾病、杀

DOI:10.3760/cma.j.issn.1003-0603.2009.09.018

基金项目:辽宁省教育厅基金项目 (2008836)

作者单位:110001 辽宁沈阳,中国医科大学附属第一医院重症医学科

Email:zgl17698@sina.com

表 1 公认的 Alarmins

分子	被动释放 <sup>a</sup>	主动非经典分泌	在炎症和免疫中作用	促进组织再生
HMGB1	是	是	是	是
S100s		是	是	1
HDGF	是	是		2
HSPs		是	是	
IL-1a		是	是	
UA			是	
Cathelicidins		3	是	是
防御素		3	是	
嗜酸粒细胞衍生神经毒素		3	是	
半乳凝素		是	是	
胸腺肽			是	是
核仁素		是	是	
膜联蛋白		是	是	

注:空白为缺乏相关信息;HMGB1 可被认为是 Alarmins,因其满足所有标准;a 表示“分子”必须由坏死细胞释放,而被凋亡细胞保留;1 表示在低浓度时具有神经营养活性,而在高浓度时具有促凋亡活性;2 表示具有神经营养活性;3 表示由中性粒细胞通过脱颗粒作用释放

死致病细胞的同时损伤了自身健康的细胞。总之,在人类进化过程中,最常见的损伤因素是创伤而不是病原体入侵。显而易见,无论是创伤还是病原体入侵均可引起相似的炎症反应。以前普遍的观点认为病原体入侵和创伤诱发的炎症反应具有相似性,这是由于创伤后病原体可通过创面侵入机体,因而创伤往往伴随着感染。目前研究认为病原体入侵和创伤均可导致组织和细胞损伤,组织和细胞的损伤触发了相似的炎症反应<sup>[5]</sup>。

2006 年 2 月,在意大利米兰,欧洲分子生物学组织 (EMBO) 举行了关于固有危险信号和高迁移率族蛋白 B1 (HMGB1) 的研讨会,与会专家一致认为创伤和病原体诱发的机体反应具有密切的关系,会议的许多研究成果均发表于 *J Leukocyte Biol*。Bianchi<sup>[5]</sup> 提出用术语“Alarmins”定义那些介导组织和细胞损伤的内源性分子。因此,由 Alarmins 和 PAMPs 共同组成了一个更大的家族,即为 DAMPs。

## 2 Alarmins

Alarmins 是等同于 PAMPs 的内源性分子,其特征:① Alarmins 可由非程

序化死亡的细胞快速释放,而不是由凋亡细胞释放。② 免疫系统细胞诱导活化后可产生并释放 Alarmins,此时免疫细胞可以不发生坏死。通常,免疫细胞通过特殊分泌系统或通过内质网-高尔基分泌途径释放 Alarmins。③ Alarmins 募集后活化特定受体,这些受体表达于固有免疫系统细胞(如树突细胞)表面,受体活化后可直接或间接刺激适应性免疫反应。④ Alarmins 能够促进由于直接创伤或继发炎症而损伤的组织重建并恢复稳态平衡。表 1 为公认的 Alarmins。

2.1 HMGB1: 目前,符合 Alarmins 所有特征的典型分子是 HMGB1。HMGB1 是一种结合于核小体并促进 DNA 弯折的核蛋白<sup>[6]</sup>,存在于大多数细胞中,但含量各不相同<sup>[7]</sup>。若细胞发生非程序化死亡,HMGB1 就释放到细胞外基质中;相反,若细胞发生凋亡,HMGB1 则与染色质不可逆结合而不被释放到胞外<sup>[8]</sup>。

髓样细胞和自然杀伤细胞 (NK 细胞) 活化后,能分泌核 HMGB1<sup>[9-11]</sup>,此时 HMGB1 不需要合成而直接从细胞核移位至细胞质,并蓄积于分泌型溶酶体颗粒中。而神经元、肠上皮细胞、平滑肌细

