

· 论著 ·

卵巢癌组织LGR4蛋白表达与临床病理特征、术后复发的关系研究

杨平^{1,*} 赵帅华²

1.安阳市第三人民医院病理科(河南 安阳 455000)

2.濮阳市安阳地区医院病理科(河南 安阳 455000)

【摘要】目的 探究卵巢癌组织富含亮氨酸重复序列的G蛋白耦联受体4(LGR4)蛋白表达与临床病理特征、术后复发的关系。**方法** 选取本院2020年8月~2022年1月份收治138例行手术治疗的卵巢癌患者,采用免疫组织化学法检测癌组织和切缘正常组织LGR4蛋白表达率并比较;比较不同临床病理特征患者癌组织LGR4蛋白阳性表达率;随访1年,统计患者复发率,比较复发与未复发患者癌组织LGR4蛋白表达率;采用Cox比例风险回归模型分析卵巢癌患者术后复发的危险因素, Pearson双变量法分析LGR4蛋白表达与术后复发的相关性。**结果** 卵巢癌患者癌组织LGR4蛋白阳性表达率高于切缘正常组织($P<0.05$),且TNM分期III期、未/低分化、最大肿瘤直径 ≥ 4 cm、有淋巴结转移患者癌组织LGR4蛋白阳性表达率分别高于TNM分期I~II期、中/高分化、最大肿瘤直径 <4 cm、无淋巴结转移患者($P<0.05$);随访结束时45例患者复发,复发率为36.59%,未进行靶向治疗、手术效果未达到R0、放疗不敏感、术中肿瘤破裂、卵巢癌组织LGR4蛋白阳性表达均为卵巢癌患者术后复发的危险因素($RR=4.437, 3.961, 5.524, 4.711, 6.476, P<0.05$);卵巢癌患者术后复发与LGR4蛋白表达呈正相关($r=0.416, P<0.05$), LGR4蛋白阳性表达患者复发率高于LGR4蛋白阴性表达患者($=19.295, P<0.001$)。**结论** 卵巢癌患者癌组织LGR4蛋白阳性表达率高于切缘正常组织, TNM分期III期、未/低分化、有淋巴结转移及癌组织LGR4蛋白阳性表达均为卵巢癌术后复发的危险因素,且卵巢癌术后复发与LGR4蛋白表达呈正相关。

【关键词】 卵巢癌; G耦联蛋白受体4; 临床病理特征; 复发**【中图分类号】** R711.75**【文献标识码】** A**DOI:**10.3969/j.issn.1009-3257.2024.7.036

Study on the Relationship between Expression of LGR4 Protein and Clinicopathological Characteristics, Postoperative Recurrence in Ovarian Cancer

YANG Ping^{1,*}, ZHAO Shuai-hua²

1.Department of Pathology, the Third People's Hospital of Anyang City, Anyang 455000, Henan Province, China

2.Department of Pathology, Anyang District Hospital of Puyang City, Anyang 455000, Henan Province, China

Abstract: Objective To explore the relationship between leucine-rich G protein coupled receptor 4 (LGR4) protein expression and clinicopathologic features and postoperative recurrence in ovarian cancer. **Methods** A total of 138 ovarian cancer patients admitted to our hospital for surgical treatment from August 2020 to January 2022 were selected. The expression rate of LGR4 protein in cancer tissue and normal incisional margin tissues was detected by immunohistochemistry and compared. The positive expression rates of LGR4 protein in cancer tissues of patients with different clinicopathological features were compared. The patients were followed up for 1 year, and the recurrence rate was calculated, and the LGR4 protein expression rates were compared between patients with recurrence and those without recurrence. Cox proportional risk regression model was used to analyze the risk factors of postoperative recurrence in ovarian cancer patients, and Pearson bivariate method was used to analyze the correlation between LGR4 protein expression and postoperative recurrence. **Results** The positive expression rate of LGR4 protein in ovarian cancer tissues was higher than those in normal incisional tissue ($P<0.05$), and the positive expression rates of LGR4 protein in cancer tissues of patients with TNM stage III, undifferentiated/poorly differentiated, maximum tumor diameter ≥ 4 cm, and lymph node metastasis were higher than those of patients with TNM stage I-II, moderate/highly differentiated, maximum tumor diameter <4 cm, and no lymph node metastasis ($P<0.05$), respectively. At the end of follow-up, 45 patients had recurrence, and the recurrence rate was 36.59%. Failure to undergo targeted therapy, failure to achieve R0 surgical results, insensitivity to radiotherapy and chemotherapy, intraoperative tumor rupture and positive expression of LGR4 protein in ovarian cancer tissues were all risk factors for postoperative recurrence of ovarian cancer patients ($RR=4.437, 3.961, 5.524, 4.711, 6.476, P<0.05$). Postoperative recurrence of ovarian cancer patients was positively correlated with LGR4 protein expression ($r=0.416, P<0.05$), and the recurrence rate of patients with positive expression of LGR4 protein was significantly higher than that in patients with negative expression of LGR4 protein ($=19.295, P<0.001$). **Conclusion** The positive expression rate of LGR4 protein in ovarian cancer tissue was higher than that in the normal incisional margin tissues. TNM stage III, undifferentiated/poorly differentiated, lymph node metastasis and positive expression of LGR4 protein in cancer tissue were all risk factors for postoperative recurrence of ovarian cancer, and postoperative recurrence of ovarian cancer was positively correlated with LGR4 protein expression.

