doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2020.08.031

宫颈癌组织 RACK-1、Lgr5 表达与临床病理特征及预后的关系 *

李 会[1] 王 玎[1△] 卢 娇[1] 徐 珍[1] 刘 涛[2]

（1 三峡大学附属仁和医院妇科 湖北 宜昌 443001；2 三峡大学附属仁和医院病理科 湖北 宜昌 443001）

摘要 目的：探讨宫颈癌（CC）组织激活的蛋白激酶 C 受体 1（RACK-1）、富含亮氨酸重复序列的 G 蛋白偶联受体 5（Lgr5）表达与临床病理特征及预后的关系。**方法**：选取 2012 年 1 月 -2016 年 1 月于三峡大学附属仁和医院接受手术治疗的 134 例 CC 患者作为研究对象，选取 CC 组织以及对应的癌旁正常组织，同时选取该院因宫颈良性病变行肿物剥除或附件切除的 134 例患者的正常宫颈组织作为对照，采用免疫组化链霉素抗生物素蛋白－过氧化物酶连（SP）法对各组织进行免疫组化染色，依据阳性细胞率和染色强度分析 CC 组织中 RACK-1、Lgr5 的表达情况，并分析 RACK-1、Lgr5 表达与 CC 患者临床病理特征的相关性，分析 Lgr5 及 RACK-1 不同阳性表达强度的 CC 患者的预后。**结果**：CC 组织中 RACK-1、Lgr5 阳性表达率高于癌旁组织和正常宫颈组织，差异有统计学意义（P<0.05）；RACK-1、Lgr5 阳性表达与 TNM 分期、肿瘤分化程度、淋巴结转移、脉管内癌栓相关（P<0.05），与患者的年龄、肿瘤大小、病理类型、肿瘤浸润深度、宫旁侵犯、手术切缘无关（P>0.05）；Lgr5、RACK-1 阳性高表达组患者的 3 年生存率、生存时间低于 Lgr5、RACK-1 阳性低表达组患者，差异有统计学意义（P<0.05）。**结论**：RACK-1、Lgr5 在 CC 组织中表达上调，并与部分临床病理特征及预后有关，检测 RACK-1、Lgr5 有助于 CC 患者的诊断及预后评估。

关键词：宫颈癌；RACK-1；Lgr5；临床病理特征；预后

中图分类号：R737.33 **文献标识码**：A **文章编号**：1673-6273(2020)08-1540-05

Relationship between Expression of RACK-1 and Lgr5 and Clinicopathological Features and Prognosis in Cervical Cancer Tissues*

LI Hui[1], WANG Ding[1△], LU Jiao[1], XU Zhen[1], LIU Tao[2]

(1 Department of Gynaecology, Affiliated Renhe Hospital of China Three Gorges University, Yichang, Hubei, 443001, China; 2 Department of Pathology, Affiliated Renhe Hospital of China Three Gorges University, Yichang, Hubei, 443001, China)

ABSTRACT Objective: To explore the relationship between the expression of receptor for activated C kinase 1 (RACK-1) and leucine-rich repeat-containing G protein-coupled receptor 5 (Lgr5) and clinicopathological features and prognosis in cervical cancer tissues (CC). **Methods:** 134 patients with CC who underwent surgical treatment in Affiliated Renhe Hospital of China Three Gorges University from January 2012 to January 2016 were selected as the study subjects. CC tissues and corresponding normal tissues adjacent to cancer were selected, and normal cervical tissues of 134 patients with benign lesions or attachment resection of benign lesions in the hospital as a control. Immunohistochemical streptomycin antibiotic protein-peroxidase linkage (SP) was used to stain various tissues. The expression of RAC K-1 and Lgr5 in CC tissues was analyzed according to the positive cell rate and staining intensity, and the correlation between the expression of RACK-1 and Lgr5 and the clinicopathological characteristics of patients with CC was analyzed. Prognosis of patients with CC with different positive expression intensity of Lgr5 and RACK-1. **Results:** The positive expression rates of RACK-1 and Lgr5 protein in cervical cancer tissues were higher than those in adjacent tissues and normal cervical tissues, the differences were statistically significant (P<0.05). The positive expression of RACK-1 and Lgr5 were closely related to TNM stage, tumor differentiation, lymph node metastasis, intravascular tumor thrombus (P<0.05), and they were not with the age, tumor size, pathological type, depth of tumor invasion, parametrial invasion, surgery cutting edge (P>0.05). The 3-year survival rate and survival time of patients with positive high expression of Lgr5 and RACK-1 were lower than those of patients with positive low expression of Lgr5 and RACK-1, the differences were statistically significant (P<0.05). **Conclusions:** The expression of RACK-1 and Lgr5 are up-regulated in CC tissues, which are related to some clinicopathological features and prognosis. Detection of RACK-1 and Lgr5 is helpful to the diagnosis and prognosis of patients with CC.

