



doi:10.7659/j.issn.1005-6947.2019.10.015
http://dx.doi.org/10.7659/j.issn.1005-6947.2019.10.015
Chinese Journal of General Surgery, 2019, 28(10):1269-1274.

· 临床研究 ·

高迁移率族蛋白 2 在结直肠癌组织中的表达及临床意义

李前, 李定明, 王卫卫, 邱家声, 陈泽群

(广东省茂名市人民医院 胃肠外科, 广东 茂名 525000)

摘要

目的: 探讨结直肠癌组织中高迁移率族蛋白 2 (HMGB2) 的表达及其临床意义。

方法: 收集 2012 年 1 月—2014 年 1 月茂名市人民医院胃肠外科收治的 82 例结直肠癌患者术后组织标本及临床资料, 用免疫组化方法检测标本中 HMGB2 表达, 分析 HMGB2 表达与结直肠癌患者临床病理因素的关系及无瘤生存率和总生存率的关系, 并分析影响结直肠癌患者无瘤生存率和总生存率的危险因素。

结果: HMGB2 高表达者比例为 60.9% (50/82), HMGB2 低表达者比例为 39.1% (32/82)。HMGB2 高表达与结直肠癌患者的组织分化程度低、临床分期、T 分期、N 分期和 M 分期有关 (均 $P < 0.05$)。HMGB2 高表达患者 5 年无瘤生存率与总生存率均明显低于 HMGB2 低表达患者 (27.7% vs. 38.7%, $P < 0.05$; 32.1% vs. 41.5%, $P < 0.05$)。多因素分析及结果显示, HMGB2 与 M 分期均为结直肠癌患者无瘤生存率 ($HR = 1.771$, 95% $CI = 1.146 \sim 4.923$, $P = 0.027$; $HR = 3.874$, 95% $CI = 1.886 \sim 7.824$, $P = 0.002$) 与总生存率 ($HR = 1.823$, 95% $CI = 1.035 \sim 3.198$, $P = 0.005$; $HR = 3.865$, 95% $CI = 1.770 \sim 8.278$, $P = 0.001$) 的独立危险因素。**结论:** HMGB2 高表达与结直肠癌患者恶性临床病理特征密切相关, 且是影响结直肠癌患者预后的独立危险因素。

关键词

结直肠肿瘤; 高迁移率族蛋白质类; 预后
中图分类号: R735.3

Expression of high mobility group box 2 in colorectal cancer tissue and its clinical significance

LI Qian, LI Dingming, WANG Weiwei, QIU Jiasheng, CHEN Zequn

(Department of Gastrointestinal Surgery, Maoming People's Hospital, Maoming, Guangdong 525000, China)

Abstract

Objective: To investigate the expression of high-mobility group box 2 (HMGB2) in colorectal cancer tissue and its clinical significance.

Methods: The surgical specimens and clinical data of 82 patients with colorectal cancer treated from January 2012 to January 2014 in the Department of Gastrointestinal Surgery of Maoming People's Hospital were collected. The HMGB2 expressions in the specimens were detected by immunohistochemical staining. The relations of HMGB2 expression with the clinicopathologic factors and postoperative tumor-free and overall survival rates were analyzed, and the risk factors for postoperative tumor-free and overall survival rates of colorectal cancer patients were also analyzed.

Results: The proportion of cases with high HMGB2 expression was 60.9% (50/82) and with low HMGB2

