

HMGB1 在消化系统恶性肿瘤中的研究进展

赵东霞^{1,2}, 王丽芳³, 卢安¹

(1. 河北省疾病预防控制中心, 河北 石家庄 050021; 2. 河北省儿童医院, 河北 石家庄 050031; 3. 河北医科大学第二医院, 河北 石家庄 050035)

摘要: 消化系统恶性肿瘤在我国恶性肿瘤中较常见, 有较高的发病率和死亡率, 其早期诊断率低, 预后较差。高迁移率族蛋白(HMGB1)是一种非组蛋白染色体结合蛋白, 主要存在于细胞核中。近年来研究显示, 消化系统肿瘤如肝癌、胃癌、结直肠癌、胰腺癌、食管癌等恶性肿瘤中 HMGB1 过量表达。当外界环境发生改变时, HMGB1 可以主动或被动释放至细胞外, 引起下游信号通路的激活, 促使肿瘤细胞发生转移、浸润。HMGB1 有望成为消化系统恶性肿瘤治疗的新靶点。全文就 HMGB1 在消化系统恶性肿瘤中的研究进展作一综述。

关键词: HMGB1; 消化系统; 恶性肿瘤

中图分类号: R735 **文献标识码:** A **文章编号:** 1671-170X(2019)10-0910-06

doi: 10.11735/j.issn.1671-170X.2019.10.B012

Research Progress of HMGB1 in Digestive System Malignant Tumor

ZHAO Dong-xia^{1,2}, WANG Li-fang³, LU An¹

(1. Hebei Provincial Center for Disease Prevention and Control, Shijiazhuang 050021, China; 2. Hebei Children's Hospital, Shijiazhuang 050031, China; 3. Second Hospital of Hebei Medical University, Shijiazhuang 050035, China)

Abstract: High mobility group protein box 1(HMGB1) is a non-histone chromosome binding protein, mainly located in the nucleus. In recent years, it has been shown that there is an overexpression of HMGB1 in malignant tumors including liver cancer, stomach cancer, colorectal cancer, pancreatic cancer and esophageal cancer. To respond the external environment changes, HMGB1 can be released from the cells actively or passively, activating the downstream signaling pathway, inducing tumor metastasis and invasion. HMGB1 may become a novel target for cancer therapy. This article reviews the progress of HMGB1 in digestive system malignancies and its potential application.

Subject words: HMGB1; digestive system; malignant tumor

我国 2013 年新发恶性肿瘤病例约 368.2 万例, 死亡 222.9 万例; 全国恶性肿瘤发病率为 270.59/10 万, 死亡率为 163.83/10 万; 肺癌、胃癌、肝癌、结直肠癌、女性乳腺癌、食管癌是我国主要常见恶性肿瘤, 约占全部新发病例的 66%; 肺癌、肝癌、胃癌、食管癌、结直肠癌是主要的肿瘤死因, 约占全部肿瘤死亡病例的 70%^[1]。可见消化系统恶性肿瘤在我国较常见, 并且致死率较高。

侵袭转移是威胁肿瘤患者生存的关键因素。肿

瘤转移过程十分复杂, 涉及多个连续的步骤。原发部位的肿瘤细胞从原发病灶脱离, 侵袭穿越基底膜, 穿越毛细血管和淋巴管, 随着血液和淋巴液的运输, 进而迁徙至其他部位并增殖, 形成新的转移灶。侵袭转移过程还涉及肿瘤细胞黏附、新生血管形成、细胞外基质降解等复杂步骤^[2]。

研究显示, 高迁移率族蛋白(high mobility group protein box 1, HMGB1)在多种消化系统肿瘤中表达增高, 包括肝癌^[3]、胃癌^[4]、结直肠癌^[5]、胰腺癌^[6-7]、食管癌^[8]等, 参与肿瘤发生发展, 并在肿瘤侵袭、迁移等过程中发挥重要作用。提示 HMGB1 有可能成为消化系统恶性肿瘤的治疗靶点。本文对 HMGB1 与

通信作者: 卢安, 主任医师, 硕士; 河北省疾病预防控制中心科技处, 河北省石家庄市槐安东路 97 号(050021); E-mail: L-an@163.com

