

本文引文格式:马思源,张艳珍,浦春,等.胃癌患者外周血及组织中 HMGA1 表达及临床意义[J].右江民族医学院学报,2024,46(4):563-567,605.

【论著与临床报道】

胃癌患者外周血及组织中 HMGA1 表达及临床意义

马思源,张艳珍,浦春,张博超,程新悦

(皖南医学院检验学院,安徽 芜湖 241002)

摘要:目的 探讨胃癌患者外周血及组织中高迁移率族蛋白 A1(high mobility group AT-hook1, HMGA1)表达及临床意义。方法 应用酶联免疫吸附实验及免疫组织化学染色胃癌患者病理石蜡包埋组织进行外周血及组织中 HMGA1 的表达检测;检索数据库分析 HMGA1 在胃癌肿瘤组织的表达以及总生存期;采用 Western Blot 及 qRT-PCR 检测胃癌肿瘤组织及癌旁组织中 HMGA1 蛋白及 mRNA 的表达。结果 胃癌患者外周血中 HMGA1 的表达高于健康体检者,差异有统计学意义($P < 0.001$);在胃癌患者外周血中 HMGA1 的表达在患者的年龄、分化程度、Lauren 分型、浸润程度及有无淋巴结转移等方面,差异具有统计学意义($P < 0.001$);胃癌患者行根治手术后第1天、第3天、第5天、第7天的 HMGA1 的表达高于胃癌患者手术前,差异有统计学意义($P < 0.001$);高表达 HMGA1 与胃癌的生存期有关,且肿瘤组织中 HMGA1 蛋白及 mRNA 的表达水平增加($P < 0.05$)。结论 检测胃癌患者外周血和肿瘤组织中 HMGA1 的表达对临床的诊断和治疗有一定的参考价值。

关键词:胃肿瘤;HMGA1 蛋白质;外周血;肿瘤组织

中图分类号:R735.2

文献标识码:A

文章编号:1001-5817(2024)04-0563-06

doi:10.3969/j.issn.1001-5817.2024.04.018

Expression and clinical significance of HMGA1 in peripheral blood and tissues of gastric cancer patients

MA Siyuan, ZHANG Yanzhen, PU Chun, ZHANG Bochao, CHENG Xinyue

(School of Medical Laboratory, Wannan Medical College, Wuhu 241002, Anhui, China)

Abstract: **Objective** To investigate the expression and clinical significance of high mobility group AT-hook 1 (HMGA1) in peripheral blood and tissues of gastric cancer patients. **Methods** Enzyme-linked immunosorbent assay and immunohistochemical staining were used to detect the expression of HMGA1 in peripheral blood and paraffin-embedded tissues of gastric cancer patients. Database analysis was searched to analyze the expression of HMGA1 in gastric cancer tissues and its relation to overall survival. Western Blot and qRT-PCR were used to detect the expression of HMGA1 protein and mRNA in tumor and adjacent tissues of gastric cancer. **Results** HMGA1 expression in the peripheral blood of gastric cancer patients was higher than that of healthy medical examiners, with a statistically significant difference ($P < 0.001$), and the difference was statistically significant with age of the patients, degree of differentiation, Lauren typing, degree of infiltration, and whether or not there were lymph node metastases ($P < 0.001$). HMGA1 expression was significantly higher on days 1, 3, 5, and 7 post-radical surgery compared to pre-surgery levels, and the difference was statistically significant ($P < 0.001$). High expression of HMGA1 was associated with overall survival (OS) of gastric cancer, and increased HMGA1 protein and mRNA expression levels were observed in tumor tissues ($P < 0.05$). **Conclusion** There is certain valuable reference in HMGA1 expression detection from peripheral blood and tumor tissues of gastric cancer patients for clinical diagnosis and treatment.