Key words: Cervical cancer; RACK-1; Lgr5; Clinicopathological features; Prognosis

Chinese Library Classification(CLC): R737.33 Document code: A

Article ID: 1673-6273(2020)08-1540-05

* 基金项目：湖北省教育厅科学研究计划重点项目（D20151202）

作者简介：李会（1982-），女，本科，主治医师，研究方向：妇科肿瘤，E-mail: qingshan5101@163.com

△ 通讯作者：王玎（1976-），女，硕士，副主任医师，研究方向：妇科肿瘤，E-mail: 30271711@qq.com

(收稿日期：2019-08-27 接受日期：2019-09-22)

前言

宫颈癌(Cervical cancer,CC)是严重威胁女性生殖系统的恶性肿瘤之一,2018 年新发 CC 患者 569847 例，死亡 311365 例[1,2]。该患者在早期阶段临床症状不典型,确诊时多为晚期,因此,治疗效果较差。近年来,尽管诊断技术和治疗方法有所改进,但患者的临床结局无法令人满意,仍有部分患者存在肿瘤局部侵袭和淋巴结转移情况,加之患者对治疗药物敏感性差及术后容易复发的特点,该部分患者的预后均较差,因此早期发现并治疗依旧是提高 CC 患者生存率的最佳办法[3]。激活的蛋白激酶 C 受体 1（Receptor for activated C kinase 1,RACK1)分子是一种锚定蛋白,包含 7 个 WD40 重复序列,其通过与细胞内多种信号分子结合,调节细胞的生长、分化、粘附、迁移和免疫[4,5],在某些恶性肿瘤中均呈现高表达,如乳腺癌[6]、胰腺癌[7]、多发性骨髓瘤[8],参与肿瘤的发生发展。富含亮氨酸重复序列的 G 蛋白偶联受体 5(Leucine-rich repeat-containing G protein-coupled receptor 5,Lgr5)是 G 蛋白偶联受体家族的成员之一,含 7 次 a 螺旋跨膜区和 18 个富含亮氨酸的重复单位,在人体正常组织中低表达，但在胃肠道及肝脏等肿瘤组织中,Lgr5 呈现高表达[9,10],提示 Lgr5 与癌症的发生、发展有密切联系。本研究通过检测 CC 组织中 RACK-1、Lgr5 表达情况，并分析二者与临床病理特征及预后的关系,以期为寻找 CC 患者早期诊断和预后评估的标记物提供参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2012 年 1 月 -2016 年 1 月于三峡大学附属仁和医院接受手术治疗的 134 例 CC 患者作为研究对象,年龄 29-75 岁,平均(46.23± 4.21)岁,肿瘤大小:≥ 3 cm 76 例,＜3 cm 58 例;宫颈鳞状细胞浸润癌 87 例,宫颈腺癌 47 例,TNM 分期:Ⅰ期 13 例,Ⅱ期 29 例,Ⅲ期 54 例,Ⅳ期 38 例。低分化 56 例,中分化 42 例,高分化 36 例。肿瘤浸润深度:T115 例,T233 例,T353 例,T433 例。淋巴结转移 81 例,宫旁侵犯 74 例,脉管内癌栓 75 例,手术切缘阳性 69 例。纳入标准:① 术后病理证实为 CC;② 具有手术指征;③ 临床资料完整,配合后续随访;④ 术前无放化疗、靶向治疗等病史。排除标准:① 妊娠或哺乳期妇女;② 合并其他恶性肿瘤;③ 心、肝、肾等器官重大疾病。选取 CC 组织(n=134)及对应的癌旁正常组织(n=134),同时选取该院因宫颈良性病变行肿物剥除或附件切除的 134 例患者的正常宫颈组织进行对照,年龄 28-75 岁,平均(47.59± 5.13)岁,CC 患者与肿物剥除或附件切除患者的年龄比较无差异(P>0.05),本研究已通过三峡大学附属仁和医院伦理委员会审核同意。