基金项目: 广东省茂名市科技计划资助项目 (190408081701511)。

收稿日期: 2019-08-10; **修订日期:** 2019-09-18。

作者简介: 李前, 广东省茂名市人民医院副主任医师, 主要从事胃肠道肿瘤与基础方面的研究。

通信作者: 陈泽群, Email: qianli848@yeah.net

expression was 39.1% (32/82). The high HMGB2 expression was significantly related to histological differentiation, clinical stage, T classification, N classification and M classification of the colorectal cancer patients (all $P < 0.05$). Both 5-year tumor-free survival and overall survival rates in patients with high HMGB2 expression were significantly lower than those in patients with low HMGB2 expression (27.7% vs. 38.7%, $P < 0.05$; 32.1% vs. 41.5%, $P < 0.05$). The results of multivariate analyses showed that both HMGB2 expression and M classification were independent risk factors for tumor-free survival ($HR = 1.771$, 95% $CI = 1.146-4.923$, $P = 0.027$; $HR = 3.874$, 95% $CI = 1.886-7.824$, $P = 0.002$) and overall survival rates ($HR = 1.823$, 95% $CI = 1.035-3.198$, $P = 0.005$; $HR = 3.865$, 95% $CI = 1.770-8.278$, $P = 0.001$) in patients with colorectal cancer.

Conclusion: High HMGB2 expression is closely associated with malignant clinicopathologic features in patients with colorectal cancer, and also is an independent risk factor for poor prognosis in patients with colorectal cancer.

Key words

Colorectal Neoplasms; High Mobility Group Proteins; Prognosis

CLC number: R735.3

结直肠癌是全球范围内第三大常见的恶性肿瘤，也是全球癌症相关死亡的第二大原因^[1]，由于生活和饮食习惯的改变，过去10年来，我国结直肠癌发病率迅速上升^[2-3]。复发和转移是导致结直肠癌患者预后不佳的主要原因^[4]，转移性结直肠癌患者5年生存率约为13.9%^[5-6]。高迁移率族蛋白（high-mobility group box, HMGB）是高迁移率族蛋白超家族（HMG）成员之一，含有HMG盒基序，其家族的4个成员分别为HMGB1~4，其中HMGB1和HMGB2都是高度保守的核蛋白，作为染色质结合因子，可结合DNA并促进转录蛋白组装^[7]。研究^[8-9]证实HMGB1是结直肠癌的致癌基因，其高表达是预测结直肠癌预后的分子标志物。HMGB2在胚胎发育过程中高表达，主要在成人睾丸和淋巴器官中表达^[10]，在前列腺和卵巢癌中发现HMGB2可调控细胞增殖、迁移和凋亡^[11]。在胃癌中，HMGB2高表达与胃癌预后不良相关^[12]。然而，结直肠癌中HMGB2表达模式和临床意义尚未见报道。本研究通过免疫组化方法评估结直肠癌患者组织标本中HMGB2表达模式及其临床意义。

1 材料与方法

1.1 标本来源

回顾性分析我院2012年1月—2014年1月间胃肠外科收治并行结直肠癌切除术患者共82例。纳入标准：(1) 经手术后切除病理诊断为原发性结直肠癌患者；(2) 除结直肠癌外，不存在其他原发肿瘤；(3) 患者检验及病例资料完整且有完整随访资料者；(4) 结直肠癌患者按NCCN指南原则治疗。排除标准：(1) 不符合上述标准者；(2) 患者随访资料

缺失者。本研究经医院伦理委员会批准实施。

1.2 临床资料收集

从患者病历资料中提取临床和病理资料。其中临床参数包括如下：年龄、性别、肿瘤部位、淋巴结转移和远处转移。根据国际癌症控制联盟（UICC）和美国癌症联合委员会（AJCC）结直肠癌TNM分期系统推荐的肿瘤-淋巴结-转移（TNM）分类系统（第8版）^[13]对病理切片进行评估。由2名对患者的临床资料不知情的病理医师对肿瘤样本进行独立评估。

1.3 随访

无瘤生存时间定义为患者术后当天至随访期间肿瘤首次复发时间或随访截止时间之间的时间间隔。总生存时间定义为患者手术后当天到随访期间或死亡或随访截止时间之间的时间间隔。术后通过门诊或电话定期随访，每半年随访1次，随访内容包括复发及生存情况。

