

卵巢癌组织中 FBXO31、PROX1 表达及与病理特征、预后的相关性研究

王 超,李 文,蒋香景,高 雪,谢 洋,刘 平

(邯郸市中心医院手术室,河北 邯郸 056001)

[摘 要]目的 研究卵巢癌组织中 F-box 蛋白 31(FBXO31)、Prospero 相关同源盒蛋白 1(PROX1)表达与患者病理特征、预后的相关性,为患者的病理风险评估、预后预测及潜在治疗靶点挖掘提供理论依据。方法 选取 2019 年 1 月至 2021 年 6 月本院收治的卵巢癌患者 138 例,根据是否死亡分为死亡组($n=59$)、存活组($n=79$)。利用免疫组化法检测 FBXO31、PROX1 表达;采用 Cox 回归筛选患者死亡的影响因素;利用 Kaplan-Meier 分析 FBXO31、PROX1 表达对卵巢癌患者生存率的影响。结果 卵巢癌组织中 FBXO31 阴性表达、PROX1 阳性表达的比例较高($\chi^2=50.274, 83.781, P<0.05$)。在低分化、有淋巴结转移以及 TNM 分期为 III~IV 期的患者中,FBXO31 的阴性表达比例更高($\chi^2: 4.524\sim 12.644, P<0.05$),而 PROX1 的阳性表达比例更高($\chi^2: 6.072\sim 10.107, P<0.05$)。卵巢癌患者的预后与年龄、肿瘤大小、病理分型无关($P>0.05$),而低分化($HR=1.756, 95\%CI: 1.212\sim 2.543$)、淋巴结转移($HR=2.122, 95\%CI: 1.398\sim 3.221$)、TNM III~IV 期($HR=2.472, 95\%CI: 1.590\sim 3.842$)、FBXO31 阴性($HR=2.583, 95\%CI: 1.735\sim 3.845$)以及 PROX1 阳性($HR=2.044, 95\%CI: 1.274\sim 3.278$)均与死亡风险升高相关($P<0.05$)。FBXO31 阴性表达生存率 49.09% 低于阳性 89.29% ($P<0.05$),PROX1 阳性表达生存率 48.57% 低于阴性 84.85% ($P<0.05$)。结论 卵巢癌组织中 FBXO31、PROX1 表达与卵巢癌病理特征有关,FBXO31、PROX1 是卵巢癌患者预后的影响因素。

[关键词]卵巢癌;F-box 蛋白 31;Prospero 相关同源盒蛋白 1;病理特征;预后;相关性

Doi:10.3969/j.issn.1673-5293.2026.02.002

[中图分类号]R173

[文献标识码]A

[文章编号]1673-5293(2026)02-0009-07

Expression of FBXO31 and PROX1 in ovarian cancer tissues and their correlations with pathological features and prognosis

WANG Chao, LI Wen, JIANG Xiangjing, GAO Xue, XIE Yang, LIU Ping

(Department of Operating Room, Handan Central Hospital, Hebei Handan 056001, China)

[Abstract] Objective To investigate the expression of F-box protein 31 (FBXO31) and prospero-related homeobox 1 (PROX1) in ovarian cancer tissues and to analyze their correlations with pathological characteristics and prognosis, so as to provide a theoretical basis for pathological risk assessment, prognostic prediction, and the identification of potential therapeutic targets in ovarian cancer patients. Methods A total of 138 patients with ovarian cancer treated in our hospital from January 2019 to June 2021 were enrolled. According to survival status, patients were divided into a deceased group ($n=59$) and a survival group ($n=79$). The expression of FBXO31 and PROX1 was detected by immunohistochemistry. Cox proportional hazards regression analysis was used to identify factors influencing mortality. Kaplan-Meier survival analysis was performed to evaluate the effects of FBXO31 and PROX1 expression on overall survival in ovarian cancer patients. Results The proportions of negative FBXO31 expression and positive PROX1 expression were relatively high in ovarian cancer tissues ($\chi^2=50.274$ and 83.781 , respectively, $P<0.05$). Among patients with poorly differentiated tumors, lymph node metastasis, or TNM stage III-IV, the proportion of negative FBXO31 expression was higher ($\chi^2: 4.524\sim 12.644, P<0.05$), while the proportion of positive PROX1 expression was higher ($\chi^2: 6.072\sim 10.107, P<0.05$). The prognosis of ovarian cancer patients was not associated with age, tumor size, or pathological type ($P>0.05$). Poor differentiation ($HR=1.756, 95\%CI: 1.212\sim 2.543$), lymph node metastasis ($HR=2.122, 95\%CI: 1.398\sim 3.221$), TNM stage III-IV ($HR=2.472, 95\%CI: 1.590\sim 3.842$), negative FBXO31 expression ($HR=2.583, 95\%CI: 1.735\sim 3.845$), and positive

