



doi:10.3978/j.issn.1005-6947.2015.07.012
http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.1005-6947.2015.07.012
Chinese Journal of General Surgery, 2015, 24(7):983-989.

· 基础研究 ·

HMGB1 和 NF- κ B 在肝内胆管结石相关胆管癌中的表达及意义

柏杨¹, 余锋², 赵海滨^{2,3}, 田志强², 方征², 罗昆仑^{1,2}

(1. 安徽医科大学无锡临床学院, 肝胆外科, 江苏 无锡 214044; 中国人民解放军第一〇一医院 2. 肝胆外科 3. 病理科, 江苏 无锡 214044)

摘要

目的: 探讨高迁移率族蛋白 1 (HMGB1) 和 NF- κ B 在肝内胆管结石相关肝内胆管癌组织中的表达及其临床意义。

方法: 用免疫组化法检测 40 例肝内胆管结石相关肝内胆管癌组织 (肿瘤组) 和 40 例单纯肝内胆管结石慢性炎症胆管组织 (炎症组) 及 30 例正常胆管组织 (正常组) 中 HMGB1 与 NF- κ B 的表达, 比较各组两种蛋白表达的差异, 并分析两种蛋白的表达与肝内胆管结石相关胆管癌患者临床病理特征和预后的关系。

结果: HMGB1 与 NF- κ B 在各组织中的表达强度差异均有统计学意义, 两者均表现为肿瘤组 > 炎症组 > 正常组 (均 $P < 0.05$); HMGB1 及 NF- κ B 在胆管癌组织中的表达呈正相关 ($\chi^2 = 13.713$, $r = 0.586$, $P < 0.05$)。HMGB1 的表达与肝内胆管结石相关胆管癌患者肿瘤的分化程度、肿瘤浸润深度、淋巴结转移有关 (均 $P < 0.05$), 而 NF- κ B 的表达与各因素均无明显关系 (均 $P > 0.05$)。肝内胆管结石相关肝内胆管癌患者中, HMGB1 阳性者其生存率低于 HMGB1 阴性者 ($P < 0.05$), 而 NF- κ B 表达与患者生存率无关 ($P > 0.05$)。

结论: HMGB1/NF- κ B 通路可能参与了肝内胆管结石相关肝内胆管癌的发生与发展, 其中 HMGB1 的表达与肿瘤的恶性程度和患者的预后密切相关。

关键词

胆管肿瘤; 胆结石; 胆管, 肝内; 高迁移率族蛋白质类; NF- κ B

中图分类号: R735.8

Expressions and significance of HMGB1 and NF- κ B in hepatolithiasis-associated intrahepatic cholangiocarcinoma

BAI Yang¹, YU Feng², ZHAO Haibin^{2,3}, TIAN Zhiqiang², FANG Zheng², LUO Kunlun^{1,2}

(1. Department of Hepatobiliary Surgery, Wuxi Clinical School, Anhui Medical University, Wuxi, Jiangsu 214044, China; 2. Department of Hepatobiliary Surgery 3. Department of Pathology, the 101th Hospital of PLA, Wuxi, Jiangsu 214044, China)

Abstract

Objective: To investigate the expressions and clinical significance of high mobility group protein box 1 (HMGB1) and NF- κ B in tissues of hepatolithiasis-associated intrahepatic cholangiocarcinoma.

Methods: The expressions of HMGB1 and NF- κ B in tumor tissues from 40 cases of hepatolithiasis-

基金项目: 南京军区医学科技创新课题重点资助项目 (14ZD05)。

收稿日期: 2015-05-30; 修订日期: 2015-06-19。

作者简介: 柏杨, 安徽医科大学无锡临床学院硕士研究生, 主要从事普通外科肝胆方面的研究。

通信作者: 罗昆仑, Email: lk1197041@163.com

associated intrahepatic cholangiocarcinoma (tumor group), inflammatory bile duct tissues from 40 cases of simple hepatolithiasis (inflammatory group) and normal bile duct tissues from 30 cases undergoing surgical resection for hepatic hemangioma or liver injury (normal group) were determined by immunohistochemical staining. The difference in expressions of the two proteins among the tissues was compared and their relations with clinicopathologic factors and prognosis of the patients with hepatolithiasis-associated intrahepatic cholangiocarcinoma were analyzed.