Key words: gastric cancer; HMGA1 protein; peripheral blood; tumor tissue

基金项目:国家级大学生创新创业项目(202210368025)

第一作者:马思源,硕士,研究方向:肿瘤的实验诊断,E-mail:823545914@qq.com

通讯作者:浦春,教授,研究方向:免疫学与分子生物学研究,E-mail:philipcpu@163.com

胃癌是全球最常见的恶性肿瘤之一^[1]。全球癌症状况最新数据统计,胃癌病死率居于癌症死因第四位^[2],胃癌早期症状不明显,多数患者在确诊时已处于中晚期,即使接受手术治疗的患者 5 年生存率仍 < 30%^[3],由于缺乏靶向治疗,胃癌的诊断和预测的潜在生物标志物或分子靶点至关重要,了解胃癌的发生发展机制并寻求特异的疗法是当务之急^[4]。高迁移率族蛋白 A1(high mobility group AT-hook1, HMGA1)是一种结构转录因子, HMGA1 优先与富含腺嘌呤-胸腺嘧啶(AT)的染色质小沟结合,改变 DNA 结构以促进其他转录因子的结合,并通过增强或抑制转录因子来调节多个基因的转录^[5]。HMGA1 参与多种基本生物学过程,包括胚胎发育、细胞增殖、分化、衰老和转移^[6]。大量证据表明, HMGA1 在肿瘤中过度表达,如肝内胆管癌^[7]、宫颈癌^[8]和肝癌^[9]等。本研究检测胃癌患者外周血及组织中 HMGA1 的表达情况,探讨 HMGA1 在外周血及组织中的表达情况与胃癌患者临床病理特征的关系,以期为胃癌患者的诊断和治疗提供肿瘤标志物。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取皖南医学院第一附属医院 2020 年 10 月至 2021 年 8 月收治的 60 例胃癌患者为实验组,经病理检查确诊为胃癌;选取皖南医学院第一附属医院体检中心的 40 例健康体检者为对照组,该组均无呼吸系统及消化系统等相关系统疾病症状,血常规、血凝常规及血生化指标均正常,为对照组。收集胃癌患者的病理石蜡包埋组织(包括癌组织和癌旁组织)以及行胃癌根治手术前和手术后(第 1 天、第 3 天、第 5 天、第 7 天)外周血血清,同时收集 40 例健康体检者的外周血血清,本研究获皖南医学院第一附属医院医学伦理委员会批准(2020 伦审研第 21 号)。搜集胃癌患者相关临床资料,包括年龄、性别、分化程度、Lauren 分型、肿瘤浸润程度及淋巴结转移等。外周血标本采集外周静脉血,收集血清,置于 -80 °C 冰箱中保存备用。

1.2 酶联免疫吸附实验(ELISA) 检测胃癌患者及健康体检者,采用 ELISA 法,从室温平衡 20 min 后的铝箔袋中取出所需板条,设置标准品孔和样本孔,标准品孔各加不同浓度的标准品 50 μ L,样本孔加入待测样本 50 μ L,空白孔不加,除空白孔外,标准品孔和样本孔每孔加入辣根过氧化物酶(HRP)标记的检测抗体 100 μ L,用封板膜封住反应孔,37 °C 恒温箱温育 60 min,弃去液体,吸水纸上拍干,每孔加满洗涤液 350 μ L,静置 1 min,甩去洗涤液,吸水纸上拍干,如此重复洗板 4~5 次;每孔加入底物 A、B 各 50 μ L,37 °C 避光孵育 15 min,每孔加入终止液 50 μ L,15 min 内在 450 nm 波长处测定各孔的 OD 值,以所测标准品 OD 值

为横坐标,标准品浓度为纵坐标,用相关软件绘制标准曲线,并得出直线回归方程,将样品的 OD 值代入方程,计算出样品的浓度。

1.3 免疫组化染色(IHC) 检测胃癌肿瘤组织 HMGA1 表达采用免疫组化法。将胃癌患者病理组织包埋蜡块切成 4 μ m 的切片,选择组织完整的切片进行免疫组织化学染色,把各组织包埋蜡块中癌组织当作阳性参照,用 PBS 缓冲液当作阴性参照。通过光学显微镜进行判读,观察胃癌肿瘤组织中 HMGA1 的表达情况并进行结果统计。肿瘤细胞细胞核呈棕褐色或浅黄色沉着者为 HMGA1 阳性细胞。观察阳性细胞百分率评分如下:阳性细胞在肿瘤组织中占比 < 5% 计为 0 分,5%~30% 计为 1 分,30%~60% 计为 2 分, \geq 60% 计为 3 分。观察免疫染色强度并评分如下:细胞核染色颜色:浅黄色则为 1 分,深黄色则为 2 分,棕褐色则为 3 分。在本研究中 HMGA1 阳性细胞百分率 \geq 5% 则视为 HMGA1 阳性表达,否则为阴性表达。阳性细胞百分率与免疫染色程度的评分乘积为每个组织切片的总分,其对应的 HMGA1 表达评判如下:1~3 分,则为低表达(计为+);3~6 分,则为中表达(计为++); \geq 6 分,则为高表达(计为+++)