[收稿日期]2024-10-20

[基金项目]河北省卫生健康委员会资助项目(20221836)

[作者简介]王 超(1986—),女,主治医师,主要从事卵巢癌的分子病理学研究。

[通讯作者]刘 平,主任医师。

PROX1 expression ($HR=2.044, 95\%CI:1.274-3.278$) were all associated with an increased risk of mortality ($P<0.05$). The survival rate for negative FBXO31 expression was 49.09%, lower than the 89.29% for positive expression ($P<0.05$). The survival rate for positive PROX1 expression was 48.57%, lower than the 84.85% for negative expression ($P<0.05$). **Conclusion** The expressions of FBXO31 and PROX1 in ovarian cancer tissues are associated with the pathological features of ovarian cancer. FBXO31 and PROX1 are influential factors in the prognosis of ovarian cancer patients.

[Key words] ovarian cancer; F-box protein 31; prospero-related homeobox 1; pathological feature; prognosis; correlation

卵巢癌对于女性来说是一种严重威胁生命的癌症,复发率和死亡率较高^[1-2]。由于早期卵巢癌缺乏典型的临床症状和体征,故多数患者诊断时已属晚期^[3-4]。F-box 蛋白 31(F-box protein 31, FBXO31)是 E3 泛素连接酶的底物受体,通过紧密调控蛋白质降解来维持细胞稳态^[5]。Prospero 相关同源盒蛋白 1(prospero-related homeobox 1, PROX1)主要在淋巴内皮细胞中表达,参与炎症性疾病和癌症等多种病理疾病的进展^[6-7]。已有研究表明,PROX1 介导的淋巴血管生成有助于促进肿瘤细胞增殖和扩散,参与癌症的发展^[8]。因此,本研究探讨组织中 FBXO31、PROX1 表达与卵巢癌病理特征和预后的关系,旨在为新型靶向药物的研究和开发提供临床基础。

1 资料与方法

1.1 研究对象

选取 2019 年 1 月至 2021 年 6 月本院收治的卵巢癌患者 138 例。纳入标准:①病理检查确诊为卵巢癌;②原发性卵巢癌;③病理检查留存癌组织、癌旁组织;④首次确诊卵巢癌^[9];⑤临床资料完整并完成随访。排除标准:①合并其他部位肿瘤;②复发性卵巢癌;③既往接受放化疗、抗体治疗;④合并重要脏器功能不全。所有患者均签署知情同意书,且本研究已经通过本院伦理委员会审批(伦理审批号:201812067)。

1.2 研究方法

1.2.1 资料收集

收集卵巢癌患者的年龄,以及经病理检查确定的卵巢癌组织学特征,具体包括:分化程度(分为中/高分化、低分化)、肿瘤大小($<4\text{cm}$ 、 $\geq 4\text{cm}$)、淋巴结转移(无、有)、TNM 分期(I~II 期、III~IV 期)和病理分型(浆液性、其他)。

