

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2021.12.024

结直肠癌组织 LRFN4、HMGB2、MAGE-A9 的表达 及与临床病理特征和预后的关系分析*

周 珩 曹会鲲 胡晓东 张任梓 倪秀茹

(北京中医医院顺义医院普外科 北京 101300)

摘要 目的:探讨结直肠癌组织富含亮氨酸重复序列/III型纤维连接蛋白 4(LRFN4)、高迁移率族蛋白 B2(HMGB2)、黑色素瘤相关抗原-A9(MAGE-A9)表达与临床病理特征及预后的关系。**方法:**对 2013 年 5 月至 2015 年 5 月期间在我院接受治疗的 102 例结直肠癌患者进行研究。检测结直肠癌组织以及癌旁组织中 LRFN4、HMGB2、MAGE-A9 表达情况。分析 LRFN4、HMGB2、MAGE-A9 表达与临床病理特征的关系;分析 LRFN4、HMGB2、MAGE-A9 表达对患者总生存率的影响。分析影响结直肠癌患者预后的因素。**结果:**与癌旁组织相比,结直肠癌组织中 LRFN4、HMGB2、MAGE-A9 表达阳性率上调($P<0.05$)。LRFN4、HMGB2、MAGE-A9 表达与 TNM 分期和淋巴结转移相关($P<0.05$)。LRFN4、HMGB2、MAGE-A9 阳性表达患者的生存率分别低于 LRFN4、HMGB2、MAGE-A9 阴性表达患者($P<0.05$)。Cox 比例风险回归分析结果显示,TNM 分期、LRFN4、HMGB2、MAGE-A9 表达是结直肠癌患者预后的影响因素($P<0.05$)。**结论:**结直肠癌组织中 LRFN4、HMGB2、MAGE-A9 表达阳性率上调,并与结直肠癌的进展和患者的预后有关,检测 LRFN4、HMGB2、MAGE-A9 表达情况有助于患者的预后评估。

关键词:结直肠癌;LRFN4;HMGB2;MAGE-A9;预后;临床病理特征

中图分类号:R735.5;R735.7 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2021)12-2309-05

The Expression of LRFN4, HMGB2 and MAGE-A9 in Colorectal Cancer Tissues and Their Relationship with Clinicopathological Characteristics and Prognosis*

ZHOU Heng, CAO Hui-kun, HU Xiao-dong, ZHANG Ren-zi, NI Xiu-ru

(Department of General Surgery, Shunyi Hospital of Beijing Traditional Chinese Medicine, Beijing, 101300, China)

ABSTRACT Objective: To investigate the expression of leucine rich repeat and fibronectin type III domain containing 4 (LRFN4), high mobility group protein B2 (HMGB2), melanoma associated antigen-A9 (MAGE-A9) in colorectal cancer tissues and their relationship with clinicopathological characteristics and prognosis. **Methods:** 102 patients with colorectal cancer treated in our hospital from May 2013 to May 2015 were studied. The expressions of LRFN4, HMGB2 and MAGE-A9 in colorectal cancer tissues and adjacent tissues were detected. The relationship with expression of LRFN4, HMGB2, MAGE-A9 and clinicopathological characteristics were analyzed. The impact of the LRFN4, HMGB2 and MAGE-A9 expressions on the overall survival rate of patients. Cox proportional hazards regression analysis of prognostic factors in patients with colorectal cancer. **Results:** Compared with adjacent tissues, the positive expressions rates of LRFN4, HMGB2 and MAGE-A9 were up-regulated in colorectal cancer tissues($P<0.05$). The expression of LRFN4, HMGB2, MAGE-A9 was correlated with TNM stage and lymph node metastasis ($P<0.05$). The survival rates of patients with positive expressions LRFN4, HMGB2 and MAGE-A9 were lower than those of patients with negative expressions LRFN4, HMGB2 and MAGE-A9 respectively ($P<0.05$). Cox proportional hazard regression analysis showed that TNM stage, LRFN4, HMGB2, MAGE-A9 expressions were the factors influencing the prognosis of patients with colorectal cancer ($P<0.05$). **Conclusion:** The positive expression rates of LRFN4, HMGB2 and MAGE-A9 in colorectal cancer tissues are up-regulating, which are associated with the progression of colorectal cancer and the prognosis of patients, detection of LRFN4, HMGB2, MAGE-A9 expression is helpful to evaluate the prognosis of patients.

