

证明针刀可以有效降低关节软骨的炎症。实验结果表明模型组中 NLRP3、ASC 和 Caspase-1 表达上调, 针刀组 NLRP3、ASC 和 Caspase-1 表达下调, 说明针刀干预治疗 KOA 与下调 KOA 中 NLRP3 炎性小体水平, 抑制软骨细胞焦亡有关。这为进一步研究调节焦亡相关基因提供思路。

综上所述, 基于经筋理论运用针刀治疗 KOA, 修复软骨病变, 其作用机制可能是通过干预软骨细胞焦亡, 从而降低关节内炎症介质来实现的。

参考文献

- [1] 徐浩, 肖涟波, 翟伟韬. 膝关节炎中西医结合诊疗专家共识 [J]. 世界中医药, 2023, 18 (7): 929 - 935.
- [2] 中华医学会骨科学分会关节外科学组. 骨关节炎诊治指南 (2018 版) [J]. 中华骨科杂志 2018, 38 (12): 705-715.
- [3] 张良志, 刘洪, 修忠标. 基于经筋理论针刀治疗膝骨性关节炎疗效的 Meta 分析 [J]. 中国民族民间医药, 2020, 29 (8): 54-57.
- [4] 方丽娜, 李上封, 袁红丽, 等. “膝六”“膝七”点针刀松解对早中期膝骨关节炎的疗效研究 [J]. 中国医药导报, 2022, 19 (18): 27-32.
- [5] 修忠标, 张春霞, 刘晶. 针刀治疗膝骨性关节炎临床观察及机制探讨 [J]. 辽宁中医药大学学报, 2018, 20 (1): 15 -18.
- [6] Li G, Xiu L, Li X, et al. miR-155 inhibits chondrocyte pyroptosis in knee osteoarthritis by targeting SMAD2 and inhibiting the NLRP3/Caspase-1 pathway [J]. J Orthop Surg Res, 2022, 17 (1): 48.
- [7] 林晴, 林炜, 付长龙, 等. 细胞焦亡与关节炎的研究进展 [J]. 中医正骨, 2018, 30 (11): 43-47.
- [8] 刘晶, 林巧璇, 卢莉铭, 等. 改良 Videman 法复制兔膝关节炎的实验研究 [J]. 康复学报, 2020, 30 (3): 212-219.
- [9] 喻溢楠, 唐成林, 郭啸, 等. 电针对膝骨关节炎大鼠膝关节滑膜组织细胞焦亡的影响 [J]. 针刺研究, 2022, 47 (6): 471-478.
- [10] 薛立功. 中国经筋学 [M]. 北京: 中医古籍出版社, 2009: 681-728.
- [11] 刘晶, 林巧璇, 卢莉铭, 等. 基于 Wnt3a/ β -catenin 信号通路探讨针刀对膝骨关节炎兔股直肌纤维化的影响 [J]. 中华中医药杂志, 2022, 37 (1): 136-140.
- [12] 文晨曦, 李敬扬. 骨关节炎相关病理改变的发病机制及治疗策略 [J]. 生命的化学, 2021, 41 (9): 1974-1980.
- [13] DeFrate L E, Kim-Wang S Y, Englander Z A, et al. Osteoarthritis year in review 2018: mechanics [J]. Osteoarthritis Cartilage, 2019, 27 (3): 392-400.
- [14] Nakamachi E, Noma T, Nakahara K, et al. Multiphoton microscope measurement-based biphasic multiscale analyses of knee joint articular cartilage and chondrocyte by using visco-anisotropic hyperelastic finite element method and smoothed particle hydrodynamics method [J]. Int J Numer Method Biomed Eng, 2017, 33 (11).
- [15] Bhutia S C, Sherpa M L, Dewan S K, et al. Correlation of cartilage metabolic markers & antioxidants with the severity of knee osteoarthritis [J]. Indian J Med Res, 2016, 144 (6): 932-934.
- [16] Shao H, Han G, Ling P, et al. Intra-articular injection of xanthan gum reduces pain and cartilage damage in a rat osteoarthritis model [J]. Carbohydr Polym, 2013, 92 (2): 1850-1857.
- [17] Yang Y H, Liu T H, Zhang L D, et al. Role of the PERK-eIF2 α -CHOP signaling pathway in the effect of needle knife therapy on knee joint chondrocyte apoptosis [J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2019, 2019: 7164916.
- [18] 修忠标, 张春霞, 刘洪, 等. 针刀治疗膝骨性关节炎临床观察及机制探讨 [J]. 辽宁中医药大学学报, 2018, 20 (1): 15-18.
- [19] 修忠标, 刘洪, 张良志, 等. 针刀干预对膝骨关节炎兔原代软骨细胞活性、凋亡及自噬的影响 [J]. 中国医药导报, 2022, 19 (18): 123-127.
- [20] 刘晶, 林巧璇, 卢莉铭, 等. 针刀“解结法”对膝骨关节炎兔软骨形态学及影像学的影响 [J]. 针刺研究, 2021, 46 (2): 129-135.
- [21] Zhang X, Wang Q, Cao G, et al. Pyroptosis by NLRP3/Caspase-1/gasdermin-D pathway in synovial tissues of rheumatoid arthritis patients [J]. J Cell Mol Med, 2023, 27 (16): 2448-2456.
- [22] Liu J, Jia S, Yang Y, et al. Exercise induced meteorin-like protects chondrocytes against inflammation and pyroptosis in osteoarthritis by inhibiting PI3K/Akt/NF- κ B and NLRP3/Caspase-1/GSDMD signaling [J]. Biomed Pharmacother, 2023, 158: 114118.

