

PLA2G2D 在卵巢浆液性腺癌组织中的表达及与患者预后的关系研究

刘南南, 陈红, 孙伟娜, 杨清清

(丹阳市人民医院妇产科, 南通大学附属丹阳医院, 江苏镇江 212300)

[摘要] **目的** 分析磷脂酶 A2 组 II D(phospholipase A2 group II D, PLA2G2D)在卵巢浆液性腺癌(ovarian serous cystadenocarcinoma, OSC)患者中表达特征、预后价值及临床意义。**方法** 选取 2019 年 1 月至 2022 年 1 月在丹阳市人民医院手术治疗的 65 例 OSC 患者。通过多种公共数据库和免疫组织化学(immunohistochemistry, IHC)分析 PLA2G2D 在 OSC 中表达特征及预后价值。通过 TIMER 2.0 数据库分析 OSC 中 PLA2G2D 表达与肿瘤浸润性免疫细胞间关联。通过 Pearson 检验分析 PLA2G2D 共表达基因, 并进行功能富集信号通路分析。基于 TCGA-OSC 队列构建预测 OSC 患者预后列线图。基于 Kaplan-Meier 构建 65 例 OSC 患者生存曲线, 使用单因素和多因素 Cox 回归分析临床变量与预后间的关联。**结果** PLA2G2D RNAseq 和蛋白水平在 OSC 组织中表达增高且患者总体生存率更高($P<0.05$)。OSC 中 PLA2G2D RNAseq 表达与巨噬细胞($r=0.472$)、树突状细胞($r=0.331$)和 NK 细胞($r=0.274$)呈显著正相关性, 与 B 细胞($r=-0.194$)和中性粒细胞($r=-0.125$)呈负相关性, 差异均有统计学意义($P<0.05$)。PLA2G2D 富集于炎症反应、白细胞活化和免疫反应正向调节等信号通路。基于 TCGA-OSC 队列构建的列线图能有效预测 OSC 患者 1 年、3 年和 5 年生存率。PLA2G2D 高表达组患者 5 年总生存率(overall survival, OS)和无复发生存率(recurrence-free survival, RFS)高于低表达组($P<0.001$)。多因素 Cox 风险回归结果显示 PLA2G2D 表达是 OSC 患者 DFS[风险比(hazard ratio, HR)=0.412, 95% 可信区间(confidence interval, CI)0.253~0.672, $P<0.001$] 和 OS(HR=0.354, 95%CI 0.173~0.724, $P=0.004$)的独立影响因素。**结论** PLA2G2D 在 OSC 中高表达且与更好预后相关, 这可能与其调控肿瘤微环境中免疫细胞浸润丰度有关, 提示 PLA2G2D 可能作为 OSC 患者的潜在预后生物标志物及治疗靶点。

[关键词] 卵巢浆液性腺癌; PLA2G2D; 肿瘤微环境; 列线图; 预后

[中图分类号] R737.31 **[文献标志码]** A **DOI:**10.12019/j.issn.1671-5144.202409006

Increased PLA2G2D Expression Mediates Better Prognosis in Patients With Ovarian Serous Cystadenocarcinoma

LIU Nan-nan, CHEN Hong, SUN Wei-na, YANG Qing-qing

(Department of Obstetrics and Gynecology, The People's Hospital of Danyang, Affiliated Danyang Hospital of Nantong University, Jiangsu Zhenjiang 212300, China)

Abstract: Objective To analyse the expression characteristics, prognostic value and clinical significance of phospholipase A2 group II D (PLA2G2D) in patients with ovarian serous cystadenocarcinoma (OSC). **Methods** Sixty-five OSC patients were selected, who were surgically treated in The People's Hospital of Danyang between January 2019 and January 2022. PLA2G2D expression characteristics and prognostic value in OSC were analysed by various public databases and immunohistochemistry (IHC). The association between PLA2G2D expression and tumour-infiltrating

[基金项目] 江苏省卫健委医学科研面上项目 (H2023042)。

[作者简介] 刘南南 (1992-), 女, 江苏盐城人, 主治医师, 医学学士, 主要研究方向为妇科肿瘤综合治疗。

E-mail: n13806104721@163.com。

immune cells in OSC was analysed by TIMER2.0 database. PLA2G2D co-expressed genes were analysed by Pearson's test and functionally enriched signalling pathways were analysed. Predictive OSC patient prognostic column line plot was constructed based on the TCGA-OSC cohort. Survival curves for 65 OSC patients were constructed based on Kaplan-Meier, and associations between clinical variables and prognosis were analysed using univariate and multivariate Cox regression. **Results** PLA2G2D RNAseq and protein levels were increased in OSC tissues and overall patient survival was higher ($P<0.05$). PLA2G2D RNAseq expression in OSC showed a significant positive correlation with macrophages ($r=0.472$), dendritic cells ($r=0.331$) and NK cells ($r=0.274$) and a negative correlation with B cells ($r=-0.194$) and neutrophils ($r=-0.125$), all of which were statistically significant ($P<0.05$). PLA2G2D was enriched in signalling pathways such as inflammatory response, leukocyte activation and positive regulation of immune response. Column line graphs constructed based on the TCGA-OSC cohort were effective in predicting 1-, 3-, and 5-year survival of OSC patients. The 5-year overall survival (OS) and recurrence-free survival (RFS) of patients in the PLA2G2D high-expression group was higher than that of the low-expression group ($P<0.001$). The results of multifactorial Cox risk regression showed that PLA2G2D expression was an independent influencing factor for DFS[hazard ratio (HR)=0.412, 95% confidence interval (CI) 0.253~0.672, $P<0.001$] and OS (HR=0.354, 95%CI 0.173~0.724, $P=0.004$) in OSC patients. **Conclusions** PLA2G2D is highly expressed in OSC and is associated with a better prognosis, which may be related to its regulation of the abundance of immune cell infiltration in the tumor microenvironment, suggesting that PLA2G2D may serve as a potential prognostic biomarker and therapeutic target for OSC patients.