Keywords: Ovarian Cancer; G Conjugate Protein Receptor 4; Clinicopathological Features; Relapse

卵巢癌是常见妇科恶性肿瘤之一,其发病率居妇科肿瘤第3位,死亡率居首位,严重威胁广大女性的生命健康^[1]。外科手术是目前临床治疗卵巢癌的主要手段,但受手术方式、患者病情等因素影响,术后5年复发率高达70%,严重影响患者预后^[2]。因此,积极探究影响卵巢癌患者术后复发的相关因素,以指导临床制定针对性的预防措施,对减少术后复发、改善患者预后具有重要意义。富含亮氨酸重复序列的G蛋白耦联受体4(LGR4)是G蛋白耦联受体(GPCRs)家族成员之一,并且是一种重要的细胞膜受体,

广泛表达于人体多个器官组织,可通过与不同配体结合激活下游多个信号传导通路促进肿瘤细胞的生长、增殖,参与人类多种疾病的发生发展^[3]。既往研究显示^[4],LGR4在多种恶性肿瘤的进展过程中发挥促癌作用。杨文斌等^[5]报道指出,在胃癌患者血清LGR4水平较对照组升高,且与患者肿瘤分化程度、肿瘤分期及淋巴结转移有关,可作为胃癌诊断的分子标志物。李付连等^[6]发现,LGR4高表达于宫颈癌组织,且其表达水平与患者临床分期、组织病理学等临床病理特征相关。然而LGR4蛋白表达与卵巢癌患

【第一作者】杨平,女,主治医师,主要研究方向:女性生殖系统中卵巢肿瘤,例生殖细胞肿瘤、生殖细胞-性索-间质肿瘤。E-mail: yangping8809@163.com

【通讯作者】杨平

者临床病理特征、术后复发的关系尚未见相关报道，鉴于此本研究选取133例行手术治疗的卵巢癌患者对上述问题进行前瞻性研究，报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取本院2020年8月~2022年1月份收治138例行手术治疗的卵巢癌患者，年龄28~75岁，平均(46.62±8.23)岁，其中≥60岁47例、<60岁91例；病理类型：浆液性77例，黏液性31例，子宫内膜样19例，其他11例；TNM分期：I期17例、II期72例、III期49例；组织分化程度：未分化3例，低分化28例，中分化64例，高分化43例；最大肿瘤直径0.2~4.5 cm，≥4 cm 54例，<4 cm 84例；有淋巴结转移48例，无淋巴结转移90例。

纳入标准：符合《卵巢恶性肿瘤诊断与治疗指南(第四版)》卵巢癌诊断标准^[7]，且经病理组织学检查首次确诊；接受根治性手术治疗；患者及家属均知情同意。排除标准：术前接受过放化疗及其他形式的抗肿瘤治疗者；合并其他部位恶性肿瘤者；合并心、肝、肾等重要脏器功能损害或其他严重疾病者；合并免疫系统或血液系统疾病者；术后预计生存期<1年者。剔除标准：转院、失访者；诊疗依从性差者。

