

doi:10.3969/j.issn.1005-3697.2023.05.013

❖ 临床研究 ❖

# HMGB1 与 HMBOX1 的高表达在结直肠癌患者预后评估中的作用

王宝良<sup>1</sup>, 陈铁良<sup>2</sup>, 吴家剑<sup>3</sup>, 董智刚<sup>4</sup>, 杨立群<sup>5</sup>

(唐山市协和医院, 1. 病理科; 2. 普通外科; 3. 麻醉科; 4. 华北理工大学附属医院普通外科; 5. 唐山市丰南区医院普通外科, 河北唐山 063000)

**【摘要】目的:** 探究高迁移率族蛋白 1 (HMGB1) 与核转录因子 1 (HMBOX1) 的高表达在结直肠癌患者预后评估中的作用。**方法:** 选取 96 例结直肠癌切除手术患者作为研究对象。采用免疫组化法检测各患者结直肠癌组织及远端结直肠组织 HMGB1 与 HMBOX1 的表达情况, 并根据免疫组化结果不同分为 HMGB1 高表达组 ( $n=60$ ) 与低表达组 ( $n=36$ ), HMBOX1 高表达组 ( $n=55$ ) 与低表达组 ( $n=41$ )。分析结直肠癌组织中 HMGB1 与 HMBOX1 表达的相关性; 采用 Kaplan-Meier 生存曲线和 Log-rank 法比较两组患者的生存率; Cox 回归综合生存分析影响患者预后的危险因素, 分析结直肠癌患者预后差异。**结果:** HMGB1 与 HMBOX1 在结直肠癌组织中的表达水平较正常的结直肠组织升高 ( $P<0.05$ )。HMGB1 高表达与患者结直肠癌分化程度具有相关性 ( $P<0.05$ ); HMBOX1 高表达与患者年龄、结直肠癌 TNM 分期及分化程度均具有相关性 ( $P<0.05$ )。结直肠癌组织中 HMGB1 与 HMBOX1 高表达具有相关性 ( $P<0.05$ )。生存分析结果显示, HMGB1 高表达组第 3、5 年的总生存率及无瘤生存率均低于 HMGB1 低表达组 ( $P<0.05$ ); HMBOX1 高表达组第 3、5 年的总生存率及无瘤生存率均低于 HMBOX1 低表达组 ( $P<0.05$ )。单因素分析结果显示, TNM 分期为 III ~ IV、T 分级为 T3 ~ T4、N 分级为 N2、HMGB1 高表达与 HMBOX1 高表达均为影响结直肠癌患者总生存时间的独立因素 ( $P<0.05$ ); 多因素分析结果显示, T 分级为 T3 ~ T4、N 分级为 N2 与 HMBOX1 高表达为结直肠癌患者总生存时间的独立预测因子 ( $P<0.05$ )。**结论:** HMGB1 高表达与患者结直肠癌分化程度相关, HMBOX1 高表达与患者年龄、结直肠癌 TNM 分期及分化程度相关, HMGB1 与 HMBOX1 的高表达具有相关性, 其高表达时患者生存时间减少, 可作为患者术后预后评估的重要指标。

**【关键词】** 高迁移率族蛋白 1; 核转录因子 1; 结直肠癌; 免疫组化; 预后评估

**【中图分类号】** R446.8, R735.3 **【文献标志码】** A

## Prognostic value of high expression of HMGB1 and HMBOX1 in patients with colorectal cancer

WANG Bao-liang<sup>1</sup>, CHEN Tie-liang<sup>2</sup>, WU Jia-jian<sup>3</sup>, DONG Zhi-gang<sup>4</sup>, YANG Li-qun<sup>5</sup>

(1. Department of Pathology; 2. Department of general surgery; 3. Department of Anesthesiology, Tangshan Union Medical College Hospital; 4. Department of general surgery, Affiliated Hospital of North China University of Technology; 5. Department of general surgery, Tangshan Fengnan District Hospital, Tangshan 063000, Hebei, China)

