

· 论 著 · DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2023.04.012

## 高迁移率族蛋白 B1 在宫颈癌中表达特点及临床意义的 Meta 分析\*

张睿, 李岚, 周欢欢, 辛天芳, 朱正鹏<sup>△</sup>

湖北医药学院附属国药东风总医院病理科, 湖北十堰 442008

**摘要:**目的 通过 Meta 分析探讨不同临床病理参数宫颈癌患者的高迁移率族蛋白 B1(HMGB1)表达情况。方法 计算机检索维普中文科技期刊全文(VIP)数据库、中国期刊网全文(CNKI)数据库、万方数据库、中国生物医学文献(CBM)数据库和 Pubmed、Embase、Cochrane、Web of Science 数据库中有关 HMGB1 在宫颈癌中表达的文献,以比值比(OR)和 95%置信区间(95%CI)为效应指标,应用 STATA14.0 进行 Meta 分析,并对发表偏倚及敏感性分析进行检验。结果 纳入 25 篇病例对照研究文献,宫颈癌组 2 028 例,对照组 1 095 例。Meta 分析结果显示, HMGB1 在宫颈癌组织中阳性率远高于对照宫颈组织( $OR=35.936, 95\%CI: 22.861\sim 56.490, P<0.001$ ),并且宫颈癌患者 HMGB1 的阳性率在不同宫颈癌临床分期( $OR=2.993, 95\%CI: 2.202\sim 4.068, P<0.001$ )、淋巴结转移( $OR=4.379, 95\%CI: 3.091\sim 6.205, P=0.001$ )、肿瘤分化程度( $OR=1.965, 95\%CI: 1.455\sim 2.654, P<0.001$ )及肿瘤浸润深度( $OR=3.086, 95\%CI: 1.482\sim 6.428, P=0.003$ )宫颈癌组织中,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。不同肿瘤最大径宫颈癌肿瘤组织中 HMGB1 的阳性率比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ )。结论 与对照宫颈组织相比, HMGB1 在宫颈癌组织中高表达, HMGB1 可能在宫颈癌的发生、发展过程中发挥着重要作用。

**关键词:** 宫颈癌; 高迁移率族蛋白 B1; Meta 分析; 病例对照

中图法分类号: R737.33

文献标志码: A

文章编号: 1672-9455(2023)04-0484-06

**Expression characteristics and clinical significance of high mobility group protein B1 in cervical cancer: a Meta-analysis\***ZHANG Rui, LI Lan, ZHOU Huanhuan, XIN Tianfang, ZHU Zhengpeng<sup>△</sup>

Department of Pathology, Sinopharm Dongfeng General Hospital,

Hubei University of Medicine, Shiyan, Hubei 442008, China

**Abstract: Objective** Meta-analysis was conducted to investigate the expression of high mobility group protein B1 (HMGB1) in patients with cervical cancer with different clinicopathological parameters. **Methods** The computer was used to search VIP database, CNKI database, Wanfang database, CBM database, Pubmed, Embase, Cochrane and Web of Science. The literature about the expression of HMGB1 in cervical cancer in databases was analyzed by using odds ratio (OR) and 95% confidence interval (95%CI) as the effect index. STATA14.0 software was used for Meta-analysis, and the publication bias and sensitivity analysis were tested. **Results** Twenty-five case-control studies were included, including 2 028 cases of cervical cancer and 1 095 cases of normal control. The results of Meta-analysis showed that the positive rate of HMGB1 in cervical cancer tissues was much higher than that in control cervical tissues ( $OR=35.936, 95\%CI: 22.861\sim 56.490, P<0.001$ ), the positive rate of HMGB1 in cervical cancer patients with different clinical stages ( $OR=2.993, 95\%CI: 2.202\sim 4.068, P<0.001$ ), lymph node metastasis ( $OR=4.379, 95\%CI: 3.091\sim 6.205, P<0.001$ ), tumor differentiation ( $OR=1.965, 95\%CI: 1.455\sim 2.654, P<0.001$ ) and the depth of tumor infiltrating muscle layer ( $OR=3.086, 95\%CI: 1.482\sim 6.428, P=0.003$ ) had significant differences ( $P<0.05$ ). There was no significant difference on the positive rate of HMGB1 in different maximum diameter cervical cancer tissues ( $P>0.05$ ). **Conclusion** HMGB1 expressed highly in cervical cancer compared with control cervical tissues, and HMGB1 might play an important role in the occurrence and development of cervical cancer.

