

DOI: 10.20135/j.issn.1006-8147.2025.06.0497

论著

# 基于脂代谢基因构建卵巢癌预后预测模型及脂代谢影响卵巢癌进展的机制研究

孙笑, 李咏梅

(天津医科大学基础医学院病原生物学系, 天津 300070)

**摘要** 目的: 构建基于脂代谢基因的卵巢癌(OV)预后预测模型, 并初步探究脂代谢对OV进展的影响机制。方法: 利用Lasso回归和单因素Cox分析构建模型。利用独立预后分析评价、受试者工作特征(ROC)曲线、5折交叉验证、列线图(nomogram)分析评价模型的预后预测能力。利用免疫浸润和免疫功能分析、差异基因分析、蛋白质相互作用(PPI)分析、GO功能富集分析探究脂代谢对OV进展的影响机制。利用Kaplan-Meier生存曲线和免疫浸润分析探究关键基因对OV患者预后和免疫浸润的影响, RT-qPCR检测其在卵巢正常上皮细胞系和癌细胞系中的表达差异。结果: 使用与OV预后相关的2个脂代谢差异基因ELOVL3和UROD构建预后预测模型, 低风险组OV患者的总生存期更长( $P=0.003$ )。独立预后分析结果表明, 该模型的风险评分可独立于其他临床性状预测OV患者生存( $P<0.001$ )。1年的曲线下面积(AUC)大于0.5, 3年和5年的AUC均大于0.6, 该模型具有良好的敏感性和特异性。5折交叉验证结果显示每1折AUC值均在0.5以上, 预后预测模型整体性能良好。列线图模型进一步展现了该模型较好的预测性能。脂代谢高风险组中OV患者的主要组织相容性复合物(MHC)-I类分子评分升高,  $\gamma$ 干扰素反应评分降低( $P<0.05$ )。PPI分析发现ZIC2为核心作用蛋白, ZIC5与ZIC2有较强的联系。GO分析表明骨形态发生蛋白(BMP)信号通路与脂代谢有关。ELOVL3、ZIC5和ZIC2可促进OV患者不良预后, 并且与免疫浸润有关, 在癌细胞系中呈高表达( $F=87.77$ 、 $440.3$ 、 $14.01$ , 均 $P<0.05$ )。结论: 构建了良好的基于脂代谢基因的OV预后预测模型, 脂代谢可能通过调节免疫浸润、BMP信号通路影响OV患者预后, 脂代谢基因ELOVL3、ZIC5和ZIC2是OV潜在的促癌基因。

**关键词** 卵巢癌; 脂代谢; 预测模型; 免疫浸润

中图分类号 R737.31

文献标志码 A

文章编号 1006-8147(2025)06-0497-08

## Construction of ovarian cancer prognosis prediction model based on lipid metabolism genes and study on the mechanism of lipid metabolism affecting ovarian cancer progression

SUN Xiao, LI Yongmei

(Department of Pathogen Biology, School of Basic Medical Science, Tianjin Medical University, Tianjin 300070, China)

**Abstract Objective:** To construct a prognostic prediction model for ovarian cancer (OV) based on lipid metabolism genes and explore the mechanism of lipid metabolism affecting OV progression. **Methods:** A model was constructed using Lasso regression and univariate Cox analysis. The predictive ability of the model was evaluated using independent prognostic analysis, receiver operating characteristic (ROC) curve, 5-fold cross validation and nomogram analysis. Immune infiltration and immune function analysis, differential gene analysis, protein-protein interaction (PPI) analysis, and GO functional enrichment analysis were used to explore the mechanism of lipid metabolism's impact on OV progression. Kaplan Meier survival curve analysis and immune infiltration analysis were used to explore the impact of key genes on the prognosis and immune infiltration of OV patients, and RT-qPCR was used to detect their differential expression in normal ovarian epithelial cell lines and cancer cell lines. **Results:** Using two lipid metabolism related differential expressed genes ELOVL3 and UROD associated with OV prognosis, a prognostic prediction model was constructed. The low-risk group of OV patients had a longer overall survival period ( $P=0.003$ ). Independent prognostic analysis showed that the risk score of this model could predict the survival of OV patients independently of other clinical traits ( $P<0.001$ ). The area under the curve (AUC) of 1 year was greater than 0.5, and the AUC of 3 and 5 years were both greater than 0.6, indicating that the model has good sensitivity and specificity. The 5-fold cross validation results showed that the AUC value for each 1-fold was above 0.5, indicating that the overall performance of the prognosis prediction model was good. The nomogram model further demonstrated the good predictive performance of the prediction model. In the high-risk group of lipid metabolism, the major histocompatibility complex (MHC)-I molecular scores increased and interferon gamma (INF- $\gamma$ ) response scores decreased ( $P<0.05$ ) in OV patients. PPI analysis revealed that ZIC2 was the core functional protein, and there was a strong correlation between ZIC5 and ZIC2. GO analysis indicated that the bone morphogenetic protein (BMP) signaling pathway was associated with lipid metabolism. ELOVL3, ZIC5, and ZIC2 promoted poor progn-

基金项目 国家自然科学基金项目(82373076)

作者简介 孙笑(1999-), 女, 硕士在读, 研究方向: 病原生物学; 通信作者: 李咏梅, E-mail: liym@tmu.edu.cn。

sis in OV patients and was associated with immune infiltration, showing high expression in cancer cell lines ( $F=87.77, 440.3, 14.01$ , all  $P<0.05$ ). **Conclusion:** A good prognostic prediction model for OV based on lipid metabolism genes has been constructed. Lipid metabolism may affect the prognosis of OV patients through regulating the immune infiltration and BMP signaling pathways. Lipid metabolism genes ELOVL3, ZIC5, and ZIC2 are potential oncogenes for OV.