• 基础研究 •

HMGB1 基因在子宫腺肌病上皮间质转化过程中的作用研究

福建省福州市第二医院妇科 (福州 350007) 刘凌瑜 刘小梅 何遐娜

【摘要】 目的 分析 HMGB1 基因在子宫腺肌病上皮间质转化过程中的表达, 并探讨其与 β -catenin 的相关性, 以探究子宫腺肌病的发病机制, 为该病的临床治疗提供新的理论基础。方法 选取我院收治的行子宫切除术的子宫腺肌病患者 8 例, 取其在位内膜组织样本为在位组, 取其异位内膜组织样本为异位组, 并以同期手术病理证实正常子宫内膜的子宫肌瘤患者为对照组, 采用 qRT-PCR 检测 HMGB1 基因的表达水平; Western blot 法检测 HMGB1、E-cadherin、Vimentin、 β -catenin

的蛋白表达水平,并分析表达的相关性。**结果** 与对照组相比,在位组及异位组中 HMGB1 mRNA 和蛋白、Vimentin 蛋白、 β -catenin 蛋白的表达水平升高,E-cadherin 蛋白表达水平降低 ($P<0.05$);与在位组相比,异位组中表达 HMGB1 mRNA 和蛋白、Vimentin 蛋白的表达水平增加,E-cadherin 蛋白表达水平下降 ($P<0.05$);但 β -catenin 蛋白的表达与异位组和在位组比较,差异无统计学意义 ($P>0.05$)。在相关性分析中,子宫腺肌病在位组、异位组的 HMGB1 蛋白表达与 E-cadherin 呈负相关 ($P<0.05$),与 Vimentin、 β -catenin 呈正相关 ($P<0.05$)。**结论** HMGB1 基因可促进子宫腺肌病上皮间质转化的发生,与激活 Wnt/ β -catenin 信号通路相关。

【关键词】子宫腺肌病;HMGB1;上皮间质转化; β -catenin

【中图分类号】R711.22 【文献标识码】B 【文章编号】1002-2600(2023)05-0090-05

Function of HMGB1 gene on epithelial mesenchymal transition in adenomyosis LIU Lingyu, LIU Xiaomei, HE Guna. Department of Gynecology, Fuzhou Municipal Second Hospital, Fuzhou, Fujian 350007, China

