

## ◆ 医学前沿与研究 ◆

Wnt 信号通路相关分子 LGR5、CDK5 和  $\beta$ -catenin 在结直肠侧向发育型肿瘤中的表达及其临床意义\*

韦二丹,丘新泽,吴江妮,彭 鹏,李 信,邹 军,黄杰安,刘诗权\*\*

(广西医科大学第二附属医院消化内科,广西南宁 530007)

**摘要:**为探讨 Wnt 信号通路相关分子富含亮氨酸重复序列 G 蛋白偶联受体 5(Leucine-rich repeat-containing G protein-coupled Receptor 5, LGR5)、细胞周期蛋白依赖性激酶 5(Cyclin-Dependent Kinase 5, CDK5)和  $\beta$ -连环蛋白( $\beta$ -catenin)在结直肠侧向发育型肿瘤(Laterally Spreading Tumor, LST)中的表达及其临床意义,收集 2017 年 1 月-2021 年 11 月于广西医科大学第二附属医院行内镜治疗的 56 例 LST 患者的临床资料和组织标本,另收集 58 例结直肠隆起型腺瘤(Protruded-type colorectal Adenoma, PA)、44 例结直肠癌(Colorectal Cancer, CRC)和相应的正常组织及相应临床资料,采用免疫组织化学染色法测定组织中 Wnt 通路相关分子 LGR5、CDK5 和  $\beta$ -catenin 在 LST、PA、CRC 和正常组织中的表达。结果表明:LST 不同亚型在性别、年龄、病变部位及病理类型上的差异不具有统计学意义( $P>0.05$ ),在病变大小上的差异具有统计学意义( $P<0.05$ )。LST 与 PA 在年龄、病变部位及病理学类型和病变大小上的差异有统计学意义( $P<0.05$ ),但性别差异无统计学意义( $P>0.05$ )。免疫组织化学染色法测定显示,LGR5、CDK5 及  $\beta$ -catenin 在正常组织、PA、LST 和 CRC 中的表达逐渐增高,并且 3 种蛋白在 LST 组织的表达水平均高于正常组织和 PA。Wnt 信号通路相关分子 LGR5、CDK5 和  $\beta$ -catenin 在正常组织、PA、LST 和 CRC 中的阳性表达率逐渐增高,提示 Wnt 信号通路及其相关因子 LGR5、CDK5 和  $\beta$ -catenin 可能在 LST 的发生、发展中发挥重要作用。

**关键词:**结直肠侧向发育型肿瘤;结直肠癌;G 蛋白偶联受体 5;细胞周期蛋白依赖性激酶 5; $\beta$ -连环蛋白

中图分类号:R446.8,R735.3 文献标识码:A 文章编号:1005-9164(2023)02-0375-08

DOI:10.13656/j.cnki.gxkx.20230529.018

结直肠癌(Colorectal Cancer, CRC)是发病率位列全球第三的恶性肿瘤,也是导致癌症相关死亡的第

二大原因,且 CRC 的预后与早期诊断密切相关,多数早期 CRC 可以治愈,5 年生存率可达 90%,而晚期

收稿日期:2022-02-22

修回日期:2022-05-05

\* 国家自然科学基金项目(81460380),广西自然科学基金项目(2020GXNSFAA159056),广西医学高层次骨干人才培养“139”计划培养人选项目(G202003016)和广西中医药适宜技术开发与推广项目(GZSY21-56)资助。

## 【第一作者简介】

韦二丹(1998-),女,在读硕士研究生,主要从事消化道肿瘤研究。

## 【\*\*通信作者】

刘诗权(1975-),男,主任医师,主要从事消化内镜介入治疗、消化道肿瘤发病及转移机制研究,E-mail:poempower@163.com。

## 【引用本文】

韦二丹,丘新泽,吴江妮,等. Wnt 信号通路相关分子 LGR5、CDK5 和  $\beta$ -catenin 在结直肠侧向发育型肿瘤中的表达及其临床意义[J]. 广西科学, 2023,30(2):375-382.

WEI E D, QIU X Z, WU J N, et al. Expression and Clinical Significance of Wnt Pathway Related Molecules LGR5, CDK5 and  $\beta$ -catenin in Colorectal Laterally Spreading Tumor [J]. Guangxi Sciences, 2023, 30(2): 375-382.