**Key words** ovarian cancer; lipid metabolism; prediction model; immune infiltration

卵巢癌(ovarian cancer, OV)早期症状隐匿,常被称为“无声杀手”,是致死率最高的妇科恶性肿瘤之一<sup>[1]</sup>。70%的OV患者在晚期(FIGO III/IV期)被初次诊断并预后不良<sup>[2]</sup>。尽管患者接受标准治疗(最佳细胞减灭术后辅助化疗),但多数患者仍会复发并产生化疗耐药,导致5年生存率仅30~40%<sup>[2]</sup>。世界卫生组织预测未来20年全球OV的病例数和死亡人数将分别增加36%和47%<sup>[3]</sup>。

脂代谢失调是癌症中最突出的代谢改变之一,肿瘤微环境中,癌细胞通过调控脂代谢来适应营养变化,以支持其快速增殖、存活、迁移、侵袭和转移<sup>[4]</sup>。研究表明,脂肪酸转运蛋白如CD36的高表达与乳腺癌、OV、胃癌和前列腺癌患者的不良预后相关<sup>[5]</sup>,脂质蓄积在OV细胞定植过程中对细胞存活、增殖和侵袭中具有关键调控作用<sup>[6]</sup>。近年来,基于高通量测序和生物信息学的OV预后模型不断涌现<sup>[7-9]</sup>,但尚未有基于脂代谢相关基因的预后预测模型。因此,本研究基于脂代谢相关基因数据集,结合OV TCGA和GTEX的转录组、临床数据,构建关于脂代谢相关基因的预后预测模型,并验证该模型预测性能,以期对OV预后评估提供新工具。

## 1 材料与方法

1.1 实验材料 人卵巢上皮细胞系IOSE-80、OV细胞系OVCAR-3和A2780购自美国American Type Culture Collection(ATCC);标准胎牛血清(FBSSST-01033)购自中国赛业公司;DMEM完全培养基(MA0212)购自中国美仑公司;0.25%胰蛋白酶(C100C1)购自中国新赛美公司;Trizol(CW0580S)购自中国康为世纪公司;逆转录试剂盒(AU341-02)购自中国全式金公司;实时荧光定量PCR试剂盒(S2024)购自中国宇恒公司。

## 1.2 实验方法

1.2.1 数据来源 从TCGA数据库下载401例OV肿瘤样本,GTEX数据库下载89例正常卵巢组织样本的RNA-seq测序数据与临床信息,临床信息包括年龄、性别、病理分期及患者的生存时间和生存状态。将401例OV组织样本和89例正常卵巢组织样本的RNA-seq测序数据用于差异分析。随后,将临床信息不全及生存时间小于30d的OV组织样本删除后,剩余399例OV组织样本用于构建模型。从

GSEA基因富集分析数据库(<https://www.gsea-msigdb.org/gsea/index.jsp>)下载310个脂代谢相关基因。

1.2.2 差异分析 通过R语言使用DESeq2包中的DESeq函数对OV表达矩阵的counts数据标准化后进行差异表达分析,筛选标准为 $|\log_2(FC)|>1, P<0.05$ 。

1.2.3 预后预测模型的构建 为降低模型过拟合风险,使用Lasso回归对差异分析结果进行筛选。然后,将Lasso回归结果进行随机分组,分为TCGA训练集( $n=194$ )和TCGA验证集( $n=194$ ),采用多因素Cox分析对TCGA训练集构建了预后预测模型。利用该模型中OV患者的ELOVL3和UROD基因表达量与生存时间,按照风险评分公式计算每例患者的风险评分,根据患者风险评分的中位值,将TCGA训练集和验证集的患者分为高风险组和低风险组。利用PCA分群分析比较脂代谢差异基因和有预后意义的差异基因的分群效果。使用Kaplan-Meier检验OV脂代谢高、低风险组对预后的影响。

1.2.4 模型预测性能评价 对构建的OV脂代谢临床预后预测模型进行评价。采用survival包进行单因素与多因素独立预后分析评价模型对预后的预测能力,受试者工作特征(ROC)曲线分析评价模型的预测能力。然后,利用caret包和pROC包对用于构建模型的399例TCGA-OV患者数据进行5折交叉验证,绘制ROC曲线以评价模型的泛化能力。另外,随机选取TCGA验证集中1例患者,利用列线图(nomogram)将模型可视化,利用calibration curve校准曲线、ROC、单因素与多因素独立预后分析评价nomogram的预测性能。

1.2.5 免疫浸润和免疫功能分析 在R语言环境中,使用1.2.3中得到的OV患者分组,利用Cibersort包对OV脂代谢高、低风险组患者进行免疫浸润分析,利用GSVA包进行免疫功能分析。

1.2.6 蛋白质相互作用(PPI)分析 使用STRING(STRING: functional protein association networks)网站进行PPI分析。

1.2.7 GO功能富集分析 在R语言环境中,使用1.2.3中得到的OV患者分组,利用clusterProfiler包对OV脂代谢高、低风险组进行GO分析。

1.2.8 细胞培养 细胞系IOSE-80、OVCAR-3和A2780培养在含有10%胎牛血清的DMEM完全培

培养基中,并置于 37°C、5% CO<sub>2</sub> 的细胞培养箱中培养。细胞使用 0.25% 的胰蛋白酶消化进行传代。

**1.2.9 RNA 提取和 RT-qPCR** 利用 Trizol 进行 RNA 提取,逆转录成 cDNA,进行实时荧光定量 PCR (qPCR)。采用 10 μL 的反应体系进行 qPCR,其中包括 5 μL SuperMix、0.4 μL 10 μmol/L 的上下游引物预混液、2 μL cDNA 以及 2.6 μL 双蒸水。qPCR 反应程序为:(1)预变性:95°C,120 s,1 个循环。(2)扩增:95°C,5 s;60°C,30 s,扩增 40 个循环。采用 18s 作为内参对反应得到的目的基因 Ct 值进行校正,使用 2<sup>-ΔΔCt</sup> 对 mRNA 表达水平进行相对定量。qPCR 所用引物序列见表 1。

表 1 qPCR 引物序列

Tab.1 The sequences of qPCR primer

引物名称	序列(5'→3')	产物大小(bp)
18s	F:GCTTAATTTGACTCAACACGGGA R:AGCTATCAATCTGTCAATCCTGTC	69
ELOVL3	F:GCCCTATAACTTCGAGCTGTC R:CTTCATGTAGTTCTGCCCCAC	121
ZIC5	F:ACTGCAAGATTTCGAGGCTGT R:TGAGTAACCAAGGGTCCTG	113
ZIC2	F:CACCTCCGATAAGCCCTATCT R:GGCGTGGACGACTCATAGC	150

