

卵巢癌的二元论及其相关蛋白表达差异

陈胜民 王国平 林志仁 袁峰

(中南大学湘雅医学院附属海口医院肿瘤放疗科, 海南 海口 570208)

【摘要】 目的 比较 E-钙粘附素(E-Cadherin)、 β -连环蛋白(β -catenin)、第 10 号染色体缺失的磷酸酶和张力蛋白同源物基因(PTEN)、磷脂酰肌醇-3 激酶(PI3K)、蛋白激酶 B(PKB/Akt)以及 P53 蛋白,在低级别浆液性癌(LGSC)、高级别浆液性癌(HGSC)、早期透明细胞癌(ECCC)与晚期透明细胞癌(ACCC)中表达的差异,探讨卵巢癌(OC)的二元论发病机制。**方法** 收集我院 2002 年 1 月~2017 年 11 月 100 例 OC 石蜡包埋组织,应用 M. D. Anderson 癌症中心的两级组织学分级系统将卵巢浆液性癌(OSC)进行分级,运用国际妇产科联盟(FIGO)分期系统将 OC 分期,采用免疫组织化学法检测 22 例 LGSC、38 例 HGSC、20 例 ECCC 以及 20 例 ACCC 组织中 E-Cadherin、 β -Catenin、PTEN、PI3K110 α 、p-AktSer⁴⁷³以及 P53 蛋白表达,并结合临床病理特征进行统计分析。**结果** E-Cadherin、 β -Catenin 蛋白表达在 LGSC 与 HGSC 以及 ECCC 与 ACCC 之间比较差异均有统计学意义($P < 0.05$)。PTEN、PI3K110 α 、p-AktSer⁴⁷³以及 P53 蛋白表达在 LGSC 与 HGSC 以及 ECCC 与 ACCC 之间比较差异均有统计学意义($P < 0.05$)。在 LGSC 与 ECCC 中 E-Cadherin、 β -Catenin 蛋白表达均呈负相关($P < 0.05$),在 HGSC 中 PTEN 与 PI3Kp110 α 、p-AktSer⁴⁷³以及 P53 蛋白表达均呈负相关($P < 0.05$),在 ECCC 中 PTEN 与 PI3Kp110 α 以及 p-AktSer⁴⁷³蛋白表达均呈负相关($P < 0.05$)。发病年龄 ≤ 50 与 > 50 、G1~2 与 G3 以及 I~II 与 III~IV 期在 LGSC 与 HGSC 以及 ECCC 与 ACCC 之间比较差异均有统计学意义($P < 0.05$)。**结论** E-Cadherin 蛋白表达的缺失和 β -Catenin 蛋白的过度激活共同参与 LGSC 以及 ECCC 的发生、发展,而 PTEN 蛋白表达的缺失,PI3K110 α 以及 p-AktSer⁴⁷³蛋白的过度激活共同参与 HGSC 及 ECCC 的发生、发展,P53 蛋白的过度激活参与 HGSC 及 ACCC 的发生、发展,这为探讨 OC 的二元论发病机制、临床诊治以及预后判断提供了依据。

【关键词】 卵巢癌;上皮型-钙粘蛋白; β -连环蛋白;PTEN-PI3K/Akt 信号通路;P53 蛋白

【中图分类号】 R737.31 **【文献标志码】** A **doi:**10.3969/j.issn.1672-3511.2020.11.009

Dualism of ovarian cancer and the difference of protein expression

CHEN Shengmin, WANG Guoping, LIN Zhiren, YUAN Feng

(The Affiliated Haikou Hospital of Xiangya Medical College, Central South University, Haikou 570208, China)

