

论著·临床研究 doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2016.21.013

# 高迁移率族蛋白 B1 及其糖基化终产物受体在系统性红斑狼疮患者中的变化及其临床意义\*

潘舒月<sup>1</sup>,朱勇<sup>1#</sup>,刘怡<sup>1</sup>,青玉凤<sup>2</sup>,张梦云<sup>2</sup>,蒲梦君<sup>2</sup>,周京国<sup>2△</sup>

(1.成都市第五人民医院风湿免疫科 611130;2.川北医学院附属医院风湿免疫科,四川南充 637000)

**[摘要]** **目的** 探讨高迁移率族蛋白 B1(HMGB1)及其糖基化终产物受体(RAGE)在系统性红斑狼疮(SLE)发病中可能的作用。**方法** 采用酶联免疫吸附试验(ELISA)检测 52 例 SLE 女性患者(SLE 组)及 40 例体检健康女性(HC 组)血浆 HMGB1 水平;同时采用实时荧光定量 PCR(RT-qPCR)检测外周血单核细胞(PBMCs)HMGB1 及 RAGE mRNA 表达水平;并分析 SLE 患者血浆 HMGB1 及 PBMCs HMGB1、RAGE mRNA 水平与临床指标的相关性。**结果** SLE 组患者血浆 HMGB1 及 PBMCs HMGB1 mRNA 水平高于 HC 组,差异均有统计学意义( $P<0.01$ );而 PBMCs RAGE mRNA 水平比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ );Spearman 相关性分析显示,SLE 患者血浆 HMGB1 水平与抗核抗体滴度、SLE 活动性指数(SLEDAI)评分均呈正相关( $P<0.05$ ),与其他临床和实验室指标无明显相关性( $P>0.05$ );HMGB1 mRNA 表达水平与 RAGE mRNA 表达水平、SLEDAI 评分均呈正相关( $P<0.01$ , $P<0.05$ ),与其他临床和实验室指标无明显相关性( $P>0.05$ )。**结论** 血浆 HMGB1 及 PBMCs HMGB1 mRNA 在 SLE 患者的异常表达提示其可能在 SLE 的发生、发展中发挥作用,可能参与了 SLE 的免疫炎症调节。

**[关键词]** 系统性红斑狼疮;高迁移率族蛋白 B1;糖基化终产物受体;炎症**[中图分类号]** R392.32**[文献标识码]** A**[文章编号]** 1671-8348(2016)21-2922-04

## Change and clinical significance of high mobility group protein B1 and its advanced glycation end product receptor in patients with systemic lupus erythematosus\*

Pan Shuyue<sup>1</sup>, Zhu Yong<sup>1#</sup>, Liu Yi<sup>1</sup>, Qing Yufeng<sup>2</sup>,  
Zhang Mengyun<sup>2</sup>, Pu Mengjun<sup>2</sup>, Zhou Jingguo<sup>2△</sup>

(1. Department of Rheumatology, Chengdu Municipal Fifth People's Hospital, Chengdu, Sichuan 611130, China;

2. Department of Rheumatology, Affiliated Hospital to North Sichuan Medical College, Nanchong, Sichuan 637000, China)

**[Abstract]** **Objective** To investigate the possible role of high mobility group box 1 protein (HMGB1) and its advanced glycation end products receptor (RAGE) in the pathogenesis of systemic lupus erythematosus (SLE). **Methods** The enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) was used to determine the level of plasma HMGB1 in 52 cases of SLE (SLE group) and 40 healthy females undergoing physical examination (HC group), at the same time real time quantitative polymerase chain reaction (RT-qPCR) was employed to detect the expression of HMGB1 and RAGE mRNA in peripheral blood mononuclear cells (PBMCs). The correlation between plasma HMGB1, PBMCs HMGB1 and RAGE mRNA levels with clinical indicators was analyzed. **Results** The levels of plasma HMGB1, PBMCs HMGB1 mRNA in the SLE group were significantly higher than those in the HC group, the differences were statistically significant ( $P<0.05$ ), while the level of PBMCs RAGE mRNA had no statistical difference ( $P>0.05$ ); the Spearman correlation analysis showed that the level of plasma HMGB1 was positively correlated with antinuclear antibodies titers and SLEDAI score in the SLE patients ( $P<0.01$ ), while had no obvious correlation with the other clinical and laboratory indicators ( $P>0.05$ ); the HMGB1 mRNA expression level was positively correlated with the RAGE mRNA expression level and SLEDAI scores ( $P<0.01$ ,  $P<0.05$ ), and had no obvious correlation with other clinical and laboratory indicators ( $P>0.05$ ).