1.2 方法

手术常规留取标本,并经固定、脱水、透明、浸蜡与包埋、切片、脱蜡与复水、染色制成组织切片。所有组织标本切片,采用免疫组化链霉素抗生物素蛋白－过氧化物酶连结(Immunohistochemical streptomycin antibiotic protein-peroxidase linkage,SP)法检测 RACK-1、Lgr5 蛋白表达。均由同一病理科医师完成所有操作，严格依据免疫组化试剂盒步骤进行，阴性对照为 PBS 代替一抗,阳性对照为已知抗体阳性标本。

1.3 结果判断

RACK-1、Lgr5 阳性表达定位在细胞膜或细胞质。每张切片选取组织结构完整、阳性细胞密集的连续 10 个高倍视野(×400),每个视野计数 200 个细胞。阳性细胞率为着色细胞占总计数细胞的百分比，免疫阳性细胞率 <25%、25%-50%、51%-75%、>75%分别计为 0 分、1 分、2 分、3 分，染色强度无色、浅黄色、棕黄色、深褐色分别记为 0 分、1 分、2 分、3 分。依据免疫组化的阳性细胞率和染色强度之和将其表达高低进行区分。① Lgr5 结果评定[11]:阳性细胞率计分和染色强度计分相加,0-1 分为阴性,2 分及以上为阳性，评分低于 4 分但不低于 2 分为阳性低表达,评分 4-6 分为阳性高表达。② RACK-1 结果判定[12,13]:阳性细胞率计分和染色强度计分的乘积为染色指数(Staining index,SI),SI<4 记为阴性表达,SI≥ 4 记为阳性表达。SI 低于 6 但不低于 4 为阳性低表达,SI 为 6-9 为阳性高表达。

1.4 随访

自术后第 1 天起,以电话或门诊随访的形式对患者进行随访,以患者死亡的时间或随访截止时间(2019 年 2 月 31 日)为截止时间。

1.5 统计学方法

数据应用 SPSS20.0 统计软件进行分析。计量资料以 $(\bar{x}\pm s)$表示,采用 t 检验,计数资料以%表示,采用 x^2 检验。P<0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 RACK-1、Lgr5 在各组织中的表达比较

CC 组织中 RACK-1、Lgr5 阳性表达率较癌旁组织和正常宫颈组织升高,差异有统计学意义(P<0.05)。见表 1。

表 1 RACK-1、Lgr5 在各组织中的表达比较【n((%))】

Table 1 Comparison of expression of RACK-1 and Lgr5 in various tissues [n(%)]

Tissues	n	RACK-1 positive expression	Lgr5 positive expression
CC tissues	134	111(82.84)	104(77.61)
Corresponding normal tissues adjacent to cancer	134	41(30.60)*	33(24.63)*
Normal cervical tissues	134	23(17.16)*	18(13.43)*
x^2		131.23	132.95
P		0.000	0.000

Note: compared with CC tissues, *P<0.05.