【Abstract】 **Objective** To compare the expression of E-Cadherin, β -Catenin, PTEN, PI3K110 α , p-AktSer⁴⁷³ and P53 proteins in low grade serous carcinoma (LGSC), high grade serous carcinoma (HGSC), early clear cell carcinoma (ECCC) and advanced clear cell carcinoma (ACCC), explore the dualistic mechanism of ovarian cancer (OC) and provide the basis for diagnosis and treatment of prognosis. **Methods** The ovarian serous carcinoma (OSC) was graded using a two-level histological grade system at M. D. Anderson cancer center. The OC stage was staged using the international union of obstetrics and gynecology (FIGO) staging system. The expression of E-Cadherin, β -Catenin, PTEN, PI3K110 α , p-AktSer⁴⁷³ and P53 protein in 22 LGSC, 38 HGSC, 20 ECCC, and 20 ACCC tissues was examined by immunohistochemical method and statistically analyzed in combination with clinicopathological features. **Results** The expression of E-Cadherin, β -Catenin protein was statistically significant between LGSC and HGSC between ECCC and ACCC ($P < 0.05$). The expression of PTEN, PI3K110 α , p-AktSer⁴⁷³ and P53 protein was statistically significant between LGSC and HGSC between ECCC and ACCC ($P < 0.05$). In LGSC, the expression of E-Cadherin and β -Catenin protein was negatively correlated ($P < 0.05$). In HGSC, PTEN was negatively correlated with the expression of PI3K110 α , p-AktSer⁴⁷³ and P53 protein ($P < 0.05$), and in ECCC, PTEN was negatively correlated with the expression of PI3K110 α , p-AktSer⁴⁷³ ($P < 0.05$). The difference between LGSC and HGSC between ECCC and ACCC between age ≤ 50 and > 50 was statistically significant ($P < 0.05$). The difference between LGSC and HGSC between ECCC and ACCC between G1~2 and G3 was statistically significant ($P < 0.05$). The difference between clinical stage I-II and III-IV was

statistically significant between LGSC and HGSC between ECCC and ACCC ($P < 0.05$). **Conclusion** The deletion of E-Cadherin protein expression and the excessive activation of β -Catenin protein may be involved in the occurrence and development of LGSC and ECCC. The deletion of PTEN protein expression and the excessive activation of PI3K110 α , and p-AktSer⁴⁷³ protein may participate in the occurrence and development of HGSC and ECCC. The excessive activation of p53 protein is involved in the development of HGSC and ACCC, which provides a basis for exploring the dualistic pathogenesis, clinical diagnosis and treatment of OC.

【Key words】 Ovarian carcinoma; E-Cadherin; β -Catenin; PTEN-PI3K/Akt Signal transduction pathway; P53 protein

卵巢癌(ovarian carcinoma, OC)是一类异质性显著的肿瘤,不同类型和级别卵巢肿瘤生物学行为有显著差异,预后明显不同,同时缺乏早期诊断手段,复发率和病死率高,OC 的死亡率居妇科恶性肿瘤的首位^[1]。有文献报道 OC 可以分成两型: I 型 OC 多生长缓慢,在诊断时多为早期,多由交界性肿瘤发展而来,遗传学比较稳定,低级别浆液性癌(Low grade serous carcinoma, LGSC)以及透明细胞癌(Clear cell carcinoma, CCC)归为 I 型 OC; II 型 OC 为快速进展的侵袭性癌,尚未证实很好确定的前驱病变,这组肿瘤有高度的遗传学不稳定性,其特征性遗传学改变是 TP53 基因突变,高级别浆液性癌(High grade serous carcinoma, HGSC)归为 II 型 OC^[2]。但实践中发现,晚期透明细胞癌(Advanced clear cell carcinoma, ACCC)预后比 HGSC 还要差,这明显与 I 型 OC 的临床特征不符。因此我们认为,现有的二元论理论不能很好地解释 CCC 在临床预后上的两极化表现,不应该简单地把 CCC 归类于 I 型 OC^[3]。E-Cadherin/ β -Catenin 与 PTEN-PI3K/Akt 参与 OC 的发生、发展已有报道,但无共同参与的系统研究以及相互之间关系的报道。为此,本研究将 OC 进行分级分期,应用免疫组化法,比较 LGSC、HGSC、ECCC 以及 ACCC 中 E-Cadherin、 β -Catenin、PTEN、PI3K110 α 、p-AktSer⁴⁷³ 以及 P53 蛋白的表达差异,探讨 OC 的二元论发病机制,为 OC 的诊治以及预后判断提供依据。

1 材料与方法

1.1 材料

1.1.1 材料与病例资料 收集我院 2002 年 1 月~2017 年 11 月 100 例 OC 石蜡包埋组织,22 例 LGSC、38 例 HGSC、20 例 ECCC 以及 20 例 ACCC。所有病例均为初发,术前均未接受过放化疗,所有标本均经组织病理学证实。手术病理分期依据 2000 年国际妇产科联盟(FIGO)标准分组,其中 OSC:13 例 I 期、19 例 II 期、28 例 III~IV 期;CCC:其中 I~II 期 CCC 归为 ECCC 20 例,III~IV 期归为 ACCC 20 例;OSC 病理分化程度:22 例 G1~G2,38 例 G3。