**Conclusion** The abnormal expression of plasma HMGB1 and PBMCs HMGB1 mRNA in SLE patients prompts that which might be involved in the occurrence and development of SLE, might participate in the immune and inflammatory regulation of SLE.

**[Key words]** systemic lupus erythematosus; high mobility group box 1 protein; receptor for advanced glycation end products; inflammation

系统性红斑狼疮(systemic lupus erythematosus, SLE)是一种可累及全身多系统多器官的自身免疫性结缔组织病,好发于中青年女性,以免疫性炎症为突出表现,常与遗传、性激素、免疫功能紊乱及外界环境等因素有关,发病机制复杂<sup>[1-2]</sup>。近年来研究发现,高迁移率族蛋白 B1(high mobility group box 1 protein, HMGB1)是一种重要的炎性介质,在一定条件下可释

放至胞外参与机体炎性反应<sup>[3]</sup>。研究发现其在类风湿性关节炎、干燥综合征、肿瘤等疾病中发挥着重要作用<sup>[4-6]</sup>。HMGB1在 SLE 中的作用机制研究,目前国内外尚无统一认识, HMGB1 是如何参与 SLE 的炎症发生过程, HMGB1 介导的信号通路是否在其中发挥了重要作用,尚需要更进一步的研究。因此,本课题组对 HMGB1 及其重要受体糖基化终产物受体

\* 基金项目:四川省省属高校科研创新团队资助项目(14TD0021)。 # 共同第一作者。 作者简介:潘舒月(1988-),住院医师,硕士,主要从事风湿免疫学研究;朱勇(1968-),副主任医师,本科,主要从事风湿免疫学研究。 △ 通讯作者, E-mail: jgzhou@nsmc.edu.cn。

表 1 两组一般资料比较( $\bar{x} \pm s$ )

组别	年龄 (年)	病程 (年)	SLEDAI 评分(分)	WBC ( $\times 10^9/L$ )	RBC ( $\times 10^9/L$ )	SR (mm/h)	24 h 尿量 (mg/24 h)	UA ( $\mu\text{mol/L}$ )	TG (mmol/L)	Crea ( $\mu\text{mol/L}$ )
SLE 组	37 $\pm$ 12	5 $\pm$ 3	12 $\pm$ 5.1	5.4 $\pm$ 2.5	3.8 $\pm$ 0.8	27 $\pm$ 26	1 711.5 $\pm$ 2968.3	301 $\pm$ 116	1.89 $\pm$ 1.14	59 $\pm$ 26
HC 组	36 $\pm$ 13	—	—	5.8 $\pm$ 1.3	4.3 $\pm$ 0.3	—	—	242 $\pm$ 45	1.04 $\pm$ 0.32	52 $\pm$ 11
<i>t</i>	0.087	—	—	0.726	2.811	—	—	-2.316	-2.810	-1.189
<i>P</i>	0.398	—	—	0.470	0.006	—	—	0.023	0.007	0.238

—:无数据。

(receptor for advanced glycation end products, RAGE)在 SLE 患者中的变化进行研究,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集川北医学院附属医院风湿免疫科 2012 年 1~12 月门诊或住院的活动期 SLE 女性患者 52 例纳入 SLE 组,年龄 18~69 岁,平均(37 $\pm$ 12)岁;病程 1 个月至 10 年,平均(5 $\pm$ 3)年。均采用美国 SLE 活动性指数(SLEDAI)<sup>[7]</sup>进行评分,分级标准:0~4 分,基本无活动;5~9 分,轻度活动;10~14 分,中度活动; $\geq$ 15 分,重度活动;轻、中、重度活动均纳入。同时收集川北医学院附属医院 40 例女性体检健康者作为健康对照(healthy control, HC)组,年龄 22~62 岁,平均(38 $\pm$ 15)岁,均无实验室指标异常,均排除其他自身免疫性疾病、感染性疾病及肿瘤疾病。研究程序符合川北医学院附属医院制订的伦理学标准并得到该伦理委员会的批准,且所有受试者均知情同意。