Results: Both expression intensities of HMGB1 and NF- κ B among the different tissues were statistically different, which were increased in the order of normal group, inflammatory group, and tumor group, respectively (all $P < 0.05$); there was a positive correlation between the expressions of HMGB1 and NF- κ B in cholangiocarcinoma tissue ($\chi^2 = 13.713$, $r = 0.586$, $P < 0.05$). The HMGB1 expression was significantly associated with the degree of tumor differentiation, the depth of tumor invasion and the lymph node metastasis in patients with hepatolithiasis-associated intrahepatic cholangiocarcinoma (all $P < 0.05$), while the NF- κ B expression showed no significant relation with any of the selected factors (all $P > 0.05$). In patients with hepatolithiasis-associated intrahepatic cholangiocarcinoma, the survival rate in cases with positive HMGB1 expression was significantly lower than those with negative HMGB1 expression ($P < 0.05$), however, the NF- κ B expression exerted no impact on survival ($P > 0.05$).

Conclusion: The HMGB1/NF- κ B pathway probably participate in the process of occurrence and development of hepatolithiasis-associated intrahepatic cholangiocarcinoma, and HMGB1 expression may exert a decisive impact on degree of malignancy of the tumor and prognosis of the patients.

Key words

Bile Duct Neoplasms; Cholelithiasis; Bile Ducts, Intrahepatic; High Mobility Group Proteins; NF- κ B

CLC number: R735.8

肝内胆管癌是一种来源于肝内胆管上皮细胞的恶性肿瘤，以其高度恶性、高病死率、低诊断率著称，而且目前对于其发病机制仍了解较少^[1-2]。现有研究表明：肝内胆管癌的发生发展与肝内胆管结石有着密切关系。NF- κ B是存在于细胞质中的一种重要转录因子，在介导持续炎症与肿瘤关系中起着重要作用。高迁移率族蛋白1 (high mobility group protein box 1, HMGB1) 作为炎症因子，通过炎症通路诱导刺激NF- κ B的过表达，且两者间相互作用，促进肿瘤的发生发展。本研究旨在探讨HMGB1与NF- κ B在肝内胆管结石相关胆管癌组织中的表达情况及两者的相关性与临床意义。

1 材料与方法

1.1 病例资料

收集解放军第一〇一医院病理科2004年1月—2013年12月肝内胆管组织蜡块标本共110例。手术切除肝内胆管结石相关的肝内胆管癌组织40例 (肿瘤组)，其中男24例，女16例；根据WHO肿瘤分化诊断标准：高分化15例，中分化13例，低分化12例；肿瘤局限黏膜内25例，突破黏膜

15例；伴有肝门部淋巴结转移者15例，转移阴性者25例。同期行肝切除手术治疗的单纯肝内胆管结石患者组织标本40例，去肝内胆管结石，取胆管炎症组织 (炎症组)，其中男22例，女18例。正常肝内胆管组织30例 (正常组)，如肝血管瘤旁正常胆管组织、肝外伤行肝切除术的正常胆管组织，其中男16例，女14例。所有的病例选取均遵循随机选取法，排除肿瘤组患者在手术前接受过任何放、化疗治疗的者。

1.2 免疫组化检测HMGB1与NF- κ B的表达

1.2.1 主要试剂 兔抗HMGB1单克隆抗体及兔抗NF- κ B单克隆抗体均购自美国Abcam公司。

1.2.2 方法 切取石蜡切片，每张切片厚约5 μ m，按照免疫组化SP法进行实验操作，检测两种因子表达 (NF- κ B一抗工作浓度为1:400；HMGB1一抗工作浓度为1:400)。以PBS代替一抗作为阴性对照，试剂公司提供的阳性着色图片为阳性对照。

1.2.3 结果判定 参考Simons等^[3]的评定标准，于光学显微镜下观察染色结果，着色的结果判定采用半定量法，首先以细胞着色强弱度评分：无着色者0分，浅黄色者1分，棕黄色者2分，棕褐色者

3分。且记录镜下阳性细胞数所占的百分比:无阳性细胞者0分,阳性细胞 $\leq 10\%$ 者1分,阳性细胞数在 $11\% \sim 50\%$ 者2分,在 $51\% \sim 75\%$ 者4分。再根据上述两者所得评分相乘结果划分等级:0~2分为“-”, ≤ 3 分即为“+”,其中3~5分为“+”,5~8分为“++”,9~12分则为“+++”。

1.4 统计学处理

采用SPSS 17.0软件进行统计分析,计数资料分析采用四格 χ^2 检验,不同组别间差异分析采用 χ^2 检验及P值, HMGB1与NF- κ B表达的相关性采用Spearman等级相关分析法,利用Kaplan-Meier法检测累积生存率并绘制生存率曲线,Log-rank比较生存率差异。检验标准 $\alpha = 0.05$ 。