收稿日期: 2018-03-21; 修回日期: 2018-05-20

消化系统恶性肿瘤的研究进展进行综述。

1 HMGB1 的结构和功能

1.1 HMGB1 的结构

HMGB1 是 1973 年由 Goodwin 等发现的,并且由于其在聚丙烯酰胺凝胶电泳中有高的迁移速率而得名。HMGB1 是一种非组蛋白染色体结合蛋白,由 215 个氨基酸残基组成,分子量约为 30kD,氨基酸构成了两个 DNA 结合区(A-Box,B-Box)和一个酸性末尾,其中 A 盒由 1~79 氨基酸残基组成,B 盒由 89~163 氨基酸残基组成,C 末端则是由一段高度重复并富含酸性的氨基酸组成,其包含了 186~215 段氨基酸^[9],150~183 段氨基酸和 RAGE 受体结合,89~108 段氨基酸可以和 TLR 受体结合;A 盒具有抗炎作用,B 盒的作用则与 A 盒相反,B 盒具有促炎作用,酸性末尾则可以调控 A 盒 B 盒的空间结构,调控 HMGB1 与 DNA 的特异性结合^[10]。

1.2 HMGB1 的功能

HMGB1 在细胞中位置不同其功能不同, HMGB1 存在于在真核生物大多数细胞的细胞核及细胞质中,其结构高度保守。HMGB1 在细胞核内可与 DNA 结合,使 DNA 局部解螺旋,改变其局部构象,同时可以稳定核小体的结构,在 DNA 复制、转录等多个细胞进程中均有 HMGB1 的参与^[11]。2010 年, Tang 等^[12]首次证实了细胞质中 HMGB1 通过调控 Beclin-1-Bcl-2 复合物的形成,参与细胞自噬的发生。当外界环境发生改变时, HMGB1 可以通过免疫细胞(单核细胞、巨噬细胞等)主动释放,也可通过坏死细胞或受损伤细胞被动释放而进入细胞外环境。分泌到细胞外的 HMGB1 可以参与炎症反应^[13],促进细胞增殖^[14],肿瘤细胞发生侵袭转移^[15]。

2 HMGB1 结合的受体及信号通路

2.1 RAGE 受体及信号通路

RAGE 能够与一种糖尿病致病因子—晚期糖基化终产物(advanced glycation end products, AGEs)^[16]结合,致组织损伤,而将其命名为晚期糖基化终产物受体,即 RAGE。RAGE 基因位于 6p21.3,含有 11 个外显子。RAGE 翻译后经过加工处理,定位于细胞

膜,是一种跨细胞膜受体,分为胞外域、跨膜域、胞内域^[17]。晚期糖基化终末产物受体是最早被实验研究证实的能够与 HMGB1 分子相结合的重要受体之一。RAGE 能够与晚期糖基化终产物, S100 蛋白家族的多个成员^[18],以及 HMGB1 等配体结合。当与 HMGB1 结合后,可激活 JNK、NF- κ B 途径,进而激活 Ras-MAPK 信号通路,从而激活基质金属蛋白酶 2 和基质金属蛋白酶 9,降解细胞外基质,促使肿瘤发生浸润和转移^[19-20]。

2.2 ToLL 受体及信号通路

Toll 样受体(Toll-like receptor, TLR)是一类跨膜蛋白受体,由于其胞外段和一种果蝇蛋白 Toll 具有同源性,故将其命名为 Toll 样受体^[21]。Toll 样受体包括 TLR1、TLR2、TLR4、TLR5、TLR9 等。胞内段的髓样分化因子 88(MyD88)^[22]作为一种重要的转接蛋白,可参与 TLRs 介导的信号转导。HMGB1 和 TLR 受体结合后,可活化 MyD88,也可激活非 MyD88 依赖途径,导致下游 NF- κ B 信号旁路激活,也可间接激活 PI3K 或 MAPK 旁路,进而引起一系列信号通路的激活^[23]。

2.3 JAK/STAT 信号通路

许多研究证实,释放到细胞外的 HMGB1 可以介导细胞炎症,肿瘤细胞发生侵袭。Lu 等^[24]发现, JAK/STAT1 信号旁路激活可介导 HMGB1 在细胞质的堆积和释放,因此切断 JAK/STAT1 信号旁路可抑制 HMGB1 从胞质的释放,将成为一个潜在药物治疗靶点。研究证实^[25],缺氧/复养损伤后,肾管状上皮细胞(HK-2)JAK/STAT 信号通路激活,导致 JAK1、STAT1、STAT3 等分子水平表达上调,当敲低 STAT3 的水平后, JAK2 mRNA 和 HMGB1 mRNA 表达下降,细胞生存能力减低,凋亡增加,可见 JAK/STAT 信号通路可调控 HMGB1 的表达。

