

血清 LRG1、bFGF 水平与上皮性卵巢癌患者 临床病理特征及术后复发的关系

肖献花¹, 申玉飞², 吕树云¹, 刘付杰³, 高翔⁴

(邯郸市妇幼保健院 1.妇科;2.妇三科;3.手麻一科,河北 邯郸 056000;4.邯郸市第一医院妇科,河北 邯郸 056000)

[摘要]目的 探究上皮性卵巢癌患者血清富亮氨酸 α -2 糖蛋白 1(LRG1)、碱性成纤维细胞生长因子(bFGF)水平与其临床病理特征及术后复发的关系。方法 纳入 2021 年 1 月至 2022 年 4 月本院收治的 136 例上皮性卵巢癌患者为研究组,其中,56 例术后检查又见癌灶即复发,80 例术后无复发,另纳入 136 例同期体检健康人群为对照组。酶联免疫吸附法(ELISA)检测各组血清 LRG1、bFGF 表达水平,并以研究组表达量的均值分为高表达组和低表达组;K-M 曲线分析 LRG1、bFGF 表达与患者术后复发的关系;Cox 回归分析患者术后复发的影响因素;受试者工作特征(ROC)曲线分析预测术后复发的潜在价值。结果 与对照组相比,研究组血清 LRG1、bFGF 表达均升高($t=61.683, 25.848, P<0.05$)。LRG1、bFGF 表达与患者淋巴结转移、肿瘤分化程度、FIGO 分期、浸润深度有关($\chi^2=11.855, 4.284, 6.651, 4.953, \chi^2=4.953, 4.953, 7.519, 4.248, P<0.05$)。上皮性卵巢癌患者术后 2 年复发率为 41.18%。LRG1 高表达组患者复发率 53.03%显著高于低表达组的 30.00%($\chi^2=6.002, P=0.014$),bFGF 高表达患者复发率 50.72%显著高于低表达组的 31.34%($\chi^2=6.179, P=0.013$)。上皮性卵巢癌患者复发组血清 LRG1、bFGF 表达均高于无复发组($t=42.941, 33.686, P<0.05$)。LRG1($HR=2.358, 95\%CI:1.408\sim3.948$)和 bFGF($HR=1.633, 95\%CI:1.179\sim2.261$)均为患者术后复发的危险因素($P<0.05$)。血清 LRG1 表达预测术后复发的曲线下面积(AUC)为 0.862;bFGF 表达预测术后复发的 AUC 为 0.825;二者联合预测的 AUC 为 0.951,显著大于 LRG1($Z=1.988, P=0.047$)、bFGF($Z=2.561, P=0.010$)单独预测的 AUC。结论 上皮性卵巢癌患者血清 LRG1、bFGF 表达升高,与患者临床病理特征相关,为术后复发的危险因素,二者联合具有较高的上皮性卵巢癌患者术后复发预测价值。

[关键词]上皮性卵巢癌;富亮氨酸 α -2 糖蛋白 1;碱性成纤维细胞生长因子;临床病理特征;复发;预测

Doi:10.3969/j.issn.1673-5293.2025.08.015

[中图分类号]R174

[文献标识码]A

[文章编号]1673-5293(2025)08-0098-07

Association of serum LRG1 and bFGF levels with clinicopathological features and postoperative recurrence in epithelial ovarian cancer patients

XIAO Xianhua¹, SHEN Yufei², LV Shuyun¹, LIU Fujie³, GAO Xiang⁴

(1.Department of Gynecology;2.Third Department of Obstetrics and Gynecology;3.First Department of Anesthesiology, Handan Maternal and Child Health Hospital, Hebei Handan 056000, China; 4.Department of Gynecology, Handan First Hospital, Hebei Handan 056000, China)