胞及内皮细胞均可分泌 HMGB1<sup>[12-14]</sup>, 但分泌方式不是内质网-高尔基途径, 也不是分泌型溶酶体途径。采用酶联免疫斑点分析技术 (ELISPOT) 可以检测到 HMGB1 的定位与表达, ELISPOT 技术的发展将对鉴定分泌 HMGB1 的细胞和诱导 HMGB1 分泌的因素有所帮助<sup>[15]</sup>。

细胞外 HMGB1 有两种来源: 一是由坏死细胞被动释放, 二是由受到炎症刺激 (包括 PAMPs 刺激) 的各种细胞主动分泌。细胞外 HMGB1 的两种来源恰好提示了感染和创伤诱导炎症反应的共同分子机制。进一步研究显示, 抗原特异性的细胞毒性淋巴细胞或 NK 细胞杀伤靶细胞后可引起靶细胞释放 HMGB1<sup>[16]</sup>。近来有研究显示, 尽管凋亡细胞不释放 HMGB1, 但当巨噬细胞吞噬凋亡细胞后可释放 HMGB1<sup>[17]</sup>。清除少量孤立的凋亡细胞不会引起炎症反应, 但是如果清除大量的凋亡细胞则不然。因此可以推测, 免疫效应细胞以某种精确设定的方式通过 HMGB1 诱导炎症反应, 这可能是创伤导致炎症反应的机制之一。

HMGB1 对单核/巨噬细胞、中性粒细胞和树突细胞具有趋化活性<sup>[18-20]</sup>, 同时可活化肠上皮细胞、平滑肌细胞和内皮细胞, 使这些细胞对 HMGB1 趋化的炎性细胞产生应答<sup>[21-23]</sup>。HMGB1 还可促进血管再生<sup>[23]</sup>; 并可刺激神经元, 通过促进细胞骨架重塑而使轴突延伸, 这个过程与其趋化细胞的过程有几分相似<sup>[12]</sup>。HMGB1 有很强的免疫刺激活性, 可刺激髓样细胞和类浆细胞样树突细胞分化成熟<sup>[24-26]</sup>。最后, HMGB1 还能募集干细胞并促进其增殖<sup>[27]</sup>。有研究显示, 通过向受损的心肌内注射 HMGB1 可促进心肌组织再生, 从而使心功能得到明显的改善<sup>[28-29]</sup>。HMGB1 的趋化活性和促有丝分裂活性均需要晚期糖基化终末产物受体 (RAGE) 的参与。RAGE 是 HMGB1 的一个特异性受体, 在多种细胞表面均有不同程度的表达<sup>[30]</sup>。

重要的问题是, 用 HMGB1 刺激外周血单核细胞 (PBMCs) 能否直接促进促炎细胞因子 (如肿瘤坏死因子 (TNF)、白细胞介素-1 $\alpha/\beta$  (IL-1 $\alpha/\beta$ )、IL-6、IL-8) 和趋化因子 (如单核细胞炎性蛋白  $\alpha/\beta$  (MIP-1 $\alpha/\beta$ )) 分泌<sup>[31]</sup>。至今, 对 HMGB1 的直接促炎活性研究还未得到一致性结论, 这可能是由于 HMGB1 与其他分子 (如单链核苷酸或脂多糖) 形成特异的复

合物, 从而影响了 HMGB1 的活性<sup>[32]</sup>。有研究指出, 高度纯化的重组 HMGB1 具有非常弱的促炎活性, 但这种重组 HMGB1 可通过趋化炎性细胞而间接促进炎症反应<sup>[33]</sup>。关于 HMGB1 与 TLRs 相互识别<sup>[34]</sup> 是否需要其他分子的参与辅助, 还有待进一步研究证实。

## 2.2 S100 蛋白家族

S100 蛋白家族或钙粒蛋白家族成员包括 20 多种钙结合蛋白, 特别是 S100A8、S100A9 和 S100A12 由吞噬细胞合成并在炎症部位释放<sup>[35]</sup>。同其他 Alarmins 一样, S100 蛋白家族成员蛋白结构缺乏信号先导肽, 因此 S100 蛋白通过非经典途径分泌。这些蛋白活化内皮细胞后, 可诱导特定的炎症反应, 增加血管通透性和促进血栓形成。此外, S100B 蛋白在脑组织中也有表达, 因其浓度不同而发挥营养神经或促凋亡作用<sup>[36]</sup>。有趣的是, S100A8/9 可与 TLRs 结合。目前的研究还不清楚这些蛋白分子是否由坏死细胞释放或是否被凋亡细胞保留。