3 HMGB1 与肿瘤侵袭转移

侵袭转移是恶性肿瘤的重要生物学特征,其过程复杂,包括细胞外基质的降解,脉管重新生成,原发肿瘤细胞的脱落等一系列肿瘤微环境发生改变的过程,同时肿瘤细胞自身也会发生上皮-间充质转化(EMT)而加速细胞侵袭转移的发生^[26]。肿瘤周围毛细血管新生:是在已有的血管床上,活体组织以芽生的

方式生出的大多为毛细血管的一个血管生成的过程。细胞外基质(ECM)由胶原蛋白及弹力蛋白、多糖等多种不溶性细胞外大分子构成,处在代谢和重塑的动态平衡中,它为肿瘤细胞的恶性增殖提供微环境^[27]。ECM能够抑制肿瘤细胞转移。基质金属蛋白酶^[26](matrix metalloproteinases, MMPs)是一种 Zn^{2+} 依赖的内源性蛋白水解酶,是降解细胞外基质的重要酶类。MMPs 中最重要的是明胶酶类,包括明胶酶 A(MMP-2)和明胶酶 B(MMP-9)。肿瘤细胞上皮-间充质转化:多种刺激因素作用的时候,肿瘤上皮细胞会获得间充质细胞表型,细胞的迁移能力增强,并且易侵入肿瘤周围脉管系统,而发生远处转移^[28]。肿瘤周围新生血管形成和肿瘤细胞 EMT 在肿瘤侵袭转移过程中十分重要,是肿瘤细胞发生转移的必要步骤。

许多研究表明, HMGB1 可诱导肿瘤细胞由上皮表型向间质表型转化,为侵袭转移的发生奠定基础。HMGB1 能够调节上皮标志物 E-cadherin 和间质标志物 Vimentin 的表达,当 HMGB1 和 RAGE 受体结合后,能激活 ERK1/2 和 NF- κ B 信号通路,调控 EMT 的发生^[29]。将 HMGB1 转染至卵巢癌细胞后,细胞中 E-cadherin 表达降低, N-cadherin 表达上升,提示 HMGB1 能够促进细胞发生 EMT^[30]。敲低 HMGB1 基因的表达水平,可下调胃癌细胞 NF- κ B、MMP9 的表达,抑制细胞侵袭能力^[31]。当给予外源性的 HMGB1 则介导了细胞 NF- κ B 的快速磷酸化,并且上调了 MMP9 的表达^[32]。而 MMP9 的表达情况与肿瘤的浸润与转移相关^[33], HMGB1 可以激活相关信号通路,促使基质金属蛋白酶升高,降解细胞外基质,促使肿瘤浸润与转移的发生。

4 HMGB1 与消化系统肿瘤

4.1 胃 癌

胃癌是全球常见的恶性肿瘤之一,预后相对较差,严重威胁了居民生命健康。数据显示,2015 年我国胃癌发病人数 67.91 万人,估计死亡人数 49.8 万人。我国是胃癌高发国家,疾病负担十分严重,胃癌是我国癌症防治的重点^[34]。

Zhang 等^[35] 利用 Western blot 技术检测组织中 HMGB1 的表达,发现和癌旁组织相比胃癌组织中

HMGB1 水平显著增高,与健康人相比胃癌患者血清 HMGB1 水平明显升高,认为 HMGB1 对于胃癌的诊断存在一定价值。有学者同样证实,可将 HMGB1 作为一个独立的胃癌诊断因子^[36]。使用 siRNA 干扰 RAGE 的表达, Western blot 检测发现 ERK 的磷酸化水平相应减低,当给予抗-RAGE 抗体, ERK 磷酸化水平同样也降低,而给予抗-TLR2、抗-TLR4 抗体, ERK 磷酸化则无明显变化,认为 HMGB1 可以和细胞表面 RAGE 受体结合,进而通过激活 MEK/ERK 信号通路而促使胃癌细胞发生增殖,使用 HMGB1 抑制剂或者 RAGE 抑制剂均能有效抑制肿瘤细胞生长。HMGB1 能显著增加 P-糖蛋白(P-glycoprotein, P-gp) 的表达,提高胃腺癌细胞对抗癌药物的耐药性,促进多重耐药^[37]。同样,有学者^[31]发现, HMGB1 的增高和细胞迁移相关,使用转染技术干扰 HMGB1 的表达,胃腺癌细胞增殖、侵袭能力减低,并且下调了细胞中 NF- κ B、p65、PCNA 和 MMP-9 的表达,减低 HMGB1 表达具有抗肿瘤作用。由此可以看出, HMGB1 促进了胃癌细胞的增殖、侵袭转移的发生,参与了肿瘤的发生发展。