1.4 免疫组化

通过孵育5 μm 厚的石蜡包埋的结直肠癌切片行免疫组织化学染色。将石蜡包埋的切片在二甲苯中脱石蜡并在不同浓度梯度的系列乙醇中再水合；用3%过氧化氢溶液阻断内源性过氧化物酶活性，并用3%山羊血清阻断非特异性抗原。随后，将抗HMGB2（1:200；英国Abcam公司）一抗4 $^{\circ}\text{C}$ 下孵育于组织切片过夜。以磷酸盐缓冲盐水孵育的切片为阴性对照。将切片与过氧化物酶缀合的二抗于37 $^{\circ}\text{C}$ 室温孵育2 h。待组化切片出现棕黄即终止染色，组织切片用苏木精复染，显微镜下观察。

1.5 免疫组化评分

选择每个载玻片中至少5个随机视野并由2名病理医师独立评估。阳性细胞的百分比评分：0分=0%细

胞染色; 1分=1%~10%细胞染色; 2分=11%~50%细胞染色; 3分=51%~100%细胞染色。染色强度评分如下: 0分=阴性染色; 1分=弱染色; 2分=中度染色; 3分=重度染色。最终免疫评分=染色百分比评分×染色强度评分。染色评分0~4分定义为低表达, 染色评分6~9分定义为高表达。

1.6 统计学处理

所有分析均使用SPSS 17.0软件进行。 χ^2 检验评估临床病理因素与HMGB2表达之间的关系, Kaplan-Meier生存分析及对数秩检验分析和比较患者生存率, Cox比例风险回归模型分析影响结直肠癌患者预后的因素, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 结直肠癌组织中 HMGB2 的表达

免疫组化显示HMGB2主要表达于癌细胞细胞核中。全部患者中HMGB2高表达者比例为

60.9% (50/82), HMGB2低表达者比例为39.1% (32/82)。HMGB2在结直肠癌组织中代表性免疫组化染色结果见图1。

2.2 结直肠癌组织中 HMGB2 表达与临床病理因素的关系

HMGB2高表达与患者的组织学分化程度低、临床分期、T分期、N分期和M分期有关(均 $P < 0.05$); 与患者年龄、性别、肿瘤大小、肿瘤位置无关(均 $P > 0.05$) (表1)。

2.3 结直肠癌组织中 HMGB2 表达与患者预后间的关系

生存分析示, HMGB2高表达组5年无瘤生存率和总生存率分别为27.7%和32.1%, 而HMGB2低表达组5年无瘤生存率和总生存率分别为38.7%和41.5%, HMGB2高表达组无瘤生存率和总生存率均明显低于HMGB2低表达组(均 $P < 0.05$) (图2)。

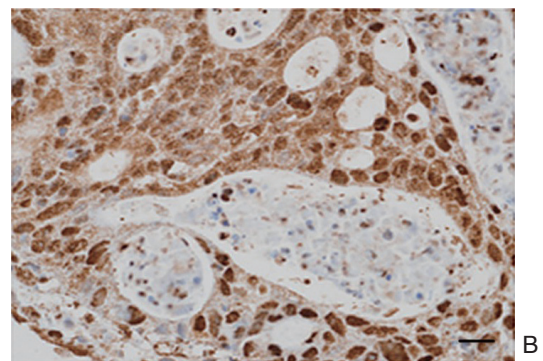
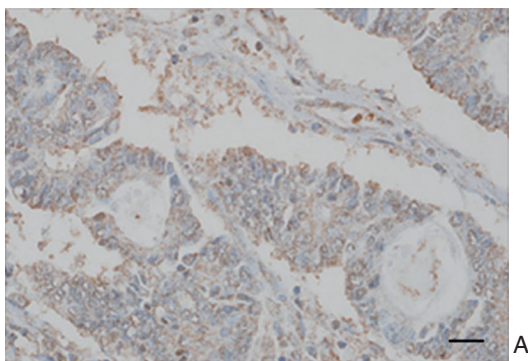


