

# 短发夹高迁移率族蛋白 B1 真核细胞表达载体 通过 HOXA9 下调人脐静脉血管内皮细胞 表达 E- 选择素

张晓娟 焦丽丽 栾正刚 马晓春

**【摘要】** **目的** 探讨高迁移率族蛋白 B1 (HMGB1) 基因表达对人脐静脉血管内皮细胞 (HUVEC) 激活表达 E- 选择素的分子机制。**方法** 将同源盒转录因子 (HOXA9) 小干扰 RNA (siRNA) 短序列转染至对数生长期的 HUVEC, 采用实时荧光定量聚合酶链反应 (实时 qPCR) 和蛋白质免疫印迹试验 (Western Blot) 检测其对 HOXA9 mRNA 和蛋白表达的影响; 另设空白对照组和无义序列 nonsilence 阴性对照组。取已经稳定转染 pRNA-u6.1/Neo-HMGB1 shRNA 质粒的 HUVEC (低表达 HMGB1 的 HUVEC), 采用实时 qPCR 法检测 HOXA9 和 E 选择素的 mRNA 表达; 另设 nonsilence 转染组作为阴性对照。将 HOXA9 siRNA 转染至低表达 HMGB1 的 HUVEC 中作为共同转染组, 采用实时 qPCR 法检测 E- 选择素的 mRNA 表达; 以 HMGB1 shRNA 组和 HOXA9 nonsilence 组作为对照。**结果** ① 空白对照组 HOXA9 mRNA ( $2^{-\Delta\Delta CT}$ ) 和蛋白 (积分 A 值) 表达分别为  $1.094 \pm 0.115$  和  $1.031 \pm 0.060$ 。与无义序列 nonsilence 转染组比较, HOXA9 siRNA 转染组可显著降低 HUVEC 细胞中 HOXA9 的 mRNA 和蛋白表达 [HOXA9 mRNA ( $2^{-\Delta\Delta CT}$ ):  $0.257 \pm 0.030$  比  $1.035 \pm 0.091$ ,  $t=14.010$ ,  $P=0.002$ ; HOXA9 蛋白 (积分 A 值):  $0.278 \pm 0.042$  比  $0.975 \pm 0.014$ ,  $t=27.310$ ,  $P=0.002$ ]。② 与 nonsilence 转染组比较, HMGB1 shRNA 转染上调了 HUVEC 中 HOXA9 mRNA ( $2^{-\Delta\Delta CT}$ ) 表达 ( $2.519 \pm 0.278$  比  $0.856 \pm 0.063$ ,  $t=10.100$ ,  $P=0.001$ ), 同时下调了 E- 选择素 mRNA ( $2^{-\Delta\Delta CT}$ ) 表达 ( $0.311 \pm 0.046$  比  $1.080 \pm 0.201$ ,  $t=7.415$ ,  $P=0.000$ )。③ 与 HOXA9 nonsilence 组及 HMGB1 shRNA 组比较, HMGB1 shRNA 和 HOXA9 siRNA 共同转染后 HUVEC 细胞中 E- 选择素 mRNA ( $2^{-\Delta\Delta CT}$ ) 表达明显升高 ( $3.445 \pm 0.428$  比  $1.085 \pm 0.212$ 、 $1.004 \pm 0.104$ ,  $t_1=8.507$ ,  $t_2=9.603$ , 均  $P<0.001$ )。**结论** HMGB1 在 HUVEC 细胞核内可能通过 HOXA9 调节 E- 选择素的表达。

**【关键词】** 脓毒症; 血管内皮细胞; 高迁移率族蛋白; 同源盒蛋白基因; E- 选择素; 转染; 真核细胞表达载体

**shRNAs targeting high mobility group box-1 lead to inhibition of E-selectin expression via homeobox A9 in human umbilical vein endothelial cells** Zhang Xiaojuan\*, Jiao Lili, Luan Zhenggang, Ma Xiaochun. \*Department of Critical Care Medicine, the First Hospital, China Medical University, Shenyang 110001, Liaoning, China  
Corresponding author: Ma Xiaochun, Email: xcma2972@sina.com