1.4 Western Blot(WB) 用 RIPA 裂解液分离细胞与组织样品内的蛋白质。BCA 试剂盒(上海碧云天生物技术股份有限公司)用于定量蛋白质样品。将蛋白质样品与上样缓冲液混合并在 95 °C 下变性 5 min,将 40 μ g 蛋白质样品加入到 10% 十二烷基硫酸钠聚丙烯酰胺凝胶电泳(SDS-PAGE)凝胶的每个孔中,并在 90 V 的恒定电压下进行电泳 2 h。随后,将蛋白质以 110 V 电转移到聚偏二氟乙烯(PVDF)膜(上海碧云天生物技术股份有限公司)上 2 h。通过将 PVDF 膜与 5% 脱脂牛奶孵育来进行封闭,然后将膜与一抗[艾博抗(上海)贸易有限公司]在 4 °C 下孵育过夜。在室温下与辣根过氧化物酶标记山羊抗兔 IgG(H+L)(上海碧云天生物技术股份有限公司)孵育 2 h 后,通过增强化学发光可视化(ECL)系统试剂盒(上海碧云天生物技术股份有限公司)测量蛋白质条带。

1.5 RNA 提取、逆转录和 RT-PCR 使用 Trizol 试剂(上海碧云天生物技术有限公司)提取胃癌患者的肿瘤组织及其匹配的癌旁组织的总 RNA,反转录成 cDNA,按试剂盒说明进行 PCR;采用 $2^{-\Delta\Delta C_t}$ 法计算相对表达量检测胃癌患者的肿瘤组织及其匹配的癌旁组织中 HMGA1 mRNA 的表达量,每组设 3 个复孔。引物序列: GAPDH: Forward: 5'-CATCAAGAAGGTG-GTGAAGCAG-3', Reverse: 5'-GTGTCGCTGTTGA-AGTCAGAG-3'; HMGA1: Forward: 5'-CGAAGT-GCCAATAAGAGACC-3', Reverse: 5'-GATGC-

CCTCCTCTTCCTCCTTCTC-3'。

1.6 生物信息学分析 检索 ENCORI (<https://rnasysu.com/encori/>) 数据库, 分析 HMGA1 在胃癌组织中的表达分析。检索 KM 数据库 (<https://km-plot.com/analysis/>), 分析 HMGA1 在胃癌组织芯片中的表达与患者的 OS 相关性。

1.7 统计学方法 采用 SPSS 25.0 软件和 GraphPad Prism 8.0 软件进行数据处理, 两两比较采用 t 检验, 方差分析胃癌组织中 HMGA1 的表达分析的组间比较采用配对 χ^2 检验, 计量资料用 $(\bar{x} \pm s)$ 表示, 胃癌患者手术治疗前后外周血 HMGA1 水平比较组间比较采用单因素重复测量方差分析检验, 计量资料用 $(\bar{x} \pm s)$ 表示。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

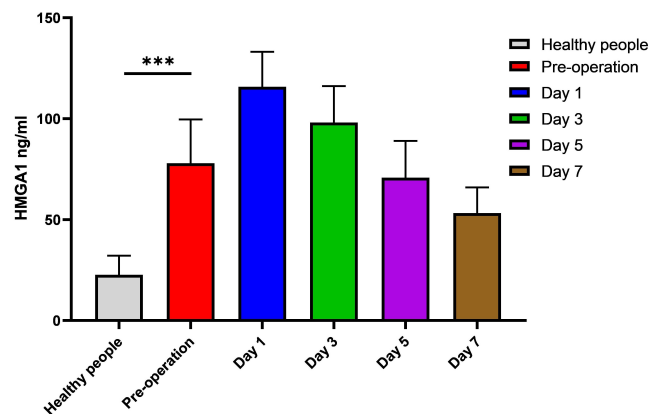
2 结果

2.1 胃癌患者与健康体检者外周血中 HMGA1 的表达 胃癌患者血清中 HMGA1 的表达水平明显高于对照组, 差异有统计学意义 ($P < 0.001$), 见表 1。胃癌患者手术后 1 天的血清中 HMGA1 的表达显著高于手术治疗前, 而术后第 3 天、第 5 天以及第 7 天 HMGA1 表达量呈现下降趋势, 差异有统计学意义 ($P < 0.001$), 见图 1 和表 2。根据半衰期公式计算胃癌切除手术后 HMGA1 在胃癌血浆中半衰期为 (6.29 ± 0.80) d, 见图 2。