[Abstract] **Objective** To investigate the association of serum leucine-rich α -2-glycoprotein 1 (LRG1) and basic fibroblast growth factor (bFGF) levels with clinicopathological features and postoperative recurrence in epithelial ovarian cancer patients. **Methods** A total of 136 epithelial ovarian cancer patients treated at our hospital from January 2021 to April 2022 were enrolled as the study group (56 with postoperative recurrence, 80 recurrence-free), alongside 136 healthy controls. Serum LRG1 and bFGF levels were measured using enzyme linked immunosorbent assay (ELISA), with patients stratified into high/low expression groups based on mean values. Kaplan-Meier curves analyzed recurrence-free survival, Cox regression identified recurrence risk factors, and receiver operating characteristic (ROC) curves evaluated predictive value. **Results** Compared with the control group, the study group exhibited significantly elevated serum LRG1 and bFGF levels ($t=61.683$ and 25.848 , respectively, $P<0.05$). LRG1 and bFGF expression demonstrated significant associations with lymph node metastasis, tumor differentiation grade, FIGO stage, and invasion depth ($\chi^2=11.855, 4.284, 6.651$ and 4.953 for LRG1, $\chi^2=4.953, 4.953, 7.519$ and 4.248 for bFGF, respectively, $P<0.05$). The 2-year postoperative recurrence rate of epithelial ovarian cancer patients was 41.18%. The recurrence rate of LRG1 high expression

[收稿日期]2024-07-03

[基金项目]河北省邯郸市科学技术研究与发展计划项目(1622201051-2)

[作者简介]肖献花(1980—),女,副主任医师,主要从事妇科临床研究。

group was 53.03%, which was greatly higher than the low expression subgroup (30.00%, $\chi^2=6.002, P=0.014$), while high-bFGF expression subgroup showed higher recurrence (50.72%) than its low-expression counterpart (31.34%, $\chi^2=6.179, P=0.013$). Recurrence patients displayed higher serum LRG1 and bFGF levels than recurrence-free patients ($t=42.941$ and 33.686 , respectively, $P<0.05$). Cox regression identified LRG1 ($HR=2.358, 95\%CI:1.408-3.948$) and bFGF ($HR=1.633, 95\%CI:1.179-2.261$) as independent risk factors for recurrence ($P<0.05$). The area under the curve (AUC) of serum LRG1 expression in predicting postoperative recurrence was 0.862, the bFGF is 0.825, the AUC predicted by the combination of the two was 0.951, which was greatly larger than LRG1 ($Z=1.988, P=0.047$), bFGF ($Z=2.561, P=0.010$). **Conclusion** Elevated serum LRG1 and bFGF levels in epithelial ovarian cancer patients are associated with aggressive clinicopathological features, serve as independent risk factors for postoperative recurrence, and demonstrate high predictive value for recurrence when combined.

[Key words] epithelial ovarian cancer; leucine-rich α -2 glycoprotein 1; basic fibroblast growth factor; clinicopathological feature; recurrence; prediction

卵巢癌是一种常见的妇科致命癌症,每年全球约有 14 万女性死于卵巢癌^[1]。卵巢癌有多种类型,其中,最常见的是上皮性卵巢癌。卵巢癌病情隐匿,症状不明确,导致超过 70% 的卵巢癌患者在晚期才被确诊^[2]。经手术、放疗和化疗等治疗后,患者往往表现出较高的术后复发率和死亡率^[3]。超过 70% 的国际妇产科联盟(The International Federation of Gynecology and Obstetrics, FIGO) III 期或 IV 期卵巢癌患者在术后 5 年内复发,且一旦复发,卵巢癌患者将无法被治愈^[4-5]。因此,准确预测卵巢癌复发对患者康复治疗十分必要。富亮氨酸 α -2 糖蛋白 1 (leucine-rich α -2 glycoprotein 1, LRG1) 为富亮氨酸重复序列蛋白家族的重要成员之一,影响内分泌系统疾病、肿瘤疾病等多种疾病的发展^[6]。在结直肠癌^[7]和高危腺瘤^[8]患者中,均观察到 LRG1 表达的上调。Jin 等^[9]表示,肝内胆管癌患者 LRG1 呈高表达,并与患者术后生存期密切相关。碱性成纤维细胞生长因子(basic fibroblast growth factor, bFGF)通过激活富含丝氨酸/精氨酸剪接因子 1 (serine/arginine-rich splicing factor 1, SRSF1)、富含丝氨酸/精氨酸剪接因子 3 (serine/arginine-rich splicing factor 3, SRSF3)、丝氨酸/苏氨酸特异性蛋白激酶 (serine/arginine protein kinase 1, SRPK1) 轴促进血管内皮细胞的存活、迁移和侵袭,有助于肺癌进展^[10]。Chen 等^[11]表示, bFGF 在食管癌组织成纤维细胞中高表达,与较差的总生存率相关。Zhang 等^[12]表示, bFGF 的表达和分泌能够激活丝裂原活化蛋白激酶 (mitogen-activated protein kinase, MAPK)-细胞外信号调节激酶 (extracellular signal-regulated kinase, ERK) 通路,增强胶质瘤细胞的

