



doi:10.7659/j.issn.1005-6947.2021.10.006
http://dx.doi.org/10.7659/j.issn.1005-6947.2021.10.006
Chinese Journal of General Surgery, 2021, 30(10):1168-1174.

· 专题研究 ·

核转录因子HMBOX1在结直肠癌中的表达及其与预后的关系

何承志, 戚文静, 王辉, 杜天明, 王智辉, 王向阳

(华中科技大学同济医学院附属武汉中心医院 胃肠外科, 湖北 武汉 430000)

摘要

背景与目的: 核转录因子HMBOX1在不同肿瘤中有不同的表达模式,且与胶质瘤、卵巢癌、胃癌及肝细胞癌预后密切相关。但是,目前尚未见HMBOX1在结直肠癌中的表达及与预后的关系的报道,故本研究探讨结直肠癌组织中HMBOX1的表达及与预后的关系。

方法: 收集2012年1月—2014年1月行结直肠癌切除术的90例患者癌组织标本及临床资料,采用免疫组化染色检测结直肠癌组织中HMBOX1表达,并根据免疫组化结果分为HMBOX1高表达组与HMBOX1低表达组,分析两组临床病理特征的与预后差异,并分析影响结直肠癌术后患者无瘤生存率和总生存率的危险因素。

结果: HMBOX1高表达组54例(60.0%),HMBOX1低表达组36例(40.0%)。HMBOX1高表达与TNM分期、N分类、M分类及分化程度明显有关(均 $P<0.05$),与年龄、性别和T分类无明显关系(均 $P>0.05$)。HMBOX1高表达组1、3、5年无瘤生存率与1、3、5年总生存率均明显低于低表达组(均 $P<0.05$)。单因素分析显示,III~IV期、 N_2 、 M_1 及HMBOX1高表达为影响无瘤生存率的危险因素,多因素分析表明,III~IV期、 M_1 及HMBOX1高表达是影响无瘤生存率的独立危险因素(均 $P<0.05$)。单因素分析显示,III~IV期、 M_1 、低分化及HMBOX1高表达为影响总生存率的危险因素,多因素分析表明,III~IV期、低分化及HMBOX1高表达是影响总生存率的独立危险因素(均 $P<0.05$)。

结论: 在结直肠癌中, HMBOX1的表达与恶性生物学指标密切相关, HMBOX1的表达可作为结直肠癌患者术后预后评估的因素, HMBOX1高表达者预后不良。

关键词

结直肠肿瘤; 同源盒结构域蛋白质类; 预后

中图分类号: R735.3

Expression and prognostic significance of nuclear transcription factor HMBOX1 in colorectal cancer

HE Chengzhi, QI Wenjing, WANG Hui, DU Tianming, WANG Zhihui, WANG Xiangyang

(Department of Gastroenterology, the Central Hospital of Wuhan, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430000, China)

Abstract

Background and Aims: Nuclear transcription factor homeobox containing protein 1 (HMBOX1) has

基金项目: 湖北省自然科学基金资助项目 (WJ2015Z067)。

收稿日期: 2021-01-01; **修订日期:** 2021-09-20。

作者简介: 何承志, 华中科技大学同济医学院附属武汉中心医院主治医师, 主要从事胃肠道肿瘤基础与临床方面的研究。

通信作者: 王向阳, Email: wxydoctor@163.com

different expression patterns in different tumors. And it is closely related to the prognosis of glioma, ovarian cancer, gastric cancer and hepatocellular carcinoma. However, the expression of HMBOX1 and its prognostic significance in colorectal cancer have not been study. Therefore, this study was conducted to investigate the expression of HMBOX1 in colorectal cancer and its relationship with prognosis.

Methods: The cancer tissue specimens and clinical data of 90 patients who underwent colorectal cancer resection from January 2012 to January 2014 were collected. The expression of HMBOX1 in colorectal cancer tissue was detected by immunohistochemical staining. According to the results of immunohistochemistry, the tissues were divided into high HMBOX1 expression group and low HMBOX1 expression group. The differences in clinicopathologic characteristics and prognosis were analyzed, and the risk factors influencing the postoperative tumor-free survival rate and overall survival rate of colorectal cancer patients were also determined.