表 1 胃癌患者手术治疗前与健康体检者血清 HMGA1 水平比较

组别	n	HMGA1/(ng · mL ⁻¹)	t	P
实验组	60	77.95 ± 21.70	15.161	<0.001
对照组	40	22.67 ± 9.45		

注: 表内计量资料数据以 $(\bar{x} \pm s)$ 表示。



注: *** $P < 0.001$ 。

图 1 HMGA1 在胃癌患者及健康体检者血清中的表达

表 2 胃癌患者手术治疗前后外周血 HMGA1 水平比较

时间	n	HMGA1/(ng · mL ⁻¹)
治疗前	60	77.96 ± 2.80
手术后		
第 1 天	60	115.82 ± 2.24
第 3 天	60	94.20 ± 2.33
第 5 天	60	70.95 ± 2.35
第 7 天	60	53.76 ± 1.64
F		228.231
P		<0.001

注: 表内计量资料数据以 $(\bar{x} \pm s)$ 表示。

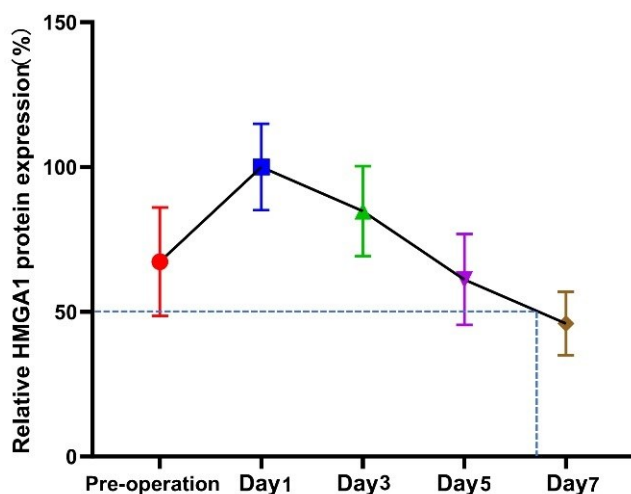
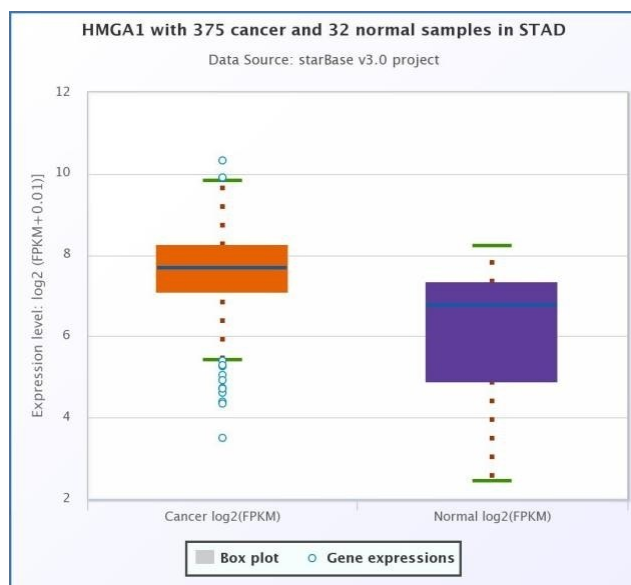


