

[8] YANG Y, LIU P, TENG R, et al. Integrative bioinformatics analysis of potential therapeutic targets and immune infiltration characteristics in dilated cardiomyopathy[J]. *Ann Transl Med*, 2022, 10(6):348-363.

[9] 中国中西医结合学会神经科专业委员会. 中国脑梗死中西医结合诊治指南(2017)[J]. *中国中西医结合杂志*, 2018, 38(2):136-144.

[10] 吕琦, 惠品晶, 陈剑华, 等. CDFI 评估颈动脉粥样硬化斑块易损性[J]. *中风与神经疾病*, 2015, 32(3):243-247.

[11] KWAH L K, DIONG J. National institutes of health stroke scale (NIHSS)[J]. *J Physiother*, 2014, 60(1):61.

[12] CHEN Z L, LI Q, YANG J Y, et al. The prevalence and risk factors of posttraumatic cerebral infarction in patients with traumatic brain injury: a systematic review and meta-analysis[J]. *Bioengineered*, 2022, 13(5):11706-11717.

[13] 赵丽娜, 徐明, 侯静. lncRNA Hotairm1 靶向 miR-129-5p 对缺氧/复氧大鼠心肌细胞氧化应激损伤和凋亡的影响[J]. *中西医结合心脑血管病杂志*, 2023, 21(11):1971-1976.

[14] LEI Y, JIN X, SUN M, et al. miR-129-5p ameliorates ischemic brain injury by binding to SIAH1 and activating the mTOR signaling pathway[J]. *J Mol Neurosci*, 2021, 71(9):1761-1771.

[15] 王留才, 赵鹏, 孙红蕾. 血清 miR-129-5p 水平与 STEMI 病人 PCI 术后预后的关系[J]. *中西医结合心脑血管病杂志*, 2022, 20(8):1488-1492.

[16] LI Z, CHEN Q, LIU J, et al. Physical exercise ameliorates the cognitive function and attenuates the neuroinflammation of Alzheimer's disease via miR-129-5p[J]. *Dement Geriatr Cogn Disord*, 2020, 49(2):163-169.

[17] LIU Y, ZHAO H, CHEN N, et al. PHLDA1 knockdown alleviates mitochondrial dysfunction and endoplasmic reticulum stress-induced neuronal apoptosis via activating PPAR γ in cerebral ischemia-reperfusion injury[J]. *Brain Res Bul*, 2023, 194(1):23-34.

[18] ZHAO H, LIU Y, CHEN N, et al. PHLDA1 blockade alleviates cerebral ischemia/reperfusion injury by affecting microglial M1/M2 polarization and NLRP3 inflammatory activation[J]. *Neuroscience*, 2022, 487(1):66-77.

[19] XU Y, WANG J, MAO L, et al. Expression of p53, bax and bcl-2 and predictive value of fibrinogen, D-Dimer, and mean platelet volume in patients with acute cerebral infarction after intravenous thrombolysis[J]. *Cell Mol Biol (Noisy-le-grand)*, 2022, 68(10):171-177.

[20] WANGGONG F F, XIANG J F, YANG S C, et al. Correlation of serum uric acid, cystatin C and high-sensitivity C-reactive protein with cognitive impairment in lacunar cerebral infarction[J]. *Am J Transl Res*, 2021, 13(6):6717-6723.

[21] 黄景贺, 贺贺, 李富慧, 等. 血清 Hcy CRP 及谷氨酸水平与急性脑梗死患者神经功能损伤程度及预后的相关性[J]. *临床心身疾病杂志*, 2022, 28(1):28-32.

[22] 邵华. 不同生化指标在脑梗死患者中的表达及对神经功能损伤程度和预后的评估价值[J]. *实用检验医师杂志*, 2020, 12(2):65-68.

