

循环组蛋白在炎症和肿瘤中的作用

陈若蝉, 范学工

陈若蝉, 范学工, 中南大学湘雅医院感染病科 病毒性肝炎
湖南省重点实验室 湖南省长沙市 410008

范学工, 教授, 主任医师, 博士生导师, 主要从事传染病的临床、教学和科研工作及医学教育管理工作, 目前研究方向为医学教育管理和传染性肝病。

作者贡献分布: 陈若蝉负责文献查询、论文撰写以及投稿; 范学工负责文章构思以及修改指导。

通讯作者: 范学工, 教授, 主任医师, 博士生导师, 410008, 湖南省长沙市开福区湘雅路87号, 中南大学湘雅医院感染病科, 病毒性肝炎湖南省重点实验室. xgfan@hotmail.com

电话: 0731-84327332

收稿日期: 2015-04-08 修回日期: 2015-05-11

接受日期: 2015-05-28 在线出版日期: 2015-07-08

Circulating histones in inflammation and cancer

Ruo-Chan Chen, Xue-Gong Fan

Ruo-Chan Chen, Xue-Gong Fan, Department of Infectious Diseases, Xiangya Hospital, Central South University; Key Lab of Viral Hepatitis of Hu'nan Province, Changsha 410008, Hu'nan Province, China

Correspondence to: Xue-Gong Fan, Professor, Chief Physician, Department of Infectious Diseases, Xiangya Hospital, Central South University; Key Lab of Viral Hepatitis of Hu'nan Province, 87 Xiangya Road, Kaifu District, Changsha 410008, Hu'nan Province, China. xgfan@hotmail.com

Received: 2015-04-08 Revised: 2015-05-11

Accepted: 2015-05-28 Published online: 2015-07-08

Abstract

Histones are highly-conserved and positively-charged proteins expressed in various types of eukaryotic cells and some archaea. Inside nuclei, histones are fundamental components of nucleosomes, which are the structural units of chromatin. Histones and their post-translational modifications play vital roles in chromatin construction and gene transcription. Besides intranuclear functions, histones act as

damage-associated molecular pattern molecules (DAMP) when released into the extracellular space. The circulating histones lead to systemic inflammatory and toxic responses through activating Toll-like receptors (TLR) (*e.g.*, TLR2, TLR4 and TLR9) and inflammasome pathways. Anti-histone treatment (*e.g.*, neutralizing antibodies, activated protein C, recombinant thrombomodulin, heparin and albumin) protects mice against sterile and non-sterile inflammation. In addition, elevated serum histone and nucleosome levels have been implicated in multiple pathophysiological processes and progression of diseases including inflammatory diseases and cancer. This review will focus on the role of circulating histones in inflammation and cancer.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Circulating histones; Inflammation; Cancer

Chen RC, Fan XG. Circulating histones in inflammation and cancer. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2015; 23(19): 3005-3011
URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/3005.aspx>
DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i19.3005>

摘要

组蛋白是真核生物细胞及某些古细菌中表达丰富的一类带正电荷的碱性小分子蛋白质。组蛋白的功能与其细胞定位密切相关, 在细胞核内, 组蛋白主要参与核小体的构建和染色体的形成, 维持基因组稳定和调控基因表达。在应激情况下, 组蛋白可以释放至细胞外, 作为损伤相关分子模式(damage-

背景资料

组蛋白是一类结构十分保守, 带正电荷的碱性小分子蛋白质, 在细胞核内, 组蛋白主要参与核小体的构建和染色体的形成, 维持基因组稳定和调控基因表达。大量动物和临床研究表明, 循环组蛋白和核小体水平的动态变化已成为炎症及肿瘤等疾病中新生物标志物和潜在治疗靶点。

同行评议者

陆斌, 副教授, 中国人民解放军第二军医大学

■ 相关报道

研究表明组蛋白修饰在人类病理生理过程中的调控作用, 主要侧重组蛋白的细胞核内功能, 与本文内容相互补充。

associated molecular pattern molecules, DAMP)家族中的重要新成员, 在微生物感染及无菌性炎症反应中发挥重要作用。循环组蛋白通过与相应受体[例如, Toll样受体(Toll-like receptors, TLR)中的TLR2/4/9]结合, 激活下游信号通路, 产生细胞毒性并介导全身炎症反应的发生。拮抗组蛋白功能的特异性抗体和药物, 如活化蛋白酶C(activated protein C, APC)、重组人血栓调节素(recombinated thrombomodulin, rTM)以及肝素等, 具有显著的保护作用, 可以减轻炎症反应, 降低实验动物的死亡率。循环组蛋白和组蛋白复合物(核小体)与炎症以及肿瘤等疾病的发生发展密切相关, 本文将就此领域相关内容作一述评。