2.3 肝癌源性生长因子 (HDGF): HDGF 是一种由神经元表达的蛋白质, 可由神经元细胞通过非经典途径主动释放或由坏死细胞被动释放, 而凋亡细胞则不能释放 HDGF。胞外 HDGF 具有营养神经的活性<sup>[37]</sup>。

2.4 热休克蛋白 (HSPs): HSPs 具有重要的伴侣蛋白作用, 可辅助新生蛋白和错叠蛋白正确折叠或重新折叠。HSPs 由细胞通过非经典途径 (包括外核体) 主动分泌或由坏死细胞被动释放<sup>[38]</sup>。胞外 HSPs 可被数种受体 (包括 TLRs) 识别, 进而诱导促炎细胞因子分泌。抗原呈递细胞可以吸收分解 HSPs, 然后将分解的肽片段交叉呈递给免疫细胞。

2.5 IL-1 $\alpha$ : IL-1 $\alpha$  是一种经典的 ILs 分子, 具有细胞内和细胞外双重功能, 其前体蛋白经加工处理后, 可经非经典途径分泌。当脂多糖刺激巨噬细胞后, IL-1 $\alpha$  前体蛋白可移位至细胞核, 作为一种转录因子与核 DNA 特异结合, 进而启动转录<sup>[39]</sup>。在细胞内促进 IL-1 $\alpha$  前体蛋白的表达 (同时在细胞表面阻断 IL-1 受体以筛去细胞外效应) 可诱导细胞因子分泌, 同时可使细胞致敏, 使其对阈下水平的刺激产生应答。说明 IL-1 $\alpha$  前体蛋白具有很强的促炎活性。

2.6 尿酸 (UA): Shi 等<sup>[40]</sup> 研究认为,

UA 是一种重要的 Alarmins 分子, 可由损伤的细胞释放。UA 在细胞内以溶解状态存在; 而在细胞外则以尿酸单钠 (MSU) 微晶体的形式沉淀下来。UA 可促进树突细胞成熟, 体内实验证实 UA 与抗原共同注射可明显增强 CD8<sup>+</sup> T 淋巴细胞的免疫反应活性<sup>[5]</sup>。在一个转基因糖尿病动物模型中, 通过清除 UA 可抑制抗原相关的同源细胞移植免疫反应, 同时可抑制自身反应性 T 淋巴细胞的增殖; 相反, 清除 UA 并不能降低活化的成熟抗原呈递细胞对 T 淋巴细胞的刺激<sup>[41]</sup>。细胞外 UA 具有致炎活性, 当 UA 在组织中不断累积甚至引起痛风时, 其促炎活性明显增强。MSU 微晶体具有促炎属性, 其可促进 IL-1 $\beta$  和 IL-18 的合成。而用 MSU 微晶体刺激 IL-1 受体缺陷或致炎通路成分 (如天冬氨酸特异性半胱氨酸蛋白酶 1 (caspase-1)、凋亡相关斑点样蛋白 (ASC)、NALP3) 缺失小鼠的巨噬细胞时, 细胞因子产生减少, 同时炎症反应明显减弱<sup>[42]</sup>。