**Key words:** cervical cancer; high mobility group protein B1; Meta-analysis; case control

\* 基金项目:湖北省卫生健康委员会科研项目(WJ2021F053);湖北省十堰市科学技术研究与开发项目计划(2021K70)。

作者简介:张睿,女,主管技师,主要从事病理学技术研究。△ 通信作者, E-mail:634196487@qq.com。

宫颈癌是最常见的妇科恶性肿瘤,其发病率和病死率都在逐年上升,且越来越趋于年轻化。2020 年国际癌症研究机构最新数据显示,全球新增癌症患者 1 930 万,死亡人数超过 995 万,宫颈癌的发病率及病死率分别为 3.1% 及 3.4%,在女性癌症中发病率及病死率排名仅次于乳腺癌<sup>[1]</sup>,该病仍然是女性生命健康的一大杀手。研究数据显示,非洲地区宫颈癌的发病率及病死率均居世界第一,发病率是北美、澳大利亚、新西兰及西亚地区的 7~10 倍,病死率则高达 18 倍,高度贫困地区女性宫颈癌的发病率及病死率均远远高于低度贫困地区<sup>[2]</sup>。高迁移率族蛋白 B1 (HMGB1) 属于高迁移率族蛋白家族成员,是一种非组蛋白染色体蛋白,也是一种具有双重功能的丰富核蛋白,在细胞核内作为一种 DNA 结合蛋白,在 DNA 复制、重组、转录及修复过程中发挥重要作用,在细胞外介导炎症反应、免疫应答、组织修复、肿瘤生长等一系列的病理生理过程<sup>[3]</sup>。HMGB1 诱导的细胞信号传导与多种疾病的发生机制有关,包括癌症、败血症、类风湿关节炎、脑卒中和动脉粥样硬化<sup>[4]</sup>。HMGB1 在结直肠癌、胰腺癌、肝细胞癌、头颈部鳞状细胞癌、胃癌等多种癌症中高表达,并且被认为与肿瘤的发生、浸润、转移及患者预后显著相关<sup>[5]</sup>,有望成为恶性肿瘤治疗的新靶标。宫颈癌预后较差,一般被发现时病程已经较晚,且极易发生转移,因此寻找新的有效靶标显得尤为迫切。尽管已有很多报道阐述了 HMGB1 在宫颈癌中的作用,但尚缺乏确切的循证医学证据,本研究应用 Meta 分析方法,归纳总结 HMGB1 在宫颈癌中的表达特点及临床意义,以及与肿瘤各临床病理参数的关系,以期为宫颈癌的治疗提供循证医学指导。

## 1 资料与方法

### 1.1 文献检索策略

检索维普中文科技期刊全文数据库 (VIP) 数据库、中国期刊网全文 (CNKI) 数据库、万方数据库、中国生物医学文献 (CBM) 数据库和 Pubmed、Embase、Cochrane、Web of Science 数据库。收集公开发表的关于 HMGB1 表达与宫颈癌关联的文献资料。检索中使用的中文关键词包括:宫颈癌、宫颈肿瘤、高迁移率族蛋白 B1、HMGB1;使用的英文主题词包括:Uterine Cervical Neoplasms、HMGB1,并查找其所有自由词一起进行文献检索,搜集所有相关文章。

### 1.2 文献资料纳入和排除标准

(1) 纳入标准:①文献仅限于国内外公开发表的关于 HMGB1 在宫颈癌中表达的临床意义相关的病例对照研究,语种包括中文和英文;②研究对象为病理诊断明确的宫颈癌患者,其种族、国籍和病程等不限;③对照组明确,且文中报告数据完整,或可正确推导出相关试验数据;④当多篇文献数据相同或者重叠时,纳入数据量最大或

最新发表的文献;⑤检测方法为免疫组化法。(2) 排除标准:①样本量 ≤ 30 例的文献;②综述、系统评价、会议报告等文献;③细胞或动物实验;④没有明确设置对照组的文献;⑤无法获取全文或数据的文献;⑥同批标本重复报道的文献。

### 1.3 数据提取及文献质量评价

由 2 位评价者独立根据预先制订好的纳入和排除标准筛选文献,按设计好的表格提取纳入研究的患者信息、肿瘤临床分期、淋巴结转移、肿瘤分化程度、肿瘤最大径、浸润深度等数据作为统计指标,纳入文献根据纽卡斯尔-渥太华量表 (NOS) 进行质量评价<sup>[6]</sup>,分别从“selection”“comparability”“exposure”3 个方面给每一个独立研究打☆,满分为 9 颗☆,剔除 < 6 颗☆的研究。