1.1.2 主要试剂 鼠抗人 E-Cadherin、 β -Catenin 以

及 PTEN 为单克隆抗体(克隆号 4A2C7、CAT-5H10、28H6),兔抗人 PI3Kp110 α 、p-AktSer⁴⁷³ 以及 P53 为单克隆抗体(克隆号 C73F8、736E11、SP5),E-Cadherin、 β -Catenin、PTEN 以及 P53 抗体和 S-P 试剂盒均购自北京中杉金桥生物技术有限公司,PI3Kp110 α 和 p-AktSer⁴⁷³ 抗体购自美国 CST 公司。

1.2 方法

1.2.1 免疫组织化学法 E-Cadherin、 β -Catenin、PTEN、PI3Kp110 α 、p-AktSer⁴⁷³ 以及 P53 蛋白,采用免疫组织化学 SP 三步法,用已知阳性组织作阳性对照,PBS 代替一抗作阴性对照,以上实验步骤按试剂说明书操作。

1.2.2 结果判断 各蛋白表达均以定位部位出现棕黄色颗粒为阳性,E-Cadherin 阳性部位是细胞膜或细胞质, β -Catenin 阳性部位是细胞膜或细胞核,PTEN、PI3Kp110 α 和 p-AktSer⁴⁷³ 是细胞浆和/或细胞核,P53 是细胞核。在光学显微镜下观察记数,根据阳性细胞百分比和着色强度判断,阳性细胞百分比,即阳性细胞数占总细胞数的百分比:0 分阳性细胞比例 $< 5\%$; 1 分阳性细胞比例 $6\% \sim 25\%$; 2 分阳性细胞比例 $26\% \sim 50\%$; 3 分阳性细胞比例 $51\% \sim 75\%$; 4 分阳性细胞比例 $76\% \sim 100\%$;根据细胞染色强度计分:细胞无显色 0 分;浅棕黄色 1 分;棕黄色 2 分;棕褐色 3 分。由两项记分相乘所得,0~1 分为-,2~4 分为 1+,5~8 分为 2+,9~12 分为 3+。其中-为阴性组,1+/2+/3+为阳性组^[4]。

1.3 统计学分析 采用 SPSS 17.0 统计软件分析,组间差异采用 χ^2 检验,连续性校正,Fisher 精确概率分析,相关性采用 Spearman 等级相关分析。 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 E-Cadherin/ β -Catenin 与 PTEN-PI3K/Akt 在 OC 中表达差异 经 Spearman 等级相关分析,E-Cadherin、 β -Catenin 蛋白表达在 LGSC 与 HGSC 以及 ECCC 与 ACCC 之间比较差异均有统计学意义($P < 0.05$),见表 1。经 Spearman 等级相关分析,PTEN、PI3K110 α 、p-AktSer⁴⁷³ 以及 P53 蛋白表达在 LGSC 与

HGSC 以及 ECCC 与 ACCC 之间比较差异均有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 2。经 Spearman 等级相关分析, 在 LGSC 中 E-Cadherin、 β -Catenin 蛋白表达呈负相关 ($P < 0.05$), 见表 3。经 Spearman 等级相关分析, 在 ECCC 中 E-Cadherin、 β -Catenin 蛋白表达呈负相关 ($P < 0.05$), 见表 4。经 Spearman 等级相关分析, 在 HGSC 中 PTEN 与 PI3Kp110 α 、p-AktSer⁴⁷³ 以及 P53 蛋白表达的均呈负相关 ($P < 0.05$), 见表 5。经 Spearman 等级相关分析, 在 ECCC 中 PTEN 与 PI3Kp110 α 以及 p-AktSer⁴⁷³ 蛋白表达的均呈负相关关系 ($P < 0.05$), 但在 ECCC 中 PTEN 蛋白与 P53 蛋白表达之间无相关性 ($P > 0.05$), 见表 6。