CRC 生存率则不足 10%<sup>[1]</sup>。因此,研究 CRC 癌前病变的发生、发展及其早期诊治,对 CRC 防治具有重要意义。其中,具有高度恶性潜能的结直肠侧向发育型肿瘤(Laterally Spreading Tumor, LST)逐渐成为研究热点。LST 是一类直径大于或等于 10 mm,并侧向扩展生长的表浅型病变。根据内镜形态可划分为颗粒型(Granular Type, LST-G)和非颗粒型(Non-Granular Type, LST-NG),其中颗粒型包括颗粒均一型(Homogeneous Type, LST-GH)和结节混合型(Nodular-Mixed, LST-GM),非颗粒型包括扁平隆起型(Flat Elevated Type, LST-F)和假凹陷型(Pseudo Depressed Type, LST-D)<sup>[2,3]</sup>。

目前关于 LST 侧向生长和癌变倾向的分子机制尚未明了。有研究提示 Wnt 信号通路的激活可能与 LST 的发生、发展相关<sup>[4]</sup>,但具体机制尚未阐明,仍需进一步探讨 Wnt 信号通路对 LST 的影响。LST 作为一种恶变潜能较高的癌前病变,通过研究其发生、发展及恶变的机制,可为结直肠癌的防治提供思路。Wnt 信号通路相关分子富含亮氨酸重复序列 G 蛋白偶联受体 5(Leucine-rich repeat-containing G protein-coupled Receptor 5, LGR5)、细胞周期蛋白依赖性激酶 5(Cyclin-Dependent Kinase 5, CDK5)和  $\beta$ -连环蛋白( $\beta$ -catenin)均与肿瘤生物学行为关系紧密,并与多种肿瘤的不良预后有关<sup>[5-7]</sup>。已有研究表明, $\beta$ -catenin 在 LST 的发生、发展中具有重要意义,但尚无 LGR5 和 CDK5 在 LST 中的相关研究。本研究通过分析 Wnt 信号通路相关分子 LGR5、CDK5 和  $\beta$ -catenin 在正常组织、隆起型腺瘤(Protruded-type colorectal Adenoma, PA)、LST 和 CRC 中的表达水平,为探讨 LST 的发生、发展及临床诊治提供一定的参考依据。

## 1 材料与方法

### 1.1 材料

#### 1.1.1 组织标本

收集 2017 年 1 月至 2021 年 11 月在广西医科大学第二附属医院行内镜治疗患者的 LST 组织标本 56 例,其中男性 32 例,女性 24 例;年龄为 27 - 80 岁;LST 直径: $>20$  mm 14 例, $\leq 20$  mm 42 例;LST 部位:近端结肠 27 例,远端结肠 17 例,直肠 12 例;LST 病理分型:LST-GH 14 例,LST-GM 26 例,LST-F 15 例,LST-D 1 例,因为 LST-D 只有 1 例,故将 LST-F 和 LST-D 合并统计。收集经内镜切除的

PA 58 例,其中男性 41 例,女性 17 例;年龄为 25 - 63 岁;直径: $>20$  mm 5 例, $\leq 20$  mm 53 例;病变部位:近端结肠 14 例,远端结肠 30 例,直肠 14 例。收集外科手术治疗 CRC 及相应正常组织 44 例,其中男性 31 例,女性 13 例;年龄为 34 - 81 岁;肿瘤部位:近端结肠 15 例,远端结肠 18 例,直肠 11 例。所有标本均经病理证实。

#### 1.1.2 主要试剂

SP-9000 免疫组化试剂盒、DAB 显色试剂盒、柠檬酸修复液均购自北京中衫金桥生物技术有限公司,免疫组化一抗来源: $\beta$ -catenin (8480T-100  $\mu$ L)购自 CST 公司、LGR5 (ab273092 - 100  $\mu$ L)和 CDK5 (ab40773-100  $\mu$ L)均购自 Abcam 公司。

### 1.2 免疫组织化学染色法

用甲醛固定和石蜡包埋组织标本,切片,厚度约 2  $\mu$ m;将组织切片置于 60  $^{\circ}$ C 恒温烤箱中烘烤 30 min;二甲苯脱蜡后,使用不同浓度的酒精(浓度从高到低)进行水化,最后用蒸馏水清洗切片,依次经组织抗原修复、灭活内源性过氧化物酶、正常山羊血清封闭、一抗孵育。湿盒内 4  $^{\circ}$ C 冰箱过夜。过夜后复温、二抗孵育、滴加辣根过氧化物酶标记的链霉素卵白素,DAB 显色、苏木素复染、盐酸酒精分化、自来水冲洗,返蓝后用中性树脂封片。