(收稿日期:2024-02-21 修回日期:2024-06-03)

• 短篇论著 •

卵巢癌患者组织中 RNF187 和 Notch1 表达在患者预后评估中的应用*

李红霞, 曾 欢[△]

仙桃市第一人民医院妇产科, 湖北仙桃 433000

摘要:目的 探讨环指蛋白 187(RNF187)和 Notch1 在卵巢癌患者组织中的表达,以及在患者预后评估中的应用。**方法** 收集 2018 年 1 月至 2020 年 1 月该院住院手术的 168 例卵巢癌患者术中卵巢癌组织及癌旁组织标本,同时整理其 FIGO 分期、淋巴结转移等临床资料。采用免疫组织化学法检测 RNF187、Notch1 的表达,采用 Spearman 相关分析 RNF187 与 Notch1 表达的相关性,采用 Kaplan-Meier 生存曲线分析 RNF187 和 Notch1 表达与预后的关系,采用多因素 Cox 回归分析卵巢癌患者预后的影响因素。**结果** 与癌旁组织比较,卵巢癌组织中 RNF187、Notch1 蛋白的高表达率明显较高($P<0.05$)。卵巢癌组织 RNF187 和 Notch1 表达与 FIGO 分期、淋巴结转移有关($P<0.05$)。相关性分析显示, RNF187 及 Notch1 表达呈正相关($r=0.418, P<0.05$)。卵巢癌组织中 RNF187 和 Notch1 高表达患者 3 年生存率低于 RNF187 和 Notch1 低表达患者($P<0.05$)。Cox 回归分析结果显示, RNF187、Notch1、FIGO 分期、淋巴结转移是卵巢癌患者预后的影响因素($P<0.05$)。**结论** 卵巢癌组织中 RNF187、Notch1 高表达,与 FIGO 分期等临床病理特征及预后有密切相关,检测其表达水平对判断患者预后生存情况具有重要价值。

关键词: 卵巢癌; 环指蛋白 187; Notch1; 预后

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2024.20.023

文章编号:1673-4130(2024)20-2542-04

中图法分类号:R737.31

文献标志码:A

卵巢癌是一个重要的公共卫生问题,在女性生殖道恶性肿瘤中,卵巢癌最为致命^[1]。卵巢癌未扩散的

* 基金项目:湖北省卫生健康委科研项目(WJ2019S020)。

[△] 通信作者, E-mail: zhangg322@163.com。

患者治愈率可达 90%，扩散到骨盆的生存率为 70%，扩散到骨盆以外的生存率为 20% 或更低^[2]。然而目前只有 20% 的卵巢癌在早期能被确诊，且卵巢癌患者病情进展迅速，病死率高，对患者生命造成严重威胁^[3-4]。因此，找到卵巢癌预后的生物标志物，并及时干预，对改善卵巢癌患者预后具有重要意义。环指蛋白 187(RNF187) 是一种含有 RING 域的泛素 E3 连接酶，介导细胞增殖，在肺癌、肝细胞癌、骨肉瘤等恶性肿瘤中发挥重要作用^[5]。Notch1 是研究最广泛的 Notch 家族成员，是多细胞生物固有的进化保守信号通路，在胚胎发生和组织稳态中起着至关重要的作用，但其在人类癌症中的突变率高于其他成员，异常的 Notch1 信号转导与白血病、肺癌、头颈部鳞状细胞癌等多种类型癌症的发展密切相关^[6-7]。然而，目前 RNF187 和 Notch1 在卵巢癌患者癌组织中的表达，以及在患者预后评估中的应用报道较少。因此，本研究检测 RNF187 和 Notch1 在卵巢癌组织中的表达，分析其在患者预后中的应用，为提高卵巢癌患者的生存率提供依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集 2018 年 1 月至 2020 年 1 月于本院住院手术的 168 例卵巢癌患者术中留取的卵巢癌组织标本及癌旁组织标本。卵巢癌患者纳入标准：(1)符合卵巢癌诊断标准^[8]；(2)术中成功获取卵巢癌组织及癌旁组织组织标本并保存完整；(3)患者入院前未进行治疗。排除标准：(1)其他恶性肿瘤；(2)心肝肾等器官功能不全；(3)基本资料或随访资料不完整；(4)自身免疫性疾病、全身感染性疾病。本研究经本院医学伦理委员会批准(XTYKY2017126)。

