



doi:10.7659/j.issn.1005-6947.2020.02.008
http://dx.doi.org/10.7659/j.issn.1005-6947.2020.02.008
Chinese Journal of General Surgery, 2020, 29(2):171-178.

· 基础研究 ·

高迁移率族蛋白 1 在肝内胆管癌中的作用及其与肿瘤微血管形成的关系

柏杨, 刘洪, 方征, 李福利, 朱振成, 罗昆仑

(中国人民解放军联勤保障部队第九〇四医院 肝胆外科, 江苏 无锡 214044)

摘要

背景与目的: 肝内胆管癌 (ICC) 是源于二级及以上胆管上皮细胞的高度恶性肿瘤, 其不良的预后源于对其发病机制认识不足、早期诊断方法匮乏和治疗手段有限。对 ICC 分子标志物的研究有助于早期诊断、预后判断和指导治疗。本研究旨在探讨促炎症因子高迁移率族蛋白 1 (HMGB1) 在 ICC 组织中的表达与其临床意义及其与肿瘤微血管生成的关系。

方法: 用免疫组化法检测 65 例 ICC 患者手术标本 (ICC 组织与癌旁组织) 以及 30 例正常肝内胆管组织标本中 HMGB1 的表达及肿瘤微血管密度 (MVD) 计数 (CD31 的表达), 分析 HMGB1 表达与 MVD 与 ICC 患者临床病理特征的关系, 两者在 ICC 组织中的相关性, 及两者对 ICC 患者预后的影响。

结果: HMGB1 的表达与 MVD 计数均表现为在 ICC 组织、癌旁组织、正常胆管组织明显依次降低 (均 $P < 0.05$)。HMGB1 的表达与肿瘤组织分化程度、淋巴结转移、血管浸润与 HMGB1 有关 (均 $P < 0.05$); MVD 计数与肿瘤血管浸润明显有关 ($P < 0.05$); 在 ICC 组织中, HMGB1 的表达量与 MVD 计数呈明显正相关 ($r = 0.330, P = 0.008$)。全组 ICC 患者术后的 1、3、5 年生存率分别为 55.4%、36.9%、7.7%。HMGB1 阳性 ICC 患者的生存率明显低于 HMGB1 阴性 ICC 患者 ($\chi^2 = 6.278, P = 0.012$), 高 MVD 计数 ICC 患者的生存率明显低于低 MVD 计数 ICC 患者 ($\chi^2 = 5.101, P = 0.024$); 具有 HMGB1 阳性与高 MVD 计数两种特征的患者生存率明显低于只具有其中一种特征或两种特征均无的患者 (均 $P < 0.05$)。

结论: HMGB1 在 ICC 组织中表达升高, 且与 ICC 的侵袭转移以及预后情况关系密切, 作用机制可能与 HMGB1 通过各种信号通路系统诱导肿瘤微血管生成, 从而促进肿瘤的生长和侵袭转移有关。HMGB1 可作为 ICC 患者预后评估、治疗方案选择的参考指标, 以及提供了靶向药物开发的新方向。

关键词

胆管肿瘤; 胆管癌, 肝内; 高迁移率族蛋白质类; 新生血管化, 病理性
中图分类号: R735.8

Function of high mobility group protein 1 in intrahepatic cholangiocarcinoma and its relationship with tumor microangiogenesis

BAI Yang, LIU Hong, FANG Zheng, LI Fuli, ZHU Zhencheng, LUO Kunlun

(Department of Hepatobiliary Surgery, 904th Hospital of Joint Logistic Support Force of PLA, Wuxi, Jiangsu 214044, China)

Abstract

Background and Aims: Intrahepatic cholangiocarcinoma (ICC) is an extremely malignant tumor arising from the

基金项目: 南京军区医学科技创新课题重点基金资助项目 (14D05)。

收稿日期: 2019-12-09; **修订日期:** 2020-01-25。

作者简介: 柏杨, 中国人民解放军联勤保障部队第九〇四医院住院医师, 主要从事肝胆外科方面的研究。

通信作者: 罗昆仑, Email: lk1197041@163.com

epithelial cells of the second-order or more proximal bile ducts. The poor prognosis of this disease is mainly due to the insufficient understanding of the pathogenesis, lack of early diagnosis methods and limited treatment modalities. The investigations on molecular biomarkers of ICC may help the early diagnosis, prognostic estimation and treatment recommendations. The aim of this study was to investigate the expression of the pro-inflammatory factor, high mobility group protein 1 (HMGB1) in ICC tissue and its clinical significance as well as its relationship with tumor microangiogenesis.

Methods: The HMGB1 expressions and tumor microvascular density (MVD) counts (CD31 expressions) in surgical specimens of ICC tissue and tumor adjacent tissue from 65 ICC patients and 30 specimens of normal bile duct tissues were detected by immunohistochemical staining. The relations of HMGB1 expression and MVD count with the clinicopathologic factors of ICC patients and their correlation in ICC tissue were determined, and their influences on prognosis of ICC patients were also analyzed.

