

· 论 著 ·

上皮性卵巢癌组织 OTUB2、COL6A3 表达与上皮间质转化的相关性及其预后意义*

胡丽娜, 朱争艳, 宋 玉, 黄 玉, 郭静秋, 鲁晶泉[△]

武汉市第三医院/武汉大学附属同仁医院妇科, 湖北武汉 430060

摘要:目的 探讨上皮性卵巢癌(EOC)组织中含 OTU 结构域的泛素醛结合蛋白 2(OTUB2)、Ⅵ型胶原蛋白 A3(COL6A3)中的表达,分析二者与上皮间质转化(EMT)标志物的相关性以及对 EOC 预后的评估价值。**方法** 选取 2019 年 4 月至 2022 年 4 月于该院诊治的 118 例 EOC 患者为研究对象。采用实时荧光定量 PCR 检测组织中 OTUB2 mRNA、COL6A3 mRNA 表达及 EMT 相关基因[上皮钙黏蛋白(E-cadherin) mRNA、间质钙黏蛋白(N-cadherin) mRNA、锌指转录因子(Snail) mRNA]表达。采用免疫组织化学检测 OTUB2、COL6A3 蛋白表达水平。利用 Pearson 相关分析 OTUB2、COL6A3 与 EMT 标志物的相关性, Kaplan-Meier 生存曲线和 Cox 比例风险回归分析患者生存情况。**结果** EOC 癌组织 OTUB2 mRNA、COL6A3 mRNA、N-cadherin mRNA、Snail mRNA 表达高于癌旁组织($P < 0.001$), E-cadherin mRNA 表达低于癌旁组织($P < 0.001$)。癌组织中 OTUB2 mRNA 与 N-cadherin mRNA、Snail mRNA 均呈正相关($r = 0.659, 0.751, P < 0.001$), 与 E-cadherin 呈负相关($r = -0.691, P < 0.001$); COL6A3 mRNA 与 N-cadherin mRNA、Snail mRNA 均呈正相关($r = 0.662, 0.668, P < 0.001$)与 E-cadherin 呈负相关($r = -0.739, P < 0.001$); OTUB2 mRNA 与 COL6A3 mRNA 呈正相关($r = 0.611, P < 0.001$)。癌组织 OTUB2 阳性率[66.10%(78/118) vs. 7.63%(9/118)]、COL6A3 阳性率[67.80%(80/118) vs. 6.78%(8/118)]高于癌旁组织($\chi^2 = 86.677, 93.936, P < 0.001$)。与国际妇产科联盟(FIGO)分期 I ~ II 期、无淋巴结转移的癌组织 OTUB2、COL6A3 蛋白阳性率比较, FIGO 分期 III 期、淋巴结转移癌组织的 OTUB2、COL6A3 蛋白阳性率升高($P < 0.001$)。OTUB2 阳性组患者 3 年总体生存率[52.56%(41/78) vs. 87.50%(35/40)]低于阴性组, COL6A3 阳性组 3 年总体生存率[53.75%(43/80) vs. 86.84%(33/38)]低于阴性组(Log-Rank $\chi^2 = 13.880, 12.240, P < 0.001$)。Cox 比例风险回归分析结果显示, OTUB2 阳性($HR = 1.365, 95\%CI 1.104 \sim 1.687$)、COL6A3 阳性($HR = 1.355, 95\%CI 1.145 \sim 1.604$)、FIGO 分期 III 期($HR = 1.436, 95\%CI 1.085 \sim 1.901$)、淋巴结转移($HR = 1.270, 95\%CI 1.065 \sim 1.515$)是影响 EOC 患者预后的危险因素($P < 0.001$)。**结论** OTUB2、COL6A3 在 EOC 中高表达, 均与 EMT 过程密切相关, 可能在 EOC 进展中发挥重要作用。

关键词: 上皮性卵巢癌; 含 OTU 结构域的泛素醛结合蛋白 2; Ⅵ型胶原蛋白 A3; 上皮间质转化; 预后

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2026.14.009

中图法分类号:R737.31

文章编号:1673-4130(2026)14-1717-07

文献标志码:A

Correlation and prognostic significance of OTUB2 and COL6A3 expression with epithelial-mesenchymal transition in epithelial ovarian cancer tissues*

Hu Lina, Zhu Zhengyan, Song Yu, Huang Yu, Guo Jingqiu, Lu Jingquan[△]

Department of Gynaecology, Wuhan Third Hospital/Wuhan University Affiliated Tongren Hospital, Wuhan, Hubei 430060, China

Abstract: Objective To investigate the expression of OTU domain-containing ubiquitin-aldehyde binding protein 2(OTUB2) and type Ⅵ collagen A3 (COL6A3) in epithelial ovarian cancer (EOC) tissues, and to analyze their correlation with epithelial-mesenchymal transition (EMT) markers and their prognostic value in EOC. **Methods** A total of 118 EOC patients diagnosed and treated in this hospital from April 2019 to April 2022 were selected as the research objects. The expressions of OTUB2 mRNA, COL6A3 mRNA and EMT-related genes (E-cadherin mRNA, N-cadherin mRNA, Snail mRNA) in tissues were detected by real-time fluorescence quantitative PCR. The expression of OTUB2 and COL6A3 protein was detected by immunohisto-