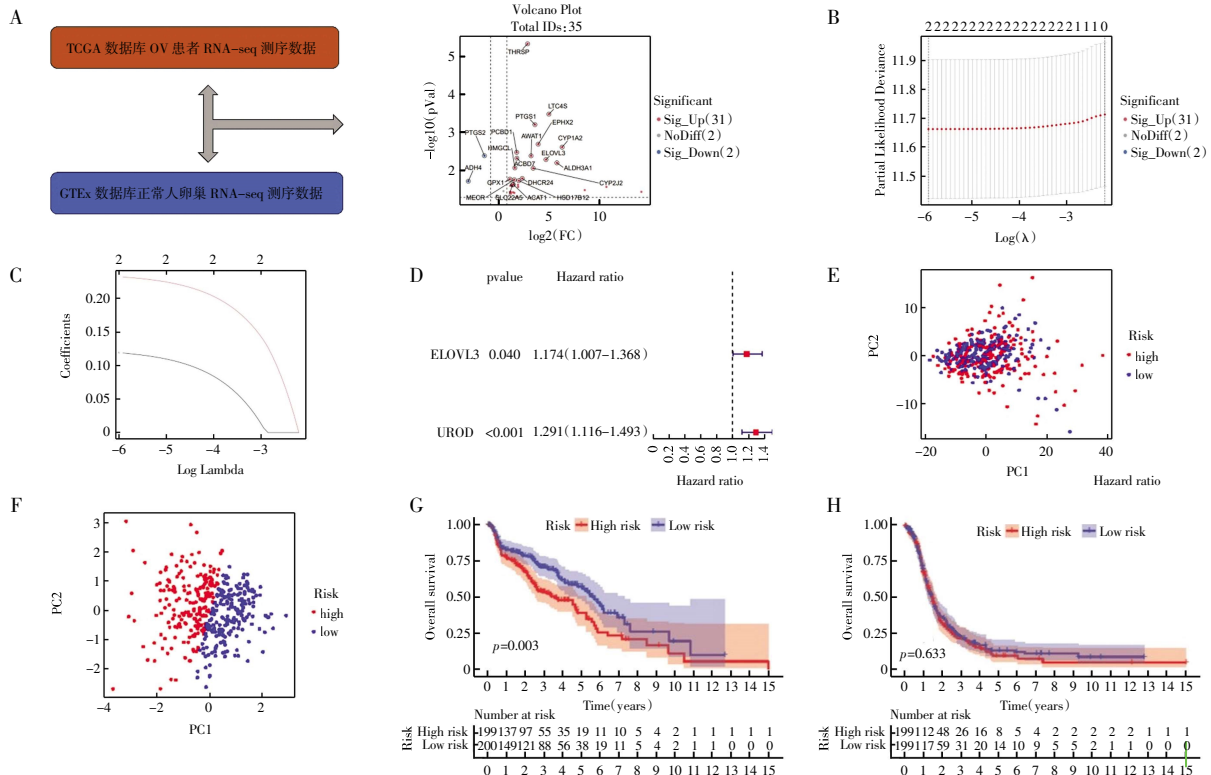
注:18s:核糖体 RNA;ELOVL3:脂肪酸延长酶 3;ZIC5:锌指蛋白 5;ZIC2:锌指蛋白 2

**1.3 统计学处理** 采用 GraphPad Prism 8.0 统计软件进行统计学分析,符合正态分布的计量资料用  $\bar{x} \pm s$  表示。两组以上的比较采用单因素方差分析。 $P < 0.05$  为差异具有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 构建脂代谢相关的预后预测模型** 对 OV 组织样本与正常卵巢组织样本进行差异表达分析,得到了 33 个与脂代谢有关的差异表达基因,其中 31 个上调基因,2 个下调基因(图 1A)。为降低模型过拟合风险,采用 Lasso 回归分析对预后相关的脂代谢基因进一步筛选(图 1B、1C),将筛选结果随机分组。TCGA 训练集纳入多因素 Cox 分析 2 个预后相关的脂代谢基因 ELOVL3 和 UROD (图 1D),构建预后预测模型。PCA 分群分析分别显示了依托脂代谢差异基因(图 1E)和依托 ELOVL3 和 UROD 的分群效果(图 1F),后者具有更好的分群效果。对脂代谢高、低风险组 OV 患者进行总生存期(OS)生存分析以及无进展期(PFS)生存分析,高风险组 OS 明显降低(图 1G),PFS 无明显差异(图 1H)。