Results: Both HMGB1 expression and MVD count presented a significant decreasing order in ICC tissue, tumor adjacent tissue and normal bile duct tissue (all $P < 0.05$). The HMGB1 expression was significantly associated with the degree of tumor differentiation, vascular invasion and lymph node metastasis (all $P < 0.05$), while the MVD count was significantly associated with vascular invasion of the tumor ($P < 0.05$); there was a significant positive correlation between HMGB1 expression and MVD count in ICC tissue ($r = 0.330$, $P = 0.008$). In the whole group of ICC patients, the postoperative 1-, 3- and 5-year survival rates of patients were 55.4%, 36.9% and 7.7%. The survival rate in patients with positive HMGB1 expression was significantly lower than that in patients with negative HMGB1 expression ($\chi^2 = 6.278$, $P = 0.012$), and in those with high MVD count was significantly lower than that in cases with low MVD count ($\chi^2 = 5.101$, $P = 0.024$); the survival rate in patients with characteristics of both positive HMGB1 expression and high MVD count was significantly lower than those with only one or none of the characteristics (all $P < 0.05$).

Conclusion: The HMGB1 expression is elevated in ICC tissue and is closely related to the invasion, metastasis and prognosis of ICC. The action mechanism may be probably associated with HMGB1 inducing tumor microangiogenesis through various signaling pathways and then promoting growth and progression of the tumor. HMGB1 can be potentially used as an indicator for prognostic assessment and decision-making, and also provides a new direction for the targeted drug development.

Key words

Bile Duct Neoplasms; Bile Ducts, Intrahepatic; High Mobility Group Proteins; Neovascularization, Pathologic

CLC number: R735.8

肝内胆管癌 (intrahepatic cholangiocarcinoma, ICC) 是常见的消化道恶性肿瘤之一, 发源于左右肝管汇合部以上的胆管上皮细胞, 约占原发性肝恶性肿瘤的10%~15%左右, 且呈逐年增高的趋势^[1-2]。因侵袭性强和预后差成为临床医师难以处理的一大棘手难题, 目前尚无有效的预防方案和治疗策略^[3]。国内外对ICC发生发展机制的研究从未停止。

高迁移率族蛋白1 (high mobility group protein box 1, HMGB1) 作为晚期炎症介质, 在不同组织细胞中均具有不同程度的表达, 且在不同炎症疾病的病理生理过程中发挥重要的作用, 如脓毒症、关节炎、感染性休克、自身免疫性疾病等^[4-5]。近年来研究^[6]发现HMGB1通过不同炎症通路参与肿瘤发生发展以及侵袭转移过程。HMGB1参与DNA复制、修复、转录过程^[7], 且细胞外的HMGB1能够调节细胞的黏附性质, 参与细

胞自噬过程, 最终致使肿瘤细胞发生免疫逃逸, 促进肿瘤微血管生成^[8]。虽然具体机制仍在研究中, HMGB1已经证实与多种恶性肿瘤的发生发展及预后密切相关, 如: 食管癌^[9]、胰腺癌^[10]、肝癌^[11]、胃癌^[12]等。

肿瘤是一种典型的血管依赖型病变, 微血管生成是指在已有的血管床上, 以芽生方式发出以毛细血管为主的新生血管形成过程, 是肿瘤发展及转移过程中最重要的环节^[13-14]。当肿瘤大小超过1 mm时, 其生长则需要新生血管的生成, 亦是其扩大与转移的重要途径^[15]。目前肿瘤微血管密度 (microvessel density, MVD) 的检测是判断肿瘤微血管形成的金标准^[16]。通过计算肿瘤组织中单位面积内的微血管生成数来评估肿瘤的转移侵袭能力, 判断预后。

阐明ICC发病的分子机制, 有助于定位早期诊断的分子生物标记物以及寻求药物干预的靶点,

从而提高该病的生存率。本研究通过检测ICC组织HMGB1的表达与MVD计数,来探讨ICC中HMGB1和肿瘤微血管生成在ICC中的相关性与临床意义。

1 资料与方法

1.1 资料来源

收集解放军第九〇四医院2008年1月—2018年12月手术治疗的ICC患者组织蜡块标本65例,包括癌组织与癌旁组织(距离肿瘤边缘至少3 cm)。另收集正常肝内胆管组织标本30例(外伤后行肝部分切除术)。ICC患者中,男32例,女33例;高分化17例,中分化31例,低分化17例,直径<5 cm 22例,直径 \geq 5 cm 43例,所有组织标本病理类型均经病理证实。排除术前经放疗、生物治疗及中医药治疗的病例。剔除失访病例。所有病例资料收集均经家属及我院伦理协会同意。

1.2 免疫组化检测各项目的表达

1.2.1 主要试剂 兔抗HMGB1单克隆抗体、兔抗CD31单克隆抗体(CD31为常用的微血管标记物)均购自美国Abcam公司。

1.2.2 实验方法 连续切取标本蜡块,厚度控制于5 μ m,按SP法实验,检测HMGB1(一抗工作浓度为1:400),CD31(一抗工作浓度为1:100)的表达。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。

1.3 结果判定

HMGB1的阳性评定标准采用半定量法,参考Simons等^[17]标准:光学显微镜下,半定量法评分。(1) a: 1分浅黄色、2分棕黄色、3分棕褐色;(2) b: 镜下阳性细胞数占百分比,1分 \leq 10%,2分11%~50%,3分51%~75%,4分75%以上。等级划分标准:染色积分a \times b,0~2分为(-), \geq 3分即为(+),其中3~5分为(+),5~8分为(++),9~12分则为(+++)。根据相关文献^[18]报道的方法统计MVD计数:低倍镜下(\times 100)观察染色后切片,选取视野中脉管数最丰富的区域(hot spot),再切换至高倍镜下(\times 200)观察3~5个视野,计数视野中的脉管数,取其平均值作为该病例组织标本的MVD计数(脉管腔大于8个红细胞数以及管腔壁存在平滑肌者忽略不计)。取所有标本脉管数的平均值作为评定标准,当标本脉管数小于等于平均值时,记作阴性,当大于平均值时记作阳性。