2 结果

2.1 免疫组化检测结果分析

光学显微镜先可见胆管细胞HMGB1阳性

者染色呈棕色或褐色,且主要定位于细胞核(图1)。半定量分析显示,各组间HMGB1表达率差异有统计学意义($P < 0.05$);肿瘤组与炎症组比较($\chi^2 = 5.501$)、肿瘤组与正常组比较($\chi^2 = 15.522$)、炎症组与正常对照组比较($\chi^2 = 3.934$),差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$);HMGB1的表达强弱关系为:肿瘤组 $>$ 炎症组 $>$ 正常组(表1)。

光学显微镜下可见胆管细胞NF- κ B阳性者染色均呈棕色或褐色颗粒或均质,且主要定位于细胞质和(或)细胞核(图2)。半定量分析显示,各组间NF- κ B表达率差异有统计学意义($P < 0.05$);肿瘤组与炎症组比较($\chi^2 = 5.33$)、肿瘤与正常对照组比较($\chi^2 = 18.36$)、炎症组与正常组比较($\chi^2 = 5.14$),差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$);NF- κ B的表达强弱关系为:肿瘤组 $>$ 炎症组 $>$ 正常组(表1)。

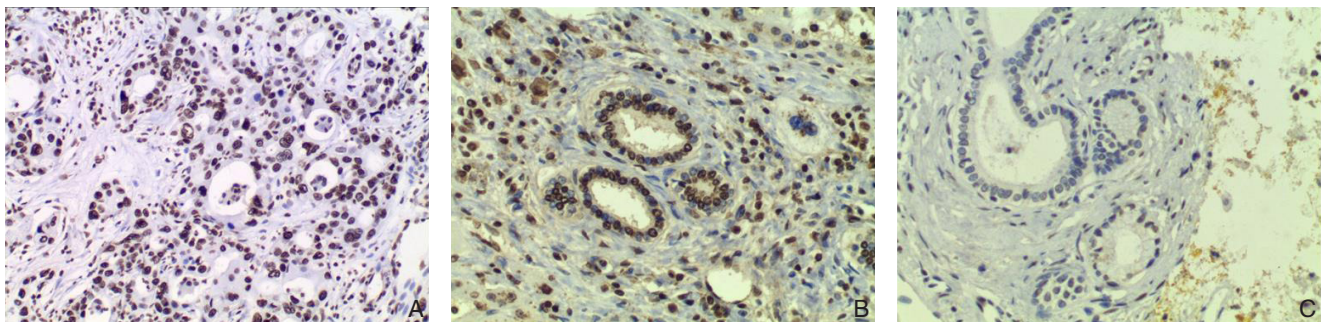


图1 免疫组化检测各组HMGB1的表达($\times 200$) A: 肿瘤组; B: 炎症组; C: 正常组

Figure 1 Immunohistological staining for HMGB1 expression in each group ($\times 200$) A: Tumor group; B: Inflammatory group; C: Normal group

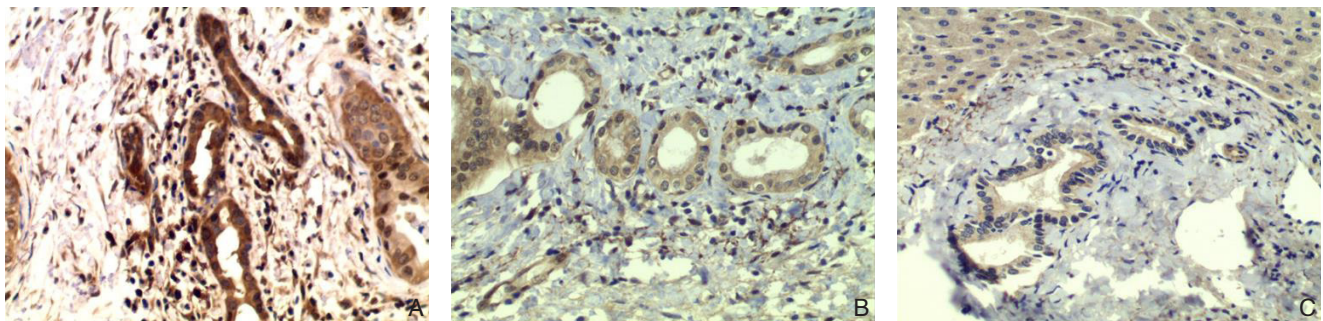


图2 免疫组化检测各组NF- κ B的表达($\times 200$) A: 肿瘤组; B: 炎症组; C: 正常组

Figure 2 Immunohistological staining for NF- κ B expression in each group ($\times 200$) A: Tumor group; B: Inflammatory group; C: Normal group