* 基金项目:湖北省卫生健康委指导性项目(WJ2021F005)。

作者简介:胡丽娜,女,医师,主要从事妇科肿瘤相关研究。 [△] 通信作者, E-mail:953736405@qq.com。

chemistry. Pearson correlation analysis was used to analyze the correlation between OTUB2, COL6A3 and EMT markers. Kaplan-Meier survival curve and Cox proportional hazard regression analysis were used to analyze the survival of patients. **Results** The expressions of OTUB2 mRNA, COL6A3 mRNA, N-cadherin mRNA and Snail mRNA in EOC tissues were higher than those in adjacent tissues ($P < 0.001$), and the expression of E-cadherin mRNA was lower than that in adjacent tissues ($P < 0.001$). The mRNA expression of OTUB2 was positively correlated with N-cadherin mRNA and Snail mRNA ($r = 0.659, 0.751, P < 0.001$), and negatively correlated with E-cadherin mRNA ($r = -0.691, P < 0.001$). COL6A3 mRNA was positively correlated with N-cadherin mRNA and Snail mRNA ($r = 0.662, 0.668, P < 0.001$), and negatively correlated with E-cadherin mRNA ($r = -0.739, P < 0.001$). OTUB2 mRNA was positively correlated with COL6A3 mRNA ($r = 0.611, P < 0.001$). The positive rates of OTUB2 [66.10% (78/118) vs. 7.63% (9/118)] and COL6A3 [67.80% (80/118) vs. 6.78% (8/118)] in cancer tissues were higher than those in adjacent tissues ($\chi^2 = 86.677, 93.936, P < 0.001$). The positive rates of OTUB2 and COL6A3 protein in International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) stage III and lymph node metastasis tissues were significantly higher than those in FIGO stage I—II and no lymph node metastasis tissues ($P < 0.001$). The 3-year overall survival rate of the OTUB2 positive group was lower than that of the negative group [52.56% (41/78) vs. 87.50% (35/40)], and the 3-year overall survival rate of the COL6A3 positive group was lower than that of the negative group [53.75% (43/80) vs. 86.84% (33/38)], and the difference was statistically significant (Log-Rank $\chi^2 = 13.880, 12.240, P < 0.001$). The results of Cox proportional hazards regression analysis showed that OTUB2 positive ($HR = 1.365, 95\%CI\ 1.104—1.687$), COL6A3 positive ($HR = 1.355, 95\%CI\ 1.145—1.604$), FIGO stage III ($HR = 1.436, 95\%CI\ 1.085—1.901$) and lymph node metastasis ($HR = 1.270, 95\%CI\ 1.065—1.515$) were risk factors affecting the prognosis of EOC patients ($P < 0.001$). **Conclusion** OTUB2 and COL6A3 are highly expressed in EOC, which are closely related to EMT process and may play an important role in the progression of EOC.

Key words: epithelial ovarian cancer; OTU domain-containing ubiquitin-aldehyde binding protein 2; type VI collagen A3; epithelial-mesenchymal transition; prognosis

卵巢癌是女性生殖系统常见的恶性肿瘤,全球每年约有 31.5 万新发病例,约 20.7 万例死亡病例^[1]。上皮性卵巢癌(EOC)是最常见的组织学亚型,由于缺乏早期特异性症状和有效的筛查手段,多数患者确诊时已处于晚期,5 年生存率在 30%~40%^[2]。含 OTU 结构域的泛素醛结合蛋白 2(OTUB2)属于去泛素化酶家族,通过调控蛋白稳定性参与细胞增殖、分化等多种生物学过程^[3]。近年研究发现,OTUB2 在乳腺癌、结直肠癌中高表达,其直接与丙酮酸激酶 M2 相互作用,促进癌细胞糖酵解,增强癌细胞的侵袭和转移能力^[4]。Ⅵ型胶原蛋白 A3(COL6A3)是细胞外基质的重要成分,其作为Ⅵ型胶原蛋白的 α 链之一,可通过激活整合素信号通路调控肿瘤微环境^[5]。研究表明,胃癌、胰腺癌中 COL6A3 高表达,其能够促进癌细胞上皮间质转化(EMT),促进癌细胞侵袭和转移,与患者不良预后密切相关^[6]。EMT 是 EOC 转移和耐药的关键机制,其特征是上皮标志物如上皮钙黏蛋白(E-cadherin)下调、间质标志物如间质钙黏蛋白(N-cadherin)上调,并伴随肿瘤细胞侵袭能力增强^[7]。尽管 OTUB2 和 COL6A3 在其他肿瘤中的作用已被初步揭示,但二者在 EOC 中的表达,与 EMT 的关联及预后价值仍不清楚。本研究旨在分析 OTUB2、COL6A3 在 EOC 组织中的表达水平及其与 EMT 及