图 2 HMGA1 在胃癌患者进行切除手术后半衰期示意图

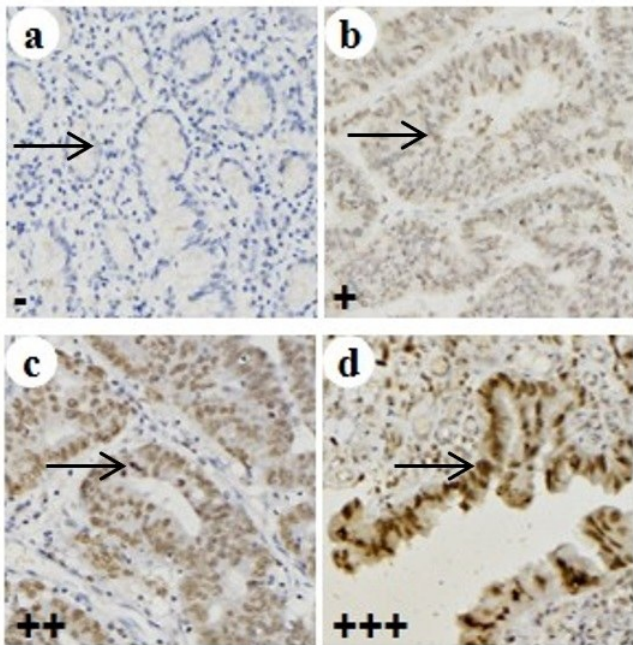
2.2 HMGA1 在胃癌组织及癌旁组织中的表达 首先在 ENCORI 数据库分析发现, 与正常组织相比较, HMGA1 在胃癌组织中表达水平明显升高 (见图 3)。



注: 胃癌 Stomach adenocarcinoma STAD。

图 3 ENCORI 数据库中 HMGA1 在胃癌组织表达水平

在此基础上,本课题组收集 60 例胃癌患者的肿瘤组织以及匹配的癌旁组织标本,采用免疫组织化学染色检测其 HMGA1 的表达(见图 4)。研究发现, HMGA1 的阳性信号为棕黄色或棕褐色颗粒,主要表达于细胞核,胞浆低表达或高表达。HMGA1 在癌旁组织中以阴性表达或者低表达为主,在癌组织中以阳性表达为主,其中以中表达和高表达为主,出现较多的棕黄色或棕褐色颗粒。HMGA1 在胃癌患者肿瘤组织中的阳性表达率为 70.00%(42/60),与癌旁对照组的 21.67%(13/60)相比,差异均有统计学意义($\chi^2 = 28.229, P < 0.001$)。



注:a 为癌旁组织;b,c,d 为癌组织。HMGA1 在 a,b,c,d 图中表达情况分别为:阴性表达(-)、低表达(+)、中表达(++)、高表达(+++)。

图 4 HMGA1 在常见癌组织与癌旁中的表达
(免疫组织化学染色,×400)

2.3 胃癌患者外周血中 HMGA1 的表达与临床参数资料的关系 在胃癌患者外周血中 HMGA1 的表达上,患者的性别之间差异无统计学意义($P > 0.05$),在发病年龄、分化程度、Lauren 分型、肿瘤浸润程度及有无淋巴结转移等方面差异有统计学意义($P < 0.001$),见表 4。通过检索 KM 数据库分析发现,在胃癌患者中, HMGA1 高表达患者的 OS 低于 HMGA1 低表达患者($P < 0.001$),见图 5。

表 4 胃癌外周血中 HMGA1 的表达与临床参数资料的关系

临床参数	n	HMGA1/(ng·mL ⁻¹)	t/F	P
性别			0.476	0.636
男	36	79.05±21.77		
女	24	76.31±21.96		
年龄/岁			5.704	<0.001
<60	23	94.32±15.33		
≥60	37	67.78±18.73		
分化程度			20.861	<0.001
低分化	12	57.29±15.49		
中-低分化	35	76.69±18.30		
中分化及高-中分化	13	100.42±12.96		
Lauren 分型			9.510	<0.001
肠型	28	71.62±19.09		
混合型	18	72.64±20.18		
弥漫型或不确定型	14	97.45±17.93		
肿瘤浸润程度			-3.992	<0.001
I+II	32	68.61±18.33		
III+IV	28	88.63±20.53		
淋巴结转移			3.660	<0.001
有	20	91.14±16.70		
无	40	71.36±21.05		