**【Abstract】 Objective** To approach the regulatory mechanism of high mobility group box-1 (HMGB1) on the expression of E-selectin in human umbilical vein endothelial cell (HUVEC). **Methods** Homeobox A9 (HOXA9) siRNA was transfected to HUVEC at logarithmic phase, real-time fluorescence quantitative polymerase chain reaction (real-time qPCR) and Western Blot were used to determine the HOXA9 mRNA expression and protein expressions; a blank control group and a nonsilence negative control group were set. HUVEC stable transfected with pRNA-u6.1/Neo-HMGB1 shRNA plasmids (HUVEC with low-expression HMGB1) was obtained, and HOXA9 and E-selectin mRNA expressions were determined with real-time qPCR; a nonsilence transfection group served as the negative control. The HOXA9 siRNA was transfected to HUVEC with low-expression HMGB1 as co-transfection group, and the E-selectin expressions was determined with real-time qPCR; a HMGB1 shRNA group and a HOXA9 nonsilence group served as control. **Results** ① HOXA9 mRNA ( $2^{-\Delta\Delta CT}$ ) and protein expression (integral A value) in blank control group were  $1.094 \pm 0.115$  and  $1.031 \pm 0.060$ . Compared with nonsilence transfection group, HOXA9 siRNA transfection group

DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2015.08.009

基金项目: 国家自然科学基金 (30901438, 81301619); 辽宁省沈阳市科技计划项目 (F13-220-9-11)

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 (张晓娟、栾正刚、马晓春); 110001 辽宁沈阳, 沈阳军区联勤部沈阳第七离职干部休养所 (焦丽丽)

通讯作者: 马晓春, Email: xcma2972@sina.com

could significantly reduced mRNA and protein expression of HOXA9 [HOXA9 mRNA ( $2^{-\Delta\Delta CT}$ ):  $0.257 \pm 0.030$  vs.  $1.035 \pm 0.091$ ,  $t = 14.010$ ,  $P = 0.002$ ; HOXA9 protein (integral A value):  $0.278 \pm 0.042$  vs.  $0.975 \pm 0.014$ ,  $t = 27.310$ ,  $P = 0.002$ ]. ② Compared with nonsilence transfection group, HMGB1 shRNA transfection could up-regulate HOXA9 mRNA expression in HUVEC ( $2^{-\Delta\Delta CT}$ :  $2.519 \pm 0.278$  vs.  $0.856 \pm 0.063$ ,  $t = 10.100$ ,  $P = 0.001$ ), also could down-regulate E-selectin mRNA expression ( $0.311 \pm 0.046$  vs.  $1.080 \pm 0.201$ ,  $t = 7.415$ ,  $P = 0.000$ ). ③ Compared with HOXA9 nonsilence group and HMGB1 shRNA group, HMGB1 shRNA and HOXA9 siRNA co-transfected HUVEC cells could significantly elevate E-selectin mRNA expression ( $2^{-\Delta\Delta CT}$ :  $3.445 \pm 0.428$  vs.  $1.085 \pm 0.212$ ,  $1.004 \pm 0.104$ ,  $t_1 = 8.507$ ,  $t_2 = 9.603$ , both  $P < 0.001$ ). **Conclusion** HMGB1 may regulate E-selectin expression through the HOXA9 regulation in HUVEC.

**【Key words】** Sepsis; Vascular endothelial cell; High mobility group protein; Homeobox gene; E-selectin; Transfection; Eukaryotic expression vector