1.4 统计学处理

统计分析软件用SPSS 17.0,不同的组别之间差异运用 χ^2 检验和P值分析,相关性分析采用Spearman等级相关分析,Kaplan-Meier法检测累积生存率,生存率差异比较采用Log-rank检验。检验标准 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 HMGB1与MVD免疫组化结果

HMGB1阳性染色呈棕色或褐色,主要定位于细胞核,并向细胞质及胞外具有穿透表达趋势,以癌巢内尤甚;CD31标记的MVD主要定位在微血管内皮细胞胞质中,染色呈棕黄色或棕褐色;在肿瘤边缘间质中高表达,管腔扩张,内见癌细胞;在癌巢内表达较少,管腔闭锁呈条索状,散在分布(图1)。

HMGB1阳性表达率在ICC组织、癌旁组织、正常胆管组织中分别为58.5%(38/65)、33.8%(22/65)、13.3%(4/30);两两比较,差异均有统计学意义(ICC组织 vs. 癌旁组织: $\chi^2=7.924$, $P<0.05$;ICC组织 vs. 正常胆管组织: $\chi^2=16.948$, $P<0.05$;癌旁组织 vs. 正常胆管组织: $\chi^2=4.345$, $P<0.05$)。MVD(CD31)的平均计数为 12.66 ± 5.8 , ≤ 12.66 为低MVD计数, >12.66 为高MVD计数。高MVD计数率在ICC组织、癌旁组织、正常胆管组织中分别为49.2%(32/65)、24.6%(16/65)、6.7%(2/30);两两比较,差异均有统计学意义(ICC组织 vs. 癌旁组织: $\chi^2=8.455$, $P<0.05$;ICC组织 vs. 正常胆管组织: $\chi^2=16.182$, $P<0.05$;癌旁组织 vs. 正常胆管组织: $\chi^2=4.306$, $P<0.05$) (表1)。

2.2 HMGB1与MVD计数与ICC患者临床病理特征的联系

HMGB1在ICC组织中的表达与肿瘤细胞的分化程度、血管侵袭和淋巴转移明显有关(均 $P<0.05$);HMGB1在ICC组织中的表达与患者的年龄、性别、及肿瘤的大小均无明显关系(均 $P>0.05$)。MVD计数与ICC患者血管侵袭明显有关($P=0.013$),在65例病理组织中有血管侵袭的患者达到41例(63.1%);MVD计数与患者年龄、性别、淋巴结转移、肿瘤分化程度、肿瘤的大小均无明显关系(均 $P>0.05$) (表2)。

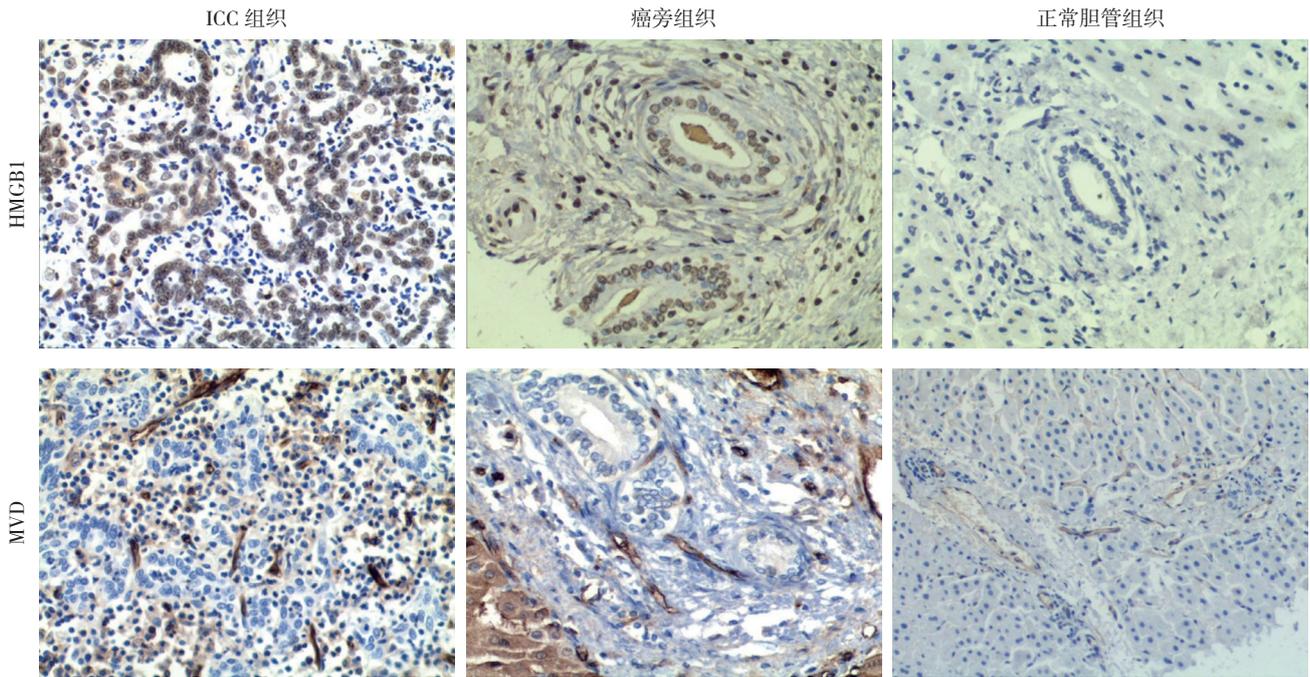


图 1 免疫组化检测结果 (× 200)