Key words: ovarian serous cystadenocarcinoma; PLA2G2D; tumor microenvironment; nomogram; prognosis

卵巢癌(ovarian carcinoma, OV)是女性生殖系统致命的恶性肿瘤,每年约5万余例新发病例及2万余例死亡病例,已成为我国妇科癌症第二大死亡原因^[1]。危险因素主要包括年龄增长、未产妇、雌激素暴露、家族史、肥胖及代谢综合征等^[2]。尽管手术、放疗、化疗和免疫疗法水平不断提高,但因早期缺乏典型临床症状和筛查方法,绝大多数OV患者确诊时已是晚期,5年生存率约为47%^[3-4]。卵巢浆液性腺癌(ovarian serous cystadenocarcinoma, OSC)是最常见的组织学亚型,约占所有OV的90%^[5],且易发生腹膜转移和早期铂类化疗耐药,预后很差^[6]。因此,探索高度特异性和敏感性的OSC预后生物标志物,将有助于评估患者预后并为开发药物治疗靶点提供新的研究方向。

磷脂酶A2组II D(phospholipase A2 group II D, PLA2G2D)作为磷脂酶A2家族成员,是一组脂质代谢相关分子,可催化膜甘油磷脂sn-2位水解,释放不饱和脂肪酸和溶血磷脂^[7]。该基因是一种免疫调节剂,优先在淋巴组织驻留的树突状细胞和巨噬细胞中表达,抑制脂质代谢产物所致的促炎反应,在多种炎症和病毒疾病的抗炎症反应机制中发挥关键作用^[8-10]。越来越多证据表明肿瘤微环境(tumor microenvironment, TME)在肿瘤发展中扮演着重要角色。癌细胞可通过分泌各种细胞因子、趋化因子和其他因子,对TME进行功能性塑造,而

TME中先天免疫细胞和适应性免疫细胞也对肿瘤进展起着重要作用^[11]。由于每种癌症类型中TME和下游脂质介质的不同,PLA2G2D在癌症发病机制中具有双重性,可抑癌亦可促癌,具体取决于机体炎症和肿瘤特征^[9]。具体来说,宫颈鳞状细胞癌^[7]、皮肤黑色素瘤^[12]、头颈部鳞状细胞癌^[13]及乳腺癌^[14]中PLA2G2D表达降低并介导更差预后。结直肠癌和直肠腺癌中PLA2G2D表达增高介导更差预后^[15]。

本研究基于OSC的公共数据集进行生物信息学分析,并结合临床组织样本验证,探讨PLA2G2D在OSC中表达、生物学功能及与患者预后的关系,有可能为临床上评估OSC患者预后及促进个体化靶向治疗发展提供理论依据。

1 一般资料与方法

1.1 OSC数据收集及预处理

选取丹阳市人民医院2019年1月至2022年1月期间手术治疗的65例OSC患者,纳入标准:(1)年龄>18岁;(2)病理诊断为OSC患者;(3)符合手术指征者;(4)治疗依从性好。排除标准:(1)合并其他恶性肿瘤患者;(2)合并严重器官功能障碍、凝血功能障碍或神经系统疾病者;(3)对化疗药物过敏者;(4)临床资料不完整者。收集患者年龄、肿瘤大小、肿瘤分期、卵巢外转移、肿瘤分布、肿瘤组织学分级及术后OSC组织和癌旁组织。患者均签

署知情同意书且本研究已获得南通大学附属丹阳医院伦理委员会批准(伦理批准号: 20240430)。从癌症基因组图谱(The Cancer Genome Atlas, TCGA, <https://portal.gdc.com>)数据库中下载 376 例 OSC 患者 RNAseq 数据和相应临床信息。从国际癌症基因组联盟(International Cancer Genome Consortium, ICGC, <https://dcc.icgc.org/>)数据库中下载 111 例 OSC 患者 RNAseq 数据和预后信息。TCGA 和 ICGC 数据库纳入标准如下: (1)病理诊断 OSC; (2)TNM 分期 II~IV 期; (3)手术或联合化疗患者; (4)5 年内生存信息完整。

1.2 治疗方法及随访管理

1.2.1 治疗方法

根据国际妇产科联盟(International Federation of Gynecology and Obstetrics, FIGO)的手术病理学分期标准进行治疗。具体来说, I A 期和 I B 期患者主要行全面分期手术, G1 分化术后大多无需化疗, G2 分化, 可观察或酌情给予 3~6 个疗程化疗, 其他 I 期术后给予 3~6 个疗程化疗。II 期卵巢癌患者术后给予 3~6 个疗程化疗; II~IV 期患者主要行卵巢肿瘤细胞减灭术, 术后视手术满意度决定化疗疗程数以及是否再次行肿瘤细胞减灭术。化疗方案首选紫杉醇联合卡铂方案, 即紫杉醇注射液(扬子江药业, 规格 5 mL : 30 mg, 国药准字 H20053001) 175 mg/m² 加入 500 mL 5% 葡萄糖注射液中在 3 h 内静脉滴注完毕, 100 mg 卡铂(齐鲁制药有限公司, 规格 10 mL : 100 mg, 国药准字 H20020180) 加入 500 mL 0.9% 氯化钠注射液在 5 h 内静脉滴注完毕, 每 21 天为 1 个疗程。

1.2.2 随访管理

通过电话、门诊复查等方式进行随访, 术后 2 年内, 每 3 个月随访一次, 术后 3~5 年内, 每 6 个月随访一次, 随访内容包括生存情况及复发情况, 根据临床需要, 完善血常规及生化检查、胸部、腹部和盆腔 CT 以及 MRI 检查。随访截止至 2024 年 6 月或患者死亡。

1.3 PLA2G2D 在 OSC 中表达特征及预后分析

基于 PLA2G2D RNAseq 表达中位值将 TCGA-OSC 队列和 ICGC-OSC 队列患者分为高表达组和低表达组, 通过“ggplot2”R 软件绘制箱式图, survival 和 survminer R 软件绘制生存曲线, 不同组间通过 Log-rank 进行检验。在卡普尔-迈耶绘图仪(Kaplan-Meier plotter, K-M plotter, <https://kmplot.com/analysis/>)中检索 OSC 数据集分析 PLA2G2D RNAseq 表达与生存关系。

1.4 免疫组织化学(Immunohistochemistry, IHC)

通过 IHC 评估 PLA2G2D 蛋白在 OSC 和癌旁组织中表达情况。首先将 OSC 组织固定在 10% 福尔马林中过夜并用石蜡包埋, 5 μ m 的组织切片在二甲苯中脱蜡, 并使用梯度乙醇方法再水化。根据制造商说明书, 通过 Vectastain ABC 试剂盒(PK-6100, Vector Laboratories 公司, USA)中的亲和素-生物素-过氧化物酶技术进行 IHC。染色前, 用含 0.1% 过氧化氢的甲醇溶液抑制内源性过氧化物酶活性 30 min, 使用 3-氨基-9-乙基咪唑进行显色, 最后用苏木精对切片进行复染。对染色的组织切片进行照片成像并在光学显微镜下观察, 采用 ImageJ 1.53 软件对组织切片中 PLA2G2D 表达进行评估。染色细胞比例评分: 1(0%~25%)、2(26%~50%)、3(51%~75%) 或 4(76%~100%); 染色强度评分: 0(无染色)、1(弱染色)、2(中度染色)和 3(强染色)。两个分数乘积即为 PLA2G2D 表达水平。

