

# 高迁移率族蛋白 B1 在妇科恶性肿瘤中的研究进展

陈苗苗 周青峰 朱雪琼

**摘要** 高迁移率族蛋白 B1 (HMGB1) 是一种广泛存在于人体各种细胞中的核蛋白, 它参与基因的转录、DNA 修复、细胞的增殖、侵袭、凋亡及分化等生物学行为。本文就近年来 HMGB1 在妇科恶性肿瘤发生、发展、早期诊断、治疗和预后中的研究进展进行综述。

**关键词** 高迁移率族蛋白 B1 妇科恶性肿瘤

**中图分类号** R737

**文献标识码** A

**DOI** 10.3969/j.issn.1673-548X.2015.02.007

高迁移率族蛋白 B1 (high mobility group box - 1, HMGB1) 是一种与 DNA 结合的高度保守的核蛋白, 随着所处位置以及转译后修饰的不同而表现出不同的功能<sup>[1]</sup>。在细胞核内能与染色体结合, 从而调控基因的转录、DNA 的修复; 在细胞质内能参与细胞的自噬作用; 也可以在炎性介质的刺激下主动分泌至胞外或在细胞坏死时被动释放出胞, 参与炎症反应和细胞的增殖、分化以及迁移<sup>[2]</sup>。

近年来, 许多研究表明 HMGB1 基因的扩增和过表达与多种恶性肿瘤的发生、发展相关, 而且 HMGB1 的高表达与恶性肿瘤的不良预后相关<sup>[3]</sup>。本文就 HMGB1 在妇科恶性肿瘤发生、发展、早期诊断、治疗和预后中的研究进展进行综述。

## 一、乳腺癌

1. HMGB1 在乳腺癌中的表达及其与临床病理参数的关系: Chalmers 等<sup>[4]</sup>采用实时定量 PCR 研究 7 种损伤相关分子模式在乳腺癌细胞系与正常乳腺细胞中的差异表达时, 发现 HMGB1 和热休克蛋白 60 在乳腺癌细胞中的表达均上调, 差异表达倍数  $\geq 2$ 。鲁凯等<sup>[5]</sup>通过实时荧光定量 PCR 检测到 100 例乳腺癌组织中 HMGB1 的表达较癌旁正常组织上调 79%, 该差异表达经荧光原位杂交技术进一步证实。进一步分析 HMGB1 的表达与乳腺癌患者临床病理因素的关系时, 鲁凯等<sup>[5]</sup>发现 HMGB1 的表达在晚期癌肿、淋巴结转移阳性的乳腺癌患者中明显增高, 提示 HMGB1 基因过表达与乳腺癌的发生、发展相关。

2. HMGB1 对乳腺癌细胞生物学行为的影响: Jiao

等<sup>[6]</sup>发现在乳腺癌细胞中 HMGB1 蛋白与视网膜母细胞瘤蛋白之间是相互作用的, HMGB1 能提高视网膜母细胞瘤蛋白抑制乳腺癌细胞的能力。进一步研究发现, 不管是体外实验还是体内实验都证实, 在视网膜母细胞瘤蛋白的参与下, 外源性增加 HMGB1 的表达, 能减少处于 G<sub>1</sub> 期的细胞、抑制乳腺癌细胞的增殖, 增加细胞凋亡。Chalmers 等<sup>[4]</sup>则采用 RNA 干扰技术沉默 HMGB1 和热休克蛋白 60 的表达, 发现只有同时沉默 HMGB1 和热休克蛋白 60 的表达时, 乳腺癌细胞的生长才受到抑制。加入抗 HMGB1 抗体后乳腺癌细胞的生长速度减慢, 流式细胞仪检测到处于 S 期细胞的百分比增大, G<sub>1</sub> 和 G<sub>2</sub> 期的下降, 但是细胞的坏死数并未明显增加, 推测 HMGB1 通过改变细胞周期来影响乳腺癌细胞的生长, 而不是通过细胞坏死。