**【Abstract】 Objective:** To explore the role of high mobility group box 1 (HMGB1) and nuclear transcription factor HMBOX1 (homeobox-containing 1, HMBOX1) in the evaluation of the prognosis of patients with colorectal cancer. **Methods:** A total of 96 patients who received colorectal cancer resection were selected as the research objects. Immunohistochemistry was used to detect the expression of HMGB1 and HMBOX1 in colorectal cancer tissues and distal colorectal tissues of each patient. According to the immunohistochemistry results, they were divided into HMGB1 high expression group ( $n=60$ ) and low expression group ( $n=36$ ), HMBOX1 high expression group ( $n=55$ ) and low expression group ( $n=41$ ), the correlation between the expression of HMGB1 and HMBOX1 in colorectal cancer tissues was analyzed by cross-tabulation, Kaplan-meier survival curve and log-rank method were used to compare the survival rate of patients in the two groups. Cox regression comprehensive survival analysis was conducted to analyze the risk factors affecting the prognosis of patients, and to analyze the difference in prognosis of patients with colorectal cancer. **Results:** The expression levels of HMGB1 and HMBOX1 in colorectal cancer tissues were higher than those in normal colorectal tissues. The high expression of HMGB1 was correlated with the differentiation degree of colorectal cancer ( $P<0.05$ ). The high expression of HMBOX1 was correlated with age, TNM stage and differentiation degree of colorectal cancer ( $P<0.05$ ). The HMGB1 was correlated with the high expression of

基金项目: 河北省医学科学研究计划项目 (20211806)

作者简介: 王宝良 (1979 -), 男, 主管技师。E-mail: wbliang20006@126.com

HMBOX1 in colorectal cancer tissues ( $P < 0.05$ ). The results of survival analysis showed that the overall survival rate and disease-free survival rate at 3 and 5 years in the group with high HMGB1 expression were lower than those in the group with low HMGB1 expression. The overall survival rate and disease-free survival rate at 3 and 5 years in high HMBOX1 expression group were lower than those in low HMBOX1 expression group. Univariate analysis showed that TNM stage III ~ IV, T grade T3 ~ T4, N grade N2, HMGB1 high expression and HMBOX1 high expression were the factors influencing the overall survival time of colorectal cancer patients ( $P < 0.05$ ). Multivariate analysis showed that T grade T3 ~ T4, N grade N2 and high HMBOX1 expression were independent predictors of overall survival time of colorectal cancer patients ( $P < 0.05$ ). **Conclusion:** The high expression of HMGB1 is significantly correlated with the differentiation degree of colorectal cancer. The high expression of HMBOX1 is significantly correlated with the age, TNM stage and differentiation degree of colorectal cancer. The high expression of HMGB1 is correlated with the high expression of HMBOX1. The survival time of patients with high expression is reduced, which can be used as an important index for postoperative prognosis evaluation.

**【Key words】** High mobility group protein 1; Transcription factor HMBOX1; Colorectal cancer; Immunohistochemistry; Prognostic evaluation

结直肠癌是源于大肠腺上皮的恶性肿瘤,可发生在各段大肠,是常见的恶性肿瘤之一。相关数据显示,中国的结直肠癌发病率处于较高水平,在所有的癌症中发病率位居第五<sup>[1]</sup>。目前对于结直肠癌,手术切除病灶并以放疗、化疗作为辅助治疗是最主要的治疗方式。结直肠癌的发生主要是由于物理、化学、病毒等因素导致的致癌、致畸变,在该过程中同时涉及原癌基因的激活及抑癌基因的失活<sup>[2]</sup>。高迁移率族蛋白 1 (high mobility group box 1, HMGB1) 是比较有代表性的肿瘤相关基因,与细胞增生、分化、迁移有关<sup>[3]</sup>。相关研究<sup>[4]</sup>表明,结直肠癌患者癌组织中 HMGB1 的高表达可使患者病灶内免疫淋巴细胞浸润更为明显,且患者的生存时间相对缩短。核转录因子 1 (homeobox-containing 1, HMBOX1) 是一种新型转录抑制因子,可参与 DNA 损伤修复,在机体多种正常组织中均有表达,可控制细胞的增殖、凋亡、转移及自我更新<sup>[5]</sup>。本研究欲采用免疫组化方法检测结直肠癌患者癌组织及远端结直肠组织 HMGB1 与 HMBOX1 的表达情况,探讨 HMGB1 与 HMBOX1 的高表达在结直肠癌患者预后评估中的作用。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