E-选择蛋白又称内皮细胞-白细胞黏附分子-1 (ELAM-1), 是重要的黏附分子, 属选择蛋白家族。E-选择素的表达具有细胞特异性, 可以在血管内皮细胞及原始的血管平滑肌细胞表面表达<sup>[1-2]</sup>。E-选择素表达增加可作为内皮细胞激活的标志, 同时在脓毒症动物模型中也发现黏附分子表达普遍上调<sup>[3]</sup>。血浆 E-选择素增加能直接反映内皮的激活或功能障碍。在 E-选择素 DNA 序列的 5' 端启动子上游 160 bp 处为细胞因子反应区, 是高迁移蛋白的结合位点<sup>[4]</sup>。在细胞核外, 高迁移率族蛋白 B1 (HMGB1) 激活核转录因子- $\kappa$ B (NF- $\kappa$ B) 从而上调 E-选择素的表达。HMGB1 在细胞核内参与细胞增殖分化、DNA 复制、基因转录, 可与转录因子如同源盒蛋白 (homeobox protein) 相互作用<sup>[5-6]</sup>, 而同源盒基因 (homeobox gene, HOX 基因) 可参与调控细胞的增殖分化<sup>[7]</sup>。前期有研究证实, 同源盒转录因子 HOXA9 在内皮细胞表达 E-选择素中起重要作用, 内皮细胞激活的前提条件是 HOXA9 的表达下降<sup>[8]</sup>。目前, 细胞核内 HMGB1 如何激活内皮细胞、调节 E-选择素表达的机制尚不清楚。本实验将构建成功的短发夹 HMGB1 (shHMGB1) 真核细胞表达载体转染至人脐静脉血管内皮细胞 (HUVEC), 检测其对 HOXA9 基因和 E-选择素表达的影响, 再将 HMGB1 shRNA 和人工合成的 HOXA9 小干扰 RNA (siRNA) 共同转染到 HUVEC 中, 观察其对 E-选择素表达的影响, 探讨 HMGB1 基因表达对内皮细胞表达 E-选择素的调控机制。

## 1 材料与方法

**1.1 实验材料:** HUVEC 细胞株购自南京凯基生物公司, 稳定转染 pRNA-u6.1/Neo-HMGB1 shRNA 质粒的 HUVEC 由本实验室构建, HOXA9 siRNA 及无义序列阴性对照 nonsilence 购于美国 Santa Cruze 公司。

**1.2 主要试剂:** 实时荧光定量聚合酶链反应 (实时 qPCR) 试剂盒购自日本 TaKaRa 公司; TRIzol 购自美国 Invitrogen 公司, 辣根过氧化物酶 (HRP) 标记的山羊抗兔二抗购自北京中杉金桥生物技术有限公司, 兔抗人 HOXA9 抗体购自美国 Santa Cruze 公司; 引物合成由上海生物工程有限公司完成。

**1.3 质粒转染:** 取对数生长期的 HUVEC 细胞, 以每孔  $5 \times 10^4$  个细胞接种于六孔培养板中,  $37^\circ\text{C}$ 、 $5\% \text{CO}_2$  培养 24 h, 待细胞长至  $80\% \sim 90\%$  融合时按转染试剂说明书步骤进行转染, 分 3 步进行: ① 取培养细胞分为空白对照组、nonsilence 转染组和 HOXA9 siRNA 转染组。② 将前期实验中已筛选出的稳定转染 pRNA-u6.1/Neo-HMGB1 shRNA 的 HUVEC (低表达 HMGB1 的 HUVEC)<sup>[9]</sup> 作为 HMGB1 shRNA 转染组; 另设 nonsilence 转染组作为阴性对照。③ 在低表达 HMGB1 的 HUVEC 中再转染 HOXA9 siRNA 作为共同转染组; 以 HMGB1 shRNA 组和 HOXA9 nonsilence 组作为对照。各组均转染 48 h 后收集 RNA 和蛋白并进行测定。

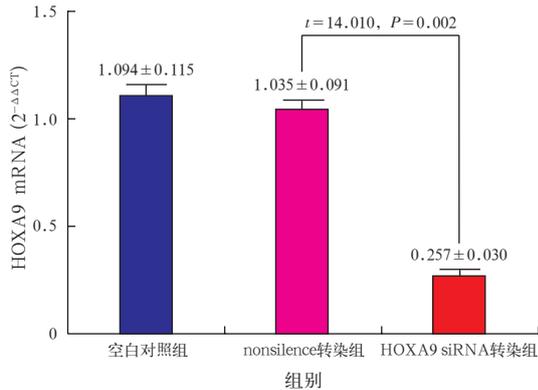
**1.4 实时 qPCR 检测 HUVEC 中 HOXA9 和 E-选择素的 mRNA 表达:** 提取细胞总 RNA, 反转录为 cDNA, 扩增 HOXA9 基因: 上游引物 5'-TACGTGGACTC GTTCCTGCT-3', 下游引物 5'-CGTCGCCTTGGAC TGGAAG-3', 扩增产物大小 150 bp; E-选择素: 上游引物 5'-AACTTCCATGAGGCCAAACG-3', 下游引物 5'-TTGTCGTTGCCAGTGTTCAG-3', 扩增产物大小 150 bp; 三磷酸甘油醛脱氢酶 (GAPDH): 上游引物 5'-GAAGGTGAAGGTCGGAGTC-3', 下游引物 5'-GAAGATGGTGATGGGATTTC-3', 扩增产物大小 226 bp。采用 SYBR Green I 荧光染料嵌合法, 反应条件:  $95^\circ\text{C}$  30 s,  $95^\circ\text{C}$  5 s,  $60^\circ\text{C}$  30 s, 40 个循环。以  $2^{-\Delta\Delta CT}$  法计算目的基因的相对表达量。