1.2 方法

1.2.1 常规实验室指标测定 实验室常规指标测定均在川北医学院附属医院检验科完成,血细胞分析采用美国 Beckman 公司生产的 LH750 血细胞分析仪,血生化仪分析采用美国 Beckman 公司生产的 DxC800 全自动生化仪;包括血细胞计数、红细胞沉降率(ESR)、C 反应蛋白、肝功能、肾功能、抗核抗体谱等。

1.2.2 血浆 HMGB1 水平测定 采集所有研究对象清晨空腹(8 h 以上)外周静脉血 5 mL(肝素钠抗凝),3 000 r/min 离心 10 min 分离血浆,-20 $^{\circ}\text{C}$ 保存标本。人 HMGB1 酶联免疫吸附试验(ELISA)试剂盒购自 USCN 生命科学公司。操作步骤按照说明书:在已包被 HMGB1 抗体的酶标板上,每孔加入已稀释样品血浆 100  $\mu\text{L}$  或 100  $\mu\text{L}$  标准品,37 $^{\circ}\text{C}$  孵育 2 h,弃去液体,甩干后加入检测溶液 A 100  $\mu\text{L}$ ,37 $^{\circ}\text{C}$  孵育 1 h,洗涤液洗板 3 次,加检测溶液 B 100  $\mu\text{L}$ ,37 $^{\circ}\text{C}$  孵育 30 min,洗涤液洗板 5 次,加 3,3',5,5'-四甲基联苯胺(TMB)底物 90  $\mu\text{L}$ ,37 $^{\circ}\text{C}$  避光孵育 15~25 min,加终止液 50  $\mu\text{L}$ ,立即在酶标仪上以 450 nm 为测量波长测定其吸光度(A)值。每个标本均做复孔,取其平均值。根据标准品 A 值及浓度做标准曲线,得到待测血浆的 HMGB1 水平。

1.2.3 外周血单核细胞(peripheral blood mononuclear cells, PBMCs)总 RNA 的提取及 cDNA 的合成 人淋巴细胞分离液(天津源生生物公司)分离 52 例 SLE 患者及年龄与之匹配的 40 例 HC 的 PBMCs,采用 Trizol 试剂(美国 Invitrogen 公司)一步提取 PBMCs 总 RNA,紫外分光光度仪测定  $A_{260}/A_{280}$  (1.8~2.0 者采用)。取 6  $\mu\text{L}$  总 RNA,3  $\mu\text{L}$  随机引物,3  $\mu\text{L}$  反转录酶 ReverTra Ace,5 $\times$ RT-增强添加剂(RT-Enhancer) 1.5  $\mu\text{L}$ ,5 $\times$ RT 缓冲液 12  $\mu\text{L}$ ,三磷酸脱氧核苷酸(dNTP)混合

物 6  $\mu\text{L}$ , Super-R1 1.5  $\mu\text{L}$ , 去 RNA 酶水(RNase-free  $\text{H}_2\text{O}$ ) 24  $\mu\text{L}$ 至总反应体积 60  $\mu\text{L}$ ,于 42 $^{\circ}\text{C}$  反应 60 min,反转录为 cDNA,冻存于-80 $^{\circ}\text{C}$  备用。