Results: There were 54 (60.0%) cases in high HMBOX1 expression group and 36 (40.0%) cases in low HMBOX1 expression group. The high expression of HMBOX1 was significantly associated with TNM stage, N classification, M classification and histological differentiation (all $P < 0.05$), but irrelevant to age, sex and T classification (all $P > 0.05$). The 1-, 3- and 5-year disease-free survival rates and 1-, 3- and 5-year overall survival rates in high HMBOX1 expression group were all significantly lower than those in low HMBOX1 expression group (all $P < 0.05$). Univariate analysis showed that III-IV stage, N_2 , M_1 and high HMBOX1 expression were influencing factors for tumor-free survival rate, and multivariate analysis revealed that III-IV stage, M_1 and high HMBOX1 expression were independent risk factors for tumor-free survival (all $P < 0.05$). Univariate analysis showed that III-IV stage, M_1 , poor differentiation and high HMBOX1 expression were influencing factors for overall survival, and multivariate analysis revealed that III-IV stage, low differentiation and high HMBOX1 expression were independent risk factors for overall survival (all $P < 0.05$).

Conclusion: In colorectal cancer, the expression of HMBOX1 is closely related to the malignant biological properties. It can be used as an index for postoperative prognostic prediction of colorectal cancer patients, and those with high HMBOX1 expression may face a unfavorable prognosis.

Key words

Colorectal Neoplasms; Homeodomain Proteins; Prognosis

CLC number: R735.3

结直肠癌是常见的恶性肿瘤,发病率在所有肿瘤中排第3位,也是全球癌症相关死亡的第二大原因,2020年新诊断病例190万例,死亡93.5万例^[1]。由于生活和饮食习惯的改变,过去10年中我国结直肠癌发病率迅速上升^[2-3]。转移仍是结直肠癌患者死亡的主要原因,约60%的结直肠癌患者发展成转移性结直肠癌^[4],转移性结直肠癌5年生存率仅13.9%^[5-6]。核转录因子HMBOX1(homeobox-containing 1, HMBOX1)是2006年分离并鉴定的转录因子,基因包含21个外显子,长度在160 kb,定位于染色体8p21.2,属于同源框基因成员,其特征在于含有同源框结构域^[7],HMBOX1在多种正常组织中表达,包括胰腺、大脑、胎盘、前列腺、胸腺、睾丸等^[8]。研究报道同源框基因在多种肿瘤

中表达异常,调控细胞增殖、凋亡、转移及细胞自我更新^[9-10]。在胶质瘤^[11]和卵巢癌^[12]中HMBOX1异常低表达,且低表达与上述肿瘤预后差相关。然而,HMBOX1在结直肠癌中的表达及与预后的关系尚未见报道。本研究探讨HMBOX1在人结直肠癌组织中的表达及预后特征。

1 材料与方法

1.1 组织标本纳入和排除标准

纳入2012年1月—2014年1月在我院胃肠外科结直肠癌切除术后癌组织标本90例,其中男59例,女31例,I~II期26例,III~IV期64例,其中15例为结肠癌肝转移。纳入标准:(1)术后经病理确诊

为结直肠癌；(2)按NCCN指南原则治疗；(3)患者病历资料完整且具有完整随访资料。排除标准：患者随访或临床资料缺失者。本研究标本采集自病理组织样本库并经医院批准。

1.2 临床资料收集和随访

收集患者性别、肿瘤部位、年龄、转移等一般临床资料，采用TNM分期（第8版）^[13]对病理组织切片再评估以准确确定TNM分期。随访方案：术后采用门诊或电话方式随访，随访频次为3个月或半年/次。截止日期为2020年1月，术后至肿瘤首次复发或随访截止时间定义为无瘤生存时间。术后至患者死亡或随访截止时间定义为总生存时间。共4例失访，在生存曲线上表示为截断值。

1.3 免疫组化

对4 μm厚的石蜡包埋的结直肠癌组织切片行免疫组织化学染色。将切片在二甲苯中脱石蜡并在梯度乙醇中再水合。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结合。随后，将HMBOX1一抗（1:200，英国Abcam公司）于组织切片上孵育，4℃下孵育过夜。将磷酸盐缓冲盐水孵育的切片设定为阴性对照。将切片与过氧化物酶缀合的二抗一起温育。二氨基联苯胺用作色原体，苏木素复染后，在200倍显微镜下观察计数，在镜下10个视野下取平均值。