表 1 E-Cadherin、 β -Catenin 蛋白在 OC 中表达率的比较

Table 1 Comparison of E-Cadherin and β -Catenin protein expression in OC

组别	n	E-Cadherin				β -Catenin			
		阴性	阳性	χ^2	P	阴性	阳性	χ^2	P
LGSC	22	18	4	5.111	0.029	2	20	4.689	0.035
HGSC	38	20	18			13	25		
ECCC	20	16	4			5	15		
ACCC	20	6	14	10.101	0.004	13	7	6.465	0.025

表 5 PTEN 与 PI3Kp110 α 、p-AktSer⁴⁷³ 以及 P53 蛋白在 HGSC 中表达的相关性

Table 5 Correlation of PTEN, PI3Kp110 α , p-AktSer⁴⁷³ and p53 proteins expression in HGSC

		PI3Kp110 α				p-AktSer ⁴⁷³				P53			
		阴性	阳性	r	P	阴性	阳性	r	P	阴性	阳性	r	P
PTEN	阴性	5	27	-0.438	<0.05	4	28	-0.353	<0.05	6	26	-0.397	<0.05
	阳性	4	2			3	3			4	2		

表 6 PTEN 与 PI3Kp110 α 以及 p-AktSer⁴⁷³ 蛋白在 ECCC 中表达的相关性

Table 6 Correlation of PTEN, PI3Kp110 α and p-AktSer⁴⁷³ proteins expression in ECCC

		PI3Kp110 α				p-AktSer ⁴⁷³				P53			
		阴性	阳性	r	P	阴性	阳性	r	P	阴性	阳性	r	P
PTEN	阴性	1	14	-0.577	<0.05	2	13	-0.467	<0.05	12	3	-0.378	>0.05
	阳性	3	2			3	2			2	3		

2.2 OC 各组间的临床病理特征差异 发病年龄 ≤ 50 岁与 >50 岁在 LGSC 与 HGSC 之间比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 组织分化分级 G1~2 与 G3 在 LGSC 与 HGSC 之间比较差异有统计学意义 ($P < 0.01$), 临床分期 I~II 与 III~IV 在 LGSC 与 HGSC 之间比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 发病年龄 \leq

表 2 PTEN、PI3Kp110 α 、p-AktSer⁴⁷³ 以及 P53 蛋白在 OC 中表达率的比较

Table 2 Comparison of expression of PTEN, PI3Kp110 α , p-AktSer⁴⁷³ and p53 proteins in OC

组别	n	PTEN		PI3K		PI3K		P53	
		阳性	P	阳性	P	阳性	P	阳性	P
LGSC	22	17		8	0.006	7		5	
HGSC	38	5	<0.01	28		31	<0.01	29	<0.01
ECCC	20	5		17	0.001	15	0.025	4	0.010
ACCC	20	14	0.010	6		7		13	

表 3 E-Cadherin、 β -Catenin 蛋白在 LGSC 中表达的相关性

Table 3 Correlation of E-Cadherin and β -Catenin protein expression in LGSC

		β -Catenin		r	P
		阴性	阳性		
E-Cadherin	阴性	1	17	-0.500	0.018
	阳性	2	2		

表 4 E-Cadherin、 β -Catenin 蛋白在 ECCC 中表达的相关性

Table 4 Correlation of E-Cadherin and β -Catenin protein expression in ECCC

		β -Catenin		r	P
		阴性	阳性		
E-Cadherin	阴性	2	13	-0.467	0.038
	阳性	3	2		

50 与 >50 在 ECCC 与 ACCC 之间比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 组织分化分级 G1~2 与 G3 在 ECCC 与 ACCC 之间比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 临床分期 I~II 与 III~IV 在 ECCC 与 ACCC 之间比较差异有统计学意义 ($P < 0.01$), 见表 7。

表 7 OC 临床病理特征的比较

Table 7 Comparison of clinicopathological features of OC

组别	n	年龄(岁)		P	组织分化		P	临床分期		P
		≤ 50	> 50		G1~G2	G3		I~II	III~IV	
LGSC	22	13	9	0.015	22	0	<0.01	16	6	0.032
HGSC	38	10	28		0	38		16	22	
ECCC	20	12	8	0.022	11	9	0.019	13	7	0.001
ACCC	20	4	16		3	17		2	18	