1.2.2 检测卵巢癌、癌旁组织中 FBXO31、PROX1 表达

利用 10% 甲醛固定病理检查中的卵巢癌、癌旁组织标本,脱水、包埋后利用切片机切厚约 $4\mu\text{m}$ 的切片,然后进行脱蜡、水化、抗原修复,利用细胞通透剂增加细胞通透性,使抗体充分结合抗原,分别利用过氧化氢和卵白素-生物素阻断剂灭活组织中存在的内源性过氧化物酶和生物素。血清封闭后利用 FBXO31、PROX1 对应的一抗、二抗进行孵育并洗涤,最后利用 DAB 显色、复染和封片、显微镜观察。显微镜观察染色程度和阳性细胞百分比,染色程度(对应分数)为:无色(0 分)、淡黄色(1 分)、棕黄色(2 分)、棕褐色(3 分);阳性细胞百分比(对应分数)为: $<5\%$ (1 分)、 $5\% \sim 50\%$ (2 分)、 $51\% \sim 75\%$ (3 分)、 $>75\%$ (4 分),最终结果为两项得分乘积, ≥ 3 分为阳性表达、 <3 分为阴性表达^[10]。

1.2.3 患者随访

患者切除肿瘤出院后接受为期 3 年的随访,主要通过门诊、微信、电话等方式获取患者的总生存时间,若患者在随访期间生存则为生存组,若死亡则为死亡组。最终经过随访之后,59 例进入死亡组,79 例进入存活组。

1.3 统计学分析

利用 SPSS 27.0 分析。计数资料表示为 $n(\%)$,行 χ^2 检验;预后影响因素采用 Cox 回归分析;FBXO31、PROX1 对生存率的影响采用 Kaplan-Meier 分析。 $P<0.05$ 表示有统计学意义。

2 结果

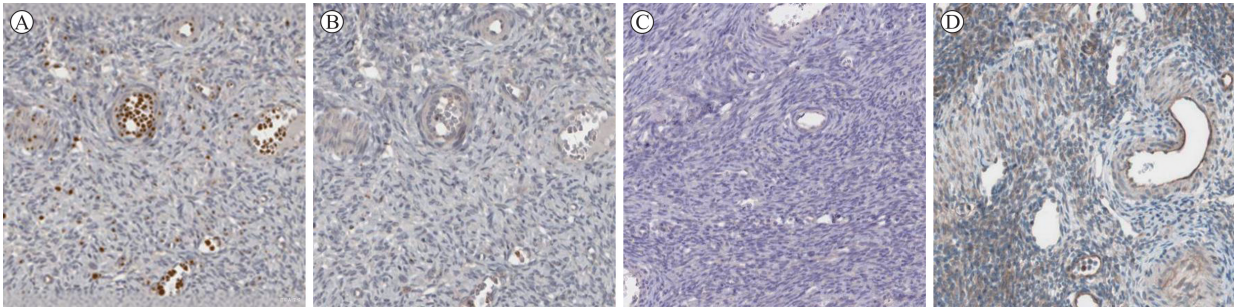
2.1 FBXO31、PROX1 在卵巢癌、癌旁组织中的表达

卵巢癌组织中 FBXO31 阴性表达率高于癌旁组织,PROX1 阳性表达率高于癌旁组织($\chi^2=50.274, 83.781, P<0.05$),见表 1。

表 1 FBXO31、PROX1 在卵巢癌、癌旁组织中的表达比较[n(%)]

Table 1 Comparison of FBXO31 and PROX1 expression in ovarian cancer and paracancerous tissues [n(%)]

项目	FBXO31		PROX1	
	阳性表达	阴性表达	阳性表达	阴性表达
卵巢癌组织(n=138)	28(20.29)	110(79.71)	105(76.09)	33(23.91)
癌旁组织(n=138)	86(62.32)	52(37.68)	29(21.01)	109(78.99)
χ^2	50.274		83.781	
P	<0.001		<0.001	



注:A 为癌旁组织中 FBXO31 表达;B 为卵巢癌组织中 FBXO31 表达;C 为癌旁组织中 PROX1 表达;D 为卵巢癌组织中 PROX1 表达。

图 1 FBXO31、PROX1 在卵巢癌、癌旁组织中的表达

Fig. 1 Expression of FBXO31 and PROX1 in ovarian cancer and paracancerous tissues