1.5 免疫细胞浸润分析

在 TIMER 2.0 数据库(<http://timer.com-genomics.org/>)免疫模块中, 通过 Spearman 检验分析 PLA2G2D RNAseq 表达与 8 种免疫细胞, 包括 T 细胞 CD8⁺、T 细胞 CD4⁺、B 细胞、中性粒细胞、巨噬细胞、树突状细胞、自然杀伤(natural killer, NK)细胞和调节性 T 细胞的浸润丰度相关性。

1.6 功能富集分析

采用 LinkedOmics(<http://www.linkedomics.org/login.php>)数据库中 OSC 数据, 通过 Pearson 检验分析 PLA2G2D 共表达基因, 阈值定义为 $r > 0.3$ 和 $adj.P < 0.05$ 。将 PLA2G2D 共表达基因上传至 Metascape(<http://metascape.org/gp/index.html#/main/step1>)数据库中进行功能富集信号通路分析, 并进行可视化。

1.7 基于 PLA2G2D 表达特征构建预测患者预后的列线图

基于 TCGA-OSC 中 376 例 OSC 患者临床信息, 包括年龄、肿瘤分期、组织学分级和新肿瘤(复发或转移)。首先通过单因素和多因素 Cox 风险回归分析 OSC 预后危险因素。其次, 通过“forestplot”包使用森林图来显示每个变量(P 值, HR 和 95% CI)。最后, 通过 rms、foreign 和 surviva 等包构建预测 OSC 患者 1 年、3 年和 5 年总体生存率

的列线图, 并使用内部数据集验证, 包括时间-校正曲线、受试者工作特征 (receiver operating characteristic, ROC) 曲线。

1.8 统计学方法

使用 SRSS 22.0、GraphPad Prism 7.00 和 R 4.3.0 软件进行统计学分析。数据以“平均数±标准差”表示, 两两比较, 采用独立样本 *t* 检验。采用 Kaplan-Meier 和 Log-rank 检验绘制生存曲线。通过单因素和多因素 Cox 回归分析 OSC 患者不同临床变量与预后间的关系。*P*<0.05 表示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 OSC 患者 PLA2G2D RNAseq 的表达和预后

TCGA-OSC 队列中, PLA2G2D RNAseq 表达水平在 OSC 组织中高于正常组织, 差异具有统计学意义 (*P*<0.05, 图 1A); PLA2G2D RNAseq 高表达

组患者 (*n*=187) 生存率高于低表达组患者 (*n*=187), 差异具有统计学意义 (*P*<0.05, 图 1B), 时间-ROC 曲线 (图 1C) 显示 PLA2G2D RNAseq 预测 OSC 患者 1 年、3 年和 5 年的曲线下面积 (area under the curve, AUC) 分别为 0.560、0.554 和 0.567。

ICGC-OSC 队列中, PLA2G2D RNAseq 高表达组患者 (*n*=52) 总体生存率高于低表达组患者 (*n*=59), 差异具有统计学意义 (*P*<0.05, 图 1D), 时间-ROC 曲线 (图 1E) 分析显示 PLA2G2D RNAseq 预测 OV 患者 1 年、3 年和 5 年的 AUC 分别为 0.472、0.658 和 0.533。

此外, K-M plotter 数据库中 OSC 队列 (GSE15622、GSE30161 和 GSE63885) 结果显示, PLA2G2D RNAseq 高表达组患者总体生存率高于低表达组患者, 差异具有统计学意义 (*P*<0.05, 图 1F)。上述研究结果一致表明, PLA2G2D RNAseq 在 OSC 组织中表达增高且介导更好预后。

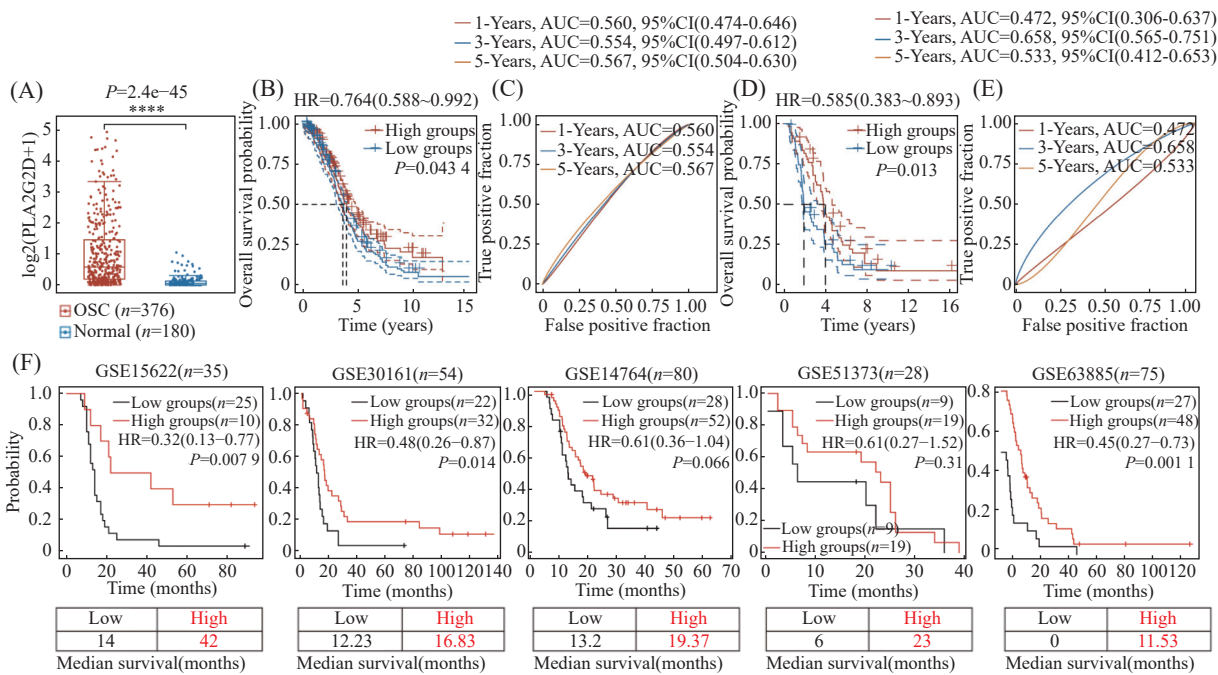


图 1 PLA2G2D 表达箱式图、时间-ROC 曲线和生存曲线

Fig.1 PLA2G2D expression box plots, time-ROC curves and survival curves

2.2 PLA2G2D 蛋白在 OSC 组织中表达高于癌旁正常组织

通过 IHC 分析在 65 例配对的 OSC 组织和癌旁组织中 PLA2G2D 蛋白质表达特征, 4 例配对典型 IHC 图像见图 2, 结果显示 PLA2G2D 蛋白主要定位于细胞质中, 少数位于细胞核中, 且相较于癌