**1.5 蛋白质免疫印迹试验 (Western Blot) 检测**

HUVEC 中 HOXA9 蛋白表达:提取细胞总蛋白,用考马斯亮蓝定量,将样品调成相同浓度,加入 5 倍的十二烷基硫酸钠 (SDS) 凝胶缓冲液,水煮 5 min,进行 SDS-聚丙烯酰胺凝胶电泳 (PAGE),转移至聚偏二氟乙烯 (PVDF) 膜上,5% 脱脂奶粉封闭,与一抗 (兔抗人 HOXA9 抗体 1 : 5 000 稀释) 4 ℃ 孵育过夜,加入含 1% 吐温 20 的磷酸盐缓冲液 (PBST) 洗膜,与 HRP 标记的二抗室温下孵育 1 h, PBST 洗膜后与免疫印迹化学发光底物结合、曝光、显影,用 V2.03 分析软件测定积分吸光度 (A) 值,以目的蛋白与内参 GAPDH 的积分 A 值比值作为相对表达量。  
**1.6 统计学处理:**采用 SPSS 17.0 软件进行数据分析,计量资料以均数 ± 标准差 ( $\bar{x} \pm s$ ) 表示,组间比较采用 *t* 检验, *P* < 0.05 为差异有统计学意义。

**2 结果**

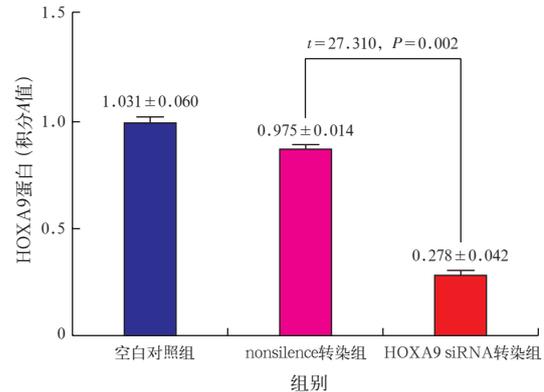
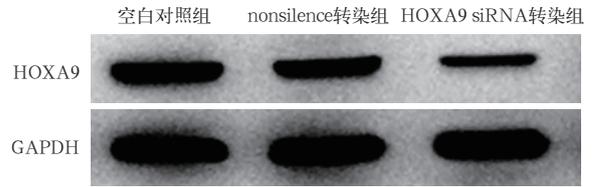
**2.1 HUVEC 中 HOXA9 mRNA 表达 (图 1):**实时 qPCR 检测 HOXA9 mRNA 表达结果显示,nonsilence 转染组 HOXA9 mRNA 表达与空白对照组无差异 (*P* > 0.05); HOXA9 siRNA 转染组 HOXA9 mRNA 表达明显低于 nonsilence 转染组 (*P* < 0.01)。



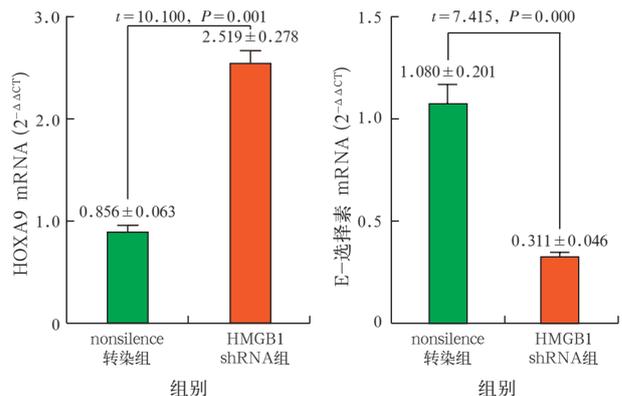
注: HOXA9 为同源盒转录因子, siRNA 为小干扰 RNA  
**图 1** HOXA9 siRNA 转染对人脐静脉血管内皮细胞 (HUVEC) 中 HOXA9 mRNA 表达的影响