注:表内计量资料数据以($\bar{x} \pm SD$)表示。

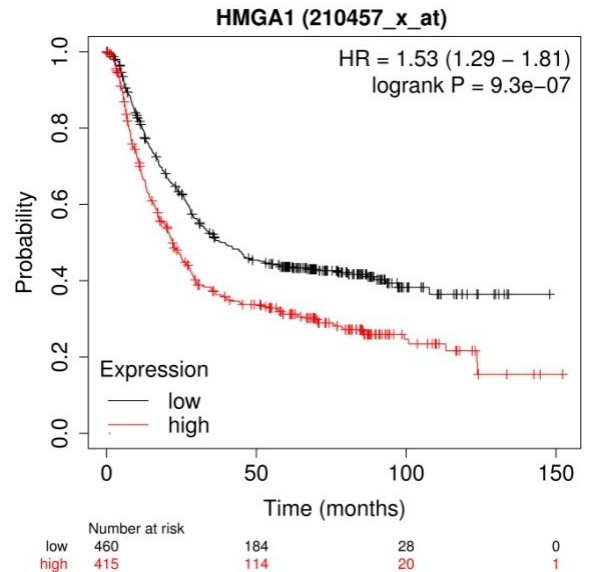
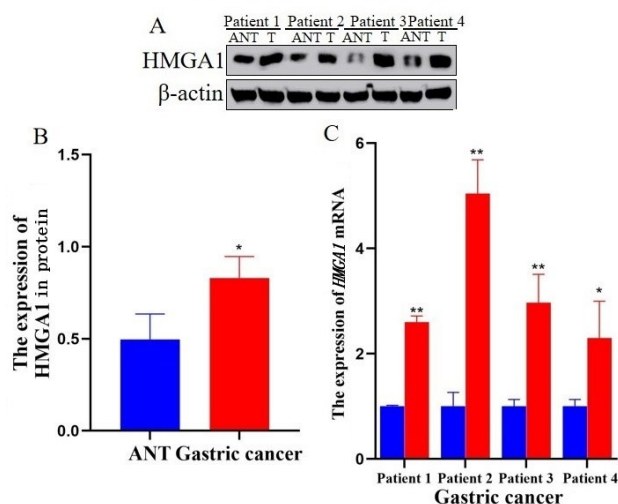


图 5 HMGA1 的不同表达的胃癌患者的生存曲线

2.4 胃癌肿瘤组织中 HMGA1 蛋白与 mRNA 的表达 癌旁正常组织 HMGA1 的蛋白表达水平较低,而胃癌肿瘤组织 HMGA1 的蛋白表达水平升高,差异有统计学意义($P < 0.05$),见图 6A、图 6B;与癌旁正常组织相比,胃癌患者的肿瘤组织中 HMGA1 的 mRNA 表达量均增加($P < 0.05$),见图 6C。



注:癌旁正常组织(adjacent normal tissue,ANT),
肿瘤组织(tumor,T)。* $P < 0.05$,
** $P < 0.001$ 。

图 6 HMGA1 在常见肿瘤组织中蛋白及 mRNA 表达结果

3 讨论

胃癌仍然是最常见的癌症之一,大部分胃癌为腺癌(90%~95%)。根据 Lauren 分类系统^[10],胃腺癌根据组织结构和腺体形态,组织学上可分为肠型、弥漫型和混合型。胃癌治疗的选择取决于诊断时疾病的阶段。在早期,手术切除肿瘤是首选的治疗方法。对于 IB-III 期,由于术后可能复发,建议在围手术期或辅助化疗的同时进行手术,以提高患者的总体生存率^[11]。高迁移率族蛋白 A1(HMGA1)是一种结构转录因子,可与 DNA 小沟中富含腺嘌呤(A)-胸腺嘧啶(T)的区域结合。HMGA1 mRNA 选择性剪切可导致 HMGA1a 和 HMGA1b 蛋白异构体^[12]。

HMGA1 是一种核蛋白,与富含 AT 的 DNA 链的小沟结合,并控制多个基因的转录活性,但 BENITO-MARTIN A 等^[13]发现与原发肿瘤相比,HMGA1 的染色在转移性病灶的细胞质中富集,表明 HMGA1 在细胞质中水平的增加与黑色素瘤的转移行为有关,表明 HMGA1 在具有细胞核外致癌功能。核内 HMGA1 可以通过调节细胞因子、趋化因子及其受体的表达来促进炎症,但细胞外 HMGA1(eHMGA1)的存在为进一步的 HMGA1 相互作用打开了许多途径,这可能会导致炎症和癌症^[14]。本研究结果表明 HMGA1 在胃癌患者外周血中表达量明显上升,HMGA1 与胃癌的发生发展相关。有研究^[15]发现在进行腹部手术后癌胚抗原 125 短暂升高后逐渐下降,其与 HMGA1 结果类似,可能为机体受刺激后导致的短暂提升后因癌组织的切除使 HMGA1 在血浆浓度呈现梯度下降,在不复发的情况下可降至手术前水平以下。