### 1.3 染色结果判定

采用 10 倍放大倍数扫描染色组织,获得细胞分布的整体印象。评估阳性细胞,以更高的放大率进行半定量分析,并确定最终分数。根据细胞染色强度、阳性细胞比例得出最终评分。免疫染色强度评分如下:0(无免疫染色)、1(弱免疫染色)、2(中等免疫染色)和 3(强免疫染色)。细胞的阳性比例评分如下:0(阳性细胞 $<5\%$ )、1(阳性细胞 $5\% - 25\%$ )、2(阳性细胞 $26\% - 50\%$ )和 3(阳性细胞 $>50\%$ )。最终染色分数为染色强度分数乘以阳性细胞染色比例分数。0 - 2 分被定义为阴性(-)表达,3 分及以上被定义为阳性(+)表达。

### 1.4 统计学方法

数据分析采用 R 语言软件进行统计(版本:4.0.3)。两组计量资料的比较采用  $t$  检验或 Wilcoxon 秩和检验,多组计量资料的比较采用方差分析或 Kruskal-Wallis H 检验,计数资料采用卡方检验或 Fisher 确切概率法分析。所有结果检验取双侧  $P$  值, $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果与分析

### 2.1 临床病理资料分析

LST 各亚型之间在性别、年龄、病变部位及病理类型上差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ ), 在病变大小上差异具有统计学意义 ( $P < 0.05$ ) (表 1)。通过对 LST 和 PA 的临床病理资料进行比较, 发现两者性别

差异没有统计学意义 ( $P > 0.05$ ), 而年龄、病变部位、病理类型和病变大小差异具有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。本研究中 LST 主要位于近端结肠 (48.21%), 而 PA 主要位于远端结肠 (51.72%), LST 的病变大小比 PA 更大 ( $P < 0.05$ ), 并且 LST 相对 PA 具有更高的癌变率 (表 2)。

表 1 LST 的临床病理特征

Table 1 Clinical features of patients with LST

项目 Item	分类 Classification	LST-NG	LST-GM	LST-GH	<i>P</i>
Number		16	26	14	
Gender/ [number (%)]					0.859
	Male	10 (62.50)	14 (53.85)	8 (57.14)	
	Female	6 (37.50)	12 (46.15)	6 (42.86)	
Age		62.00 [50.00, 68.25]	64.00 [55.25, 68.50]	60.00 [55.00, 62.00]	0.753
Lesion location/ [number (%)]※					0.596
	Proximal colon	7 (43.75)	11 (42.31)	9 (64.29)	
	Distal colon	5 (31.25)	8 (30.77)	4 (28.57)	
	Rectum	4 (25.00)	7 (26.92)	1 (7.14)	
Pathological type/ [number (%)]					0.453
	Tubular adenoma	8 (50.00)	13 (50.00)	7 (50.00)	
	Villous adenoma	0 (0.0)	2 (7.69)	1 (7.14)	
	Tubular villous adenoma	3 (18.75)	6 (23.08)	2 (14.29)	
	Serrated lesion	3 (18.75)	0 (0.00)	3 (21.43)	
	Canceration※	2 (12.50)	5 (19.23)	1 (7.14)	
Tumor size/ [number (%)]					0.004
	≤20 mm	16 (100.00)	15 (57.69)	11 (78.57)	
	>20 mm	0 (0.00)	11 (42.31)	3 (21.43)	

Note: ※ proximal colon includes cecum, ascending colon and transverse colon. Distal colon includes descending colon and sigmoid colon. Canceration refers to intramucosal carcinoma + submucosal carcinoma + high-grade intramucosal neoplasia.

表 2 LST 和 PA 的临床病理特征比较

Table 2 Comparison of clinical features of patients with LST and PA

项目 Item	分类 Classification	LST	PA	<i>P</i>
Number		56	58	
Gender/(%)				0.190
	Male	32 (57.14)	41 (70.69)	
	Female	24 (42.86)	17 (29.31)	
Age		59.93 [47.79, 72.07]	54.76 [43.04, 66.48]	0.023
Lesion location/ [number (%)]※				0.020
	Proximal colon	27 (48.21)	14 (24.14)	
	Distal colon	17 (30.36)	30 (51.72)	

续表

Continued table

项目 Item	分类 Classification	LST	PA	<i>P</i>
Pathological type/ [number (%)]	Rectum	12 (21.43)	14 (24.14)	0.002
	Tubular adenoma	28 (50.00)	30 (51.73)	
	Villous adenoma	3 (5.36)	5 (8.62)	
	Tubular villous adenoma	11 (19.64)	22 (37.93)	
	Serrated lesion	6 (10.71)	0 (0.00)	
	Canceration※	8 (14.29)	1 (1.72)	
Tumor size/ [number (%)]	≤20 mm	42 (75.00)	53 (91.38)	0.036
	>20 mm	14 (5.00)	5 (8.62)	

Note: ※ proximal colon includes cecum, ascending colon and transverse colon. Distal colon includes descending colon and sigmoid colon. Canceration refers to intramucosal carcinoma + submucosal carcinoma + high-grade intramucosal neoplasia.