1.4 免疫组化评分

评估HMBOX1染色，选择每个载玻片中的至少10个随机视野并由两位病理大夫独立评估。阳性细胞的百分比评分如下：0%细胞染色=0分；1%~10%细胞染色=1分；11%~50%细胞染色=2分；

51%~100%细胞染色=3分。染色强度评分如下：阴性染色=0分；弱染色=1分；中度染色=2分；重度染色=3分。最终免疫评分=染色百分比评分×染色强度评分。根据免疫染色评分结果将患者分为两组：染色总评分0~4分定义为HMBOX1低表达组；染色总评分6~9分定义为HMBOX1高表达组。

1.5 统计学处理

所有分析均使用SPSS 17.0软件进行。两组间的比较使用t检验， χ^2 检验评估临床病理特征与HMBOX1表达间的关系。Cox比例风险回归分析模型分析影响结直肠癌患者预后的危险因素，Kaplan-Meier生存曲线和对数秩检验分析结直肠癌患者预后差异， $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 HMBOX1在结肠癌组织中的表达

免疫组化示HMBOX1主要定位于结直肠癌细胞核及胞浆中，组化染色阳性。90例患者中，HMBOX1高表达组有54（60.0%）例，HMBOX1低表达组有36（40.0%）例，HMBOX1在结直肠癌组织中典型组化染色结果见图1。

2.2 结直肠癌组织中HMBOX1表达与临床病理参数的关系

分析结果显示，HMBOX1高表达与TNM分期、N分类、M分类及分化程度明显有关（均 $P<0.05$ ），而与患者年龄、性别和T分类无明显关系（均 $P>0.05$ ）（表1）。

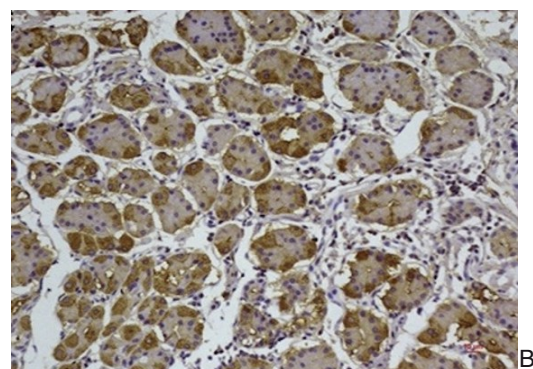
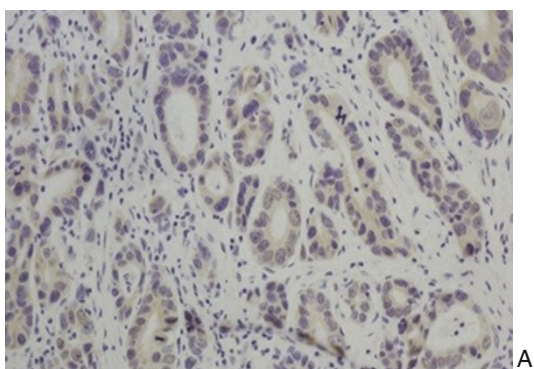


图1 结直肠癌组织中HMBOX1免疫组织化学染色（×200）
A: 癌组织中HMBOX1呈低表达

B: 癌组织中HMBOX1呈高表达

Figure 1 Immunohistochemical staining of HMBOX1 in colorectal cancer tissues (×200) A: Low expression of HMBOX1 in cancer tissue; B: High expression of HMBOX1 in cancer tissues

表 1 HMBOX1 表达与临床病理特征的关系 [n (%)]

Table 1 Associations between clinicopathologic characteristics and HMBOX1 expression [n (%)]

