

高速泳动族蛋白盒 1 与正畸牙移动的相关性研究

彭昕欣综述 许潏于 兰泽栋审校

(福建医科大学附属口腔医院正畸科 福州 350002)

[摘要] 正畸牙受矫治力作用后,其牙周组织将发生一系列的生物化学反应,多种细胞因子和激素参与了反应的整个过程。高速泳动族蛋白盒1(HMGB1)是一种重要的晚期炎症因子,参与骨组织改建并与成纤维细胞相互作用,据此推测其可能参与正畸牙移动过程中的牙周组织改建。本文就 HMGB1 与炎症反应、骨组织改建、成纤维细胞、牙周炎,正畸牙移动的生物学基础等研究现状作一综述。

[关键词] 高速泳动族蛋白盒 1; 骨改建; 成纤维细胞; 正畸牙; 移动

[中图分类号] Q 51 [文献标志码] A [doi] 10.3969/j.issn.1673-5749.2012.04.018

The correlation research of the relationship between high mobility group protein box 1 and orthodontic tooth movement Peng Xinxin, Xu Linyu, Lan Zedong. (Dept. of Orthodontics, The Affiliated Stomatological Hospital of Fujian Medical University, Fuzhou 350002, China)

[Abstract] A series of biochemical reaction happened in the periodontal tissue during orthodontic tooth movement, varies cytokine and hormone participate in the process. High mobility group protein box 1(HMGB1) is an important late inflammatory mediator. In recent years, researches have made to find that HMGB1 was involved in the remodeling and metabolism of bone and can interacted with fibroblast. Because of the biological effect, we can speculate that HMGB1 may play an important role in the remodeling of periodontal tissue during orthodontic tooth movement. This review focused on the relationship between HMGB1 and orthodontic tooth movement.

[Key words] high mobility group protein box 1; bone remodeling; fibroblast; orthodontic tooth; movement

高速泳动族蛋白盒 1(high mobility group protein box 1, HMGB1)因其在聚丙烯酰胺凝胶电泳中有极高的泳动率而得名^[1]。HMGB1 在哺乳类动物细胞的细胞核和细胞质中质量丰富,起着维持核小体结构和调节基因转录的作用。Wang 等^[2]发现,以脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)刺激小鼠巨噬细胞 18 h 后,所培养的上清液中出现的一种蛋白质与晚期内毒素血症的致死性有关。经氨基酸序列分析证实,这种蛋白质就是 HMGB1。

1 HMGB1 与炎症反应

1.1 HMGB1 的主动释放

主动释放系指细胞在接受刺激后经历信号转

导和活化过程,合成细胞因子,最后将新合成的和或细胞内储存的这些活性蛋白质分子分泌到细胞外。研究^[2]显示,微生物感染可以导致 HMGB1 的分泌,革兰阴性细菌的内毒素就是 HMGB1 和全身性炎症反应的强烈诱生剂。采用 LPS 刺激巨噬细胞,培养液中所出现的一种相对分子质量为 30 000 的蛋白质分子,经鉴定其为 HMGB1。LPS 攻击小鼠后,小鼠血清中的 HMGB1 水平明显增高, HMGB1 产生于 16~32 h,晚于肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF)和白细胞介素(interleukin, IL)-1 产生的时间。HMGB1 分泌的动力学特点与 TNF 和 IL-1 等早期炎症细胞因子明显不同,其产生时间较晚,持续时间长,所以 HMGB1 被认为是一种重要的晚期致炎因子。

1.2 HMGB1 的被动释放

HMGB1 不仅可由固有免疫细胞主动分泌,还可由坏死细胞被动释放^[3]。海拉细胞经反复冻融坏死之后,其 HMGB1 可释放至上清液中,提示

[收稿日期] 2011-10-23; [修回日期] 2012-04-23

[基金项目] 福建省科技厅自然应用基础研究自由探索基金资助项目(2008J0279);福建省教育厅科技基金资助项目(JA08092)

[作者简介] 彭昕欣(1987—),女,江西人,住院医师,硕士

[通讯作者] 许潏于, Tel: 13365916931

HMGB1是坏死细胞诱导炎症反应的主要递质^[4]。就某种意义而言, HMGB1为内生性危险信号, 向临近细胞传递附近有细胞非正常死亡的信息, 以便其他细胞作出相应的反应。