1.2 方法

1.2.1 免疫组织化学法检测 RNF187、Notch1 蛋白的表达 采用石蜡包埋卵巢癌组织和癌旁组织，二甲

苯脱蜡，乙醇水化，用 1% 过氧化氢酶于 37 ℃ 中和 30 min。在室温下将组织与 RNF187 抗体(货号：PA556340，赛默飞)和 Notch1 抗体(货号：ml161041，上海酶联生物科技有限公司)一抗孵育 90 min。加入 HRP 二抗(货号：ml087069，上海酶联生物科技有限公司)孵育 45 min，染色后封片镜检。

1.2.2 判定结果 由 3 名病理科医师采用半定量评分法进行评分，染色指数阳性细胞比例×染色强度，≤3 分为低表达，>3 分为高表达。

1.2.3 随访 所有卵巢癌患者自术后进行为期 3 年的随访(电话或门诊复查)，当患者死亡或随访时间截止即随访结束。记录所有卵巢癌患者的生存时间。

1.3 统计学处理 采用 SPSS25.0 软件对数据进行处理和分析。计数资料以例数和百分率表示，组间比较采用 χ^2 检验；采用 Spearman 相关分析 RNF187 和 Notch1 表达的相关性；采用 Kaplan-Meier 生存曲线分析 RNF187 和 Notch1 表达与患者预后的关系；采用多因素 Cox 回归分析卵巢癌患者预后的影响因素。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 卵巢癌组织和癌旁组织 RNF187、Notch1 表达比较 RNF187 在卵巢癌组织中的表达率为 66.67%，高于在癌旁组织的 25.60%，差异有统计学意义($\chi^2=57.020, P<0.001$)。Notch1 在卵巢癌组织中的表达率为 73.81%，高于癌旁组织的 30.36%，差异有统计学意义($\chi^2=63.551, P<0.001$)。与癌旁组织比较，卵巢癌组织中 RNF187、Notch1 蛋白的高表达率明显较高($P<0.05$)。

2.2 RNF187、Notch1 表达与卵巢癌患者临床病理特征的关系 RNF187、Notch1 的表达分别与 FIGO 分期、淋巴结转移有关($P<0.05$)，与患者年龄、绝经状态、组织学分级无关($P>0.05$)。见表 1。

表 1 RNF187 和 Notch1 表达与卵巢癌患者临床病理特征的关系[n(%)]

临床病理特征	n	Notch1				RNF187			
		低表达(n=56)	高表达(n=112)	χ^2	P	低表达(n=44)	高表达(n=124)	χ^2	P
年龄(岁)				0.109	0.741			0.164	0.685
<50	96	31(32.29)	65(67.71)			24(25.00)	72(75.00)		
≥50	72	25(34.72)	47(65.28)			20(27.78)	52(72.22)		
绝经状态				0.305	0.581			0.730	0.393
未绝经	71	22(30.99)	49(69.01)			21(29.58)	50(70.42)		
绝经	97	34(35.05)	63(64.95)			23(23.71)	74(76.29)		
FIGO 分期				11.605	0.001			7.253	0.007
I~II 期	74	35(47.30)	39(52.70)			27(36.49)	47(63.51)		
III~IV 期	94	21(22.34)	73(77.66)			17(18.09)	77(81.91)		
淋巴结转移				14.350	<0.001			5.506	0.019
否	101	45(44.55)	56(55.45)			33(32.67)	68(67.33)		
是	67	11(16.42)	56(83.58)			11(16.42)	56(83.58)		

续表 1 RNF187 和 Notch1 表达与卵巢癌患者临床病理特征的关系[n(%)]

临床病理特征	n	Notch1				RNF187			
		低表达(n=56)	高表达(n=112)	χ^2	P	低表达(n=44)	高表达(n=124)	χ^2	P
组织学分级				0.108	0.742			0.870	0.351
G1~2	75	24(32.00)	51(68.00)			17(22.67)	58(77.33)		
G3	93	32(34.41)	61(65.59)			27(29.03)	66(70.97)		

2.3 卵巢癌组织 RNF187 和 Notch1 表达的相关性 相关分析结果显示,RNF187、Notch1 共同高表达有 92 例,共同低表达有 24 例,Notch1 低表达、RNF187 高表达有 32 例,Notch1 高表达、RNF187 低表达有 20 例,NF187 表达与 Notch1 呈正相关($r=0.418,P<0.05$)。