有研究者报道^[16],HMGA1 被证实为非小细胞肺

癌(NSCLC)患者预后的独立预测因子,NSCLC 中 HMGA1 mRNA 表达水平的升高与临床分期、分化、TNM 分期和不良预后显著相关。本研究也显示 HMGA1 在胃癌患者外周血和组织中高表达,并且其表达与患者的年龄、分化程度、Lauren 分型、浸润程度及有无淋巴结转移有关,这可能对临床判断疾病进展有一定的指导意义。QIAO G B 等^[17]通过 TCGA 数据库检索,发现与 HMGA1 低表达患者相比较,HMGA1 高表达的 I 期肺腺癌患者的无复发生存期时间短,OS 更低。而本研究也通过检索 ENCORI 和 GEPIA 数据库发现 HMGA1 在胃癌肿瘤组织中高表达,并且高表达 HMGA1 患者的 OS 明显低于低表达 HMGA1 患者。因此得出,HMGA1 的表达对胃癌患者的进展及预后有一定的影响。由于研究的时间限制以及实际临床随访的困难性,本研究并没有将 HMGA1 与本次研究的常见肿瘤患者的生存率进行相关分析,这是此次研究的局限性。ALESSANDRO C 等^[18]研究在结肠癌组织及匹配的正常结肠黏膜组织中,HMGA1 蛋白及 mRNA 在肿瘤组织中高表达。MA W G 等^[19]也发现在骨肉瘤组织及匹配的临近正常组织中,HMGA1 蛋白在肿瘤组织中高表达,本组研究 WB 与 qRT-PCR 实验也得到了类似结果,结果表明 HMGA1 蛋白质和 mRNA 在胃癌肿瘤组织中高表达。

综上所述,HMGA1 可以促进胃癌的发生与发展,胃癌患者手术前外周血中 HMGA1 的高表达具有一定的临床意义,其表达与肿瘤的年龄、分化程度、Lauren 分型、浸润程度及有无淋巴结转移有关。胃癌患者组织中 HMGA1 的阳性表达率为 70.00%,高表达 HMGA1 与胃癌的 OS 有关,且肿瘤组织中 HMGA1 蛋白及 mRNA 的表达水平明显增加,表明 HMGA1 可能促进胃癌疾病的进展,并且可作为胃癌的早期筛查、肿瘤诊断、疗效和预后判断的肿瘤标志物。

参考文献:

- [1] GUAN W L, HE Y, XU R H. Gastric cancer treatment: recent progress and future perspectives[J]. J Hematol Oncol, 2023, 16(1): 57.
- [2] 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.
- [3] 赫捷, 陈万青, 李兆申, 等. 中国胃癌筛查与早诊早治指南(2022, 北京)[J]. 中国肿瘤, 2022, 31(7): 488-527.
- [4] 王居平, 赵静, 周青宏, 等. 下调肿瘤源性免疫球蛋白 G 表达对胃癌细胞增殖的影响及其机制研究[J]. 右江民族医学院学报, 2021, 43(1): 1-5, 16.

(下转第 605 页)

明方法 3 预处理样品的回收率最好和耗时最短。同时,将样品裁剪成小块,能有效增大样品与溶剂接触面积,加快样品中化合物的释放;③针对 24 种样品,利用方法 3 预处理后,本文色谱条件下检测发现,有 4 种样品含有醋酸地塞米松,其中 S6 样品含量最高,并且在 S11 样品中同时检测出了地塞米松、醋酸可的松和醋酸地塞米松在内的 3 种糖皮质激素类药物,非法添加物种类最多。由此可知,本文实验方法对 5 种糖皮质激素类药物的分析进行整合,缩短分析时间,且该方法灵敏度和准确度高。可应用到敷贴类医用产品中糖皮质激素类化学药物的快速筛查,并为市场监管提供坚实保障。

参考文献:

[1] 郭常川,邢晟,许嘉平,等. 中成药和保健食品中非法添加 38 种激素的快速筛查[J]. 中成药,2020,42(4):949-954.