### 1.4 统计学处理

采用 STATA14.0 软件进行数据分析,使用比值比 (OR) 和 95% 置信区间 (95% CI) 进行合并分析,评估 HMGB1 在宫颈癌中的表达特点和临床意义。通过 Q 检验及  $I^2$  检验判断研究结果之间的异质性,当  $P \geq 0.1$  且  $I^2 \leq 50\%$  时,说明研究结果之间不存在异质性或异质性较小,采用固定效应合并效应量,反之则采用随机效应进行数据分析。采用 STATA14.0 软件进行敏感性分析,并采用 Egger's 检验和 Begg's 漏斗图进行发表偏倚检测并绘制 Begg's 漏斗图检测是否存在发表偏倚。

## 2 结果

### 2.1 文献检索结果

本研究从中文及英文数据库中检索到文献 438 篇,排除重复文献 233 篇,通过阅读题目和摘要排除综述、系统评价等文献 10 篇,并剔除内容不符合文献 155 篇,初筛得到 40 篇文献,通读全文复筛后确定纳入研究 25 篇,其中中文 22 篇<sup>[7-28]</sup>,英文 3 篇<sup>[29-31]</sup> (图 1)。纳入的 25 篇文献的基本信息及质量评价情况见表 1。

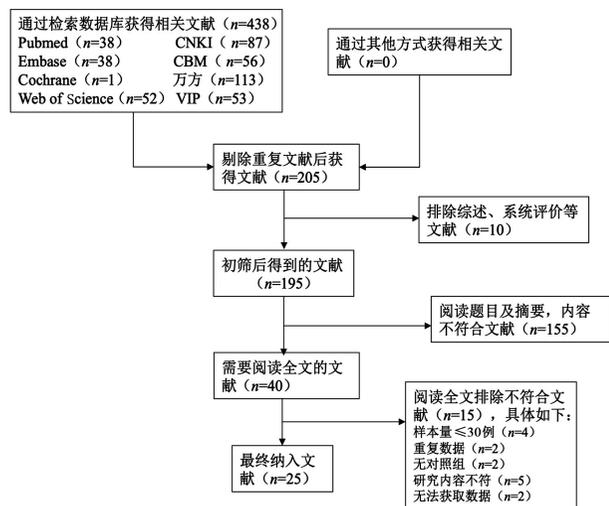


图 1 文献检索流程

### 2.2 宫颈癌组与对照组中 HMGB1 表达情况

本研究共纳入 25 篇文献,均采用免疫组化法检测并比较癌组织与对照组织中 HMGB1 的阳性率差异,异质性

检验结果显示  $I^2=62.9\%$ ,  $Q$  检验  $P<0.001$ , 故采用随机效应合并效应量。25 篇文献合并  $OR=35.936$ ,  $95\%CI:22.861\sim 56.490$ ,  $P<0.001$  (表 2), 表明

HMGB1 在宫颈癌组织中的阳性率远高于癌旁或正常宫颈组织, 差异有统计学意义 ( $P<0.001$ )。

表 1 纳入文献基本信息及质量评价情况

编号	作者	年份 (年)	对照组 组织来源	宫颈癌组(n)		对照组(n)		NOS 评分 (分)
				HMGB1 阳性	总数	HMGB1 阳性	总数	
1	郑伟等 <sup>[7]</sup>	2019	子宫肌瘤	54	65	5	26	8
2	赵灵等 <sup>[8]</sup>	2010	子宫肌瘤	32	40	3	19	7
3	章雪莲 <sup>[9]</sup>	2008	子宫肌瘤	74	120	5	30	7
4	殷小燕等 <sup>[10]</sup>	2021	癌旁组织	104	130	6	130	7
5	吴英娟 <sup>[11]</sup>	2015	癌旁组织	67	70	16	70	7
6	吴蔚等 <sup>[12]</sup>	2012	子宫肌瘤	45	76	0	15	7
7	王婷婷等 <sup>[13]</sup>	2018	子宫肌瘤	48	60	5	20	7
8	王华等 <sup>[14]</sup>	2018	子宫肌瘤	59	78	12	91	7
9	庞晓昇等 <sup>[15]</sup>	2014	子宫肌瘤	50	60	2	16	7
10	卢书芳等 <sup>[16]</sup>	2021	子宫肌瘤	78	98	2	50	7
11	刘东伯等 <sup>[17]</sup>	2018	正常宫颈	53	60	0	20	9
12	林胜等 <sup>[18]</sup>	2017	子宫肌瘤	40	67	0	50	8
13	李妍等 <sup>[19]</sup>	2014	子宫肌瘤	57	93	5	40	8
14	李世荣等 <sup>[20]</sup>	2016	癌旁组织	67	70	16	70	7
15	李玛俊 <sup>[21]</sup>	2018	正常宫颈	35	52	1	26	8
16	胡冬至 <sup>[22]</sup>	2009	子宫肌瘤	36	37	0	10	7
17	郝权等 <sup>[23]</sup>	2008	子宫肌瘤	74	120	5	30	7
18	官世红 <sup>[24]</sup>	2020	癌旁组织	57	60	17	60	8
19	高晗等 <sup>[25]</sup>	2016	子宫肌瘤	100	116	10	30	7
20	付欣等 <sup>[26]</sup>	2008	正常宫颈	74	120	5	30	7
21	付方方 <sup>[27]</sup>	2018	癌旁组织	68	92	4	58	7
22	丁文清 <sup>[28]</sup>	2016	正常宫颈	58	60	4	60	7
23	XU 等 <sup>[29]</sup>	2015	平滑肌瘤	121	166	0	50	7
24	PENG 等 <sup>[30]</sup>	2017	正常宫颈	43	48	1	24	8
25	CHENG 等 <sup>[31]</sup>	2017	癌旁组织	67	70	16	70	8