传统观点认为, 程序性死亡细胞中的HMGB1结合于DNA上, 不因细胞的死亡而释放; 然而, Bell等^[5]用喜树碱等诱导Jurkat细胞(一种胸腺依赖淋巴细胞)程序性死亡后, 检测到有HMGB1释放到所培养的上清液中, 由此他们提出某些细胞在其程序性死亡过程中也可释放HMGB1。Feghali等^[6]发现, 由放线菌酮(cycloheximide, CHX)和TNF α 的结合物诱导的人牙龈成纤维细胞(human gingival fibroblast, hGF)程序性死亡后能大量释放HMGB1。Bidwell等^[7]在探索HMGB1与骨改建的关系时发现, MLO-Y4骨细胞样细胞在程序性死亡后也释放HMGB1, 而且在甲状旁腺素(有抗程序性细胞死亡功能)作用于MC3T-E1(一种颅盖骨来源的骨细胞)后, HMGB1释放减少。这一结论与传统观点认为的程序性死亡细胞不释放HMGB1有冲突, 原因可能在于细胞种类的不同, 但尚待进一步的论证。

1.3 HMGB1的网络反馈

HMGB1不仅在炎症物质刺激下由固有免疫细胞分泌, 其自身也可诱导单核-巨噬细胞、中性粒细胞和树突细胞等合成且分泌炎症递质, 这些递质又可加强HMGB1的分泌效应, 形成一个复杂的细胞因子分泌调节的网络。单核细胞在HMGB1刺激下分泌IL-1 α 、IL-10、IL-6和IL-8以及巨噬细胞炎症蛋白(macrophage inflammatory protein, MIP)1 α 和MIP10等, 但不释放IL-10和IL-12, 也不能刺激淋巴细胞释放炎症递质^[8]。另外, HMGB1诱导的TNF α 分泌明显晚于LPS所诱导的TNF α 分泌, 并有两个分泌高峰, 但其具体机制还不明确。中性粒细胞在HMGB1刺激下也可以分泌TNF α 以及IL-1 β 和IL-8。树突细胞在HMGB1的刺激下分化成熟, 并分泌IL-12、IL-6、IL-1 α 和IL-8以及TNF α 等细胞因子^[9]。以上研究提示, HMGB1在致炎细胞因子网络中处于中心环节, 不仅自身分泌有级联放大效应, 而且还可调节其他的炎症因子分泌。

1.4 HMGB1与血管内皮细胞

血管内皮细胞在体内分布广泛, 其在稳定机体内环境、进行血液与组织间物质交换、维持血凝与纤溶平衡等病理生理过程中起着十分重要的

作用。研究^[10]显示, 除了激活的巨噬细胞外, 内皮细胞在LPS和TNF α 刺激下也可分泌HMGB1, 且内皮细胞数量多, 可能是细胞外HMGB1的主要来源。HMGB1也是单核细胞黏附和穿越内皮细胞的调节因子。激活的单核细胞分泌至细胞表面的HMGB1, 通过与血管内皮细胞表面的高级糖基化终产物受体(receptor for advanced glycation end product, RAGE)结合来调节单核细胞的迁移、黏附和穿越^[11]。HMGB1还可促进内皮细胞释放其他细胞因子如TNF α 、IL-8和单核细胞趋化蛋白1等, 对调节和放大炎症反应起到了一定的作用^[12]。

2 HMGB1与骨组织改建

HMGB1作为一种促炎因子, 由坏死的细胞释放至细胞外, 提示其与组织改建相关联, 但其在胚胎形成、组织修复和疾病的重塑过程中起何种作用却不得而知。研究^[13]显示, 软骨细胞释放的HMGB1是成骨细胞、破骨细胞和内皮细胞的趋化因子。HmgB1基因缺陷小鼠在胚胎骨骼发育期, 其成骨细胞、破骨细胞以及血管在软骨的聚集延迟致软骨内成骨功能严重受损, 膜内成骨轻微受损, 从而证明HMGB1在软骨内成骨中起重要的调节作用。

为了解正常骨组织是否表达HMGB1, 有关12周龄SD大鼠的股骨干骺端组织免疫组织化学研究^[14]显示, 骨小梁中的骨细胞在HMGB1多克隆抗体染色之后呈强阳性, 部分骨髓细胞呈阳性。HMGB1主要定位于成骨细胞的细胞核, 少量位于细胞质。免疫细胞化学技术和蛋白质印迹技术研究显示: 破骨细胞和成骨细胞皆表达HMGB1和RAGE, 甲状旁腺素这种骨改建调节因子, 可降低前成骨细胞和诱导骨肉瘤细胞株UMR106-01分泌HMGB1。这些结果皆证实骨组织中存在着HMGB1/RAGE信号链, HMGB1通过与RAGE结合而影响骨组织的改建。