图 1 免疫组织检测 HMGB2 表达 (标尺: 100 μ m) A: 癌组织中 HMGB2 低表达; B: 癌组织中 HMGB2 高表达
Figure 1 Immunohistochemical staining for HMGB2 expression (bar: 100 μ m) A: Low expression of HMGB2 in cancer tissue; B: High expression of HMGB2 in cancer tissues

表 1 结直肠癌患者中 HMGB2 表达与临床病理因素之间的关系 [n (%)]

Table 1 Associations between HMGB2 expression and clinicopathologic characteristics in colorectal cancer patients [n (%)]

参数	n	高表达组 (n=50)	低表达组 (n=32)	P	参数	n	高表达组 (n=50)	低表达组 (n=32)	P
年龄 (岁)					T 分期				
< 50	32	22 (68.75)	10 (31.25)	0.243	T1~T2	28	10 (35.7)	18 (64.3)	0.007
≥ 50	50	28 (56.00)	22 (44.00)		T3~T4	54	40 (74.1)	14 (25.9)	
性别					N 分期				
男	27	15 (55.5)	12 (44.5)	0.319	N0~N1	30	11 (36.7)	19 (63.3)	0.001
女	55	35 (63.5)	20 (36.4)		N2	52	39 (75.0)	13 (25.0)	
临床分期					M 分期				
I~II	23	8 (34.8)	15 (65.2)	0.002	M0	72	41 (56.9)	31 (43.1)	0.001
III~IV	59	42 (71.2)	17 (28.8)		M1	10	9 (90.0)	1 (10.0)	
肿瘤大小 (cm)					分化程度				
≤ 5	25	14 (56.0)	11 (44.0)	0.304	高/中	52	26 (50.0)	26 (50.0)	0.005
> 5	57	36 (61.2)	21 (38.8)		低	30	24 (80.0)	6 (20.0)	
肿瘤位置									
右侧	29	16 (55.2)	13 (44.8)	0.319					
左侧	53	34 (64.2)	19 (35.8)						

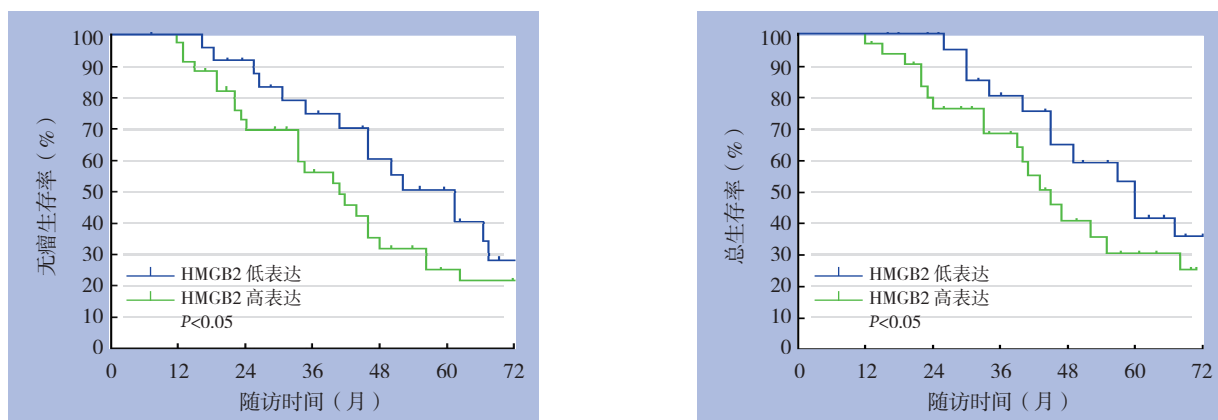


图 2 不同 HMGB2 表达状态结直肠癌患者生存曲线

Figure 2 The survival curves between colorectal cancer patients with different HMGB2 expressions