**2.3 HMGB1 表达与临床分期的关系** 纳入的 25 篇文献中涉及国际妇产科联盟 (FIGO) 临床分期的共有 15 项<sup>[8-10,12-16,18,22,25,27,29-31]</sup>, 分为 I 期和 II 期, 异质性检验结果显示  $I^2=0.0\%$ ,  $Q$  检验  $P=0.730$ , 故采用固定效应合并效应量, 合并  $OR=2.993$ ,  $95\%CI:2.202\sim 4.068$ ,  $P<0.001$  (表 2), 表明临床分期为 II 期宫颈癌组织 HMGB1 阳性率为 I 期宫颈癌组织的 2.993 倍, 差异有统计学意义 ( $P<0.001$ )。

**2.4 HMGB1 表达与淋巴结转移的关系** 纳入的 25 篇文献中涉及 HMGB1 表达在淋巴结转移与无淋巴结转移组织中表达差异的研究共有 17 项<sup>[8-10,12-16,18,22,23,25-27,29-31]</sup>, 异质性检验结果显示  $I^2=0.0\%$ ,  $Q$  检验  $P=0.866$ , 故采用固定效应合并效应

量, 合并  $OR=4.379$ ,  $95\%CI:3.091\sim 6.205$ ,  $P=0.001$  (表 2), 表明有淋巴结转移患者的 HMGB1 阳性率为无淋巴结转移患者的 4.379 倍, 差异有统计学意义 ( $P=0.001$ )。

**2.5 HMGB1 表达与肿瘤分化程度的关系** 纳入的 25 篇文献中涉及 HMGB1 在肿瘤不同分化程度的表达差异的研究共有 17 项<sup>[8-18,22-23,25-26,30-31]</sup>, 分为高中分化组及低分化组, 异质性检验结果显示  $I^2=16.0\%$ ,  $Q$  检验  $P=0.270$ , 故采用固定效应合并效应量。合并  $OR=1.965$ ,  $95\%CI:1.455\sim 2.654$ ,  $P<0.001$  (表 2), 提示 HMGB1 在低分化宫颈癌组织中的阳性率是高中分化宫颈癌组织的 1.965 倍, 差异有统计学意义 ( $P<0.001$ )。

**2.6 HMGB1 表达与肿瘤浸润深度的关系** 纳入的 25 篇文献中涉及 HMGB1 在肌层不同浸润深度的表达差异的研究共有 3 项<sup>[10,14,22]</sup>, 分为浸润深度  $\leq 1/2$  肌层及  $> 1/2$  肌层, 异质性检验结果显示  $I^2 = 0.0\%$ ,  $Q$  检验  $P = 0.970$ , 故采用固定效应合并效应量, 合并  $OR = 3.086$ ,  $95\% CI: 1.482 \sim 6.428$ ,  $P = 0.003$  (表 2), 提示肿瘤浸润深度  $> 1/2$  肌层宫颈癌组织 HMGB1 的阳性率是浸润深度  $\leq 1/2$  肌层宫颈癌组织的 3.086 倍, 差异有统计学意义 ( $P = 0.003$ )。