DNA 修复,抑制凋亡,加快细胞周期,从而导致放射治疗后癌症细胞仍能存活。目前,较少研究涉及 LRG1、bFGF 在上皮性卵巢癌患者中的表达,且尚不清楚二者在上皮性卵巢癌中的临床价值。因此,本研究旨在明确上皮性卵巢癌患者中 LRG1、bFGF 的表达,探究二者与上皮性卵巢癌临床病理特征及术后复发的关系。

1 资料与方法

1.1 样本量计算

$$n = \frac{Z_{\alpha}^2(1-p) \cdot p}{\delta^2}, \text{按照公式, } Z_{\alpha} = 1.96, \alpha \text{ 双}$$

侧=0.05, $\delta=0.002$ (α : 显著性水平; Z_{α} : 双侧检验 0.05, 单侧 0.025 时对应的正态分布 Z 值; δ : 容许误差), 卵巢癌的发病率约 9/10 万女性^[13], 按照 10% 的失访率, 计算样本数需 95 例, 本研究共纳入上皮性卵巢癌患者 136 例。

1.2 一般资料

本研究以 2021 年 1 月至 2022 年 4 月本院收治的 136 例上皮性卵巢癌患者为研究组, 癌症类型均为高级别浆液性癌, 年龄范围在 35~81 岁, 其中, 淋巴结有转移 70 例, 无转移 66 例; 肿瘤低分化程度 70 例, 中高分化程度 66 例; FIGO III/IV 期 69 例, I/II 期 67 例; 浸润深度 $\geq 1/2$ 67 例, $<1/2$ 69 例。另纳入 136 例同期体检健康人群为对照组, 年龄范围在 37~79 岁。研究组纳入标准: ①病理学诊断符合上皮性卵巢癌相关诊断标准^[14]; ②基线资料完整; ③首次诊治; ④非哺乳期或妊娠期; ⑤患者及其家属知情, 同意配合诊治和随访。对照组纳入标准: ①机体免疫功能正常, 身体健康; ②认知功能正常; ③未合

并妇科疾病者。研究组排除标准:①合并其他恶性肿瘤;②合并其他卵巢病变;③患有肝脏、肾脏等脏器严重病变;④随访期间病例脱落。对照组排除标准同研究组。本研究不涉及个人隐私和商业利益纠纷,已通过医院医学伦理委员会批准进行(批号:20200108)。

1.3 研究方法

1.3.1 样品收集

空腹静脉血的收集于研究组术前 24h、对照组体检当天进行,采血量为 5mL,离心后取上层清液进行相关检测。

1.3.2 血清 LRG1、bFGF 表达水平测定

不同组别血清 LRG1、bFGF 的表达量的测定采用酶联免疫吸附法(enzyme linked immunosorbent assay,ELISA)。LRG1 ELISA 试剂盒生产商为武汉华美生物工程有限公司(货号:CSB-E12962h);bFGF 试剂盒生产商为英国 abcam 公司(货号:ab99979),具体实验步骤按照相关说明书进行各项操作。根据 LRG1、bFGF 表达量的均值对上皮性卵巢癌患者进行分组, $\geq$ 均值的为高表达组, $<$ 均值的为低表达组。

1.4 随访与分组

本研究上皮性卵巢癌患者均由同一经验丰富主任医师在同一地点进行腹腔镜手术,术前术后进行

相同治疗操作。出院后与患者保持术后 2 年的随访记录,截至到 2024 年 4 月。根据术后临床及影像学检查是否又见癌灶分为复发组($n=56$)和无复发组($n=80$)。

1.5 统计学分析

本研究的统计分析均在 SPSS 26.0 中进行。计量数据满足正态分布以平均值 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)形式表示, t 检验比较组间差异;不满足正态分布以 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示,组内比较行 Wilcoxon 检验,组间比较行 Mann-Whitney U 检验。计数数据以例数(百分比)[$n(\%)$]形式表示,卡方检验比较组间差异。K-M 曲线分析血清 LRG1、bFGF 表达与患者复发的关系。Cox 回归分析患者复发的影响因素。受试者工作特征(receiver operating characteristic,ROC)曲线分析血清 LRG1、bFGF 表达对上皮性卵巢癌患者复发的预测价值。当且仅当双侧检验 $P < 0.05$ 时,差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 研究组与对照组血清 LRG1、bFGF 表达水平的比较