表 1 各组 HMGB1 与 NF-κ B 表达的比较 [n (%)]

Table 1 Comparison of the expressions of HMGB1 and NF-κB among groups [n (%)]

组别	n	HMGB1表达		NF-κ B表达	
		阳性	阴性	阳性	阴性
肿瘤组	40	27 (67.5)	13 (32.5)	30 (75.0)	10 (25.0)
炎症组	40	17 (42.5)	23 (57.5)	20 (50.0)	20 (50.0)
正常组	30	6 (20.0)	24 (80.0)	7 (23.3)	23 (76.7)

2.2 胆管癌组织中HMGB1与NF-κ B表达的相关性分析

相关性分析显示，肝内胆管结石相关胆管癌组织标本中HMGB1与NF-κ B的表达呈正相关 ($\chi^2=13.713, r=0.586, P<0.05$) (表2)。

2.3 肝内胆管结石相关胆管癌组织标本中HMGB1与NF-κ B的表达与临床病理特征的关系

HMGB1和NF-κ B在肝内胆管结石相关胆管癌组织中的表达均与患者的年龄、性别无关 (均 $P>0.05$)。肿瘤标本分化程度越低，恶性程

度越高，细胞核HMGB1表达强度越高，分化越高，其表达强度越低，且胞核异常增大，大小不等，HMGB1的表达与肿瘤细胞的分化程度、浸润深度和淋巴转移有关 (均 $P<0.05$)。而相对于NF-κ B，肿瘤标本分化程度越低，恶性程度越高，细胞质 (膜) 内NF-κ B表达程度越高，细胞体积增大，轮廓不规则，但NF-κ B的表达与肿瘤细胞分化程度、浸润深度及淋巴转移无关 (均 $P>0.05$) (表3)。

表 2 胆管癌组织中 HMGB1 与 NF-κ B 表达的相关性分析
Table 2 Correlation analysis between HMGB1 and NF-κB expressions in cholangiocarcinoma tissue

HMGB1	NF-κ B			总计	r	P
	阳性	阴性	阳性率 (%)			
(+)	25	2	92.6	27	0.586	<0.05
(-)	5	8	38.5	13		
合计	30	10		40		

表 3 HMGB1 与 NF-κ B 表达与肝内胆管结石相关胆管癌临床病理因素的关系 [n (%)]

Table 3 Relations of HMGB1 and NF-κB expressions with the clinicopathologic factors of hepatolithiasis-associated intrahepatoic cholangiocarcinoma [n (%)]

项目	n	HMGB1		χ^2	P	NF-κ B		χ^2	P
		阳性	阴性			阳性	阴性		
性别									
男	24	17 (70.8)	7 (29.2)	0.304	0.581	17 (70.8)	7 (29.2)	0.556	0.456
女	16	10 (62.5)	6 (37.5)			13 (81.3)	3 (18.7)		
年龄 (岁)									
≤50	9	7 (77.8)	2 (22.2)	0.559	0.455	7 (77.8)	2 (22.2)	0.048	0.827
>50	31	20 (64.5)	11 (35.5)			23 (74.2)	8 (25.8)		
分化程度									
高	15	7 (46.7)	8 (53.3)	6.18	0.045	11 (73.3)	4 (26.7)	0.048	0.976
中	13	9 (69.2)	4 (30.8)			10 (76.9)	3 (23.1)		
低	12	11 (91.7)	1 (8.3)			9 (75.0)	3 (25.0)		
浸润深度									
黏膜内	25	14 (56.0)	11 (44.0)	4.019	0.045	18 (72.0)	7 (28.0)	0.32	0.572
黏膜外	15	13 (86.7)	2 (13.3)			12 (75.0)	3 (25.0)		
淋巴结转移									
(+)	15	14 (93.3)	1 (6.7)	7.301	0.007	12 (75.0)	3 (25.0)	0.032	0.572
(-)	25	13 (52.0)	12 (48.0)			18 (72.0)	7 (28.0)		