旁组织, OSC 组织中 PLA2G2D 蛋白质表达增高, 差异具有统计学意义 [(6.98±2.45) 分 vs. (2.82±2.19) 分, *P*<0.001]。

2.3 PLA2G2D 在 OSC 中的免疫抑制作用

TIMER 2.0 数据库证实, OSC 患者 PLA2G2D RNAseq 表达与 T 细胞 CD8⁺ (*r*=0.259)、T 细胞

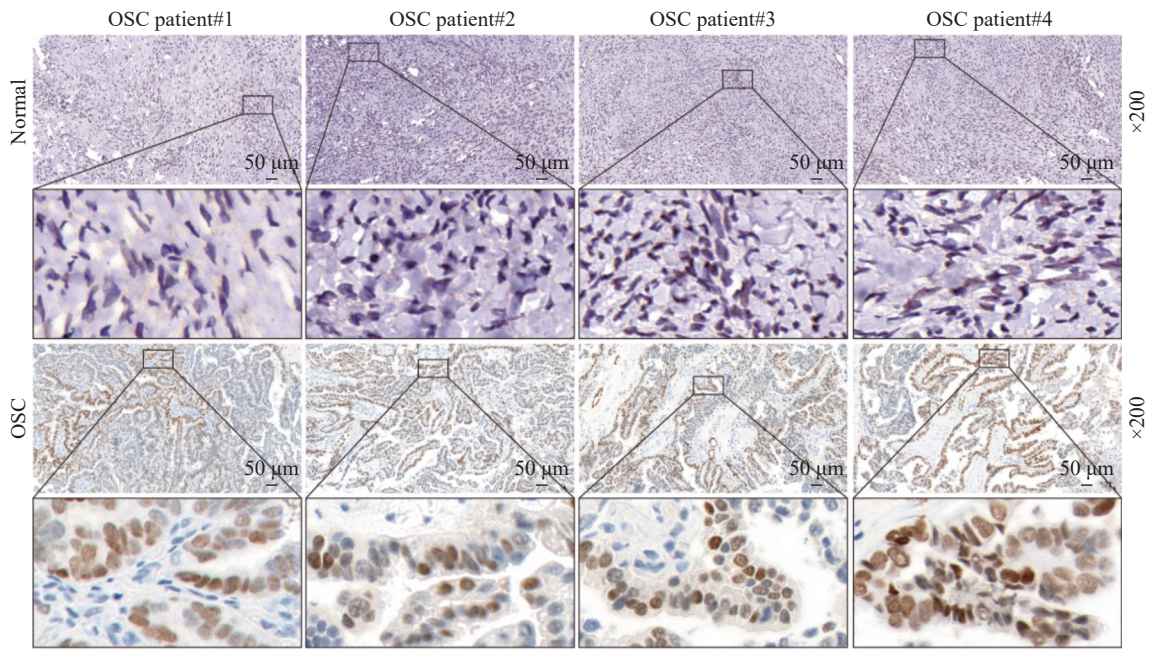


图 2 4例 OSC 患者中 PLA2G2D 蛋白表达的典型 IHC 图像

Fig.2 Typical IHC images of PLA2G2D protein expression in 4 OSC patients

CD4⁺ ($r=0.127$)、巨噬细胞 ($r=0.472$)、树突状细胞 ($r=0.331$)、NK 细胞 ($r=0.274$) 和调节性 T 细胞 ($r=0.258$) 浸润丰度均呈正相关, 与 B 细胞 ($r=-0.194$) 和中性粒细胞 ($r=-0.125$) 浸润丰度均呈负相关 ($P<0.05$, 图 3)。

2.4 PLA2G2D 共表达基因功能富集分析

使用 Metascape 数据库进行功能富集分析, 结果显示 PLA2G2D 功能主要富集炎症-免疫反应信

号中, 如炎症反应、白细胞活化和免疫反应正向调节等信号, 见图 4。

2.5 基于 PLA2G2D 表达构建预测 OSC 患者预后列线图

基于 TCGA-OSC 队列, 单因素和多因素 Cox 风险回归分析结果显示 PLA2G2D RNAseq 独立于其他临床变量与 OSC 患者预后相关 ($P<0.05$, 图 5A)。基于 PLA2G2D RNAseq 表达和临床变量