选取 2015 年 1 月至 2016 年 11 月唐山市协和医院收治的 96 例结直肠癌切除术患者作为研究对象。其中男性 49 例,女性 47 例;年龄 ( $71.50 \pm 3.67$ ) 岁;原发位置为右半结肠者 25 例,左半结肠者 32 例,直肠 39 例;TNM 分期 I ~ II 期 60 例,III ~ IV 期 36 例;T1 ~ T2 者 52 例,T3 ~ T4 者 44 例;N0 ~ N1 者 80 例,N2 者 16 例;高分化和中分化 59 例,低分化 37 例。纳入标准:(1) 患者组织病理活检确诊为结直肠癌;所有病理切片均由本院两名病理医师复核证实;(2) 临床治疗遵守 NCCN 指南原则<sup>[6]</sup>;(3) 患者肿瘤均无远处转移;(4) 患者临床及随访资料

完整。排除标准:(1) 患者术前接受放疗或化疗;(2) 由于除肿瘤复发或转移以外的原因死亡。本研究经医院医学伦理委员会批准。

### 1.2 免疫组化

1.2.1 检测仪器及试剂 脱水机(赛默飞)、包埋机(徕卡)、手动轮转式石蜡切片机(徕卡)、展片机(爱华)、烤片机(爱华)、生物显微镜(奥林巴斯)。HMGB1 兔多克隆抗体(上海碧云天),HMBOX1 兔多克隆抗体(上海酶联),辣根过氧化物酶标记山羊抗人 IgG(H + L)(上海碧云天)。

1.2.2 检测方法 采集患者适量正常结直肠组织与结直肠癌组织,经固定、洗涤、脱水、包埋后制作石蜡切片,切片厚度为  $4 \mu\text{m}$ 。然后行免疫组织化学染色:将石蜡切片依次经二甲苯与梯度酒精中脱蜡至水,蒸馏水冲洗后,加入 3%  $\text{H}_2\text{O}_2$  浸泡 10 min,除去内源性的过氧化氢酶;弃  $\text{H}_2\text{O}_2$  后使用蒸馏水中洗两次,再加入 14% 柠檬酸缓冲液,加热暴露抗原位点;冷却至室温,蒸馏水洗,PBS 浸泡 5 min  $\times$  2 次;加入 5% 正常山羊血清(PBS 稀释)封闭,室温孵育 10 min;滴加一抗(HMGB1:1:200;HMBOX1:1:200), $4^\circ\text{C}$  冰箱中保存过夜;PBS 冲洗 5 min  $\times$  3 次,擦干组织周围的 PBS 后滴加二抗,然后置于  $37^\circ\text{C}$  温箱中 30 min;滴加辣根过氧化物酶标记山羊抗人 IgG(H + L)(1:1 000)  $37^\circ\text{C}$  孵育 30 min;PBS 冲洗 3 次,每次 5 min,擦干组织周围的 PBS 后加 DAB 显色剂显色 15 min;将显色后的片子用清水冲洗并浸泡于苏木精中 10 min,复染后脱水、透明、中性树脂封片,每张切片选取 10 个  $200 \times$  镜下视野,由我院两名专业的病理医师镜检判断 HMGB1 与 HMBOX1 表达状况。

1.2.3 结果评分及分组 (1) 评估 HMGB1 染色:阳性细胞数占细胞总数的百分比评分:0% ~ 5% 为 0 分,6% ~ 25% 为 1 分,26% ~ 50% 为 2 分,51% ~ 75% 为 3 分,76% ~ 100% 为 4 分;染色强度评分:细胞无着色 = 0 分,呈淡黄色 = 1 分,呈黄色 = 2 分,呈

棕黄色 = 3 分。最终免疫评分 = 平均阳性细胞率 + 细胞着色强弱得分, 0 ~ 4 分纳入 HMGB1 低表达组, 5 ~ 7 分纳入 HMGB1 高表达组<sup>[7]</sup>。(2) 评估 HMBOX1 染色: 阳性细胞数占细胞总数的百分比评分: 0% 为 0 分, 1% ~ 10% 为 1 分, 11% ~ 50% 为 2 分, 51% ~ 100% 为 3 分。染色强度评分: 细胞无着色 = 0 分, 呈淡黄色 = 1 分, 呈黄色 = 2 分, 呈棕黄色 = 3 分。最终免疫评分 = 染色百分比评分 × 染色强度评分, 0 ~ 4 分纳入 HMBOX1 低表达组; 6 ~ 9 分纳入 HMBOX1 高表达组<sup>[6]</sup>。