## 3 Alarmins 受体及其信号转导通路

正如前述, 一些 Alarmins 分子可与 TLRs 或 IL-1 受体结合, 通过这些经典受体可以诱发炎症反应和免疫反应。目前研究认为 RAGE 是一个关键受体, 其在 Alarmins 信号转导通路中起到关键性作用。RAGE 可以和多种配体结合, 包括晚期糖基化终末产物 (AGEs)、一些 S100s 分子、淀粉状蛋白和 HMGB1<sup>[43]</sup>。RAGE 基因敲除小鼠出生后能够存活并且能够繁殖, 但是显示出广泛的功能缺陷, 大多数功能缺陷的机制比预期推测要复杂, 这些现象提示可能存在其他功能重叠的受体。Syndecan 是一种共结合 (蛋白) 聚糖, 目前研究鉴定 Syndecan 是 HMGB1 的另一种受体<sup>[44]</sup>。有趣的是, TLRs、IL-1 受体和 RAGE 活化后均可导致 NF- $\kappa$ B 的活化, 提示 PAMPs 和 Alarmins 通过受体活化细胞后诱发了相似的转录反应, 而且在受体和启动转录反应水平 PAMPs 和 Alarmins 具有协同增强作用。一项研究证实 HMGB1 能通过增强 TLR4 表达而增强树突细胞的敏感性<sup>[45]</sup>。由于 Alarmins 具有强有力的细胞外功能, 这就需要通过相应的拮抗作用机制来抑制 Alarmins 的活性。机体可通过尿酸酶清除细胞外 UA; 可溶性 RAGE 分子和血栓调节蛋白 (一种内皮细胞表面蛋白, 可结合并活化凝血酶)

可缓解 HMGB1 诱发的炎症反应<sup>[46]</sup>;另外, 临床试验发现, 应用抗 HMGB1 中和抗体可缓解细胞外 HMGB1 所诱发的炎症反应, 受试者临床症状明显好转, 部分受试者甚至无明显临床症状<sup>[47]</sup>。

#### 4 Alarmins 与疾病

核外表达的 HMGB1 参与了许多疾病的病理生理过程, 如严重感染<sup>[48]</sup>、关节炎<sup>[49-50]</sup>、动脉粥样硬化<sup>[14]</sup>、系统性红斑狼疮<sup>[51]</sup>、癌症<sup>[52]</sup>和肝炎<sup>[53]</sup>。在 19 世纪人们就已认识到 UA 是痛风的致病介质, S100s 可能参与了关节炎<sup>[35]</sup>和银屑病<sup>[54]</sup>的发病过程。到目前为止, 尽管人们已经认识到 Alarmins 的过度表达可能导致各种急性或慢性疾病的发生发展。然而, 这些疾病的病理生理过程中潜在的分机制仍然需要不断的探索。

#### 5 结语

当然, 目前对 Alarmins 的认识是临时的、不完整的。随着研究的深入, 将会发现更多的 Alarmins 分子, 如 Cathelicidins、防御素、嗜酸粒细胞衍生神经毒素<sup>[55]</sup>、半乳糖素<sup>[56]</sup>、胸腺肽<sup>[57]</sup>、核仁素<sup>[58]</sup>、膜联蛋白(一类被钙离子活化后可与膜磷脂结合的蛋白, 参与膜转运及膜表面其他一系列依赖于钙调蛋白的活动)<sup>[59-60]</sup>。最终关于 Alarmins 的认识将会不断丰富、深入。事实上, 有研究认为细胞内任何错位蛋白均可介导细胞损伤<sup>[61]</sup>。Seong 等<sup>[62]</sup>则认为任何疏水表面(如疏水蛋白)均可成为 DAMP 分子。目前, 研究不断发现一些分子具有新的功能和作用。从细胞进化角度来看, 细胞重新使用自身的某些成分, 把它们作为信号分子介导细胞对损伤和危险因素产生应答, 这在自然界是很普遍的现象。

#### 参考文献

[1] Janeway CA Jr, Medzhitov R. Innate immune recognition. *Annu Rev Immunol*, 2002, 20:197-216.

[2] 龚小卫, 姜勇. 糖类微生物产物的天然识别. *中国危重病急救医学*, 2007, 19(10):638-640.

[3] 王天秩, 王军民, 姚希贤. Trif-Toll 样受体转导途径的新成员. *中国危重病急救医学*, 2004, 16(7):447-448.

[4] 李志杰, 刘靖华, 姜勇. Toll 样受体的发现及其研究进展. *中国危重病急救医学*, 2003, 15(11):694-697.

[5] Bianchi ME. DAMPs, PAMPs and alarmins: all we need to know about danger. *J Leukoc Biol*, 2007, 81(1):1-5.