Key words: Colorectal cancer; LRFN4; HMGB2; MAGE-A9; Prognosis; Pathological characteristics

Chinese Library Classification(CLC): R735.5; R735.7 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2021)12-2309-05

前言

我国结直肠癌发病率、死亡率分别位居恶性肿瘤的第四位、第五位^[1],近年来,其发病率、死亡率仍逐步增长^[2]。目前,

* 基金项目:北京市科委"首都临床特色应用研究"专项课题(Z151106002515012)

作者简介:周珩(1976-),男,本科,副主任医师,研究方向:胃肠外科、疝与腹壁外科及甲状腺外科,E-mail:zhouhengsy@163.com

(收稿日期:2020-11-01 接受日期:2020-11-24)

TNM 分期是判定结直肠癌患者预后的重要依据,但局限性较大^[3]。在肿瘤基础及临床研究中,与诊断、治疗、预后判定相关的肿瘤生物标记物是热点之一^[4],构建以肿瘤生物标记物为基础的预后预测模型,有助于改善结直肠癌患者预后^[5]。富含亮氨酸重复序列/III型纤维连接蛋白 4 (leucine rich repeat and fibronectin type III domain containing 4,LRFN4) 是一种富含亮氨酸的膜蛋白分子,参与细胞外基质的形成以及细胞迁移等^[6]。高迁移率族蛋白 B2(high mobility group protein B2, HMGB2)参与基因转录调控,在乳腺癌和肺癌中表达异常,参与肿瘤增殖、侵袭和转移等过程^[7,8]。黑色素瘤相关抗原 -A9(Melanoma-associated antigens-A,MAGE-A9)属于 MAGE 蛋白家族,MAGE 蛋白家族成员均具有一段 MAGE 同源结构域 (MAGE homology domain, MHD),与 MAGE 的生物学功能密切相关^[9]。在头颈癌和宫颈癌等癌症当中能够检测到 MAGE-A9 表达异常^[10,11]。本研究选取 102 例结直肠癌患者进行临床研究,旨在检测 LRFN4、HMGB2、MAGE-A9 在结直肠癌中的表达,并探讨其表达与患者临床病理特征、预后的关系。

1 资料与方法

1.1 病例资料

选取 2013 年 5 月至 2015 年 5 月,在我院接受根治手术治疗的 102 例结直肠癌患者,纳入标准:1)经病理学诊断确诊,符合结直肠癌临床诊断标准^[12],2)未接受过放化疗。排除标准:1)肝肾功能严重损伤,2)合并自身免疫性疾病、全身感染性疾病,3)合并其它肿瘤,4)失访。收集患者术中切除的癌旁组织(距肿瘤组织 >5 cm)和癌组织的石蜡标本。患者年龄 33-76 岁,平均年龄为(58.71±16.79)岁,男性患者 58 例,女性患者 44 例,其中 20 例 TNM I 期患者,51 例 II 期患者,31 例 III 期患者。肿瘤部位:35 例位于右半结肠,37 例位于左半结肠,30 例位于直肠。肿瘤大小:<3 cm 为 56 例,≥3 cm 为 46 例。分化程度低、中、高患者分别为 20 例、67 例和 15 例。浸润深度:T1 患者 16 例,T2 患者 13 例,T3 患者 37 例,T4 患者 36 例。发生神经浸润患者 25 例,无神经浸润患者 77 例。发生脉管浸润患者 23 例,无脉管浸润患者 79 例。无淋巴结转移患者 65 例,发生淋巴结转移患者 37 例。