预后的关系。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2019 年 4 月至 2022 年 4 月于本院诊治的 118 例 EOC 患者为研究对象。纳入标准:(1)经术后病理证实为原发性 EOC;(2)接受标准肿瘤细胞减灭术及铂类化疗;(3)具有完整的临床病理资料,随访数据完整。排除标准:(1)非 EOC(如生殖细胞肿瘤、性索间质肿瘤);(2)合并其他恶性肿瘤病史;(3)术前接受新辅助化疗或放疗,失访或临床资料不全者。年龄 33~78 岁,平均(62.14±9.14)岁;绝经史 82 例;病理类型:浆液型 76 例,非浆液型 42 例;国际妇产科联盟(FIGO)分期:I~II 期 74 例,III 期 44 例;病理分级:I~II 级 77 例,III 级 41 例;肿瘤最大径:>5 cm 75 例,≤5 cm 43 例;淋巴结转移 43 例;血清糖类抗原 125(CA125):<500 U/mL 72 例,≥500 U/mL 46 例。本研究经本院伦理委员会批准,伦理号:医伦审第(2019-04),患者和家属均签署该项研究的知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 组织 OTUB2 mRNA、COL6A3 mRNA 及 EMT 相关基因检测 收集手术切除的新鲜 EOC 组织及配对癌旁组织,置于 RNA 保存液中,−80 ℃保存。使用 Trizol 法提取总 RNA,检测 RNA 纯度

(A_{260}/A_{280} 在 1.8~2.0)。逆转录合成 cDNA。反应体系(20 μ L):SYBR[®] Premix Ex Taq[™] II (Takara) 10 μ L, cDNA 模板 2 μ L, 上下游引物(10 μ mol/L)各 0.8 μ L+ ddH₂O 6.4 μ L。应用 StepOnePlus[™] 系统 (Applied Biosystems 公司) 扩增, 程序包括预变性: 95 $^{\circ}$ C 30 s, 循环阶段, 95 $^{\circ}$ C 30 s, 60 $^{\circ}$ C 30 s, 72 $^{\circ}$ C 34 s 40 个循环。使用仪器配套软件获取各样本 Ct 值。相对定量分析采用 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 法计算基因相对表达水平。引物序列见表 1。

表 1 引物序列		
基因	引物序列 (5'—3')	产物长度 (bp)
OTUB2	F:AGCTGGAGGACCTGAAGACC	120
	R:TGGTCCAGGTAGCCATCTTG	
COL6A3	F:CAGGTGCCCAAGATGAAGAG	150
	R:GGTCCACCTTGTTGCTGTCT	
E-cadherin	F:CGAGAGCTACACGTTACGG	98
	R:GGTGTCTGAGGGAAAAATAGG	
N-cadherin	F:TGCGGTACAGTGTAAGTGGG	115
	R:GAAACCGGGCTATCTGCTCG	
Snail	F:TCGGAAGCCTAACTACAGCGA	108
	R:AGATGAGCATTGGCAGCGAG	
GAPDH	F:GGAGCGAGATCCCTCCAAAAT	197
	R:GGCTGTTGTCATACTTCTCATGG	
注:F 为上游引物,R 为下游引物。		

1.2.2 组织 OTUB2 蛋白、COL6A3 蛋白检测 将癌和癌旁组织采用甲醛溶液固定,石蜡包埋后切片,脱蜡水化后,枸橼酸盐缓冲液(pH6.0)高压热修复 3 min。3% H₂O₂ 室温阻断 10 min,5% BSA 封闭 30

min。一抗孵育:OTUB2(1:200,Abcam),COL6A3(1:150,CST) 4 $^{\circ}$ C 过夜。HRP 标记二抗,室温孵育 30 min。DAB 显色,苏木素复染,脱水封片。结果判读:阳性标准,OTUB2/COL6A3 胞质棕黄色颗粒;着色评分标准(半定量),染色强度 0 分(阴性)、1 分(淡黄色)、2 分(棕黄色)、3 分(黄褐色);阳性细胞比例,0 分(<5%)、1 分(5%~<26%)、2 分(26%~<51%)、3 分(51%~<76%)、4 分($\geq$ 76%)。最终评分=染色强度 $\times$ 染色比例,>2 分为阳性, $\leq$ 2 分为阴性。质量控制:每批实验设阳性对照(已知阳性切片)和阴性对照(PBS 替代一抗),由两名病理医师双盲判读。

1.2.3 随访方法 所有经病理确诊的 EOC 患者术后定期随访,建立完善的病例随访数据库,起始时间为手术日期,每 3 个月进行妇科检查,每 6 个月进行盆腔超声/CT/MRI 检查肿瘤标志物。记录治疗方案、疗效、疾病进展情况及生存情况。研究终点为患者因 EOC 死亡或随访结束(2025 年 5 月)。