[6] Agresti A, Bianchi ME. HMGB proteins

and gene expression. *Curr Opin Genet Dev*, 2003, 13(2):170-178.

[7] Müller S, Ronfani L, Bianchi ME. Regulated expression and subcellular localization of HMGB1, a chromatin protein with a cytokine function. *J Intern Med*, 2004, 255(3):332-343.

[8] Scaffidi P, Misteli T, Bianchi ME. Release of chromatin protein HMGB1 by necrotic cells triggers inflammation. *Nature*, 2002, 418(6894):191-195.

[9] Gardella S, Andrei C, Ferrera D, et al. The nuclear protein HMGB1 is secreted by monocytes via a non-classical, vesicle-mediated secretory pathway. *EMBO Rep*, 2002, 3(10):995-1001.

[10] Bonaldi T, Talamo F, Scaffidi P, et al. Monocytic cells hyperacetylate chromatin protein HMGB1 to redirect it towards secretion. *EMBO J*, 2003, 22(20):5551-5560.

[11] Semino C, Ceccarelli J, Lotti LV, et al. The maturation potential of NK cell clones toward autologous dendritic cells correlates with HMGB1 secretion. *J Leukoc Biol*, 2007, 81(1):92-99.

[12] Rauvala H, Merenmeri J, Pihlaskari R, et al. The adhesive and neurite-promoting molecule p30: analysis of the amino-terminal sequence and production of antipeptide antibodies that detect p30 at the surface of neuroblastoma cells and of brain neurons. *J Cell Biol*, 1988, 107(6 Pt 1):2293-2305.

[13] Liu S, Stolz DB, Sappington PL, et al. HMGB1 is secreted by immunostimulated enterocytes and contributes to cytomix-induced hyperpermeability of Caco-2 monolayers. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2006, 290(4):C990-999.

[14] 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. *FASEB J*, 2006, 20(14):2565-2566.

[15] Wähämaa H, Vällerskog T, Qin S, et al. HMGB1-secreting capacity of multiple cell lineages revealed by a novel HMGB1 ELISPOT assay. *J Leukoc Biol*, 2007, 81(1):129-136.

[16] Ito N, DeMarco RA, Mailliard RB, et al. Cytolytic cells induce HMGB1 release from melanoma cell lines. *J Leukoc Biol*, 2007, 81(1):75-83.

[17] Qin S, Wang H, Yuan R, et al. Role of HMGB1 in apoptosis-mediated sepsis lethality. *J Exp Med*, 2006, 203(7):1637-1642.

[18] Dumitriu IE, Baruah P, Manfredi AA, et al. HMGB1: guiding immunity from within. *Trends Immunol*, 2005, 26(7):381-387.

[19] Yang D, Chen Q, Yang H, et al. High mobility group box-1 protein induces the migration and activation of human dendritic cells and acts as an alarmin. *J Leukoc Biol*, 2007, 81(1):59-66.

[20] Dumitriu IE, Bianchi ME, Bacci M, et al. The secretion of HMGB1 is required for the migration of maturing dendritic cells. *J Leukoc Biol*, 2007, 81(1):84-91.

[21] Degryse B, Bonaldi T, Scaffidi P, et al. The high mobility group (HMG) boxes of the nuclear protein HMGB1 induce chemotaxis and cytoskeleton reorganization in rat smooth muscle cells. *J Cell Biol*, 2001, 152(6):1197-1206.

[22] Sappington PL, Yang R, Yang H, et al. HMGB1 B box increases the permeability of Caco-2 enterocytic monolayers and impairs intestinal barrier function in mice. *Gastroenterology*, 2002, 123(3):790-802.

[23] Mitola S, Belleri M, Urbinati C, et al. Cutting edge: extracellular high mobility group box-1 protein is a proangiogenic cytokine. *J Immunol*, 2006, 176(1):12-15.

[24] Dumitriu IE, Baruah P, Bianchi ME, et al. Requirement of HMGB1 and RAGE for the maturation of human plasmacytoid dendritic cells. *Eur J Immunol*, 2005, 35(7):2184-2190.