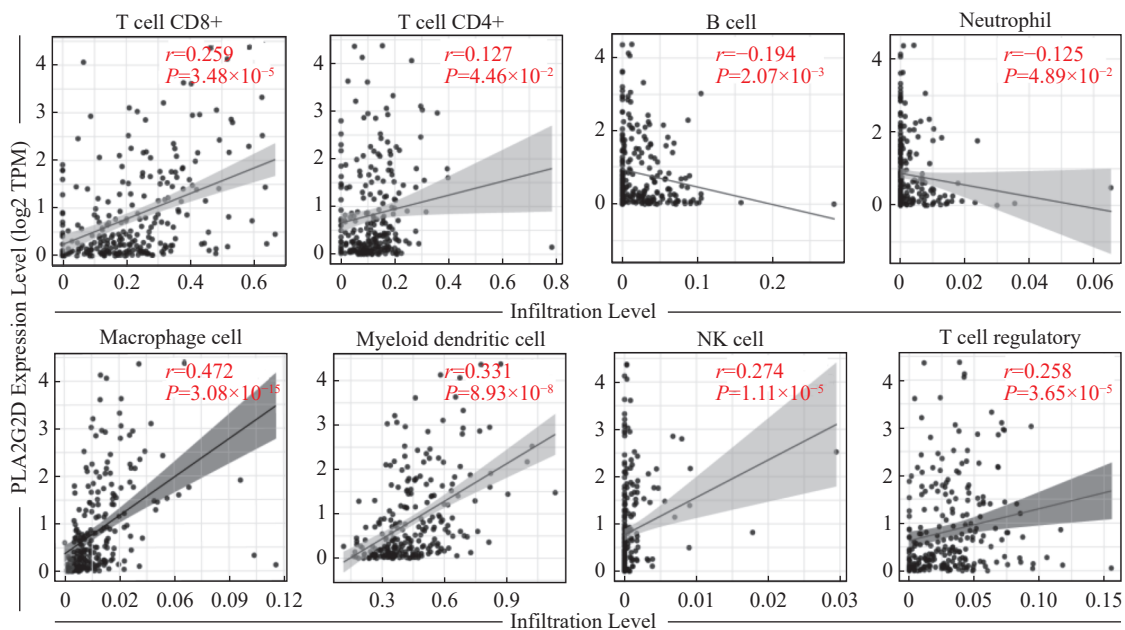


图 3 PLA2G2D 在 OSC 中的免疫浸润

Fig.3 Immunological infiltration of PLA2G2D in OSC

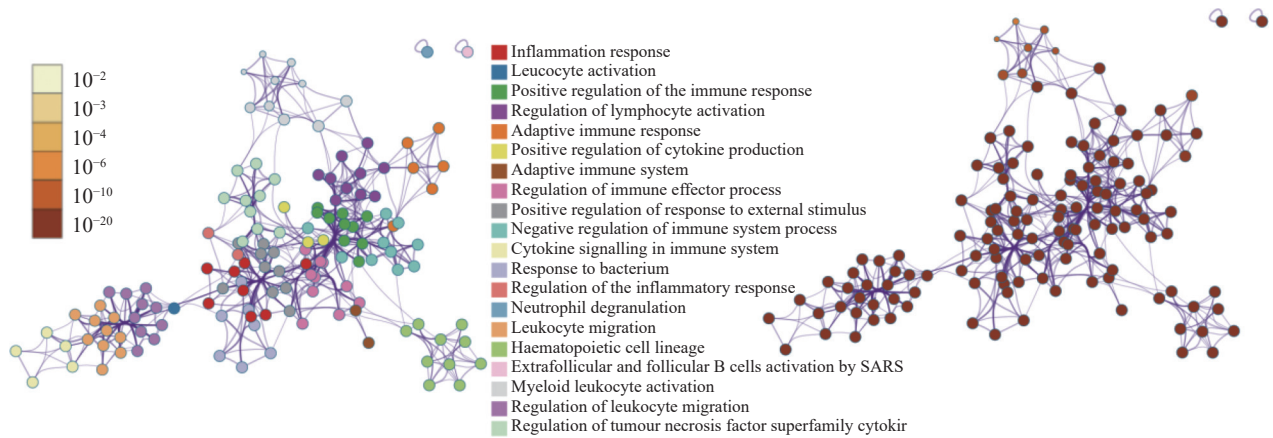


图 4 PLA2G2D 功能富集分析结果网络图

Fig.4 Network diagram of PLA2G2D functional enrichment analysis results

构建预测 OSC 患者 1 年、3 年和 5 年生存的列线图(图 5B)。时间-校正曲线(图 5C)显示 1 年、3 年

和 5 年的实际生存率曲线与预测曲线基本一致, 表明该预测模型对 OSC 患者预后具有较好的预测精度。

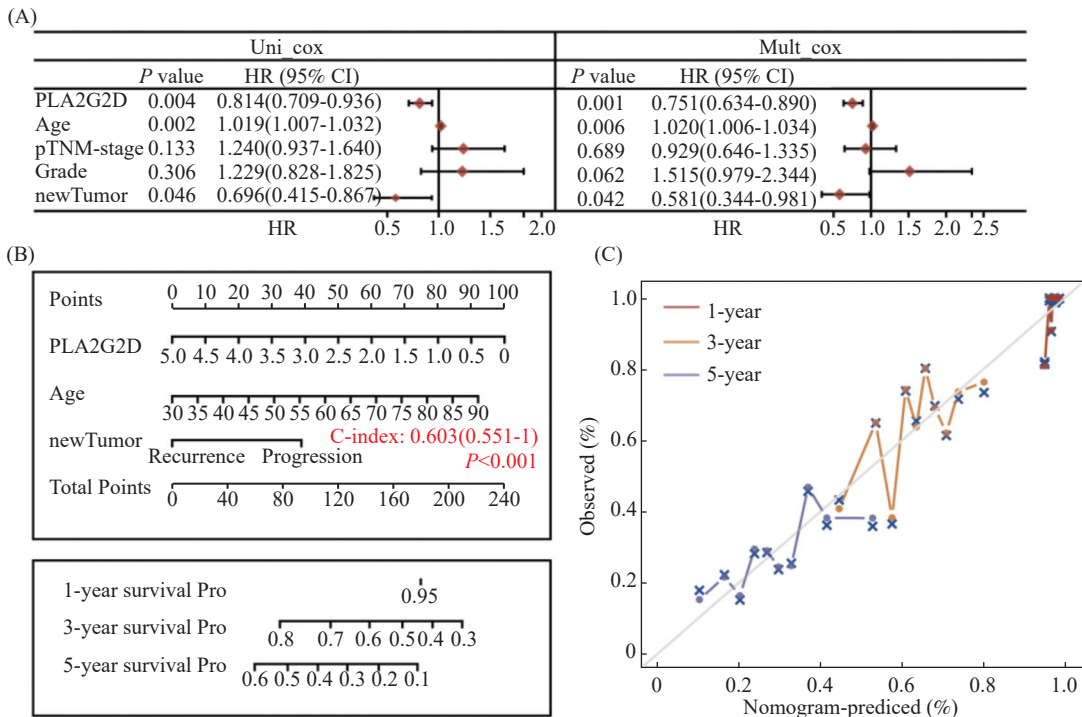


图 5 OSC 患者 COX 回归分析、列线图和时间-校正曲线图

Fig.5 COX regression analyses, columnar plots and time-corrected curves for OSC patients

2.6 临床验证 PLA2G2D 表达与 OSC 患者预后

根据 65 例手术治疗 OSC 患者的 PLA2G2D 表达中位值, 分为低表达组 (PLA2G2D RNAseq>0.62, n=32) 和高表达组 (PLA2G2D RNAseq≤0.62, n=33)。生存曲线分析结果显示 PLA2G2D 高表达组患者总生存率(overall survival, OS)和无复发生存率(recurrence-free survival, RFS)高于低表达患者