**2.7 HMGB1 表达与肿瘤最大径的关系** 纳入的 25 项研究中涉及 HMGB1 表达在不同肿瘤最大径表达差异的研究有 7 项, 排除 2 例分界值分别为 3 cm 及 5

cm 的研究, 剩余 5 篇<sup>[12,14,25-26,29]</sup> 分为肿瘤最大径  $\leq 4$  cm 和  $> 4$  cm, 异质性检验结果显示  $I^2 = 75.6\%$ ,  $Q$  检验  $P = 0.003$ , 故采用随机效应合并效应量, 合并  $OR = 1.097$ ,  $95\% CI: 0.469 \sim 2.571$ ,  $P = 0.830$  (表 2), 表明 HMGB1 在不同肿瘤最大径宫颈癌组织中的 HMGB1 阳性率比较, 差异无统计学意义 ( $P = 0.830$ )。

**2.8 敏感性分析** 敏感性分析结果显示, 无论删除哪一项研究, 结果稳定, 均在  $95\% CI$  之内 (图 2); 采用 Egger's 检验和 Begg's 漏斗图进行发表偏倚检测, Egger's 检验的  $P = 0.005$ , 得到的漏斗图有轻微不对称, 表明存在一定的发表偏倚, 经剪补法分析得到对称的漏斗图 (图 3)。

表 2 HMGB1 表达与宫颈癌患者临床病理特征关系的 Meta 分析结果

项目	纳入研究数量	OR(95%CI)	P	异质性检验		效应模型
				$I^2(\%)$	P	
宫颈癌组与对照组	25	35.936(22.861~56.490)	<0.001	62.9	<0.001	随机效应
II 期与 I 期	15	2.993(2.202~4.068)	<0.001	0.0	0.730	固定效应
淋巴结转移与无淋巴结转移	17	4.379(3.091~6.205)	0.001	0.0	0.866	固定效应
低分化与高中分化	17	1.965(1.455~2.654)	<0.001	16.0	0.270	固定效应
$\geq 1/2$ 肌层与 $< 1/2$ 肌层	3	3.086(1.482~6.428)	0.003	0.0	0.970	固定效应
肿瘤最大径 $\geq 4$ cm 与肿瘤最大径 $< 4$ cm	5	1.097(0.469~2.571)	0.830	75.6	0.003	随机效应