Figure 1 Results of immunohistochemical staining (×200)

表 1 各标本组织中 HMGB1 表达与 MVD 计数比较 [n (%)]

Table 1 Comparison of the HMGB1 expressions and MVD counts among groups [n (%)]

组织	n	HMGB1 表达		MVD 计数	
		阳性	阴性	高	低
ICC	65	38 (58.5)	27 (41.5)	32 (49.2)	33 (50.8)
癌旁组织	65	22 (33.8)	43 (66.2)	16 (24.6)	49 (75.4)
正常胆管组织	30	4 (13.3)	26 (86.7)	2 (6.7)	28 (93.3)

表 2 HMGB1 表达及 MVD 计数与 ICC 患者临床病理因素的关系 [n (%)]

Table 2 Relations of HMGB1 expression and MVD count with the clinicopathologic factors of ICC patients [n (%)]

项目	n	HMGB1 表达		χ^2	P	MVD 计数		χ^2	P
		阳性	阴性			高	低		
性别									
男	32	18 (56.2)	14 (43.8)	0.127	0.722	19 (59.4)	13 (40.6)	2.295	0.107
女	33	20 (60.6)	13 (39.4)			13 (39.4)	20 (60.6)		
年龄 (岁)									
≤ 50	23	13 (56.5)	10 (43.5)	0.055	0.814	10 (43.5)	13 (56.5)	0.471	0.492
> 50	42	25 (57.1)	17 (42.9)			22 (52.4)	20 (47.6)		
分化程度									
高	17	5 (29.4)	12 (70.6)	20.132	0.000	8 (52.9)	9 (47.1)	0.135	0.935
中	31	27 (87.1)	4 (12.9)			15 (48.4)	16 (51.6)		
低	17	6 (35.3)	11 (64.7)			9 (47.1)	8 (52.9)		
肿瘤大小 (cm)									
< 5	22	13 (59.1)	9 (40.9)	0.005	0.941	11 (50.0)	11 (50.0)	0.008	0.929
≥ 5	43	25 (58.1)	18 (41.9)			21 (48.8)	22 (51.2)		
淋巴转移									
(+)	50	25 (50.0)	25 (50.0)	6.388	0.011	24 (48.0)	26 (52.0)	0.131	0.717
(-)	15	13 (86.7)	2 (13.3)			8 (53.3)	7 (46.7)		
血管侵袭									
(+)	41	31 (73.2)	10 (26.8)	13.446	0.000	25 (61.0)	16 (39.0)	6.128	0.013
(-)	24	7 (33.3)	17 (67.7)			7 (29.2)	17 (70.8)		

2.3 ICC 组织中 HMGB1 表达与 MVD 计数相关性分析

利用 χ^2 检验和 Spearman 相关系数分析法对表中数据进行统计学分析, 结果显示, 在 65 例 ICC 标本组织中 HMGB1 的表达与 MVD 计数呈明显正相关 ($r=0.330, P=0.008$) (表 3)。

表 3 ICC 组织中 HMGB1 表达与 MVD 计数的相关性
Table 3 Correlation analysis between HMGB1 and MVD expressions in tumor tissue

HMGB1 表达	MVD 计数		阳性率 (%)
	高	低	
阳性	24	14	63.2
阴性	8	19	29.6
<i>r</i>	0.330		
<i>P</i>	0.008		

2.4 ICC 患者的生存分析

所有患者的生存信息收集均采用电话、信件方式随访。肿瘤组患者的平均生存时间为 25 个月, 中位生存时间为 17 个月。ICC 患者术后的 1、3、5 年生存率分别为 55.4%、36.9%、7.7%。

ICC 患者中, HMGB1 阳性患者生存率明显低于 HMGB1 阴性者 ($\chi^2=6.278, P=0.012$); 高 MVD 计数患者生存率明显低于低 MVD 计数患者 ($\chi^2=5.101, P=0.024$); 进一步分析显示, HMGB1 阳性+高 MVD 计数患者生存率最低, 分别低于 HMGB1 阴性+低 MVD 计数患者 ($\chi^2=5.979, P=0.014$)、HMGB1 阳性+低 MVD 计数患者 ($\chi^2=4.305, P=0.038$)、HMGB1 阴性+高 MVD 计数患者 ($\chi^2=4.344, P=0.037$) (图 2)。