1.2.4 HMGB1、RAGE 及内对照  $\beta$ -肌动蛋白( $\beta$ -actin)mRNA 表达检测 采用实时荧光定量 PCR(real time quantitative PCR, RT-qPCR)进行检测,用于扩增的引物均由上海生工生物工程公司合成, HMGB1 序列:上游引物 5'-TTA CAG AGC GGA GAG AGT GAG G-3', 下游引物 5'-TGA CAT TTT GCC TCT CGG CT -3'; RAGE 序列:上游引物 5'-GGC TGG TGT TCC CAA TAA-3'; 下游引物 5'-CAC AGA TAC TCC CTT CTC ATT-3';  $\beta$ -actin:上游引物 5'-GAG CTA CGA GCT GCC TGA CG-3'; 下游引物 5'-GTA GTT TCG TGG ATG CCA CAG-3'。HMGB1 PCR 产物长度为 193 bp, RAGE PCR 产物长度为 118 bp,  $\beta$ -actin PCR 产物长度为 120 bp。试剂盒为 RT-qPCR 试剂盒(成都博瑞克公司), 荧光染料试剂盒(Power SYBR Green PCR Master Mix, 美国 ABI 公司), 严格遵循说明书, 采用 20  $\mu\text{L}$  反应体系:包括 10  $\mu\text{L}$  Power SYBR Green PCR Master Mix, 各 0.5  $\mu\text{L}$  10 pmol/L 上下游引物, 2  $\mu\text{L}$  cDNA, 7  $\mu\text{L}$  双蒸水。反应条件:95 $^{\circ}\text{C}$  10 min, 95 $^{\circ}\text{C}$  15 s, 60 $^{\circ}\text{C}$  1 min, 进行 40 个循环。每份标本均作复孔, 复孔间的 Ct 值差异控制在 0.5 以内。所有扩增均在 7900 Real-Time PCR 仪(美国 ABI 公司)上进行。以目的基因的 Ct 值减去内参的 Ct 值为  $\Delta\text{Ct}$ ,  $2^{-\Delta\text{Ct}}$  值表示目的基因 mRNA 表达水平的高低。

1.3 统计学处理 采用 SPSS16.0 统计软件进行数据分析, 计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示, 组间比较采用独立样本 *t* 检验; 变量间的相关性分析采用 Spearman 相关分析; 以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组一般资料比较 两组红细胞(RBC)计数、尿酸(UA)、三酰甘油(TG)水平比较, 差异均有统计学意义( $P < 0.05$ ); 而年龄、白细胞(WBC)计数及肌酐(Crea)水平比较, 差异均无统计学意义( $P > 0.05$ )。见表 1。

2.2 两组血浆 HMGB1 及 PBMCs HMGB1、RAGE mRNA 水平比较 SLE 组患者血浆 HMGB1 水平与 PBMCs HMGB1 mRNA 表达水平均高于 HC 组, 差异均有统计学意义( $P < 0.01$ ); 而两组 PBMCs RAGE mRNA 表达水平比较, 差异无统计学意义( $P > 0.05$ ), 见表 2。SLE 组 52 例患者中, 36 例有肾脏损伤, 16 例无肾脏损伤, 有、无肾脏损伤的 SLE 患者血浆 HMGB1 及 PBMCs HMGB1、RAGE mRNA 表达水平比较, 差异均无统计学意义( $P > 0.05$ ), 见表 3。

2.3 SLE 患者血浆 HMGB1 及 PBMCs HMGB1、RAGE mRNA 水平与临床指标的相关性 SLE 患者血浆 HMGB1 浓度

与抗核抗体滴度、SLEDAI 评分呈正相关( $P$  均 $<0.05$ ),与其他临床和实验指标之间无明显相关性(均 $P>0.05$ ),见表 4。

表 2 两组血浆 HMGB1 及 PBMCs HMGB1、RAGE mRNA 水平比较( $\bar{x}\pm s$ )

组别	<i>n</i>	HMGB1 (ng/mL)	HMGB1 mRNA	RAGE mRNA
SLE 组	52	116.9±122.2	0.05±0.16	0.009±0.041
HC 组	40	11.1±12.1	0.01±0.04	0.002±0.003
<i>t</i>		29.5	29.5	6.3
<i>P</i>		<0.01	<0.01	>0.05

表 3 有、无肾脏损伤的 SLE 患者血浆 HMGB1 及 PBMCs HMGB1、RAGE mRNA 水平比较( $\bar{x}\pm s$ )

组别	<i>n</i>	HMGB1 (ng/mL)	HMGB1 mRNA	RAGE mRNA
SLE 肾损组	36	108.5±123.2	0.04±0.05	0.008±0.011
SLE 无肾损组	16	117.8±110.1	0.04±0.11	0.007±0.023
<i>t</i>		8.9	7.2	5.8
<i>P</i>		>0.05	>0.05	>0.05

表 4 SLE 患者血浆 HMGB1、PBMCs HMGB1 及 RAGE mRNA 水平与临床指标的相关性( $n=52$ )