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 循环组蛋白; 炎症; 肿瘤

核心提示: 作为染色体的重要结构蛋白, 组蛋白可以被释放至细胞外, 在多种疾病的发生发展中发挥重要作用, 包括自身免疫性疾病、炎症、外伤、血栓形成和肿瘤等。

陈若蝉, 范学工. 循环组蛋白在炎症和肿瘤中的作用. 世界华人消化杂志 2015; 23(19): 3005-3011 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/3005.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i19.3005>

0 引言

组蛋白是一类结构十分保守, 带正电荷的碱性小分子蛋白质, 于1884年由Albrecht Kossel在真核生物细胞核中首次发现^[1,2]。长期以来, 组蛋白一直被认为只表达于真核细胞中, 但近期研究^[3]表明, 在某些古细菌中同样存在组蛋白同源物的表达。真核生物细胞核中的组蛋白与基因组DNA相互结合, 共同构成染色质的基本结构单元核小体, 并进一步折叠形成精密有序的染色质^[1]。此外, 组蛋白转录后修饰(post-translational modifications, PTMs)在基因的复制、转录以及修复中发挥了至关重要的作用^[3-5]。最新研究^[6,7]表明, 组蛋白可以通过中性粒细胞诱捕网(neutrophil extracellular traps, NETs)形成以及凋亡和坏死的发生被释放至细胞外, 在体内和体外表现出显著的致炎活性, 成为损伤相关分子模式(damage-associated molecular pattern

molecules, DAMP)家族中的重要新成员。大量动物和临床研究^[7,8]表明, 循环组蛋白和核小体水平的动态变化已成为炎症及肿瘤等疾病中新的生物标志物和潜在治疗靶点。在本文中, 我们将对组蛋白的基本结构及生物学功能进行总结, 并对循环组蛋白在炎症和肿瘤中的作用进行重点阐述。

1 组蛋白的基本结构及核小体的组装

随着结构生物学技术的发展, 在过去的数十年中, 组蛋白的高分辨结构逐渐得以解析。组蛋白家族包括5个成员: 核心组蛋白H2A、H2B、H3和H4以及连接组蛋白H1/H5^[9]。4种核心组蛋白具有相似的结构, 均由一个高度保守的中心模块(称为组蛋白折叠)以及末端的无序氨基酸尾共同构成^[10]。4种核心组蛋白相互连接, 构成一个八面体蛋白复合物, 具有高离子强度, 为核小体的核心组成部件^[11]。同时, 连接组蛋白H1协助众多的核小体相互连接并折叠成高度有序的染色质结构。此外, 在禽类生物红细胞中存在着1种特殊的连接组蛋白H5, 他是H1的异构体, 由H1氨基酸结构中的众多赖氨酸被精氨酸取代后形成。

细胞核中的组蛋白最重要的功能是协助构成染色质的基本单位-核小体。核小体由一个蛋白八聚体核心外围包裹长约147 bp的基因组DNA形成^[12]。其中核小体的蛋白八聚体分别由两个H2A-H2B蛋白二聚体和一个H3-H4蛋白四聚体相互连接形成^[13,14]。每两个单体核心组蛋白结合在一起形成蛋白二聚体, 并进一步组装形成一个特征性蛋白结构, 称为“握手”模块^[10]。此外, H3-H4蛋白异构二聚体倾向于进一步结合形成蛋白四聚体^[15], 在核小体组装的起始过程中发挥重要作用。相反, H2A-H2B同型蛋白二聚体并不两两结合形成蛋白四聚体, 有关研究^[14]表明, H2A-H2B同型蛋白二聚体已经是具有稳定热力学结构的蛋白实体, 有利于促进核小体的结构稳定性。

2 NETs、细胞死亡以及组蛋白释放

既往^[9,10,14,16]研究认为, 组蛋白的主要功能是通过与DNA结合, 参与核小体和染色体的构建、维持基因组的稳定和调控基因表达。然而, 越来越多的证据表明, 组蛋白、组蛋白-DNA复合物(nucleosomes)和组蛋白衍生肽具

有多样的细胞外功能^[7,8]。在应激情况下, 组蛋白H2A、H2B、H3、H4和H1可以从白细胞、内皮细胞、小脑神经元及施万细胞的细胞核移位至细胞浆和细胞膜表面^[17-19]。此外, 肿瘤、炎性疾病、自身免疫性疾病、外伤等患者和实验动物血清中循环组蛋白和核小体的水平较对照组显著升高, 表明循环组蛋白在炎症和肿瘤的发病机制中可能占据重要地位^[20-26]。