【Abstract】 Objective To analyze the function of HMGB1 (high mobility group box-1) gene on epithelial mesenchymal transition (EMT) in adenomyosis, and explore its correlation with β -catenin. To study the mechanism of adenomyosis and provide a new theoretical basis for its clinical treatment. **Methods** Eight patients of adenomyosis underwent hysterectomy in Fuzhou Second Hospital were selected. The eutopic endometrial tissue samples were taken as the eutopic group, and the ectopic endometrial tissue samples were taken as the ectopic group. The normal endometrial tissue samples from 8 cases of hysteromyoma underwent operation confirmed by pathological examination were selected as control group. The mRNA expression of HMGB1 was detected by qRT-PCR. And the protein expression of HMGB1, E-cadherin, Vimentin and β -catenin were detected by Western blot. And the correlation was analyzed by correlation analysis. **Results** Compared with those in control group, the mRNA expression levels of HMGB1 and the protein expression levels of HMGB1, Vimentin, β -catenin in eutopic group and ectopic group were significantly higher, while the protein expression level of E-cadherin in them was significantly lower ($P<0.05$). Compared with those in eutopic group, the mRNA and protein expression levels of HMGB1 and the protein expression levels of Vimentin in ectopic group were obviously higher, but the protein expression level of E-cadherin in ectopic group was obviously lower ($P<0.05$). However the difference of the protein expression levels of β -catenin between eutopic group and ectopic group was not statistically significant ($P>0.05$). In the study of correlation analysis, the protein expression levels of HMGB1 in eutopic group and ectopic group were positive correlated with those of Vimentin, β -catenin ($P<0.05$), which were negative correlated with those of E-cadherin ($P<0.05$). **Conclusion** HMGB1 maybe promote the process of EMT of adenomyosis, and is correlated with the simulation of the Wnt/ β -catenin signaling pathway.

【Key words】adenomyosis; HMGB1; epithelial mesenchymal transition; β -catenin

子宫腺肌病(ADS)好发于30~50岁的妇女,发病率达5%~70%^[1],常导致经量增多、痛经、性交痛和不孕症等临床表现,极大危害育龄女性的身心健康。目前具体发病机制尚不清楚,虽然ADS为良性疾病,但其侵袭性的生物学行为与恶性肿瘤相似。有研究表明,子宫内膜细胞迁移、侵入子宫肌层的过程与上皮间质转化(epithelial mesenchymal transition, EMT)密切相关^[2]。高迁移率族蛋白1(high mobility group box 1 protein, HMGB1)是一个具有显著促炎效应的因子,在多种疾病中参与上皮间质转化的过程。在肿瘤发展过程中, HMGB1能够调控EMT促进肿瘤细胞的增殖、侵袭和转移^[3]。本研究采用qRT-PCR、Western blot的方法检测子宫腺肌病在位内膜、异位内膜的HMGB1基因与蛋白、EMT相关蛋白(E-cadherin、Vimentin)、Wnt/ β -catenin信号通路相关蛋白(β -catenin)的表达情况,分析HMGB1在子宫腺肌病上皮间质转化中的作用,探讨其与 β -catenin的相关性,以阐述子宫腺肌病的发病机制,为该病的临床治疗提供新的思路。

1 资料与方法

1.1 一般资料:选取2021年9月至2022年9月我院收治的行全子宫切除术的子宫腺肌病患者8例,年龄42~52(48.25±3.20)岁,轻、中、重度痛经者分别为2、3、3例;同期手术病理证实正常子宫内膜的子宫肌瘤患者8例为

对照组,年龄40~54(49.63±4.47)岁。两组均无严重心、肺、肝、肾等功能损害;均无恶性肿瘤病史,术前3个月均无妊娠、刮宫、接受甾体类激素的病史,均未放置宫内节育器。正常的子宫在位内膜和子宫腺肌病患者的在位内膜、异位内膜均取手术中获得的无菌条件下的新鲜组织标本,分别为对照组、在位组、异位组。所取的子宫内膜均处于月经增殖期。所有患者均经病理学诊断证实。本研究获得了福州市第二医院伦理委员会的审批(2021160),所有纳入对象均告知其内容并获得知情同意。

1.2 方法:

1.2.1 取材:子宫切除后,在无菌条件下,用手术刀取宫腔后壁中段的子宫内膜、异位病灶的内膜(大小约1 cm×1 cm×0.5 cm),取下组织置入冻存管由液氮转移至-80℃冰箱保存。

1.2.2 主要试剂:TransZol Up Plus RNA Kit、TransScript All-in-One First-Strand cDNA Synthesis SuperMix for qPCR (One-Step gDNA Removal)、PerfectStart Green qPCR SuperMix, 购于北京全式金有限公司;RIPA裂解液、PMSF(100 mM)、SDS-PAGE凝胶配制试剂盒,购于碧云天;Pierce Rapid Gold BCA蛋白测定试剂盒,购于赛默飞;彩色预染蛋白marker、HMGB1 Rabbit mAb、E-cadherin Rabbit mAb、Vimentin Rabbit mAb、 β -catenin Rabbit mAb、 β -

Actin Rabbit mAb、HRP Goat Anti-Rabbit IgG (H+L) 购于 ABclonal。

1.2.3 ADS 患者痛经程度的评估：用视觉模拟评分 (visual analogue scale, VAS) 评估痛经程度，总分为 0~10 分，轻度疼痛为 1~3 分，中度疼痛 4~6 分，重度疼痛为 7~10 分。

1.2.4 石蜡切片 HE 染色：收集子宫内膜组织标本，甲醛固定、脱水，石蜡包埋、切片，常规脱蜡、水化后，苏木素、伊红染色、脱水、透明、塑胶封片，显微镜下观察病理组织切片。

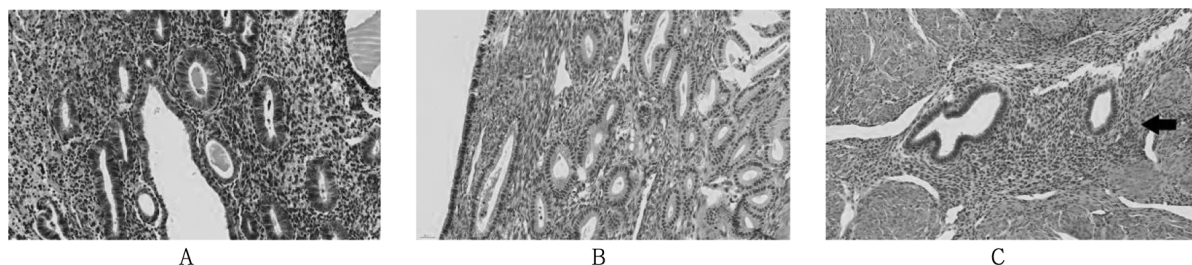
1.2.5 qRT-PCR 检测 HMGB1 mRNA 的表达水平：将超低温中保存的 3 组子宫内膜组织样本拿出后，充分研磨组织成粉末状，并取约 100 mg 样本加到离心管中，严格按照产品说明书的步骤进行 RNA 提取、逆转录和 qPCR。Transzol Up Plus RNA Kit 试剂盒用于提取组织总 RNA。使用逆转录试剂盒将 RNA 逆转录成 cDNA，以此为模板进行 qPCR。反应条件设定如下：在 94 °C 预变性 10 min；在 94 °C 下变性 30 s；在 60 °C 下退火 5 s 并在 72 °C 下延伸 30 s，共 40 个循环。以 β -Actin 为内参，采用 $2^{-\Delta\Delta CT}$ 方法用于计算目的基因相对表达量，实验重复 3 次，取平均值。HMGB1 上游引物 (5'-3')：TGTGCAAACTTGTCGGGAGGA，下游引物 (5'-3')：TCTTTCATAACGGGCTTGTC； β -Actin 上游引物 (5'-3')：TGACGTGGACATCCGCAAAG， β -Actin 下游引物 (5'-3')：CTGGAAGGTGGACAGCGAGG。