3. HMGB1 在乳腺癌治疗中的作用: (1) HMGB1 在乳腺癌化疗中的作用: Buoncervello 等<sup>[7]</sup>选取了 3 个不同侵袭能力的乳腺癌细胞系, 包括高转移性的 MDA - MB - 435 细胞, 侵袭性生长的 MDA - MB - 231 细胞, 低侵袭性的 MCF - 7 细胞, 联合运用中、高剂量的组蛋白去乙酰酶抑制剂和多西他赛处理 48h, 在共聚焦激光扫描显微镜下可以见到 MDA - MB - 435 的胞质中有明显的 HMGB1 聚集, MDA - MB - 231 中相对较少, 而 MCF - 7 未见到 HMGB1 的聚集; 同时收集细胞上清液, 采用 Western blot 法发现药物作用后 MDA - MB - 435 细胞上清液中也可检测到 HMGB1 的表达, 提示组蛋白去乙酰酶抑制剂和多西他赛作用于转移性乳腺癌细胞后, HMGB1 从胞核到胞质最后释放到上清中诱导细胞坏死达到抗肿瘤的目的。Stoetzer 等<sup>[8]</sup>选取 51 例行新辅助化疗的局部晚期乳腺癌患者作为研究对象, 取第 1 个化疗周期

基金项目: 浙江省高层次创新人才基金资助项目

作者单位: 325027 温州医科大学附属第二医院妇产科

通讯作者: 朱雪琼, 电子信箱: zjwzzxq@163.com

前、第 2 个化疗周期前以及化疗结束时 3 个时间点的血液样本,发现新辅助化疗过程中 HMGB1 的变化与疗效结果相关,完全缓解和部分缓解的患者治疗前 HMGB1 表达较化疗疗效为稳定的患者低。Amold 等<sup>[9]</sup>采用表柔比星/多西他赛为基础方案的新辅助化疗处理人乳腺癌细胞 HCC1143,发现处理过的细胞上清液中 HMGB1 的释放较未处理组明显增多;进一步取乳腺癌患者新辅助化疗前和第 1 个化疗周期第 1~4 天的血样进行分析,结果显示:HMGB1 只在化疗有反应组(病理完全缓解或部分缓解)升高,在无反应组(稳定或进展)无明显变化。推测化疗后血浆中 HMGB1 增加得越多,肿瘤越趋向于退化,疗效越好。(2)HMGB1 在乳腺癌放疗中的作用:Jiao 等<sup>[6]</sup>运用 HMGB1 重组腺病毒转染乳腺癌 MCF-7 和 BT-549 细胞,并用 4Gy 的  $\gamma$  射线照射 24h,采用四甲基偶氮唑蓝比色法检测转染后细胞活性的变化发现,转染 HMGB1 组细胞的活性降低 85%~87%,较转染空病毒组(细胞活性降低 60%~65%)明显,提示 HMGB1 能提高乳腺癌细胞的放疗敏感度。

4. HMGB1 在乳腺癌预后评价中的作用:许云宝等<sup>[10]</sup>对比研究了乳腺癌根治术后 5 年内出现复发者(41 例)和未复发仍存活者(40 例)HMGB1 的表达差异,发现复发组 HMGB1 mRNA 表达水平较未复发组明显上调,但进一步采用 COX 多因素分析,未发现 HMGB1 mRNA 基因表达水平与乳腺癌术后的复发相关。

## 二、宫颈癌

1. HMGB1 在宫颈癌中的表达变化及其与临床病理参数的关系:通过观察 HMGB1 在正常宫颈组织、原位癌、宫颈浸润癌中的表达变化,赵灵等<sup>[11]</sup>发现 HMGB1 主要表达于细胞核,其阳性表达率随着宫颈病变严重程度的增加而升高。Pang 等<sup>[12]</sup>采用免疫组化的方法也发现,HMGB1 蛋白在宫颈癌组织中的表达率明显增高,其表达与淋巴结的转移及 FIGO 分期相关,而与宫颈癌分化程度无关。Sheng 等<sup>[13]</sup>的研究结果表明,HMGB1 在 71.2% (47/66) 的复发性宫颈癌中过表达,高于非复发性宫颈癌的 41.7% (33/70),其表达量还与肿瘤的分期、淋巴结转移、局部复发和远处转移相关,而与年龄、肿瘤直径和分化程度无关。