与对照组相比,研究组血清 LRG1、bFGF 表达水平均升高($t = 61.683, 25.848, P < 0.05$)。对照组与研究组在年龄、体质指数(body mass index, BMI)、绝经史上无统计学差异($P > 0.05$)。见表 1。

表 1 研究组和对照组基线资料及血清 LRG1、bFGF 表达的比较 [$\bar{x} \pm s, n(\%)$]
Table 1 Comparison of baseline characteristics and serum LRG1 and bFGF expression between the study group and the control group [$\bar{x} \pm s, n(\%)$]

指标	对照组($n=136$)	研究组($n=136$)	t/χ^2	P
年龄(岁)	58.96 ± 7.53	60.12 ± 8.45	1.195	0.233
BMI(kg/m^2)	23.57 ± 2.51	23.62 ± 2.54	0.163	0.870
绝经史	71(52.21)	69(50.74)	0.059	0.808
LRG1(ng/mL)	63.17 ± 5.48	108.26 ± 6.53	61.683	<0.001
bFGF(pg/mL)	384.65 ± 10.74	416.92 ± 9.83	25.848	<0.001

2.2 血清 LRG1、bFGF 表达与患者临床病理特征的关系

依据 LRG1、bFGF 表达量的均值 108.26、416.92,将上皮性卵巢癌患者分为 LRG1 高表达组($\geq 108.26, n=66$)与 LRG1 低表达组($< 108.26, n=70$)组;bFGF 高表达组($\geq 416.92, n=69$)与 bFGF

低表达组($< 416.92, n=67$)。经检验,LRG1、bFGF 水平与患者年龄、绝经史无统计学差异($P > 0.05$);两者表达与淋巴结转移、肿瘤分化程度、FIGO 分期、浸润深度有统计学差异($\chi^2 = 11.855, 4.284, 6.651, 4.953, \chi^2 = 4.953, 4.953, 7.519, 4.248, P < 0.05$),见表 2。

表 2 LRG1、bFGF 表达与患者临床病理特征的关系[n(%)]

Table 2 Association of LRG1 and bFGF expression with clinicopathological features [n(%)]

病理特征	n	LRG1				bFGF			
		高表达(n=66)	低表达(n=70)	χ^2	P	高表达(n=66)	低表达(n=70)	χ^2	P
年龄(岁)				1.431	0.232			2.934	0.087
≥60	67	36(53.73)	31(46.27)			29(43.28)	38(56.72)		
<60	69	30(43.48)	39(56.52)			40(57.97)	29(42.03)		
绝经史				0.745	0.388			1.064	0.302
有	69	36(52.17)	33(47.83)			32(46.38)	37(53.62)		
无	67	30(44.78)	37(55.22)			37(55.22)	30(44.78)		
淋巴结转移				11.855	0.001			4.953	0.026
有	70	44(62.86)	26(37.14)			42(60.00)	28(40.00)		
无	66	22(33.33)	44(66.67)			27(40.91)	39(59.09)		
肿瘤分化程度				4.284	0.038			4.953	0.026
低分化	70	40(57.14)	30(42.86)			42(60.00)	28(40.00)		
中/高分化	66	26(39.39)	40(60.61)			27(20.91)	39(59.09)		
FIGO 分期				6.651	0.010			7.519	0.006
Ⅲ/Ⅳ期	69	41(59.42)	28(40.58)			43(62.32)	26(37.68)		
I/Ⅱ期	67	25(37.31)	42(62.69)			26(38.81)	41(61.19)		
浸润深度				4.953	0.026			4.248	0.039
≥1/2	67	39(58.21)	28(41.79)			40(59.70)	27(40.30)		
<1/2	69	27(39.13)	42(60.87)			29(42.03)	40(57.97)		

2.3 血清 LRG1、bFGF 与上皮性卵巢癌患者复发的关系

上皮性卵巢癌患者术后 2 年复发率为 41.18%。LRG1 高表达组患者复发率 53.03%显著高于低表

达组 30.00%($\chi^2=6.002,P=0.014$),bFGF 高表达患者复发率 50.72%显著高于低表达组 31.34%($\chi^2=6.179,P=0.013$),见图 1 和图 2。