1.2.6 Western blot 法检测 HMGB1 蛋白、E-cadherin 蛋白、Vimentin 蛋白、 β -catenin 蛋白表达水平：将超低温中保存的 3 组子宫内膜组织样本拿出后，充分研磨，裂解液裂解，4 °C、12 000 r/min 离心 20 min 取上清，取部分上清蛋白用 BCA 蛋白浓度测定试剂盒测定蛋白浓度。蛋白定量完成后加上样缓冲液，沸水煮 5 min，行 SDS-PAGE 电泳后进行转膜操作，转膜成功后并转印至 PVDF 膜上，5% 脱脂牛奶封闭，加入封闭液稀释的一抗：HMGB1 (1:1 000 兔来源)、E-cadherin (1:1 000 兔来源)、Vimentin (1:1 000 兔来源)、 β -catenin (1:1 000 兔来源)， β -Actin (1:2 000 兔来源)，室温孵育 1 h 后 4 °C 过夜。TBST 冲洗 3 次，加 HRP 标记的羊抗兔二抗 (ABclonal 1:4 000) 室温孵育 2 h，TBST 反复冲洗，用 ECL 显色，凝胶成像分析系统采集图像。以 β -Actin 为内参，以目的蛋白电泳条带灰度值与 β -Actin 蛋白电泳条带灰度值的比值作为目的蛋白相对表达量。

1.3 统计学分析：应用 SPSS 22.0 统计软件进行分析。符合正态分布的计量资料以均数±标准差表示，多组间比较采用单因素方差分析，不符合正态分布的多组间比较采用非参数检验，相关性分析采用 Pearson 相关，对于方差齐的数据采用 LSD 法，方差不齐的数据则采用 Games-Howell 法。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 石蜡切片 HE 染色：正常子宫内膜组织、在位内膜组织与异位内膜组织 HE 染色见图 1。



注：A 表示正常子宫内膜组织，B 表示在位内膜组织，C 表示异位内膜组织；箭头表示为 ADS 异位内膜。

图 1 子宫腺肌病 HE 染色病理图

2.2 Western blot 检测 E-cadherin、Vimentin 蛋白表达：与对照组相比，在位组及异位组中 E-cadherin 表达水平降低，Vimentin 表达水平增加，差异有统计学意义 ($P < 0.05$)；

与在位组相比，异位组中 E-cadherin 表达水平降低，Vimentin 表达水平表达增加，差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。见图 2、图 3。

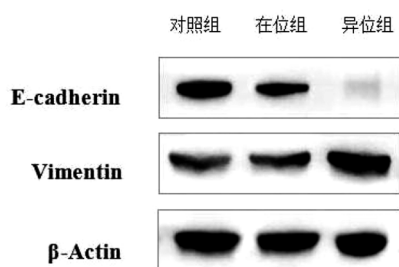


图 2 E-cadherin、Vimentin 蛋白电泳图

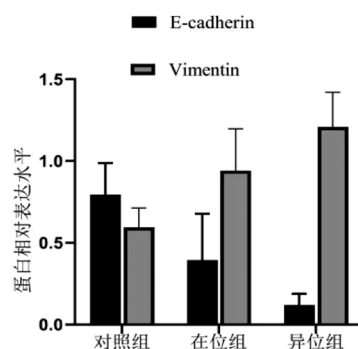


图 3 E-cadherin、Vimentin 蛋白柱状图

2.3 qRT-PCR、Western blot 分别检测 HMGB1 mRNA 和 HMGB1 蛋白表达: 1) qRT-PCR 检测 HMGB1 mRNA: 与对照组相比, 在位组及异位组中 HMGB1 mRNA 的表达水平增加, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 与在位组相比, 异位组中 HMGB1 mRNA 的表达水平增加, 差异有统计学

意义 ($P < 0.05$), 见图 4。2) Western blot 检测 HMGB1 蛋白: 与对照组相比, 在位组及异位组中 HMGB1 蛋白的表达水平增加, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 与在位组相比, 异位组中 HMGB1 蛋白的表达水平增加, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 见图 5、图 6。