1.3 统计学处理 采用 SPSS26.0 统计分析数据。计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,组间比较采用 t 检验。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 Pearson 相关分析指标间的关系;采用 Kaplan-Meier 生存曲线和 Cox 比例风险回归分析 EOC 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 EOC 中 OTUB2 mRNA、COL6A3 mRNA 及 EMT 基因表达比较 EOC 癌组织 OTUB2 mRNA、COL6A3 mRNA、N-cadherin mRNA、锌指转录因子(Snail) mRNA 表达高于癌旁组织($P<0.001$),E-cadherin mRNA 表达低于癌旁组织($P<0.001$),见表 2。

表 2 EOC 中 OTUB2 mRNA、COL6A3 mRNA 及 EMT 相关基因表达比较($\bar{x}\pm s$)				
指标	癌组织($n=118$)	癌旁组织($n=118$)	t	P
OTUB2 mRNA	2.84 $\pm$ 0.77	1.16 $\pm$ 0.31	21.986	<0.001
COL6A3 mRNA	3.15 $\pm$ 0.60	0.81 $\pm$ 0.19	40.388	<0.001
E-cadherin mRNA	0.84 $\pm$ 0.23	1.96 $\pm$ 0.44	24.505	<0.001
N-cadherin mRNA	2.34 $\pm$ 0.57	0.95 $\pm$ 0.26	24.101	<0.001
Snail mRNA	1.83 $\pm$ 0.41	0.75 $\pm$ 0.16	26.656	<0.001

2.2 相关性分析 癌组织中 OTUB2 mRNA 与 N-cadherin mRNA、Snail mRNA 均呈正相关($r=0.659,0.751,P<0.001$),与 E-cadherin 呈负相关($r=-0.691,P<0.001$);COL6A3 mRNA 与 N-cadherin mRNA、Snail mRNA 均呈正相关($r=0.662,0.668,P<0.001$),与 E-cadherin 呈负相关($r=-0.739,P<0.001$);OTUB2 mRNA 与 COL6A3 mRNA 呈正相关($r=0.611,P<0.001$)。

2.3 EOC 中 OTUB2 蛋白、COL6A3 蛋白表达比

较 OTUB2、COL6A3 位于细胞质和细胞膜。癌组织 OTUB2 阳性率[66.10%(78/118) $vs.$ 7.63%(9/118)],COL6A3 阳性率[67.80%(80/118) $vs.$ 6.78%(8/118)]高于癌旁组织($\chi^2=86.677,93.936,P<0.001$)。见图 1。

2.4 EOC 中 OTUB2 蛋白、COL6A3 蛋白与临床病理特征的关系 EOC 癌组织中 OTUB2、COL6A3 蛋白与 FIGO 分期及淋巴结转移有关,与 FIGO 分期 I~II 期、无淋巴结转移的癌组织 OTUB2、COL6A3

蛋白阳性率比较,FIGO 分期Ⅲ期、淋巴结转移癌组织的 OTUB2、COL6A3 蛋白阳性率升高($P<0.001$),见表 3。

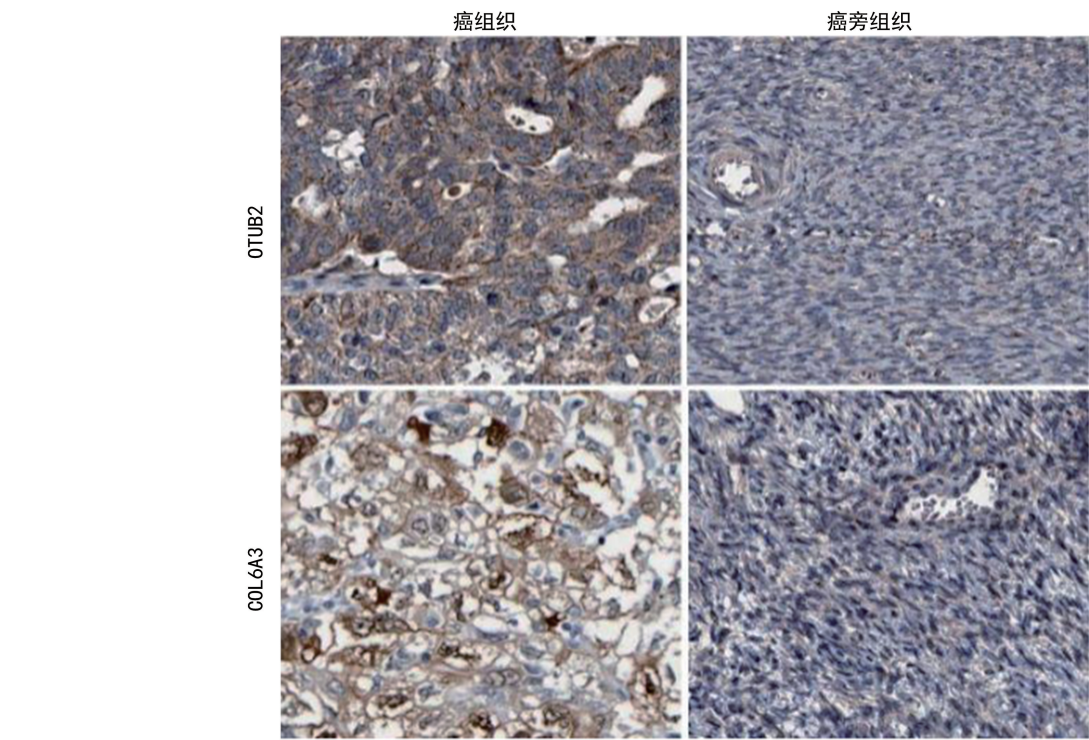


图1 EOC 组织中 OTUB2 蛋白、COL6A3 蛋白表达比较(免疫组化,×200)