4.2 肝 癌

肝癌是常见的恶性肿瘤,主要见于发展中国家,数据显示,2015 年我国肝癌发病人数 46.61 万人,估计死亡人数为 42.21 万人。肝癌严重影响了患者的寿命和生活质量^[34]。

研究显示,人肝细胞癌组织中, HMGB1 基因和蛋白表达水平较正常组织明显增高,并且其水平与肿瘤病理学分级、远处转移有关,敲除 HMGB1 可使 p-AKT、Ki-67 和 MMP-2 蛋白的表达降低,并能抑制肿瘤细胞增殖和转移潜能,介导肿瘤细胞凋亡,延缓肿瘤细胞生长, HMGB1 可能是用过激活 AKT 信号通路进而激活 Ki-67 和 MMP-2,从而促进肝癌的发展^[38]。研究显示^[39],肝癌组血清 HMGB1 水平较癌旁组和健康肝脏组明显升高,并且与肿瘤的分化程度、TNM 分期及是否有淋巴结转移相关,而与肿瘤大小无关,可将其作为肝癌进展和预后判断的有效指标。Chen 等^[40]证实, HMGB1 的表达水平与肝癌细胞的转移潜能相关,细胞转移能力越强 HMGB1 表达越高。给予 rhHMGB1 作用于细胞,细胞增殖、转移、侵袭能力增强,并且提高了 NF- κ B 的表达;采用 HMGB1-siRNA 干扰 HMGB1,细胞增殖、转移、侵袭

能力降低,并且使NF- κ B表达降低。由此可见, HMGB1激活了NF- κ B信号通路,促进细胞增殖、侵袭、转移的发生。

4.3 结直肠癌

结直肠癌主要见于发达国家,相关数据显示,2015年我国结直肠癌发病人数37.63万人,估计死亡人数为19.1万人。结直肠癌的发病率和死亡率较高,有效的实施筛查技术是降低结直肠癌发病的根本措施^[34]。

研究显示^[41],HMGB1在结直肠癌中表达比正常组织显著增高,并且HMGB1的高表达与较大的肿瘤体积、淋巴结转移、低生存率相关。对于结直肠癌中HMGB1表达的研究,有助于预测是否发生淋巴结转移及做出临床预诊,HMGB1可能成为一个预测结直肠癌侵袭转移、诊断结直肠癌的有效指标。利用慢病毒技术转染HMGB1-SiRNA,能有效抑制结直肠癌LoVo细胞HMGB1的表达。沉默HMGB1基因表达能减慢结直肠癌细胞增长,延长细胞增殖周期,减低细胞侵袭转移能力^[42]。miR-216b可直接作用于HMGB1激活下游JAK2/STAT3信号通路,调控细胞增殖、侵袭转移的发生^[43]。HMGB1可能成为结直肠癌治疗的新靶点。

4.4 胰腺癌

胰腺癌恶性度高,预后差。2015年我国胰腺癌发病人数9.01万人,估计死亡人数7.94万人^[34]。胰腺癌在腹腔中位置深,起病隐匿,因此对胰腺癌的早期诊断仍较困难。因此从分子生物学角度探究胰腺癌的发生发展,显得尤为重要。

国内学者黄庆先等^[44]研究证实HMGB1在胰腺癌组织中呈强阳性表达,较正常对照组明显升高,且其表达水平与肿瘤的浸润转移呈正相关。胰腺管状腺癌患者血清HMGB1水平明显较对照组升高,血清HMGB1与患者T分期、淋巴结转移、远处转移相关,并且血清HMGB1诊断特异性优于CA199,血清HMGB1可能成为一种诊断预测胰腺管状腺癌的标志物^[45]。研究发现,外源性HMGB1和RAGE共同作用可激活胰腺肿瘤细胞线粒体复合物I,合成ATP,促使肿瘤细胞增殖和转移,HMGB1-RAGE旁路可改变细胞生物学能^[46],为HMGB1对胰腺癌的作用的研究方向提供了新思路。经放疗后,死亡的胰腺癌细胞会释放HMGB1促进生存的胰腺癌细胞侵袭转