2.4 卵巢癌组织 RNF187 和 Notch1 与患者预后的关系 生存曲线结果显示,卵巢癌组织 RNF187 高表达患者 3 年生存率为 68.55%,低于 RNF187 低表达患者的 93.18%(Log-rank=10.454, $P=0.001$),见图 3;卵巢癌组织 Notch1 高表达患者 3 年生存率为 67.86%,低于 Notch1 低表达患者的 89.29%(Log-rank=9.916, $P=0.002$),见图 4。

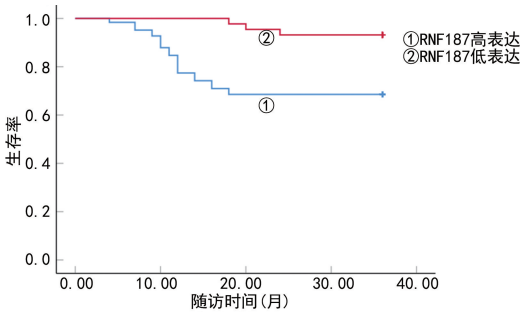


图 3 卵巢癌组织 RNF187 表达与患者 3 年累积生存率的关系

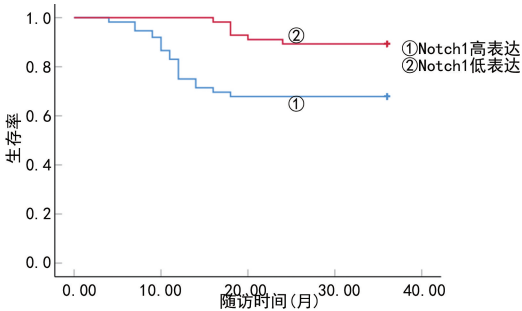


图 4 卵巢癌组织 Notch1 表达与患者 3 年累积生存率的关系

2.5 多因素 Cox 回归分析卵巢癌患者预后的影响因素 以卵巢癌患者 3 年内是否死亡为因变量(生存=0,死亡=1),以 RNF187 (RNF187 高表达=1, RNF187 低表达=0)、Notch1 (Notch1 高表达=1, Notch1 低表达=0)、FIGO 分期(I~II 期=0, III~IV 期=1)、淋巴结转移(有=1,无=0)为自变量进行多因素 Cox 回归分析,结果显示,RNF187、Notch1、FIGO 分期、淋巴结转移是卵巢癌患者死亡的影响因素($P<0.05$)。见表 2。

表 2 多因素 Cox 回归分析卵巢癌患者预后的影响因素

影响因素	β	SE	Wald χ^2	P	HR	95%CI
RNF187	1.181	0.329	12.888	<0.001	3.258	1.710~6.209
Notch1	1.240	0.334	13.792	<0.001	3.457	1.796~6.653
FIGO 分期	0.856	0.298	8.253	0.004	2.354	1.313~4.222
淋巴结转移	0.675	0.253	7.128	0.008	1.965	1.197~3.226

3 讨论

卵巢癌位于盆腔深部,癌细胞的增殖可导致肠和网膜发生无法手术的转移性病变,从而导致患者死亡,是临床治疗最棘手的妇科恶性肿瘤^[9]。由于卵巢癌早期无特异性症状和体征,大部分患者确诊时已至晚期阶段,致死率高;此外患者通常会在初始治疗后的几年内因化疗耐药而复发^[10-11]。因此,寻找与卵巢癌患者预后相关的生物标志物至关重要。

RNF187 作为一种泛素连接酶,赋予泛素结合系统底物特异性和选择性,参与翻译后修饰,其异常表达与一系列疾病有关,特别是在肿瘤发生过程^[12]。WAN 等^[13]发现 RNF187 在骨肉瘤中表达上调,可增加癌细胞迁移、侵袭和增殖能力,RNF187 高表达患者预后不良率较高。LI 等^[14]发现 RNF187 在乳腺癌中表达升高,直接促进 P53 泛素化和降解,从而抑制 P53 信号传导,最终促进乳腺癌细胞生长和抑制顺铂诱导的细胞凋亡。YU 等^[15]发现高表达的 RNF187 在体外和体内诱导肝细胞癌的细胞生命学行为,高表达的 RNA187 与肿瘤较大、多发、微血管侵犯等恶性表型相关,且高表达患者有更短的总生存期和更低的无病生存率。本研究发现,卵巢癌组织中 RNF187 表达率高于癌旁组织,168 例卵巢癌组织标本中 RNF187 高表达有 124 例,此结果初步提示,RNF187 高表达增加了癌细胞的迁移、侵袭和增殖,在 RNF187 发展过程中可能发挥促癌基因作用。