### 1.3 临床资料收集及随访

收集所选取的 96 例结直肠癌患者的性别、年龄等一般临床资料, 采用 TNM 分期(第 8 版)<sup>[8]</sup>对术后所得的病理组织切片进行评估确定各患者肿瘤 TNM 分期及分级。在患者术后出院, 采取门诊或电话方式对患者病情进行持续跟踪, 随访频次为 3 ~ 6 个月/次, 随访时间为 5 年。

### 1.4 统计学分析

使用 SPSS 22.0 软件进行数据分析。计数资料

采用  $[n(\%)]$  表示, 组间比较采用独立样本  $\chi^2$  检验; 采用交叉列联表分析结直肠癌组织中 HMGB1 与 HMBOX1 表达的相关性; 生存时间采用 Kaplan-Meier 生存曲线和 Log-rank 法比较两组患者的生存率; Cox 回归综合生存分析影响患者预后的危险因素, 分析结直肠癌患者预后差异。  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 结直肠癌组织中 HMGB1 与 HMBOX1 的表达情况

免疫组化结果显示, HMGB1 与 HMBOX1 在细胞核与细胞质中均有表达, 在个别正常的结直肠组织中弱表达, 但在结直肠癌组织中表达量升高, 免疫组化染色呈阳性。依据免疫组化结果将 96 例结直肠癌患者分为蛋白高表达组与低表达组, 其中 HMGB1 高表达组 60 例、低表达组 36 例; HMBOX1 高表达组 55 例、低表达组 41 例。见图 1。

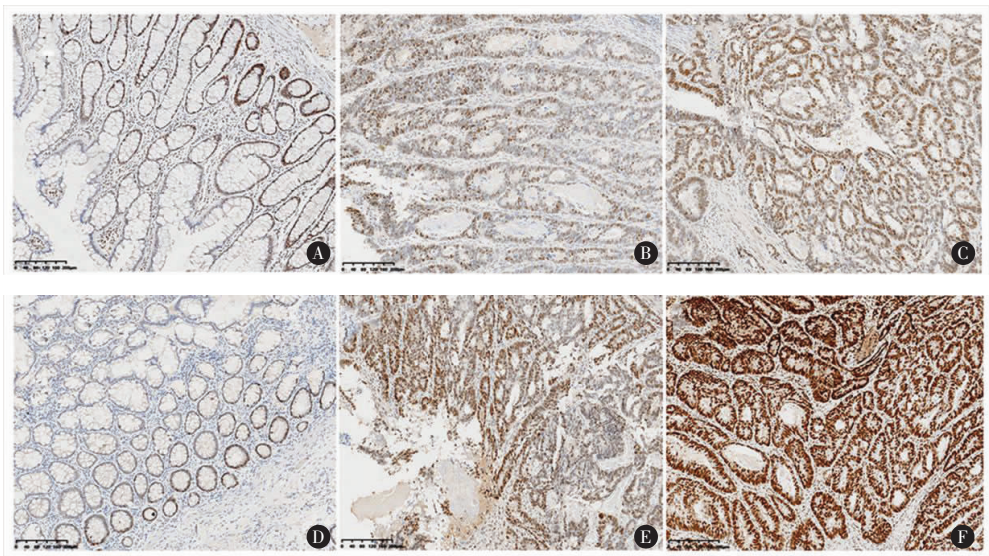


图 1 HMGB1 与 HMBOX1 在正常结直肠组织与癌组织中的表达(免疫组化染色, 200×)

HMGB1: A. 正常结直肠组织中呈弱表达; B. 癌组织中呈低表达; C. 癌组织中呈高表达。HMBOX1: D. 正常结直肠组织中呈弱表达; E. 癌组织中呈低表达; F. 癌组织中呈高表达。

### 2.2 结直肠癌组织中 HMGB1 与 HMBOX1 表达与临床病理特征的关系

结直肠癌患者中低分化程度者 HMGB1 高表达率较高 ( $P < 0.05$ ), 不同性别、年龄、原发位置、TNM 分期、T 分类、N 分类等患者 HMGB1 高表达率比较, 差异均无统计学意义 ( $P > 0.05$ ); HMBOX1 高表达与患者年龄、结直肠癌 TNM 分期及分化程度有关, 其中年龄越低、TNM 分期为 III ~ IV 及分化程度为低分化者 HMBOX1 高表达率较高 ( $P < 0.05$ ), 不同性