2.2 FBXO31、PROX1 表达与病理特征的关系

卵巢癌组织中 FBXO31 与 PROX1 的表达与分化程度、淋巴结转移及 TNM 分期均存在显著相关性($P<0.05$)。在低分化、有淋巴结转移以及 TNM

分期为Ⅲ~Ⅳ期的患者中,FBXO31 的阴性表达比例更高(χ^2 介于 4.524 与 12.644 之间, $P<0.05$),而 PROX1 的阳性表达比例更高(χ^2 介于 6.072 与 10.107 之间, $P<0.05$),见表 2。

表 2 卵巢癌组织 FBXO31、PROX1 表达与病理特征的相关性[n(%)]

Table 2 Correlation between FBXO31 and PROX1 expression in ovarian cancer tissues and pathological features [n(%)]

特征	FBXO31		χ^2	P	PROX1		χ^2	P
	阳性表达(n=28)	阴性表达(n=110)			阳性表达(n=105)	阴性表达(n=33)		
年龄(岁)			2.669	0.102			1.140	0.286
<60	12(15.38)	66(84.62)			62(79.49)	16(20.51)		
≥60	16(26.67)	44(73.33)			43(71.67)	17(28.33)		
分化程度			9.407	0.002			10.107	0.001
中/高分化	20(31.75)	43(68.25)			40(63.49)	23(36.51)		
低分化	8(10.67)	67(89.33)			65(86.67)	10(13.33)		
肿瘤大小(cm)			3.538	0.060			2.804	0.094
<4	17(27.42)	45(72.58)			43(69.35)	19(30.65)		
≥4	11(14.47)	65(85.53)			62(81.58)	14(18.42)		
淋巴结转移			4.524	0.033			6.072	0.014
无	21(26.58)	58(73.42)			54(68.35)	25(31.65)		
有	7(11.86)	52(88.14)			51(86.44)	8(13.56)		
TNM 分期			12.644	<0.001			8.314	0.004
I~II 期	23(31.94)	49(68.06)			62(86.11)	10(13.89)		
III~IV 期	5(7.58)	61(92.42)			43(65.15)	23(34.85)		
病理分型			0.498	0.480			2.151	0.142
浆液性	15(18.29)	67(81.71)			66(80.49)	16(19.51)		
其他	13(23.21)	43(76.79)			39(69.64)	17(30.36)		

2.3 影响卵巢癌患者预后的单因素分析

随访结果显示,3年内有59例死亡,79例存活。卵巢癌患者的预后与年龄、肿瘤大小、病理分型无关($P>0.05$),而与分化程度、淋巴结转移、TNM分

期、FBXO31、PROX1有关,其中低分化、淋巴结转移、TNM分期Ⅲ~Ⅳ期、FBXO31阴性表达、PROX1阳性表达的卵巢癌患者死亡比例较高(χ^2 : 9.526~14.733, $P<0.05$),见表3。

表3 卵巢癌患者不同预后情况下的临床病理资料比较[n(%)]

Table 3 Comparison of clinicopathological data of ovarian cancer patients with different prognoses [n(%)]

特征	存活组(n=79)	死亡组(n=59)	χ^2	P
年龄(岁)			0.219	0.640
<60	46(58.97)	32(41.03)		
≥60	33(55.00)	27(45.00)		
分化程度			9.526	0.002
中/高分化	45(71.43)	18(28.57)		
低分化	34(45.33)	41(54.67)		
肿瘤大小(cm)			1.472	0.225
<4	39(62.90)	23(37.10)		
≥4	40(52.63)	36(47.37)		
淋巴结转移			11.560	0.001
无	55(69.62)	24(30.38)		
有	24(40.68)	35(59.32)		
TNM分期			13.795	<0.001
I~II期	52(72.22)	20(27.78)		
III~IV期	27(40.91)	39(59.09)		
病理分型			1.148	0.284
浆液性	50(60.98)	32(39.02)		
其他	29(51.79)	27(48.21)		
FBXO31			14.733	<0.001
阳性表达	25(89.29)	3(10.71)		
阴性表达	54(49.09)	56(50.91)		
PROX1			13.501	<0.001
阳性表达	51(48.57)	54(51.43)		
阴性表达	28(84.85)	5(15.15)		