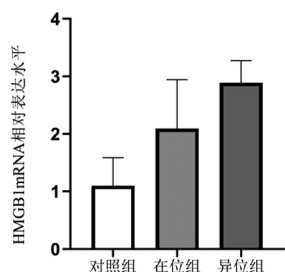


图 4 HMGB1 mRNA 柱状图

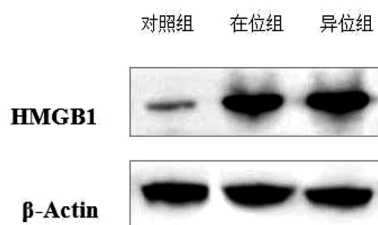


图 5 HMGB1 蛋白电泳图

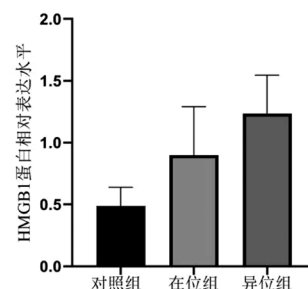


图 6 HMGB1 蛋白柱状图

2.4 Western-blot 检测 β-catenin 蛋白表达: 与对照组相比, 在位组及异位组中 β-catenin 蛋白的表达水平均显著增加, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 与在位组相比, 异位组中 β-catenin 蛋白的表达水平增加; 但差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 见图 7、图 8。

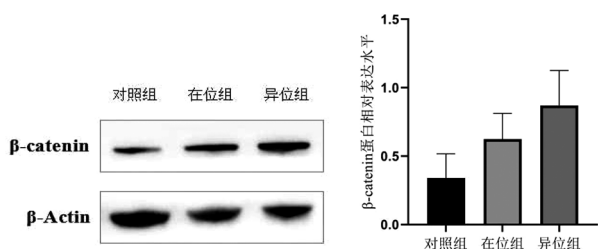
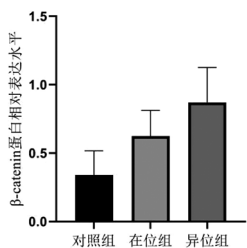


图 7 β-catenin 蛋白电泳图 图 8 β-catenin 蛋白柱状图



2.5 相关性分析: 分析子宫腺肌病在位、异位内膜 HMGB1 表达与 E-cadherin、Vimentin、β-catenin 的相关性。在位内膜中, E-cadherin 与 HMGB1 呈负相关 ($r = -0.792$, $P < 0.05$), Vimentin 与 HMGB1 呈正相关 ($r = 0.732$, $P < 0.05$), β-catenin 与 HMGB1 呈正相关 ($r = 0.728$, $P < 0.05$)。异位内膜中, E-cadherin 与 HMGB1 呈负相关 ($r = -0.876$, $P < 0.01$), Vimentin 与 HMGB1 呈正相关 ($r = 0.875$, $P < 0.01$), β-catenin 与 HMGB1 呈正相关 ($r = 0.716$, $P < 0.05$)。

3 讨论

子宫腺肌病是一种常见的妇科疾病, 子宫腺肌病的病理特点是子宫内膜的腺体和间质侵入子宫肌层而形成局限性或弥漫性病变。ADS 虽然是一种良性疾病, 但是子宫腺肌病的内膜细胞具有增殖、侵袭等恶性肿瘤的特征^[4]。ADS 的发病机制有很多假说, 其中上皮间质转化成为近年的热点之一。EMT 是上皮细胞极性消失转化为具有侵袭力的间质细胞的过程。EMT 的重要特征是 E-钙黏素 (E-cadherin) 等上皮表型的下调, N-钙黏素 (N-cadherin) 及波形蛋白 (Vimentin) 等间质表型的上调^[5]。E-cadherin 对于维持上