3 讨论

OC 是常见的妇科恶性肿瘤,早期诊断率低,复发率以及死亡率居高不下,预后差。目前认为,OC 并非一个单一的疾病,而是具有异质性的一组疾病,不同病理类型的卵巢癌发病起源并不相同,是不同的疾病^[5]。二元论理论把 OC 可以分成两型: I 型 OC 多生长缓慢,多由交界性肿瘤发展而来,遗传学比较稳定,在诊断时多为早期, I 型 OC 包括 LGSC、黏液性癌、子宫内膜样癌以及 CCC; II 型 OC 是一类快速进展的侵袭性癌,尚未证实很好确定的前驱病变,这类肿瘤有高度的遗传学不稳定性,其特征性遗传学改变是 TP53 基因突变, II 型 OC 包括 HGSC、移行细胞癌、癌肉瘤以及未分化癌。在二元论中将 CCC 归为 I 型 OC,实践中发现, ECCC 预后较好,但 ACCC 预后比 HGSC 还要差,这明显与 I 型 OC 的临床特征不符。因此我们认为,现有的二元论理论不能很好地解释 CCC 在临床预后上的两极化表现,不应该简单地把 CCC 归类于 I 型 OC,应将 CCC 分成两类^[6-8]。DOCHIT 等^[9]提出了 OSC 的组织学两级分级系统,即将 OSC 分为 LGSC 和 HGSC,两级分级系统符合 OC 的二元论发生机制,具有良好的应用前景。OSC 两级组织学分级系统主要是依据肿瘤细胞核的形态,其中 LGSC 细胞乳头状排列,细胞大小相对一致,轻中度异型性,核大小的变异(最大:最小细胞核直径) <3 倍,核分裂指数 ≤ 12 个/10 个 HPF(高倍视野);而 HGSC 细胞形态异型性显著,核仁明显,多为 3 级核,核大小变异 ≥ 3 倍,核分裂指数 $> 12/10$ HPF^[10-11]。研究发现 LGSC 起源于卵巢皮质内的上皮包涵囊肿或输卵管上皮,浆液性囊腺瘤以及交界性浆液性肿瘤是其前驱病变,早期分子事件是 K-RAS、BRAF 或 ERBB2 基因突变。HGSC 由正常卵巢表面上皮、包涵囊肿甚至输卵管上皮直接发展形成,其前驱病变尚未明确,早期分子事件是 P53 突变^[12-13]。LGSC 与 HGSC 在形态学以及发生机制等方面众多不同,同时两者的临床特征生物学行为也明显不同。LGSC 发病率以及发病年龄均低于 HGSC,而 5 年生存率高于 HGSC; LGSC 病程进展缓慢,大多数病例对铂类化疗药物不敏感,但是治疗后复发率低,有些病程甚至可长达 20 年,大部分患者最终死于广泛的腹腔内播散。而 HGSC 病情发展迅速,具有高度侵袭性,在诊断时多为晚期,初始时对铂类化疗药有效但易耐药,复发率高,病程短^[14-15]。

E-Cadherin、 β -catenin 作为 Wnt 信号传导通路的主要成员,在正常情况下,在细胞质内部 E-Cadherin 和 β -Catenin 形成复合体,使相邻细胞形成稳定连接。但当 β -Catenin 的酪氨酸磷酸化, E-Cadherin/

β -Catenin 复合体解聚, E-Cadherin 表达下调,导致细胞间的粘附力降低,细胞发生分散而出现向外周侵袭性生长的现象,脱离原发灶而发生转移^[16]。本研究显示, E-Cadherin 与 β -Catenin 蛋白表达在 LGSC 与 HGSC 以及 ECCC 与 ACCC 之间比较差异均有统计学意义。在 LGSC 与 ECCC 中 E-Cadherin、 β -Catenin 蛋白表达均呈负相关,表明 E-Cadherin 蛋白表达的缺失伴随 β -Catenin 蛋白的过度激活,可能共同参与 LGSC 及 ECCC 的发生、发展。