2.4 肝内胆管结石相关胆管癌患者生存分析

采用电话、信件方式随访肝内胆管结石相关胆管癌即肿瘤组患者的生存情况。肿瘤组患者的平均生存时间为24个月，中位生存时间为18个月。术后的1、3、5年生存率分别为：55%、27.5%、5%。

生存分析显示，HMGB1阳性表达者的生存率要明显低于阴性表达者 ($\chi^2=12.164, P<0.01$)，而NF-κ B阳性表达者的生存率与阴性表达者无统计学差异 ($\chi^2=3.032, P=0.082$)。根据免疫组化实验结果，将患者按两种因子的表达情况分为4组：HMGB1与NF-κ B均呈阳性组、HMGB1与

NF- κ B均呈阴性组、HMGB1阳性与NF- κ B阴性组、HMGB1阴性与NF- κ B阳性组,生存分析显示, HMGB1与NF- κ B均呈阳性组患者生存率明显低于HMGB1与NF- κ B均呈阴性组 ($\chi^2=5.512$,

$P=0.019$), 与HMGB1阳性与NF- κ B阴性组无统计学差异 ($\chi^2=1.759$, $P=0.185$), 但明显低于HMGB1阴性与NF- κ B阳性组 ($\chi^2=9.933$, $P=0.002$) (图3)。

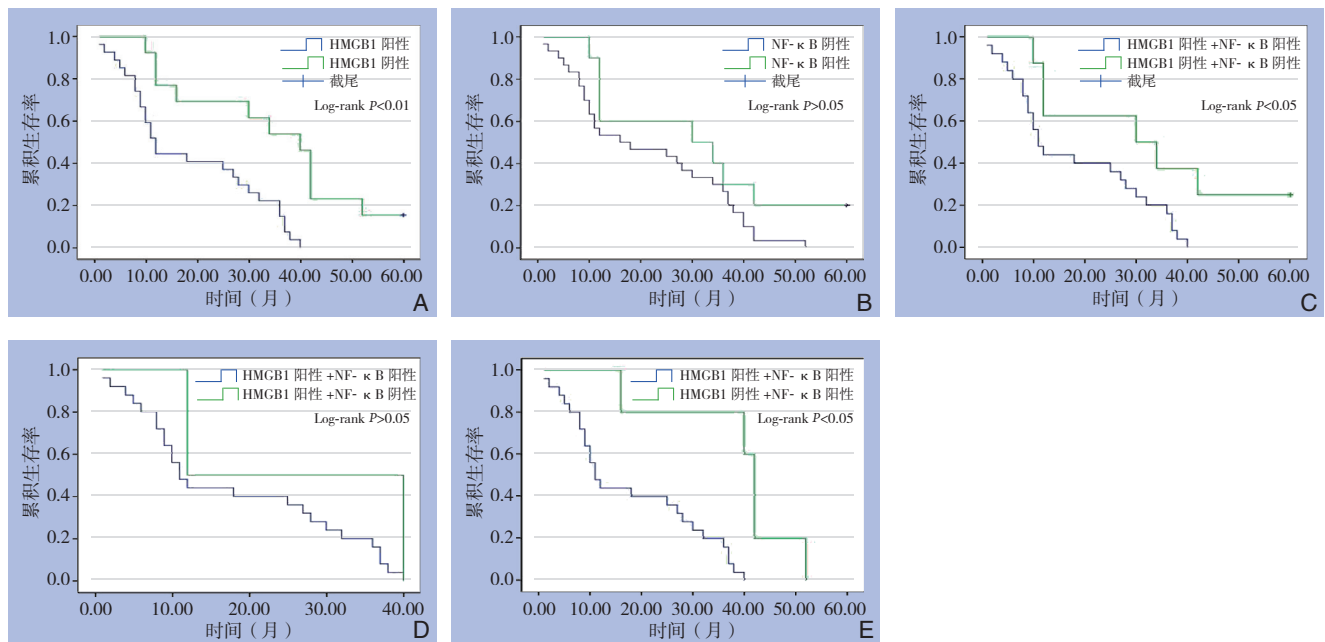


图3 不同HMGB1与NF- κ B表达状态患者生存率比较 A: HMGB1阳性与阴性表达患者比较; B: NF- κ B阳性与阴性表达患者比较; C: HMGB1与NF- κ B均阳性与均阴性患者比较; D: HMGB1、NF- κ B均阳性与HMGB1阳性、NF- κ B阴性患者比较; E: HMGB1、NF- κ B均阳性与HMGB1阴性NF- κ B阳性患者比较