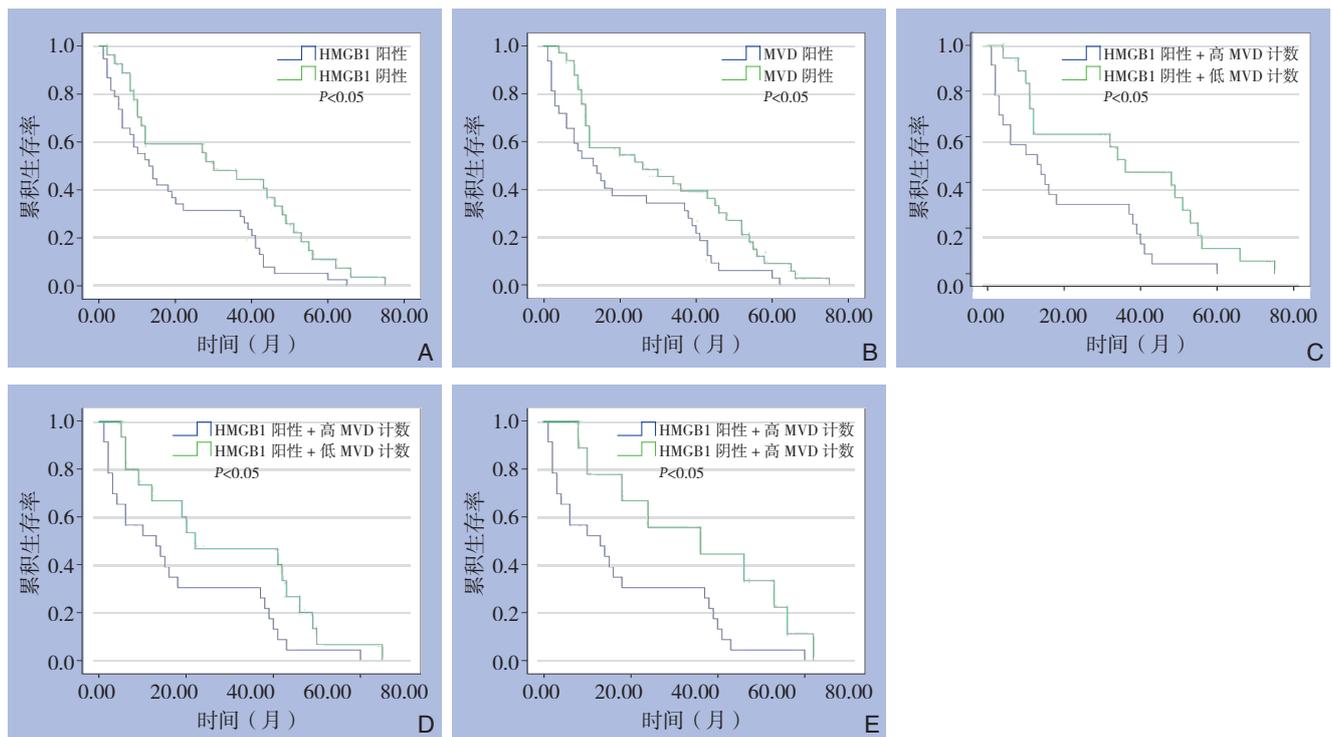


图 2 不同 HMGB1 与 MVD 状态 ICC 患者生存曲线 A: HMGB1 阳性患者与 HMGB1 阴性患者比较; B: 高 MVD 计数患者与低 MVD 计数患者比较; C: HMGB1 阳性+高 MVD 计数患者与 HMGB1 阴性+低 MVD 计数患者比较; D: HMGB1 阳性+高 MVD 计数患者与 HMGB1 阳性+低 MVD 计数患者比较; E: HMGB1 阳性+高 MVD 计数患者与 HMGB1 阴性+高 MVD 计数患者比较

Figure 2 Survival curves of ICC patients with different HMGB1 and MVD statuses A: Comparison between patients with positive and negative HMGB1 expression; B: Comparison between patients with high and low MVD count; C: Comparison between patients with positive HMGB1 plus high MVD count and patients with negative HMGB1 plus low MVD count; D: Comparison between patients with positive HMGB1 plus high MVD count and patients with positive HMGB1 plus low MVD count; E: Comparison between patients with positive HMGB1 plus high MVD count and patients with negative HMGB1 plus low MVD count

3 讨论

虽然ICC的发病机制尚不清楚,但目前已经达成共识的危险因素包括原发性硬化性胆管炎、肝吸虫病、胆结石和慢性丙型肝炎病毒感染^[19]。这些危险因素所诱发的慢性炎症与肝内胆道梗阻形成了复杂的促肿瘤生成微环境^[20]。在肿瘤微环境中,细胞因子、趋化因子和活性氧诱导炎症介导的免疫细胞募集,导致胆道上皮细胞坏死,引起HMGB1向细胞外环境主动分泌和被动释放^[21]。而HMGB1的释放又进一步加剧炎症反应,使得ICC的肿瘤微环境中存在炎症与的癌变的恶性循环。

肿瘤的微血管生成成为肿瘤的发展提供血液和营养物质,与恶性肿瘤的发生和转移有着密切的联系^[22],且微血管计数MVD越多,肿瘤细胞生长越旺盛,恶性程度越高,病患预后越差^[23]。国外学者Shpitz等^[24]通过对178例结肠癌患者的标本进行研究,发现癌旁病灶内细胞在异型增生的过程中,组织内的MVD计数也在不断攀升,在肿瘤细胞开始起源时其新生血管就已经开始活跃,MVD可作为重要判定预后的指标。MVD水平的升高,增强了肿瘤的侵袭能力,导致患者生存期越短,该理论在胆囊癌^[25]、胃间质瘤^[26]和胰腺癌^[27]中也得到了证实。