| 参数 | n | 高表达 (n=54) | 低表达 (n=36) | χ^2 | P |
|--------------------------------|----|---------------|---------------|----------|-------|
| 年龄(岁) | | | | | |
| <50 | 36 | 24(66.7) | 12(33.3) | 1.57 | 0.243 |
| ≥50 | 54 | 30(55.6) | 24(44.4) | | |
| 性别 | | | | | |
| 男 | 59 | 37(62.7) | 22(37.3) | 1.83 | 0.319 |
| 女 | 31 | 17(54.8) | 14(45.2) | | |
| TNM分期 | | | | | |
| I~II | 26 | 10(38.5) | 16(61.5) | 9.25 | 0.002 |
| III~IV | 64 | 44(68.8) | 20(31.2) | | |
| T分类 | | | | | |
| T ₁ ~T ₂ | 44 | 25(56.8) | 19(43.2) | 1.47 | 0.567 |
| T ₃ ~T ₄ | 46 | 29(63.0) | 17(37.0) | | |
| N分类 | | | | | |
| N ₀ ~N ₁ | 49 | 28(57.1) | 21(42.9) | 10.42 | 0.001 |
| N ₂ | 41 | 26(63.4) | 15(36.6) | | |
| M分类 | | | | | |
| M ₀ | 75 | 43(57.3) | 32(42.7) | 11.37 | 0.001 |
| M ₁ | 15 | 11(73.3) | 4(26.7) | | |
| 分化程度 | | | | | |
| 高/中 | 55 | 28(51.0) | 27(49.0) | 12.78 | 0.000 |
| 低 | 35 | 26(74.3) | 9(25.7) | | |

2.3 HMBOX1 的表达与患者预后间的关系

HMBOX1 高表达组 1、3、5 年无瘤生存率分别为 90.0%、50.5%、18.3%，HMBOX1 低表达组 1、3、5 年无瘤生存率分别为 93.6%、67.4% 及 34.2%，HMBOX1 高表达组无瘤生存率低于 HMBOX1 低表达组 (均 $P < 0.01$) (图 2A)。HMBOX1 高表达组 1、3、5 年总生存率分别为 92.0%、63.4%、22.6%，HMBOX1 低表达组 1、3、5 年总生存率分别为 95.3%、75.1% 及 36.1%，HMBOX1 高表达组总生存率低于 HMBOX1 低表达组 (均 $P < 0.01$) (图 2B)。

2.4 影响无瘤生存率的危险因素分析

单因素分析表明，III~IV 期、N₂、M₁ 及 HMBOX1 高表达为影响无瘤生存率的危险因素 (均 $P < 0.05$)，多因素分析表明，III~IV 期、M₁ 及 HMBOX1 高表达是影响无瘤生存率的独立危险因素 (均 $P < 0.05$) (表 2)。

2.5 影响总生存率的危险因素分析

单变量分析显示，III~IV 期、M₁、低分化及 HMBOX1 高表达为影响总生存率的危险因素 (均 $P < 0.05$)，而多因素分析显示，III~IV 期、低分化及 HMBOX1 高表达是影响总生存率的独立危险因素 (均 $P < 0.05$) (表 3)。

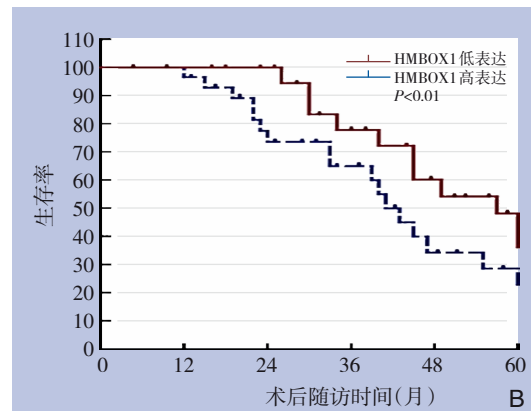
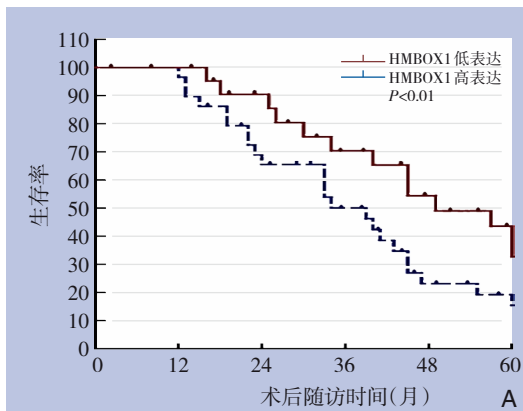


图 2 不同 HMBOX1 表达状态结直肠癌患者的生存分析 A: 无瘤生存曲线; B: 总生存曲线

Figure 2 Survival analysis of colorectal cancer patients with different HMBOX1 expressions A: Tumor-free survival curves; B: Overall survival curves