2. HMGB1 对宫颈癌细胞生物学行为的影响:邱媛媛等<sup>[14]</sup>通过 RNA 干扰技术阻断 HeLa 细胞中 HMGB1 基因的表达,采用四甲基偶氮唑蓝比色法、侵

袭小室和细胞划痕实验观察到 HMGB1 表达抑制后,细胞的增殖、侵袭和转移能力显著降低。王冬颖等<sup>[15]</sup>分析了宫颈癌中淋巴管生成与 HMGB1 表达的关系,发现 Ib2 和 II b 期宫颈癌的淋巴管内皮细胞体积百分比慢性宫颈炎、宫颈上皮内瘤变 III 级、宫颈癌 Ib1、II a 组的显著增高;同时发现 HMGB1 在宫颈癌 II a~II b 期的表达增强,在慢性宫颈炎,宫颈上皮内瘤变 III 级和宫颈癌 I b 期中的表达相对较弱,但淋巴管生成和 HMGB1 的表达之间并没有相关性,提示抑制炎症因子分泌与抑制淋巴管生成可能是两种相互独立又可能有交叉的肿瘤生物学治疗基础。

3. HMGB1 在宫颈癌的筛查和早期诊断中的作用:Yu 等<sup>[16]</sup>选取 157 例宫颈液基细胞样本,包括 36 例宫颈上皮内瘤变 I 级,32 例宫颈上皮内瘤变 II 级,39 例宫颈上皮内瘤变 III 级和 15 例侵袭性宫颈癌患者,另外选取 35 例慢性宫颈炎作为对照组。通过免疫细胞化学染色的方法观察到 HMGB1 在侵袭性宫颈癌中的表达最强,慢性宫颈炎中只有微弱表达,在宫颈上皮内瘤变中其表达量随着癌前病变级别的增加而增高。p16 是高危型 HPV 感染及高级别宫颈上皮内瘤变的标志物,通过相关性分析发现 HMGB1 在宫颈上皮内瘤变及侵袭性宫颈癌中的表达模式与 p16 一致,然而在一些 p16 阴性的低级别的宫颈上皮内瘤变中可见到 HMGB1 弱阳性表达,提示 HMGB1 可能有助于早期筛查 p16 阴性的低级别的宫颈上皮内瘤变。Sheng 等<sup>[13]</sup>采用 ROC 曲线分析 HMGB1、血清鳞状细胞癌抗原、细胞角蛋白 21-1 片段、癌胚抗原 4 种标志物在宫颈癌早期诊断中的临床价值,结果显示血清鳞状细胞癌抗原诊断的敏感度及阴性似然比最好,而 HMGB1 的特异性及阳性似然比最高,将 4 种标志物中任意两种标志物联合检测时,HMGB1 和血清鳞状细胞癌抗原组合的诊断敏感度最高。

4. HMGB1 在宫颈癌预后评价中的作用:Pang 等<sup>[12]</sup>对术前有 HPV 感染的宫颈癌患者进行随访,发现 HMGB1 强阳性表达的患者其 HPV 感染的复发率明显高于 HMGB1 弱阳性的患者。Sheng 等<sup>[13]</sup>采用酶联免疫吸附测定发现复发性宫颈癌患者血清中 HMGB1 的量明显高于非复发性患者和正常人,且 HMGB1 高表达患者的 5 年总生存时间和 5 年无瘤生存时间明显缩短,进一步采用多因素分析生存时间相关因素,发现 HMGB1 是预测宫颈癌患者预后的独立因素,也是预测复发性宫颈癌患者预后的独立指标。

### 三、子宫内膜癌

1. HMGB1 在子宫内膜癌中的表达变化及其与临床病理参数的关系:马本红等<sup>[17]</sup>采用免疫组化的方法检测 20 例正常子宫内膜、45 例子宫内膜不典型增生和 120 例子宫内膜癌组织中 HMGB1 的表达情况,发现子宫内膜癌和不典型增生子宫内膜分别有 80% (96/120) 和 66.67% (30/45) 的 HMGB1 染色结果为阳性,明显高于正常内膜组织的 5% (1/20),并经 Western blot 法进一步验证,同时发现在不同分化程度的子宫内膜癌细胞系 ECC-1、HEC-1-a、KLE 中 HMGB1 也均有表达,但表达水平无明细差异。进一步分析子宫内膜癌组织中 HMGB1 的表达与临床病理特征的关系,发现其阳性表达率与分化程度无关,但与手术病理分期、肿瘤浸润深度以及转移密切相关。