## 2.2 各组织中 LGR5、CDK5 和 $\beta$ -catenin 的表达情况

免疫组织化学染色显示, LGR5、CDK5 和  $\beta$ -catenin 在正常组织中的表达较弱, 在 PA、LST 和 CRC

组织中升高, LGR5 和 CDK5 主要表达于质膜中, 呈淡黄色、棕黄色甚至褐色颗粒;  $\beta$ -catenin 表达于细胞质膜及细胞核中, 呈淡黄色、棕黄色甚至褐色颗粒(图 1-图 3)。

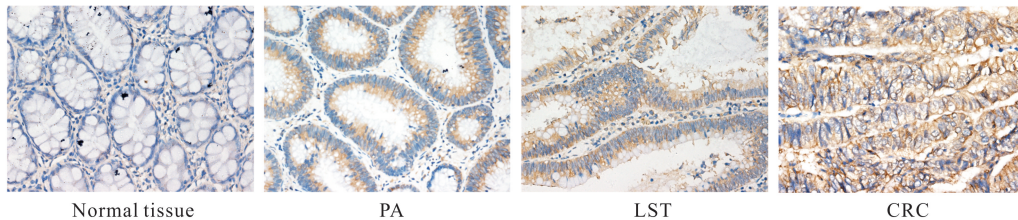


图 1 LGR5 在不同组织中的表达(400×)

Fig. 1 Expression of LGR5 in different tissues (400×)

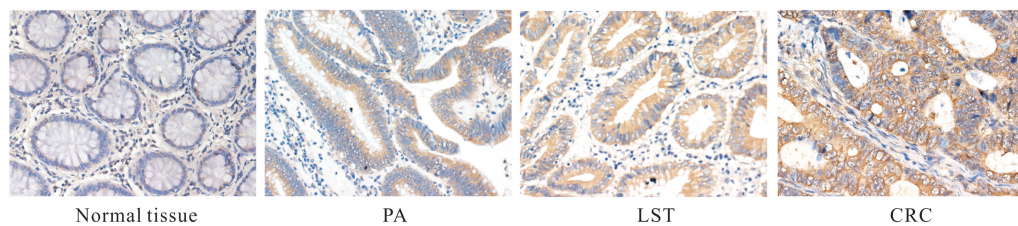
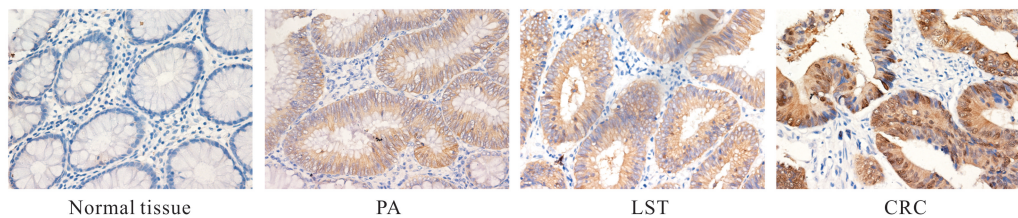


图 2 CDK5 在不同组织中的表达(400×)

Fig. 2 Expression of CDK5 in different tissues (400×)

图 3  $\beta$ -catenin 在不同组织中的表达(400×)Fig. 3 Expression of  $\beta$ -catenin in different tissues (400×)



### 2.3 LGR5、CDK5 和 $\beta$ -catenin 在正常组织、PA、LST 和 CRC 中的表达情况

LGR5 在正常组织、PA、LST 和 CRC 中的阳性率分别是 61.36%、51.72%、80.36% 和 97.73%，CDK5 在正常组织、PA、LST 和 CRC 中的阳性率分别是 27.27%、55.17%、78.57%、90.91%， $\beta$ -catenin

在正常组织、PA、LST 和 CRC 中的阳性率分别是 31.82%、48.28%、89.29%、88.64%。LGR5、CDK5 及  $\beta$ -catenin 在 LST 中的表达均高于正常组织和 PA，差异具有统计学意义 ( $P < 0.05$ , 表 3)。LGR5、CDK5 和  $\beta$ -catenin 在不同 LST 亚型之间的表达差异均无统计学意义 ( $P > 0.05$ , 表 4)。