2.2 RACK-1、Lgr5 阳性表达与临床病理特征的关系

RACK-1、Lgr5 阳性表达与 TNM 分期、肿瘤分化程度、淋巴结转移、脉管内癌栓密切相关(P<0.05),与患者的年龄、肿瘤大小、病理类型、肿瘤浸润深度、宫旁侵犯、手术切缘无关(P>0.05)。见表 2。

表 2 RACK-1、Lgr5 阳性表达与临床病理特征的关系 n[(%)]

Table 2 Relationship between RACK-1, Lgr5 expression and clinicopathological features n[(%)]

Clinical features	n (n=134)	RACK-1 positive expression (n=111)	x^2	P	Lgr5 positive expression (n=104)	x^2	P
Age (years)			2.139	0.144		0.619	0.431
≥ 60	71	62(87.32)			57(80.28)		
<60	63	49(77.78)			47(74.60)		
Tumor size (cm)			0.195	0.659		0.000	0.995
≥ 3	76	62(81.58)			59(77.63)		
<3	58	49(84.48)			45(77.59)		
Pathological type			3.565	0.059		2.281	0.131
Cervical squamous cell invasive carcinoma	87	76(87.36)			71(81.61)		
Cervical adenocarcinoma	47	35(74.47)			33(70.21)		
TNM stages			14.805	0.000		14.751	0.000
Ⅰ+Ⅱ	42	27(64.29)			24(57.14)		
Ⅲ+Ⅳ	92	84(91.30)			80(86.96)		
Tumor differentiation			5.177	0.023		4.535	0.033
Low differentiation	56	50(89.29)			50(89.29)		
High and medium differentiation	78	61(78.21)			54(69.23)		
Depth of tumor invasion			0.708	0.400		1.639	0.200
T1 +T2	48	38(79.17)			33(68.75)		
T3 +T4	86	73(84.88)			71(82.56)		
Lymph node metastasis			5.936	0.015		7.805	0.005
No	53	36(67.92)			31(58.49)		
Yes	81	75(92.59)			73(90.12)		
Parametrial violation			0.615	0.433		3.623	0.057
No	60	48(80.00)			42(70.00)		
Yes	74	63(85.14)			62(83.78)		
Intravascular tumor thrombus			5.048	0.025		4.887	0.027
No	75	56(74.67)			54(72.00)		
Yes	59	55(93.22)			50(84.75)		
Surgery cutting edge			0.005	0.943		0.052	0.819
No	65	54(83.08)			51(78.46)		
Yes	69	57(82.61)			53(76.81)		

2.3 Lgr5 及 RACK-1 不同阳性表达强度的 CC 患者生存分析

Lgr5、RACK-1 阳性高表达组患者的 3 年生存率、生存时间低于 Lgr5、RACK-1 阳性低表达组患者，差异有统计学意义(P<0.05)。见表 3。

3 讨论

CC 为世界范围内女性最常见的恶性肿瘤之一,据统计,每年约 52 万女性被诊断为 CC 及 26 万女性死于 CC，其中发展

表 3 Lgr5 及 RACK-1 蛋白不同阳性表达强度的 CC 患者生存分析

Table 3 Survival analysis of patients with CC with different positive expression intensity of Lgr5 and RACK-1 proteins

Groups	n	3-year survival rate n (%)	x^2	P	Survival time (months)	t	P
Lgr5 Positive low expression group	46	29(63.04)	10.850	0.001	33.27± 4.12	14.868	0.000
Lgr5 Positive high expression group	58	19(32.76)			21.58± 3.87		
RACK-1 Positive low expression group	54	32(59.26)	15.365	0.000	32.39± 3.94	12.137	0.000
RACK-1 Positive high expression group	57	16(28.07)			23.52± 3.76		

中国家贫穷地区占大部分[14]。近年来环境污染、不良的行为习惯等原因导致年轻妇女 CC 的发病率和死亡率呈增高趋势[15]。尽管在过去几十年 CC 的早期筛查和预后已大大改善,但晚期 CC 患者的 3 年生存率仍低于 40%[16]。2013 年,我国约有 10 万例 CC 新发病例和 3 万例 CC 患者死亡，是 15-44 岁女性中第二位癌症死亡原因和第三位癌症相关死亡原因,CC 已成为中国主要的公共卫生问题[17]。