检测项目	血浆 HMGB1		HMGB1 mRNA		RAGE mRNA	
	<i>r</i>	<i>P</i>	<i>r</i>	<i>P</i>	<i>r</i>	<i>P</i>
WBC	0.090	>0.05	-0.190	>0.05	-0.090	>0.05
SR	0.160	>0.05	-0.140	>0.05	-0.140	>0.05
LY	-0.070	>0.05	0.170	>0.05	0.160	>0.05
尿蛋白	0.070	>0.05	-0.130	>0.05	0.040	>0.05
24 h 尿量	-0.080	>0.05	-0.390	>0.05	0.150	>0.05
TC	0.270	>0.05	-0.300	>0.05	-0.020	>0.05
TG	-0.170	>0.05	-0.020	>0.05	0.090	>0.05
Alb	0.050	>0.05	0.120	>0.05	0.180	>0.05
GLOB	-0.130	>0.05	0.210	>0.05	0.210	>0.05
apoA1	-0.030	>0.05	0.270	>0.05	-0.110	>0.05
UA	0.060	>0.05	-0.210	>0.05	0.180	>0.05
GLU	0.003	>0.05	-0.006	>0.05	-0.200	>0.05
ANA	0.220	<0.05	-0.290	>0.05	0.050	>0.05
抗 dsDNA	-0.030	>0.05	-0.040	>0.05	-0.090	>0.05
抗 sm	0.360	>0.05	-0.140	>0.05	-0.170	>0.05
C3	-0.030	>0.05	0.130	>0.05	0.030	>0.05
C4	0.050	>0.05	-0.280	>0.05	0.410	<0.01
RAGE mRNA	—	—	0.410	<0.01	—	—
SLEDAI 评分	0.380	<0.05	0.290	<0.05	0.100	>0.05

LY:淋巴细胞,TC:总胆固醇;Alb:清蛋白;GLOB:球蛋白;GLU:葡萄糖;ANA:抗核抗体;C3:补体 3;C4:补体 4;—:无数据。

### 3 讨 论

SLE 是多种自身抗体介导的自身免疫炎性疾病,多种炎性因子及其信号通路参与了 SLE 疾病的发生、发展过程。

HMGB1 还是一种核内非组蛋白,参与 DNA 的组成,其在进化过程中高度保守<sup>[8]</sup>。近年来发现,HMGB1 还是一种新型的强大致炎细胞因子,可通过体内坏死细胞的被动分泌或者受一定刺激的单核细胞等细胞的主动分泌使其在细胞外参与机体的免疫炎症反应<sup>[9]</sup>;HMGB1 可以促进多种炎性因子的释放,包括肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ ),白细胞介素(IL)-1、IL-6、IL-8 等的释放<sup>[10]</sup>。HMGB1 与 RAGE、Toll 样受体(TRL)2、TRL4、TRL9 等受体结合后,形成炎症信号通路上游部分,活化核因子- $\kappa$ B(NF- $\kappa$ B)等下游信号分子,参与机体的免疫炎症反应过程<sup>[11-12]</sup>;其中 RAGE 是 HMGB1 众多受体中较为重要的受体,与 HMGB1 有很高的亲和力,二者结合后形成炎症信号通路参与机体炎症反应,在多种疾病的发病机制中发挥作用。