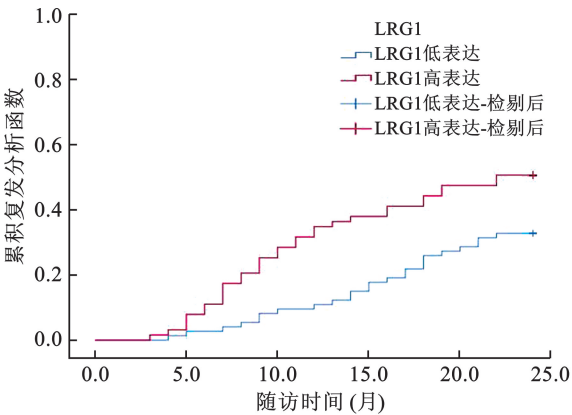


图 1 血清 LRG1 表达与上皮性卵巢癌患者术后复发的关系

Fig.1 Relationship between serum LRG1 expression and postoperative recurrence in epithelial ovarian cancer patients

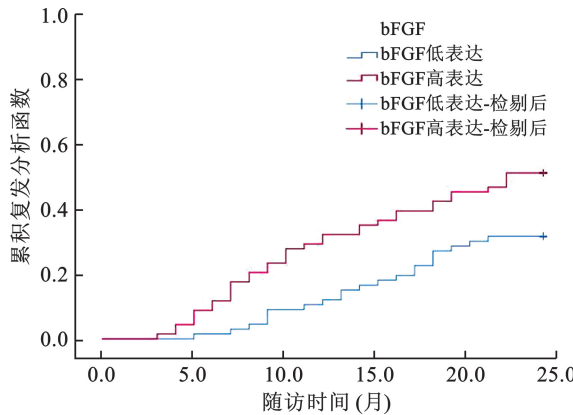


图 2 血清 bFGF 表达与上皮性卵巢癌患者术后复发的关系

Fig.2 Relationship between serum bFGF expression and postoperative recurrence in epithelial ovarian cancer patients

2.4 复发组与无复发组血清 LRG1、bFGF 的表达水平

与无复发组相比,复发组血清 LRG1、bFGF 表达均升高($t=42.941, 33.686, P<0.05$),见表 3。

表 3 复发组和无复发组血清 LRG1、bFGF 表达的比较($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison of serum LRG1 and bFGF expression between recurrence and recurrence-free subgroups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	LRG1(ng/mL)	bFGF(pg/mL)
无复发组	80	92.95±4.63	397.42±7.85
复发组	56	130.13±5.42	444.77±8.37
<i>t</i>		42.941	33.686
<i>P</i>		<0.001	<0.001

2.5 Cox 回归分析患者术后复发的影响因素

以上皮性卵巢癌患者术后有无复发(有=1, 无=0)为因变量,以淋巴结转移(有=1, 无=0)、肿瘤分化程度(低分化=1, 中/高分化=0)、FIGO 分期(Ⅲ/Ⅳ期=1, Ⅰ/Ⅱ期=0)、浸润深度($\geq 1/2=1, <1/2=0$)、LRG1(实测值)及 bFGF(实测值)为自变量进行 Cox 回归分析。淋巴结转移、肿瘤分化程度、FIGO 分期、浸润深度、LRG1 和 bFGF 均为患者术后复发的危险因素($HR=3.175, 5.326, 2.857, 6.314, 2.358, 1.633, 95\%CI: 1.416 \sim 7.119, 1.286 \sim 22.056, 1.447 \sim 5.640, 2.460 \sim 16.208, 1.408 \sim 3.948, 1.179 \sim 2.261, P<0.05$),见表 4。

表 4 Cox 回归分析患者术后复发的影响因素

Table 4 Cox regression analysis of risk factors for postoperative recurrence

变量	单因素分析				多因素分析			
	<i>S.E.</i>	<i>HR</i>	95% <i>CI</i>	<i>P</i>	<i>S.E.</i>	<i>HR</i>	95% <i>CI</i>	<i>P</i>
淋巴结转移	0.158	1.457	1.069~11.986	0.017	0.412	3.175	1.416~7.119	0.005
肿瘤分化程度	0.394	3.561	1.645~7.708	0.001	0.725	5.326	1.286~22.056	0.021
FIGO 分期	0.615	4.392	1.316~14.661	0.016	0.347	2.857	1.447~5.640	0.002
浸润深度	0.431	2.836	1.219~6.601	0.016	0.481	6.314	2.460~16.208	<0.001
LRG1	0.217	2.193	1.433~3.355	<0.001	0.263	2.358	1.408~3.948	0.001
bFGF	0.583	5.745	1.832~18.011	0.003	0.166	1.633	1.179~2.261	0.003