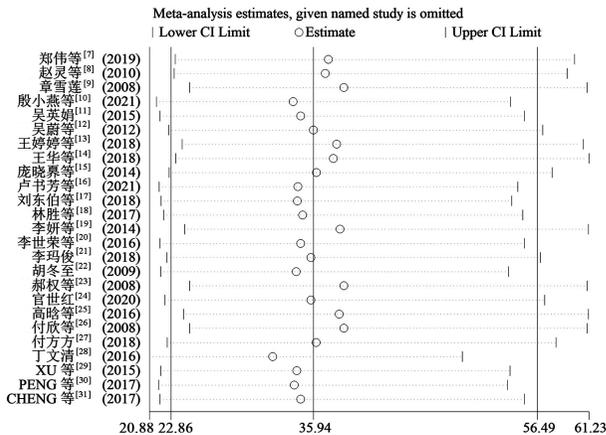


图 2 HMGB1 在宫颈癌组织与正常宫颈组织中表达差异的敏感性分析

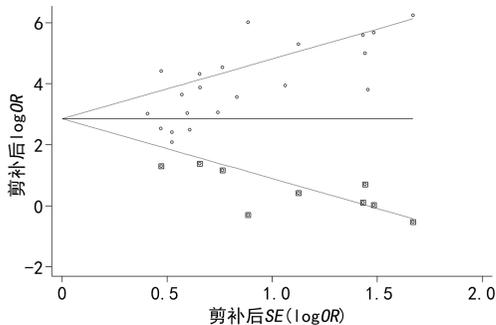


图 3 HMGB1 在宫颈癌组织与正常宫颈组织中表达差异的漏斗图

### 3 讨论

HMGB1 在 1973 年被首次发现, 由 215 个氨基酸组成, 由于其在聚丙烯酰胺凝胶电泳中迁移率较高而得名<sup>[32]</sup>。HMGB1 在进化过程中高度保守, 人与其他哺乳动物 HMGB1 同源性高达 98%, 而人 HMGB1 与小鼠的氨基酸序列仅有 C 末端最后一个氨基酸不同。作为一种 DNA 结合蛋白, HMGB1 在结构上可以分为 3 个不同的结构域: 两个串联的 HMG 盒结构域-两个不同的同源性 DNA 结合区 A 盒、B 盒, 一个含有 30 个氨基酸的酸性 C 末端。HMG 盒在进化过程中保持着良好的保守性, 始终保持 L 型的 3 个  $\alpha$ -螺旋<sup>[33]</sup>。A 盒是受体结合位点但不发挥生物学功能, B 盒主要发挥细胞因子的活性作用, 是其发挥促炎症效应的关键结构, 而 C 末端则介导并调节 HMGB1 与 DNA 的结合<sup>[34]</sup>。随着研究的深入, 研究者认为 HMGB1 与肿瘤生长及发展的 10 种功能有关, 包括维持增殖信号、躲避生长抑制剂、保护免疫应答、确保复制过程持续进行、促肿瘤炎症、激活侵袭和转移、诱导血管生成、致基因组不稳定和突变、抗细胞死亡、细胞能量学调控紊乱<sup>[35]</sup>。HMGB1 参与癌症进展的过程非常复杂, 可以通过促进细胞迁移、调节细胞的黏附特性及修饰细胞外基质成分直接参与与肿瘤细胞转移, 而在某些情况下通过增强 NF- $\kappa$ B P65 等的活性, 以间接方式促进肿瘤细胞侵袭和迁移<sup>[36]</sup>。因此, HMGB1

不一定非得由肿瘤细胞分泌才能增强其侵袭和转移潜能。新血管生成是肿瘤生长和发展过程的限速步骤,而 HMGB1 作为一种细胞因子能够促进炎症反应及新血管生成。

本研究综合分析了 25 篇文献,发现 HMGB1 在宫颈癌组织中的阳性率约为正常宫颈组织的 35.936 倍(95%CI:22.861~56.490,  $P < 0.001$ ),并且不同临床分期、淋巴结转移、分化程度及肿瘤浸润深度患者的癌组织中的 HMGB1 阳性率比较,差异均有统计学意义( $P < 0.05$ ),而不同肿瘤最大径患者的癌组织中的 HMGB1 阳性率比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。与其他恶性肿瘤相比,宫颈癌预防性较好,通过注射人乳头瘤病毒(HPV)疫苗可以有效预防宫颈癌的发生,但由于费用问题,并不能做到普遍接种 HPV 疫苗,尤其是贫困地区。很多地区医疗条件差,体检意识较差,患者确诊为宫颈癌时可能已经发展到中晚期,放化疗的效果并不理想,5 年生存率较低。宫颈癌组织 HMGB1 阴性患者的 5 年生存率在 94% 以上,但 HMGB1 阳性患者的 5 年生存率仅为 61%<sup>[14,19]</sup>。另外,体外细胞实验显示 HMGB1 可能通过调控宫颈癌细胞内自噬的水平,影响其对顺铂类药物的敏感性<sup>[37]</sup>。综上所述, HMGB1 在宫颈癌组织中表达情况对宫颈癌的生物学行为有重要影响,有望成为判定宫颈癌侵袭、转移、耐药及预后的重要标志物。

敏感性分析结果显示,无论剔除哪一项研究,汇总结果均稳定;通过绘制 Begg's 漏斗图,发现漏斗图稍微不对称, Egger's 检验的  $P < 0.05$ ,表示本研究存在一定的发表偏倚,但是偏倚不大,在可接受范围内。造成有一定发表偏倚的原因可能包括:(1)虽进行了全面检索,但纳入研究的研究对象全为中国人,群体结构较为单一,缺乏多中心、多区域的研究。(2)所纳入的研究均是采用免疫组化法定性检测组织中 HMGB1 表达水平,受试验条件、试剂及操作人员技术影响较大,且判读人员的标准可能不统一。(3)样本量不足,且纳入的 25 篇文献中有多篇文献数据的对照组样本量较小。

综上所述, HMGB1 高表达可能是宫颈癌发生、发展的重要影响因素,但潜在的作用机制尚不清楚,其与各临床病理参数关联性的内部机制还需要更多的基础研究来探索。为进一步将 HMGB1 运用于临床,并将其作为宫颈癌早期诊断、判断预后的指标及肿瘤治疗的靶点,还需要更多大样本的临床研究来证实。

## 参考文献

[1] SUNG H, FERLAY J, SIEGEL R L, et al. Global Cancer Statistics 2020; GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J].

CA Cancer J Clin, 2021, 71(3):209-249.