本课题组研究发现,SLE 组患者血浆 HMGB1 水平明显高于 HC 组( $P<0.01$ ),且相关性分析发现血浆 HMGB1 与抗核抗体呈正相关,提示 HMGB1 可能参与了 SLE 的免疫炎症反应过程,其有望成为判断 SLE 炎症反应的一项新指标。通过 RT-qPCR 本课题发现,SLE 组患者 PBMCs HMGB1 mRNA 表达水平明显高于 HC 组( $P<0.01$ )。而 SLE 组患者 PBMCs RAGE mRNA 表达水平高于 HC 组,但差异无统计学意义( $P>0.05$ ),造成该结果原因可能是:(1)样本量不足,加大样本量有可能得到不同的结果;(2)HMGB1 参与 SLE 的炎症反应过程可能不是重点通过 HMGB1-RAGE 结合后形成的信号通路发挥作用,而是借助于其他炎症信号通路参与 SLE 的发病机制。Lutterloh 等<sup>[12]</sup>研究发现,HMGB1 诱导巨噬细胞和中性粒细胞 NF- $\kappa$ B 的活化可通过 TLR2 和 TLR4 受体与 HMGB1 结合后形成的炎症信号通路;Tian 等<sup>[10]</sup>与 Urbanaviciute 等<sup>[13]</sup>发现,在 SLE 发病机制中,HMGB1-DNA 免疫复合物起着重要作用,而该复合物的产生主要依赖 TRL 如 TRL2、TRL4、TRL9 等。此外,文献[14-17]研究发现,HMGB1 通过与 TRL、RAGE 受体结合后参与系统性红斑狼疮肾炎的发病。本次研究发现系统性红斑狼疮肾炎患者血浆 HMGB1 及 PBMCs HMGB1、RAGE mRNA 水平与无肾脏损伤患者比较,差异均无统计学意义( $P>0.05$ ),可能是由于样本量不足导致,加大样本量可能会得到不同结果,但笔者更倾向于在系统性红斑狼疮肾炎的发病过程中,HMGB1 参与其发病过程更多是通过与 TRL 等 HMGB1 相关受体结合后,参与系统性红斑狼疮肾炎的免疫炎症反应过程。通过以上研究笔者推断在 SLE 的发病过程中,HMGB1 可能更多的是与 TRL 结合形成炎症信号通路,活化下游信号通路分子,参与机体的免疫炎症反应过程,RAGE 在 HMGB1 参与 SLE 发病过程中可能起次要作用或者不起作用,该推论有待做进一步证实。

综上所述,活动期 SLE 患者血浆 HMGB1 及 PBMCs HMGB1 mRNA 的异常高表达提示,HMGB1 可能参与了 SLE 的炎症免疫反应过程。然而 HMGB1 如何介导 SLE 的发病,是单独参与或是 HMGB1 与其受体结合后形成免疫炎症信号通路参与 SLE 的发生与发展,还有待后期从蛋白质水平及 HMGB1 其他相关受体方面做进一步的深入研究,以明确 SLE 的发病机制,为 SLE 的治疗提供新方向。

### 参考文献

- [1] D'cruz DP, Khamashta MA, Hughes GR. Systemic lupus erythematosus[J]. Lancet, 2007, 369(9561):17-23.

- [2] Abdulahad DA, Westra J, Bijzet JA, et al. High mobility group box 1 (HMGB1) and anti-HMGB1 antibodies and their relation to disease characteristics in systemic lupus erythematosus[J]. *Arthritis Res Ther*, 2011, 13(3):R71.
- [3] Andersson U, Tracey KJ. HMGB1 is a therapeutic target for sterile inflammation and infection[J]. *Annu Rev Immunol*, 2011(29):139-162.
- [4] Ek M, Popovic K, Harris HE, et al. Increased extracellular levels of the novel proinflammatory cytokine high mobility group box chromosomal protein 1 in minor salivary glands of patients with Sjögren's syndrome [J]. *Arthritis Rheum*, 2006, 54(7):2289-2294.
- [5] Urbonaviciute V, Fürnrohr BG, Weber C, et al. Factors masking HMGB1 in human serum and plasma[J]. *J Leukoc Biol*, 2007, 81(1):67-74.
- [6] 李焱, 蒋勇, 史立群, 等. HMGB1 和 VEGF-C/D 在结肠癌组织中的表达及与淋巴结转移之间的关系[J]. *第三军医大学学报*, 2006, 28(11):1237-1239.
- [7] Bombardier C, Gladman DD, Urowitz MB, et al. Derivation of the SLEDAI. A disease activity index for lupus patients. The Committee on Prognosis Studies in SLE[J]. *Arthritis Rheum*, 1992, 35(6):630-640.
- [8] Müller S, Ronfani L, Bianchi ME. Regulated expression and subcellular localization of HMGB1, a chromatin protein with a cytokine function[J]. *J Intern Med*, 2004, 255(3):332-343.
- [9] Scaffidi P, Misteli T, Bianchi ME. Release of chromatin protein HMGB1 by necrotic cells triggers inflammation[J]. *Nature*, 2002, 418(6894):191-195.
- [10] Tian J, Avalos AM, Mao SY, et al. Toll-like receptor 9-dependent activation by DNA-containing immune complexes is mediated by HMGB1 and RAGE[J]. *Nat Immunol*, 2007, 8(5):487-496.
- [11] Palumbo R, Galvez BG, Pusterla T, et al. Cells migrating to sites of tissue damage in response to the danger signal HMGB1 require NF-kappa B activation[J]. *J Cell Biol*, 2007, 179(1):33-40.
- [12] Lutterloh EC, Opal SM, Pittman DD, et al. Inhibition of the RAGE products increases survival in experimental models of severe sepsis and systemic infection[J]. *Crit Care*, 2007, 11(6):R122.
- [13] Urbonaviciute V, Fürnrohr BG, Meister S, et al. Induction of inflammatory and immune responses by HMGB1-nucleosome complexes: implications for the pathogenesis of SLE[J]. *J Exp Med*, 2008, 205(13):3007-3018.
- [14] 刘淑霞, 郭惠芳, 张玉军, 等. 高迁移率族蛋白及其 TOLL 样受体 4 在系统性红斑狼疮肾脏损害中的作用[J]. *中国免疫学杂志*, 2008, 24(10):948-951.
- [15] 刘淑霞, 郝军, 郭惠芳, 等. HMGB1/TLR/NF-κB 在狼疮性肾炎小鼠肾组织中的表达及意义[J]. *中国免疫学杂志*, 2009, 25(5):450-453.
- [16] Huttunen HJ, Fages C, Rauvala H. Receptor for advanced glycation end products (RAGE)-mediated neurite outgrowth and activation of NF-kappa B require the cytoplasmic domain of the receptor but different downstream signaling pathways [J]. *J Biol Chem*, 1999, 274(28):19919-19924.
- [17] 易华. HMGB1 及其配体 RAGE 在狼疮肾炎中的表达和相关性研究[D]. 长沙:中南大学, 2011.