PTEN 基因是肿瘤抑制基因, PTEN 蛋白具有蛋白磷酸酶活性和脂质磷酸酶活性。PTEN 通过其脂质磷酸酶活性作用于 PI3K 的下游靶分子 3,4,5-三磷酸磷脂酰肌醇(Phosphatidylinositol 3,4,5-trisphosphate, PIP3) 阻断 PI3K/AKT 信号传导通路实现其抑癌作用,称为 PTEN-PI3K/Akt 信号传导通路^[17-18]。有研究报道 IA 型 PI3K 与肿瘤关系密切, IA 型 PI3K 是由催化亚基 p110 和调节亚基 p85 组成的异二聚体。Akt 是一种丝氨酸/苏氨酸(Ser/Thr) 蛋白激酶,是 PI3K 信号传导途径中的下游靶激酶。正常情况下, PTEN 负调节 PI3K,但在细胞外因子异常刺激下 Ras 和 p110 α 直接结合使 PI3K 活化。PTEN 缺失和/或 PI3K 激活使下游分子 AktSer⁴⁷³ 磷酸化导致 Akt 活化,激活或抑制其下游靶蛋白,促使肿瘤的发生发展^[19-21]。本研究显示, PTEN、PI3K110 α 、p-AktSer⁴⁷³ 以及 P53 蛋白表达在 LGSC 与 HGSC 以及 ECCC 与 ACCC 之间比较差异均有统计学意义。在 HGSC 中 PTEN 与 PI3Kp110 α 、p-AktSer⁴⁷³ 以及 P53 蛋白表达均呈负相关关系,在 ECCC 中 PTEN 与 PI3Kp110 α 以及 p-AktSer⁴⁷³ 蛋白表达均呈负相关,表明 PTEN 蛋白表达的缺失和 PI3K110 α 、p-AktSer⁴⁷³ 及 P53 蛋白的过度激活,可能共同参与 HGSC 的发生、发展, PTEN 蛋白表达的缺失和 PI3K110 α 以及 p-AktSer⁴⁷³ 蛋白的过度激活,可能共同参与 ECCC 的发生、发展,而 P53 蛋白的过度激活参与 ACCC 的发生、发展。同时,患者发病年龄、组织分化以及临床分期在 LGSC 与 HGSC 以及 ECCC 与 ACCC 之间比较差异均有统计学意义。因此 E-Cadherin 蛋白表达的缺失和 β -Catenin 蛋白的过度激活,共同参与 LGSC 及 ECCC 的发生、发展,而 PTEN 蛋白表达的缺失, PI3K110 α 以及 p-Akt-Ser⁴⁷³ 蛋白的过度激活,共同参与 HGSC 及 ECCC 的发生、发展, P53 蛋白的过度激活参与 HGSC 及 ACCC 的发生、发展,为探讨 OC 的二元论发病机制、临床诊治以及预后判断提供依据。

目前为止,关于 OC 病因及发生机制尚不清楚,为降低 OC 的发生率,提高生存期以及生活质量,其发病

机制的研究是目前的重中之重。研究发现 E-Cadherin/ β -Catenin 与 PTEN-PI3K/Akt 信号通路参与 OC 的发生、发展。本研究应用免疫组化法分别从蛋白质表达方面比较 LGSC 与 HGSC 以及 ECCC 与 ACCC 组织之间各蛋白表达情况,探讨各自的功能和相互关系,不仅有助于揭示 OSC 的病因以及发病机制,而且为 OC 的早期诊断,开发新的抗癌药物和寻求新的基因治疗以及预后判断提供了新的思路。

4 结论

E-Cadherin 蛋白表达的缺失和 β -Catenin 蛋白的过度激活共同参与 LGSC 及 ECCC 的发生、发展,而 PTEN 蛋白表达的缺失,PI3K110 α 及 p-AktSer⁴⁷³ 蛋白的过度激活共同参与 HGSC 及 ECCC 的发生、发展,P53 蛋白的过度激活参与 HGSC 及 ACCC 的发生、发展,这为探讨 OC 的二元论发病机制、临床诊治以及预后判断提供了依据。

【参考文献】

[1] ROSE P G, JAVA J J, SALANI R, *et al.* Nomogram for Predicting Individual Survival After Recurrence of Advanced-Stage, High-Grade Ovarian Carcinoma[J]. *Obstetrics & Gynecology*, 2019, 133(2): 245-254.

[2] HATANO Y, HATANO K, TAMADA M, *et al.* A comprehensive review of ovarian serous carcinoma[J]. *Advances in Anatomical Pathology*, 2019, 26(5): 329-339.

[3] YAUY K, IMBERT-BOUTEILLE M, BUBIEN V, *et al.* Ovarian Clear Cell Carcinoma in Cowden Syndrome[J]. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network*, 2019, 17(1): 7-11.