别、原发位置、T 分类、N 分类、M 分类 HMBOX1 高表达率比较, 差异均无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。见表 1。

### 2.3 结直肠癌组织中 HMGB1 与 HMBOX1 表达的相关性

采用交叉表分析结直肠癌组织中 HMGB1 与 HMBOX1 表达的相关性。结果显示, 结直肠癌组织中 HMGB1 与 HMBOX1 均高表达占 73.33%, HMGB1 与 HMBOX1 均低表达的占 69.44%, ( $r =$

0.419,  $P < 0.05$ ), 因此, 结直肠癌组织中 HMGB1 与 HMBOX1 表达相关。见表 2。

表 1 结直肠癌组织中 HMGB1 与 HMBOX1 表达与临床病理特征的关系 [  $n(\%)$  ]

特征	HMGB1		$\chi^2$ 值	P 值	HMBOX1		$\chi^2$ 值	P 值
	高表达	低表达			高表达	低表达		
性别			1.226	0.268			0.633	0.426
男 ( $n=49$ )	28 (57.14)	21 (42.86)			30 (61.22)	19 (38.78)		
女 ( $n=47$ )	32 (68.09)	15 (31.91)			25 (53.19)	22 (46.81)		
年龄			0.045	0.832			6.924	0.009
<60 岁 ( $n=44$ )	28 (63.64)	16 (36.36)			32 (72.73)	12 (27.27)		
$\geq 60$ 岁 ( $n=52$ )	32 (61.54)	20 (38.46)			24 (46.15)	28 (53.85)		
原发位置			0.489	0.783			1.003	0.605
右半结肠 ( $n=25$ )	15 (60.00)	10 (40.00)			13 (52.00)	12 (48.00)		
左半结肠 ( $n=32$ )	19 (59.38)	13 (40.63)			18 (56.25)	14 (43.75)		
直肠 ( $n=39$ )	26 (66.67)	13 (33.33)			25 (64.10)	14 (35.90)		
TNM 分期			2.372	0.124			7.636	0.006
I ~ II ( $n=60$ )	34 (56.67)	26 (43.33)			28 (46.67)	32 (53.33)		
III ~ IV ( $n=36$ )	26 (72.22)	10 (27.78)			27 (75.00)	9 (25.00)		
T 分类			0.402	0.526			0.552	0.458
T1 ~ T2 ( $n=52$ )	34 (65.38)	18 (34.62)			28 (53.85)	24 (46.15)		
T3 ~ T4 ( $n=44$ )	26 (59.09)	18 (40.91)			27 (61.36)	17 (38.64)		
N 分类			1.344	0.246			1.058	0.304
N0 ~ N1 ( $n=80$ )	48 (60.00)	32 (40.00)			44 (55.00)	36 (45.00)		
N2 ( $n=16$ )	12 (75.00)	4 (25.00)			11 (68.75)	5 (31.25)		
分化程度			8.452	0.004			8.614	0.003
高、中 ( $n=59$ )	27 (45.76)	32 (54.24)			28 (47.46)	31 (52.54)		
低 ( $n=37$ )	33 (89.19)	4 (10.81)			27 (72.97)	10 (27.03)		

表 2 结直肠癌组织中 HMGB1 与 HMBOX1 表达的相关性 [  $n(\%)$  ]

	HMBOX1		合计
	高表达	低表达	
HMGB1			
高表达	44 (73.33)	16 (26.67)	60 (62.50)
低表达	11 (30.56)	25 (69.44)	36 (37.50)
合计	55 (57.30)	41 (42.70)	96 (100.00)