移,而结合放疗和使用HMGB1抑制剂^[47],可能成为一个抑制胰腺癌远处转移的新策略。

4.5 食管癌

食管癌在我国较常见,HMGB1在食管鳞癌中的阳性表达率明显高于癌旁正常组织,差异有统计学意义^[8]。Chen等^[48]证实,食管癌患者血清HMGB1有较高的阳性率,其浓度与肿瘤大小、浸润深度、淋巴结转移和肿瘤分期相关。由于血清HMGB1对食管癌有较高的敏感性和特异度,并且易于检测,可将其作为食管癌诊断、预测、手术后复发监测的指标。

5 小论及展望

随着近50年来对于HMGB1的不断深入研究,人们了解了其结构和功能,发现其在细胞内外定位不同功能也不同,细胞核内HMGB1参与DNA双螺旋的结构稳定,DNA复制、转录、翻译等过程,对人类而言,意义重大。近年来研究显示,细胞质中HMGB1参与自噬的发生,并能促使肿瘤细胞发生免疫逃逸。细胞外HMGB1功能更引人注目,许多研究表明,胞外HMGB1介导炎症,肿瘤细胞增殖、侵袭、迁移等过程,促进肿瘤的发生发展。细胞外HMGB1对于肿瘤的作用有待科研人员进一步研究,对HMGB1的功能研究可为临床预防和治疗消化系统恶性肿瘤提供帮助。

参考文献:

- [1] Chen WQ,Zheng RS,Zeng HM,et al. The analysis of cancer incidence and mortality in China in 2013 [J]. China Cancer,2017,24(1):1-8. [陈万青,郑荣寿,曾红梅,等. 2013年中国恶性肿瘤发病和死亡分析 [J]. 中国肿瘤,2017,24(1):1-8.]
- [2] Yi RG,Xu XY,Li SR. Progress in mechanisms of tumor invasion and metastasis [J]. Journal of Chinese Practical Diagnosis and Therapy,2014,28(10):937-939. [伊日贵,徐晓艳,李时荣. 肿瘤侵袭转移机制研究进展[J]. 中华实用诊断与治疗杂志,2014,28(10):937-939.]
- [3] Xiao J,Ding Y,Huang J,et al. The Association of HMGB1 Gene with the Prognosis of HCC[J]. PLoS One,2014,9(2):e89097.
- [4] Yue Y,Zhou T,Gao Y,et al. High mobility group box 1/toll-like receptor 4/myeloid differentiation factor 88 sig-