组蛋白的释放机制目前尚未完全阐明, 有研究^[6,27]表明, 活化的免疫细胞(嗜碱性粒细胞、肥大细胞和中性粒细胞)可以通过释放胞外诱捕网(extracellular traps)从而释放组蛋白至细胞外。活化的中性粒细胞首先被报道在细菌、真菌以及寄生虫感染中可以释放出1种由细胞外纤维构成的网状结构, 称为NETs^[6]。NETs的主要成分为基因组DNA、核心组蛋白和其他抗菌因子, 通过捕捉和降解微生物, 从而抵御病原体的入侵^[23,28-31]。除NETs介导的组蛋白释放, 凋亡或坏死细胞也可以释放组蛋白至细胞外, 但具体机制尚不明确^[7]。血液循环中的组蛋白已经被证实是致命的全身炎症性疾病包括感染(例如脓毒症)和无菌性炎症(例如缺血再灌注损伤和胰腺炎)发病中的关键介质, 其水平与多种疾病的发生发展密切相关, 包括自身免疫性疾病、炎症、外伤、血栓形成和肿瘤^[22,32-35]。因此, 循环组蛋白已经成为许多疾病判断预后的敏感指标和新的治疗靶点。

3 循环组蛋白与疾病

3.1 脓毒症 脓毒症是一种全身炎症反应综合征, 主要由细菌感染引起。1958年, Hirsch^[35]首次观察到, 与许多常规抗菌药物相比, 组蛋白在体外具有更强的杀菌活性。然而, 最近来自Xu等^[36]的研究表明, 外源性组蛋白在体外和体内实验中都具有显著细胞毒性, 从而促进脓毒症的发生发展。小鼠被注射内毒素后, 血清中的循环组蛋白水平显著升高, 其中组蛋白H3和H4被证实是产生细胞毒性的主要因子。循环组蛋白可以促进内皮细胞钙离子内流, 诱导中性粒细胞迁移和聚集以及血管内皮细胞损伤和功能障碍, 导致出血和血栓形成, 最终致使动物死亡^[37]。然而, 组蛋白H4特异性中和抗体的应用可以明显减轻细胞和组织损伤, 降

低脓毒症模型动物的死亡率^[37]。此外, 重组人活化蛋白C(activated protein C, APC)也可以通过在体内外裂解组蛋白, 降低组蛋白活性, 从而显著减轻组蛋白介导的细胞毒作用^[37]。上述研究证实, 循环组蛋白是脓毒症发生发展中的关键介质, 因此可能成为感染性疾病的潜在治疗靶点。

3.2 创伤 在创伤等严重的应激下, 组蛋白可以被释放至细胞外, 介导炎症反应和组织损伤。一项包括52例创伤患者的队列研究表明, 与健康对照者相比, 患者血清中的组蛋白水平显著升高^[38]。循环组蛋白水平与严重并发症的发生率以及远期不良预后呈正相关。在体外实验中, 外源性组蛋白可以诱导血管内皮细胞和免疫细胞产生和分泌多种细胞因子[例如肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor α , TNF- α)、白介素6(interleukin-6, IL-6)及IL-10等], 刺激NETs形成以及髓过氧化物酶的释放和钙内流, 从而介导细胞毒性的产生^[38]。动物创伤模型中, 外源性组蛋白的应用同样加速了细胞因子的释放, 促进内皮损伤, 激活凝血系统, 最终导致肺损伤和动物死亡。组蛋白特异性中和抗体可以显著降低实验动物的死亡率^[38]。这些研究结果表明, 组蛋白的释放在创伤相关的病理过程中发挥着重要作用。

3.3 组织损伤与无菌性炎症反应 缺血/再灌注损伤(ischemia/reperfusion, I/R)和药物介导的组织损伤是在缺乏微生物感染的情况下发生的一种无菌性炎症反应。在肝、肾、肺以及脑损伤的疾病模型中, 实验动物血清中组蛋白水平显著升高, 表明循环组蛋白在组织损伤及无菌性炎症中可能发挥重要的致病作用^[37,39-42]。研究^[39,40]表明, 在多种肝损伤模型中(如刀豆蛋白A、对乙酰氨基酚、I/R诱导的肝损伤以及急性肝衰竭), 循环组蛋白是介导模型动物死亡的主要因子。组蛋白释放至细胞外后, 选择性结合TLRs, 包括TLR2、TLR4及TLR9, 激活下游髓样分化因子88(myeloid differentiation primary response gene 88, MyD88)信号通路, 诱导致炎细胞因子的产生(如TNF- α 和IL-6), 从而促进了炎症反应和组织损伤^[39-41]。研究^[40]表明, 组蛋白与DNA在活化TLR信号通路中具有协同作用。组蛋白特异性中和抗体的应用或者敲除TLR2、TLR4及TLR9的基因表达可以明显地减轻小