Notch1 是一种单程跨膜异二聚体受体,通过在受体激活时释放转录因子参与细胞分化等过程,在多种疾病中发现 Notch1 基因发生突变,且信号通路异常激活^[16]。XIE 等^[17]发现 Notch1 通过与组蛋白乙酰转移酶 p300 的功能相互作用,促进糖酵解基因表达;此外,与 PDZ 结合基序结合增加细胞外乳酸水平抑制 T 细胞活性,导致肺癌细胞侵袭,促进肺癌中有氧糖酵解和免疫逃逸。XU 等^[18]发现肝缺血和再灌注损伤应激诱导肝脏巨噬细胞释放出 Notch1,进而激活 β -连环蛋白介导的先天免疫反应和肝细胞坏死,巨噬细胞 Notch1- β -连环蛋白信号通路是肝缺血和再灌注

损伤引发肝脏炎症的关键调节机制,并为器官再灌注损伤和移植受者提供新的治疗潜力。JIANG 等^[19]发现当细胞上的跨膜配体与相邻细胞上的 Notch1 受体结合并引起 γ -分泌酶介导的 Notch 胞内结构域 6 蛋白水解释放时,Notch1 信号在侵袭性肿瘤中经常上调,并通过下游炎症因子的释放,影响侵袭性乳腺癌细胞的微环境信号。本研究中,卵巢癌组织中 Notch1 上调表达,且高表达者预后差,提示 Notch1 可能通过介导下游信号通路,提高卵巢癌微环境中炎症因子的水平,促进癌细胞增殖,可作为卵巢癌发生和预后的潜在生物标志物。此外,冯兆亿等^[20]发现 Notch1 在卵巢癌组织与癌旁组织中表达无明显差异,同时 Notch1 的表达强弱与患者的 5 年生存率无关,这可能是由于 Notch1 作用的底物不同参与的信号通路不同。ZHANG 等^[21]发现 RNF187 是 Notch1 促肝细胞癌侵袭转移的重要因子,具有高度临床相关性,且 Notch1-RNF187 信号通路的激活与肝细胞癌患者预后较差相关,RNF187 和 Notch1 蛋白表达与 FIGO 分期、淋巴结转移有关,且 RNF187 和 Notch1 蛋白在卵巢癌组织中呈正相关,推测二者可能是通过调节淋巴结转移及癌组织恶性程度,参与卵巢癌发生发展。本研究进一步分析了 168 例卵巢癌患者 3 年随访资料,结果显示 RNF187 和 Notch1 低表达的患者 3 年生存率较高。此外,多因素 Cox 回归分析结果显示,RNF187、Notch1、FIGO 分期、淋巴结转移是卵巢癌患者死亡的影响因素。以上结果表明,RNF187 和 Notch1 高表达影响卵巢癌患者临床病理参数和预后生存情况,二者可能在卵巢癌发生和预后方面发挥重要作用。

综上所述,卵巢癌组织中 RNF187、Notch1 高表达,与 FIGO 分期等临床病理特征及预后密切相关,检测其表达水平对判断患者预后生存情况具有重要价值。然而 RNF187 和 Notch1 参与卵巢癌发生发展的具体机制仍需进一步探究。

参考文献

- [1] LISIO M A, FU L, GOYENECHE A, et al. High-grade serous ovarian cancer: basic sciences, clinical and therapeutic standpoints[J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(4): 952.
- [2] ELIAS K M, GUO J, BAST R C. Early detection of ovarian cancer[J]. *Hematol Oncol Clin North Am*, 2018, 32(6): 903-914.
- [3] LHEUREUX S, BRAUNSTEIN M, OZA A M. Epithelial ovarian cancer: evolution of management in the era of precision medicine[J]. *CA Cancer J Clin*, 2019, 69(4): 280-304.
- [4] YANG C, XIA B R, ZHANG Z C, et al. Immunotherapy for ovarian cancer: adjuvant, combination, and neoadjuvant[J]. *Front Immunol*, 2020, 11(1): 577869.
- [5] WANG Z, KONG Q, SU P, et al. Regulation of hippo signaling and triple negative breast cancer progression by an ubiquitin ligase RNF187[J]. *Oncogenesis*, 2020, 9(3): 36.