2.4 影响卵巢癌患者预后的多因素分析

以分化程度(中/高分化=0、低分化=1)、淋巴结转移(无=0、有=1)、TNM分期(I~II期=0、III~IV期=1)、FBXO31(阳性表达=0、阴性表达=1)、PROX1(阴性表达=0、阳性表达=1)为自变量,以卵巢癌患者是否死亡(存活=0、死亡=1)为因变量,低分化($HR=1.756$, 95% CI : 1.212~2.543)、淋巴结转移($HR=2.122$, 95% CI : 1.398~3.221)、TNM III~IV期($HR=2.472$, 95% CI : 1.590~3.842)、FBXO31阴性($HR=2.583$, 95% CI : 1.735~

3.845)以及PROX1阳性($HR=2.044$, 95% CI : 1.274~3.278)均与死亡风险升高相关($P<0.05$),见表4。

2.5 FBXO31、PROX1表达对卵巢癌患者预后的影响

由表3可知,FBXO31阴性表达生存率49.09%(54/110)低于阳性表达生存率89.29%(25/28) ($P<0.05$),PROX1阳性表达生存率48.57%(51/105)低于阴性表达生存率84.85%(28/33) ($P<0.05$),见图2、图3。

表 4 卵巢癌患者预后的多因素分析
Table 4 Multivariate analysis of prognosis in ovarian cancer patients

影响因素	β	S. E.	Wald χ^2	P	HR	95%CI	
						下限	上限
分化程度	0.563	0.189	8.875	0.003	1.756	1.212	2.543
淋巴结转移	0.752	0.213	12.476	<0.001	2.122	1.398	3.221
TNM 分期	0.905	0.225	16.179	<0.001	2.472	1.590	3.842
FBXO31	0.949	0.203	21.852	<0.001	2.583	1.735	3.845
PROX1	0.715	0.241	8.800	0.003	2.044	1.274	3.278