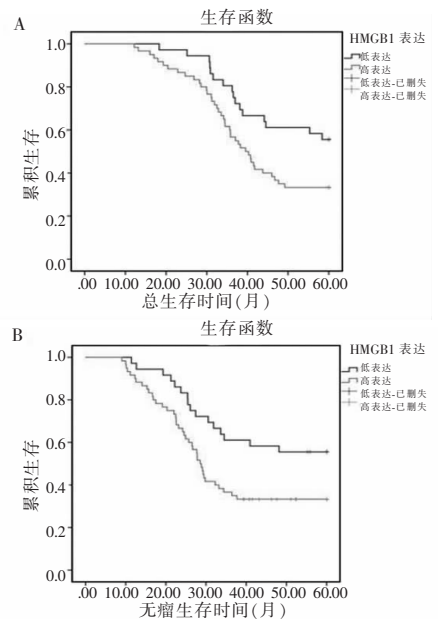
### 2.4 结直肠癌组织中 HMGB1 与 HMBOX1 表达与患者预后间的关系

生存分析结果显示, HMGB1 高表达组第 3、5 年的总生存率分别为: 56.7%、33.3%, HMGB1 低表达组第 3、5 年的总生存率分别为: 80.6%、55.6%; HMGB1 高表达组第 3、5 年的无瘤生存率分别为: 36.7%、33.3%, HMGB1 低表达组第 3、5 年的无瘤生存率分别为: 61.1%、55.6%, 均高于 HMGB1 高表达组 ( $\chi^2 = 5.415, 4.571, P < 0.05$ ); HMBOX1 高表达组第 3、5 年的总生存率分别为: 50.9%、27.3%, HMBOX1 低表达组第 3、5 年的总生存率分别为: 85.4%、61.0%, 均高于 HMBOX1 高表达组 ( $\chi^2 = 12.363, 10.978, P < 0.05$ ); HMBOX1 高表达组第 3、5 年的无瘤生存率分别为: 28.1%、27.3%, HMBOX1 低表达组第 3、5 年的无瘤生存率分别为: 68.3%、60.4%, 均高于 HMBOX1 高表达组 ( $\chi^2 =$

14.540, 10.978,  $P < 0.05$ )。见图 2。

### 2.5 结直肠癌患者总生存时间的危险因素分析

单因素分析结果显示, TNM 分期为 III ~ IV、T 分级为 T3 ~ T4、N 分级为 N2、HMGB1 高表达与 HMBOX1 高表达均为结直肠癌患者总生存时间的影响因素 ( $P < 0.05$ ); 多因素分析结果显示, T 分级为 T3 ~ T4、N 分级为 N2 与 HMBOX1 高表达为结直肠癌患者总生存时间的独立预测因子 ( $P < 0.05$ )。见表 3。



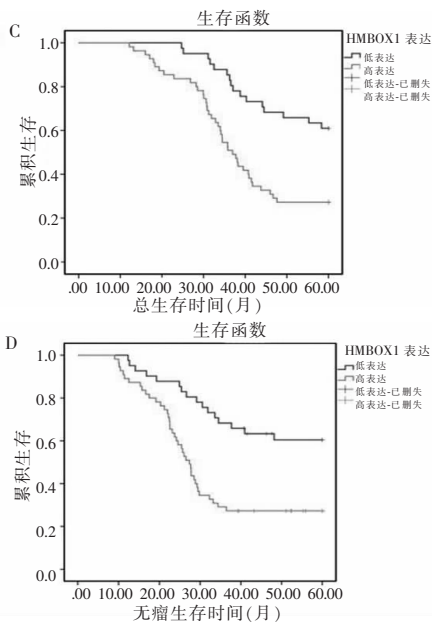


图 2 HMGB1 与 HMBOX1 表达情况与结直肠癌患者 Kaplan-Meier 生存曲线

A. HMGB1 表达情况与总生存时间; B. HMGB1 表达情况与无瘤生存时间; C. HMBOX1 情况表达与情况总生存时间; D. HMBOX1 表达情况与无瘤生存时间。

表 3 单因素和多因素 Cox 回归综合生存分析

因素	单因素分析			多因素分析		
	HR 值	95% CI	P 值	HR 值	95% CI	P 值
TNM 分期	4.361	2.538 ~ 7.495	<0.001	—	—	—
T 分类	4.429	2.503 ~ 7.837	<0.001	3.077	1.631 ~ 5.806	0.001
N 分类	10.988	5.694 ~ 21.206	<0.001	3.793	1.488 ~ 9.664	0.005
HMGB1	1.927	1.078 ~ 3.446	0.021	—	—	—
HMBOX1	2.842	1.586 ~ 5.093	<0.001	3.064	1.694 ~ 5.542	<0.001