[4] 陈胜民. PTEN、PI3K 和 Akt 蛋白表达与卵巢浆液性癌临床病理学的相关性研究[D]. 石河子:石河子大学, 2011: 4-5.

[5] CHEN M, JIN Y, BI Y L, *et al.* A survival analysis comparing women with ovarian low-grade serous carcinoma to those with high-grade histology[J]. *OncoTargets and Therapy*, 2014, 7: 1891-1899.

[6] BATTISTA M J, COTARELO C, ALMSTEDT K, *et al.* Validation of a two-tier grading system in an unselected, consecutive cohort of serous ovarian cancer patients[J]. *Arch Gynecol Obstet*, 2016, 294(3): 599-606.

[7] GOUNARIS I, BRENTON J D. Molecular pathogenesis of ovarian clear cell carcinoma[J]. *Future Oncol*, 2015, 11(9): 1389-1405.

[8] 王小兰. 二元论下卵巢透明细胞癌的再分型[J]. *现代医学*, 2015, 43(1): 128-131.

[9] DOCHIT C, STEPAN A E, MĂRGĂRITESCUC, *et al.* Architectural Histopathological Changes in Ovarian Serous Carcinomas[J]. *Curr Health Sci J*, 2018, 44(4): 356-361.

[10] ENZO R, THAÏS B, BEYHAN A, *et al.* Low-grade Serous Ovarian Carcinoma[J]. *Geburtshilfe und Frauenheilkunde*, 2018, 78(10): 972-976.

[11] LISIO M A, FU L, GAO Z H, *et al.* High-Grade Serous Ovarian Cancer: Basic Sciences, Clinical and Therapeutic Standpoints[J]. *International Journal of Molecular Sciences*, 2019, 20(4): 952-956.

[12] ZHU H, YU J J. Gene expression patterns in the histopathological classification of epithelial ovarian cancer[J]. *experimental and therapeutic medicine*, 2010, 1: 187-192.

[13] 谭芳春, 李力. 卵巢癌分子分型及其临床应用的研究进展[J]. *肿瘤防治研究*, 2018, 45(2): 106-109.

[14] CLARKE C L, KUSHI L H, CHUBAK J, *et al.* Predictors of Long-Term Survival among High-Grade Serous Ovarian Cancer Patients[J]. *Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention*, 2019, 28(5): 996-999.

[15] NIXON K, WULANDARI R, CURRY E, *et al.* Describing intratumoural heterogeneity in highgrade serous ovarian cancer[J]. *BJOG: An International Journal of Obstetrics and Gynaecology*, 2019, 87-88.

[16] BHAGAT R, PREMALATA C S, SHILPA V, *et al.* Altered expression of β -catenin, E-cadherin, and E-cadherin promoter methylation in epithelial ovarian carcinoma[J]. *null*, 2013, 34(4): 2459-2468.

[17] LIU J, CHEN W, ZHANG H, *et al.* MiR-214 targets the PTEN-mediated PI3k/Akt signaling pathway and regulates cell proliferation and apoptosis in ovarian cancer[J]. *Oncology Letters*, 2017, 14(5): 5711-5718.

[18] 温桂海, 王涛, 朱涛. 羧基酰胺通过调控 PI3K/Akt 信号通路促进胃癌 BGC-823 细胞 p53 表达的实验研究[J]. *西部医学*, 2016, 28(10): 1345-1348.

[19] 王涛, 温桂海, 张桂东, 等. miR-21 调控 PTEN/Akt 信号通路抑制肝癌 HepG2 细胞增殖的实验研究[J]. *西部医学*, 2016, 28(2): 27-30.

[20] CONDE-PEREZ A, GROS G, LONGVERT C, *et al.* A caveolin dependent and PI3K/AKT-independent role of PTEN in β -catenin transcriptional activity[J]. *NATURE COMMUNICATIONS*, 2015, 26(8): 1-14.

[21] 郝礼森, 刘博, 宋小杰, 等. 野生型 PTEN 过表达对体外活化大鼠肝星状细胞 ERK 信号转导的影响[J]. *西部医学*, 2017, 29(3): 326-334.

(收稿日期: 2020-03-07; 修回日期: 2020-04-01; 编辑: 黎仕娟)