(P<0.001, 图 6A-B)。单因素和多因素 Cox 风险回归结果显示 PLA2G2D 是 OSC 患者复发和死亡独立影响因素(P<0.05), 见表 1 和表 2。

3 讨论

由于缺乏早期症状和有效的筛查手段, 绝大多数 OSC 患者诊断时已处于晚期, 对铂类化疗易产

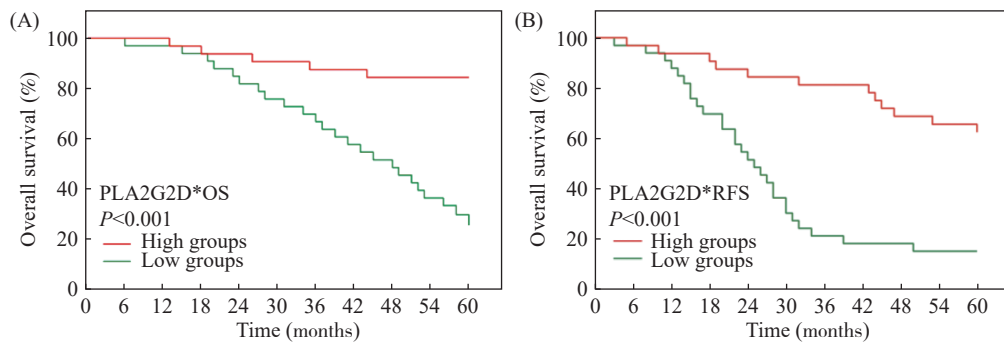


图 6 65 例 OSC 患者 PLA2G2D 表达特征的生存曲线图

Fig.6 Survival curves of 65 OSC patients with PLA2G2D expression profile

表 1 OSC 患者复发的单因素和多因素 Cox 风险回归分析结果

Tab.1 Results of univariate and multivariate Cox risk regression analyses of recurrence in patients with OSC

Characteristics	Univariate analysis		Multivariate analysis	
	HR(95%CI)	P value	HR(95%CI)	P value
PLA2G2D expression	0.400(0.250~0.640)	<0.001	0.412(0.253~0.672)	<0.001
Age	1.057(1.024~1.091)	0.001	1.038(1.005~1.072)	0.023
Tumour size	1.191(1.059~1.339)	0.004	1.094(0.977~1.226)	0.120
TNM stage (I ~ II vs. III ~ IV)	1.780(0.917~3.453)	0.088		
Extra-ovarian metastases (yes vs. no)	1.574(0.835~2.966)	0.161		
Tumour distribution (unilateral vs. bilateral)	0.996(0.532~1.866)	0.990		
Grade(G1 vs. G2+G3)	0.718(0.384~1.342)	0.299		

表 2 OSC 患者死亡的单因素和多因素 Cox 风险回归分析结果

Tab.2 Results of univariate and multivariate Cox risk regression analyses of mortality in OSC patients

Characteristics	Univariate analysis		Multivariate analysis	
	HR(95%CI)	P value	HR(95%CI)	P value
PLA2G2D expression	0.325(0.163~0.647)	0.001	0.354(0.173~0.724)	0.004
Age	1.062(1.029~1.097)	<0.001	1.039(1.005~1.074)	0.026
Tumour size	1.208(1.065~1.370)	0.003	1.099(0.973~1.241)	0.131
TNM stage (I ~ II vs. III ~ IV)	1.354(0.639~2.869)	0.429		
Extra-ovarian metastases (yes vs. no)	1.388(0.663~2.906)	0.385		
Tumour distribution (unilateral vs. bilateral)	0.914(0.436~1.915)	0.811		
Grade (G1 vs. G2+G3)	0.798(0.384~1.661)	0.547		

生初始和获得性耐药,晚期 5 年生存率低至 30%^[6]。PLA2G2D 是一种有效的免疫抑制蛋白,可阻断 T 细胞活化,也可促进调节性 T 细胞分化^[16]。且 PLA2G2D 与接触性超敏反应、病毒感染相关炎症、接触性皮炎和银屑病等一系列炎症相关疾病的抗炎反应也密切相关^[7],上述研究表明 PLA2G2D 可能是治疗炎症和自身免疫性疾病的潜在靶点。此外,研究发现分子作用机制不同,PLA2G2D 在癌症中的作用也不同^[9],如通过动员抗炎脂质介质可改善树突状细胞先天性和适应性免疫反应,达到抗肿瘤作用^[17];通过糖酵解途径促进血管生成能力,达到

促肿瘤作用^[18]。本研究通过公共数据集以及临床队列研究发现 OSC 组织中 PLA2G2D RNAseq 和蛋白表达增高且高表达患者预后更好。TCGA-OSC 和临床验证队列的单因素和多因素 Cox 风险回归分析结果均显示,PLA2G2D 高表达是 OSC 患者预后的独立保护因素。这些结果充分表明 PLA2G2D 在 OSC 患者中发挥抑癌作用。

肿瘤浸润免疫细胞是复杂的 TME 重要一部分,决定 OSC 患者临床结果。本研究发现 PLA2G2D 与 OSC 组织中的巨噬细胞、树突状细胞和 NK 细胞呈正相关性,与 B 细胞和中性粒细胞呈负相关性。

具体来说,巨噬细胞具有宿主防御、组织稳态和调节炎症反应等作用,其中 M1 样巨噬细胞不仅可以杀死肿瘤有效效应细胞,还可以募集细胞毒性 T 淋巴细胞以激活适应性免疫反应^[19]。树突状细胞能够调节先天免疫反应并启动适应性免疫反应,获取并处理肿瘤相关抗原,然后通过呈递主要组织相容性复合体激活 T 细胞发挥抗肿瘤作用,并且树突状细胞疫苗已被证明对 OV 的免疫治疗有效^[20]。NK 细胞在与靶目标形成免疫突触后,可通过释放细胞溶解颗粒和细胞毒性细胞因子调节免疫反应,还可触发抗体依赖性细胞介导的细胞毒性作用并产生细胞因子,发挥抗肿瘤免疫作用^[21]。而 B 细胞可产生淋巴毒素诱导血管生成,促进肿瘤生长,也可通过分泌白细胞介素(interleukin, IL)-10 直接减弱抗肿瘤免疫^[22]。中性粒细胞可释放生长因子、IL-1 受体拮抗剂消除衰老并募集巨噬细胞和调节性 T 细胞,促进肿瘤生长^[23]。因此,笔者认为 PLA2G2D 高表达的 OSC 患者抗肿瘤免疫细胞浸润丰度可能与上述作用机制有关。此外,功能富集分析也观察到 PLA2G2D 广泛富集在炎症反应、白细胞活化和免疫反应正向调节等生物学功能中,这与免疫浸润细胞分析结果相辅相成。PLA2G2D 高表达的 OSC 患者可能诱导有效抗癌免疫炎症反应,使机体更有效地清除癌细胞,改善预后。为了更好将 PLA2G2D 应用于临床实践,本研究基于 TCGA-OSC 队列构建预测患者 1 年、3 年和 5 年生存率的列线图,时间-校正曲线证实该列线图能准确患者预后,再结合单因素和多因素的 Cox 回归分析临床变量与预后间关联,结果显示 PLA2G2D 高表达是 OSC 患者复发和死亡独立保护因素,表明 PLA2G2D 在 OSC 组织中可能高表达,PLA2G2D 高表达能够抑制 OSC 进展。