CC 的发生需经历一个长期的发展过程,因此早发现、早诊断、早治疗对于提高 CC 患者的生存质量与预后意义重大。RACK1 是一种游离于细胞中的支架蛋白,通过调控 PI3K/AKTA、Src/Akt、Src/NF-kB、Rho A/Rho 激酶等多个信号通路影响肿瘤细胞的生长、增殖、迁移、侵袭及凋亡[18,19]。有文献报道,RACK1 蛋白在黑色素瘤、胃癌、乳腺癌等多种恶性肿瘤中高表达,并且影响疾病的发展和浸润转移,甚至与疾病的预后息息相关[20-22]。本研究显示,RACK1 阳性表达率在 CC 组织中高于癌旁组织及正常宫颈组织,且阳性表达与患者年龄、病理类型、肿瘤大小、手术切缘、肿瘤浸润深度、宫旁侵犯无关,而与淋巴结转移、脉管内癌栓、TNM 分期、肿瘤分化程度密切相关,进一步证实其高表达促进了 CC 细胞的生长增殖,并且与不良生物学特性关系密切,可作为预测 CC 恶性程度、临床分期及预后的肿瘤标志物之一。本文研究也显示 RACK-1 阳性高表达组患者的 3 年生存率、中位生存时间低于 RACK-1 阳性低表达组患者。万珍玲等[23]的研究表明 CC 组 RACK1 蛋白阳性表达率明显高于炎症组,RACK1 蛋白阳性表达与肿瘤的病灶直径无关,与肿瘤的分化程度和淋巴结转移有关，与本文的研究结果一致,表明 RACK-1 蛋白可能在 CC 发生发展过程中起重要的作用。金爱红等[24]研究显示 RACK-1 的增强表达与 CC 肿瘤分化程度、浸润深度、淋巴结转移及 TNM 分期有关,可作为判断 CC 患者预后的指标。

Lgr5 是一种含有多个跨膜受体的大分子蛋白，是 G 蛋白耦联受体家族的成员。肿瘤干细胞(Cancer stem cells,CSCs)是具有自我更新功能的多能细胞,对放疗、化疗具有抵抗性,与肿瘤的发生、复发以及转移存在密切关系[25]。近年来,CSCs 在 CC 诊断、治疗及预后评估中的作用逐渐显现,Wnt /β-catenin 通路对于干细胞和癌症干细胞的调节意义重大。Lgr5 作为 Wnt 通路的重要组成部分，通过对 Wnt 信号通路的调节在促进肿瘤生长、抑制肿瘤细胞凋亡和推动肿瘤远处转移中发挥重要作用[26,27]。本研究发现 CC 组织中 Lgr5 阳性表达率较癌旁组织及正常宫颈组织明显升高,且与 CC 患者肿瘤分化程度、TNM 分期、淋巴结转移、脉管内癌栓呈不同程度相关,提示 Lgr5 的高表达与 CC 的进展相关,并可能参与癌细胞的侵袭与增殖。Sun B 等[28]研究显示,Lgr5 表达在 CC 组织中表达显著高于邻近正常宫颈组织,与肿瘤大小和参数浸润呈正相关,高水平的 Lgr5 与较低的总生存率和无复发生存率相关，特别是在 II 期患者中。Cao HZ 等[29]研究显示 Lgr5+ 体内移植瘤实验中表现高度致瘤性，证实 Lgr5 有作为 GSCs 标记物的潜力。Lgr5 通过 Wnt/β-catenin 信号通路促进 CC 细胞的增殖和转移,通过提高 CC 组织中的 Lgr5 浓度,促进 CC 细胞干性表型及对化疗药物抵抗。细胞增殖和克隆实验发现,Lgr5+ 细胞增殖和自我更新能力强于 Lgr5- 细胞，耐药性、侵袭性和迁移性强于 Lgr5- 细胞。 本研究结果显示,Lgr5 阳性高表达组患者的 3 年生存率、生存时间低于 Lgr5 阳性低表达组患者，提示 Lgr5 与 CC 患者的预后相关,Lgr5 阳性高表达患者可能会具有较差的生存期。潘静等[30]研究显示,Lgr5 蛋白(+++)表达者的 3 年生存率及中位生存时间均较(+～++)表达者低或短,Lgr5 蛋白的高表达可能反映了 CC 患者的不良预后,与本研究结果相符。