1.2 方法 癌组织和切缘正常组织LGR4蛋白表达检测：所有患者均采取根治性手术治疗，并在术中留取患者卵巢癌组织及切缘正常组织。采用免疫组织化学法检测LGR4蛋白表达情况：将癌组织和切缘正常组织经甲醛固定，石蜡包埋，通过组织切片机制成4 μm厚度的切片，脱蜡水化，柠檬酸盐缓冲液进行抗原修复，磷酸缓冲盐溶液(PBS)冲洗，1%过氧化氢(H₂O₂)室温孵育10 min消除内源性过氧化物酶，PBS冲洗，加入5%牛血清白蛋白(BSA)封闭室温孵育15 min，加入兔抗人LGR4多克隆抗体(1:1 000)，4℃孵育过夜。次日PBS冲洗后，加入山羊抗兔LGR4单克隆抗体(1:3 000)，室温孵育60 min。二氨基联苯胺(DAB)法显色，蒸馏水冲洗，苏木精复染，脱水透明，中性树胶封固。选取5个高倍镜视野，于普通光学显微镜下观察组织LGR4蛋白表达情况，其中LGR4阳性细胞为细胞核或细胞质出现黄色、棕黄色或棕褐色颗粒。依据细胞染色强度和阳性细胞百分比综合判断蛋白阳性表达：(1)染色强度：未染色记0分，淡黄色记1分，棕黄色记2分，深褐色记3分；(2)阳性细胞比例：阳性细胞比例≤5%记0分，5%<阳性细胞比例≤25%记1分，25%<阳性细胞比例≤50%记2分，50%<阳性细胞比例≤75%记3分，75%<阳性细胞比例记4分；将二者分数分数相乘，乘积<2为蛋白阴性表达，乘积≥2为蛋白阳性表达^[8]。

术后治疗、随访、复发判断及复发影响因素分析：(1)术后治疗：所有患者术后进行常规抗肿瘤治疗，包括放化疗、靶向治疗等。(2)随访：对所有患者通过电话随访和门诊复查的形式随访1年，记录患者复发情况。(3)复发判定：经影像学检查及组织病理学检查发现手术切除部位或附近新发同种性质的肿瘤。(4)：总结可能影响卵巢癌患者术后复发的因素，包括年龄、病理类型、TNM分期、组织分化程度、肿瘤大小、淋巴结转移情况、手术效果、术中肿瘤破裂情况、放化疗敏感性、靶向治疗、癌组织LGR4表达等，探讨卵巢癌术后复发的危险因素。

1.3 观察指标 (1)患者癌组织和切缘正常组织LGR4蛋白阳性表达率；(2)不同临床病理特征患者癌组织LGR4蛋白阳性表达率；(3)复发与未复发患者癌组织LGR4蛋白表达率；(4)卵巢癌患者术后复发的危险因素；(4)LGR4蛋白表达与术后复发的相关性。

1.4 统计学方法 采用SPSS 22.0统计学软件进行数据处理及分析。计数资料以“%”表示，采用检验；采用Cox回归分析卵巢癌术后复发的危险因素，以方差膨胀因子(VIF)判断自变量间是否存在共线性；采用Pearson双变量法进行相关性分析，以Kaplan-Meier法进行复发分析。P<0.05为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 卵巢癌组织和切缘正常组织LGR4蛋白阳性表达率比较 术后随访期间有2例患者转院、13例患者失访，最终123例患者纳入

本研究。卵巢癌患者癌组织LGR4蛋白阳性表达率高于切缘正常组织，差异有统计学意义(P<0.05)，见图1、表1。

2.2 不同临床病理特征卵巢癌患者癌组织LGR4蛋白阳性表达率 不同年龄、病理类型患者卵巢癌组织LGR4蛋白阳性表达率比较差异无统计学意义(P>0.05)，TNM分期III期、未/低分化、最大肿瘤直径≥4 cm、有淋巴结转移患者癌组织LGR4蛋白阳性表达率分别高于TNM分期I~II期、中/高分化、最大肿瘤直径<4 cm、无淋巴结转移患者，差异均有统计学意义(P<0.05)，见表2。