HMGB1作为细胞核内非组蛋白,与HMGB2、HMGB3共同组成HMGB家族,早期被认为是染色质的组成部分,参与DNA转录调节,暴露转录因子结合位点^[28]。至1999年Wang等^[29]提出,其作为炎症因子具有促细胞增殖分化、促炎症发展的作用。近年来对HMGB1研究的深入,已明确微环境内高表达的HMGB1通过启动激活炎症通路,促使细胞凋亡逃逸和永恒增殖,进而促进了癌细胞的发生发展和浸润转移^[30]。HMGB1可能通过以下方式促进肿瘤微血管的生成:(1) HMGB1/RAGE/NF- κ B信号轴的激活^[31],机体受到炎症刺激时,细胞外HMGB1通过与相应靶细胞表面抗体结合,启动信号通路,转录因子NF- κ B水平上调,其调控的促血管生成因子水平上升,推动微血管生成;(2) HMGB1与RAGE受体结合后可以激活细胞内MAPK信号通路^[32],最终导致细胞外信号调节激酶(EPK)1/2的活化,使组织微环境内修复能力增强,内皮细胞增殖活跃,促进了微血管生成^[33];(3) JAK/STAT信号通路^[34]:STAT在正常组织中很少甚至没有活化,HMGB1通过该通路调节炎症反应,使STAT水平上调,特别是STAT3的过度活

化,可直接致使肿瘤细胞逃逸凋亡,加速肿瘤微环境中微血管生成^[35];此外, HMGB1在炎症反应中可以直接致使内皮祖细胞及造血干细胞的激活,加速炎症损伤局部微环境中微血管的生成;HMGB1与肝脏脂肪代谢产物肝磷脂结合,可以促进促血管生成因子上调^[36]。

本研究通过免疫组化方法检测发现肿瘤组织、癌旁组织、正常组织中HMGB1以及MVD计数的变化是呈逐渐减弱趋势的,差异均具有统计意义;而且相关性分析也证实HMGB1的表达与MVD计数呈正相关($r=0.330$, $P=0.008$)。由此可见, HMGB1在癌组织中表达最为活跃,其在肿瘤的发生与进展过程中起重要的推进作用,微血管密度的表达情况亦与HMGB1呈现同步性,可见HMGB1可以促进肿瘤微血管的形成,加强肿瘤的侵袭和转移能力。而具体的机制也有待我们完善更深层次探究。

临床病理因素联系的分析结果与笔者以往所做研究结果相符^[37], HMGB1的表达与肿瘤细胞的分化程度、血管侵袭和淋巴转移有关($P<0.05$),与患者的年龄、性别、肿瘤的大小无关($P>0.05$); MVD检测结果提示MVD计数与肿瘤血管侵袭亦存在密切联系($P<0.05$),而与肿瘤的淋巴结转移、患者年龄、性别、肿瘤大小、肿瘤的分化程度均无关($P>0.05$)。因此得出, HMGB1与MVD与ICC的发生发展关系密切,过表达的HMGB1通过各种信号通路系统诱导癌旁组织微血管生成活跃,直接使进肿瘤的生长发展和侵袭转移;而MVD计数的增加更是预示肿瘤侵袭能力的增强,为肿瘤的转移和生长都提供了重要的途径。

通过对65例ICC患者生存率分析可知, HMGB1表达与MVD计数对患者的预后具有重要的影响, HMGB1阳性比HMGB1阴性表达着生存率明显降低, MVD亦是如此,且当HMGB1与MVD的表达同时阳性时,患者生存率最低。恶性肿瘤最重要的特征就是转移,在此过程中癌细胞从原发部位向毗邻组织或远处进展。肿瘤微血管生成是重要环节,本研究的数据表明HMGB1过表达通过促进微血管生成诱导并赋予ICC细胞更强有力的转移能力, ICC患者HMGB1表达水平与肿瘤微血管生成影响患者的最终生存时间,对其预后具有重要的预测作用, HMGB1与MVD的预警意义值得更深入的研究。

综上所述, HMGB1与肿瘤微血管生成对于

ICC患者的预后具有重要的警示意义,其是否可应用于临床上作为ICC患者的预测指标,还需要更深入研究。目前国内外相关的报道是极少的,若能抑制ICC中HMGB1的高表达,达到阻断肿瘤微血管生成的效果,有望延缓肿瘤的发生发展。该研究也为攻克ICC这一难题提供了新的思路。