- [6] SHAH P A, HUANG C, LI Q, et al. NOTCH1 signaling in head and neck squamous cell carcinoma[J]. *Cells*, 2020, 9(12): 2677.
- [7] LIANG W, LIN C, YUAN L, et al. Preactivation of Notch1 in remote ischemic preconditioning reduces cerebral ischemia-reperfusion injury through crosstalk with the NF- κ B pathway[J]. *J Neuroinflammation*, 2019, 16(1): 181.
- [8] 国家癌症中心, 国家肿瘤质控中心卵巢癌质控专家委员会. 中国卵巢癌规范诊疗质量控制指标(2022 版)[J]. *中华肿瘤杂志*, 2022, 44(7): 609-614.
- [9] RAY U, JUNG D B, JIN L, et al. Targeting LRRC15 inhibits metastatic dissemination of ovarian cancer[J]. *Cancer Res*, 2022, 82(6): 1038-1054.
- [10] YANG L, XIE H J, LI Y Y, et al. Molecular mechanisms of platinum-based chemotherapy resistance in ovarian cancer (review)[J]. *Oncol Rep*, 2022, 47(4): 82.
- [11] AN Y, YANG Q. Tumor-associated macrophage-targeted therapeutics in ovarian cancer[J]. *Int J Cancer*, 2021, 149(1): 21-30.
- [12] CHEN H, LI Y. Circular RNA hsa_circ_0000915 promotes propranolol resistance of hemangioma stem cells in infantile haemangiomas[J]. *Hum Genomics*, 2022, 16(1): 43.
- [13] WAN W B, WU K, PENG K, et al. High level of RNF187 contributes to the progression and drug resistance of osteosarcomas[J]. *J Cancer*, 2020, 11(6): 1351-1358.
- [14] LI X, NIU Z, SUN C, et al. Regulation of P53 signaling in breast cancer by the E3 ubiquitin ligase RNF187[J]. *Cell Death Dis*, 2022, 13(2): 149.
- [15] YU S L, WU J C, LIU P F, et al. Up-regulation of RNF187 induces hepatocellular carcinoma cell epithelial to mesenchymal transitions[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(60): 101876-101886.
- [16] ROSATI E, BALDONI S, DE FALCO F, et al. NOTCH1 Aberrations in chronic lymphocytic leukemia[J]. *Front Oncol*, 2018, 8(1): 229.
- [17] XIE M, FU X G, JIANG K. Notch1/TAZ axis promotes aerobic glycolysis and immune escape in lung cancer[J]. *Cell Death Dis*, 2021, 12(9): 832.
- [18] XU D, QU X, TIAN Y, et al. Macrophage Notch1 inhibits TAK1 function and RIPK3-mediated hepatocyte necroptosis through activation of β -catenin signaling in liver ischemia and reperfusion injury[J]. *Cell Commun Signal*, 2022, 20(1): 144.
- [19] JIANG H, ZHOU C, ZHANG Z, et al. Jagged1-Notch1-deployed tumor perivascular niche promotes breast cancer stem cell phenotype through Zeb1[J]. *Nat Commun*, 2020, 11(1): 5129.
- [20] 冯兆亿, 温宏武, 廖秦平. 卵巢上皮性癌组织中 Notch1、Jagged1 和 NICD 蛋白表达的意义及癌细胞中 γ -分泌酶活性的初步探讨[J]. *中华妇产科杂志*, 2014, 49(10): 780-786.
- [21] ZHANG L, CHEN J, YONG J, et al. An essential role of RNF187 in Notch1 mediated metastasis of hepatocellular carcinoma[J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2019, 38(1): 384.