2.3 卵巢癌组织LGR4蛋白表达与术后复发的关系 随访结束时45例患者复发，复发率为36.59%(45/123)。术后复发患者与未复发患者年龄、病理类型比较差异均无统计学意义(P>0.05)，复发患者TNM分期III期、未/低分化、最大肿瘤直径≥4 cm、有淋巴结转移、未进行靶向治疗、手术效果未达到R0、放化疗不敏感、术中肿瘤破裂、卵巢癌组织LGR4蛋白阳性表达占比均高于未复发患者，差异均有统计学意义(P<0.05)，见表3。

2.4 卵巢癌患者术后复发的危险因素分析 将单因素分析结果中P<0.05的因素记为自变量，将卵巢癌患者术后复发情况记作因变量。共线性检验结果显示，TNM分期、组织分化程度、最大肿瘤直径、淋巴结转移分别与LGR4蛋白有显著的多重共线性(VIF>10)，故剔除。未进行靶向治疗、手术效果未达到R0、放化疗不敏感、术中肿瘤破裂、LGR4蛋白阳性表达均与卵巢癌患者术后复发有关(P<0.05)，且上述均为卵巢癌患者术后复发的危险因素(RR=4.437、3.961、5.524、4.711、6.476，P<0.05)，见表4，图2。

2.5 LGR4蛋白表达与术后复发的相关性分析 经Pearson双变量法分析结果显示，卵巢癌患者术后复发与LGR4蛋白表达呈正相关(r=0.416，P<0.05)。卵巢癌组织LGR4蛋白阳性表达患者复发率高于LGR4蛋白阴性表达患者(=19.295，P<0.001)，见图3。

表1 卵巢癌组织和切缘正常组织LGR4蛋白阳性表达率比较(例/%)

组织	n	LGR4蛋白阳性表达	LGR4蛋白阴性表达
卵巢癌组织	123	75(60.98)	48(39.02)
切缘正常组织	123	19(15.45)	104(84.55)
x ² 值			53.993
P值			<0.001

表2 不同临床病理特征卵巢癌患者癌组织LGR4蛋白阳性表达率(例/%)

临床病理特征	n	LGR4蛋白阳性表达	x ² 值	P值
年龄				
≥60岁	42	28(66.67)	0.868	0.351
<60岁	81	47(58.02)		
病理类型			0.072	0.789
浆液性	69	41(59.42)		
黏液性	28	17(60.71)		
子宫内膜样	17	11(64.71)		
其他	9	6(66.67)		
TNM分期			7.646	0.006
I/II期	79	41(51.90)		
III期	44	34(77.27)		
组织分化程度				
未/低分化	27	23(85.19)	8.521	0.004
中/高分化	96	52(54.17)		
最大肿瘤直径				
≥4 cm	48	36(75.00)	6.507	0.011
<4 cm	75	39(52.00)		
淋巴结转移			5.535	0.019
有	41	31(75.61)		
无	82	44(53.66)		

表3 复发组和未复发组一般资料比较(例/%)

一般资料	复发组(n=45)	未复发组(n=78)	χ^2 值	P值
年龄	≥60岁	17(37.78)	0.416	0.519
	<60岁	28(62.22)		
病理类型	浆液性	23(51.11)	0.914	0.302
	黏液性	12(26.67)		
	子宫内膜样	7(15.56)		
	其他	3(6.66)		
TNM分期	I/II期	20(44.44)	12.088	0.001
	III期	25(55.56)		
组织分化程度	未/低分化	21(46.67)	25.301	<0.001
	中/高分化	24(53.33)		
	最大肿瘤直径			
	≥4 cm	25(55.56)		
淋巴结转移	有	22(48.89)	7.727	0.005
	无	23(51.11)		
靶向治疗	是	15(33.33)	9.086	0.003
	否	30(66.67)		
手术效果达到R0	是	9(20.00)	7.683	0.006
	否	36(80.00)		
放化疗敏感性	不敏感	32(71.11)	25.699	<0.001
	敏感	13(28.89)		
术中肿瘤破裂	是	16(35.56)	7.666	0.006
	否	29(64.44)		
LGR4蛋白表达	阳性	39(86.67)	19.683	<0.001
	阴性	6(13.33)		