总体而言,本研究初步探讨了 PLA2G2D 在 OSC 中表达特征及预后意义,为 PLA2G2D 作为 OSC 预后的潜在标志物提供理论依据。但在论述本研究结果时,也存在一些局限性。首先,本研究纳入临床样本量较小,会降低结论准确性;其次,缺乏体内和体外实验进一步研究 PLA2G2D 对 OSC 预后的影响。最后,未来还需要大样本、多中心队列验证 PLA2G2D 能否作为 OSC 免疫治疗的生物标志物或联合治疗靶点。

综上所述,使用多个数据库及临床队列进行全面的生物信息学分析结果表明 PLA2G2D 有可能成

为 OSC 的一种潜在的生物标志物,PLA2G2D 高表达可提高 OSC 患者总体生存率,并独立准确预测 OSC 患者预后,有望成为 OSC 患者的新治疗靶点。

[参 考 文 献]

- [1] WANG Y, WANG Z, ZHANG Z H, et al. Burden of ovarian cancer in China from 1990 to 2030: A systematic analysis and comparison with the global level[J]. *Front Public Health*, 2023, 11: 1136596. doi: 10.3389/fpubh.2023.1136596.
- [2] HUANG J J, CHAN W C, NGAI C H, et al. Worldwide burden, risk factors, and temporal trends of ovarian cancer: a global study[J]. *Cancers (Basel)*, 2022, 14(9): 2230. doi: 10.3390/cancers14092230.
- [3] YANG C, XIA B R, ZHANG Z C, et al. Immunotherapy for ovarian cancer: adjuvant, combination, and neoadjuvant[J]. *Front Immunol*, 2020, 11: 577869. doi: 10.3389/fimmu.2020.577869.
- [4] TORRE L A, TRABERT B, DESANTIS C E, et al. Ovarian cancer statistics, 2018[J]. *CA Cancer J Clin*, 2018, 68(4): 284–296. doi: 10.3322/caac.21456.
- [5] SHI Z W, ZHAO Q G, LV B, et al. Identification of biomarkers complementary to homologous recombination deficiency for improving the clinical outcome of ovarian serous cystadenocarcinoma[J]. *Clin Transl Med*, 2021, 11(5): e399. doi: 10.1002/ctm2.399.
- [6] QI X, YU C J, WANG Y, et al. Network vulnerability-based and knowledge-guided identification of microRNA biomarkers indicating platinum resistance in high-grade serous ovarian cancer[J]. *Clin Transl Med*, 2019, 8(1): e28. doi: 10.1186/s40169-019-0245-6.
- [7] LIU H, XU R Y, GAO C, et al. Metabolic molecule PLA2G2D is a potential prognostic biomarker correlating with immune cell infiltration and the expression of immune checkpoint genes in cervical squamous cell carcinoma[J]. *Front Oncol*, 2021, 11: 755668. doi: 10.3389/fonc.2021.755668.
- [8] ZHENG J, MEYERHOLZ D, WONG L Y R, et al. Coronavirus-specific antibody production in middle-aged mice requires phospholipase A2G2D[J]. *J Clin Invest*, 2021, 131(11): e147201. doi: 10.1172/JCI147201.
- [9] MIKI Y, KIDOGUCHI Y, SATO M, et al. Dual roles of group IID phospholipase A₂ in inflammation and cancer[J]. *J Biol Chem*, 2016, 291(30): 15588–15601. doi: 10.1074/jbc.M116.734624.
- [10] MIKI Y, YAMAMOTO K, TAKETOMI Y, et al. Lymphoid tissue phospholipase A₂ group IID resolves contact hypersensitivity by driving antiinflammatory lipid mediators[J]. *J Exp Med*, 2013, 210(6): 1217–1234. doi: 10.1084/jem.20121887.
- [11] HINSHAW D C, SHEVDE L A. The tumor microenvironment innately modulates cancer progression[J]. *Cancer Res*, 2019, 79(18): 4557–4566. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-18-3962.
- [12] DONG Y X, ZHAO Z R, SIMAYI M, et al. Transcriptome profiles of fatty acid metabolism-related genes and immune infiltrates identify hot tumors for immunotherapy in cutaneous