**2.2 模型预测性能评价** 结合 OV 患者的临床信息,评价该模型能否作为预测 OV 患者预后的独立因素,单因素(图 2A)与多因素(图 2B)独立预后分



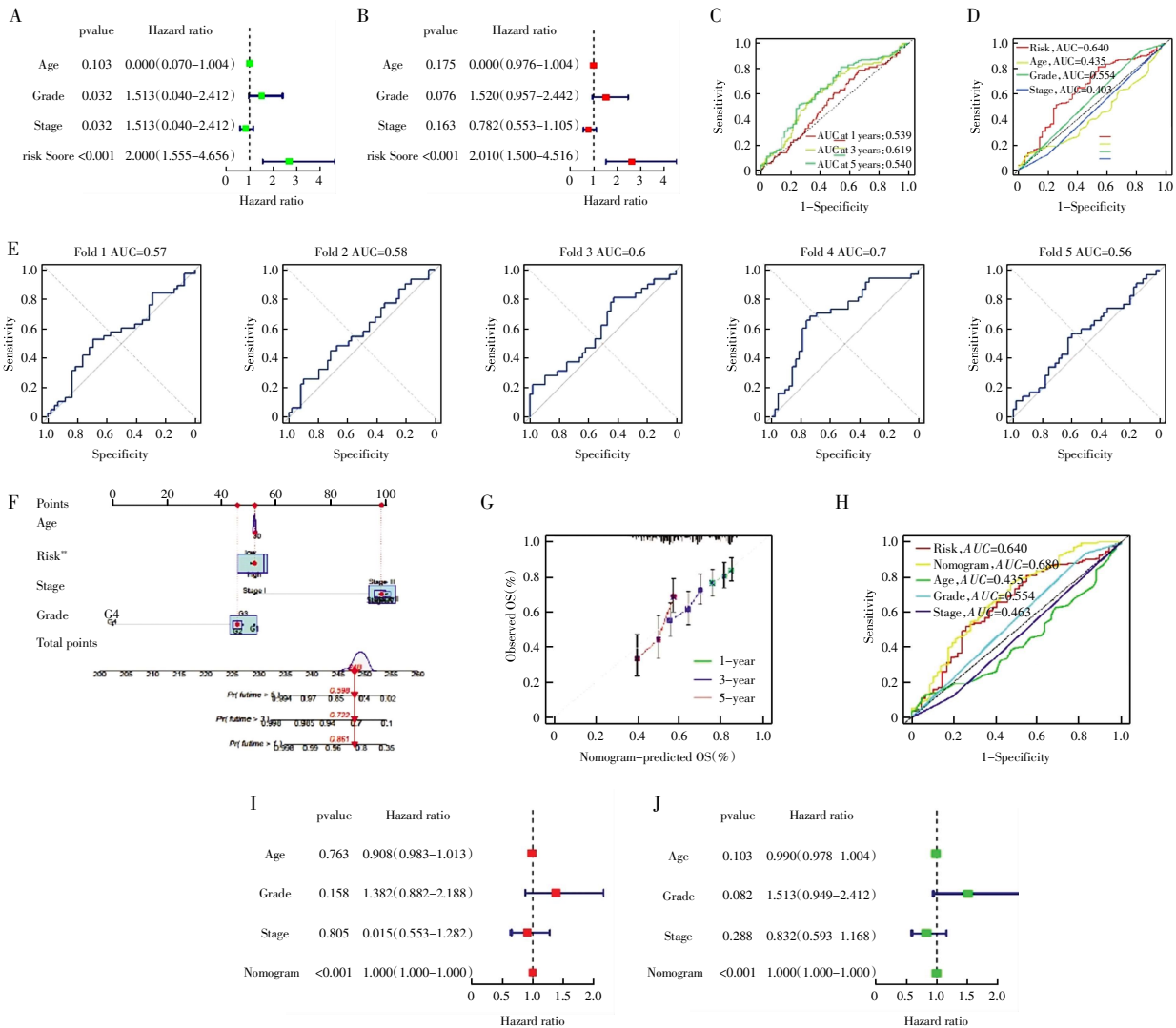
注:A:33 个差异表达脂代谢相关基因的火山图;B:交叉验证;C:Lasso 回归分析;D:多因素 Cox 分析构建包含 2 个预后相关的脂代谢基因的预后预测模型;E:依托脂代谢差异基因的 PCA 分群分析;F:依托 ELOVL3 和 UROD 的 PCA 分群分析;G:脂代谢高、低风险组的总生存期生存分析;H:脂代谢高、低风险组的无进展期生存分析

图 1 脂代谢相关的预后预测模型的构建

Fig.1 Construction of prognostic prediction models related to lipid metabolism

析结果均表明,该预后预测模型能独立于患者的临床特征而影响 OV 患者的预后( $P<0.001$ )。此外,采用 ROC 进一步分析该模型的敏感性和特异性,1 年、3 年、5 年的曲线下面积 (AUC) 分别为 0.539、0.619 和 0.640, 该模型能对 OV 患者的生存状态进行一定的预测(图 2C)。相对于其他 3 种临床预后标准, 预测模型可以更准确地对患者进行预后判断(图 2D)。进一步利用 399 例 TCGA-OV 患者数据进行 5 折交叉验证,绘制 ROC 曲线,每 1 折 AUC 值均在 0.5 以上,预后预测模型整体性能良好(图 2E)。根据图 2A 和 2B 筛选出的特征变量,构建 OV 的列

线图。在列线图中,按标准差(SD)排序前 4 位的分别是年龄、基于 ELOVL3 和 UROD 的风险评分、OV 分期和分级,图 2F 展示了一个使用列线图预测给定患者生存概率的示例。该列线图预后预测模型对 1 年、3 年、5 年生存期预测性能良好(图 2G)。ROC 曲线显示, 基于 ELOVL3 和 UROD 的风险评分的 AUC 值为 0.640,表明此风险评分是独立预后因子; 列线图预后预测模型的 AUC 值为 0.680,表明该预后预测模型的预测性能良好(图 2H)。单因素(图 2I)与多因素(图 2J)独立预后分析结果均显示该模型可以较好地预测患者预后(均  $P<0.001$ )。



注: A:单因素独立预后分析评价预后预测模型预测性能;B:多因素独立预后分析评价预后预测模型预测性能;C~D:ROC 分析预后预测模型的敏感性和特异性;E:5 折交叉验证;F: 用列线图展示一个使用列线图预测给定患者生存概率的示例;G: 对于预后预测模型的 calibration curve 校准曲线绘制;H:ROC 分析列线图模型的敏感性和特异性;I:单因素独立预后分析评价列线图模型预测性能;J:多因素独立预后分析评价列线图模型预测性能