皮组织结构的稳定性起了重要的作用, Vimentin 作为细胞骨架, 与细胞的运动密切相关^[6-7]。在肿瘤组织中, E-cadherin 的表达下降, Vimentin 表达增加促进了肿瘤细胞的侵袭与转移有关^[7-8]。Zhou 等^[9]报道分别原代分离培养正常和子宫腺肌病在位内膜细胞, 子宫腺肌病内膜细胞具有间充质细胞形态, 具有更强的侵袭性。本研究通过 Western blot 检测 E-cadherin、Vimentin 在正常子宫内膜、在位内膜、异位内膜中的表达, 结果发现相比于正常子宫内膜, E-cadherin 在异位内膜和在位内膜中表达均下降, 在异位内膜中下降更为显著; 而 Vimentin 蛋白表达水平明显升高, 在异位内膜中升高更为显著; 这与 EMT 发生的分子表达特征相一致, 说明 EMT 参与了 ADS 的发病过程。

HMGB1 是细胞中高度保守的核蛋白, 通常被认为是一种染色质结合因子, 特异性地与 DNA 结合, 促进肿瘤相关蛋白的转录, 参与肿瘤的转移^[10-11]。HMGB1 在多种肿瘤组织中高表达, 被认为是多种癌细胞中影响 EMT 的潜在靶点。有研究发现, HMGB1 在肝癌、乳腺癌、直肠癌等细胞中高表达, 促进细胞的侵袭与转移^[3], 其机制可能是通过 HMGB1 介导 EMT 而实现的^[12]。HMGB1 能够调控上皮标志物 E-cadherin 和间质标志物 Vimentin 的表达, 促进胃癌细胞的 EMT 发生并增加细胞侵袭性^[13]。据报道, miR-381 通过下调 HMGB1 的表达, 降低 EMT 的发生, 从而抑制子宫内膜癌细胞增殖、侵袭和迁移^[14]。目前, 国内很少有 HMGB1 对子宫腺肌病组织中发生 EMT 作用的研究报道, 本实验通过 qRT-PCR 和 Western blot 的方法证实, ADS 在位及异位内膜中无论是 mRNA 还是蛋白水平, HMGB1 的表达均明显高于正常子宫内膜组织, 且异位子宫内膜中表达水平高于在位子宫内膜组织。同时在相关性分析中, 子宫腺肌病在位/异位内膜 HMGB1 表达水平与 E-cadherin 呈负相关, 与 Vimentin 呈正相关, 从而进一步证实 HMGB1 可能为促进子宫腺肌病 EMT 的潜在靶点。

EMT 是一个复杂的多步骤的过程, 多种信号通路与转录因子也参与调控。Wnt/β-catenin 经典通路与 EMT 密切相关, β-连环蛋白 (β-catenin) 作为调节下游信号转导通路的

核心因素,当 Wnt 配体与跨膜受体相结合后, β -catenin 磷酸化受到抑制,使细胞内 β -catenin 浓度增高,与核内转录因子结合后,启动 EMT 相关靶基因的转录,从而促进 EMT 的发生^[15-16]。据报道, HMGB1 可以调控 Wnt/ β -catenin 信号通路^[17]。Wang 等^[18]研究发现 HMGB1 在肺癌细胞系中可以通过激活 Wnt/ β -catenin 信号通路,诱导 EMT 的发生,促进肺癌细胞的增殖和转移。有研究发现, miR-665 可能通过直接靶基因 HMGB1 抑制 Wnt/ β -catenin 通路的活化来抑制视网膜母细胞瘤的进展^[19]。本研究通过 Western blot 检测方法显示,与正常子宫内膜相比, β -catenin 在异位内膜和在位内膜中表达均增高,但在异位和在位内膜组的表达无差别。同时在相关性分析中,子宫腺肌病在位/异位内膜中 HMGB1 表达水平与 β -catenin 呈正相关,由此可以推断 HMGB1 调控子宫腺肌病 EMT 的发生与激活 Wnt/ β -catenin 信号通路有关。

综上所述,本研究从基因和蛋白两个水平分析了 HMGB1 对子宫腺肌病上皮间质转化的促进作用,并证实其作用机制与活化 Wnt/ β -catenin 信号通路有关,为子宫腺肌病的发病机制提供了新的见解,为临床上寻找子宫腺肌病的诊治方式提供新的理论基础和靶点, HMGB1 如何调控 EMT 以促进子宫腺肌病的发展有待扩大样本量进一步研究。