2.4 结直肠癌患者无瘤生存率的影响因素分析

单因素分析示：患者临床分期、T分期、N分期、M分期和HMGB2表达是影响结直肠癌患者无瘤生存率的危险因素（均 $P < 0.05$ ），多因素分析示：M分期（ $P = 0.002$ ）和HMGB2表达（ $P = 0.027$ ）是影响结直肠癌患者无瘤生存率的独立危险因素（表2）。

2.5 结直肠癌患者总生存率的影响因素分析

单因素分析示：患者临床分期、T分期、N分期、M分期、组织分化和HMGB2表达是影响结直肠癌患者总生存率的危险因素（均 $P < 0.05$ ），多因素分析示：M分期（ $P = 0.001$ ）和HMGB2表达（ $P = 0.005$ ）是影响结直肠癌患者总生存率的独立危险因素（表3）。

表 2 结直肠癌患者术后无瘤生存率影响因素的单变量与多变量分析

Table 2 Univariate and multivariate analyses of factors for disease-free survival in colorectal cancer patients

参数	单因素分析			多因素分析		
	HR	95% CI	P	HR	95% CI	P
年龄 (<50 岁 vs. ≥ 50 岁)	0.871	0.413~1.071	0.091	—	—	—
性别 (女性 vs. 男性)	1.963	0.922~2.678	0.175	—	—	—
肿瘤大小 (≥ 5 cm vs. <5 cm)	1.407	0.783~2.452	0.165	—	—	—
肿瘤位置 (左 vs. 右)	0.831	0.447~1.271	0.082	—	—	—
临床分期 (III~IV vs. I~II)	2.862	1.647~6.523	<0.001	1.412	0.747~4.522	0.211
T分期 (T3~T4 vs. T1~T2)	1.707	1.094~2.325	0.030	1.934	0.786~3.812	0.167
N分期 (N2 vs. N0~N1)	2.418	1.582~4.476	0.021	1.174	0.478~2.54	0.878
M分期 (M1 vs. M0)	7.432	3.777~14.934	<0.001	3.874	1.886~7.824	0.002
组织分化 (低 vs. 高/中)	1.418	0.888~2.722	0.133	—	—	—
HMGB2 表达 (高 vs. 低)	2.719	1.643~4.476	<0.001	1.771	1.146~4.923	0.027

表 3 结直肠癌患者术后总生存率影响因素的单变量与多变量分析

Table 3 Univariate and multivariate analyses of factors for overall survival in colorectal cancer patients

参数	单因素分析			多因素分析		
	HR	95% CI	P	HR	95% CI	P
年龄 (<50 岁 vs. ≥ 50 岁)	0.651	0.409~1.053	0.081	—	—	—
性别 (女性 vs. 男性)	1.491	0.908~2.470	0.115	—	—	—
肿瘤大小 (≥ 5 cm vs. <5 cm)	1.212	0.763~2.342	0.185	—	—	—
肿瘤位置 (左 vs. 右)	0.711	0.497~1.264	0.079	—	—	—
临床分期 (III~IV vs. I~II)	3.642	1.607~8.324	<0.001	1.812	0.717~4.523	0.212
T分期 (T3~T4 vs. T1~T2)	1.792	1.054~2.748	0.032	1.443	0.863~2.384	0.144
N分期 (N2 vs. N0~N1)	2.499	1.482~4.113	0.002	1.087	0.483~2.412	0.836
M分期 (M1 vs. M0)	5.196	2.515~13.513	<0.001	3.865	1.770~8.278	0.001
组织分化 (低 vs. 高中)	2.532	1.276~4.541	0.021	2.476	1.087~4.389	0.075
HMGB2 表达 (高 vs. 低)	3.854	1.257~7.400	<0.001	1.823	1.035~3.198	0.005

3 讨论

随着结肠镜筛查的普及,越来越多的结直肠癌患者在疾病早期被诊断,但仍存在部分患者确诊时已处于中晚期,导致术后效果欠佳^[14-18]。

HMGB2蛋白是HMG蛋白家族之一,位于4q34.1上,分子量约15 kD,尽管其与癌基因HMGB1高度同源且80%蛋白质相似,但其在癌症中的表达模式和功能研究少见报道^[19-22]。