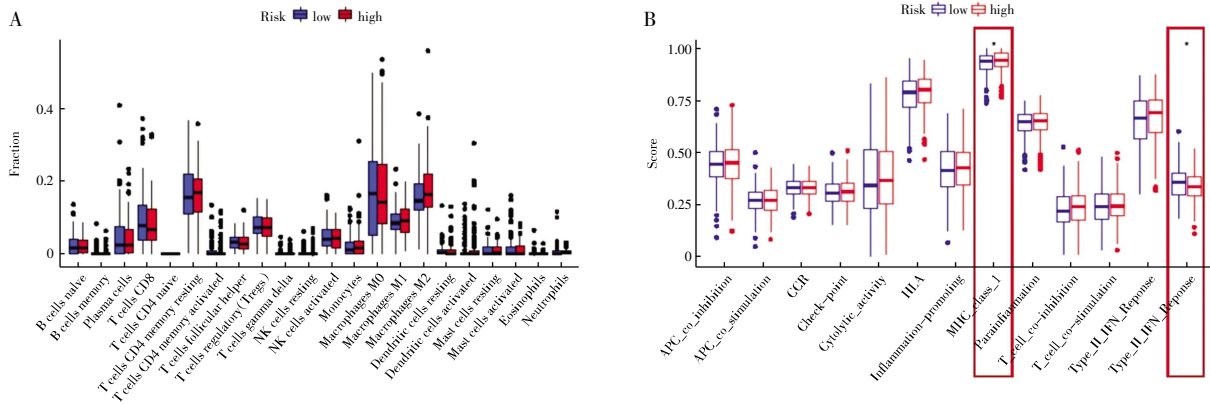
图 2 模型预测性能评价

Fig.2 The evaluation of model prediction performance

2.3 脂代谢对 OV 患者免疫功能有影响 高、低风险组免疫细胞浸润情况无明显差异(图 3A)。与低风险组相比, 高风险组 MHC-I 类分子评分升高

( $P<0.05$ ),  $\gamma$  干扰素 (INF- $\gamma$ ) 反应评分降低( $P<0.05$ ) (图 3B)。

2.4 脂代谢与 BMP 信号通路有关 与低风险组相



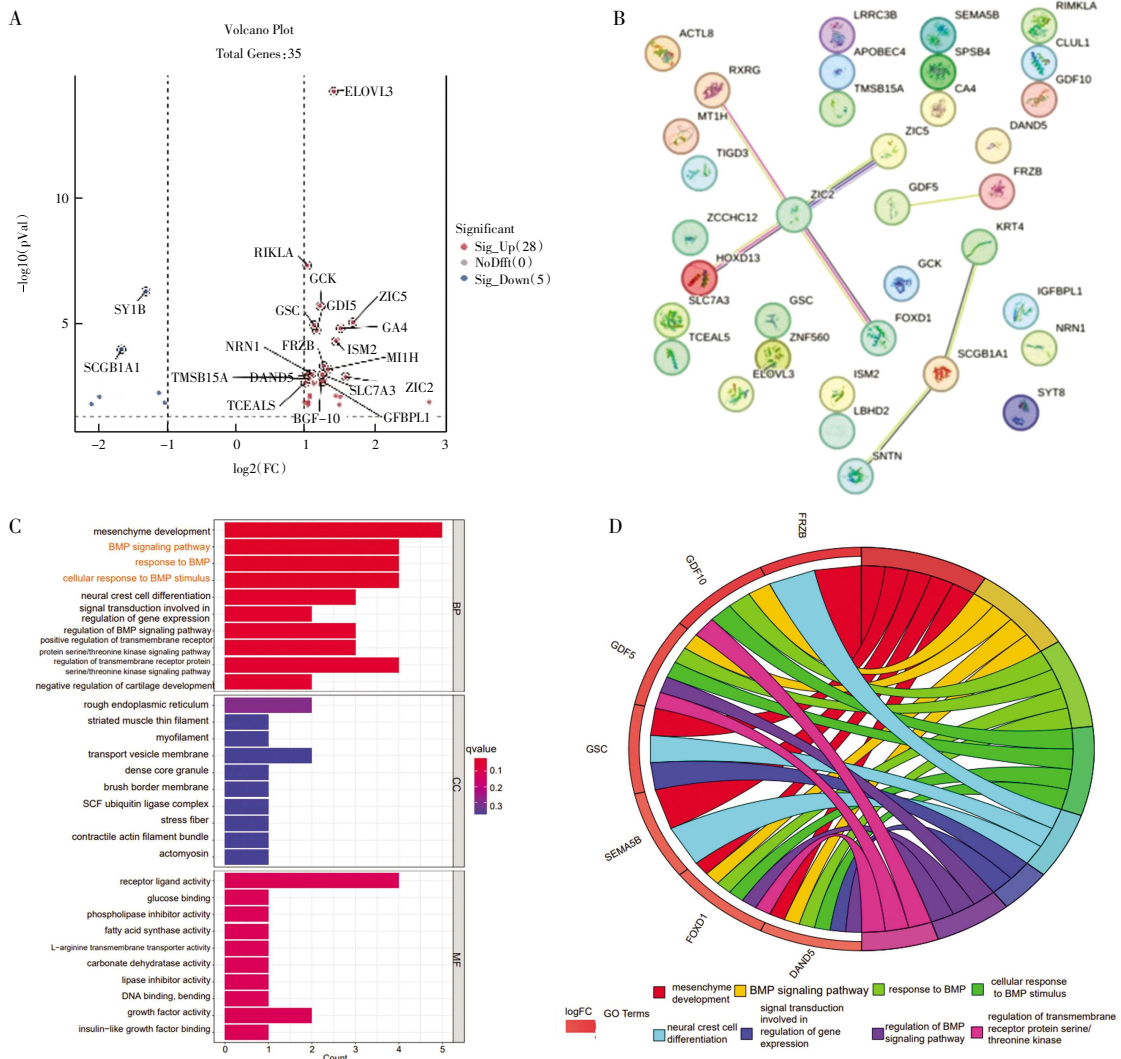
注:OV:卵巢癌;A:OV 患者脂代谢高、低风险组免疫细胞浸润情况;B:OV 患者脂代谢高、低风险组免疫功能差异

图 3 脂代谢影响 OV 患者免疫功能

Fig.3 Lipid metabolism affects immune function in OV patients

比,高风险组中有 29 个基因上调,6 个基因下调(图 4A)。PPI 分析发现锌指蛋白(ZIC)2 为核心作用蛋白,ZIC5 与 ZIC2 有较强的联系(图 4B)。基因本体

论分析(GO 分析)显示 BMP 信号通路与脂代谢有关(图 4C),与 BMP 通路相关的脂代谢基因包括 GDF10、GDF5、FOXD1 和 DAND5(图 4D)。