1.2 免疫组化染色及结果判定

取石蜡组织,脱蜡水化,滴加 3% H₂O₂ 后 37℃ 湿盒孵育 30 min; 高压锅进行抗原修复,封闭液孵育 1h; 滴加 LRFN4(ab06369,美国 Abcam 公司)、HMGB2(ab124670,美国 Abcam 公司)、MAGE-A9(ab191568,美国 Abcam 公司)一抗工作液,抗体 4℃ 孵育过夜;滴加二抗工作液,室温孵育 0.5h,DAB 显色,苏木精复染、脱水、透明和固定,荧光倒置显微镜(DXS-5,上海市聚慕医疗器械有限公司)下观察染色结果。结果判定:1)阳性细胞比例:≤5%,0 分;5%< 阳性细胞比例 <25%,1 分;25%≤ 阳性细胞比例 <50%,2 分;50%≤ 阳性细胞比例 <75%,3 分;≥75%为 4 分。2)染色强度:无色,0 分;淡黄色,1 分;棕黄色,2 分;棕褐色,3 分,两者乘积为最终评分,其中 0~4 分为阴性表达和 5~12 分为阳性表达^[13]。

1.3 随访

手术结束日期为起点,随访跟踪采用电子通讯或门诊复查等方式进行,终止随访指征为复发或者死亡,2020 年 6 月 30

日为末次随访日。

1.4 统计学分析

SPSS20.0 进行数据分析。计数资料以百分比的方式来表示,采用 χ^2 检验。Kaplan-Meier 法和 Log-rank 检验进行生存分析。Cox 比例风险回归模型评估患者预后的影响因素,设置检验标准为 $\alpha=0.05$, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 LRFN4、HMGB2、MAGE-A9 在不同结直肠癌组织的表达情况

结直肠癌组织中,LRFN4 阳性 59 例(57.84%),阴性 43 例(42.16%);癌旁组织中,LRFN4 阳性 5 例(4.90%),阴性 97 例(95.10%),差异具有统计学意义($\chi^2=66.391$, $P=0.000$)。结直肠癌组织中,HMGB2 阳性 66 例(64.71%),阴性 36 例(35.29%);癌旁组织中,HMGB2 阳性 9 例(8.82%),阴性 93 例(91.18%),差异具有统计学意义($\chi^2=68.506$, $P=0.000$)。结直肠癌组织中,MAGE-A9 阳性 55 例(53.92%),阴性 47 例(46.08%);癌旁组织中,MAGE-A9 阳性 7 例(6.86%),阴性 95 例(93.14%),差异具有统计学意义($\chi^2=53.387$, $P=0.000$)。

2.2 结直肠癌组织 LRFN4、HMGB2、MAGE-A9 表达与临床病理特征的关系

如表 1 所示,结直肠癌组织中,LRFN4、HMGB2、MAGE-A9 表达均与肿瘤大小、性别、浸润深度、年龄、肿瘤部位、肿瘤分化程度、神经浸润、脉管浸润无关($P>0.05$),而与 TNM 分期和淋巴结转移相关($P<0.05$),而。

2.3 结直肠癌组织中,LRFN4、HMGB2、MAGE-A9 表达对患者预后的影响

Kaplan-Meier 结果显示,LRFN4 阴性患者 5 年总生存率 55.81%(24/43)高于阳性患者 30.51%(18/59),差异有统计学意义(Log-rank $\chi^2=48.877$, $P=0.003$),参见图 1A。HMGB2 阴性患者 5 年总生存率 66.67%(24/36) 高于阳性患者 27.27%(18/66),差异有统计学意义(Log-rank $\chi^2=19.017$, $P=0.000$),参见图 1B。MAGE-A9 阴性患者 5 年总生存率 59.57%(28/47)高于阳性患者 25.45%(14/55),差异有统计学意义(Log-rank $\chi^2=15.526$, $P=0.000$),参见图 1C。

2.4 结直肠癌患者预后影响因素的 Cox 比例风险回归分析

Cox 比例风险回归模型,结直肠癌患者预后为因变量,TNM 分期、LRFN4 表达、HMGB2 表达和 MAGE-A9 表达、淋巴结转移情况为自变量,变量赋值见表 2。如表 3 所示,TNM 分期、LRFN4 表达、HMGB2 表达和 MAGE-A9 表达是结直肠癌患者预后的影响因素($P<0.05$)。