[25] Rovere-Querini P, Capobianco A, Scaffidi P, et al. HMGB1 is an endogenous immune adjuvant released by necrotic cells. *EMBO Rep*, 2004, 5(8):825-830.

[26] Messmer D, Yang H, Telusma G, et al. High mobility group box protein 1, an endogenous signal for dendritic cell maturation and Th1 polarization. *J Immunol*, 2004, 173(1):307-313.

[27] Palumbo R, Sampaolesi M, De Marchis F, et al. Extracellular HMGB1, a signal of tissue damage, induces mesoangioblast migration and proliferation. *J Cell Biol*, 2004, 164(3):441-449.

[28] Limana F, Germani A, Zacheo A, et al. Exogenous high-mobility group box1 protein induces myocardial regeneration after infarction via enhanced cardiac C-kit+ cell proliferation and differentiation. *Circ Res*, 2005, 97(8):e73-83.

[29] Germani A, Limana F, Capogrossi MC.

- Pivotal advance, high-mobility group box 1 protein, a cytokine with a role in cardiac repair. *J Leukoc Biol*, 2007, 81(1):41-45.
- [30] Hori O, Brett J, Slattery T, et al. The receptor for advanced glycation end products (RAGE) is a cellular binding site for amphoterin, mediation of neurite outgrowth and co-expression of rage and amphoterin in the developing nervous system. *J Biol Chem*, 1995, 270(43):25752-25761.
- [31] Andersson U, Wang H, Palmblad K, et al. High mobility group 1 protein (HMG-1) stimulates proinflammatory cytokine synthesis in human monocytes. *J Exp Med*, 2000, 192(4):565-570.
- [32] Harris HE, Raucci A. Alarmin(g) news about danger, workshop on innate danger signals and HMGB1. *EMBO Rep*, 2006, 7(8):774-778.
- [33] Rouhiainen A, Tumova S, Valmu L, et al. Pivotal advance, analysis of proinflammatory activity of highly purified eukaryotic recombinant HMGB1 (amphoterin). *J Leukoc Biol*, 2007, 81(1):49-58.
- [34] Park JS, Svetkauskaite D, He Q, et al. Involvement of toll-like receptors 2 and 4 in cellular activation by high mobility group box 1 protein. *J Biol Chem*, 2004, 279(9):7370-7377.
- [35] 李迎国, 杨喜民, 唐宗椿, 等. 黄芪注射液对急性重型颅脑损伤患者血清神经元特异性烯醇化酶、髓鞘碱性蛋白和 S100 蛋白 B 含量的影响. *中国中西医结合急救杂志*, 2007, 14(6):337-339.
- [36] Bianchi R, Adami C, Giambanco I, et al. S100B binding to RAGE in microglia stimulates COX-2 expression. *J Leukoc Biol*, 2007, 81(1):108-118.
- [37] Zhou Z, Yamamoto Y, Sugai F, et al. Hepatoma-derived growth factor is a neurotrophic factor harbored in the nucleus. *J Biol Chem*, 2004, 279(26):27320-27326.
- [38] Schmitt E, Gehrman M, Brunet M, et al. Intracellular and extracellular functions of heat shock proteins, repercussions in cancer therapy. *J Leukoc Biol*, 2007, 81(1):15-27.
- [39] Werman A, Werman-Venkert R, White R, et al. The precursor form of IL-1 alpha is an intracrine proinflammatory activator of transcription. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2004, 101(8):2434-2439.
- [40] Shi Y, Evans JE, Rock KL. Molecular identification of a danger signal that alerts the immune system to dying cells. *Nature*, 2003, 425(6957):516-521.
- [41] Shi Y, Galusha SA, Rock KL. Cutting edge: elimination of an endogenous adjuvant reduces the activation of CD8 T lymphocytes to transplanted cells and in an autoimmune diabetes model. *J Immunol*, 2006, 176(7):3905-3908.
- [42] Martinon F, Pétrilli V, Mayor A, et al. Gout-associated uric acid crystals activate the NALP3 inflammasome. *Nature*, 2006, 440(7081):237-241.
- [43] Bierhaus A, Humpert PM, Morcos M, et al. Understanding RAGE, the receptor for advanced glycation end products. *J Mol Med*, 2005, 83(11):876-886.