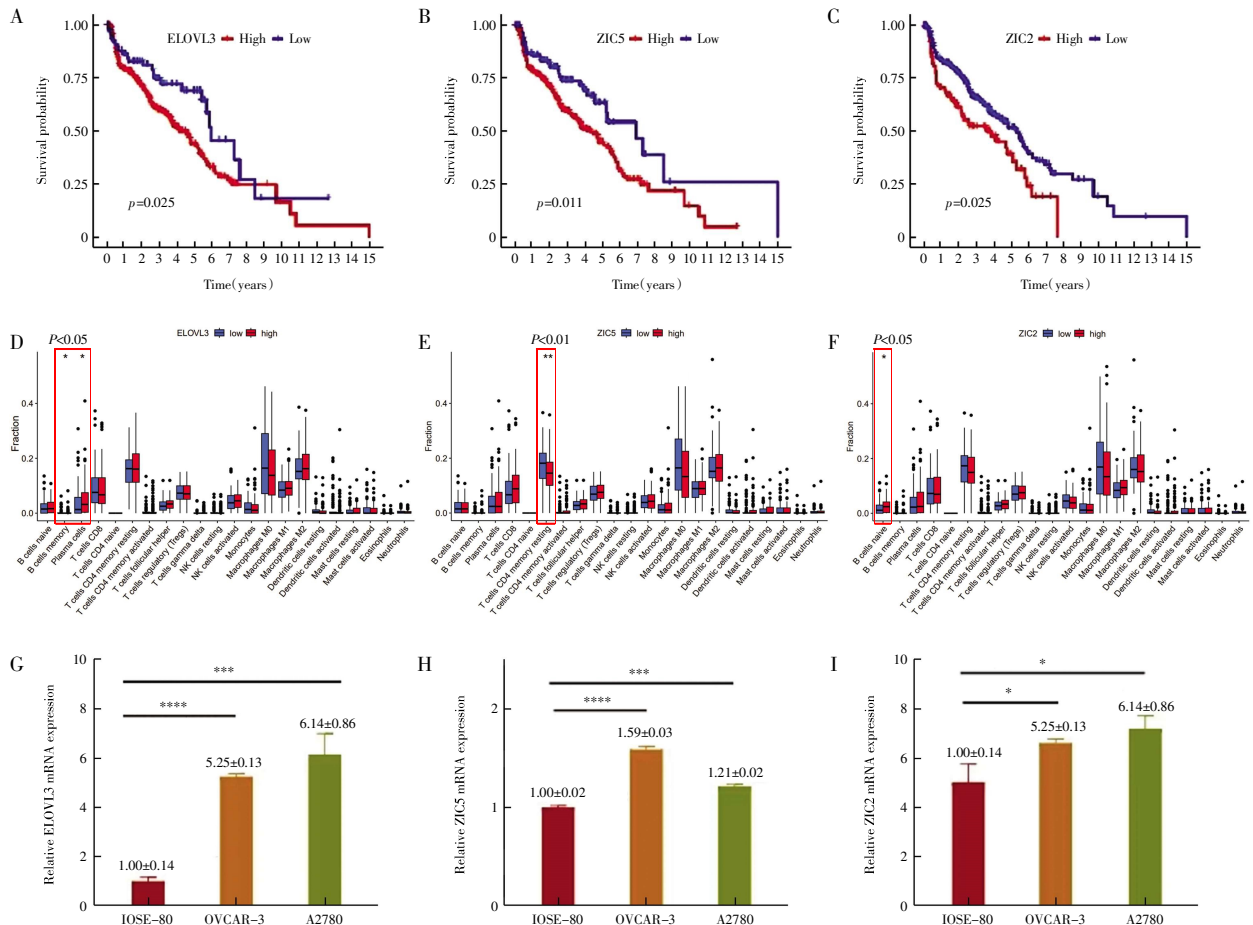
注:OV:卵巢癌;BMP:骨形态发生蛋白;A:35 个 OV 患者脂代谢高、低风险组差异基因的火山图;B:差异基因的 PPI 分析;C:差异基因的 GO 分析;D:与 BMP 通路相关的脂代谢基因

图 4 脂代谢与 BMP 信号通路有关

Fig.4 Lipid metabolism was related to BMP signaling pathway

2.5 相关基因对 OV 患者的生存预后影响 ELOVL3、ZIC5 和 ZIC2 高表达可促进 OV 患者不良预后(均  $P < 0.05$ , 图 5A~5C)。免疫浸润分析发现 ELOVL3 高表达的 OV 组织中记忆 B 淋巴细胞和浆细胞数量增加( $P < 0.05$ , 图 5D), ZIC5 高表达的 OV 组织中静

息状态的  $CD4^+$  记忆 T 细胞数量降低 ( $P < 0.01$ , 图 5E), ZIC2 高表达的 OV 组织中幼稚 B 细胞数量增加( $P < 0.05$ , 图 5F)。RT-qPCR 实验表明 ELOVL3、ZIC5 和 ZIC2 在 OV 细胞系中的表达上调 ( $F = 87.77$ 、440.3、14.01, 均  $P < 0.05$ , 图 5G~5I)。



注:OV: 卵巢癌;A~C:Kaplan-Meier 生存曲线分析 ELOVL3、ZIC5 和 ZIC2 与 OV 预后相关性;D~F:ELOVL3、ZIC5 和 ZIC2 对 OV 组织免疫浸润的影响;G~I:RT-qPCR 实验检测 ELOVL3、ZIC5 和 ZIC2 在人卵巢上皮细胞系和癌细胞系中的表达情况

图 5 相关基因对 OV 患者的生存预后影响

Fig.5 The impact of related genes on the survival prognosis of OV patients

### 3 讨论

随着人们对肿瘤的研究逐渐深入和包含高通量测序结果的公共数据库的开发,分子标志物的定量检测成为预测肿瘤进展的有力武器。研究发现,脂代谢相关基因的预后预测模型在预测结肠腺癌患者的预后方面有一定优势<sup>[10]</sup>,并且高脂质含量在 OV 细胞存活、增殖和侵袭中起着至关重要的作用<sup>[6]</sup>。因此,通过整合多个脂代谢相关基因来构建预后预测模型对 OV 患者的预后进行判断,将有助于指导临床决策。

本研究构建了首个基于脂代谢基因的 OV 预后模型,并揭示了脂代谢调控 OV 进展的潜在机制。通过整合 TCGA 和 GTEX 数据库的转录组及临床数

据,筛选出 ELOVL3 和 UROD 作为核心预测基因。构建的风险评分模型在训练集和验证集中均表现出良好的预测效能:低风险组 OS 显著长于高风险组( $P = 0.003$ ),且风险评分独立于年龄、病理分期等临床特征作为预后预测因子。ROC 曲线显示,模型对 1 年、3 年、5 年生存的预测 AUC 分别为 0.539、0.619 和 0.640,结合 5 折交叉验证及列线图分析,证实了其稳定性和临床实用性。