表2 影响无瘤生存率的危险因素分析

Table 2 Analysis of risk factors for tumor-free survival

| 临床参数 | 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) | 0.876 | 0.413~1.076 | 0.090 | — | — | — |
| 性别(男 vs. 女) | 1.967 | 0.918~2.970 | 0.174 | — | — | — |
| TNM分期(III~IV vs. I~II) | 2.864 | 1.647~6.567 | <0.001 | 1.482 | 0.747~4.599 | 0.010 |
| T分类(T ₃ ~T ₄ vs. T ₁ ~T ₂) | 1.702 | 1.094~2.345 | 0.069 | — | — | — |
| N分类(N ₂ vs. N ₀ ~N ₁) | 2.469 | 1.582~4.456 | 0.011 | 1.194 | 0.478~2.598 | 0.835 |
| M分类(M ₁ vs. M ₀) | 7.416 | 3.777~14.912 | <0.001 | 3.876 | 1.886~7.890 | 0.001 |
| 组织学分化(低 vs. 高/中) | 1.432 | 0.888~2.768 | 0.173 | — | — | — |
| HMBOX1表达(高 vs. 低) | 2.708 | 1.643~4.412 | <0.001 | 1.779 | 1.146~4.998 | 0.017 |

表3 影响总生存率的危险因素分析

Table 3 Analysis of risk factors for overall survival

| 临床参数 | 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) | 0.656 | 0.409~1.053 | 0.080 | — | — | — |
| 性别(男 vs. 女) | 1.497 | 0.908~2.470 | 0.114 | — | — | — |
| TNM分期(III~IV vs. I~II) | 2.864 | 1.617~5.074 | <0.001 | 1.802 | 0.717~4.529 | 0.030 |
| T分类(T ₃ ~T ₄ vs. T ₁ ~T ₂) | 1.702 | 0.954~2.748 | 0.170 | — | — | — |
| N分类(N ₂ vs. N ₀ ~N ₁) | 2.469 | 0.482~4.113 | 0.387 | — | — | — |
| M分类(M ₁ vs. M ₀) | 7.416 | 1.675~14.963 | 0.038 | 1.265 | 0.573~3.276 | 0.563 |
| 组织学分化(低 vs. 高/中) | 1.432 | 1.876~6.341 | 0.033 | 3.825 | 1.770~8.266 | 0.001 |
| HMBOX1表达(高 vs. 低) | 2.708 | 1.667~4.400 | <0.001 | 1.813 | 1.035~3.175 | 0.006 |

3 讨论

现代肿瘤学认为, 结直肠癌的发生是一系列环境因素、不良生活方式及遗传因素相互作用的结果。诸如, 吸烟、缺乏运动、喝酒、肥胖、高脂低纤维素饮食等^[14-15]。慢性炎症-发育不良-腺瘤-腺癌是结直肠癌发生的一般病理过程, 包括原癌基因的激活、抑癌基因的抑制、甲基化及DNA损伤修复错配^[16-17]。结直肠癌癌变过程涉及众多关键分子的突变或表达异常, 包括Ras^[18]、P21^[19]、P53^[20]、HMBOX1^[21]等。

HMBOX1是与DNA损伤修复过程中的关键转录抑制因子, 发挥转录抑制作用, 属于同源框基因成员之一, 最初发现其参与调节免疫功能和干细胞分化^[22-23], 后来发现其与维持端粒长度有关^[21]。HMBOX1主要在肾小管中表达, 在正常胃组织中, HMBOX1主要位于壁细胞中, 提示HMBOX1可能与机体的正常功能有关。HMBOX1是一种转录因子, 只有从胞浆转运入胞核才能发挥调节基因

转录的功能, 在不同类型的组织或肿瘤中可能有不同的表达模式, 即存在异质性^[8]。在肾透明细胞癌^[8]、胰腺癌^[8]组织中呈高表达。在胃癌组织中, HMBOX1呈高表达且主要定位于癌细胞核内, HMBOX1阳性表达与淋巴结转移与TNM分期呈负相关, 且与胃癌术后患者总生存时间呈负相关。值得注意的是, HMBOX1蛋白在胃癌组织中主要定位于细胞核, 而在正常胃黏膜主要定位于胞浆^[24]。与之不同, 在肝癌组织中HMBOX1呈低表达, 且miR-548a-5p通过靶向HMBOX1的mRNA的3端非编码区抑制HMBOX1的翻译, 从而抑制肝癌细胞HepG2的凋亡^[8]。在胶质瘤中HMBOX1也呈低表达, 且与WHO分级、Karnofsky评分及微血管密度相关^[11]。在高级别浆液性卵巢癌及细胞系中, HMBOX1呈低表达, HMBOX1可抑制卵巢癌细胞增殖, 并通过下调抗凋亡蛋白Bcl-2、Bcl-xL, 促进凋亡蛋白Bad、Bax、caspase-3及P53表达诱导细胞凋亡^[12, 21]。