3 讨论

结直肠癌的致死率较高,尤其是中晚期结直肠癌患者预后更差^[14]。随着近年来对结直肠癌发病机制的深入探讨,发现众多新型结直肠癌诊断标志物^[15]。随着免疫治疗、靶向治疗等肿瘤治疗技术的不断发展,结直肠癌患者的预后明显改善,死亡风险进一步降低,并且患者的生活质量得到较大提高^[16,17]。目前对于结直肠癌发病的分子机制仍然缺乏了解,需要进一步深入探究并寻找结直肠癌的分子靶点,并将其应用于结直肠癌的诊断和治疗。

表 1 结直肠癌组织 LRFN4、HMGB2、MAGE-A9 表达与临床病理特征的关系 [n(%)]

Table 1 Relationship between expression of LRFN4, HMGB2, MAGE-A9 and clinicopathological characteristics in colorectal cancer [n(%)]

Clinicopatho- logical characteristics	n	LRFN4 expression		χ^2	<i>P</i>	HMGB2 expression		χ^2	<i>P</i>	MAGE-A9 expression		χ^2	<i>P</i>
		Positive	Negative			Positive	Negative			Positive	Negative		
Age(years)				0.549	0.459			1.054	0.304			0.223	0.637
<60	67	37(55.22)	30(44.78)			41(61.19)	26(38.81)			35(52.24)	32(47.76)		
≥ 60	35	22(62.86)	13(37.14)			25(71.43)	10(25.57)			20(57.14)	15(42.86)		
Gender				0.033	0.855			0.378	0.538			0.085	0.771
Male	58	34(58.62)	24(41.38)			39(67.24)	19(32.76)			32(55.17)	26(44.83)		
Female	44	25(56.82)	19(43.18)			27(61.36)	17(38.64)			23(52.27)	21(47.73)		
Tumor size (cm)				0.929	0.335			0.265	0.607			0.769	0.381
<3	56	30(53.57)	26(46.43)			35(62.50)	21(37.50)			28(50.00)	28(50.00)		
≥ 3	46	29(63.04)	17(36.96)			31(67.39)	15(32.61)			27(58.70)	19(41.30)		
Tumor site				0.279	0.870			0.359	0.836			0.006	0.997
Left hemicolon	37	22(59.46)	15(40.54)			23(62.16)	14(37.84)			20(54.05)	17(45.95)		
Right hemicolon	35	19(54.29)	16(45.71)			24(68.57)	11(31.43)			19(54.29)	16(45.71)		
Rectum	30	18(60.00)	12(40.00)			19(63.33)	11(36.67)			16(53.33)	14(46.67)		
Infiltration depth				0.622	0.430			0.657	0.418			0.520	0.471
T1~T2	29	15(51.72)	14(48.28)			17(58.62)	12(41.38)			14(48.28)	15(51.72)		
T3~T4	73	44(60.27)	29(39.73)			49(67.12)	24(32.88)			41(56.16)	32(43.84)		
TNM stage				22.806	0.000			12.494	0.020			18.891	0.000
I	20	4(20.00)	16(80.00)			8(40.00)	12(60.00)			5(25.00)	15(75.00)		
II	51	28(54.90)	23(45.10)			31(60.78)	20(39.22)			24(47.06)	27(52.94)		
III	31	27(87.10)	4(12.90)			27(87.10)	4(12.90)			26(83.87)	5(16.13)		
Differentia- tion degree				0.099	0.952			0.034	0.983			1.262	0.532
Low differentiation	20	11(55.00)	9(45.00)			13(65.00)	7(35.00)			13(65.00)	7(35.00)		
Medium differentiation	67	39(58.21)	28(41.79)			43(64.18)	24(35.82)			34(50.75)	33(49.25)		
High differentiation	15	9(60.00)	6(40.00)			10(66.67)	5(33.33)			8(53.33)	7(46.67)		
Vascular invasion				0.112	0.738			0.307	0.579			0.081	0.776
No	79	45(56.96)	34(43.04)			50(63.29)	29(36.71)			42(53.16)	37(46.84)		
Yes	23	14(60.87)	9(39.13)			16(69.57)	7(30.43)			13(56.52)	10(43.48)		
Nerve infiltration				0.515	0.473			0.772	0.380			0.058	0.810
No	77	43(55.84)	34(44.16)			48(62.34)	29(37.66)			41(53.25)	36(46.75)		
Yes	25	16(64.00)	9(36.00)			18(72.00)	7(28.00)			14(56.00)	11(44.00)		
Lymph node metastasis				23.396	0.000			12.061	0.001			24.782	0.000
No	65	26(40.00)	39(60.00)			34(52.31)	31(47.69)			23(35.38)	42(64.62)		
Yes	37	33(89.19)	4(10.81)			32(86.49)	5(13.51)			32(86.49)	5(13.51)		