■创新盘点

首次综述了循环组蛋白的来源及其在炎症和肿瘤中的作用, 对组蛋白细胞外的功能进行了总结和述评。

应用要点

揭示了循环组蛋白的可能来源及其在人类病理生理过程尤其是炎症及肿瘤的发生发展中所发挥的作用, 指出了今后研究的可能方向, 为炎症和肿瘤的诊治提供了新的靶点。

鼠的肝损伤。除肝损伤之外, 细胞外组蛋白通过直接毒性作用或介导炎症反应, 在急性肾损伤以及缺血性脑卒中的病理过程发挥重要调控作用。同样, TLR2和TLR4介导的信号转导通路[如MyD88、核因子- κ B(nuclear factor kappa B, NF- κ B)及丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)]已被证实是细胞外蛋白介导的急性肾损伤中的关键机制^[40]。外源性组蛋白灌注可以增加脑梗塞面积, 导致预后不良, 而组蛋白特异性中和抗体的应用显著减少梗死面积^[26]。急性肺损伤患者或动物的支气管肺泡灌洗液中, 组蛋白H3和H4水平明显上升^[43]。NETs来源的组蛋白释放通过C5a受体(C5aR和C5L2)通路介导的炎症反应促进急性肺损伤的发生发展, 而组蛋白中和性抗体可以减轻动物的气道损害^[43]。总之, 细胞外组蛋白作为DAMP家族中的一员, 在无菌性炎症反应和器官损伤的发生发展中发挥至关重要的调控作用, 抑制组蛋白的释放和活性可能成为减轻器官和组织损伤的一种新型治疗策略。

3.4 自身免疫性疾病 大量研究^[23,28,44,45]表明, NETs介导的细胞外组蛋白释放与多种自身免疫性疾病的发生发展密切相关, 如类风湿性关节炎, 系统性红斑狼疮, 系统性小血管炎以及输血相关自身免疫性疾病等。除了直接作为自身免疫性疾病的自身抗原之外, 循环组蛋白可以通过与DNA相互结合, 形成组蛋白-DNA复合物, 防止DNA降解, 从而促进自身免疫反应^[45]。此外, NETs介导的组蛋白释放后, 通过蛋白精氨酸脱氨酶4催化而形成瓜氨酸化的组蛋白, 更加增强组蛋白的免疫原性, 从而诱导更强的自身免疫反应发生^[32,46]。

3.5 肿瘤 最新研究^[20,21]表明细胞外组蛋白的另一重要作用就是与肿瘤的发生进展密切相关。与对照组相比, 循环组蛋白及组蛋白-DNA复合物(核小体)在多种肿瘤患者, 尤其是进展期肿瘤患者的血清中表达明显升高, 包括结肠癌、乳腺癌、卵巢癌、前列腺癌及淋巴瘤等。然而, 在某些良性肿瘤以及癌旁结节中, 血清核小体的水平也增高, 这可能会相应增加恶性肿瘤与炎性相关疾病之间相互鉴别诊断的难度^[20]。循环组蛋白/核小体的临床诊断价值取决于不同的肿瘤类型以及分析方法^[47]。例如, 在胃肠道肿瘤中, 血液循环系统中核小体/组蛋

白的水平与肿瘤的分级分期以及远处转移成正相关, 而在其他肿瘤中无此相关性^[20,21]。采用单变量分析方法, 研究者^[47]发现循环组蛋白/核小体水平与肿瘤患者预后密切相关, 而多变量分析则无法得出相同结论。此外, 在接受放疗或化疗等细胞毒性治疗病程中, 肿瘤患者血清中循环核小体/组蛋白水平的变化在评估疗效以及预后等方面起到关键作用, 包括结肠癌、肝癌、肺癌、胰腺癌以及血液系统恶性肿瘤^[20,48-50]。例如, 检测血清中核小体/组蛋白水平可以对接受肝动脉栓塞化疗的肝癌患者的疗效及预后进行早期判断和预测。以上研究均有力说明, 循环组蛋白/核小体是肿瘤的一个重要标志物及潜在的治疗靶点。