最近研究^[12]报道在198例胃癌癌组织中, HMGB2高表达占110例,低表达占88例,这与本研究结果类似。本研究发现HMGB2高表达与结直肠癌患者组织学分化程度低、临床分期晚、T分期、N分期和M分期密切相关(均 $P<0.05$),提示HMGB2高表达患者肿瘤分化程度低且处于临床晚期。HMGB2高表达与结直肠癌患者年龄、性别、肿瘤大小和肿瘤位置间无明显关系。文献^[12]报道HMGB2高表达与胃癌患者晚期临床分期相关,结果与本研究类似。

本研究发现HMGB2高表达组患者无瘤生存率和总生存率均显著低于HMGB2低表达组患者,提示HMGB2高低表达组患者无瘤生存率和总生存率存在差异。单因素和多因素分析均显示HMGB2表达是影响结直肠癌患者无瘤生存率和总生存率的独立危险因素。Kwon等^[23]报道肝细胞癌患者癌组织中HMGB2高表达与患者总生存率低显著相关,且敲降HMGB2表达可在体外抑制肝癌细胞的增殖和侵袭能力。Wu等^[24]证实HMGB2蛋白在多形性胶质母细胞瘤中的表达显著高于正常脑组织, HMGB2高表达是影响多形性胶质母细胞瘤患者总生存率的唯一独立危险因素,体外沉默HMGB2表达可显著降低癌细胞活力、侵袭能力并显著抑制小鼠体内成瘤能力。上述研究结果均提示HMGB2高表达促进肿瘤进展,且和肿瘤预后不良密切相关。

在结直肠癌中HMGB2表达影响预后的机制尚不清楚,可能机制如下:(1) HMGB2基因表达可能参与癌细胞的凋亡:文献^[25]报道在结直肠癌细胞系中, HMGB2表达水平高于正常结直肠癌细胞系,结直肠癌细胞系HMGB2高表达通过调节P53基因表达抑制癌细胞凋亡。(2) 在结直肠癌中, HMGB2基因受到长链非编码RNA表达调节,研究显示长链非编码RNA CRCMSL可显著降低癌细胞系中HMGB2基因表达水平,进而抑制癌细胞增殖和侵袭能力,并促进凋亡^[26]。(3) HMGB2表达影响癌细胞糖代谢过程,研究发现在乳腺癌细胞中^[21],

HMGB2通过靶向乳酸脱氢酶B和果糖-1,6-二磷酸酶1促进乳腺癌细胞的代谢重编程过程而加速癌症进展。本研究中发现的HMGB2高表达与患者不良预后相关是否与上述因素相关需要进一步研究。