本研究经免疫组化发现结直肠癌组织中HMBOX1在细胞核及胞浆中表达阳性, HMBOX1已

被证实是一种抑制性转录因子,在细胞核中发挥转录调节作用, HMBOX1在结直肠癌细胞核中的特定位置可能与HMBOX1在结直肠癌发展中的作用有关。本研究发现HMBOX1高表达者比例为60%, HMBOX1低表达者比例为40%。研究^[24]报道在胃癌中, HMBOX1较邻近癌旁组织上调表达^[9,24]。本研究发现HMBOX1高表达与结直肠癌患者低分化、晚期TNM分期、N分类和M分类显著相关,提示HMBOX1高表达组患者肿瘤分化程度低且处于TNM晚期。HMBOX1高表达与结直肠癌患者年龄、性别和T分类间无统计学相关性,提示其表达不受上述因素影响。文献^[8]报道肝癌中HMBOX1低表达与肝癌患者晚期临床分期相关,结果与本研究相反,其可能原因为HMBOX1在不同肿瘤中表达具有异质性。

HMBOX1高表达组预后均显著差于HMBOX1低表达组,提示高低表达组患者无瘤生存率和总生存率存在差异。这与胃癌^[24]中的结果一致。然而,文献报道结果不尽一致,卵巢癌^[12]中HMBOX1低表达与卵巢癌预后不良显著相关,这与本研究结果相反。HMBOX1异常表达与胶质瘤预后无明显相关性^[11],其可能原因为HMBOX1在癌症中的临床预后意义依据肿瘤类型而异。本研究Cox比例风险回归分析中单因素和多因素分析均显示HMBOX1高表达是影响结直肠癌术后患者无瘤生存率和总生存率的独立危险因素。这与文献报道结果一致,在胃癌中, HMBOX1高表达是胃癌独立危险因素^[24]。

在结直肠癌中HMBOX1表达影响预后的机制尚不清楚,可能原因如下:文献报道同源框基因的表达改变在肿瘤进展的不同阶段可发挥促进或抑制肿瘤发生和进展的双重作用^[25], HMBOX1作为同源框基因之一,细胞增殖的影响可能基于肿瘤类型不同而异。HMBOX1高表达与TNM分期相关,且显著降低结直肠癌患者的生存时间。在胃癌细胞系中,上调HMBOX1表达可通过促进细胞周期,促进胃癌细胞增殖和迁移^[24]。另一个机制可能是HMBOX1参与癌症干细胞自我更新的维持和调节,并参与血管生成^[26]。HMBOX1高表达与血管内皮生长因子受体、转化生长因子 β 及CD133表达相关,而血管内皮生长因子受体、转化生长因子 β 及CD133均与肿瘤新生血管生长的促进因子,而高密度肿瘤血管生成则是结直肠癌癌细胞生长的重要条件之一^[27-29]。

本研究存在如下局限性:本研究为单中心回顾性研究,研究病例数目较少,尚需要结合TCGA或GEO预后数据库或多中心大样本研究进一步验证;本研究并未探讨HMBOX1影响结直肠癌患者预后的分子机制,也是进一步的研究方向。

总之,结直肠癌中HMBOX1表达与结直肠癌患者较差组织学分化、TNM分期密切相关, HMBOX1高表达组患者预后差于HMBOX1低表达组患者, HMBOX1表达是影响结直肠癌术后患者预后的独立危险因素。