**2.2 HUVEC 中 HOXA9 蛋白表达 (图 2):** Western Blot 检测 HOXA9 蛋白表达结果显示, nonsilence 转染组 HOXA9 蛋白表达与空白对照组无差异 (*P* > 0.05); 而 HOXA9 siRNA 转染组 HOXA9 蛋白表达明显低于 nonsilence 转染组 (*P* < 0.01)。

**2.3 HMGB1 shRNA 转染对 HUVEC 中 HOXA9 和 E-选择素 mRNA 表达的影响 (图 3):**实时 qPCR 检测结果显示,与 nonsilence 转染组比较, HMGB1 shRNA 上调了 HUVEC 细胞中 HOXA9 mRNA 表达,下调了 E-选择素 mRNA 表达 (均 *P* < 0.01)。



注: Western Blot 为蛋白质免疫印迹试验, HOXA9 为同源盒转录因子, siRNA 为小干扰 RNA, GAPDH 为三磷酸甘油醛脱氢酶  
**图 2** Western Blot 检测 HOXA9 siRNA 转染对人脐静脉血管内皮细胞 (HUVEC) 中 HOXA9 蛋白表达的影响

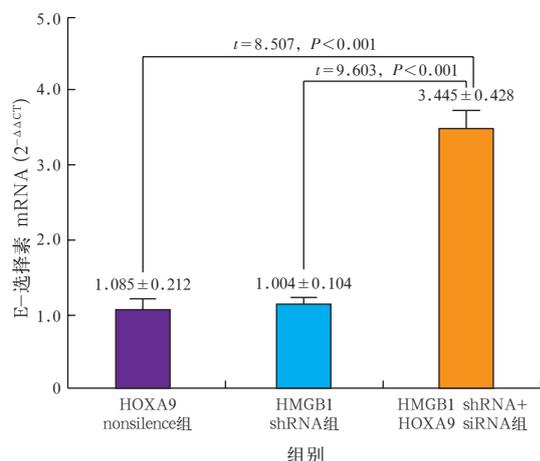


注: HMGB1 为高迁移率族蛋白 B1, shRNA 为短发夹 RNA, HOXA9 为同源盒转录因子  
**图 3** HMGB1 shRNA 转染对人脐静脉血管内皮细胞 (HUVEC) 中 HOXA9 和 E-选择素 mRNA 表达的影响

**2.4 HMGB1 shRNA 和 HOXA9 siRNA 共同转染对 HUVEC 中 E-选择素 mRNA 表达的影响 (图 4):**实时 qPCR 结果显示,与 HMGB1 shRNA 组、HOXA9 nonsilence 组比较, HMGB1 shRNA 和 HOXA9 siRNA 共同转染可明显上调 HUVEC 中 E-选择素 mRNA 表达 (均 *P* < 0.01)。

**3 讨论**

脓毒症是一种由感染引起的全身炎症反应综合征 (SIRS), 严重者可致多器官功能障碍<sup>[10-11]</sup>。虽然目前关于脓毒症治疗的研究不断取得进展, 但是脓毒症导致的全身炎症反应以及多器官功能障碍仍然是重症加强治疗病房 (ICU) 中最为常见的死亡原



注: HMGB1 为高迁移率族蛋白 B1, shRNA 为短发夹 RNA, HOXA9 为同源盒转录因子, siRNA 为小干扰 RNA

图 4 HMGB1 shRNA 和 HOXA9 siRNA 共同转染对人脐静脉血管内皮细胞 (HUVEC) 中 E-选择素 mRNA 表达的影响

因<sup>[12]</sup>。近 10 年来,关于脓毒症的动物及细胞实验表明,血管内皮细胞是炎症反应的中心环节<sup>[13-14]</sup>,既是靶器官又是多器官功能障碍进一步发生发展的基地<sup>[15]</sup>。内皮细胞导致的微循环障碍也越来越引起大家的重视,微循环功能障碍的原因是内皮细胞功能障碍<sup>[16]</sup>。在各种类型的脓毒症中发现,血管内皮细胞激活时,内皮细胞表面或血浆中黏附分子表达明显增加,其中 E-选择素的表达也明显增加。脓症患者血浆 E-选择素水平与急性生理学与慢性健康状况评分系统 II (APACHE II) 评分和多器官功能障碍评分 (MODS) 明显相关。血浆 E-选择素的增加反映了血管内皮细胞膜表达蛋白的增加,能直接反映内皮的激活或功能障碍<sup>[17]</sup>。