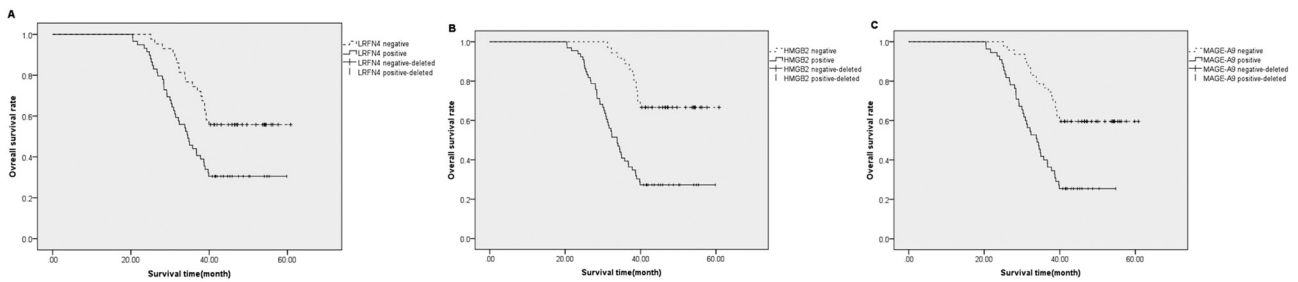


图 1 结直肠癌组织 LRFN4、HMGB2、MAGE-A9 表达与患者预后的关系

Fig.1 Relationship between expression of LRFN4, HMGB2 and MAGE-A9 in colorectal cancer tissues and prognosis

Note : (A) Survival curves of LRFN4 negative and positive patients; (B) Survival curves of HMGB2 negative and HMGB2 positive patients; (C) MAGE-A9 survival curves for negative and positive patients.

本研究发现结直肠癌组织中 LRFN4 表达阳性率明显高于癌旁组织,表明 LRFN4 在结直肠癌中可能作为促癌基因,参与结直肠癌的发生发展。目前对于 LRFN4 在结直肠癌中表达上调的机制仍然缺乏了解,分析其原因可能与 LRFN4 编码基因突变或受到其它转录因子调控所致。此外,结直肠癌组织 LRFN4 表达与患者的 TNM 分期、淋巴结转移以及预后相关,TNM 分期越高、存在淋巴结转移以及预后较差患者肿瘤组织

中 LRFN4 表达越高,表明 LRFN4 水平能够反映结直肠癌患者的病情严重程度,可能作为结直肠癌新的预后标志物。其原因可能与 LRFN4 的基因突变多发生在恶性程度较高的癌症当中。已有研究报道显示 LRFN4 主要分布于细胞膜上,并且具有酪氨酸激酶活性,LRFN4 表达上调导致肿瘤细胞的粘附力下降,进而促进肿瘤发生发展^[18,19]。

表 2 变量赋值

Table 2 Variable assignment

Factors	Assignment description
Prognosis of patients with colorectal cancer	1=Bad, 0=Good
TNM stage	1=III, 0= I ~ II
LRFN4 expression	1=positive, 0=negative
HMGB2 expression	1=positive, 0=negative
MAGE-A9 expression	1=positive, 0=negative
Lymph node metastasis	1=Yes, 0=No

表 3 结直肠癌患者预后影响因素的 Cox 比例风险回归分析

Table 3 Cox proportional hazard regression analysis of prognostic factors in patients with colorectal cancer