参考文献

- [1] Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries[J]. *CA Cancer J Clin*, 2020, 70(4):313. doi: 10.3322/caac.21609.
- [2] Sun D, Cao M, Li H, et al. Cancer burden and trends in China: A review and comparison with Japan and South Korea[J]. *Chin J Cancer Res*, 2020, 32(2): 129-139. doi: 10.21147/j. issn. 1000-9604.2020.02.01.
- [3] Yang Y, Han Z, Li X, et al. Epidemiology and risk factors of colorectal cancer in China[J]. *Chin J Cancer Res*, 2020, 32(6):729-741. doi: 10.21147/j.issn.1000-9604.2020.06.06.
- [4] 夏国志,徐如彬,李力,等.腹腔镜下NOSES手术与小切口手术治疗结直肠癌的临床疗效比较[J]. *中国普通外科杂志*, 2021, 30(8):992-996. doi:10.7659/j.issn.1005-6947.2021.08.016. Xia GZ, Xu RB, Li L, et al. Comparison of clinical efficacy of laparoscopic NOSES versus small incision in treatment of colorectal cancer[J]. *Chinese Journal of General Surgery*, 2021, 30(8):992-996. doi: 10.7659/j.issn.1005-6947.2021.08.016.
- [5] 冯道夫,章志翔.程序性细胞死亡蛋白配体1在结直肠癌免疫治疗中的研究进展[J]. *中国普通外科杂志*, 2020, 29(4):473-479. doi:10.7659/j.issn.1005-6947.2020.04.011. Feng DF, Zhang ZX. Research progress of programmed death ligand 1 in immunotherapy of colorectal carcinoma[J]. *Chinese Journal of General Surgery*, 2020, 29(4): 473-479. doi: 10.7659/j. issn.1005-6947.2020.04.011.
- [6] 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.
- [7] Chen S, Saiyin H, Zeng X, et al. Isolation and functional analysis of human HMBOX1, a homeobox containing protein with transcriptional repressor activity[J]. *Cytogenet Genome Res*, 2006, 114(2):131-136. doi: 10.1159/000093328.