表 3 LGR5、CDK5 和  $\beta$ -catenin 在正常组织、PA、LST 和 CRC 中的表达情况

Table 3 Expression of LGR5, CDK5 and  $\beta$ -catenin in normal tissues, PA, LST and CRC

组织 Tissue	例数 Number	LGR5			CDK5			$\beta$ -catenin		
		阴性 Negative	阳性 Positive	<i>P</i>	阴性 Negative	阳性 Positive	<i>P</i>	阴性 Negative	阳性 Positive	<i>P</i>
Normal tissues	44	17	27	0.000	32	12	0.000	30	14	0.000
PA	58	28	30		26	32		30	28	
LST	56	11	45		12	44		6	50	
CRC	44	1	43		4	40		5	39	
Normal tissues vs LST				0.035			0.000			0.000
PA vs LST				0.001			0.008			0.000
CRC vs LST				0.007			0.094			1.000

表 4 LGR5、CDK5 和  $\beta$ -catenin 在 LST 各亚型中的表达情况

Table 4 Expression of LGR5, CDK5 and  $\beta$ -catenin in LST subtypes

LST 亚型 LST subtype	例数 Number	LGR5			CDK5			$\beta$ -catenin		
		阴性 Negative	阳性 Positive	<i>P</i>	阴性 Negative	阳性 Positive	<i>P</i>	阴性 Negative	阳性 Positive	<i>P</i>
LST-GH	16	4	12	0.690	3	13	0.769	2	14	0.748
LST-GM	26	4	22		5	21		2	24	
LST-NG	14	3	11		4	10		2	12	

## 3 讨论

LST 作为一类特殊类型的癌前疾病，癌变率明显高于 PA<sup>[8]</sup>。本研究中 LST 癌变率为 14.29%，明显高于 PA，因此 LST 作为一种具有较高恶变潜能的结直肠病变受到越来越多的关注，但其特殊生长方式的分子机制及恶变机制尚不清楚。研究表明 Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路参与多种肿瘤的进程<sup>[9]</sup>，并且研究发现 Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路参与 LST 发生、发展，甚至与恶变过程密切相关<sup>[10]</sup>，然而该信号通路调控 LST 的具体机制尚未完全阐明。

Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路是一条保守的信号轴，参与各种生理过程，如增殖、分化、凋亡、迁移、侵袭和组织稳态<sup>[11]</sup>。 $\beta$ -catenin 作为 Wnt 经典信号通路中最关键的传递分子，其通过促进癌基因的转录导致肿瘤的发生<sup>[12,13]</sup>。有研究发现  $\beta$ -catenin 在 LST 组织

中的表达水平明显高于 PA<sup>[14]</sup>，并且 Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路的激活与 LST 发生、发展，甚至恶变过程密切相关<sup>[15]</sup>。本研究证实  $\beta$ -catenin 在正常组织、PA、LST 和 CRC 中的阳性表达率逐渐增高，且  $\beta$ -catenin 在 LST 与 CRC 中的表达无明显差异，也表明 Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路的激活可能参与 LST 发生、发展与恶变<sup>[10]</sup>。

CDK5、LGR5 均是 Wnt 信号通路的重要蛋白<sup>[5,6]</sup>。研究表明，CDK5 参与多种癌症的肿瘤增殖、迁移和侵袭过程<sup>[16]</sup>。在本研究中，LST 组织中 CDK5 的表达高于正常组织及 PA 组织，提示 CDK5 可能与 LST 的特殊生长方式相关。研究报道 CDK5 可影响 E-钙黏蛋白和 N-钙黏蛋白等表达，导致细胞黏附能力的改变，从而促进上皮间质转化 (Epithelial-Mesenchymal Transition, EMT)<sup>[17]</sup>，并且已经证明 CDK5 可以通过激活 Wnt 信号通路介导 EMT 过程

促进 CRC 的进展<sup>[18]</sup>。本研究中, CDK5 在 LST 中与 CRC 组织表达无明显差异, 提示 LST 和 CRC 可能有相似的 Wnt 信号通路活动水平, CDK5 与恶变潜能密切相关。