参考文献

- [1] 李雪鹏,刘苏来,蒋波.肝内胆管癌分子水平研究进展[J].中国普通外科杂志,2019,28(2):219-226. doi:10.7659/j.issn.1005-6947.2019.02.013.
Li XP, Liu SL, Jiang B. Progress of molecular profiling of intrahepatic cholangiocarcinoma[J]. Chinese Journal of General Surgery, 2019, 28(2):219-226. doi:10.7659/j.issn.1005-6947.2019.02.013.
- [2] 唐陈伟,童焕军,汤朝晖.肝内胆管癌的综合治疗[J].中国普通外科杂志,2019,28(8):903-909. doi:10.7659/j.issn.1005-6947.2019.08.001.
Tang CW, Tong HJ, Tang ZH. Multimodality treatment of intrahepatic cholangiocarcinoma[J]. Chinese Journal of General Surgery, 2019, 28(8):903-909. doi:10.7659/j.issn.1005-6947.2019.08.001.
- [3] Forner A, Vidili G, Rengo M, et al. Clinical presentation, diagnosis and staging of cholangiocarcinoma[J]. Liver Int, 2019, 39(Suppl 1):98-107. doi:10.1111/liv.14086.
- [4] Kim E, Ku SK, Yang S, et al. Collismycin C reduces HMGB1-mediated septic responses and improves survival rate in septic mice[J]. J Asian Nat Prod Res, 2019, doi:10.1080/10286020.2019.1706497.
- [5] Fu Y, Lei J, Zhuang Y, et al. Overexpression of HMGB1 A-box reduced IL-1 β -induced MMP expression and the production of inflammatory mediators in human chondrocytes[J]. Exp Cell Res, 2016, 349(1):184-190. doi:10.1016/j.yexcr.2016.10.014.
- [6] Lv W, Chen N, Lin Y, et al. Macrophage migration inhibitory factor promotes breast cancer metastasis via activation of HMGB1/TLR4/NF kappa B axis[J]. Cancer Lett, 2016, 375(2):245-255. doi:10.1016/j.canlet.2016.02.005.
- [7] Mandke P, Vasquez KM. Interactions of high mobility group box protein 1 (HMGB1) with nucleic acids: Implications in DNA repair and immune responses[J]. DNA Repair (Amst), 2019, 83:102701. doi:10.1016/j.dnarep.2019.102701.
- [8] Wang Y, Jiang Z, Yan J. HMGB1 as a Potential Biomarker and Therapeutic Target for Malignant Mesothelioma[J]. Dis Markers, 2019, 2019:4183157. doi:10.1155/2019/4183157.
- [9] Porter RJ, Murray GI, Brice DP, et al. Novel biomarkers for risk stratification of Barrett's oesophagus associated neoplastic progression-epithelial HMGB1 expression and stromal lymphocytic phenotype[J]. Br J Cancer, 2019. doi:10.1038/s41416-019-0685-1. [Epub ahead of print]
- [10] Gao H, Gong N, Ma Z, et al. LncRNA ZEB2-AS1 promotes pancreatic cancer cell growth and invasion through regulating the miR-204/HMGB1 axis[J]. Int J Biol Macromol, 2018, 116:545-551. doi:10.1016/j.ijbiomac.2018.05.044.
- [11] Zhang D, Cao J, Zhong Q, et al. Long noncoding RNA PCAT-1 promotes invasion and metastasis via the miR-129-5p-HMGB1 signaling pathway in hepatocellular carcinoma[J]. Biomed Pharmacother, 2017, 95:1187-1193. doi:10.1016/j.biopha.2017.09.045.
- [12] Suren D, Arda Gokay A, Sayiner A. High Mobility Group Box 1 (HMGB1) expression in gastric adenocarcinomas[J]. J BUON, 2018, 23(2):422-427.
- [13] Fan C, Zhang J, Liu Z, et al. Prognostic role of microvessel density in patients with glioma[J]. Medicine (Baltimore), 2019, 98:e14695. doi:10.1097/MD.00000000000014695.
- [14] Lan J, Li J, Ju X, et al. Relationship between microvessel density and cancer stem cells in tumor angiogenesis: a meta-analysis[J]. Biomark Med, 2016, 10(8):919-32. doi: 10.2217/bmm-2016-0026.
- [15] Hu X, Liu H, Ye M, et al. Prognostic value of microvessel density in cervical cancer[J]. Cancer Cell Int, 2018, 18:152. doi:10.1186/s12935-018-0647-3.
- [16] Möbius C, Demuth C, Aigner T, et al. Evaluation of VEGF A expression and Microvascular density as prognostic factors in extrahepatic hilangiocarcinoma[J]. Eur J Surg Oncol, 2007, 33(8):1025-1029. doi:10.1016/j.ejso.2007.02.020.
- [17] Simons MP, Moore JM, Kemp TJ, et al. Identification of the mycobacterial subcomponents involved in the release of tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand from human neutrophils[J]. Infect Immun, 2007, 75(3):1265-1271. doi:10.1128/IAI.00938-06.
- [18] Thelen A, Scholz A, Weichert W, et al. Tumor-associated angiogenesis and lymphangiogenesis correlate with progression of intrahepatic cholangiocarcinoma[J]. Am J Gastroenterol, 2010, 105(2):1123-1132. doi:10.1038/ajg.2009.674.
- [19] Chinchilla-López P, Aguilar-Olivos NE, García-Gómez J, et al. Prevalence, Risk Factors, and Survival of Patients with Intrahepatic Cholangiocarcinoma[J]. Ann Hepatol, 2017, 16(4):565-568. doi:10.5604/01.3001.0010.0293.
- [20] 谢伟选,柏杨,李福利,等. TGF- β 1、survivin和caspase-3在肝内胆管结石相关性肝内胆管癌中的表达及临床意义[J].中国普