4 结论

越来越多的研究表明, 作为染色质的基本结构蛋白, 组蛋白可以作为DAMP分子在众多人类疾病的病理过程中发挥重要的调控作用。近5年来, 关于组蛋白的释放及其细胞外功能的研究取得了重大进展。研究发现, 活化的免疫细胞以及受损伤的细胞可以释放组蛋白至细胞外, 通过与相关受体相结合(如TLRs), 从而激活下游信号传导通路(如MAPK、NF- κ B、AKT、Myd88及炎性小体等), 促进炎症及肿瘤等多种疾病的进展。循环组蛋白已成为许多人类疾病诊断以及预后判断的生物学标志物, 拮抗组蛋白活性及功能的相关策略可能成为某些疾病治疗中的新靶点和方向。然而, 关于组蛋白在炎症和肿瘤中的作用尚需大量研究工作来进一步揭示, 许多问题亦亟待解决。因此, 我们认为今后的研究重点应明确: (1)阐明不同情况下组蛋白表达及亚细胞定位的调控机制, 以及介导组蛋白释放至细胞外的具体分子机制; (2)找出循环组蛋白发挥不同生物学效应时涉及的信号转导通路; (3)由于组蛋白是真核生物细胞核中重要的结构蛋白, 应继续寻找阻断组蛋白信号通路的高效、特异、安全的措施, 从而避免药物不良反应的发生, 找到更有效的临床干预措施以治疗疾病。

5 参考文献

- 1 Luger K, Mäder AW, Richmond RK, Sargent DF, Richmond TJ. Crystal structure of the nucleosome core particle at 2.8 Å resolution. *Nature* 1997; 389:

- 251-260 [PMID: 9305837 DOI: 10.1038/38444]
- 2 Bhasin M, Reinherz EL, Reche PA. Recognition and classification of histones using support vector machine. *J Comput Biol* 2006; 13: 102-112 [PMID: 16472024 DOI: 10.1089/cmb.2006.13.102]
- 3 Ammar R, Torti D, Tsui K, Gebbia M, Durbic T, Bader GD, Giaever G, Nislow C. Chromatin is an ancient innovation conserved between Archaea and Eukarya. *Elife* 2012; 1: e00078 [PMID: 23240084 DOI: 10.7554/eLife.00078]
- 4 Wang Z, Zang C, Cui K, Schones DE, Barski A, Peng W, Zhao K. Genome-wide mapping of HATs and HDACs reveals distinct functions in active and inactive genes. *Cell* 2009; 138: 1019-1031 [PMID: 19698979 DOI: 10.1016/J.Cell.2009.06.049]
- 5 Strahl BD, Allis CD. The language of covalent histone modifications. *Nature* 2000; 403: 41-45 [PMID: 10638745 DOI: 10.1038/47412]
- 6 Brinkmann V, Reichard U, Goosmann C, Fauler B, Uhlemann Y, Weiss DS, Weinrauch Y, Zychlinsky A. Neutrophil extracellular traps kill bacteria. *Science* 2004; 303: 1532-1535 [PMID: 15001782 DOI: 10.1126/science.1092385]
- 7 Chen R, Kang R, Fan XG, Tang D. Release and activity of histone in diseases. *Cell Death Dis* 2014; 5: e1370 [PMID: 25118930 DOI: 10.1038/cddis.2014.337]
- 8 Allam R, Kumar SV, Darisipudi MN, Anders HJ. Extracellular histones in tissue injury and inflammation. *J Mol Med (Berl)* 2014; 92: 465-472 [PMID: 24706102 DOI: 10.1007/s00109-014-1148-z]
- 9 Ramakrishnan V. Histone structure and the organization of the nucleosome. *Annu Rev Biophys Biomol Struct* 1997; 26: 83-112 [PMID: 9241414 DOI: 10.1146/Annurev.Biophys.26.1.83]
- 10 Arents G, Moudrianakis EN. The histone fold: a ubiquitous architectural motif utilized in DNA compaction and protein dimerization. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1995; 92: 11170-11174 [PMID: 7479959 DOI: 10.1073/Pnas.92.24.11170]
- 11 Eickbush TH, Moudrianakis EN. The histone core complex: an octamer assembled by two sets of protein-protein interactions. *Biochemistry* 1978; 17: 4955-4964 [PMID: 718868]
- 12 Watson K, Gooderham NJ, Davies DS, Edwards RJ. Nucleosomes bind to cell surface proteoglycans. *J Biol Chem* 1999; 274: 21707-21713 [PMID: 10419482 DOI: 10.1074/Jbc.274.31.21707]
- 13 Karantz V, Baxevanis AD, Freire E, Moudrianakis EN. Thermodynamic studies of the core histones: ionic strength and pH dependence of H2A-H2B dimer stability. *Biochemistry* 1995; 34: 5988-5996 [PMID: 7727455]
- 14 Thoma F, Koller T, Klug A. Involvement of histone H1 in the organization of the nucleosome and of the salt-dependent superstructures of chromatin. *J Cell Biol* 1979; 83: 403-427 [PMID: 387806 DOI: 10.1083/Jcb.83.2.403]
- 15 Hefeneider SH, Cornell KA, Brown LE, Bakke AC, McCoy SL, Bennett RM. Nucleosomes and DNA bind to specific cell-surface molecules on murine cells and induce cytokine production. *Clin Immunol Immunopathol* 1992; 63: 245-251 [PMID: 1623645 DOI: 10.1016/0090-1229(92)90229-H]
- 16 Watson K, Edwards RJ, Shaunak S, Parmelee DC, Sarraf C, Gooderham NJ, Davies DS. Extracellular location of histones in activated human peripheral blood lymphocytes and cultured T-cells. *Biochem Pharmacol* 1995; 50: 299-309 [PMID: 7646532 DOI: 10.1016/0006-2952(95)00142-M]
- 17 Bolton SJ, Perry VH. Histone H1; a neuronal protein that binds bacterial lipopolysaccharide. *J Neurocytol* 1997; 26: 823-831 [PMID: 9482158 DOI: 10.1023/A: 1018574600961]
- 18 Brix K, Summa W, Lottspeich F, Herzog V. Extracellularly occurring histone H1 mediates the binding of thyroglobulin to the cell surface of mouse macrophages. *J Clin Invest* 1998; 102: 283-293 [PMID: 9664069 DOI: 10.1172/Jci1614]
- 19 Holdenrieder S, Stieber P, Bodenmüller H, Busch M, Fertig G, Fürst H, Schalhorn A, Schmeller N, Untch M, Seidel D. Nucleosomes in serum of patients with benign and malignant diseases. *Int J Cancer* 2001; 95: 114-120 [PMID: 11241322]
- 20 Holdenrieder S, Stieber P, Bodenmüller H, Busch M, Von Pawel J, Schalhorn A, Nagel D, Seidel D. Circulating nucleosomes in serum. *Ann N Y Acad Sci* 2001; 945: 93-102 [PMID: 11708501]
- 21 Klein B, Lütz-Meindl U, Kerschbaum HH. From the nucleus to the plasma membrane: translocation of the nuclear proteins histone H3 and lamin B1 in apoptotic microglia. *Apoptosis* 2014; 19: 759-775 [PMID: 24558118 DOI: 10.1007/s10495-014-0970-7]
- 22 Fuchs TA, Alvarez JJ, Martinod K, Bhandari AA, Kaufman RM, Wagner DD. Neutrophils release extracellular DNA traps during storage of red blood cell units. *Transfusion* 2013; 53: 3210-3216 [PMID: 23560771 DOI: 10.1111/trf.12203]
- 23 Carestia A, Rivadeneyra L, Romaniuk MA, Fondevila C, Negrotto S, Schattner M. Functional responses and molecular mechanisms involved in histone-mediated platelet activation. *Thromb Haemost* 2013; 110: 1035-1045 [PMID: 23965842 DOI: 10.1160/TH13-02-0174]
- 24 Haug SJ, Bhisitkul RB. Risk factors for retinal detachment following cataract surgery. *Curr Opin Ophthalmol* 2012; 23: 7-11 [PMID: 22081033 DOI: 10.1097/Icu.0b013e32834cd653]
- 25 De Meyer SF, Suidan GL, Fuchs TA, Monestier M, Wagner DD. Extracellular chromatin is an important mediator of ischemic stroke in mice. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2012; 32: 1884-1891 [PMID: 22628431 DOI: 10.1161/Atvbaha.112.250993]
- 26 Gabler C, Blank N, Hieronymus T, Schiller M, Berden JH, Kalden JR, Lorenz HM. Extranuclear detection of histones and nucleosomes in activated human lymphoblasts as an early event in apoptosis. *Ann Rheum Dis* 2004; 63: 1135-1144 [PMID: 15308524 DOI: 10.1136/Ar.2003.011452]
- 27 Kessenbrock K, Krumbholz M, Schönermarck U, Back W, Gross WL, Werb Z, Gröne HJ, Brinkmann V, Jenne DE. Netting neutrophils in autoimmune small-vessel vasculitis. *Nat Med* 2009; 15: 623-625 [PMID: 19448636 DOI: 10.1038/nm.1959]
- 28 Najmeh S, Cools-Lartigue J, Giannias B, Spicer