参考文献

- [1] Graziano A, Lo Monte G, Piva I, et al. Diagnostic findings in adenomyosis: a pictorial review on the major concerns [J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2015, 19 (7): 1146-1154.
- [2] 林斯丽,段华. 上皮间质转化在子宫腺肌病中的研究进展 [J]. 医学研究生学报, 2019 (6): 642-645.
- [3] Wang S M, Zhang Y. HMGB1 in inflammation and cancer [J]. Journal of Hematology & Oncology, 2020, 13 (1): 116.
- [4] Kvaskoff M, Mu F, Terry K L, et al. Endometriosis: a high-risk population for major chronic diseases? [J]. Hum Reprod Update, 2015, 21 (4): 500-516.
- [5] Lamouille S, Xu J, Derynck R. Molecular mechanisms of epithelial-mesenchymal transition [J]. Nat Rev Mol Cell Biol, 2014, 15 (3): 178-196.
- [6] Iyer K, Piscitello-Gomez R, Pajmans J, et al. Epithelial viscoelasticity is regulated by mechanosensitive E-cadherin turnover [J]. Curr Biol, 2019, 29 (4): 578-591.
- [7] 宋双龙,王石. 波形蛋白的结构与功能及其在肿瘤中的研究进展 [J]. 中国实验诊断学, 2022, 26 (8): 1238-1243.
- [8] Na T Y, Schecterson L, Mendonsa A M, et al. The functional activity of E-cadherin controls tumor cell metastasis at multiple steps [J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2020, 117 (11): 5931-5937.
- [9] Zhou W J, Peng Z, Zhang C, et al. ILK-induced epithelial-mesenchymal transition promotes the invasive phenotype in adenomyosis [J]. Biochemical and Biophysical Research Communications, 2018, 497 (4): 950-956.
- [10] Rizk N I, Sallam A M, El-Ansary A R, et al. HMGB1 and SEPP1 as predictors of hepatocellular carcinoma in patients with viral C hepatitis: Effect of DAAs [J]. Clin Biochem, 2019, 70 (53): 8-13.
- [11] Amato J, Cerofolini L, Brancaccio D, et al. Insights into telomeric G-quadruplex DNA recognition by HMGB1 protein [J]. Nucleic Acids Res, 2019, 47 (18): 9950-9966.
- [12] Zhu L Y, Li X B, Chen Y X, et al. High-mobility group box 1: a novel inducer of the epithelial-mesenchymal transition in colorectal carcinoma [J]. Cancer letters, 2015, 357 (2): 527-534.
- [13] Chung H W, 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.
- [14] 赵临潇,于东升,刘希,等. miR-381 靶向 HMGB1 抑制子宫内 膜癌细胞增殖、侵袭和迁移 [J]. 中国实验诊断学, 2020, 24 (6): 989-995.
- [15] Rebouissou S, Nault J C. Advances in molecular classification and precision oncology in hepatocellular carcinoma [J]. J Hepatol, 2020, 72 (2): 215-229.
- [16] Wang H, Deng G, Ai M, et al. Hsp90ab1 stabilizes LRP5 to promote epithelial-mesenchymal transition via activating of AKT and Wnt/ β -catenin signaling pathways in gastric cancer progression [J]. Oncogene, 2019, 38 (9): 1489-1507.
- [17] Gao M, Chen T, Wu L, et al. Effect of pioglitazone on the calcification of rat vascular smooth muscle cells through the down-regulation of the Wnt/ β -catenin signaling pathway [J]. Mol Med Rep, 2017, 16 (5): 6208-6213.
- [18] Wang X H, Zhang S Y, Shi M, et al. HMGB1 promotes the proliferation and metastasis of lung cancer by activating the Wnt/ β -Catenin pathway [J]. Technol Cancer Res Treat, 2020 (19): 1-8.
- [19] Wang S, Du S, Lv Y, et al. MicroRNA-665 inhibits the oncogenicity of retinoblastoma by directly targeting high-mobility group box 1 and inactivating the Wnt/ β -catenin pathway [J]. Cancer Manag Res, 2019 (11): 3111-3123.