2.6 血清 LRG1、bFGF 表达对上皮性卵巢癌患者术后复发的预测价值

由 ROC 曲线分析可知,血清 LRG1 表达预测上皮性卵巢癌患者术后复发的曲线下面积(area under the curve, AUC)为 0.862(95%*CI*:0.786~0.938),截断值为 99.850ng/mL,度为 78.60%,特异度为 95.00%;bFGF 表达预测患者术后复发的 AUC 为 0.825 (95%*CI*:0.740~0.911),截断值为 409.728pg/mL,灵敏度为 73.20%,特异度为 95.00%;二者联合预测的 AUC 为 0.951(95%*CI*:0.908~0.994),显著大于 LRG1 单独预测的 AUC($Z=1.988, P=0.047$),显著大于 bFGF 单独预测的 AUC($Z=2.561, P=0.010$)。LRG1、bFGF 联合预测的灵敏度为 92.90%,特异度为 93.70%。见图 3。

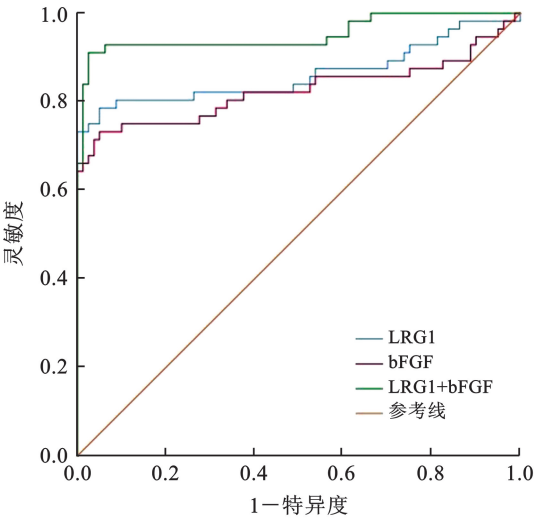


图 3 LRG1、bFGF 预测上皮性卵巢癌患者术后复发的 ROC 曲线

Fig.3 ROC curves of LRG1, bFGF, and combined model for predicting postoperative recurrence

3 讨论

3.1 上皮性卵巢癌的特点

卵巢癌严重威胁广大女性同胞的健康,其致死率位于妇科癌症首位。常见的上皮性卵巢癌是一种起源于卵巢上皮细胞的恶性肿瘤。由于发病早期无明显症状,上皮性卵巢癌的确诊多出现在晚期,患者术后效果较差,复发概率较高^[2-3]。

3.2 LRG1 在癌症中的病理机制及在上皮性卵巢癌中的表达

LRG1 主要由肝细胞和中性粒细胞合成,是由 8 个富亮氨酸重复序列组成的分泌性糖蛋白^[15],其参与多种疾病的信号转导和发病机制。LRG1 在多种癌症患者血清中呈高表达^[7,16]。Xie 等^[17]、Hong 等^[18]发现,LRG1 通过介导 p38/MAPK 信号通路、转化生长因子 β (transforming growth factor β , TGF- β) 途径等诱导细胞增殖、迁移和侵袭能力增强,增加癌症临床病理特征。此外,异常高表达的 LRG1 能够提高细胞色素 c 诱导细胞凋亡的阈值,抑制细胞凋亡,促进癌症的恶性进展^[19]。Wu 等^[20]表示,外泌体 LRG1 在上皮性卵巢癌患者尿液样本中特异性表达,且 LRG1 高水平与预后不良显著相关,机制上,LRG1 通过激活局灶黏附激酶/蛋白激酶 B(focal adhesion kinase/protein kinase B, FAK/AKT) 信号通路参与卵巢癌的进展和转移。本研究中,与健康人群相比,上皮性卵巢癌患者血清 LRG1 表达升高,提示其可能与疾病发生有关。LRG1 表达与上皮性卵巢癌患者淋巴结转移、肿瘤分化程度、FIGO 分期、浸润深度上有关,推测其可能通过抑制细胞凋亡、促进癌细胞侵袭、转移,进而促进癌症进展^[17-19]。上皮性卵巢癌患者术后 2 年复发率为 41.18%,其中,复发患者 LRG1 表达高于无复发患者,且 LRG1 高表达患者表现出较高的复发率,提示 LRG1 可能影响术后复发;推测 LRG1 可能通过多种信号通路,诱导细胞恶性增殖、转移,从而导致癌症复发^[6,20]。