### 3 讨论

现代肿瘤学认为<sup>[9]</sup>, 结直肠癌的发病主要与患者的年龄、生活方式、环境、饮食结构、遗传因素等相关。在多种因素的相互作用下, 原发灶部位细胞由于原癌基因的激活、抑癌基因的抑制、DNA 甲基化及错配修复等机制发生癌变<sup>[10]</sup>, 在该癌变过程中, 多种关键因子表达异常, 参与调控癌细胞的增殖与迁移。本研究通过免疫组化法检测各患者结直肠癌组织及远端结直肠组织 HMGB1 与 HMBOX1 的表达, 分析结直肠癌患者预后差异, 为临床结直肠癌的治疗与预后评估提供一定的理论基础。

HMGB1 是一组非组蛋白, 可参与肿瘤的形成与机体的炎症反应、细胞增殖、分化及迁移等。低表达 HMGB1 可有效促进结直肠癌细胞的迁移和侵袭能力以及上皮-间质化, 具有作为临床结直肠癌治疗的潜在靶点和指标。相关研究<sup>[11]</sup>表明, 结直肠癌患

者癌组织中 HMGB1 的表达与结直肠癌组织学分化程度、浸润深度、淋巴结转移明显相关, 且 HMGB1 阳性表达患者的生存时间相对缩短。本研究结果显示, HMGB1 在结直肠癌组织中的表达水平较正常的结直肠组织升高, 且 HMGB1 高表达与患者结直肠癌分化程度相关 ( $P < 0.05$ ), HMGB1 高表达组第 3、5 年的总生存率及无瘤生存率均低于 HMGB1 低表达组, 与已有研究<sup>[11]</sup> 结果相符。其机制可能为 HMGB1 高表达能够一定程度影响 GSK3 $\beta$  的活化, 使 GSK3 $\beta$  下游靶基因 c-Myc 靶向调节 E-钙粘蛋白, 促进肿瘤细胞的迁徙和转移<sup>[12]</sup>, 加速肿瘤进展, 最终导致患者生存率降低。

HMBOX1 可参与 DNA 损伤修复, 是该过程中的关键转录抑制因子, 可表达于机体多种正常组织中, 但具有不同的表达模式和异质性, 同时在胃癌组织<sup>[13]</sup>、肝癌组织、卵巢癌中均有表达。相关研究<sup>[14]</sup> 表明, HMBOX1 的表达水平与肝癌临床 TNM 分期呈负相关。HMBOX1 可增加内源性自噬标志物 LC3 II/LC3 I 比率, 抑制 p38/AKT/mTOR 通路。此外, HMBOX1 过表达还可抑制癌症干细胞 CD133、KLF4、ESG1 和 SOX2 等特异性基因, 使其表达下调。同样有研究<sup>[15]</sup> 表明, HMBOX1 在卵巢癌组织和卵巢癌细胞系中的下调, 可抑制细胞增殖, 促进细胞凋亡。有效下调抗凋亡蛋白 Bcl-2 的表达, 上调促凋亡调节蛋白 Bad、Bax 的表达和凋亡执行者 Caspase-3 及 P53 的表达。本研究显示, HMBOX1 在结直肠癌组织中的表达水平较正常的结直肠组织升高 ( $P < 0.05$ ), HMBOX1 高表达与年龄、患者结直肠癌 TNM 分期及分化程度相关 ( $P < 0.05$ )。HMBOX1 高表达组第 3、5 年的总生存率及无瘤生存率低于 HMBOX1 低表达组, 与已有研究<sup>[16]</sup> 结果相符。同时本研究分析发现结直肠癌组织中 HMGB1 与 HMBOX1 高表达相关 ( $P < 0.05$ )。且 Cox 回归分析结果显示, HMBOX1 高表达为结直肠癌患者总生存时间的独立预测因子。推测 HMBOX1 高表达可能促进癌细胞增殖, 抑制癌细胞的凋亡, 促进病灶生长, 最终加速肿瘤的复发与生存时间的缩短。