- naling promotes progression of gastric cancer [J]. *Tumour Biol*, 2017, 39(3):1010428317694312.
- [5] Li Z, Wang H, Song B, et al. Expression of high mobility group box-1 in colorectal cancer and its clinical significance[J]. *Chinese Journal of Gastrointestinal Surgery*, 2015, 18(6):616.
- [6] Wittwer C, Boeck S, Heinemann V, et al. Circulating nucleosomes and immunogenic cell death markers HMGB1, sRAGE and DNase in patients with advanced pancreatic cancer undergoing chemotherapy[J]. *Int J Cancer*, 2013, 133(11):2619–2630.
- [7] Liu Z, Xu Y, Long J, et al. microRNA-218 suppresses the proliferation, invasion and promotes apoptosis of pancreatic cancer cells by targeting HMGB1[J]. *Chinese Journal of Cancer Research*, 2015, 27(3):247–257.
- [8] Liang XY, Li Y, Ma YQ, et al. Expression and clinical significance of HMGB1 and TLR4 in esophageal squamous cell carcinoma [J]. *World Chinese Journal of Digestology*, 2016, 24 (23):3495–3501.[梁旭阳, 李祎, 马艳芹, 等. HMGB1 和 TLR4 在食管鳞癌组织中的表达及临床意义 [J]. *世界华人消化杂志*, 2016, 24(23):3495–3501.]
- [9] Martinotti S, Patrone M, Ranzato E. Emerging roles for HMGB1 protein in immunity, inflammation, and cancer[J]. *Immunotargets Ther*, 2015, 4:101–109.
- [10] He SJ, Cheng J, Feng X, et al. The dual role and therapeutic potential of high-mobility group box 1 in cancer[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(38):64534–64550.
- [11] Tang D, Kang R, Ii HJZ, et al. High-mobility group box 1 and cancer[J]. *Clin Cancer Res*, 2007, 13(10):2836–2848.
- [12] Tang D, Kang R, Livesey KM, et al. Endogenous HMGB1 regulates autophagy[J]. *J Cell Biol*, 2010, 190(5):881–892.
- [13] Gunasekaran MK, Virama-Latchoumy AL, Girard AC, et al. TLR4-dependant pro-inflammatory effects of HMGB1 on human adipocyte[J]. *Adipocyte*, 2016, 5(4):384.
- [14] Chandrasekaran KS, Sathyanarayanan A, Karunakaran D. Downregulation of HMGB1 by miR-34a is sufficient to suppress proliferation, migration and invasion of human cervical and colorectal cancer cells [J]. *Tumor Biol*, 2016, 37(10):1–12.
- [15] Wang J, Gao Y, Liu X, et al. Over-expression and suppression of HMGB1 affect proliferation and invasion of endometrial carcinoma and underlying mechanisms [J]. *Zhong Nan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban*, 2017, 42(7):769–775.
- [16] Kajikawa M, Nakashima A, Fujimura N, et al. Ratio of serum levels of AGEs to soluble form of RAGE is a predictor of endothelial function [J]. *Diabetes Care*, 2015, 38(1):119–125.
- [17] Schmidt AM, Yan SD, Yan SF, et al. The multiligand receptor RAGE as a progression factor amplifying immune and inflammatory responses [J]. *J Clin Invest*, 2001, 108(7):949–955.
- [18] Leclerc E. Measuring binding of S100 proteins to RAGE by surface plasmon resonance [J]. *Methods Mol Biol*, 2013, 963:201–213.
- [19] Rauvala H, Rouhiainen A. RAGE as a receptor of HMGB1 (Amphoterin): roles in health and disease. [J]. *Curr Mol Med*, 2007, 7(8):725–734.
- [20] 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.
- [21] Medzhitov R, Preston-Hurlburt P, Jr JC. A human homologue of the *Drosophila* Toll protein signals activation of adaptive immunity[J]. *Nature*, 1997, 388(6640):394–397.
- [22] Lim KH, Staudt LM. Toll-like receptor signaling [J]. *J Biol Chem*, 2003, 278(40):38105.
- [23] Chen X, Wu S, Chen C, et al. Omega-3 polyunsaturated fatty acid supplementation attenuates microglial-induced inflammation by inhibiting the HMGB1/TLR4/NF- κ B pathway following experimental traumatic brain injury [J]. *J Neuroinflammation*, 2017, 14(1):143.
- [24] Lu B, Antoine DJ, Kwan K, et al. JAK/STAT1 signaling promotes HMGB1 hyperacetylation and nuclear translocation[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2014, 111(8):3068–3073.
- [25] 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.
- [26] Kawano T, Murata M, Piao JS, et al. Systemic delivery of protein nanocages bearing CTT Peptides for enhanced imaging of MMP-2 expression in metastatic tumor models [J]. *Int J Mol Sci*, 2015, 16(1):148–158.
- [27] Sahoo SS, Quah MY, Nielsen S, et al. Inhibition of extracellular matrix mediated TGF- β signalling suppresses endometrial cancer metastasis [J]. *Oncotarget*, 2017, 8(42):71400–71417.
- [28] Tania M, Khan MA, Fu J. Epithelial to mesenchymal transition inducing transcription factors and metastatic cancer [J]. *Tumour Biol*, 2014, 35(8):7335–7342.
- [29] Chung HW, Jang S, Kim H, et al. Combined targeting of high-mobility group box-1 and interleukin-8 to control micrometastasis potential in gastric cancer [J]. *Int J Cancer*,