3 讨论

卵巢癌的发病机制尚未完全探明，目前认为可能与遗传、内分泌、子宫内膜异位症、微生物感染及高脂饮食等多方面因素有关^[9]。手术治疗仍是目前卵巢癌的首选治疗手段，但治疗后有60%~70%的患者出现近期或远期复发，影响治疗效果及预后^[10]。本研究中，术后随访1年卵巢癌患者复发率为36.59%，与陆金安等^[11]报道的34.26%接近，低于彭翔云等^[12]报道的43.85%，可能与遗传、环境等因素差异有关，但本研究及上述报道均提示卵巢癌患者术后复发风险高。因此探究影响卵巢癌复发的因素有重要意义。

本研究结果显示，卵巢癌患者癌组织LGR4蛋白阳性表达率高于切缘正常组织，且TNM分期III期、未/低分化、最大肿瘤直径≥4 cm、有淋巴结转移患者癌组织LGR4蛋白阳性表达率分别高于TNM分期I~II期、中/高分化、最大肿瘤直径<4 cm、无淋巴结转移患者，提示LGR4蛋白在卵巢癌组织中表达异常，且LGR4蛋白表达可能与卵巢癌患者TNM分期、组织分化程度、肿瘤大小、淋巴结转移情况有关。LGR4又名GPR48，是一种含有7个跨膜区和17个富含亮氨酸重复序列的大分子蛋白，主要通过R-spondins(RSPOs)、Norrin、circLGR4和核因子κB(NF-κB)等多种配体结合激活下游Wnt/β-连环蛋白(β-catenin)信号通路，在胚胎发育、疾病发生及多种生理病理过程中起重要作用^[13]。既往报道指出，LGR4在胃癌^[14]、前列腺癌^[15]、结直肠癌^[16]、乳腺癌^[17]等多种恶性肿瘤中异常表达，Pan R等^[18]研究显示，RSPO2可通过与LGR4相互作用促进LGR4介导的非受体酪氨酸激酶(Src)磷酸化激活，参与促进卵巢癌的生长和转移，并且与患者的预后不良有关；Wu L等^[19]研究发现，与正常组织相比，LGR4在结肠腺癌组织中表达上调，且LGR4的高表达与患者的总生存率相关，这说明LGR4高表达于多种恶性肿瘤组织，在肿瘤的发生发展进程中发挥促进作用，且与患者预后呈负相关，本研究结果与上述研究相一致。

本研究还发现，LGR4蛋白阳性表达是卵巢癌患者术后复发的危险因素，且卵巢癌患者术后复发与LGR4蛋白表达呈正相关，癌组织LGR4蛋白阳性表达患者复发率高于LGR4蛋白阴性表达患者，提示LGR4蛋白阳性表达可增加卵巢癌患者术后复发的可能性。Zeng Z等^[20]研究发现，LGR4蛋白在浆液性卵巢癌肿瘤组织

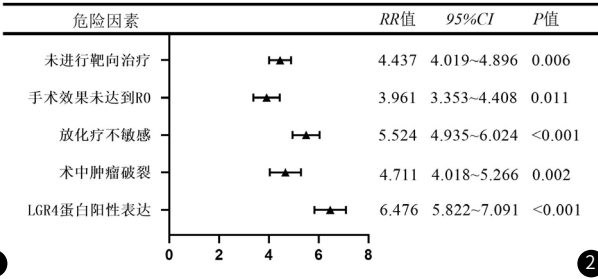
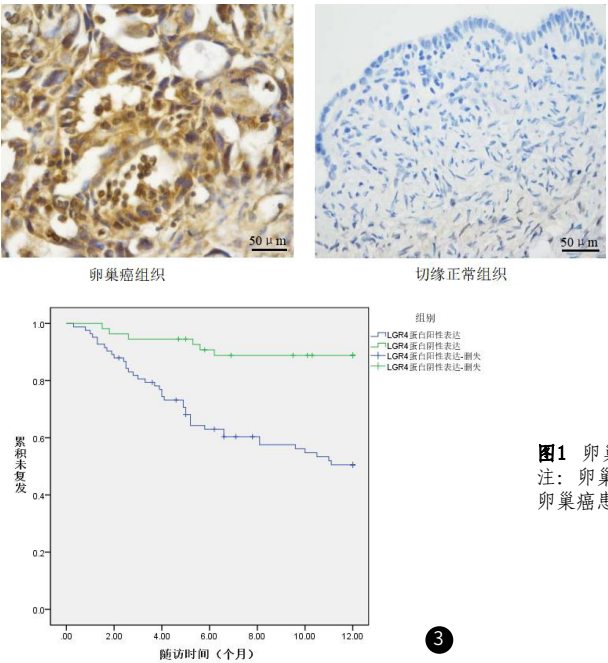