Yang等^[15]继续探索HMGB1在骨组织微环境中的潜在作用以及骨细胞分泌HMGB1的机制, 结果显示RAGE和HMGB1的受体(Toll样受体)参与了炎症放大反应, 而且在骨组织中都有表达。HMGB1与RAGE结合, 诱导骨髓间充质干细胞表达与释放核因子- κ B受体活化因子配体(receptor activator of nuclear factor- κ B ligand, RANKL)、TNF α 和IL-6等骨吸收因子。其中Rankl mRNA表达增加了100%~200%, 骨保护蛋白(osteopro-

tegerin, OPG)mRNA降低了 30%~70%，因而介导了 HMGB1 诱导骨丧失的分子路径；而程序性死亡细胞释放的 HMGB1 可能参与骨改建处的成骨细胞和破骨细胞的募集。

除此之外，HMGB1 既可通过影响 RANKL 来调节骨改建过程^[16]，也可通过与 RANKL DNA 序列结合上调 TNF α 转录，还可使低于阈值质量浓度的 RANKL 诱导破骨细胞生成^[17]。有研究显示，间充质干细胞表达 HMGB1 的所有受体，后经研究^[18]证实 HMGB1 可刺激间充质干细胞分化为成骨细胞；因此，HMGB1 在骨修复中起着重要的作用。

HMGB1 对成骨细胞和破骨细胞的作用及其一系列的调控机制，可证明其在骨吸收和骨组织修复中起到了重要的作用；但这方面的研究较少，还有待更进一步的佐证。

3 HMGB1 与成纤维细胞

3.1 成纤维细胞受某些因素刺激后释放 HMGB1

Feghali 等^[9]培养的人健康牙周组织成纤维细胞，经放线杆菌和牙龈卟啉单胞菌以及埃希菌属所得的 LPS 刺激，分泌的 HMGB1 呈时间依赖性，在 6 h 时分泌达高峰，近 48 h 时逐渐降低；且经由 CHX 与 TNF α 结合物诱导的程序性细胞死亡及热冲击导致的成纤维细胞坏死，均能大量分泌 HMGB1。该研究证实，hGF 可通过主动或被动的方式分泌 HMGB1。亦有研究^[19]发现在正常关节的成纤维细胞样滑膜细胞核中，HMGB1 呈阳性，细胞质多为阴性；而在类风湿性关节炎患者的关节滑膜中，部分成纤维细胞样滑膜细胞呈阳性，且阳性反应主要出现在细胞质中，细胞核为阴性或弱阳性。

3.2 HMGB1 对成纤维细胞增殖的影响

Lenga 等^[20]认为，HMGB1 对促进成纤维细胞分化基因的表达起一定的作用。后经 Hamada 等^[21]证实，HMGB1 显著诱导了成纤维细胞的增殖，但不影响其程序性死亡和胶原合成，在动物模型中应用抗 HMGB1 疗法能明显减弱其肺纤维化程度。徐岩^[22]在对加入不同质量浓度的 HMGB1 且培养特定时间的牙周膜成纤维细胞以甲噻唑四唑氮比色检测其增殖状况时发现 $30 \mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$ 低质量浓度的 HMGB1 对牙周膜细胞 (periodontal ligament cell, PDLC) 有促进增殖的作用，500、1 000 $\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$ 高质量浓度的 HMGB1 则会抑制 PDLC 的增殖；

$10 \mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$ 质量浓度的 HMGB1 可能破坏了牙周膜自身内环境的稳定，有利于破骨细胞生成。