同行评价

本文从组蛋白的结构、循环组蛋白的来源展开阐述,重点讨论循环组蛋白在炎症性疾病及肿瘤中的表达水平、作用和意义,并提出了今后研究的可能方向,为读者了解循环组蛋白的研究进展提供了借鉴。

- J, Ferri LE. Simplified Human Neutrophil Extracellular Traps (NETs) Isolation and Handling. *J Vis Exp* 2015 Apr 16. [Epub ahead of print] [PMID: 25938591 DOI: 10.3791/52687]
- 29 Kamoshida G, Kikuchi-Ueda T, Tansho-Nagakawa S, Nakano R, Nakano A, Kikuchi H, Ubagai T, Ono Y. *Acinetobacter baumannii* escape from neutrophil extracellular traps (NETs). *J Infect Chemother* 2015; 21: 43-49 [PMID: 25287154 DOI: 10.1016/j.jiac.2014.08.032]
- 30 von Köckritz-Blickwede M, Goldmann O, Thulin P, Heinemann K, Norrby-Teglund A, Rohde M, Medina E. Phagocytosis-independent antimicrobial activity of mast cells by means of extracellular trap formation. *Blood* 2008; 111: 3070-3080 [PMID: 18182576 DOI: 10.1182/Blood-2007-07-104018]
- 31 Pratesi F, Dioni I, Tommasi C, Alcaro MC, Paolini I, Barbetti F, Boscaro F, Panza F, Puxeddu I, Rovero P, Migliorini P. Antibodies from patients with rheumatoid arthritis target citrullinated histone 4 contained in neutrophils extracellular traps. *Ann Rheum Dis* 2014; 73: 1414-1422 [PMID: 23727635 DOI: 10.1136/annrheumdis-2012-202765]
- 32 Kawano H, Ito T, Yamada S, Hashiguchi T, Maruyama I, Hisatomi T, Nakamura M, Sakamoto T. Toxic effects of extracellular histones and their neutralization by vitreous in retinal detachment. *Lab Invest* 2014; 94: 569-585 [PMID: 24614198 DOI: 10.1038/labinvest.2014.46]
- 33 Johansson PI, Windeløv NA, Rasmussen LS, Sørensen AM, Ostrowski SR. Blood levels of histone-complexed DNA fragments are associated with coagulopathy, inflammation and endothelial damage early after trauma. *J Emerg Trauma Shock* 2013; 6: 171-175 [PMID: 23960372 DOI: 10.4103/0974-2700.115327]
- 34 Barrero CA, Perez-Leal O, Aksoy M, Moncada C, Ji R, Lopez Y, Mallilankaraman K, Madesh M, Criner GJ, Kelsen SG, Merali S. Histone 3.3 participates in a self-sustaining cascade of apoptosis that contributes to the progression of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2013; 188: 673-683 [PMID: 23924319 DOI: 10.1164/Rccm.201302-0342oc]
- 35 Hirsch JG. Bactericidal action of histone. *J Exp Med* 1958; 108: 925-944 [PMID: 13598820]
- 36 Xu J, Zhang X, Pelayo R, Monestier M, Ammollo CT, Semeraro F, Taylor FB, Esmon NL, Lupu F, Esmon CT. Extracellular histones are major mediators of death in sepsis. *Nat Med* 2009; 15: 1318-1321 [PMID: 19855397 DOI: 10.1038/Nm.2053]
- 37 Abrams ST, Zhang N, Manson J, Liu T, Dart C, Baluwa F, Wang SS, Brohi K, Kipar A, Yu W, Wang G, Toh CH. Circulating histones are mediators of trauma-associated lung injury. *Am J Respir Crit Care Med* 2013; 187: 160-169 [PMID: 23220920 DOI: 10.1164/rccm.201206-1037OC]
- 38 Huang H, Evankovich J, Yan W, Nace G, Zhang L, Ross M, Liao X, Billiar T, Xu J, Esmon CT, Tsung A. Endogenous histones function as alarmins in sterile inflammatory liver injury through Toll-like receptor 9 in mice. *Hepatology* 2011; 54: 999-1008 [PMID: 21721026 DOI: 10.1002/Hep.24501]
- 39 Xu J, Zhang X, Monestier M, Esmon NL, Esmon CT. Extracellular histones are mediators of death through TLR2 and TLR4 in mouse fatal liver injury. *J Immunol* 2011; 187: 2626-2631 [PMID: 21784973 DOI: 10.4049/Jimmunol.1003930]
- 40 Allam R, Scherbaum CR, Darisipudi MN, Mulay SR, Hägele H, Lichtnekert J, Hagemann JH, Rupanagudi KV, Ryu M, Schwarzenberger C, Hohenstein B, Hugo C, Uhl B, Reichel CA, Krombach F, Monestier M, Liapis H, Moreth K, Schaefer L, Anders HJ. Histones from dying renal cells aggravate kidney injury via TLR2 and TLR4. *J Am Soc Nephrol* 2012; 23: 1375-1388 [PMID: 22677551 DOI: 10.1681/Asn.2011111077]
- 41 Cantone L, Angelici L, Bollati V, Bonzini M, Apostoli P, Tripodi A, Bertazzi PA, Baccarelli AA. Extracellular histones mediate the effects of metal-rich air particles on blood coagulation. *Environ Res* 2014; 132: 76-82 [PMID: 24742731 DOI: 10.1016/j.envres.2014.03.029]
- 42 Bosmann M, Grailer JJ, Ruemmler R, Russkamp NF, Zetoune FS, Sarma JV, Standiford TJ, Ward PA. Extracellular histones are essential effectors of C5aR- and C5L2-mediated tissue damage and inflammation in acute lung injury. *FASEB J* 2013; 27: 5010-5021 [PMID: 23982144 DOI: 10.1096/Fj.13-236380]
- 43 Monach PA, Hueber W, Kessler B, Tomooka BH, BenBarak M, Simmons BP, Wright J, Thornhill TS, Monestier M, Ploegh H, Robinson WH, Mathis D, Benoist C. A broad screen for targets of immune complexes decorating arthritic joints highlights deposition of nucleosomes in rheumatoid arthritis. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2009; 106: 15867-15872 [PMID: 19720992 DOI: 10.1073/pnas.0908032106]
- 44 Hakkim A, Fürnrohr BG, Amann K, Laube B, Abed UA, Brinkmann V, Herrmann M, Voll RE, Zychlinsky A. Impairment of neutrophil extracellular trap degradation is associated with lupus nephritis. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2010; 107: 9813-9818 [PMID: 20439745 DOI: 10.1073/pnas.0909927107]
- 45 Dwivedi N, Radic M. Citrullination of autoantigens implicates NETosis in the induction of autoimmunity. *Ann Rheum Dis* 2014; 73: 483-491 [PMID: 24291655 DOI: 10.1136/annrheumdis-2013-203844]
- 46 Holdenrieder S, Mueller S, Stieber P. Stability of nucleosomal DNA fragments in serum. *Clin Chem* 2005; 51: 1026-1029 [PMID: 15914786 DOI: 10.1373/clinchem.2005.048454]
- 47 Holdenrieder S, Stieber P, von Pawel J, Raith H, Nagel D, Feldmann K, Seidel D. Circulating nucleosomes predict the response to chemotherapy in patients with advanced non-small cell lung cancer. *Clin Cancer Res* 2004; 10: 5981-5987 [PMID: 15447981 DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-04-0625]
- 48 Kremer A, Wilkowski R, Holdenrieder S, Nagel D, Stieber P, Seidel D. Nucleosomes in pancreatic cancer patients during radiochemotherapy. *Tumour Biol* 2005; 26: 44-49 [PMID: 15756056 DOI: 10.1159/000084339]
- 49 Mueller S, Holdenrieder S, Stieber P, Haferlach