图1 卵巢癌组织和切缘正常组织LGR4蛋白表达(免疫组织化学染色, ×400)。注: 卵巢癌组织为LGR4蛋白阳性表达; 切缘正常组织为LGR4蛋白阴性表达。图2 卵巢癌患者术后复发的危险因素森林图。图3 卵巢癌患者复发分析图。

表4 卵巢癌患者术后复发的危险因素Cox回归分析

危险因素	单因素			多因素		
	P值	RR值	95%CI	P值	RR值	95%CI
未进行靶向治疗	0.007	4.106	3.713~4.650	0.006	4.437	4.019~4.896
手术效果未达到R0	0.013	3.840	3.266~4.307	0.011	3.961	3.353~4.408
放化疗不敏感	<0.001	5.723	5.018~6.352	<0.001	5.524	4.935~6.024
术中肿瘤破裂	0.002	4.504	3.895~5.126	0.002	4.711	4.018~5.266
LGR4蛋白阳性表达	<0.001	6.619	5.883~7.254	<0.001	6.476	5.822~7.091

中表达上调，且其表达水平与浆液性卵巢癌患者的无复发生存期和总生存期有关，可作为浆液性卵巢癌的独立预后预测因子。周帅等^[21]指出，血清LGR4水平与胃癌患者腹腔镜根治术预后有关，是导致患者术后复发转移的重要因素。本研究结果与上述报道相一致，提示可考虑将LGR4蛋白作为卵巢癌术后抗肿瘤治疗的靶点，抑制卵巢癌患者LGR4蛋白表达以降低术后复发率，改善预后。

此外，本研究结果还显示，未进行靶向治疗、放化疗不敏感、手术效果未达到R0、术中肿瘤破裂均与卵巢癌患者术后复发有关，且上述均为卵巢癌患者术后复发的危险因素，与既往相关报道^[22-23]一致。其原因主要为：靶向治疗可有效清除术后残留的肿瘤细胞，降低术后复发风险；手术未达到R0提示患者肿瘤未能彻底根治性切除，患者身体内仍残留有肿瘤组织或细胞，术后复发风险高；化疗不敏感患者对术后化疗药物耐药，无法抑制残留病灶的发展及新发肿瘤的生长，因此术后复发率高；术中肿瘤破裂会导致瘤细胞在周围组织播散，大大增加患者术后复发风险。

综上所述，卵巢癌患者癌组织LGR4蛋白阳性表达率高于切缘正常组织，且TNM分期Ⅲ期、未/低分化、有淋巴结转移患者癌组织LGR4蛋白阳性表达率更高。TNM分期Ⅲ期、未/低分化、有淋巴结转移及癌组织LGR4蛋白阳性表达均为卵巢癌术后复发的危险因素，且卵巢癌术后复发与LGR4蛋白表达呈正相关。

参考文献

[1]Armstrong DK, Alvarez RD, Bakkum-Gamez JN, et al. Ovarian cancer, version 2. 2020, NCCN clinical practice guidelines in oncology[J]. J Natl Compr Canc Netw, 2021, 19(2): 191-226.

[2]Zaid AA, Alomar O, Nazer A, et al. Cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for recurrent ovarian cancer: The first reported experience from Saudi Arabia[J]. Gulf J Oncology, 2021, 1(37): 48-55.

[3]Stevens PD, Williams BO. LGR4: Not just for Wnt anymore? [J]. Cancer Res, 2021, 81(17): 4397-4398.

[4]Yue F, Jiang W, Ku AT, et al. A Wnt-independent LGR4-EGFR signaling axis in cancer metastasis[J]. Cancer Res, 2021, 81(17): 4441-4454.

[5]杨文斌, 杨钊, 周凯凯. LGR4、R-spondin2在胃癌组织中的表达及其预后相关性研究[J]. 中国现代普通外科进展, 2022, 25(6): 439-443.