4 HMGB1 与牙周炎

HMGB1 是一种重要的炎症递质，在牙周炎患者的龈沟液中明显增加，在健康者的龈沟液中则没有变化^[23]。牙龈上皮细胞是龈沟液中 HMGB1 的主要来源，其分泌具有 TNF α 时间和剂量依赖性。在慢性牙周炎牙龈上皮细胞的细胞质和细胞核中皆存在着 HMGB1，而在健康的牙龈上皮细胞的细胞核中才能检测到 HMGB1。Hasegawa^[24]发现，HMGB1 与其受体结合后可刺激 PDLC 合成和表达 IL-6 和 IL-11 这些炎症因子。经 LPS 刺激后，hGF 可主动释放 HMGB1^[6]。RAGE 是 HMGB1 最重要的受体，也与牙周炎关系密切^[25]。以上研究均提示 HMGB1 可能在牙周炎发病及其炎症过程中起促进作用，参与牙周组织的破坏，其释放可作为进展性牙周炎的一个放大信号。

5 正畸牙移动的生物力学基础

正畸牙移动就是在机械力作用下，牙周组织在一定时期内产生的一种在生理限度内的组织改变。破骨细胞和成骨细胞的出现造成牙槽骨交替吸收和增生，继而牙齿发生定向移动。该过程由成骨细胞和破骨细胞，各种激素和细胞因子相互作用所导致^[26]。某些细胞因子参与了牙移动过程中的骨组织改建，包括 IL-1 和 IL-6 以及 TNF α 等，这些细胞因子都是免疫和急性炎症反应的核心递质，故有学者^[27]认为正畸牙移动是一种炎症的早期反应。

牙周膜是位于牙根和牙槽骨之间的结缔组织，连接牙与牙槽骨，使牙齿得以固定在牙槽骨内并调节牙齿所承受的咀嚼压力；而成纤维细胞是牙周膜中的主要细胞，受牵拉后可产生某些细胞激肽并受细胞激肽的调节。Tenshin 等^[28]用放射自显影技术观察成纤维细胞的超微结构发现，给予牙齿正畸力后 3 d，其成纤维细胞的数量增加了 200%。Kanzaki 等^[29]同样发现，自受压侧牙周膜成纤维细胞中提取的递质可刺激外周血液单核细胞生成破骨细胞。这些结果皆证实，牙周膜成纤维细胞对破骨细胞的分化和功能起到了重要的作用，是正畸牙移动过程中的必要媒介。

在正畸牙移动过程中，牙周膜成纤维细胞和成骨细胞分泌的 RANKL 和 OPG 在调节牙周膜代

谢和骨吸收中起到了重要的作用。在试验性正畸牙移动过程中，RANKL在牙周组织内的表达在时间上和空间上是不均衡的，即随时间的增加先增高后回落，压力侧的表达量高于张力侧，牙槽骨表面的表达量高于近牙骨质侧的牙周膜^[30]。在种植体植入后的周围软组织和骨组织中的RANKL和OPG的表达均随种植体植入时间的增加而增加，第7天达高峰，而后均逐渐降低，RANKL和OPG在种植体周围软组织及骨组织中的表达变化规律一致。种植体周围组织可以通过RANKL和OPG系统参与破骨细胞的形成，调节骨质吸收，影响骨组织代谢^[31]。微环境抑制有效质量浓度的重组人类可溶性受体，则影响牙周组织RANKL的表达，降低破骨细胞和破牙骨质细胞的功能^[32]，即RANKL与正畸牙槽骨改建过程中破骨细胞的生命过程密切相关，是破骨细胞来源、征集和功能活化的关键调节因子。

6 小结

正畸牙移动是一种早期急性炎症，其后是牙周组织改建的过程，涉及PDLC和牙槽骨的反应，体内激素和细胞因子的相互调节。无论是体内外试验还是临床检测，均可以说明HMGB1在炎症中的作用，尤为重要是HMGB1与其他多种炎症因子的相互正反馈调节，导致炎症过程的维持和延长以及纵向恶化。即HMGB1不但作用于成骨和破骨细胞，影响RANKL等骨调节因子，从而调节骨组织的改建，还可与成纤维细胞相互作用，相互反馈；因此推测，HMGB1在正畸牙移动过程的组织改建中起到了一定的作用。

7 参考文献

- [1] Goodwin GH, Johns EW. Isolation and characterisation of two calf-thymus chromatin non-histone proteins with high contents of acidic and basic amino acids[J]. *Eur J Biochem*, 1973, 40(1): 215-219.
- [2] 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.
- [3] Scaffidi P, Misteli T, Bianchi ME. Release of chromatin protein HMGB1 by necrotic cells triggers inflammation[J]. *Nature*, 2002, 418(6894): 191-195.
- [4] 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]. *J Biol Chem*, 2004, 279(9): 7370-7377.