综上所述,RACK-1、Lgr5 异常表达可能在 CC 的发生、发展和转移中起重要作用,可引起其肿瘤复发、转移,导致不良预后，并有潜力作为生物标记物应用于 CC 生物学行为的评估,为 CC 的早期诊断、早期治疗提供新的分子靶点。

参 考 文 献(References)

[1] Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer Statistics, 2017[J]. CA Cancer J Clin, 2017, 67(1): 7-30

[2] Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA Cancer J Clin, 2018, 68(3): 394-424

[3] Yu Sun, Yang cheng, Yang zhang, et al. MicroRNA-889-3p targets FGFR2 to inhibit cervical cancer cell viability and invasion [J].Exp Ther Med, 2019, 18(2): 1440-1448

[4] Li JJ, Xie D. RACK1, a versatile hub in cancer[J]. Oncogene, 2015, 34 (15): 1890-1898

[5] Johnson AG, Lapointe CP, Wang J, et al. RACK1 on and off the ribosome[J]. RNA, 2019, 25(7): 881-895

[6] Fan Y, Si W, Ji W, et al. Rack1 mediates Src binding to drug transporter P-glycoprotein and modulates its activity through regulating Caveolin-1 phosphorylation in breast cancer cells [J]. Cell Death Dis, 2019, 10(6): 394

[7] Han H, Wang D, Yang M, et al. High expression of RACK1 is associated with poor prognosis in patients with pancreatic ductal adenocarcinoma[J]. Oncol Lett, 2018, 15(2): 2073-2078

[8] Zhang L, Xu Y, Wang L, et al. Role of RACK1 on cell proliferation, adhesion, and bortezomib-induced apoptosis in multiple myeloma[J]. Int J Biol, 2019, 121(1): 1077-1085

[9] Kazama S, Kishikawa J, Tanaka T, et al. Immunohistochemical Expression of CD133 and Lgr5 in Ulcerative Colitis-associated Colorectal Cancer and Dysplasia[J]. In Viro, 2019, 33(4): 1279-1284

[10] Ma Z, Guo D, Wang Q, et al. Lgr5-mediated p53 Repression through PDCD5 leads to doxorubicin resistance in Hepatocellular Carcinoma [J]. Theranostics, 2019, 9(10): 2967-2983

[11] Zheng ZX, Sun Y, Bu ZD, et al. Intestinal stem cell marker Lgr5 expression during gastric carcinogenesis [J]. World J Gastroentero, 2013, 19(46): 8714-8723

[12] 杨静, 蒋颖, 陆建锋, 等. RACK1 和 EGFR 在非小细胞肺癌组织中的表达及相关性研究 [J]. 南通大学学报（医学版), 2018, 38(6): 430-434

[13] Sakamoto S. Editorial Comment to Prostate-specific antigen-based prostate cancer screening: Past and future [J]. Int J Urol, 2015, 22(6): 532

[14] Lee SJ, Yang A, Wu TC, et al. Immunotherapy for human papillomavirus-associated disease and cervical cancer: review of clinical and translational research [J]. J Gynecol Oncol, 2016, 27(5): e51

[15] 王忠杰, 余平, 朱秀坤, 等. microRNA-145 表达对宫颈癌 Hela 细胞增殖及凋亡的影响[J].现代生物医学进展, 2018, 18(1): 57-60, 99

[16] Arbyn M, Castellsague X, de Sanjose S, et al. Worldwide burden of cervical cancer in 2008[J]. Ann Oncol, 2011, 22(2): 2675-2686

[17] Chen W, Zheng R, Baade PD, et al. Cancer statistics in China, 2015 [J]. CA Cancer J Clin, 2016, 66(2): 115-132

[18] Peng H, Gong PG, Li JB, et al. The important role of the receptor for activated C kinase 1 (RACK1) in nasopharyngeal carcinoma progression[J]. J Transl Med, 2016, 14(1): 131