(收稿日期:2016-01-11 修回日期:2016-03-29)

(上接第 2921 页)

协作精神提高,工作效率增加。

护理活动是患者观察和了解科室及医院的窗口,护士积极向上的工作态度、丰富的专科知识会给患者留下良好的形象。圈员间寻求相互帮助、交换工作经验,极大地培养了护士的团队意识,激发了护士的学习和工作积极性,提高了护理工作的质量,可获取较大的社会效应。

#### 参考文献

- [1] 牟宝华, 祝志梅, 葛孟华. 品管圈活动在我院护理质量管理中的应用[J]. *中华医院管理杂志*, 2012, 28(4):286-288.
- [2] van Rensburg GH, Botma Y. Bridging the gap between self-directed learning of nurse educators and effective student support[J]. *Curationis*, 2015, 38(2):1503.
- [3] 肖树琴, 李小寒. 护理人员自主学习能力的研制[J]. *护理学杂志(外科版)*, 2008, 23(10):1-3.
- [4] 赵羽. 品管圈在急诊科送病人到病房的时间管理中的应用[J]. *全科护理*, 2013, 5(24):2272-2273.
- [5] 邓静. 综合心理干预提高中等职业学校护生自主学习能力的效果[J]. *解放军护理杂志*, 2013, 30(6):64-66.
- [6] 袁琦, 黄燕. 开展品管圈活动提高低年资护士的护理理论水平[J]. *护理研究*, 2010, 24(7):1761-1762.
- [7] Shen WQ, Chen HL, Yan H. The validity and reliability of the self-directed learning instrument (SDLI) in mainland Chinese nursing students[J]. *BMC Med Educ*, 2014, 14(108):1-7.
- [8] 袁秋环, 雷晓玲, 高静静, 等. 本科护生学业自我效能感、成就动机感与自主学习能力的关系[J]. *护理研究*, 2008, 23(3):48-51.
- [9] 罗丹, 孔悦. 护生自主学习能力的研究进展[J]. *护理管理杂志*, 2011, 11(4):265-266.
- [10] 谈存梅, 齐海燕, 杨菊兰. 护士自主学习能力的现状调查与分析[J]. *中华护理教育*, 2013, 10(8):371-373.
- [11] 谭其玲, 谷波, 胡艳. 品管圈在护士情绪控制管理中的应用[J]. *护理研究*, 2012, 26(34):3235-3236.

(收稿日期:2016-01-22 修回日期:2016-04-09)