- melanoma[J]. *Front Genet*, 2022, 13: 860067. doi: [10.3389/fgene.2022.860067](https://doi.org/10.3389/fgene.2022.860067).
- [13] XIONG Y, SI Y, FENG Y S, et al. Prognostic value of lipid metabolism-related genes in head and neck squamous cell carcinoma[J]. *Immun Inflamm Dis*, 2021, 9(1): 196–209. doi: [10.1002/iid3.379](https://doi.org/10.1002/iid3.379).
- [14] YE Z M, ZOU S M, NIU Z Y, et al. A novel risk model based on lipid metabolism-associated genes predicts prognosis and indicates immune microenvironment in breast cancer[J]. *Front Cell Dev Biol*, 2021, 9: 691676. doi: [10.3389/fcell.2021.691676](https://doi.org/10.3389/fcell.2021.691676).
- [15] CUI Y F, HAN B A, ZHANG H, et al. Identification of metabolic-associated genes for the prediction of colon and rectal adenocarcinoma[J]. *Onco Targets Ther*, 2021, 14: 2259–2277. doi: [10.2147/OTT.S297134](https://doi.org/10.2147/OTT.S297134).
- [16] VON ALLMEN C E, SCHMITZ N, BAUER M, et al. Secretory phospholipase A2-IIID is an effector molecule of CD4⁺CD25⁺ regulatory T cells[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2009, 106(28): 11673–11678. doi: [10.1073/pnas.0812569106](https://doi.org/10.1073/pnas.0812569106).
- [17] MURAKAMI M, YAMAMOTO K, MIKI Y, et al. The roles of the secreted phospholipase A₂ gene family in immunology[J]. *Adv Immunol*, 2016, 132: 91–134. doi: [10.1016/bs.ai.2016.05.001](https://doi.org/10.1016/bs.ai.2016.05.001).
- [18] ZHANG H Z, CHEN K, ZHOU Q Y, et al. PLA2G2D fosters angiogenesis in non-small cell lung cancer through aerobic glycolysis[J]. *Growth Factors*, 2024, 42(2): 74–83. doi: [10.1080/08977194.2023.2297702](https://doi.org/10.1080/08977194.2023.2297702).
- [19] MEHTA A K, KADEL S, TOWNSEND M G, et al. Macrophage biology and mechanisms of immune suppression in breast cancer[J]. *Front Immunol*, 2021, 12: 643771. doi: [10.3389/fimmu.2021.643771](https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.643771).
- [20] ZHANG X, HE T H, LI Y, et al. Dendritic cell vaccines in ovarian cancer[J]. *Front Immunol*, 2021, 11: 613773. doi: [10.3389/fimmu.2020.613773](https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.613773).
- [21] LASKOWSKI T J, BIEDERSTÄDT A, REZVANI K. Natural killer cells in antitumour adoptive cell immunotherapy[J]. *Nat Rev Cancer*, 2022, 22(10): 557–575. doi: [10.1038/s41568-022-00491-0](https://doi.org/10.1038/s41568-022-00491-0).
- [22] YUEN G J, DEMISSIE E, PILLAI S. B lymphocytes and cancer: a love-hate relationship[J]. *Trends Cancer*, 2016, 2(12): 747–757. doi: [10.1016/j.trecan.2016.10.010](https://doi.org/10.1016/j.trecan.2016.10.010).
- [23] XIONG S M, DONG L L, CHENG L. Neutrophils in cancer carcinogenesis and metastasis[J]. *J Hematol Oncol*, 2021, 14(1): 173. doi: [10.1186/s13045-021-01187-y](https://doi.org/10.1186/s13045-021-01187-y).

[收稿日期] 2024-09-05

(上接第 289 页)

- [12] GADGEEL S, KEEDY V, TAYLOR S, et al. Abstract CT104: a first-in-human phase I dose escalation study of BET inhibitor GSK2820151 in patients with advanced or recurrent solid tumors cancers[J]. *Cancer Res*, 2017, 77(13S): CT104. doi: [10.1158/1538-7445.AM2017-CT104](https://doi.org/10.1158/1538-7445.AM2017-CT104).
- [13] AMORIM S, STATHIS A, GLEESON M, et al. Bromodomain inhibitor OTX015 in patients with lymphoma or multiple myeloma: a dose-escalation, open-label, pharmacokinetic, phase I study[J]. *Lancet Haematol*, 2016, 3(4): e196–e204. doi: [10.1016/S2352-3026\(16\)00021-1](https://doi.org/10.1016/S2352-3026(16)00021-1).
- [14] LEWIN J, SORIA J C, STATHIS A, et al. Phase Ib trial with birabresib, a small-molecule inhibitor of bromodomain and extraterminal proteins, in patients with selected advanced solid tumors[J]. *J Clin Oncol*, 2018, 36(30): 3007–3014. doi: [10.1200/JCO.2018.78.2292](https://doi.org/10.1200/JCO.2018.78.2292).
- [15] BLUM K A, SUPKO J G, MARIS M B, et al. A phase I study of pelabresib (CPI-0610), a small-molecule inhibitor of BET proteins, in patients with relapsed or refractory lymphoma[J]. *Cancer Res Commun*, 2022, 2(8): 795–805. doi: [10.1158/2767-9764.CRC-22-0060](https://doi.org/10.1158/2767-9764.CRC-22-0060).
- [16] DAWSON M A, BORTHAKUR G, HUNTLY B J P, et al. A phase I/II open-label study of molibresib for the treatment of relapsed/refractory hematologic malignancies[J]. *Clin Cancer Res*, 2023, 29(4): 711–722. doi: [10.1158/1078-0432.CCR-22-1284](https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-22-1284).
- [17] CESCÓN D W, HILTON J, MORALES MURILO S, et al. A phase I/II study of GSK525762 combined with fulvestrant in patients with hormone receptor-positive/HER2-negative advanced or metastatic breast cancer[J]. *Clin Cancer Res*, 2024, 30(2): 334–343. doi: [10.1158/1078-0432.CCR-23-0133](https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-23-0133).
- [18] SHAPIRO G I, LORUSSO P, DOWLATI A, et al. A phase I study of RO6870810, a novel bromodomain and extra-terminal protein inhibitor, in patients with NUT carcinoma, other solid tumours, or diffuse large B-cell lymphoma[J]. *Br J Cancer*, 2021, 124(4): 744–753. doi: [10.1038/s41416-020-01180-1](https://doi.org/10.1038/s41416-020-01180-1).
- [19] BAUER D E, MITCHELL C M, STRAIT K M, et al. Clinicopathologic features and long-term outcomes of NUT midline carcinoma[J]. *Clin Cancer Res*, 2012, 18(20): 5773–5779. doi: [10.1158/1078-0432.CCR-12-1153](https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-12-1153).
- [20] CHAU N G, MA C, DANGA K, et al. A novel prognostic risk classification model for NUT midline carcinoma: a largest cohort analysis from the NMC registry[J]. *J Clin Oncol*, 2018, 36(15S): Abstr6085. doi: [10.1200/JCO.2018.36.15_suppl.6085](https://doi.org/10.1200/JCO.2018.36.15_suppl.6085).
- [21] XIE X H, WANG L Q, QIN Y Y, et al. Clinical features, treatment, and survival outcome of primary pulmonary NUT midline carcinoma[J]. *Orphanet J Rare Dis*, 2020, 15(1): 183. doi: [10.1186/s13023-020-01449-x](https://doi.org/10.1186/s13023-020-01449-x).
- [22] LHEUREUX S, SPANGAARD I, HAMILTON E, et al. Abstract LB104: dose-finding/expansion phase Ib study to evaluate the safety and activity of BET inhibitor RO6870810 (RO) and Atezolizumab (A) in patients (pts) with advanced ovarian cancer (OC) or triple negative breast cancer (TNBC)[J]. *Cancer Res*, 2021, 81(13S): LB104. doi: [10.1158/1538-7445.AM2021-LB104](https://doi.org/10.1158/1538-7445.AM2021-LB104).

[收稿日期] 2024-10-25