3.3 bFGF 在癌症中的病理机制及在上皮性卵巢癌中的表达

bFGF 最初被认为是一种典型的血管生成诱导剂,近年来,被发现在肿瘤发生、进展、转移中具有重要作用^[21]。bFGF 激活细胞核因子- κ B 信号促进正

常成纤维细胞转分化为癌症相关细胞,降低肿瘤分化程度^[22]。bFGF 结合其细胞表面受体并激活细胞内酪氨酸激酶结构域,导致下游 AKT 和 ERK 激酶等多种级联反应激活,进而调节细胞周期和细胞生长,促进浸润深度^[23]。此外,bFGF 可影响 CD8⁺ T 细胞活化,降低细胞毒性,促进肿瘤免疫逃逸^[11]。血清 bFGF 的高表达与癌症患者较差的预后正相关^[24-25]。本研究发现,与健康人群相比,上皮性卵巢癌患者血清 bFGF 表达升高,且其表达与淋巴结转移、肿瘤分化程度、FIGO 分期、浸润深度等临床病理特征相关,提示 bFGF 可能通过影响病理特征参与癌症的发生及进展。与低表达患者相比,bFGF 高表达患者表现出较高的术后复发率,且复发患者血清 bFGF 呈高表达,提示 bFGF 高表达与患者术后复发有关,推测 bFGF 可能是通过激活下游信号通路诱导抗凋亡信号、促进细胞增殖,从而导致复发^[22-23]。

3.4 LRG1 和 bFGF 联合对上皮性卵巢癌术后复发的预测价值

此外,本研究中,LRG1 和 bFGF 为上皮性卵巢癌患者术后复发的危险因素,提示二者可能介导细胞增殖、转移和侵袭,从而诱导复发进程。经 ROC 曲线分析,发现血清 LRG1 表达预测患者术后复发的曲线下面积为 0.862, bFGF 表达的曲线下面积为 0.825,二者联合预测的曲线下面积为 0.951,显著大于 LRG1、bFGF 单独预测的曲线下面积,提示 LRG1 和 bFGF 联合对上皮性卵巢癌患者术后复发有更高的预测价值。

综上所述,上皮性卵巢癌患者血清 LRG1、bFGF 表达升高,二者与淋巴结转移、肿瘤分化程度、FIGO 分期、浸润深度相关,均为患者术后复发的危险因素,LRG1、bFGF 联合具有较高的上皮性卵巢癌患者术后复发预测价值。这些发现为 LRG1、bFGF 与上皮性卵巢癌患者临床病理特征及术后复发的关系提供了基础参考,具有一定的临床意义。

[参考文献]

- [1] Penny S M. Ovarian cancer: an overview[J]. Radiol Technol, 2020, 91(6): 561-575.
- [2] Kurnit K C, Fleming G F, Lengyel E. Updates and new