1999 年 Wang 等<sup>[18]</sup>发现, HMGB1 在炎症反应过程中表达晚,维持时间长,在脓毒症所致多器官功能障碍过程中起重要作用。后来其他研究者在小鼠脓毒症模型中发现, HMGB1 抗体可降低脓毒症小鼠的死亡率<sup>[19-20]</sup>。临床研究也表明,重症感染及感染性休克患者血中 HMGB1 表达显著增加<sup>[9,21-24]</sup>。同样说明 HMGB1 在脓毒症病理进展过程中起重要作用。严重脓毒症后出现的液体复苏不可逆转性低血压,其发生发展涉及到全身炎症反应、信号转导通路机制、基因多态性、凝血和免疫功能异常,而 HMGB1 作为晚期炎症介质,无论在炎症反应还是免疫功能变化中都起重要作用,可能成为脓毒症治疗的作用靶点<sup>[25-26]</sup>。我们在前期研究中构建并筛选出低表达 HMGB1 的 HUVEC<sup>[9]</sup>,为今后进一步研究 HMGB1 在脓毒症发病机制中的作用提供了工具。

人 HMGB1 基因定位于 13q12,由 215 个氨基酸组成了其编码区。HMGB1 既可以在细胞核中表达,也可分泌到胞外发挥自身的生物学调控功能。不同的细胞定位赋予 HMGB1 不同的生物学功能。在细胞核外, HMGB1 与细胞运动和细胞分化有关,且作为晚期炎症因子可以激活血管内皮细胞,诱导细胞因子及炎症介质的释放,促进多种黏附分子表达增加<sup>[27]</sup>;并参与启动并维持失控性炎症反应,与重症感染的病理生理关系密切<sup>[28]</sup>。而降低 HMGB1 表达或抑制 HMGB1 活性可明显减轻炎症反应和组织损伤<sup>[29-30]</sup>。

HOX 基因是同源盒基因,在无脊椎动物和脊椎动物中都有表达,可调节生物体的发育,其 3' 端含有高度保守的同源盒核苷酸序列。保守的同源盒所编码的结构域蛋白可以作为转录调节因子结合到靶基因的 DNA 大沟上,参与细胞增殖与分化的调节<sup>[31]</sup>。HOX 结构域特异地识别 5'-TATA-3' 为核心的 10~12 bp DNA 序列,行使对转录的激活或抑制,故 HOX 基因既可以是转录的激活子,也可以是转录的抑制子。近年来研究发现,同源盒转录因子 HOXA9 在内皮细胞中同样可以表达,当肿瘤坏死因子- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) 和脂多糖 (LPS) 刺激血管内皮细胞后, NF- $\kappa$ B 被激活,抑制 HOXA9 的转录。而且 HOXA9 的表达增加可以抑制 NF- $\kappa$ B 的活性<sup>[32]</sup>,从而抑制内皮细胞的再度激活,所以说内皮细胞激活的必要条件是 HOXA9 表达的下调,内皮细胞稳定的基础是维持 HOXA9 的高表达<sup>[33-34]</sup>。本实验表明, HMGB1 表达降低的内皮细胞可以促进 HOXA9 高表达而降低 E-选择素的表达;如果同时下调 HOXA9 的表达, E-选择素的表达将增加。说明核内的 HMGB1 通过 HOXA9 可以调节 E-选择素的表达。但核内的 HMGB1 对血管内皮细胞表达 E-选择素的转录调节机制及与 HOXA9 相互作用的机制仍需进一步深入研究。