2.5 OTUB2 蛋白、COL6A3 蛋白表达对 EOC 预后的影响 随访中,发生死亡的 EOC 患者共 42 例,3 年总体生存率为 64.41%(76/118)。OTUB2 阳性组患者 3 年总体生存率[52.56%(41/78) *vs.* 87.50%(35/40)]低于阴性组,COL6A3 阳性组 3 年总体生存率[53.75%(43/80) *vs.* 86.84%(33/38)]低于阴性组,Log-Rank 检验比较,差异有统计学意义(Log-Rank $\chi^2=13.880、12.240,P<0.001$)。OTUB2 阳性组、COL6A3 阳性组的平均生存期分别为(31.27±0.86)月、(31.13±0.88)月,短于 OTUB2 阴性组、COL6A3 阴性组的平均生存期[(34.14±0.83)月、

(34.40±0.72)月],差异有统计学意义($t=17.361、19.941,P<0.001$)。见图 2。

2.6 EOC 预后影响因素 以预后为因变量(赋值:1=死亡,0=生存),以 FIGO 分期、淋巴结转移,OTUB2 蛋白,COL6A3 蛋白为自变量,Cox 比例风险回归分析结果显示,OTUB2 阳性($HR=1.365、95\%CI\ 1.104\sim1.687$)、COL6A3 阳性($HR=1.355、95\%CI\ 1.145\sim1.604$),FIGO 分期Ⅲ期($HR=1.436、95\%CI\ 1.085\sim1.901$)、淋巴结转移($HR=1.270、95\%CI\ 1.065\sim1.515$)是影响 EOC 患者预后的危险因素($P<0.001$)。见表 4。

表3 EOC 中 OTUB2 蛋白、COL6A3 蛋白与临床病理特征的关系[n(%)]

项目	n	OTUB2 阳性(n=78)			COL6A3 阳性(n=80)		
		阳性	χ^2	P	阳性	χ^2	P
年龄(岁)			0.180	0.671		0.563	0.453
≤60	47	30(63.83)			30(63.83)		
>60	71	48(67.61)			50(70.42)		
绝经史			0.866	0.352		1.231	0.267
有	82	52(63.41)			53(64.63)		
无	36	26(72.22)			27(75.00)		
病理类型			1.729	0.189		2.104	0.147
浆液型	76	47(61.84)			48(63.16)		
非浆液型	42	31(73.81)			32(76.19)		
肿瘤最大径(cm)			3.196	0.074		0.777	0.378

续表 3 EOC 中 OTUB2 蛋白、COL6A3 蛋白与临床病理特征的关系[n(%)]

项目	n	OTUB2 阳性(n=78)			COL6A3 阳性(n=80)		
		阳性	χ^2	P	阳性	χ^2	P
>5	75	54(72.00)			53(70.67)		
≤5	43	24(55.81)			27(62.79)		
FIGO 分期			7.734	0.005		8.532	0.003
I ~ II 期	74	42(56.76)			43(58.11)		
III 期	44	36(81.82)			37(84.09)		
病理分级			2.535	0.111		0.278	0.679
I ~ II 级	77	47(61.04)			51(66.23)		
III 级	41	31(75.61)			29(70.73)		
淋巴结转移			12.010	0.001		7.858	0.005
有	43	37(86.05)			36(83.72)		
无	75	41(54.67)			44(58.67)		
CA125(U/mL)			1.069	0.301		1.292	0.256
<500	72	45(62.50)			46(63.89)		
≥500	46	33(71.74)			34(73.91)		