LGR5 是 Wnt 信号传导的一部分, 可以调节 Wnt 信号通路的表达水平, 并且对肿瘤的发生、发展和转移起至关重要的作用<sup>[19]</sup>。本研究发现 LGR5 在 LST 组织表达水平低于 CRC 组织而高于 PA 组织。有研究发现 LGR5 在正常组织、炎性息肉、腺瘤、腺癌中的阳性表达呈现逐渐增高趋势, 考虑其表达与异型增生程度相关<sup>[20]</sup>。提示 LGR5 可能参与 LST 的特殊生长方式或恶变潜能, 是促进结直肠黏膜组织异性增生并进一步导致 LST 癌变进展的重要分子。

已有研究表明 LST 的生长特征可能与细胞极性密切相关<sup>[21]</sup>, 正常结直肠上皮组织良好的结构与顶端和基底外侧极性相关, 细胞极化是指细胞内有组织地建立不对称性<sup>[22]</sup>, EMT 是指上皮细胞顶端-基底极性的丧失和间质细胞前-后极性的重新启动<sup>[23]</sup>。在某些特殊情况下, 细胞极性会受到干扰, 极性改变会致使上皮细胞黏附减弱, 迁移能力增加, 获得更强的运动性, 直接参与伤口愈合或促进肿瘤细胞迁移<sup>[24]</sup>。既往研究证实  $\beta$ -catenin 表达升高可以激活 Wnt 信号通路下游靶基因进而促进 EMT<sup>[25]</sup>, 因此, LGR5、CDK5 可能通过 Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路调控 EMT 参与 LST 的特殊生长方式和癌变。LGR5 和 CDK5 可能是潜在的 LST 及结直肠癌的治疗靶点, 然而, 具体机制还需进一步深入研究。本研究为进一步阐明 LST 和结直肠癌发病机制及防治提供了思路。

#### 参考文献

- [1] SIEGE R L, MILLER K D, FUCHS B S H E, et al. Cancer statistics [J]. CA: A Cancer Journal for Clinicians, 2021, 71(1): 7-33.
- [2] LAMBERT R, TANAKA S. Laterally spreading tumors in the colon and rectum [J]. European Journal of Gastroenterology & Hepatology, 2012, 24(10): 1123-1134.
- [3] ANTONIO F, MATTEO A, MARIANNA D M, et al. Non-polypoid colorectal neoplasms: classification, therapy and follow-up [J]. World Journal of Gastroenterology, 2015, 21(17): 5149-5157.
- [4] 张泉, 朱蓉, 赵逵. Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路及相关因子与大肠侧向发育型肿瘤发病机制的研究进展 [J]. 重庆医学, 2019, 48(5): 841-844.
- [5] XU L, LIN W, WEN L, et al. Lgr5 in cancer biology: functional identification of Lgr5 in cancer progression and potential opportunities for novel therapy [J]. Stem Cell Research & Therapy, 2019, 10(1): 219.
- [6] DORAND R D, NTHALE J, MYERS J T, et al. Cdk5 disruption attenuates tumor PD-L1 expression and promotes antitumor immunity [J]. Science, 2016, 353(6297): 399-403.
- [7] PENG Y, XU Y, ZHANG X, et al. A novel protein AXIN1-295aa encoded by circAXIN1 activates the Wnt/ $\beta$ -catenin signaling pathway to promote gastric cancer progression [J]. Molecular Cancer, 2021, 20(1): 158.
- [8] 段天英, 周峻峰, 谭玉勇, 等.  $\beta$ -catenin、VEGF、CD105 在大肠侧向发育型肿瘤中的表达及临床意义 [J]. 中华胃肠内镜电子杂志, 2016, 3(1): 20-26.
- [9] PARSONS M J, TAMMELA T, DOW L E. WNT as a driver and dependency in cancer [J]. Cancer Discovery, 2021, 11(10): 2413-2429.
- [10] SHI L, WU Y X, YU J H, et al. Research of the relationship between  $\beta$ -catenin and c-myc-mediated Wnt pathway and laterally spreading tumors occurrence [J]. European Review for Medical and Pharmacological Sciences, 2017, 21(2): 252-257.
- [11] ZHANG Y, WANG X. Targeting the Wnt/ $\beta$ -catenin signaling pathway in cancer [J]. Journal of Hematology & Oncology, 2020, 13(1): 165.
- [12] XU X, ZHANG M, XU F, et al. Wnt signaling in breast cancer: biological mechanisms, challenges and opportunities [J]. Molecular Cancer, 2020, 19(1): 165.
- [13] BISSO A, FILIPUZZI M, GAMARRA FIGUEROA G P, et al. Cooperation between MYC and  $\beta$ -Catenin in liver tumorigenesis requires Yap/Taz [J]. Hepatology, 2020, 72(4): 1430-1443.
- [14] 王新颖, 王菁, 龚伟, 等.  $\beta$ -catenin、磷酸化 GSK-3 $\beta$ 、c-myc 与大肠侧向发育型肿瘤关系的研究 [J]. 广东医学, 2010, 31(15): 1973-1975.
- [15] NAKAE K, MITOMI H, SAITO T, et al. MUC5AC/ $\beta$ -catenin expression and KRAS gene alteration in laterally spreading colorectal tumors [J]. World Journal of Gastroenterology, 2012, 18(39): 5551-5559.
- [16] DO P A, LEE C H. The role of CDK5 in tumours and tumour microenvironments [J]. Cancers, 2020, 13(1): 101. DOI: 10.3390/cancers13010101.
- [17] JIA Y, DUAN Y, LIU T, et al. LncRNA TTN-AS1 promotes migration, invasion, and epithelial mesenchymal transition of lung adenocarcinoma via sponging miR-142-5p to regulate CDK5 [J]. Cell Death & Dis-