Figure 3 Comparison of the survival rate among patients with different HMGB1 and NF- κ B expression statuses A: Comparison between patients with positive and negative HMGB1 expression; B: Comparison between patients with positive and negative NF- κ B expression; C: Comparison between patients with both positive HMGB1 and NF- κ B expression and both negative HMGB1 and with NF- κ B expression D: Comparison between patients with both positive HMGB1 and NF- κ B expression and with positive HMGB1 but negative NF- κ B expression; E: Comparison between patients with both positive HMGB1 and NF- κ B expression and with negative HMGB1 but positive NF- κ B expression

3 讨论

肝内胆管癌是一种极度恶性的消化系统肿瘤, 目前对于其发病机制仍尚无定论^[4]。但其与胆管结石有着密切的联系, 在我国, 约1/3的胆管癌患者合并胆管结石, 而胆管结石亦有约10%概率发生胆管癌^[5]。Nesaretnam等^[6]指出: 慢性炎症的反复刺激对肿瘤的发生发展有着至关重要的推进作用。而肝内胆管结石正是如此, 长期的肝内胆管结石因胆管内结石反复刺激胆管壁、胆泥淤积以及细菌感染等, 反复的引起胆管上皮损伤及增生修复, 导致胆管上皮的不典型增生, 是肝内胆管癌发生重要诱因^[7-8]。

NF- κ B是细胞内重要的转录因子, 静息状态

下以同源或异源二聚体的形式与抑制蛋白结合存在于细胞质中^[9], 当细胞受到外源性刺激, 如细菌感染等, 抑制蛋白与NF- κ B剥离, NF- κ B进入细胞核, 发挥其调控作用。研究^[10]表明, NF- κ B是连接持续炎症与肿瘤重要中介因子。肝内胆管结石胆管内长期的炎症环境促使胆管细胞及炎症细胞释放出大量的炎症因子, 如: IL-6、COX-2、VEGF等, 这些因子在胆管上皮细胞癌变过程中有重要的作用^[11], 其形成的局部微环境促进NF- κ B的释放, 而NF- κ B的过表达亦可激活上述因子的合成^[9], 如此便形成恶性循环, 致使胆管上皮细胞由持续炎症向癌变发展。有研究^[12]指出: NF- κ B在肝内胆管结石相关胆管癌组织中呈过表达。本研究的实验结果进一步证实该结论, NF- κ B在

胆管癌组织中呈过表达,在肿瘤组中的表达水平要高于胆管结石炎症组以及正常组,且炎症组中表达高于正常组,三者呈逐渐减弱趋势,结果表明,NF- κ B的在肝内胆管癌的演变过程中起重要作用。

近年来研究发现HMGB1作为一种重要的晚期炎症因子,参与细胞增殖分化以及细胞凋亡,可通过不同的炎症信号通路影响并调控NF- κ B的表达,参与肿瘤的发生发展^[13-14]。

HMGB1是由人类13q12染色体编码的一种蛋白质,存在于静止细胞的细胞核内,属于HMG蛋白家族中的一员,可能参与肿瘤的侵袭与转移^[15]。当细胞收到外源性微生物如革兰阴性杆菌、内源性的炎症因子如TNF、IL等刺激时,便由胞内释放至胞外,但HMGB1不可以单独发挥其炎症因子的作用,它需要与靶细胞的表面结合受体结合,以发挥后续作用^[16]。现如今已经明确的HMGB1结合受体有:晚期糖基化终产物受体(receptor for advanced glycation end-products, RAGE)。RAGE是最早发现的HMGB1受体,其在正常组织中的表达水平较低,当持续炎症刺激引起HMGB1释放时会引起RAGE表达呈上升趋势^[17]。HMGB1与其受体RAGE结合后,促进其趋化作用,激活P38、c-Jun氨基末端激酶、丝裂原蛋白酶(MAPK)等,进而继续激活NF- κ B^[18-19],构成HMGB1-RAGE-NF- κ B通路。NF- κ B在激活后亦正反馈于RAGE基因启动子,使RAGE呈过表达趋势,继续并扩大炎症反应,促进持续炎症向细胞癌变发展^[20]。

本研究通过免疫组化实验研究,从蛋白水平检测HMGB1与NF- κ B在不同胆管组织中存在不同程度的过表达,表明HMGB1与NF- κ B在肝内胆管结石相关胆管癌的发生发展过程中起着非常重要的意义。肿瘤组组织中HMGB1与NF- κ B两种因子的表达呈正相关,表明两者在肝内胆管结石相关胆管癌中的表达具有协同作用,此亦与Yeh^[19]的相关研究相符。说明HMGB1/NF- κ B通路在肝内胆管结石相关胆管癌中的重要作用,同时为肝内胆管癌的早期诊断及预防提供新的思路。