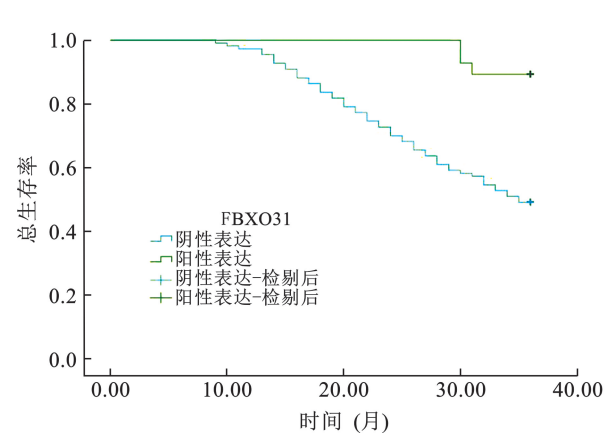


图 2 FBXO31 表达下卵巢癌患者的生存曲线

Fig. 2 Survival curve of ovarian cancer patient according to FBXO31 expression

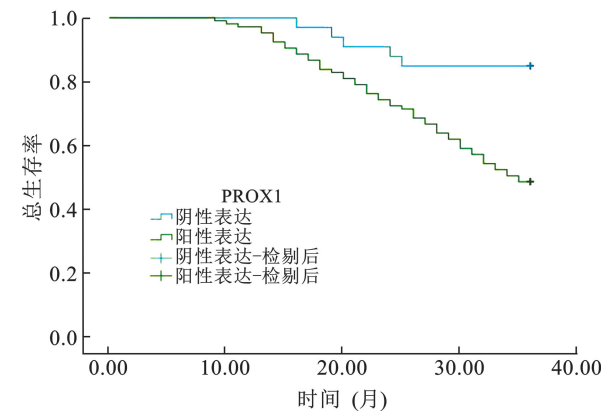


图 3 PROX1 表达下卵巢癌患者的生存曲线

Fig. 3 Survival curve of ovarian cancer patients according to PROX1 expression

3 讨论

3.1 FBXO31 表达与卵巢癌患者病理特征和预后的关系

癌症是死亡的重要原因,全世界每年死亡人数中有六分之一是死于癌症,对全球经济造成显著影响^[11]。卵巢癌是癌症相关死亡的第五大原因,也是

女性常见的恶性肿瘤之一^[1]。手术和含铂治疗是临床卵巢癌的一线治疗方案,但术后复发率较高,5 年生存率仅为 45%,是困扰临床的难题^[2]。肿瘤细胞的局部侵袭和转移是肿瘤进展的重要途径,在病理条件下,正常细胞会经细胞基质等复杂的生理生化改变而逐渐转化为癌细胞,通过细胞浸润在其他器官实现远处转移^[12]。因此,寻找可靠的免疫组化标志物用于卵巢癌患者的早期诊断、疗效评估及预后预测也是现代肿瘤学的一项重大工作。

泛素-蛋白酶体通路是人体关键的蛋白质降解途径,负责识别、降解受损蛋白质,参与细胞代谢、细胞周期变化、细胞凋亡、DNA 修复等一系列细胞生物学过程,在糖尿病视网膜病变、肿瘤的发生发展机制中发挥重要作用^[13-14]。肿瘤微环境对于肿瘤细胞的稳态调控至关重要,泛素化和去泛素化的失衡可导致关键代谢酶与信号通路蛋白活性异常,从而使肿瘤细胞发生代谢紊乱,而代谢重编程则可促进肿瘤细胞的恶性表型,如增殖、侵袭与转移,促进癌症进展^[14]。F-box 蛋白是泛素化级联通路中 E3 泛素连接酶的核心成分,FBXO 是 F-box 蛋白最大的亚家族,FBXO31 是 37 个亚家族成员之一^[15]。许多研究证实,FBXO31 参与食管癌、子宫内膜癌、前列腺癌的肿瘤生物学,高度选择性识别并泛素化其底物蛋白,作为一种抑癌基因抑制肿瘤发生发展的信号转导通路^[5,16-17]。在前列腺癌中,FBXO31 表达与患者血清前列腺特异性抗原水平和前列腺癌组织学分级呈负相关,Duan 等^[5]研究发现,磷酸酶 DUSP6 是 FBXO31 的结合底物,特异性结合并降解 DUSP6,促进 ERK1/2 的磷酸化和信号转导,从而抑制下游 PI3K-AKT 信号级联反应,抑制肿瘤形成和增殖,表现出强大的抗癌潜力。前列腺特异性抗原水平和前

列腺癌组织学分级是前列腺癌患者的预后指标,高抗原水平和低分化程度不利于癌症患者的预后^[18]。因此,FBXO31 具有肿瘤抑制作用,FBXO31 表达下调与癌症的恶性程度和不良预后有关。在本研究中,卵巢癌组织 FBXO31 多数呈阴性表达,在癌旁组织中则多数呈阳性表达,表明 FBXO31 表达损失与卵巢癌的发生有关。根据 Yang 等^[17]在子宫内膜癌细胞水平上的研究结果,FBXO31 在子宫内膜癌细胞中表达下调,FBXO31 过表达可抑制癌细胞的增殖、侵袭、迁移等恶性进展,促进癌细胞凋亡,还能增强癌细胞对顺铂的敏感性。因此,FBXO31 对癌症具有抑制作用,并能通过增强癌细胞对顺铂的敏感性来提高化疗效果,改善癌症患者的预后。我们发现 FBXO31 表达与卵巢癌组织病理特征有关,多因素 Cox 回归分析结果显示卵巢癌组织低分化、淋巴结转移、晚期卵巢癌以及 FBXO31 阴性表达是患者死亡的风险因素,表明 FBXO31 的阴性表达或缺陷可能通过打破泛素化与去泛素化的平衡减少受损蛋白质的降解,利用对卵巢癌细胞增殖、分化、侵袭等肿瘤生物学的促进作用和对卵巢癌细胞凋亡的抑制作用来促进卵巢癌的侵袭性进展,从而深刻影响患者的预后,最终导致患者生存预后下降。