Variable	Regression coefficient	Standard error	Wald χ^2	P	OR	95% onfidence interval
TNM stage	1.440	0.199	10.286	0.000	2.036	1.024~3.049
LRFN4 expression	0.875	0.073	11.237	0.000	1.480	1.203~2.429
HMGB2 expression	1.247	0.798	16.579	0.000	7.662	1.434~19.931
MAGE-A9 expression	0.906	0.106	6.019	0.011	1.525	0.806~1.814
Lymph node metastasis	-0.145	0.407	0.872	0.076	0.842	0.569~1.216

HMGB2 是细胞周期调控的重要蛋白,在 G2/M 期以及 G1/S 期的细胞周期转化中起到重要作用^[20-22]。本研究当中,结直肠癌组织中 HMGB2 表达阳性率明显上调,其分子机制可能与结合到 HMGB2 信使 RNA 的 5' 非编码区的微小 RNA 减少有关,例如在黑色素瘤当中,微小 RNA-329 能够结合 HMGB2 信使 RNA 并抑制其蛋白表达,进而抑制黑色素瘤的发生发展^[23]。此外,结直肠癌组织中 HMGB2 表达与患者的 TNM 分期、淋巴结转移以及预后相关,TNM 分期越高、存在淋巴结转移以及预后较差患者肿瘤组织中 HMGB2 表达越高,表明 HMGB2 水平同样能够反映结直肠癌患者的病情严重程度。其原因可能与

HMGB2 参与肿瘤细胞的上皮 - 间质转化过程。有研究表明在结直肠癌当中, HMGB2 表达受到长链非编码 RNA 的调控,并且 HMGB2 表达上调能够促进结直肠癌细胞发生上皮 - 间质转化,进而促进结直肠癌的恶化^[24,25]。MAGE-A9 是一种肿瘤特异性抗原,在头颈癌和食管癌等恶性程度较高的肿瘤当中表达异常^[26-28]。本研究发现结直肠癌组织中 MAGE-A9 表达阳性率明显上调,表明在结直肠癌中 MAGE-A9 主要起到促癌基因的作用,参与结直肠癌的发生发展。目前对 MAGE-A9 表达下调的分子机制仍然缺乏了解,可能与 MAGE-A9 蛋白的泛素化降解相关。在肝癌当中 MAGE-A9 蛋白的泛素化水平下降,使得

MAGE-A9 蛋白不能够被蛋白酶体的识别和降解,进而促进肿瘤进展^[29,30]。此外,结直肠癌组织中 MAGE-A9 表达与患者的 TNM 分期、淋巴结转移以及预后相关,TNM 分期越高、存在淋巴结转移以及预后较差患者肿瘤组织中 MAGE-A9 表达越高,表明 MAGE-A9 水平同样能够作为结直肠癌患者的预后标志物。

综上所述,在结直肠癌组织中 LRFN4、HMGB2、MAGE-A9 表达阳性率均升高,三者均参与结直肠癌的发生发展过程,检测 LRFN4、HMGB2、MAGE-A9 表达情况对结直肠癌患者的预后评估具有一定临床价值。

参考文献(References)