[6]李付连, 索玉平, 王谋香, 等. G蛋白偶联受体4对人乳头瘤病毒感染宫颈组织新生血管建立的影响和诊断价值[J]. 中国综合临床, 2018, 34(3): 214-217.

[7]中国抗癌协会妇科肿瘤专业委员会. 卵巢恶性肿瘤诊断与治疗指南(第四版) [J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2018, 34(7): 739-749.

[8]Li L, Chen Y, Liao W, et al. Associations of IFT20 and GM130 protein expressions with clinicopathological features and survival of patients with lung adenocarcinoma [J]. BMC Cancer, 2022, 22(1): 809.

[9]Goff BA. Ovarian cancer is not so silent [J]. Obstet Gynecol, 2022, 139(2): 155-156.

[10]Kan T, Zhang S, Zhou S, et al. Single-cell RNA-seq recognized the initiator of epithelial ovarian cancer recurrence[J]. Oncogene, 2022, 41(6): 895-906.

[11]陆金安, 叶建红, 余婷婷, 等. 卵巢癌复发患者血清HE4、T细胞亚群及CA125表达及临床意义[J]. 浙江临床医学, 2021, 23(9): 1341-1342.

[12]彭翔云, 王岚, 李秋萍. 晚期上皮性卵巢癌肿瘤细胞减灭术后1年内复发影响因素分析[J]. 中国计划生育和妇产科, 2020, 12(6): 69-73.

[13]Ordaz-Ramos A, Rosales-Gallegos VH, Melendez-Zajgla J, et al. The role of LGR4 (GPR48) in normal and cancer processes[J]. Int J Mol Sci, 2021, 22(9): 4690.

[14]Souza SM, Valiente AEF, Sá KM, et al. Immunoreexpression of LGR4 and β -catenin in gastric cancer and normal gastric mucosa[J]. Asian Pac J Cancer Prev, 2019, 20(2): 519-527.

[15]Zhang H, Liang F, Yue J, et al. MicroRNA137 regulates hypoxia-mediated migration and epithelial-mesenchymal transition in prostate cancer by targeting LGR4 via the EGFR/ERK signaling pathway[J]. Int J Oncol, 2020, 57(2): 540-549.

[16]AbdelMageed M, Ismail HTH, Olsson L, et al. Clinical significance of stem cell biomarkers EpCAM, LGR5 and LGR4 mRNA levels in lymph nodes of colon cancer patients[J]. Int J Mol Sci, 2021, 23(1): 403.

[17]Conboy CB, Véllez-Reyes GL, Rathe SK, et al. R-Spondins 2 and 3 are overexpressed in a subset of human colon and breast cancers[J]. DNA Cell Biol, 2021, 40(1): 70-79.

[18]Pan R, Yu Y, Zhu H, et al. RSP02 promotes progression of ovarian cancer through dual receptor-mediated FAK/Src signaling activation[J]. iScience, 2022, 25(10): 105184.

[19]Wu L, Tian X, Du H, et al. Bioinformatics analysis of LGR4 in colon adenocarcinoma as potential diagnostic biomarker, therapeutic target and promoting immune cell infiltration[J]. Biomolecules, 2022, 12(8): 1081.

[20]Zeng Z, Ji N, Yi J, et al. LGR4 overexpression is associated with clinical parameters and poor prognosis of serous ovarian cancer[J]. Cancer Biomark, 2020, 28(1): 65-72.

[21]周帅, 王珂, 贺加星, 等. 血清PG、LGR4与胃癌患者腹腔镜D2根治术预后相关性分析[J]. 现代生物医学进展, 2022, 22(16): 3051-3054, 3121.

[22]Yang L, Xie HJ, Li YY, et al. Molecular mechanisms of platinum-based chemotherapy resistance in ovarian cancer (Review) [J]. Oncol Rep, 2022, 47(4): 82.

[23]Yoshihara M, Tamauchi S, Iyoshi S, et al. Impact of incomplete surgery and adjuvant chemotherapy for the intraoperative rupture of capsulated stage I epithelial ovarian cancer: a multi-institutional study with an in-depth subgroup analysis[J]. J Gynecol Oncol, 2021, 32(5): e66.

(收稿日期: 2023-04-25)
(校对编辑: 孙晓晴)