通过两种炎症因子与患者临床病理因素联系的分析可得出这样的理论:HMGB1的表达与肿瘤的分化程度、肿瘤浸润深度、淋巴结转移有关,与患者性别、年龄无关,而NF- κ B的表达与上述因素均无关,两者与肿瘤的浸润、淋巴转移上存

在不同的相关性,这可能是因两者与肿瘤的发展过程可能存在另外的途径,还需要做进一步的探索研究。HMGB1阳性患者的累积生存率比HMGB1阴性患者要低,NF- κ B阳性表达者的生存率与阴性表达者的累积生存率无显著差异,而且,肿瘤组中HMGB1与NF- κ B表达均呈阳性的患者,其生存率明显低于均呈阴性及NF- κ B单独阳性的患者,由此可知HMGB1阳性的患者因其恶性程度较高、易侵犯周围组织,预后较差,NF- κ B的表达并不参与肿瘤的分化及淋巴转移,与患者预后关系并不显著。

综合上述, HMGB1/NF- κ B通路在肝内胆管结石发展为肝内胆管癌中的重要作用,若能明确其活化转导机制,阻断通路中炎症因子的活化与表达,减轻胆管上皮的损伤,则可减缓甚至阻断肝内胆管结石相关胆管癌发展的过程,为肝内胆管结石相关胆管癌的诊断与预防提供有价值的研究方向。

参考文献

- [1] Maroni L, Pierantonelli I, Banales JM, 等. 遗传学在胆管细胞癌发展中的重要性[J]. 中国普通外科杂志, 2015, 24(2):151-162.
- [2] 吕品, 蒋波, 王俊, 等. PROX-1与Ki-67在胆管癌中的表达及意义[J]. 中国普通外科杂志, 2014, 22(8):1082-1086.
- [3] Simons MP, Moore JM, Kemp TJ, et al. Identification of the mycobacterial subcomponents involved in the release of tumor necrosis factor-related apoptosis-including ligand from human neutrophils[J]. Infect Immun, 2007, 75(3):1265-1271.
- [4] Rizvi S, Borad MJ, Patel T, et al. Cholangiocarcinoma: molecular pathways and therapeutic opportunities[J]. Semin Liver Dis, 2014, 34(4):456-464.
- [5] Okuda K, Nakanuma Y, Miyazaki M. Cholangiocarcinoma: recent progress. Part 1: epidemiology and etiology[J]. J Gastroenterol Hepatol, 2002, 17(10):1049-1055.
- [6] Nesaretnam K, Meganathan P. Tocotrienols: inflammation and cancer[J]. Ann N Y Acad Sci, 2011, 1229:18-22.
- [7] Zhou YM, Yin ZF, Yang JM, et al. Risk factors for intrahepatic cholangiocarcinoma: a case-control study in China[J]. World J Gastroenterol, 2008, 14(4):632-635.
- [8] Sibulesky L, Nguyen J, Patel T. Preneoplastic conditions underlying bile duct cancer[J]. Langenbecks Arch Surg, 2012, 397(6):861-867.
- [9] 王永忠, 张祥福, 王川. 核因子- κ B在胃腺癌中的表达及其临床意义[J]. 中华消化杂志, 2006, 26(12):839-840.
- [10] 王文举, 李鸿钧, 孙茂盛. NF- κ B与持久炎症及肿瘤发生关系[J].