本研究存在如下局限性:本研究为单中心回顾性研究,病例数目较少,尚需要多中心大样本研究来证实本研究结论;未探讨HMGB2影响结直肠癌患者预后的分子机制。

总之,结直肠癌中HMGB2表达与患者恶性临床病理特征密切相关;HMGB2表达是影响结直肠癌患者预后的独立危险因素。

参考文献

- [1] Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. *CA Cancer J Clin*, 2018, 68(6):394-424. doi: 10.3322/caac.21492.
- [2] 李道娟, 李倩, 贺宇彤. 结直肠癌流行病学趋势[J]. *肿瘤防治研究*, 2015, 42(3):305-310. doi:10.3971/j.issn.1000-8578.2015.03.020.
- [3] Li DJ, Li Q, He YT. Epidemiological Trends of Colorectal Cancer[J]. *Cancer Research on Prevention and Treatment*, 2015, 42(3):305-310. doi:10.3971/j.issn.1000-8578.2015.03.020.
- [4] Chen W, Zheng R, Baade PD, et al. Cancer statistics in China, 2015[J]. *CA Cancer J Clin*, 2016, 66(2):115-132. doi: 10.3322/caac.21338.
- [5] Siegel RL, Miller KD, Fedewa SA, et al. Colorectal cancer statistics, 2017[J]. *CA Cancer J Clin*, 2017, 67(3):177-193. doi: 10.3322/caac.21395.
- [6] Loree JM, Kopetz S. Recent developments in the treatment of metastatic colorectal cancer[J]. *Ther Adv Med Oncol*, 2017, 9(8):551-564. doi: 10.1177/1758834017714997.
- [7] Vassos N, Piso P. Metastatic Colorectal Cancer to the Peritoneum: Current Treatment Options[J]. *Curr Treat Options Oncol*, 2018, 19(10):49. doi: 10.1007/s11864-018-0563-8.
- [8] Bianco C, Mohr I. Regulation of HMGB2 integrates ribosome biogenesis and innate immune responses to DNA[J]. *bioRxiv*, 2019:611616. doi: https://doi.org/10.1101/611616
- [9] Zhang W, An F, Xia M, et al. Increased HMGB1 expression correlates with higher expression of c-IAP2 and pERK in colorectal cancer[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2019, 98(3):e14069. doi: 10.1097/MD.0000000000014069.
- [10] Wang Z, Wang X, Li J, et al. HMGB1 knockdown effectively inhibits the progression of rectal cancer by suppressing HMGB1 expression and promoting apoptosis of rectal cancer cells[J]. *Mol*