- [2] 龙存林,张敏娟,陈岳蓉,等. 浅析青海省贴敷类医疗器械中非法添加化学药物的情况[J]. 中国医疗器械信息,2023,29(15):14-16,26.
- [3] 李静,周智明,陈张好. 高效液相色谱及其串联质谱技术在牙膏风险物质分析中的应用[J]. 广东化工,2024,51(4):111-112,54.
- [4] 李红英,黄程,李丽霞,等. 高效液相色谱法测定豆制品中的甲醛[J]. 食品安全质量检测学报,2019,10(4):1071-1075.
- [5] 贺习文,李宏,赵彩会,等. 高效液相色谱法测定饲料及饲料添加剂中维生素 β_{12} 新方法的研究[J]. 饲料工业,2019,40(12):27-30.
- [6] 孙海玲,鲍实,周茜,等. HPLC 法测定佐米曲普坦片有关物质及质量评价研究[J]. 中国药师,2023,26(12):519-526.

收稿日期:2024-04-17;修回日期:2024-05-24

(上接第 567 页)

- [5] PEGORARO S, ROS G, CIANI Y, et al. A novel HMGA1-CCNE2-YAP axis regulates breast cancer aggressiveness[J]. *Oncotarget*,2015,6(22):19087-19101.
- [6] CHIEFARI E, FOTI D P, SGARRA R, et al. Transcriptional regulation of glucose metabolism: the emerging role of the HMGA1 chromatin factor[J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*,2018,9:357.
- [7] LI Z P, ZHOU H X, XIA Z J, et al. HMGA1 augments palbociclib efficacy via PI3K/mTOR signaling in intrahepatic cholangiocarcinoma[J]. *Biomark Res*,2023,11(1):33.
- [8] FU F F, WANG T, WU Z Y, et al. HMGA1 exacerbates tumor growth through regulating the cell cycle and accelerates migration/invasion via targeting miR-221/222 in cervical cancer[J]. *Cell Death Dis*,2018,9(6):594.
- [9] SHI M Y, LV X Y, ZHU M Q, et al. HMGA1 promotes hepatocellular carcinoma proliferation, migration, and regulates cell cycle via miR-195-5p[J]. *Anticancer Drugs*,2022,33(1):e273-e285.
- [10] 中华医学会肿瘤学分会,中华医学会杂志社. 中华医学会胃癌临床诊疗指南(2021 版)[J]. 中华医学杂志,2022,102(16):1169-1189.
- [11] PÁDUA D, PINTO DF, FIGUEIRA P, et al. HMGA1 has predictive value in response to chemotherapy in gastric cancer[J]. *Curr Oncol*,2021,29(1):56-67.
- [12] PALUMBO A J, DA COSTA N M, ESPOSITO F, et al. HMGA2 overexpression plays a critical role in the progression of esophageal squamous carcinoma[J]. *Oncotarget*,2016,7(18):25872-25884.

- [13] BENITO-MARTIN A, NOGUÉS L, HERGUETA-REDONDO M, et al. Mast cells impair melanoma cell homing and metastasis by inhibiting HMGA1 secretion[J]. *Immunology*,2023,168(2):362-373.
- [14] PUJALS M, RESAR L, VILLANUEVA J, et al. HMGA1, moonlighting protein function, and cellular real estate: location, location, location[J]. *Biomolecules*,2021,11(9):1334.
- [15] 周颖,钱莉莉,朱晨辰,等. 上皮性卵巢癌 CA125 半衰期与器官转移聚类的相关性分析[J]. 现代妇产科进展,2020,29(4):250-255.
- [16] ZHANG Z, WANG Q, CHEN F, et al. Elevated expression of HMGA1 correlates with the malignant status and prognosis of non-small cell lung cancer[J]. *Tumour Biol*,2015,36(2):1213-1219.
- [17] QIAO G B, WANG R T, WANG S N, et al. GRP75-mediated upregulation of HMGA1 stimulates stage I lung adenocarcinoma progression by activating JNK/c-JUN signaling[J]. *Thorac Cancer*,2021,12(10):1558-1569.
- [18] ALESSANDRO C, ROMINA S, GIANLUCA P, et al. Setting up and exploitation of a nano/technological platform for the evaluation of HMGA1b protein in peripheral blood of cancer patients[J]. *Nanomedicine*,2018,15(1):231-242.
- [19] MA W G, GAO Y, YAO X B, et al. Circ_UBAP2 exacerbates proliferation and metastasis of OS via targeting miR-665/miR-370-3p/HMGA1 axis[J]. *Environ Toxicol*,2024,39(1):212-227.

收稿日期:2023-12-12;修回日期:2024-01-08