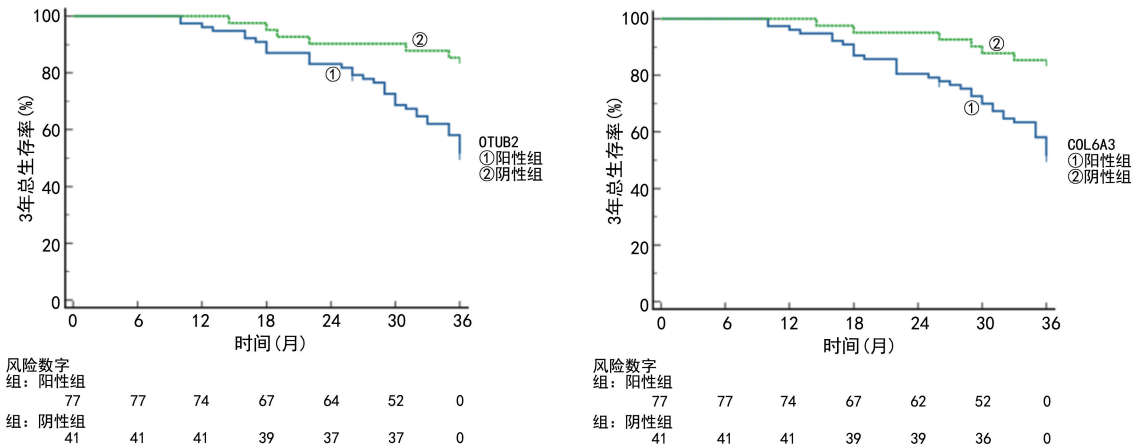


图 2 OTUB2 蛋白、COL6A3 蛋白对 EOC 预后影响的 Kaplan-Meier 生存曲线

表 4 EOC 预后影响因素分析

因素	β	SE	Wald χ^2	P	HR	95%CI
FIGO 分期 III 期	0.362	0.143	6.408	<0.001	1.436	1.085~1.901
淋巴结转移	0.239	0.090	7.052	<0.001	1.270	1.065~1.515
OTUB2 阳性	0.311	0.108	8.292	<0.001	1.365	1.104~1.687
COL6A3 阳性	0.304	0.086	12.496	<0.001	1.355	1.145~1.604

3 讨 论

EOC 是最常见的卵巢恶性肿瘤。EOC 的治疗包括肿瘤细胞减灭术联合铂类化疗,但约 80% 的患者最终因化疗耐药或复发导致治疗失败,虽然多腺苷二磷酸核糖聚合酶抑制剂、免疫治疗等药物改善了部分患者的生存状况,但总体预后仍不理想^[8]。目前 EOC 患者的预后评估主要根据 FIGO 分期等临床病理特征,但预后预测效能有限,亟须探索新的分子标志物以优化分层治疗策略^[9]。研究表明,EMT 相关通路

的异常激活可促进卵巢癌干细胞特性形成,进而导致化疗耐药和复发^[10]。因此,寻找 EMT 调控分子可能成为改善 EOC 预后的新策略。

OTUB2 属于去泛素化酶 OTU 家族成员,具有保守的 OTU 催化结构域,通过选择性结合 K48 和 K63 连接的泛素化底物,在蛋白质稳态调控中发挥关键作用。研究表明,结直肠癌中 OTUB2 表达上调,其通过激活鼠双微体同源基因 2,抑制肿瘤细胞凋亡,降低 5-氟尿嘧啶的敏感性^[4]。本研究,EOC 中

OTUB2 mRNA 和蛋白表达均明显上调,这与既往学者在卵巢癌细胞中报道结果相似^[11]。研究表明,宫颈癌中核糖核酸结合蛋白 15 能够促进 OTUB2 mRNA 的 N6 甲基腺苷修饰,导致 OTUB2 mRNA 和蛋白表达升高,激活蛋白激酶 B(Akt)/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mTOR)信号通路,促进肿瘤恶性增殖^[12]。本研究中,OTUB2 与 EMT 相关指标有关,且 FIGO 分期Ⅲ期、淋巴结转移的癌组织中 OTUB2 表达上调,提示 OTUB2 可能通过促进卵巢癌 EMT 的发生,进而促进肿瘤恶性进展。研究发现,OTUB2 能与肿瘤坏死因子受体相关因子 6 相互作用,稳定 EMT 相关转录因子如锌指 E-盒结合同源盒 1(ZEB1)、Snail 的表达,促进癌细胞 EMT 的发生,E-cadherin 表达下调,N-cadherin 表达上调,促进癌细胞的侵袭和转移^[13]。此外,通过敲除结直肠癌中 OTUB2 的表达能够促进特化蛋白 1 的降解,抑制 EMT 过程及肿瘤的干性特征,增强其对奥沙利铂的敏感性,抑制肿瘤的转移能力^[14]。本研究中,OTUB2 阳性的 EOC 患者预后不佳。分析其机制,OTUB2 除经典的去泛素化功能外,还参与 DNA 损伤修复,增强癌细胞对化疗耐药性形成,导致患者不良预后。