#### 参考文献

- [1] Benjamin C, Douglas I, Chi-Rosso G, et al. A blocking monoclonal antibody to endothelial-leukocyte adhesion molecule-1 (ELAM1) [J]. Biochem Biophys Res Commun, 1990, 171 (1): 348-353.
- [2] Chen XL, Tummala PE, Olliff L, et al. E-selectin gene expression in vascular smooth muscle cells. Evidence for a tissue-specific repressor protein [J]. Circ Res, 1997, 80 (3): 305-311.
- [3] Shapiro NI, Yano K, Sorasaki M, et al. Skin biopsies demonstrate site-specific endothelial activation in mouse models of sepsis [J]. J Vasc Res, 2009, 46 (5): 495-502.
- [4] Kansas GS. Selectins and their ligands: current concepts and controversies [J]. Blood, 1996, 88 (9): 3259-3287.
- [5] 王松柏, 姚咏明. 高迁移率族蛋白 B1 的细胞生物学效应及其

- 与脓毒症的关系[J]. 中华危重病急救医学, 2003, 15 (11): 701-704.
- [6] Huang W, Tang Y, Li L. HMGB1, a potent proinflammatory cytokine in sepsis [J]. Cytokine, 2010, 51 (2): 119-126.
- [7] Krumlauf R. Hox genes in vertebrate development [J]. Cell, 1994, 78 (2): 191-201.
- [8] Trivedi CM, Patel RC, Patel CV. Differential regulation of HOXA9 expression by nuclear factor kappa B (NF-kappaB) and HOXA9 [J]. Gene, 2008, 408 (1-2): 187-195.
- [9] Karlsson S, Pettilä V, Tenhunen J, et al. HMGB1 as a predictor of organ dysfunction and outcome in patients with severe sepsis [J]. Intensive Care Med, 2008, 34 (6): 1046-1053.
- [10] 罗红敏. 2000 年至 2012 年间澳大利亚和新西兰脓毒症、脓毒性休克患者病死率的变化[J]. 中华危重病急救医学, 2014, 26 (6): 398.
- [11] 黄伟, 万献尧, 孟玉兰, 等. 2014 年重症医学回顾与展望[J]. 中华危重病急救医学, 2015, 27 (1): 3-9.
- [12] Angus DC, Linde-Zwirble WT, Lidicker J, et al. Epidemiology of severe sepsis in the United States: analysis of incidence, outcome, and associated costs of care [J]. Crit Care Med, 2001, 29 (7): 1303-1310.
- [13] 章志丹, 马晓春. 脓毒症血管内皮细胞损伤与微循环功能障碍[J]. 中华危重病急救医学, 2011, 23 (2): 125-128.
- [14] 马晓春. 应加深对脓毒症微循环功能障碍的认识[J]. 中华危重病急救医学, 2011, 23 (2): 66-67.
- [15] 何慧敏, 段美丽. 脓毒症血管内皮细胞损伤的研究进展[J]. 中国全科医学, 2010, 13 (32): 3603-3606.
- [16] Vallet B. Bench-to bedside review: endothelial cell dysfunction in severe sepsis: a role in organ dysfunction? [J]. Crit Care, 2003, 7 (2): 130-138.
- [17] 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.
- [18] Wang H, Bloom O, Zhang M, et al. HMG-1 as a late mediator of endotoxin lethality in mice [J]. Science, 1999, 285 (5425): 248-251.
- [19] Angus DC, Yang L, Kong L, et al. Circulating high-mobility group box 1 (HMGB1) concentrations are elevated in both uncomplicated pneumonia and pneumonia with severe sepsis [J]. Crit Care Med, 2007, 35 (4): 1061-1067.
- [20] Li W, Li J, Ashok M, et al. A cardiovascular drug rescues mice from lethal sepsis by selectively attenuating a late-acting proinflammatory mediator, high mobility group box 1 [J]. J Immunol, 2007, 178 (6): 3856-3864.
- [21] Yasuda T, Ueda T, Takeyama Y, et al. Significant increase of serum high-mobility group box chromosomal protein 1 levels in patients with severe acute pancreatitis [J]. Pancreas, 2006, 33 (4): 359-363.
- [22] Gibot S, Massin F, Cravoisy A, et al. High-mobility group box 1 protein plasma concentrations during septic shock [J]. Intensive Care Med, 2007, 33 (8): 1347-1353.
- [23] Gañi S, Pedersen SS, Koldkjær OG, et al. High mobility group box-1 protein in patients with suspected community-acquired infections and sepsis: a prospective study [J]. Crit Care, 2007, 11 (2): R32.
- [24] Van Zoelen MA, Laterre PF, Van Veen SQ, et al. Systemic and local high mobility group box 1 concentrations during severe infection [J]. Crit Care Med, 2007, 35 (12): 2799-2804.
- [25] 张晓娟, 栾正刚, 马晓春. 整合稳定靶向高迁移率族蛋白 B1 基因 shRNA 载体的人脐静脉内皮细胞株建立[J]. 中华危重病急救医学, 2012, 24 (9): 522-525.
- [26] 方莹莹, 李春盛. C5a-C5L2 与高迁移率族蛋白 B1 和 Toll 样受体在脓毒症中的研究进展[J]. 中华危重病急救医学, 2015, 27 (2): 155-157.
- [27] Li J, Kokkola R, Tabibzadeh S, et al. Structural basis for the proinflammatory cytokine activity of high mobility group box 1 [J]. Mol Med, 2003, 9 (1-2): 37-45.
- [28] 白紫薇, 陈萱. 高迁移率族蛋白 B1 的研究进展[J]. 中国优生与遗传杂志, 2015, 23 (1): 4-5.
- [29] 张晓娟, 李旭, 栾正刚, 等. HMGB1 基因真核细胞表达载体的构建及其在人脐静脉血管内皮细胞中的表达[J]. 中国医科大学学报, 2012, 41 (2): 143-145.
- [30] Silva E, Arcaroli J, He Q, et al. HMGB1 and LPS induce distinct patterns of gene expression and activation in neutrophils from patients with sepsis-induced acute lung injury [J]. Intensive Care Med, 2007, 33 (10): 1829-1839.
- [31] 朱海云, 李银平. 高迁移率族蛋白 B1 的研究进展及其免疫作用[J]. 中国中西医结合急救杂志, 2009, 16 (2): 124-126.
- [32] 邹宪宝, 李新宇, 任屹, 等. 脓毒症血清对人肺血管内皮细胞 NF-κB 表达的影响[J]. 内科急危重症杂志, 2011, 17 (3): 160-162.
- [33] Mark M, Rijli FM, Chambon P. Homeobox genes in embryogenesis and pathogenesis [J]. Pediatr Res, 1997, 42 (4): 421-429.
- [34] Trivedi CM, Patel RC, Patel CV. Homeobox gene HOXA9 inhibits nuclear factor-kappa B dependent activation of endothelium [J]. Atherosclerosis, 2007, 195 (2): e50-60.