- 2015, 137(7):1598–1609.
- [30] Zhang CC, Gdynia G, Ehemann V, et al. The HMGB1 protein sensitizes colon carcinoma cells to cell death triggered by pro-apoptotic agents[J]. *Int J Oncol*, 2015, 46(2): 667–676.
- [31] Zhang J, Kou YB, Zhu JS, et al. Knockdown of HMGB1 inhibits growth and invasion of gastric cancer cells through the NF- κ B pathway in vitro and in vivo [J]. *Int J Oncol*, 2014, 44(4):1268–1276.
- [32] Gong W, Wang ZY, Chen GX, et al. Invasion potential of H22 hepatocarcinoma cells is increased by HMGB1-induced tumor NF- κ B signaling via initiation of HSP70[J]. *Oncol Rep*, 2013, 30(3):1249–1256.
- [33] Chen YY, Chiang SY, Lin JG, et al. Emodin, aloë-emodin and rhein inhibit migration and invasion in human tongue cancer SCC-4 cells through the inhibition of gene expression of matrix metalloproteinase-9[J]. *Int J Oncol*, 2010, 36(5):1113–1120.
- [34] Chen W, Zheng R, Baade PD, et al. Cancer statistics in China, 2015[J]. *CA Cancer J Clin*, 2016, 66(2):115–132.
- [35] Zhang QY, Wu LQ, Zhang T, et al. Autophagy-mediated HMGB1 release promotes gastric cancer cell survival via RAGE activation of extracellular signal-regulated kinases 1/2[J]. *Oncol Rep*, 2015, 33(4):1630–1638.
- [36] 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.
- [37] Yin Y, Li W, Deng M, et al. Extracellular high mobility group box chromosomal protein 1 promotes drug resistance by increasing the expression of P-glycoprotein expression in gastric adenocarcinoma cells [J]. *Mol Med Rep*, 2014, 9(4):1439–1443.
- [38] Dong YD, Cui L, Peng CH, et al. Expression and clinical significance of HMGB1 in human liver cancer: Knockdown inhibits tumor growth and metastasis in vitro and in vivo[J]. *Oncol Rep*, 2013, 29(1):87–94.
- [39] Wang XY, Qiu SF. Diagnostic value of serum high mobility group protein B1 level in patients with liver cancer [J]. *Laboratory Medicine and Clinic*, 2017, 14(20):3015–3017. [王小燕, 邱胜丰. 血清高迁移率族蛋白 B1 水平在肝癌患者中的诊断价值 [J]. *检验医学与临床*, 2017, 14(20): 3015–3017.]
- [40] Chen RC, Yi PP, Zhou RR, et al. The role of HMGB1-RAGE axis in migration and invasion of hepatocellular carcinoma cell lines[J]. *Mol Cell Biochem*, 2014, 390 (1–2):271–280.
- [41] Ueda M, Takahashi Y, Shinden Y, et al. Prognostic significance of high mobility group box 1 (HMGB1) expression in patients with colorectal cancer. [J]. *Anticancer Res*, 2014, 34(10):5357–5362.
- [42] Li Z, Wang H, Song B, et al. Silencing HMGB1 expression by lentivirus-mediated small interfering RNA (siRNA) inhibits the proliferation and invasion of colorectal cancer LoVo cells in vitro and in vivo[J]. *Chinese Journal of Oncology*, 2015, 37(9):664–670.
- [43] Chen X, Liu X, He B, et al. MiR-216b functions as a tumor suppressor by targeting HMGB1-mediated JAK2/STAT3 signaling way in colorectal cancer[J]. *Am J Cancer Res*, 2017, 7(10):2051–2069.
- [44] Huang QX, Sun NF, Wang GB, et al. The expression and clinical significance of high mobility group protein B1 in pancreatic cancer tissue and its clinical significance [J]. *The Practical Journal of Cancer*, 2004, 19(1):19–20. [黄庆先, 孙念峰, 王国斌, 等. 高迁移率族蛋白 1 基因在胰腺癌组织中的表达及其临床意义 [J]. *实用癌症杂志*, 2004, 19(1):19–20.]
- [45] Chung HW, Lim JB, Jang S, et al. Serum high mobility group box-1 is a powerful diagnostic and prognostic biomarker for pancreatic ductal adenocarcinoma [J]. *Cancer Sci*, 2012, 103(9):1714–1721.
- [46] Kang R, Tang D, Schapiro E, et al. The HMGB1/RAGE inflammatory pathway promotes pancreatic tumor growth by regulating mitochondrial bioenergetics [J]. *Oncogene*, 2014, 33(5):567–577.
- [47] Chen X, Zhang L, Jiang Y, et al. Radiotherapy-induced cell death activates paracrine HMGB1-TLR2 signaling and accelerates pancreatic carcinoma metastasis[J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2018, 37(1):77.
- [48] Chen CG, Cui L, Tang P, et al. Clinical significance of serum high-mobility group box 1 detection in esophageal squamous cell carcinoma [J]. *Chinese Journal of Gastrointestinal Surgery*, 2013, 16(9):838–841.