- [44] Salmivirta M, Rauvala H, Elenius K, et al. Neurite growth-promoting protein (amphoterin, p30) binds syndecan. *Exp Cell Res*, 1992, 200(2):444-451.
- [45] Tsung A, Zheng N, Jeyabalan G, et al. Increasing numbers of hepatic dendritic cells promote HMGB1-mediated ischemia-reperfusion injury. *J Leukoc Biol*, 2007, 81(1):119-128.
- [46] Abeyama K, Stern DM, Ito Y, et al. The N-terminal domain of thrombomodulin sequesters high-mobility group-B1 protein, a novel antiinflammatory mechanism. *J Clin Invest*, 2005, 115(5):1267-1274.
- [47] Urbanaviciute V, Fürnrohr BG, Weber C, et al. Factors masking HMGB1 in human serum and plasma. *J Leukoc Biol*, 2007, 81(1):67-74.
- [48] Yang H, Ochani M, Li J, et al. Reversing established sepsis with antagonists of endogenous high-mobility group box 1. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2004, 101(1):296-301.
- [49] Taniguchi N, Kawahara K, Yone K, et al. High mobility group box chromosomal protein 1 plays a role in the pathogenesis of rheumatoid arthritis as a novel cytokine. *Arthritis Rheum*, 2003, 48(4):971-981.
- [50] Kokkola R, Li J, Sundberg E, et al. Successful treatment of collagen-induced arthritis in mice and rats by targeting extracellular high mobility group box chromosomal protein 1 activity. *Arthritis Rheum*, 2003, 48(7):2052-2058.
- [51] Popovic K, Ek M, Espinosa A, et al. Increased expression of the novel proinflammatory cytokine high mobility group box chromosomal protein 1 in skin lesions of patients with lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*, 2005, 52(11):3639-3645.
- [52] Taguchi A, Blood DC, del Toro G, et al. Blockage of RAGE-amphoterin signalling suppresses tumour growth and metastases. *Nature*, 2000, 405(6784):354-360.
- [53] Sitia G, Iannaccone M, Müller S, et al. Treatment with HMGB1 inhibitors diminishes CTL-induced liver disease in HBV transgenic mice. *J Leukoc Biol*, 2007, 81(1):100-107.
- [54] Zenz R, Eferl R, Kenner L, et al. Psoriasis-like skin disease and arthritis caused by inducible epidermal deletion of Jun proteins. *Nature*, 2005, 437(7057):369-375.
- [55] Oppenheim JJ, Yang D. Alarmins: chemotactic activators of immune responses. *Curr Opin Immunol*, 2005, 17(4):359-365.
- [56] Liu FT, Rabinovich GA. Galectins as modulators of tumour progression. *Nat Rev Cancer*, 2005, 5(1):29-41.
- [57] Goldstein AL, Hannappel E, Kleinman HK. Thymosin beta4: actin-sequestering protein moonlights to repair injured tissues. *Trends Mol Med*, 2005, 11(9):421-429.
- [58] Christian S, Pilch J, Akerman ME, et al. Nucleolin expressed at the cell surface is a marker of endothelial cells in angiogenic blood vessels. *J Cell Biol*, 2003, 163(4):871-878.
- [59] Gerke V, Creutz CE, Moss SE. Annexins: linking Ca<sup>2+</sup> signalling to membrane dynamics. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2005, 6(6):449-461.
- [60] Munoz LE, Franz S, Pausch F, et al. The influence on the immunomodulatory effects of dying and dead cells of Annexin V. *J Leukoc Biol*, 2006, 81(1):6-14.
- [61] Bianchi ME. Significant (re)location: how to use chromatin and/or abundant proteins as messages of life and death. *Trends Cell Biol*, 2004, 14(6):287-293.
- [62] Seong SY, Matzinger P. Hydrophobicity: an ancient damage-associated molecular pattern that initiates innate immune responses. *Nat Rev Immunol*, 2004, 4(6):469-478.

(收稿日期: 2009-06-29)

(本文编辑: 李银平)