(收稿日期: 2014-12-26)

(本文编辑: 李银平)

## • 科研新闻速递 •

### 劳力性中暑的现场处理

劳力性中暑是一种具有破坏性的严重状态,可能会导致较高的病死率。快速降温是治疗中暑最有效的方法,但很少有关于在大型体育赛事上现场降温的安全性和逻辑性的报道。因此有学者进行了一项描述性的流行病学研究,旨在描述现场劳力性热射病(EHS)的治疗流程,比较患者在现场处理和转运到医院的治疗效果。该研究通过查看比赛当天医疗记录和救护车的运行表,纳入 2005 年到 2012 年期间在印第安纳波利斯半程马拉松赛中出现 EHS 的患者。EHS 定义为运动员核心温度与直肠温度高于 39 °C (102 °F) 并存在精神状态改变。由 3 位经过培训的专业人员从相关临床记录表中提取患者的临床资料及结局。2 位审查者用 RedCAP 数据库和双数据录入,记录每位患者的具体情况。临床症状、治疗方法和结局运用描述性统计学方法进行分析,并分组比较患者现场处理或转运到当地医院接受治疗的差异。结果显示:在 8 年间超过 23.5 万名运动员参加了此项赛事活动,696 名接受了医疗救治,32 例患者确诊为 EHS。在 EHS 患者中,22 例接受现场处理的患者中有 68% 用冷水浸泡治疗,59% 出院回家;10 例患者从赛场转运到当地医院,未接受冷水浸泡,有 40% 随后出院回家;没有患者死亡。该研究表明,在大型体育赛事中,对发展为 EHS 的运动员在现场用冷水浸泡法处理似乎是安全、有效的;现场处理 EHS 可减少将患者转运至医院的负担,更利于急诊对危重 EHS 患者的抢救。

喻文, 罗红敏, 编译自《Am J Sports Med》, 2015, 43 (4): 823-829