- [5] Bell CW, Jiang W, Reich CF 3rd, et al. The extracellular release of HMGB1 during apoptotic cell death[J]. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2006, 291(6): C1318-C1325.
- [6] Feghali K, Iwasaki K, Tanaka K, et al. Human gingival fibroblasts release high-mobility group box-1 protein through active and passive pathways[J]. *Oral Microbiol Immunol*, 2009, 24(4): 292-298.
- [7] Bidwell JP, Yang J, Robling AG. Is HMGB1 an osteocyte alarmin[J]. *J Cell Biochem*, 2008, 103(6): 1671-1680.
- [8] Meng G, Rutz M, Schiemann M, et al. Antagonistic antibody prevents toll-like receptor 2-driven lethal shock-like syndromes[J]. *J Clin Invest*, 2004, 113(10): 1473-1481.
- [9] Park JS, Arcaroli J, Yum HK, et al. Activation of gene expression in human neutrophils by high mobility group box 1 protein[J]. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2003, 284(4): C870-C879.
- [10] Mullins GE, Sundén-Cullberg J, Johansson AS, et al. Activation of human umbilical vein endothelial cells leads to relocation and release of high-mobility group box chromosomal protein 1[J]. *Scand J Immunol*, 2004, 60(6): 566-573.
- [11] Rouhiainen A, Kuja-Panula J, Wilkman E, et al. Regulation of monocyte migration by amphotericin(HMGB1)[J]. *Blood*, 2004, 104(4): 1174-1182.
- [12] Fiuza C, Bustin M, Talwar S, et al. Inflammation-promoting activity of HMGB1 on human microvascular endothelial cells[J]. *Blood*, 2003, 101(7): 2652-2660.
- [13] Taniguchi N, Yoshida K, Ito T, et al. Stage-specific secretion of HMGB1 in cartilage regulates endochondral ossification[J]. *Mol Cell Biol*, 2007, 27(16): 5650-5663.
- [14] Charoonpatrapong K, Shah R, Robling AG, et al. HMGB1 expression and release by bone cells[J]. *J Cell Physiol*, 2006, 207(2): 480-490.
- [15] Yang J, Shah R, Robling AG, et al. HMGB1 is a bone-active cytokine[J]. *J Cell Physiol*, 2008, 214(3): 730-739.
- [16] Yamoah K, Brebene A, Baliram R, et al. High-mobility group box proteins modulate tumor necrosis factor- α expression in osteoclastogenesis via a novel deoxyribonucleic acid sequence[J]. *Mol Endocrinol*, 2008, 22(5): 1141-1153.
- [17] Zhou Z, Han JY, Xi CX, et al. HMGB1 regulates RANKL-induced osteoclastogenesis in a manner dependent on RAGE[J]. *J Bone Miner Res*, 2008, 23(7): 1084-1096.
- [18] Meng E, Guo Z, Wang H, et al. High mobility group box 1 protein inhibits the proliferation of human mesenchymal stem cells and promotes their migration and differentiation along osteoblastic pathway[J]. *Stem Cells Dev*, 2008, 17(4): 805-813.
- [19] 郑毅, 董馨, 陆江阳, 等. 类风湿关节炎滑膜中高迁移率族蛋白1的表达[J]. *中华风湿病学杂志*, 2005, 9(11):