- [8] Dai J, Zhang C, Tian Z, Zhang J. Expression profile of HMBOX1, a novel transcription factor, in human cancers using highly specific monoclonal antibodies[J]. *Exp Ther Med*, 2011, 2(3):487-490. doi: 10.3892/etm.2011.240.
- [9] Bhatlekar S, Fields JZ, Boman BM. HOX genes and their role in the development of human cancers[J]. *J Mol Med (Berl)*, 2014, 92(8):811-823. doi: 10.1007/s00109-014-1181-y.
- [10] 李晓波, 夏鹰, 聂柳, 等. 脑胶质瘤患者组织中同源框基因10及小泛素相关修饰蛋白的表达及临床意义[J]. *成都医学院学报*, 2020, 15(4):495-498. doi:10.3969/j.issn.1674-2257.2020.04.019.
- Li XB, Xia Y, Nie L, et al. Expression and Clinical Significance of HOXD10 and SENP6 in Brain Glioma[J]. *Journal of Chengdu Medical College*, 2020, 15(4):495-498. doi: 10.3969/j.issn.1674-2257.2020.04.019.
- [11] Zhang P, Liu Q, Yan S, et al. Homeobox-containing protein 1 loss is associated with clinicopathological performance in glioma[J]. *Mol Med Rep*, 2017, 16(4):4101-4106. doi: 10.3892/mmr.2017.7050.
- [12] Yu YL, Diao NN, Li YZ, et al. Low expression level of HMBOX1 in high-grade serous ovarian cancer accelerates cell proliferation by inhibiting cell apoptosis[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2018, 501(2):380-386. doi: 10.1016/j.bbrc.2018.04.203.
- [13] Goldstraw P, Chansky K, Crowley J, et al. The IASLC lung cancer staging project: proposals for revision of the TNM stage groupings in the forthcoming (eighth) edition of the TNM classification for lung cancer[J]. *J Thorac Oncol*, 2016, 11(1):39-51. doi: 10.1016/j.jtho.2015.09.009.
- [14] Song M, Chan AT, Sun J. Influence of the Gut Microbiome, Diet, and Environment on Risk of Colorectal Cancer[J]. *Gastroenterology*, 2020, 158(2): 322-340. doi: 10.1053/j.gastro.2019.06.048.
- [15] Song M, Chan AT. Environmental Factors, Gut Microbiota, and Colorectal Cancer Prevention[J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2019, 17(2):275-289. doi: 10.1016/j.cgh.2018.07.012.
- [16] Wieszczy P, Kaminski MF, Franczyk R, et al. Colorectal Cancer Incidence and Mortality After Removal of Adenomas During Screening Colonoscopies[J]. *Gastroenterology*, 2020, 158(4): 875-883. doi: 10.1053/j.gastro.2019.09.011.
- [17] Hao Y, Wang Y, Qi M, et al. Risk Factors for Recurrent Colorectal Polyps[J]. *Gut Liver*, 2020, 14(4):399-411. doi: 10.5009/gnl19097.
- [18] Yilmaz N, Yilmaz U, Tanbek K, et al. The role of miRNAs targeting K-ras and APC genes in colorectal cancer[J]. *Bratisl Lek Listy*, 2020, 121(8):554-557. doi: 10.4149/BLL_2020_092.
- [19] Chaleshi V, Irani S, Alebouyeh M, et al. Association of lincRNA-p53 regulatory network (lincRNA-p21, lincRNA-ROR and MALAT1) and p53 with the clinicopathological features of colorectal primary lesions and tumors[J]. *Oncol Lett*, 2020, 19(6): 3937-3949. doi: 10.3892/ol.2020.11518.
- [20] Mohammed AA, Arif SH, Pity IS. P53 expression and micro-vessel density in relation with 5-year survival in patients with colorectal cancer[J]. *Ann Med Surg (Lond)*, 2020, 57:311-314. doi: 10.1016/j.amsu.2020.08.006.
- [21] Zhou S, Xiao Y, Zhuang Y, et al. Knockdown of homeobox containing 1 increases the radiosensitivity of cervical cancer cells through telomere shortening[J]. *Oncol Rep*, 2017, 38(1):515-521. doi: 10.3892/or.2017.5707.
- [22] Han L, Shao J, Su L, et al. A chemical small molecule induces mouse embryonic stem cell differentiation into functional vascular endothelial cells via Hmbox1[J]. *Stem Cells Dev*, 2012, 21(15): 2762-2769. doi: 10.1089/scd.2012.0055.
- [23] Wu L, Zhang C, Zhang J. HMBOX1 negatively regulates NK cell functions by suppressing the NKG2D/DAP10 signaling pathway[J]. *Cell Mol Immunol*, 2011, 8(5):433-440. doi: 10.1038/cmi.2011.20.
- [24] Diao N, Li Y, Yang J, et al. High expression of HMBOX1 contributes to poor prognosis of gastric cancer by promoting cell proliferation and migration[J]. *Biomed Pharmacother*, 2019, 115: 108867. doi: 10.1016/j.biopha.2019.108867.
- [25] Shah N, Sukumar S. The Hox genes and their roles in oncogenesis[J]. *Nat Rev Cancer*, 2010, 10(5):361-371. doi: 10.1038/nrc2826.
- [26] Morgan R, El-Tanani M, Hunter KD, et al. Targeting HOX/PBX dimers in cancer[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(19): 32322-32331. doi: 10.18632/oncotarget.15971.
- [27] Bhattacharya R, Fan F, Wang R, et al. Intracrine VEGF signalling mediates colorectal cancer cell migration and invasion[J]. *Br J Cancer*, 2017, 117(6):848-855. doi: 10.1038/bjc.2017.238.
- [28] Cartana ET, Gheonea DI, Cherciu IF, et al. Assessing tumor angiogenesis in colorectal cancer by quantitative contrast-enhanced endoscopic ultrasound and molecular and immunohistochemical analysis[J]. *Endosc Ultrasound*, 2018, 7(3):175-183. doi: 10.4103/eus.eus_7_17.
- [29] Macedo F, Ladeira K, Longatto-Filho A, et al. Gastric cancer and angiogenesis: is VEGF a useful biomarker to assess progression and remission? [J]. *J Gastric Cancer*, 2017, 17(1): 1-10. doi: 10.5230/jgc.2017.17.e1.

(本文编辑 姜晖)

本文引用格式:何承志, 戚文静, 王辉, 等. 核转录因子HMBOX1在结直肠癌中的表达及其与预后的关系[J]. *中国普通外科杂志*, 2021, 30(10):1168-1174. doi:10.7659/j.issn.1005-6947.2021.10.006

Cite this article as:He CZ, Qi WJ, Wang H, et al. Expression and prognostic significance of nuclear transcription factor HMBOX1 in colorectal cancer[J]. *Chin J Gen Surg*, 2021, 30(10):1168-1174. doi:10.7659/j.issn.1005-6947.2021.10.006