2. HMGB1 对子宫内膜癌细胞生物学行为的影响:采用基因芯片技术分析子宫内膜癌与正常子宫内膜组织人子宫内膜血管内皮细胞中与肿瘤血管生成有关的差异表达基因时,杜雪莲等<sup>[18]</sup>发现子宫内膜癌中包括 HMGB1 在内的 97 个与肿瘤血管生成相关的基因表达上调,且通过实时定量 PCR 和免疫组化法进一步验证 HMGB1 mRNA 和蛋白的差异表达,提示 HMGB1 基因可能参与了子宫内膜癌血管的生成。冯力元等<sup>[19]</sup>用 HMGB1 短发夹 RNA (pshRNA/HMGB1) 转染子宫内膜癌 HEC-1-A 细胞来抑制 HMGB1 的表达,同时设置转染非特性质粒 (HMGB1/p-NC) 的阴性对照组和转染脂质体组 (Lipo 组),然后通过侵袭小室和划痕实验来分别检测转染后细胞的侵袭和转移,研究发现,实验组细胞的侵袭、转移能力明显低于阴性对照组和脂质体组。该课题组又通过慢病毒 HMGB1shRNA 载体下调子宫内膜癌细胞株 HEC-1-A 中 HMGB1 的表达,发现 HEC-1-A 细胞的增殖能力明显下降,细胞阻滞于 G<sub>0</sub>/G<sub>1</sub> 期同时,细胞的凋亡率明显增高<sup>[20]</sup>。推测 HMGB1 的表达下调可降低子宫内膜癌细胞的增殖、侵袭和转移能力,并诱导细胞凋亡。

### 四、卵巢癌

1. HMGB1 在卵巢癌中的表达变化及其与临床病理参数的关系:刘晓燕等<sup>[21]</sup>采用免疫组化的方法对 20 例正常卵巢组织,24 例良性卵巢肿瘤以及 56 例恶性卵巢肿瘤中 HMGB1 的表达进行研究。在恶性卵巢肿瘤中 HMGB1 的阳性表达率为 75%,显著高于良性卵巢肿瘤 (33.3%) 和正常卵巢组织 (10%)。同

时,其阳性表达率随着病理分期的进展、淋巴结的转移而增高。另外,通过基因芯片检测到 HMGB1 在高转移单克隆细胞亚系 S<sub>1</sub> 中高表达,在低转移单克隆细胞亚系 S<sub>21</sub> 中低表达,两者的表达差异经免疫细胞化学染色、实时定量 PCR、Western blot 法进一步验证,提示 HMGB1 的表达与恶性卵巢肿瘤的转移相关。Zhang 等<sup>[22]</sup>研究发现, HMGB1 在正常卵巢组织中微量表达,但在卵巢癌中过表达,其过表达与肿瘤晚期、淋巴结转移阳性相关。与陈晓燕等<sup>[23]</sup>的研究结果一致,提示 HMGB1 的过表达与卵巢癌的发生、发展有关。

2. HMGB1 对卵巢癌细胞生物学行为的影响:Chen 等<sup>[24]</sup>将携带 HMGB1shRNA 的慢病毒导入高转移单克隆细胞亚系 S<sub>1</sub> 细胞从而下调 HMGB1 的表达,发现 HMGB1 表达抑制后细胞的增殖速度减慢、侵袭及转移能力降低、而细胞凋亡增加。同时,通过流式细胞仪观察到处于 G<sub>1</sub>/G<sub>0</sub> 期的细胞增多,提示下调 HMGB1 可能通过抑制细胞由 G<sub>1</sub> ~ S 期的转变来抑制增殖。Ko 等<sup>[25]</sup>发现外源性增加人卵巢癌 OVCAR-3 细胞系 HMGB1 的表达后,可调节凋亡相关蛋白的表达,如下调 Bax 和 p53 的表达,同时上调 Bcl-xL、Bcl-2 和 cyclin D1 等的表达,来促进卵巢癌细胞的增殖,抑制癌细胞的凋亡。Zhang 等<sup>[22]</sup>的实验结果表明, HMGB1 的表达与卵巢癌的淋巴管密度相关:在 49 例淋巴管密度高的卵巢癌组织中有 39 例 HMGB1 过表达,而在 39 例淋巴管低密度组中只有 12 例表达。同时向淋巴内皮细胞的培养基加入重组 HMGB1,发现加入重组 HMGB1 后淋巴内皮细胞的增殖、迁移和管道形成能力增强,从而促进淋巴管的生成。