- 684-686.
- [20] Lenga Y, Koh A, Perera AS, et al. Osteopontin expression is required for myofibroblast differentiation[J]. *Circ Res*, 2008, 102(3) 319-327.
- [21] Hamada N, Maeyama T, Kawaguchi T, et al. The role of high mobility group box1 in pulmonary fibrosis[J]. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 2008, 39(4) 440-447.
- [22] 徐岩. 高迁移率族蛋白B1对牙周膜成纤维细胞影响的研究[D]. 济南: 山东大学, 2009.
- [23] Morimoto Y, Kawahara KI, Tancharoen S, et al. Tumor necrosis factor- α stimulates gingival epithelial cells to release high mobility-group box 1[J]. *J Periodontal Res*, 2008, 43(1) 76-83.
- [24] Hasegawa N. Effect of high mobility group box I(HMGB1) in cultured human periodontal ligament cells[J]. *Kokubyo Gakkai Zasshi*, 2008, 75(3) 155-161.
- [25] Katz J, Wallet S, Cha S. Periodontal disease and the oral-systemic connection: "Is it all the RAGE?"[J]. *Quintessence Int*, 2010, 41(3) 229-237.
- [26] Meikle MC. The tissue, cellular, and molecular regulation of orthodontic tooth movement: 100 years after Carl Sandstedt[J]. *Eur J Orthod*, 2006, 28(3) 221-240.
- [27] Yamaguchi M, Kasai K. Inflammation in periodontal tissues in response to mechanical forces[J]. *Arch Immunol Ther Exp(Warsz)*, 2005, 53(5) 388-398.
- [28] Tenshin S, Tuchihashi M, Sou K, et al. Remodeling mechanisms of transseptal fibers during and after tooth movement[J]. *Angle Orthod*, 1995, 65(2) 141-150.
- [29] Kanzaki H, Chiba M, Shimizu Y, et al. Periodontal ligament cells under mechanical stress induce osteoclastogenesis by receptor activator of nuclear factor kappaB ligand up-regulation via prostaglandin E_2 synthesis[J]. *J Bone Miner Res*, 2002, 17(2) 210-220.
- [30] 王威, 刘郁, 王邦康. 大鼠正畸压力侧牙槽骨改建中RANKL和OPG mRNA的表达[J]. *北京口腔医学*, 2009, 17(2) 72-75.
- [31] 周文娟, 柳忠豪, 许胜, 等. 破骨细胞核因子 κ B受体活化因子配基和骨保护因子在种植体周围软组织及骨组织的表达[J]. *华西口腔医学杂志*, 2012, 30(1) 25-31.
- [32] 冯欣华, 华咏梅. 可溶性受体对大鼠正畸牙移动中牙周组织RANKL表达影响的研究[J]. *现代口腔医学杂志*, 2009, 23(6) 623-626.

(本文编辑 刘世平)

(上接第 481 页)

- aging and health span[J]. *Mech Ageing Dev*, 2008, 129(7/8) 366-382.
- [20] De A, Campbell C. A novel interaction between DNA ligase and DNA polymerase gamma plays an essential role in mitochondrial DNA stability[J]. *Biochem J*, 2007, 402(1) 175-186.
- [21] Pinz KG, Bogenhagen DF. Efficient repair of abasic sites in DNA by mitochondrial enzymes[J]. *Mol Cell Biol*, 1998, 18(3) 1257-1265.
- [22] Blomberg JM, Leffers H, Petersen JH, et al. Association of the polymorphism of the CAG repeat in the mitochondrial DNA polymerase gamma gene(POLG) with testicular germ-cell cancer[J]. *Ann Oncol*, 2008, 19(11) 1910-1914.
- [23] Liddiard K, Hills R, Burnett AK, et al. OGG1 is a novel prognostic indicator in acute myeloid leukaemia[J]. *Oncogene*, 2010, 29(13) 2005-2012.
- [24] Faucher F, Wallace SS, Doublé S. Structural basis for the lack of opposite base specificity of *Clostridium acetobutylicum* 8-oxoguanine DNA glycosylase[J]. *DNA Repair(Amst)*, 2009, 8(11) 1283-1289.
- [25] Asagoshi K, Yamada T, Terato H, et al. Distinct repair activities of human 7,8-dihydro-8-oxoguanine DNA glycosylase and formamidopyrimidine DNA glycosylase for formamidopyrimidine and 7,8-dihydro-8-oxoguanine[J]. *J Biol Chem*, 2000, 275(7) 4956-4964.
- [26] Habib SL. Insight into mechanism of oxidative DNA damage in angiomyolipomas from TSC patients[J]. *Mol Cancer*, 2009, 8 :13.
- [27] Ueta E, Sasabe E, Yang Z, et al. Enhancement of apoptotic damage of squamous cell carcinoma cells by inhibition of the mitochondrial DNA repairing system[J]. *Cancer Sci*, 2008, 99(11) 2230-2237.
- [28] Graziewicz MA, Day BJ, Copeland WC. The mitochondrial DNA polymerase as a target of oxidative damage[J]. *Nucleic Acids Res*, 2002, 30(13) 2817-2824.
- [29] Bruni F, Polosa PL, Gadaleta MN, et al. Nuclear respiratory factor 2 induces the expression of many but not all human proteins acting in mitochondrial DNA transcription and replication[J]. *J Biol Chem*, 2010, 285(6) : 3939-3948.

(本文编辑 刘世平)