- ease,2019,10(8):573.
- [18] LI X, HUANG J, YU T, et al. Fusobacterium nucleatum promotes the progression of colorectal cancer through Cdk5-Activated Wnt/ $\beta$ -Catenin signaling [J]. *Frontiers in Microbiology*,2020,11:545251.
- [19] LAU W D, PENG W C, GROS P, et al. The R-spondin/Lgr5/Rnf43 module: regulator of Wnt signal strength [J]. *Genes & Development*,2014,28(4):305-316.
- [20] 薛伟彩,王建立,许建成,等. 结直肠息肉和结直肠癌中 CD24 和 Lgr5 的表达 [J]. *中国老年学杂志*,2018,38(13):3116-3119.
- [21] ICHIKAWA Y, NAGASHIMA Y, MORIOKA K, et al. Colorectal laterally spreading tumors show characteristic expression of cell polarity factors, including atypical protein kinase C  $\lambda/\iota$ , E-cadherin,  $\beta$ -catenin and basement membrane component [J]. *Oncology Letters*,2014,8(3):977-984.
- [22] BUTLER M T, WALLINGFORD J B. Planar cell polarity in development and disease [J]. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*,2017,18(6):375-388.
- [23] ZHANG N, NG A S, CAI S, et al. Novel therapeutic strategies: targeting epithelial-mesenchymal transition in colorectal cancer [J]. *The Lancet Oncology*, 2021,22(8):e358-e368.
- [24] THIERY J P. Epithelial-mesenchymal transitions in tumour progression [J]. *Nature Reviews Cancer*,2002,2(6):442-454.
- [25] YUAN K, XIE K, LAN T, et al. TXNDC12 promotes EMT and metastasis of hepatocellular carcinoma cells via activation of  $\beta$ -catenin [J]. *Cell Death and Differentiation*,2020,27(4):1355-1368.

## Expression and Clinical Significance of Wnt Pathway Related Molecules LGR5, CDK5 and $\beta$ -catenin in Colorectal Laterally Spreading Tumor

WEI Erdan, QIU Xinze, WU Jiangni, PENG Peng, LI Xin, ZOU Jun, HUANG Jie'an, LIU Shiquan\* \*

(Department of Gastroenterology, The Second Affiliated Hospital of Guangxi Medical University, Nanning, Guangxi, 530007, China)

**Abstract:** In order to investigate the expression and the clinicopathological significance of Wnt signaling pathway related molecules Leucine-rich repeat-containing G protein-coupled Receptor 5 (LGR5), Cyclin-Dependent Kinase 5 (CDK5) and  $\beta$ -catenin in colorectal Laterally Spreading Tumor (LST), a total of 56 LST tissues were collected from January 2017 to November 2021 in the Second Affiliated Hospital of Guangxi Medical University. In addition, 58 cases of Protruded-type colorectal Adenoma (PA), 44 cases of Colorectal Cancer (CRC) and corresponding normal tissues and corresponding clinical data were collected. The expression of Wnt signaling pathway related molecules LGR5, CDK5 and  $\beta$ -catenin were detected by immunohistochemistry to explore the clinical significance among LST, PA, CRC and normal tissues. The results showed that the difference of LST subtypes in gender, age, lesion location and pathological type was not statistical significant ( $P > 0.05$ ), but the difference in tumor size was significant and had statistical significance ( $P < 0.05$ ). There was statistical significance in age, lesion location, pathological type and tumor size between LST and PA patients ( $P < 0.05$ ), but no statistical significance in gender ( $P > 0.05$ ). Immunohistochemical staining showed that the positive expression of LGR5, CDK5 and  $\beta$ -catenin in normal mucosal tissues, PA, LST and CRC were gradually increased, and the expression levels of LGR5, CDK5 and  $\beta$ -catenin in LST were higher than those in

normal mucosal tissues and PA. The positive expression rates of Wnt signaling pathway related molecules LGR5, CDK5 and  $\beta$ -catenin in normal tissues, PA, LST and CRC gradually increased, suggesting that Wnt signaling pathway and its related factors LGR5, CDK5 and  $\beta$ -catenin may play an important role in the occurrence and development of LST.