3.2 PROX1 表达与卵巢癌患者病理特征和预后的关系

肿瘤的发生和发展机制复杂,肿瘤血管生成是广泛研究的致癌机制和抗癌药物的靶标,原因是肿瘤的新生和侵袭、转移需要通过血管这一关键器官,淋巴血管是十分重要的媒介,为肿瘤提供养分并构建转移扩散通路^[6]。研究表明,PROX1 在乳腺癌组织中上调,PROX1 的表达与患者的肿瘤大小、淋巴结转移相关,PROX1 过表达可抑制泛素化途径减少 hnRNPK 的降解,保护 hnRNPK 的稳定性,诱导淋巴血管生成,通过激活 Wnt/ β -catenin 信号转导通路促进上皮-间充质转化过程,从而驱动乳腺癌病灶的发生,提高乳腺癌细胞的侵袭和迁移能力,促进远处转移^[8]。糖酵解是卵巢癌细胞获取能量和卵巢癌进展的关键,糖酵解相关限速酶、信号转导通路、转录因子的活性对于卵巢癌细胞的生长、转移至关重要,最终过度生成的乳酸导致肿瘤微环境酸化,形成免疫抑制性微环境,帮助卵巢癌细胞免疫逃逸,促进卵巢癌细胞侵袭、转移和耐药^[19]。在结直肠癌的发生

发展中,糖酵解为结直肠癌提供能量、营养物质以及酸性的肿瘤微环境,促进肿瘤转移过程中胞外基质破坏,PROX1 表达与结直肠癌患者的葡萄糖代谢、肿瘤浸润、淋巴结转移、TNM 分期以及低总生存期和低无病生存期有关,Gan 等^[20]发现,SIRT3 是 PROX1 的下游调节因子,敲低 PROX1 表达可调控 SIRT3 转录水平上调,通过抑制糖酵解途径来减少结直肠癌细胞的增殖和结直肠癌的进展。在本研究中,卵巢癌组织 PROX1 阳性表达,在低分化、淋巴结转移、TNM 分期 III~IV 期的卵巢癌组织中阳性表达比例更高,结合 PROX1 在促进淋巴血管生成、糖酵解途径中的功能,猜测 PROX1 阳性表达可能通过新生血管、增加能量和营养物质参与卵巢癌的代谢重编程和发生,随着病理条件下的正向反馈,进而促进卵巢癌细胞的增殖、侵袭和迁移,最终导致卵巢癌细胞扩散。卵巢癌细胞的侵袭和迁移与患者的预后密切相关,在本研究中,卵巢癌的进展和 PROX1 阳性表达是卵巢癌患者不良预后的影响因素,在 PROX1 阳性表达下,患者的 3 年生存率明显下降,提示 PROX1 能为卵巢癌患者的预后提供线索,为靶向治疗方案的开发提供依据。

综上所述,卵巢癌组织中 FBXO31 阴性表达、PROX1 阳性表达的比例较高,FBXO31、PROX1 表达与卵巢癌分化程度、淋巴结转移、TNM 分期等病理特征有关,FBXO31 与 PROX1 均为卵巢癌独立预后相关因素,FBXO31 阴性表达、PROX1 阳性表达的卵巢癌患者具有显著更差的生存预后。

[参考文献]

- [1]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.
- [2]陈李纲, 高云鸽, 董健, 等. 卵巢癌治疗中 PARPi 耐药机制及克服策略[J]. 中国妇幼健康研究, 2023, 34(7): 106-112.
- [3]Zhang R, Siu M K Y, Ngan H Y S, et al. Molecular biomarkers for the early detection of ovarian cancer[J]. Int J Mol Sci, 2022, 23(19): 12041.
- [4]张焱, 王景美, 徐晓峰, 等. NACT 对晚期卵巢癌的疗效及癌组织免疫组化表达的影响[J]. 中国妇幼健康研究, 2022, 33(1): 73-79.