综上, HMGB1 高表达与患者结直肠癌分化程度相关, HMBOX1 高表达与患者年龄、结直肠癌 TNM 分期及分化程度相关, 且 HMGB1 与 HMBOX1 的高表达具有相关性, 其高表达时患者生存时间减少, 可作为患者术后预后评估的重要指标。但本研究中所选取的样本量较少, 对于 HMGB1 与 HMBOX1 表达的相关性、与结直肠癌患者临床病理特征的相关性及对结直肠癌患者总生存时间的危险因素分析均缺乏较强的说服力, 且免疫组化检测 HMGB1 与 HM-

BOX1 表达量不够准确,之后将扩大样本量及运用酶联免疫吸附或蛋白免疫印迹等更为准确的蛋白检测方法进行优化,以此研究为基础做更加深入的研究。

#### 参考文献

- [1] 赵东霞,王丽芳,卢安. HMGB1 在消化系统恶性肿瘤中的研究进展[J]. 肿瘤学杂志,2019,205(10):66-71.
- [2] Sun D, Cao M, Li H, *et al.* Cancer burden and trends in China: a review and comparison with Japan and South Korea[J]. *Chinese Journal of Cancer Research*,2020,32(2):129-139.
- [3] Sawicki T, Ruskowska M, Danielewicz A, *et al.* A review of colorectal cancer in terms of epidemiology, risk factors, development, symptoms and diagnosis[J]. *Cancers*,2021,13(9):2025.
- [4] 程世豪,乐建培,黄毅婷,等. 高迁移率族蛋白 1 在直肠癌中的表达情况及与患者预后的关系[J]. 癌症进展,2021,19(12):1233-1237.
- [5] 李晓波,夏鹰,聂柳,等. 脑胶质瘤患者组织中同源框基因 10 及小泛素相关修饰蛋白的表达及临床意义[J]. 成都医学院学报,2020,15(4):495-498.
- [6] 何承志,戚文静,王辉,等. 核转录因子 HMBOX1 在结直肠癌中的表达及其与预后的关系[J]. 中国普通外科杂志,2021,30(10):1168-1174.
- [7] 文光旭,胡登华,张宏宇. 高迁移率族蛋白 B1 和血管内皮生长因子在老年直肠癌中的表达及其与预后的相关性[J]. 中国老年学杂志,2016,36(7):1636-1638.
- [8] Kari C, Frank CD, Andrew G, *et al.* The IASLC lung cancer staging project: external validation of the revision of the TNM stage groupings in the eighth edition of the TNM classification of lung cancer [J]. *Journal of Thoracic Oncology*,2017,12(7):1109-1121.
- [9] Song MY, Andrew TC, Jun S, *et al.* Influence of the gut microbiome, diet, and environment on risk of colorectal cancer[J]. *Gastroenterology*,2020,158(2):322-340.
- [10] Paulina W, Michal F, Kaminski, *et al.* Colorectal cancer incidence and mortality after removal of adenomas during screening colonoscopies[J]. *Gastroenterology*,2020,158(4):875-883. e5
- [11] 全桢豪,黄昕,林琳,等. 高迁移率族蛋白 B1 和狐猴酪氨酸激酶-3 在结直肠癌组织的表达及其临床意义[J]. 中华实验外科杂志,2021,38(5):922-924.
- [12] 龙露叶,王思萱,徐建昕,等. HMGB1 低表达对结直肠癌细胞迁移和侵袭的影响[J]. 中国细胞生物学学报,2019,41(4):645-651.
- [13] Diao N, Li YZL, Yang JL, *et al.* High expression of HMBOX1 contributes to poor prognosis of gastric cancer by promoting cell proliferation and migration[J]. *Biomedicine & Pharmacotherapy*,2019,115:108867.
- [14] Zhao H, Jia HF, Han QJ, *et al.* Homeobox containing1 inhibits liver cancer progression by promoting autophagy as well as inhibiting stemness and immune escape [J]. *Oncology Reports*, 2018, 40(3):1657-1665.
- [15] Yu YL, Diao NN, Li YZ, *et al.* Low expression level of HMBOX1 in high-grade serous ovarian cancer accelerates cell proliferation by inhibiting cell apoptosis [J]. *Biochemical and Biophysical Research Communications*,2018,501(2):380-386.
- [16] 高艳红,李华,赵金来,等. 多基因表达与结直肠癌患者病理特征对预后的风险模型构建分析[J]. 疑难病杂志,2022,21(9):938-943.

(收稿日期:2022-12-22

修回日期:2023-01-17)