- [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
- [2] 陈功, 万德森. 结直肠癌防治研究最新进展 [J]. 广东医学, 2016, 37(22): 3323-3328
- [3] Kong X, Li J, Cai Y, et al. A modified TNM staging system for non-metastatic colorectal cancer based on nomogram analysis of SEER database[J]. Bmc Cancer, 2018, 18(1): 50
- [4] Zuurbier L, Rahman A, Cordes M, et al. Apelin: A putative novel predictive biomarker for bevacizumab response in colorectal cancer[J]. Oncotarget, 2017, 8(26): 42949-42961
- [5] Patil H, Saxena SG, Barrow CJ, et al. Chasing the personalized medicine dream through biomarker validation in colorectal cancer[J]. Drug Disc Today, 2017, 22(1): 111-119
- [6] 政峰, 翟晓璐, 王维健, 等. LRFN4 在结直肠癌组织中的表达和临床意义[J]. 中华医学杂志, 2020, 100(22): 1745-1749
- [7] 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
- [8] 付蓓, 贺惠娟. HMGB2 对肺腺癌细胞周期和增殖的影响[J]. 中国病理生理杂志, 2020, 36(1): 164-169
- [9] 龙春枝, 徐璐. 人类黑色素瘤相关抗原 A9 检测对早期宫颈癌的诊断价值[J]. 中国肿瘤临床与康复, 2019, 26(2): 164-166
- [10] Meyer TJ, Hartmann S, Wohlleben G, et al. MAGE-A9 in head and neck cancer: Prognostic value and preclinical findings in the context of irradiation[J]. Mol Clin Oncol, 2018, 8(3): 513-519
- [11] 高新萍, 石若冰, 何海鹏, 等. 人类黑色素瘤相关抗原 A9 在早期宫颈癌中的表达研究[J]. 安徽医科大学学报, 2018, 53(1): 119-122
- [12] Taieb J, Jung A, Sartore-Bianchi A, et al. The Evolving Biomarker Landscape for Treatment Selection in Metastatic Colorectal Cancer [J]. Drugs, 2019, 79(13): 1375-1394
- [13] 教瑞, 万义增, 陈素贤. ADAM17、HER-2 和 VEGF 在结直肠癌组织中表达及临床意义[J]. 中国老年学杂志, 2018, 38(24): 5952-5955
- [14] Dekker E, Tanis PJ, Vleugels JLA, et al. Colorectal cancer[J]. Lancet, 2019, 394(10207): 1467-1480
- [15] 高佳, 金慧成, 应荣超, 等. CCAT1 在结直肠癌中海绵吸附 miR-210-5p 促进肿瘤进展 [J]. 现代生物医学进展, 2020, 20(12): 2224-2228
- [16] Issa IA, Nouredine M. Colorectal cancer screening: An updated review of the available options[J]. World J Gastroenterol, 2017, 23(28): 5086-5096
- [17] Koi M, Carethers JM. The colorectal cancer immune microenvironment and approach to immunotherapies [J]. Future Oncol, 2017, 13(18): 1633-1647
- [18] Suarez-Carmona M, Lesage J, Cataldo D, et al. EMT and inflammation: inseparable actors of cancer progression[J]. Mol Oncol, 2017, 11(7): 805-823
- [19] Saitoh M. Involvement of partial EMT in cancer progression [J]. J Biochem, 2018, 164(4): 257-264
- [20] Fang J, Ge X, Xu W, et al. Bioinformatics analysis of the prognosis and biological significance of HMGB1, HMGB2, and HMGB3 in gastric cancer[J]. J Cell Physiol, 2020, 235(4): 3438-3446
- [21] Barreiro-Alonso A, Lamas-Maceiras M, Garcí a-Dí az 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
- [22] Zhang P, Lu Y, Gao S. High-mobility group box 2 promoted proliferation of cervical cancer cells by activating AKT signaling pathway[J]. J Cell Biochem, 2019, 120(10): 17345-17353
- [23] Mo Y, Fang RH, Wu J, et al. MicroRNA-329 upregulation impairs the HMGB2/ β -catenin pathway and regulates cell biological behaviors in melanoma[J]. J Cell Physiol, 2019, 234(12): 23518-23527
- [24] 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
- [25] 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
- [26] 刘胜辉, 赵岩, 徐玉茹, 等. MAGE-A9、MAGE-A11 和 Ki67 在喉鳞状细胞癌组织中的表达及其临床意义[J]. 中国肿瘤生物治疗杂志, 2019, 26(12): 1356-1362
- [27] Chen X, Cai S, Wang L, et al. Analysis of the function of MAGE-A in esophageal carcinoma by bioinformatics[J]. Medicine (Baltimore), 2019, 98(21): e15774
- [28] Gangkofner DS, Holzinger D, Schroeder L, et al. Patterns of antibody responses to nonviral cancer antigens in head and neck squamous cell carcinoma patients differ by human papillomavirus status [J]. Int J Cancer, 2019, 145(12): 3436-3444
- [29] Wei Y, Wang Y, Gong J, et al. High expression of MAGE-A9 contributes to stemness and malignancy of human hepatocellular carcinoma [J]. Int J Oncol, 2018, 52(1): 219-230
- [30] Qi Y, Cao KX, Xing FC, et al. High expression of MAGE-A9 is associated with unfavorable survival in esophageal squamous cell carcinoma [J]. Oncol Lett, 2017, 14(3): 3415-3420