- options in advanced epithelial ovarian cancer treatment [J]. *Obstet Gynecol*, 2021, 137(1): 108-121.
- [3] Charkhchi P, Cybulski C, Gronwald J, et al. CA125 and ovarian cancer: a comprehensive review [J]. *Cancers (Basel)*, 2020, 12(12): 3730.
- [4] 汪笑秋, 虞伟妃, 赵丽萍, 等. 奥拉帕利联合阿帕替尼对卵巢癌患者 SMRP、MALAT-1 水平的影响 [J]. *中国妇幼保健研究*, 2022, 33(10): 96-101.
- [5] Corrado G, Salutati V, Palluzzi E, et al. Optimizing treatment in recurrent epithelial ovarian cancer [J]. *Expert Rev Anticancer Ther*, 2017, 17(12): 1147-1158.
- [6] Zou Y, Xu Y, Chen X, et al. Research progress on leucine-rich alpha-2 glycoprotein 1: a review [J]. *front pharmacol*, 2022, 12: 809225.
- [7] Kopylov A T, Stepanov A A, Malsagova K A, et al. Revelation of proteomic indicators for colorectal cancer in initial stages of development [J]. *Molecules*, 2020, 25(3): 619.
- [8] Komor M A, Bosch L J, Coupé V M, et al. Proteins in stool as biomarkers for non-invasive detection of colorectal adenomas with high risk of progression [J]. *J Pathol*, 2020, 250(3): 288-298.
- [9] Jin Z, Kobayashi S, Gotoh K, et al. The prognostic impact of leucine-rich α -2-glycoprotein-1 in cholangiocarcinoma and its association with the IL-6/TGF- β 1 axis [J]. *J Surg Res*, 2020, 252: 147-155.
- [10] Jia T, Jacquet T, Dalonneau F, et al. FGF-2 promotes angiogenesis through a SRSF1/SRSF3/SRPK1-dependent axis that controls VEGFR1 splicing in endothelial cells [J]. *BMC Biol*, 2021, 19(1): 173.
- [11] Chen Q Y, Li Y N, Wang X Y, et al. Tumor fibroblast-derived FGF2 regulates expression of SPRY1 in esophageal tumor-infiltrating T cells and plays a pole in T-cell exhaustion [J]. *Cancer Res*, 2020, 80(24): 5583-5596.
- [12] Zhang Y, Wang Y, Zhou D, et al. Radiation-induced YAP activation confers glioma radioresistance via promoting FGF2 transcription and DNA damage repair [J]. *Oncogene*, 2021, 40(27): 4580-4591.
- [13] 李卓颖, 周鹏, 谭玉婷, 等. 上海市长宁区 1973—2013 年卵巢癌发病率与死亡率时间趋势分析 [J]. *肿瘤*, 2020, 40(1): 52-59.
- [14] 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.
- [15] Camilli C, Hoeh A E, De Rossi G, et al. LRG1: an emerging player in disease pathogenesis [J]. *J Biomed Sci*, 2022, 29(1): 6.
- [16] Choi Y J, Yoon W, Lee A, et al. Diagnostic model for pancreatic cancer using a multi-biomarker panel [J]. *Ann Surg Treat Res*, 2021, 100(3): 144-153.
- [17] Xie Z B, Zhang Y F, Jin C, et al. LRG-1 promotes pancreatic cancer growth and metastasis via modulation of the EGFR/p38 signaling [J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2019, 38(1): 75.
- [18] Hong Q, Wang S, Liu S, et al. LRG1 may accelerate the progression of ccRCC via the TGF- β pathway [J]. *Biomed Res Int*, 2020, 2020: 1285068.
- [19] Jemmerson R, Staskus K, Higgins L, et al. Intracellular leucine-rich alpha-2-glycoprotein-1 competes with Apaf-1 for binding cytochrome c in protecting MCF-7 breast cancer cells from apoptosis [J]. *Apoptosis*, 2021, 26(1-2): 71-82.
- [20] Wu D, Xie W, Chen X, et al. LRG1 is involved in the progression of ovarian cancer via modulating FAK/AKT signaling pathway [J]. *Front Biosci (Landmark Ed)*, 2023, 28(5): 101.
- [21] Li C, Kuang K, Du J, et al. Far beyond anti-angiogenesis: benefits for anti-basic FGF therapy in cancer [J]. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Res*, 2022, 1869(7): 119253.
- [22] Wu H, Ma S, Xiang M, et al. HTRA1 promotes transdifferentiation of normal fibroblasts to cancer-associated fibroblasts through activation of the NF- κ B/bFGF signaling pathway in gastric cancer [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2019, 514(3): 933-939.
- [23] Katoh M. Fibroblast growth factor receptors as treatment targets in clinical oncology [J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2019, 16(2): 105-122.
- [24] 覃小敏, 邢辉, 李琳, 等. 血清 TAP, bFGF 及 CDCA5 在老年宫颈癌患者中表达水平及其与预后的关系 [J]. *中国老年学杂志*, 2022, 42(12): 2893-2896.
- [25] 张慧敏, 刘晓旭, 谢佩玲, 等. 盐酸青藤碱通过抑制 bFGF 介导的乳腺癌血管新生发挥抑瘤作用 [J]. *西安交通大学学报 (医学版)*, 2021, 42(6): 947-952.

[专业责任编辑: 王 丽]

[中文编辑: 牛 惠; 英文编辑: 杨 寅]