- [2] SIEGEL R L, MILLER K D, FUCHS H E, et al. Cancer Statistics, 2021[J]. CA Cancer J Clin, 2021, 71(1):7-33.
- [3] UGRINOVA I, PASHEVA E. HMGB1 protein: a therapeutic target inside and outside the cell[J]. Adv Protein Chem Struct Biol, 2017, 107:37-76.
- [4] 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.
- [5] WU T, ZHANG W, YANG G, et al. HMGB1 overexpression as a prognostic factor for survival in cancer: a Meta-analysis and systematic review[J]. Oncotarget, 2016, 7(31):50417-50427.
- [6] STANG A. Critical evaluation of the Newcastle-Ottawa scale for the assessment of the quality of nonrandomized studies in Meta-analyses[J]. Eur J Epidemiol, 2010, 25(9):603-605.
- [7] 郑伟, 张哈雪, 曹荣. 宫颈癌组织中 STAT3、HMGB1 的表达及临床意义[J]. 中国医药导报, 2019, 16(29):104-107.
- [8] 赵灵, 蔡红兵, 江大琼. 高迁移率族蛋白 B1 和基质金属蛋白酶-9 在宫颈鳞癌中的表达及其临床意义[J]. 武汉大学学报(医学版), 2010, 31(3):343-346.
- [9] 章雪莲. HMGB1 mRNA 和蛋白在宫颈鳞癌组织中的表达及临床意义研究[D]. 长沙:中南大学, 2008.
- [10] 殷小燕, 钱亚萍, 李淑秀, 等. 宫颈癌组织中 HMGB1 表达与临床病理因素及预后关系[J]. 中国妇产科临床杂志, 2021, 22(5):455-457.
- [11] 吴英娟. 宫颈癌组织中 HMGB-1、PCNA 的表达变化及临床意义[J]. 山东医药, 2015, 55(23):21-23.
- [12] 吴蔚, 张雪玉, 杨彩虹, 等. HMGB1 和 VEGF-C 在宫颈鳞癌中的表达及意义[J]. 宁夏医科大学学报, 2012, 34(7):699-701.
- [13] 王婷婷, 吴英杰. HMGB1 和 MMP7 在宫颈鳞癌组织中的表达[J]. 黑龙江医药科学, 2018, 41(1):68-69.
- [14] 王华, 何建云, 李树伟, 等. 高迁移率族蛋白 1、信号转导因子 3 与宫颈癌干细胞标志物 Nanog 在宫颈癌中的表达及作用[J]. 武汉大学学报(医学版), 2018, 39(3):350-355.
- [15] 庞晓鼻, 张瑶, 魏恒, 等. 高迁移率族蛋白 1 在宫颈癌中的表达及作用[J]. 中国医科大学学报, 2014, 43(12):1075-1077.
- [16] 卢书芳, 闫秀玲, 孙晓娜. 高迁移率族蛋白 A1、碱性成纤维细胞生长因子、促红细胞生成素在宫颈癌中的表达及与患者临床特征和预后的关系[J]. 癌症进展, 2021, 19(14):1462-1465.
- [17] 刘东伯, 杨丽, 周洋媚, 等. HMGB1、Notch1、PCNA 在宫颈癌组织的表达及临床意义[J]. 中国计划生育学杂志, 2018, 26(9):793-797.
- [18] 林胜, 王卫. CK20、HMGB1 蛋白在宫颈鳞癌组织中的表达水平及临床意义[J]. 标记免疫分析与临床, 2017, 24(8):917-920.
- [19] 李妍, 郝权. 高迁移率族蛋白 1 和肿瘤相关巨噬细胞与宫颈鳞癌淋巴管密度的相关性研究[J]. 中国肿瘤临床, 2014,

41(4):222-226.

[20] 李世荣, 苏园园, 黄颖珊. Hepsin 及 HMGB-1 在宫颈癌组织中的表达与侵袭性相关性分析[J]. 河北医学, 2016, 22(5):774-776.

[21] 李玛俊. 宫颈癌组织中 HMGB-1、PCNA 的表达变化特征分析[J]. 临床研究, 2018, 26(10):17-18.

[22] 胡冬至. HMGA1 在宫颈癌和宫颈上皮内瘤变中的表达及其意义[D]. 长沙:中南大学, 2009.

[23] 郝权, 杜晓琴, 付欣, 等. 高迁移率族蛋白 1 及晚期糖基化终产物受体在宫颈鳞状细胞癌中的表达及临床意义[J]. 中华肿瘤杂志, 2008, 30(4):292-295.

[24] 官世红. 宫颈癌组织中 HMGB-1、PCNA 的表达变化及临床意义研究[J]. 大医生, 2020, 5(15):116-118.

[25] 高晗, 宋晓玲, 蔡鸿宁, 等. 高迁移率族蛋白的表达与宫颈鳞状细胞癌的关系[J]. 中国妇产科临床杂志, 2016, 17(2):164-166.