T, Schalhorn A, Braess J, Nagel D, Seidel D. Early prediction of therapy response in patients with acute myeloid leukemia by nucleosomal DNA fragments. *BMC Cancer* 2006; 6: 143 [PMID: 16734907 DOI: 10.1186/1471-2407-6-143]

50

Kremer A, Holdenrieder S, Stieber P, Wilkowski R, Nagel D, Seidel D. Nucleosomes in colorectal cancer patients during radiochemotherapy. *Tumour Biol* 2006; 27: 235-242 [PMID: 16864976 DOI: 10.1159/000094694]

编辑: 郭鹏 电编: 都珍珍



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有

• 消息 •

《世界华人消化杂志》于 2012-12-26 获得 RCCSE 中国权威学术期刊 (A+) 称号

本刊讯 《世界华人消化杂志》在第三届中国学术期刊评价中被武汉大学中国科学评价研究中心(RCCSE)评为“RCCSE中国权威学术期刊(A+)”。本次共有6448种中文学术期刊参与评价, 计算出各刊的最终得分, 并将期刊最终得分按照从高到低依次排列, 按照期刊在学科领域中的得分划分到A+、A、A-、B+、B、C级6个排名等级范围。其中A+(权威期刊)取前5%; A(核心期刊)取前5%-20%; A-(扩展核心期刊)取前20%-30%; B+(准核心期刊)取前30%-50%; B(一般期刊)取前50%-80%; C(较差期刊)为80%-100%。