- [5] Duan S, Moro L, Qu R, et al. Loss of FBXO31-mediated degradation of DUSP6 dysregulates ERK and PI3K-AKT signaling and promotes prostate tumorigenesis[J]. *Cell Rep*, 2021, 37(3):109870.
- [6] Ntikoudi E, Pergaris A, Kykalos S, et al. The role of PROX1 in neoplasia; a key player often overlooked[J]. *Diagnostics (Basel)*, 2022, 12(7):1624.
- [7] Ducoli L, Detmar M. Beyond PROX1: transcriptional, epigenetic, and noncoding RNA regulation of lymphatic identity and function[J]. *Dev Cell*, 2021, 56(4):406-426.
- [8] Zhu L, Tian Q, Gao H, et al. PROX1 promotes breast cancer invasion and metastasis through WNT/ β -catenin pathway via interacting with hnRNPK[J]. *Int J Biol Sci*, 2022, 18(5):2032-2046.
- [9] 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(2021 年版)[J]. *中国癌症杂志*, 2021, 31(6):490-500.
- [10] 樊雷, 刘婧, 王婕. 宫颈癌组织 FMNL3、ASAP1 表达与患者临床病理特征、预后的关系[J]. *中国妇幼健康研究*, 2025, 36(10):14-20.
- [11] Chen S, Cao Z, Prettnner K, et al. Estimates and projections of the global economic cost of 29 cancers in 204 countries and territories from 2020 to 2050[J]. *JAMA Oncol*, 2023, 9(4):465-472.
- [12] Zeng L, Sun X. Correlation of INHBA overexpression with pathological features, antitumor immune response and clinical prognosis in cervical cancer[J]. *Medicina (Kaunas)*, 2023, 59(3):495.
- [13] Svikle Z, Peterfelde B, Sjakste N, et al. Ubiquitin-proteasome system in diabetic retinopathy[J]. *PeerJ*, 2022, 10:e13715.
- [14] Wang J, Xiang Y, Fan M, et al. The ubiquitin-proteasome system in tumor metabolism[J]. *Cancers (Basel)*, 2023, 15(8):2385.
- [15] Liu Y, Pan B, Qu W, et al. Systematic analysis of the expression and prognosis relevance of FBXO family reveals the significance of FBXO1 in human breast cancer[J]. *Cancer Cell Int*, 2021, 21(1):130.
- [16] Meng J, Zhang C, Zhao T, et al. MicroRNA-210 targets FBXO31 to inhibit tumor progression and regulates the Wnt/ β -catenin signaling pathway and EMT in esophageal squamous cell carcinoma[J]. *Thorac Cancer*, 2021, 12(6):932-940.
- [17] Yang M, Niu C. KLF9 regulated FBXO31 inhibits the progression of endometrial cancer and enhances the sensitivity of endometrial cancer cells to cisplatin[J]. *Exp Ther Med*, 2023, 27(2):54.
- [18] Ge Q, Li J, Yang F, et al. Molecular classifications of prostate cancer: basis for individualized risk stratification and precision therapy[J]. *Ann Med*, 2023, 55(2):2279235.
- [19] Li C, Liu F Y, Shen Y, et al. Research progress on the mechanism of glycolysis in ovarian cancer[J]. *Front Immunol*, 2023, 14:1284853.
- [20] Gan L, Li Q, Nie W, et al. PROX1-mediated epigenetic silencing of SIRT3 contributes to proliferation and glucose metabolism in colorectal cancer[J]. *Int J Biol Sci*, 2023, 19(1):50-65.
- [专业责任编辑:游 川]
[中文编辑:方 柳;英文编辑:陈子怡]