- Med Rep, 2016, 14(1):1026–1032. doi: 10.3892/mmr.2016.5340.
- [10] Kimura A, Matsuda T, Sakai A, et al. HMGB2 expression is associated with transition from a quiescent to an activated state of adult neural stem cells[J]. *Dev Dyn*, 2018, 247(1):229–238. doi: 10.1002/dvdy.24559.
- [11] Barreiro-Alonso A, Lamas-Maceiras M, García-Díaz R, et al. Delineating the HMGB1 and HMGB2 interactome in prostate and ovary epithelial cells and its relationship with cancer[J]. *Oncotarget*, 2018, 9(27):19050–19064. doi: 10.18632/oncotarget.24887.
- [12] Cui G, Cai F, Ding Z, et al. HMGB2 promotes the malignancy of human gastric cancer and indicates poor survival outcome[J]. *Hum Pathol*, 2019, 84:133–141. doi: 10.1016/j.humpath.2018.09.017.
- [13] Amin MB, Greene FL, Edge SB, et al. The Eighth Edition AJCC Cancer Staging Manual: Continuing to build a bridge from a population-based to a more "personalized" approach to cancer staging[J]. *CA Cancer J Clin*, 2017, 67(2):93–99. doi: 10.3322/caac.21388.
- [14] Arnold M, Sierra MS, Laversanne M, et al. Global patterns and trends in colorectal cancer incidence and mortality[J]. *Gut*, 2017, 66(4):683–691. doi: 10.1136/gutjnl-2015-310912.
- [15] Guinney J, Dienstmann R, Wang X, et al. The consensus molecular subtypes of colorectal cancer[J]. *Nat Med*, 2015, 21(11):1350–1356. doi: 10.1038/nm.3967.
- [16] 张仕林, 韦国祥, 彭厚坤. 腹腔镜根治术与传统开腹手术治疗结直肠癌的近期疗效及远期生存的比较[J]. *中国普通外科杂志*, 2019, 28(7):897–902. doi:10.7659/j.issn.1005-6947.2019.07.018.
- Zhang SL, Wei GX, Peng HK. Comparison of short-term therapeutic effect and long-term survival of laparoscopic radical resection and conventional laparotomy operation for treatment of colorectal cancer[J]. *Chinese Journal of General Surgery*, 2019, 28(7):897–902. doi:10.7659/j.issn.1005-6947.2019.07.018.
- [17] 鲁伟群, 刘海鹰. IVB期结直肠癌患者原发灶切除的临床意义: 基于SEER数据库的倾向得分匹配分析[J]. *中国普通外科杂志*, 2018, 27(4):427–434. doi:10.3978/j.issn.1005-6947.2018.04.007.
- Lu WQ, Liu HY. Clinical value of primary tumor resection in patients with stage IVB colorectal cancer: a propensity score matching analysis based on SEER database[J]. *Chinese Journal of General Surgery*, 2018, 27(4):427–434. doi:10.3978/j.issn.1005-6947.2018.04.007.
- [18] 徐谊, 赵晓牧, 王今. 年轻人结直肠癌的诊疗进展[J]. *中国普通外科杂志*, 2018, 27(4):500–505. doi:10.3978/j.issn.1005-6947.2018.04.016.
- Xu Y, Zhao XM, Wang J. Advance in diagnosis and treatment of young-onset colorectal cancer[J]. *Chinese Journal of General Surgery*, 2018, 27(4):500–505. doi:10.3978/j.issn.1005-6947.2018.04.016.
- [19] Cai X, Ding H, Liu Y, et al. Expression of HMGB2 indicates worse survival of patients and is required for the maintenance of Warburg effect in pancreatic cancer[J]. *Acta Biochim Biophys Sin (Shanghai)*, 2017, 49(2):119–127. doi: 10.1093/abbs/gmw124.
- [20] Li J, Gao J, Tian W, et al. Long non-coding RNA MALAT1 drives gastric cancer progression by regulating HMGB2 modulating the miR-1297[J]. *Cancer Cell Int*, 2017, 17:44. doi: 10.1186/s12935-017-0408-8.
- [21] Fu D, Li J, Wei J, et al. HMGB2 is associated with malignancy and regulates Warburg effect by targeting LDHB and FBP1 in breast cancer[J]. *Cell Commun Signal*, 2018, 16(1):8. doi: 10.1186/s12964-018-0219-0.
- [22] Xu H, Han Y, Lou J, et al. PDGFRA, HSD17B4 and HMGB2 are potential therapeutic targets in polycystic ovarian syndrome and breast cancer[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(41):69520–69526. doi: 10.18632/oncotarget.17846.
- [23] Kwon JH, Kim J, Park JY, et al. Overexpression of high-mobility group box 2 is associated with tumor aggressiveness and prognosis of hepatocellular carcinoma[J]. *Clin Cancer Res*, 2010, 16(22):5511–5521. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-10-0825.
- [24] Wu ZB, Cai L, Lin SJ, et al. High-mobility group box 2 is associated with prognosis of glioblastoma by promoting cell viability, invasion, and chemotherapeutic resistance[J]. *Neuro Oncol*, 2013, 15(9):1264–1275. doi: 10.1093/neuonc/not078.
- [25] Shin YJ, Kim MS, Kim MS, et al. High-mobility group box 2 (HMGB2) modulates radioresponse and is downregulated by p53 in colorectal cancer cell[J]. *Cancer Biol Ther*, 2013, 14(3):213–221. doi: 10.4161/cbt.23292.
- [26] Han Q, Xu L, Lin W, et al. Long noncoding RNA CRCMSL suppresses tumor invasive and metastasis in colorectal carcinoma through nucleocytoplasmic shuttling of HMGB2[J]. *Oncogene*, 2019, 38(16):3019–3032. doi: 10.1038/s41388-018-0614-4.

(本文编辑 姜晖)

本文引用格式: 李前, 李定明, 王卫卫, 等. 高迁移率族蛋白2在结直肠癌组织中的表达及临床意义[J]. *中国普通外科杂志*, 2019, 28(10):1269–1274. doi:10.7659/j.issn.1005-6947.2019.10.015

Cite this article as: Li Q, Li DM, Wang WW, et al. Expression of high mobility group box 2 in colorectal cancer tissue and its clinical significance[J]. *Chin J Gen Surg*, 2019, 28(10):1269–1274. doi:10.7659/j.issn.1005-6947.2019.10.015