COL6A3 是胶原蛋白Ⅵ型 $\alpha 3$ 链,结构上具有 N 端和 C 端球状结构域、中央三螺旋胶原结构域,与Ⅳ型胶原和纤连蛋白相互作用,维持组织结构完整性及组织修复等过程^[15]。研究表明,COL6A3 在胰腺导管腺癌、乳腺癌等多种恶性肿瘤中高表达,其通过激活黏着斑激酶/类固醇受体共激活因子信号通路,促进肿瘤细胞侵袭和转移^[16]。本研究中,EOC 中 COL6A3 mRNA 和蛋白表达上调,这与既往学者的研究结果相似^[17]。研究表明,甲状腺激素受体相互作用蛋白 13 能够在转录水平结合并上调 COL6A3 的转录和蛋白表达,激活 Wnt/ β -连环蛋白信号通路,促进结直肠癌细胞的生长和转移^[18]。本研究中,COL6A3 蛋白表达与 EOC 肿瘤进展相关。分析其机制,COL6A3 的表达上调能够激活转化生长因子 β /信号转导蛋白信号通路,诱导肿瘤 EMT 的发生,E-cadherin 表达下调,基质金属蛋白酶-2 上调,从而促进癌细胞的转移和血管生成,导致肿瘤进展^[19]。本研究通过相关性分析发现,EOC 中 COL6A3 的表达与 EMT 相关指标有关,表明 COL6A3 可能通过诱导卵巢癌 EMT 的发生,促进 EOC 的恶性进展。有研究发现,头颈部鳞癌中 COL6A3 的表达上调能够激活肿瘤微环境中肿瘤相关成纤维细胞,促进癌细胞 EMT 的发生,增强癌细胞的侵袭和转移能力^[20]。本研究中,COL6A3 的表达与 EOC 患者的预后相关。分析其机制,COL6A3 能够通过激活骨肉瘤中磷脂酰肌醇 3 激酶/Akt 信号通路,促进肌动蛋白骨架重组,进而促进细胞外基质的重塑,增加肿瘤术后复发和转移风险^[21]。此外,卵巢癌中 COL6A3 的表达能够激活

Akt/mTOR 信号通路,促进肿瘤干细胞特性形成,导致肿瘤对紫杉醇耐药性形成^[22]。本研究中,EOC 癌组织中 OTUB2 与 COL6A3 的表达呈正相关,其原因可能是 OTUB2 和 COL6A3 同时受上游转录激活信号的共同激活。在卵巢癌中异常活跃的转化生长因子- β 信号通路,转化生长因子- β 已被证实能显著上调 COL6A3 的表达^[23]。同时,OTUB2 不仅能够增加 EMT 相关转录因子 ZEB1 的稳定性,ZEB1 还能同时促进 OTUB2 的转录^[13]。因此,EMT 通路的激活促进了 OTUB2 和 COL6A3 的同步高表达,促进肿瘤增殖和迁移。

综上所述,EOC 中 OTUB2、COL6A3 表达上调,二者与 EMT 及 FIGO 分期、淋巴结转移有关,可能在 EOC 进展中发挥重要作用。本研究在临床组织水平为 EOC 中 OTUB2、COL6A3 调控 EMT 的机制提供了新视角,可能作为新型 EOC 预后标志物和治疗靶点。但本研究存在局限,本研究是单中心、回顾性研究,样本量相对有限,随访时间较短,未来将开展多中心前瞻性长随访周期的临床队列研究进行验证,同时开发靶向 OTUB2、COL6A3 的药物,探索二者生物标志物指导临床治疗的可行性。

参考文献

- [1] Webb P M, Jordan S J. Global epidemiology of epithelial ovarian cancer[J]. Nat Rev Clin Oncol, 2024, 21(5): 389-400.
- [2] Gao Y, Zhou N, Liu J. Ovarian cancer diagnosis and prognosis based on cell-free DNA methylation[J]. Cancer Control, 2024, 31: 10732748241255548.
- [3] Li J, Zhang N, Li M, et al. The emerging role of OTUB2 in diseases: from cell signaling pathway to physiological function[J]. Front Cell Dev Biol, 2022, 10: 820781.
- [4] Yu S, Zang W, Qiu Y, et al. Deubiquitinase OTUB2 exacerbates the progression of colorectal cancer by promoting PKM2 activity and glycolysis[J]. Oncogene, 2022, 41(1): 46-56.
- [5] Bloks N G, Harissa Z, Mazzini G, et al. A damaging COL6A3 variant alters the MIR31HG-regulated response of chondrocytes in neocartilage organoids to hyperphysiologic mechanical loading[J]. Adv Sci, 2024, 11(36): 2400720.
- [6] Karpinski P, Rosales I, Laczmanski L, et al. Expression of genes associated with epithelial-mesenchymal transition in merkel cell polyomavirus-negative merkel cell carcinoma[J]. Lab Invest, 2023, 103(8): 100177.
- [7] Guo Q Y, Song J N, Chen Y M, et al. IL-6 regulates epithelial ovarian cancer EMT, invasion, and metastasis by modulating Let-7c and miR-200c through the STAT3/HIF-1 α pathway[J]. Med Oncol, 2024, 41(6): 155.
- [8] Wu Y, Gao Y, Chen L, et al. Prognostic implications of tumour-infiltrating lymphocytes for recurrence in epithelial ovarian cancer[J]. Clin Exp Immunol, 2021, 206(1):

36-46.