- 通外科杂志, 2019, 28(8):967-976. doi:10.7659/j.issn.1005-6947.2019.08.009.
- Xie WX, Bai Y, Li FL, et al. Expressions of TGF- β 1, survivin and caspase-3 in hepatolithiasis-associated intrahepatic cholangiocarcinoma and their clinical significance[J]. Chinese Journal of General Surgery, 2019, 28(8):967-976. doi:10.7659/j.issn.1005-6947.2019.08.009.
- [21] Xu YF, Ren XY, Li YQ, et al. High expression of Talin-1 is associated with poor prognosis in patients with nasopharyngeal carcinoma[J]. BMC Cancer, 2015, 15:332. doi:10.1186/s12885-015-1351-5.
- [22] Al-Ghorbani M, Vigneshwaran V, Ranganatha VL, et al. Synthesis of oxadiazole-morpholine derivatives and manifestation of the repressed CD31 Microvessel Density (MVD) as tumoral angiogenic parameters in Dalton's Lymphoma[J]. Bioorg Chem, 2015, 60:136-146. doi:10.1016/j.bioorg.2015.04.008
- [23] Bunsiripaiboon P, Sornmayura P, Wilasrusmee C. The prognostic significance of microvessel density in intrahepatic cholangiocarcinoma[J]. J Med Assoc Thai, 2010, 93(1):66-72.
- [24] Shpitz B, Gochberg S, Neufeld D, et al. Angiogenic switch in earliest stages of human colonic tumorigenesis[J]. Anticancer Res, 2003, 23(6D):5153-5157.
- [25] Giatromanolaki A, Sivridis E, Koukourakis MI, et al. Prognostic role of angiogenesis in operable carcinoma of the gallbladder[J]. Am J Clin Oncol, 2002, 25(1):38-41. doi: 10.1097/0000421-200202000-00007.
- [26] Imamura M, Yamamoto H, Nakamura N, et al. Prognostic significance of angiogenesis in gastrointestinal stromal tumor[J]. Mod Pathol, 2007, 20(5):529-537. doi: 10.1038/modpathol.3800767.
- [27] Takagi K, Takada T, Amano H. A high peripheral microvessel density count correlates with a poor prognosis in pancreatic cancer[J]. J Gastroenterol, 2005, 40(4):402-408. doi:10.1007/s00535-004-1556-x.
- [28] Kozlova AL, Valieva ME, Maluchenko NV, et al. HMGB Proteins as DNA Chaperones That Modulate Chromatin Activity[J]. Mol Biol (Mosk), 2018, 52(5):737-749. doi:10.1134/S0026898418050099.
- [29] 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. doi: 10.1126/science.285.5425.248.
- [30] Avgousti DC, Herrmann C, Kulej K, et al. A core viral protein binds host nucleosomes to sequester immune danger signals[J]. Nature, 2016, 535(7610):173-177. doi: 10.1038/nature18317.
- [31] Han R, Liu Z, Sun N, et al. BDNF Alleviates Neuroinflammation in the Hippocampus of Type 1 Diabetic Mice via Blocking the Aberrant HMGB1/RAGE/NF- κ B Pathway[J]. Aging Dis, 2019, 10(3):611-625. doi: 10.14336/AD.2018.0707.
- [32] Wang L, Yu L, Zhang T, et al. HMGB1 enhances embryonic neural stem cell proliferation by activating the MAPK signaling pathway[J]. Biotechnol Lett, 2014, 36(8):1631-1639. doi:10.1007/s10529-014-1525-2.
- [33] Fucikova J, Kralikova P, Fialova A, et al. Human tumor cells killed by anthracyclines induce a tumor-specific immune response[J]. Cancer Res, 2011, 71(14):4821-4833. doi:10.1158/0008-5472.CAN-11-0950.
- [34] Zhang L, Wang Y, Ma J, et al. Exogenous MSCs ameliorate hypoxia/reoxygenation injury in renal tubular epithelial cells through JAK/STAT signaling pathway-mediated regulation of HMGB1[J]. Am J Transl Res, 2017, 9(5):2412-2420.
- [35] Aguilar-Cazares D, Meneses-Flores M, Prado-Garcia H, et al. Relationship of dendritic cell density, HMGB1 expression, and tumor-infiltrating lymphocytes in non-small cell lung carcinomas[J]. Appl Immunohistochem Mol Morphol, 2014, 22(2):105-113. doi:10.1097/PAI.0b013e3182849808.
- [36] He Q, Fu Y, Ding X, et al. Correction: High-mobility group box 1 induces endoplasmic reticulum stress and activates hepatic stellate cells[J]. Lab Invest, 2019, 99(3):439-442. doi:10.1038/s41374-018-0141-5.
- [37] 柏杨, 余锋, 赵海滨, 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.
- Bai Y, Yu F, Zhao HB, et al. Expression and significance of HMGB1 and NF- κ B in intrahepatic lithiasis associated with intrahepatic cholangiocarcinoma[J]. Chinese Journal of General Surgery, 2015, 24(7):983-989. doi:10.3978/j.issn.1005-6947.2015.07.012.

(本文编辑 姜晖)

本文引用格式: 柏杨, 刘洪, 方征, 等. 高迁移率族蛋白1在肝内胆管癌中的作用及其与肿瘤微血管形成的关系[J]. 中国普通外科杂志, 2020, 29(2):171-178. doi:10.7659/j.issn.1005-6947.2020.02.008

Cite this article as: Bai Y, Liu H, Fang Z, et al. Function of high mobility group protein 1 in intrahepatic cholangiocarcinoma and its relationship with tumor microangiogenesis[J]. Chin J Gen Surg, 2020, 29(2):171-178. doi:10.7659/j.issn.1005-6947.2020.02.008