[26] 付欣, 杜晓琴, 郝权. 宫颈鳞癌组织高迁移率族蛋白 HMGB1 表达及其临床意义的研究[J]. 中华肿瘤防治杂志, 2008, 15(5):357-359.

[27] 付方方. HMGA1 对宫颈癌增殖和淋巴结转移的作用及相关机制研究[D]. 武汉:华中科技大学, 2018.

[28] 丁文清. 高迁移率族蛋白 B1 和增殖细胞核抗原在宫颈癌组织中的表达及其相关因素分析[J]. 中国当代医药, 2016, 23(5):50-52.

[29] XU Y, CHEN Z, ZHANG G, et al. HMGB(1) overexpression correlates with poor prognosis in early-stage squamous cervical cancer[J]. Tumor Biol, 2015, 36(11):9039-9047.

[30] PANG X A, ZHANG Y, ZHANG S L. High-mobility group box 1 is overexpressed in cervical carcinoma and

promotes cell invasion and migration in vitro[J]. Oncology Reports, 2017, 37(2):831-840.

[31] CHENG H, WANG W, ZHANG Y, et al. Expression levels and clinical significance of hepsin and HMGB1 proteins in cervical carcinoma[J]. Oncol Lett, 2017, 14(1):159-164.

[32] GOODWIN G H, SANDERS C, JOHNS E W. A new group of chromatin-associated proteins with a high content of acidic and basic amino acids[J]. Eur J Biochem, 1973, 38(1):14-19.

[33] REAG C M, CARY P D, CRANE-ROBINSON C, et al. Solution structure of a DNA-binding domain from HMGI[J]. Nucleic Acids Res, 1993, 21(15):3427-3436.

[34] STROS M, STOKROVA J, THOMAS J O. DNA looping by the HMG-box domains of HMGI and modulation of DNA binding by the acidic C-terminal domain[J]. Nucleic Acids Res, 1994, 22(6):1044-1051.

[35] HANAHAN D, WEINBERG R A. Hallmarks of cancer: the next generation[J]. Cell, 2011, 144(5):646-674.

[36] POSER I, GOLOB M, BUETTNER R, et al. Upregulation of HMGI leads to melanoma inhibitory activity expression in malignant melanoma cells and contributes to their malignancy phenotype[J]. Mol Cell Biol, 2003, 23(8):2991-2998.

[37] 朱芳, 吴佳捷. 高迁移率族蛋白 B1 对宫颈癌细胞化疗敏感性影响及其机制[J]. 中南大学学报(医学版), 2018, 43(1):14-21.

(收稿日期:2022-05-31 修回日期:2022-10-10)

(上接第 483 页)

本研究方法能够在短时间内同时测定拉莫三嗪、卡马西平和单羟奥卡西平的血药浓度, 色谱峰分离度好, 无内源性杂质干扰, 分析快速、准确、简便, 且样品处理简单, 适用于临床血药浓度的检测和药物代谢动力学的研究。本院所收集的癫痫患者虽没有 3 种药物同时服用者, 但所建立的方法可大大缩短不同药物血药浓度监测中前期冲洗柱子所用时间; 此外, 本方法为高效液相色谱外标法, 检测准确、方便, 且样本处理过程相对简便, 为日常工作带来方便。

### 参考文献

[1] 徐善森, 张妮, 周敬凯, 等. 高效液相色谱法测定人血浆中拉莫三嗪、奥卡西平及其代谢物浓度[J]. 中国临床药理学杂志, 2015, 31(12):1176-1179.

[2] GALANOPOLOU A S, BUCKMANSTER P S, STALEY

K J, et al. Identification of new epilepsy treatments: issues in preclinical methodology[J]. Epilepsia, 2002, 53(3):571-582.

[3] FLESCH G. Overview of the clinical pharmacokinetics of oxcarbazepine[J]. Clin Drug Investig, 2004, 24(4):185-203.

[4] PODELL M. Antiepileptic drug therapy and monitoring[J]. Top Companion Anim Med, 2013, 28(2):59-66.

[5] 朱艺芳, 华雯妍, 张全英. 高效液相色谱-质谱联用法测定人血浆中拉莫三嗪的浓度研究[J]. 中国临床药理学杂志, 2015, 31(21):2137-2139.

[6] 王强, 库丽. 反相高效液相色谱外标法测定卡马西平和茶碱的血药浓度[J]. 中国药业, 2012, 21(18):35-36.

[7] 张颖. 特殊类型癫痫患者 120 例应用拉莫三嗪的疗效分析[J]. 中南医学科学杂志, 2016, 44(3):341-344.

(收稿日期:2022-05-04 修回日期:2022-10-20)