3. HMGB1 在卵巢癌治疗中的作用:Zhang 等<sup>[26]</sup>在研究 NAC-1 基因对卵巢癌耐药性的影响时,发现 NAC-1 由失活态转变为激活态时, HMGB1 蛋白的表达上调,通过 RNA 干扰技术沉默 NAC-1 作用过的卵巢癌细胞中 HMGB1 的表达后加入顺铂,发现 HMGB1 沉默后,由顺铂诱导的卵巢癌细胞自噬作用减弱,凋亡增加,推测 HMGB1 在介导 NAC-1 激活的细胞自噬中发挥着重要的作用。

4. HMGB1 在卵巢癌预后评价中的作用:Parker 等<sup>[27]</sup>研究了雌二醇作用于卵巢癌细胞后基因的差异表达时,发现包括 HMGB1 在内的 14 个基因表达上调。有研究表明, HMGB1 高表达与不良预后相关,通过多因素 COX 比例风险回归分析发现 HMGB1 过表

达的患者生存率降低<sup>[23]</sup>。与 Chen 等<sup>[28]</sup>的研究结果一致,认为 HMGB1 高表达患者的总生存时间缩短,提示 HMGB1 可以辅助预测卵巢癌的不良预后。

综上所述, HMGB1 能改变肿瘤组织局部的微环境,促进血管和淋巴管的生成,为肿瘤细胞的生长、侵袭和转移提供有利的条件,另外,可以通过改变细胞的自噬作用,从而影响其对药物的反应。通过深入探讨 HMGB1 在妇科恶性肿瘤中的作用,将为妇科恶性肿瘤的筛查、早期诊断、治疗和预后的评价提供新的理论依据和思路。

### 参考文献

- Chen R, Hou W, Zhang Q, *et al.* Emerging role of high - mobility group box 1 ( HMGB1 ) in liver diseases [ J ]. *Mol Med*, 2013, 8 ( 19 ) : 357 - 366
- Diener KR, Al - Dasoqi N, Lousberg EL, *et al.* The multifunctional alarmin HMGB1 with roles in the pathophysiology of sepsis and cancer [ J ]. *Immunol Cell Biol*, 2013, 91 ( 7 ) : 443 - 450
- Sims GP, Rowe DC, Rietdijk ST, *et al.* HMGB1 and RAGE in Inflammation and cancer [ J ]. *Annu Rev Immunol*, 2010, 28 : 367 - 388
- Chalmers SA, Eidelman AS, Ewer JC, *et al.* A role for HMGB1, HSP60 and Myd88 in growth of murine mammary carcinoma in vitro [ J ]. *Cell Immunol*, 2013, 282 ( 2 ) : 136 - 145
- 鲁凯, 姚壮凯, 刘燕文, 等. Survivin、RAGE 和 HMGB1 在乳腺癌中表达及其临床意义 [ J ]. *中华内分泌外科杂志*, 2012, 6 ( 6 ) : 409 - 412
- Jiao Y, Wang HC, Fan SJ. Growth suppression and radiosensitivity increase by HMGB1 in breast cancer [ J ]. *Acta Pharmacol Sin*, 2007, 28 ( 12 ) : 1957 - 1967
- Buoncervello M, Borghi P, Romagnoli G, *et al.* Apicidin and docetaxel combination treatment drives CTCFL expression and HMGB1 release acting as potential antitumor immune response inducers in metastatic breast cancer cells [ J ]. *Neoplasia*, 2012, 14 ( 9 ) : 855 - 867
- Stoetzer OJ, Fersching DM, Salat C, *et al.* Circulating immunogenic cell death biomarkers HMGB1 and RAGE in breast cancer patients during neoadjuvant chemotherapy [ J ]. *Tumour Biol*, 2013, 34 ( 1 ) : 81 - 90
- Arnold T, Michlmayr A, Baumann S, *et al.* Plasma HMGB - 1 after the initial dose of epirubicin/docetaxel in cancer [ J ]. *Eur J Clin Invest*, 2013, 43 ( 3 ) : 286 - 291
- 许宝云, 唐金海, 吴建中. CD44、NFYB 及 HMGB1 基因表达与乳腺癌术后复发关系的研究 [ J ]. *徐州医学院学报*, 2011, 31 ( 4 ) : 226 - 230
- 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
- Pang X, Zhang Y, Wei H, *et al.* Expression and effects of high - mobility group box 1 in cervical cancer [ J ]. *Int J Mol Sci*, 2014, 15 ( 5 ) : 8699 - 8712
- Sheng X, Du X, Zhang X, *et al.* Clinical value of serum HMGB1 lev-