ELOVL3 是脂肪酸延伸酶,催化脂肪酸合成,在肝脏和脂肪组织中高表达<sup>[11-12]</sup>。本研究发现其高表达与 OV 的不良预后高度相关,ELOVL3 高表达可以促进记忆 B 淋巴细胞的浸润,且在癌细胞系中表达升高,提示 ELOVL3 可能在 OV 中发挥癌基因的

作用,具体机制需进一步验证。UROD可以减少脂肪细胞和肝细胞中的甘油三酯积累并增加脂肪酸氧化<sup>[13]</sup>,其在多种恶性肿瘤组织中过表达且其下调使多种人类癌症模型对放射治疗更加敏感,并增强了肿瘤对某些化疗药物的敏感性<sup>[14]</sup>。本研究显示UROD对OV患者预后不良,但其在OV中的作用尚未明确,需更多研究阐明。

脂代谢高风险组OV患者OS明显降低(图1G),PFS无明显差异(图1H),这种分离现象在临床肿瘤治疗中是存在的<sup>[15]</sup>,例如美国食品药品监督管理局(FDA)评估了多项试验,在这些试验中,已证明OS具有优势,而PFS没有实质性改善。免疫检查点抑制剂等药物可能通过不同的机制发挥作用,比如调节免疫系统,而不是直接杀伤肿瘤细胞,这可能导致PFS没有明显变化,但OS却有改善,因为患者的长期生存受益于免疫反应的持续作用。本研究中出现这种分离现象的原因可能是脂代谢通过影响肿瘤微环境导致患者预后不良,而非直接导致肿瘤复发。

通过比较脂代谢高、低风险组的免疫功能差异,发现脂代谢高风险组OV患者的CD8<sup>+</sup>T细胞可能增多,但IFN- $\gamma$ 免疫反应却下降,提示脂代谢可能通过影响患者免疫功能促进肿瘤进展。在肿瘤微环境中,CD8<sup>+</sup>T细胞抗肿瘤免疫反应的关键第一步是MHC-I介导的抗原呈递和识别<sup>[16]</sup>,脂代谢高风险组MHC-I评分升高可能是更恶性的OV表型所导致。效应CD8<sup>+</sup>T细胞通常被认为是一组均质的细胞毒性T细胞,可产生IFN- $\gamma$ 。然而,与经典的IFN- $\gamma$ 反应升高不同,本研究发现该反应降低。最近的研究显示,CD8<sup>+</sup>T细胞有多个亚群,但仅有典型的CD8<sup>+</sup>T细胞Tc1细胞分泌高水平的IFN- $\gamma$ <sup>[17]</sup>,脂代谢高风险组可能因为分泌低水平IFN- $\gamma$ 的CD8<sup>+</sup>T细胞浸润,如具有与Tc1细胞相当的强效细胞毒性的Tc2细胞<sup>[18]</sup>,导致IFN- $\gamma$ 反应降低。除此之外,IFN- $\gamma$ 通过IFN- $\gamma$ 受体、Janus激酶(JAK)1和JAK2以及信号转导和转录激活因子(STAT)导致大量干扰素刺激基因的表达,发挥抗肿瘤作用,然而脂代谢高风险组肿瘤细胞可能由于免疫编辑发生改变进而引起IFN- $\gamma$ 下游受体信号缺陷<sup>[19]</sup>,从而实现免疫逃逸,表现为IFN- $\gamma$ 反应降低。

为进一步探究脂代谢影响OV患者预后的机制,本研究将OV患者分为脂代谢高、低风险组进行差异基因分析,通过PPI网络发现关键节点基因ZIC2,该基因为癌基因,在多种肿瘤中发挥作用<sup>[20-22]</sup>,包括OV<sup>[23]</sup>。本研究发现在ZIC2高表达的OV中

幼稚B淋巴细胞浸润升高,提示ZIC2在OV中潜在的促癌作用。ZIC5在多种肿瘤中均有高水平表达,包括黑色素瘤、肺癌、肝癌等,它在调节肿瘤生长和转移中起关键作用<sup>[24]</sup>,在OV中鲜有报道。本研究显示在ZIC5高表达的OV患者中静息状态的CD4<sup>+</sup>记忆T细胞数量降低,表明机体的免疫激活,初步揭示了ZIC5在OV进展中的重要作用。综上,ZIC2和ZIC5与OV患者预后不良相关,在癌细胞系中表达升高,提示其潜在的促癌作用,但仍需进一步的基础实验来验证它们在OV中的作用。

GO通路富集分析显示,BMP信号通路在脂代谢高风险组中显著富集。脂肪细胞分化是间充质干细胞连续定型到前脂肪细胞,再通过数量扩增和末端分化为成熟脂肪细胞的过程<sup>[25]</sup>,而BMP信号转导可调控间充质干细胞向脂肪细胞谱系定向(即分化为前脂肪细胞)<sup>[26]</sup>,并影响脂肪细胞亚型选择(白色或棕色/米色脂肪细胞)及成熟脂肪细胞大小<sup>[27]</sup>。BMP信号转导还可促进小鼠细胞和秀丽隐杆线虫脂肪生成<sup>[28-29]</sup>。此外,已有研究证实BMP信号通路可以促进OV细胞增殖<sup>[30-31]</sup>。目前尚未有研究报道其在OV脂代谢中的作用,该机制有待进一步实验验证。

综上所述,本研究建立了具有临床转化潜力的OV预后预测模型,揭示了脂代谢通过免疫浸润和BMP信号通路驱动OV进展的新机制,ELOVL3、ZIC5和ZIC2可作为潜在的预后标志物和治疗靶点。未来需通过功能实验验证关键基因的作用机制,并纳入多中心临床数据进一步验证模型的外部有效性。

#### 参考文献:

- [1] SPRIGGS D R, ZIVANOVIC O. Ovarian cancer treatment—are we getting warmer?[J]. *N Engl J Med*, 2018, 378(3): 293–294.
- [2] CORTEZ A J, TUDREJ P, KUJAWA K A, et al. Advances in ovarian cancer therapy[J]. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2018, 81(1): 17–38.
- [3] SIDERIS M, MENON U, MANCHANDA R. Screening and prevention of ovarian cancer[J]. *Med J Aust*, 2024, 220(5): 264–274.
- [4] BIAN X, LIU R, MENG Y, et al. Lipid metabolism and cancer[J]. *J Exp Med*, 2021, 218(1): e20201606.
- [5] KOUNDOUROS N, POULOGIANNIS G. Reprogramming of fatty acid metabolism in cancer[J]. *Br J Cancer*, 2020, 122(1): 4–22.
- [6] NIEMAN K M, KENNY H A, PENICKA C V, et al. Adipocytes promote ovarian cancer metastasis and provide energy for rapid tumor growth[J]. *Nat Med*, 2011, 17(11): 1498–1503.
- [7] YANG S, JI J, WANG M, et al. Construction of ovarian cancer prognostic model based on the investigation of ferroptosis-related lncrna[J]. *Biomolecules*, 2023, 13(2): 306.