**Key words:** colorectal laterally spreading tumor; colorectal cancer; G protein-coupled receptor 5; cyclin-dependent kinase 5;  $\beta$ -catenin

责任编辑: 梁 晓

## 投稿指南

### 1 来稿要求

#### 1.1 稿件要素

稿件内容必须包括题目、作者姓名、作者所在单位、作者所在省份和城市、邮政编码、中文摘要、关键词、英文题目、作者英文名称、作者英文单位、英文摘要、英文关键词、正文、致谢(非必选)、参考文献等内容。

#### 1.2 题目

应以简明、确切的语言反映稿件的重要思想和内容,一般不超过 20 字。

#### 1.3 作者与单位

多位作者姓名用逗号隔开。所有作者均须注明所在单位全称、省份城市及邮编。

#### 1.4 汉语姓名译法

姓在前名在后,姓用大写字母,名首字母大写(如:欧阳奋发, OUYANG Fenfa)。

#### 1.5 中、英文摘要

用第三人称撰写,应完整准确概括论文的实质性内容,试验研究论文摘要须包含目的、方法、结果、结论 4 个要素。英文摘要与中文摘要内容相对应。

#### 1.6 首页脚注标识要素

资助项目:项目名称(项目编号)。作者简介包括姓名(出生年-),性别,职称或职务,主要研究方向。如有通信作者,请注明  $\times \times \times$  为通信作者,包括姓名(出生年-),性别,职称或职务,主要研究方向, E-mail。

#### 1.7 稿件正文

试验研究论文应包括引言、材料与方法、结果与分析、讨论、结论等要素。引言须包含研究意义、前人研究进展、本研究切入点、拟解决的关键问题等基本内容,“讨论”与“结论”部分须分开阐述。各层次标题用阿拉伯数字连续编号,如 1, 1.1, 1.1.1, 1.1.1.1……; 2, 2.1, 2.1.1, 2.1.1.1……,层次划分一般不超过 3 级。

#### 1.8 参考文献

参考文献表采用顺序编码制组织,其编排格式示例如下:

[1] 陈宝玲,宋希强,余文刚,等. 濒危兰科植物再引入技术及其应用[J]. 生态学报, 2010, 30(24): 7055-7063.

[2] CHEN B L, SONG X Q, YU W G, et al. Re-introduction technology and its application in the conservation of endangered orchid [J]. Acta Ecologica Sinica, 2010, 30(24): 7055-7063.

#### 1.9 图和表

稿件可附必要的图和表,表用三线表表示,忌与文字表述重复,表的主题标目要明确。图表题、表头须为中英文对照,图表内采用全英文格式。图要大小适中,清晰,标注完整;照片尽量选用黑白照片。

#### 1.10 量和单位

量名称及其符号须符合国家标准,采用法定计量单位(用国际通用符号,如面积单位“亩”换算成“公顷  $\text{hm}^2$ ”)。书写要规范化,并注明外文字母的大小写、正斜体及上下角标。容易混淆的字母、符号,请特别注明。

### 2 注意事项

2.1 本刊已开通网络投稿系统,投稿请登录 <http://gxkx.ijournal.cn/gxkx/ch/index.aspx>,使用网上投稿和查稿系统。我刊审稿周期为 2 个月,2 个月未收到审稿结果可另投他刊。

2.2 稿件一经采用,酌收版面费;刊登后,付稿酬含网络发行(《中国学术期刊(光盘版)》、中国期刊网、万方数据网及台湾华艺 CEPS 中文电子期刊服务网等)的稿酬,同时赠送样刊 2 本。

2.3 本刊入编《中国学术期刊(光盘版)》、中国期刊网、万方数据网及台湾华艺 CEPS 中文电子期刊数据库并已签订 CNKI 优先数字出版合作协议。

2.4 囿于人力、物力有限,本刊只通过期刊采编系统发送“稿件处理意见”,如需纸质意见,请向编辑部索取。