- 生命的化学, 2007, 27(3):197-199.
- [11] Gores GJ. Cholangiocarcinoma: current concept and insights[J]. Hepatology, 2003, 37(5):961-969.
- [12] Zhou Q, Gong Y, Huang F, et al. Expression levels and significance of nuclear factor- κ B and epidermal growth factor receptor in hepatolithiasis associated with intrahepatic cholangiocarcinoma[J]. Dig Surg, 2013, 30(4/6):309-316.
- [13] Yang H, Wang H, Czura CJ, et al. The cytokine activity of HMGB1[J]. J Leukoc Biol, 2005, 78(1):1-8.
- [14] Lotze MT, Tracey KJ. High-mobility group box 1 protein (HMGB1): nuclear weapon in the immune arsenal[J]. Nat Rev Immunol, 2005, 5(4):331-342.
- [15] Tang D, Kang R, Zeh HJ 3rd, et al. High-mobility group box 1 and cancer[J]. Biochim BiophysActa, 2010, 1799(1/2):131-140.
- [16] Rauvala H, Rouhiainen A. RAGE as a receptor of HMGB1 (Amphoterin): roles in health and disease[J]. Curt Mol Med, 2007, 7(8):725-734.
- [17] Kostova N, Zlateva S, Ugrinova I, et al. The expression of HMGB1 protein and its receptor RAGE in human malignant tumors[J]. Mol Cell Biochem, 2010, 337(1/2):251-258.
- [18] Arumugam T, Simeone DM, Schmidt AM, et al. S100P stimulates cell proliferation and survival via receptor for activated glycation end products (RAGE)[J]. J Biol Chem, 2004, 279(7):5059-5065.
- [19] Yeh CH, Sturgis L, Haidacher J, et al. Requirement for p38 and p44/p42 mitogen-activated protein kinases in RAGE-mediated nuclear factor-kappaB transcriptional activation and cytokine secretion[J]. Diabetes, 2001, 50(6):1495-1504.
- [20] Luan ZG, Zhang H, Yang PT, et al. HMGB1 activates nuclear factor- κ B signaling by RAGE and increases the production of TNF- α in human umbilical vein endothelial cells[J]. Immunobiology, 2010, 215(12):956-962.

(本文编辑 姜晖)

本文引用格式: 柏杨, 方征, 余锋, 等. HMGB1和NF- κ B在肝内胆管结石相关胆管癌中的表达及意义[J]. 中国普通外科杂志, 2015, 24(7):983-989. doi:10.3978/j.issn.1005-6947.2015.07.012

Cite this article as: BAI Y, FANG Z, YU F, et al. Expressions and significance of HMGB1 and NF- κ B in hepatolithiasis-associated intrahepatic cholangiocarcinoma[J]. Chin J Gen Surg, 2015, 24(7):983-989. doi:10.3978/j.issn.1005-6947.2015.07.012

本刊对来稿中统计学处理的有关要求

1. 统计研究设计: 应交代统计研究设计的名称和主要做法。如调查设计(分为前瞻性、回顾性或横断面调查研究); 实验设计(应交代具体的设计类型, 如自身配对设计、成组设计、交叉设计、正交设计等); 临床试验设计(应交代属于第几期临床试验, 采用了何种盲法措施等)。主要做法应围绕4个基本原则(随机、对照、重复、均衡)概要说明, 尤其要交代如何控制重要非试验因素的干扰和影响。

2. 资料的表达与描述: 用 $\bar{x} \pm s$ 表达近似服从正态分布的定量资料, 用 $M(QR)$ 表达呈偏态分布的定量资料; 用统计表时, 要合理安排纵横标目, 并将数据的含义表达清楚; 用统计图时, 所用统计图的类型应与资料性质相匹配, 并使数轴上刻度值的标法符合数学原则; 用相对数时, 分母不宜小于20, 要注意区分百分率与百分比。

3. 统计分析方法的选择: 对于定量资料, 应根据所采用的设计类型、资料所具备的条件和分析目的, 选用合适的统计分析方法, 不应盲目套用 t 检验和单因素方差分析; 对于定性资料, 应根据所采用的设计类型、定性变量的性质和频数所具备条件以分析目的, 选用合适的统计分析方法, 不应盲目套用 χ^2 检验。对于回归分析, 应结合专业知识和散布图, 选用合适的回归类型, 不应盲目套用简单直线回归分析, 对具有重复实验数据的回归分析资料, 不应简单化处理; 对于多因素、多指标资料, 要在一元分析的基础上, 尽可能运用多元统计分析方法, 以便对因素之间的交互作用和多指标之间的内在联系进行全面、合理的解释和评价。

4. 统计结果的解释和表达: 当 $P < 0.05$ (或 $P < 0.01$) 时, 应说明对比组之间的差异有统计学意义, 而不应说对比组之间具有显著性(或非常显著性)的差别; 应写明所用统计分析方法的具体名称(如: 成组设计资料的 t 检验、两因素析因设计资料的方差分析、多个均数之间两两比较的 q 检验等), 统计量的具体值(如 $t=3.45$, $\chi^2=4.68$, $F=6.79$ 等)应可能给出具体的 P 值(如 $P=0.0238$); 当涉及到总体参数(如总体均数、总体率等)时, 在给出显著性检验结果的同时, 再给出95%置信区间。

中国普通外科杂志编辑部