[19] Park JH, Jeong E, Lin J, et al. RACK1 interaction with c-Src is essential for osteoclast function[J]. Exp Mol Med, 2019, 51(7): 86

[20] Campagne C, Reyes-Gomez E, Picco M E, et al. RACK1 cooperates with NRASQ61K to promote melanoma in vivo [J]. Cellular Signalling, 2017, 8(36): 255-266

[21] Hu Y, Liu JP, Li XY, et al. Downregulation of tumor suppressor RACK1 by Helicobacter pylori infection promotes gastric carcinogenesis through the integrin β-1/NF-κB signaling pathway[J]. Cancer Lett, 2019, 5(450): 144-154

[22] Fan Y, Si W, Ji W, et al. Rack1 mediates tyrosine phosphorylation of Anxa2 by Src and promotes invasion and metastasis in drug-resistant breast cancer cells[J]. Breast Cancer Res, 2019, 21(1): 66

[23] 万珍玲, 李妹. RACK1 和 STAT3 蛋白在宫颈癌中的表达及其意义[J].解放军预防医学杂志, 2018, 36(9): 1211-1213

[24] 金爱红, 周霞平, 余志英. 构架蛋白 1 及 Twist 在 CC 组织中的表达与临床意义[J].标记免疫分析与临床, 2018, 25(3): 410-415

[25] Xiao M, Zhang J, Chen W, et al. M1-like tumor-associated macro-phages activated by exosome-transferred THBS1 promote malignant mi-gration in oral squamous cell carcinoma [J]. J Exp Clin Cancer Res, 2018, 37(1): 143

[26] Li XB, Yang G, Zhu L, et al. Gastric Lgr5 (＋)stem cells are the cellular origin of invasive intestinal-type gastric cancer in mice [J]. Cell Res, 2016, 26(7): 838-849

[27] Wang X, Wang X, Liu Y, et al. Lgr5 regulates gastric adenocarcinoma cell proliferation and invasion via activating Wnt signaling pathway [J]. Oncogenesis, 2018, 7(8): 57

[28] Sun B, Ye X, Li Y, et al. Lgr5 is a potential prognostic marker in patients with cervical carcinoma[J]. Int J Clin Exp pathol, 2015, 8(2): 1783-1789

[29] Cao HZ, Liu XF, Yang WT, et al. Lgr5 promotes cancer stem cell traits and chemoresistance in cervical cancer[J]. Cell death Dis, 2017, 8(9): e3039

[30] 潘静, 许艳茹, 沈娟娟. Lgr5 及 SOX-9 在 CC 组织中的表达及其与预后的关系[J].临床和实验医学杂志, 2017, 16(15): 1492-1495

（上接第 1539 页）

[23] 雷晓娟,郭瑞华,李红艳.输卵管妊娠腹腔镜保守性手术后持续异位妊娠发生的危险因素和防治措施[J].临床医学研究与实践, 2018, 3 (15): 93-94

[24] Hoenderboom BM, van Benthem BHB, van Bergen JEAM, et al. Relation between Chlamydia trachomatis infection and pelvic inflammatory disease, ectopic pregnancy and tubal factor infertility in a Dutch cohort of women previously tested for chlamydia in a chlamydia screening trial[J]. Sex Transm Infect, 2019, 95(4): 300-306

[25] 钟琼兰,曾艳芳,李丹,等.血清 β-HCG 对输卵管妊娠腹腔镜保守手术后持续异位妊娠的预测价值[J].深圳中西医结合杂志, 2016, 26 (14): 72-73

[26] 王惠,曲绪琴,张倩,等.辅助生殖技术中异位妊娠的发生率及影响因素[J]. 实用医院临床杂志, 2016, 13(6): 57-60

[27] 吴香竹,王凤英,吴亚琴.180 例异位妊娠危险因素分析[J].上海预防医学, 2018, 30(12): 1039-1041

[28] 杨洪,娄颖,马建婷, 等.术中健侧输卵管评分对输卵管妊娠再次生育情况的预测价值[J].中国药物与临床, 2019, 19(12): 2017-2019