- [8] JIANG J, CHEN Z, WANG H, et al. Screening and identification of a prognostic model of ovarian cancer by combination of transcriptomic and proteomic data[J]. *Biomolecules*, 2023, 13(4):685.
- [9] ZHANG M, ZHUANG G, SUN X, et al. Risk prediction model for epithelial ovarian cancer using molecular markers and clinical characteristics[J]. *J Ovarian Res*, 2015, 8:67.
- [10] JIANG C, LIU Y, WEN S, et al. In silico development and clinical validation of novel 8 gene signature based on lipid metabolism related genes in colon adenocarcinoma [J]. *Pharmacol Res*, 2021, 169: 105644.
- [11] GUILLOU H, ZADRAVEC D, MARTIN P G, et al. The key roles of elongases and desaturases in mammalian fatty acid metabolism: insights from transgenic mice[J]. *Prog Lipid Res*, 2010, 49(2): 186–199.
- [12] XU C, WANG G, HAO Y, et al. Correlation analysis between gene expression profile of rat liver tissues and high-fat emulsion-induced nonalcoholic fatty liver[J]. *Dig Dis Sci*, 2011, 56(8): 2299–2308.
- [13] KANG I, KIM Y, TOMÁS-BARBERÁN F A, et al. Urolithin a, c, and d, but not iso-urolithin a and urolithin b, attenuate triglyceride accumulation in human cultures of adipocytes and hepatocytes[J]. *Mol Nutr Food Res*, 2016, 60(5): 1129–1138.
- [14] TSOU Y A, CHEN K C, CHANG S S, et al. A possible strategy against head and neck cancer: in silico investigation of three-in-one inhibitors[J]. *J Biomol Struct Dyn*, 2013, 31(12): 1358–1369.
- [15] MERINO M, KASAMON Y, THEORET M, et al. Irreconcilable differences: the divorce between response rates, progression-free survival, and overall survival[J]. *J Clin Oncol*, 2023, 41(15): 2706–2712.
- [16] WU X, LI T, JIANG R, et al. Targeting mhc-i molecules for cancer: function, mechanism, and therapeutic prospects[J]. *Mol Cancer*, 2023, 22(1): 194.
- [17] ST PAUL M, OHASHI P S. The roles of CD8(+) T cell subsets in antitumor immunity[J]. *Trends Cell Biol*, 2020, 30(9): 695–704.
- [18] SHEU B C, LIN R H, LIEN H C, et al. Predominant Th2/Tc2 polarity of tumor-infiltrating lymphocytes in human cervical cancer[J]. *J Immunol*, 2001, 167(5): 2972–2978.
- [19] SHIN D S, ZARETSKY J M, ESCUIN-ORDINAS H, et al. Primary resistance to PD-1 blockade mediated by JAK1/2 mutations [J]. *Cancer Discov*, 2017, 7(2): 188–201.
- [20] XU Z, ZHENG J, CHEN Z, et al. Multilevel regulation of wnt signaling by zic2 in colon cancer due to mutation of  $\beta$ -catenin[J]. *Cell Death Dis*, 2021, 12(6): 584.
- [21] LIU A, XIE H, LI R, et al. Silencing zic2 abrogates tumorigenesis and anoikis resistance of non-small cell lung cancer cells by inhibiting Src/FAK signaling [J]. *Mol Ther Oncolytics*, 2021, 22: 195–208.
- [22] INAGUMA S, ITO H, RIKU M, et al. Addiction of pancreatic cancer cells to zinc-finger transcription factor zic2[J]. *Oncotarget*, 2015, 6(29): 28257–28268.
- [23] LIU Q, YANG T, ZHANG Y, et al. Zic2 induces pro-tumor macrophage polarization in nasopharyngeal carcinoma by activating the JUNB/MCSF axis[J]. *Cell Death Dis*, 2023, 14(7): 455.
- [24] ZHONG Y, YANG S, WANG X, et al. Research progress of zic5 for tumor metastasis[J]. *Biochem Soc Trans*, 2024, 52(3): 1363–1372.
- [25] CRISTANCHO A G, LAZAR M A. Forming functional fat: a growing understanding of adipocyte differentiation[J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2011, 12(11): 722–734.
- [26] TANG Q Q, LANE M D. Adipogenesis: from stem cell to adipocyte [J]. *Annu Rev Biochem*, 2012, 81:715–736.
- [27] GUSTAFSON B, HAMMARSTEDT A, HEDJAZIFAR S, et al. BMP4 and BMP antagonists regulate human white and beige adipogenesis[J]. *Diabetes*, 2015, 64(5): 1670–1681.
- [28] HERDENBERG C, MUTIE P M, BILLING O, et al. Lrig proteins regulate lipid metabolism via bmp signaling and affect the risk of type 2 diabetes[J]. *Commun Biol*, 2021, 4(1): 90.
- [29] CLARK J F, CICCARELLI E J, KAYASTHA P, et al. BMP pathway regulation of insulin signaling components promotes lipid storage in *Caenorhabditis elegans*[J]. *PLoS Genet*, 2021, 17(10): e1009836.
- [30] PENG J, YOSHIOKA Y, MANDAI M, et al. The BMP signaling pathway leads to enhanced proliferation in serous ovarian cancer—a potential therapeutic target[J]. *Mol Carcinog*, 2016, 55(4): 335–345.
- [31] FUKUDA T, FUKUDA R, TANABE R, et al. BMP signaling is a therapeutic target in ovarian cancer[J]. *Cell Death Discov*, 2020, 6(1): 139.

(2025-03-24 收稿)