- els in early detection of recurrent squamous cell carcinoma of uterine cervix: comparison with serum SCCA, CYFRA21 - 1, and CEA levels [ J ]. *Croat Med J*, 2009, 50 ( 5 ) : 455 - 464
- 邱媛媛, 郝权, 田菁, 等. RNA 干扰抑制 HMGB1 基因表达对宫颈癌 HeLa 细胞生物学行为的影响 [ J ]. *中国癌症杂志*, 2010, 20 ( 10 ) : 739 - 744
- 王冬颖, 吴静, 刘变利, 等. I b ~ II b 期宫颈鳞癌淋巴管生成与 HMGB1 表达的关系 [ J ]. *临床与实验病理学杂志*, 2013, 29 ( 11 ) : 1247 - 1249
- Yu L, Duan C, He M, *et al.* Diagnostic value of HMGB1 immunostaining on cell blocks from residual liquid - based gynecologic cytology specimens [ J ]. *Diagn Cytopathol*, 2014, doi: 10.1002/dc.23091
- 马本红, 张贵宇, 梁静, 等. 高迁移率族蛋白 B1 在子宫内膜腺癌中的表达及意义 [ J ]. *山东大学学报: 医学版*, 2011, 49 ( 6 ) : 144 - 148
- 杜雪莲, 盛修贵, 颜春晓, 等. 子宫内膜癌组织 HECC 中肿瘤血管生成相关的差异表达基因的筛选及验证 [ J ]. *中华妇产科杂志*, 2012, 47 ( 10 ) : 756 - 763
- 冯力元, 吴佳捷. 小干扰 RNA 抑制 HMGB1 表达对子宫内膜癌细胞侵袭与迁移的影响 [ J ]. *中南大学学报: 医学版*, 2014, 39 ( 1 ) : 36 - 42
- 吴然然, 吴佳捷. RNA 干扰抑制 HMGB1 基因表达对子宫内膜癌的增殖抑制作用及其分子机制 [ J ]. *中南大学学报: 医学版*, 2014, 39 ( 7 ) : 673 - 680
- 刘晓燕, 张捷, 陈洁. 高迁移率族蛋白 B1 在卵巢癌组织及单克隆细胞亚系中的表达及其临床意义 [ J ]. *山东大学学报: 医学版*, 2011, 49 ( 12 ) : 123 - 127
- Zhang W, Tian J, Hao Q. HMGB1 combining with tumor - associated macrophages enhanced lymphangiogenesis in human epithelial ovarian cancer [ J ]. *Tumour Biol*, 2014, 35 ( 3 ) : 2175 - 2186
- 陈晓燕, 袁瑞. 卵巢癌组织中 HMGB1 和 E - cadherin 的表达及其意义 [ J ]. *重庆医科大学学报*, 2012, 37 ( 7 ) : 614 - 616
- Chen J, Liu X, Zhang J, *et al.* Targeting HMGB1 inhibits ovarian cancer growth and metastasis by lentivirus - mediated RNA interference [ J ]. *J Cell Physiol*, 2012, 227 ( 11 ) : 3629 - 3638
- Ko YB, Kim BR, Nam SL, *et al.* High - mobility group box 1 ( HMGB1 ) protein regulates tumor - associated cell migration through the interaction with BTB domain [ J ]. *Cell Signal*, 2014, 26 ( 4 ) : 777 - 783
- Zhang Y, Cheng Y, Ren X, *et al.* NAC1 modulates sensitivity of ovarian cancer cells to cisplatin by altering the HMGB1 - mediated autophagic response [ J ]. *Oncogene*, 2012, 31 ( 8 ) : 1055 - 1064
- Parker LP, Taylor DD, Kesterson S, *et al.* Gene expression profiling in response to estradiol and genistein in ovarian cancer cells [ J ]. *Cancer Genomics Proteomics*, 2009, 6 ( 3 ) : 189 - 194
- Chen J, Xi B, Zhao Y, *et al.* High - mobility group protein B1 ( HMGB1 ) is a novel biomarker for human ovarian cancer [ J ]. *Gynecol Oncol*, 2012, 126 ( 1 ) : 109 - 117

( 收稿日期: 2014 - 07 - 18 )

( 修回日期: 2014 - 09 - 02 )