- [9] Fahmi M N, Pradjatmo H, Astuti I, et al. Cytokines as prognostic biomarkers of epithelial ovarian cancer (EOC): a systematic review and meta-analysis[J]. Asian Pac J Cancer Prev, 2021, 22(2): 315-323.
- [10] Xu X, Zhuang X, Yu H, et al. FSH induces EMT in ovarian cancer via ALKBH5-regulated Snail M6A demethylation[J]. Theranostics, 2024, 14(5): 2151-2166.
- [11] Liu F, Zhang Y, Xia X, et al. Honokiol induces ferroptosis in ovarian cancer cells through the regulation of YAP by OTUB2[J]. J Obstet Gynaecol Res, 2024, 50(5): 864-872.
- [12] Song Y, Wu Q. RBM15 m⁶ A modification-mediated OTUB2 upregulation promotes cervical cancer progression via the AKT/mTOR signaling[J]. Environ Toxicol, 2023, 38(9): 2155-2164.
- [13] Wang J, Dong Y, Wei Z, et al. Deubiquitinase OTUB2 promotes intrahepatic cholangiocarcinoma progression by stabilizing the CTNNB1-ZEB1 axis[J]. Exp Cell Res, 2023, 425(1): 113537.
- [14] Zhu W, Wu C, Liu Z, et al. OTU deubiquitinase, ubiquitin aldehyde binding 2 (OTUB2) modulates the stemness feature, chemoresistance, and epithelial-mesenchymal transition of colon cancer via regulating GINS complex subunit 1 (GINS1) expression[J]. Cell Commun Signal, 2024, 22(1): 420.
- [15] Panda P K, Sharawat I K. COL6A3 mutation associated early-onset isolated dystonia (DYT)-27: report of a new case and review of published literature[J]. Brain Dev, 2020, 42(4): 329-335.
- [16] Svoronos C, Tsoulfas G, Souvatzis M, et al. Prognostic value of COL6A3 in pancreatic adenocarcinoma [J]. Ann

Hepatobiliary Pancreat Surg, 2020, 24(1): 52-56.

- [17] Ho C M, Yen T L, Chang T H, et al. COL6A3 exosomes promote tumor dissemination and metastasis in epithelial ovarian cancer[J]. IJMS, 2024, 25(15): 8121.
- [18] Agarwal S, Behring M, Kim H G, et al. TRIP13 promotes metastasis of colorectal cancer regardless of p53 and microsatellite instability status[J]. Mol Oncol, 2020, 14(12): 3007-3029.
- [19] Huang Y, Li G, Wang K, et al. Collagen type VI alpha 3 chain promotes epithelial-mesenchymal transition in bladder cancer cells via transforming growth factor β (TGF- β)/smad pathway [J]. Med Sci Monit, 2018, 24: 5346-5354.
- [20] Wiechec E, Magan M, Matic N, et al. Cancer-associated fibroblasts modulate transcriptional signatures involved in proliferation, differentiation and metastasis in head and neck squamous cell carcinoma[J]. Cancers, 2021, 13(13): 3361.
- [21] Guo H L, Chen G, Song Z L, et al. COL6A3 promotes cellular malignancy of osteosarcoma by activating the PI3K/AKT pathway[J]. Rev Assoc Med Bras, 2020, 66(6): 740-745.
- [22] Ho C M, Lee F K, Yen T L, et al. Everolimus combined with 5-AZA-2-deoxycytidine generated potent anti-tumor effects on ovarian clear cell cancer stem-like/spheroid cells by inhibiting the COL6A3-AKT-mTOR pathway [J]. Am J Cancer Res, 2022, 12(4): 1686-1706.
- [23] Mohassel P, Hearn H, Rooney J, et al. Collagen type VI regulates TGF- β bioavailability in skeletal muscle in mice [J]. J Clin Invest, 2025, 135(9): e173354.

(收稿日期: 2025-10-26 修回日期: 2026-03-18)

(上接第 1716 页)

- [15] Pan J, Tan Y, Shan L, et al. Allogeneic CD5-specific CAR-T therapy for relapsed/refractory T-ALL: a phase 1 trial [J]. Nat Med, 2025, 31(1): 126-136.
- [16] Hangai M, Kawaguchi T, Takagi M, et al. Genome-wide assessment of genetic risk loci for childhood acute lymphoblastic leukemia in Japanese patients[J]. Haematologica, 2024, 109(4): 1247-1252.
- [17] Gamaleldin M A, Imbaby S A E. Association of two ARID5B gene variant single nucleotide polymorphisms with acute lymphoblastic leukemia in the Egyptian population [J]. Asian Pac J Cancer Prev, 2023, 24(1): 337-343.
- [18] Svyatova G, Boranbayeva R, Berezina G, et al. Genes of predisposition to childhood beta-cell acute lymphoblastic leukemia in the Kazakh population[J]. Asian Pac J Cancer Prev, 2023, 24(8): 2653-2666.
- [19] Al-Zayan N R, Ashour M J, Abuwarda H N, et al. ARID5B, IKZF1, GATA3, CEBPE, and CDKN2A germline polymorphisms and predisposition to childhood acute

lymphoblastic leukemia [J]. Pediatr Hematol Oncol, 2024, 41(2): 103-113.

- [20] Roberts K G, Mullighan C G. The biology of B-progenitor acute lymphoblastic leukemia[J]. Cold Spring Harb Perspect Med, 2020, 10(7): a034835.
- [21] Perez-Andreu V, Roberts K G, Harvey R C, et al. Inherited GATA3 variants are associated with Ph-like childhood acute lymphoblastic leukemia and risk of relapse [J]. Nat Genet, 2013, 45(12): 1494-1498.
- [22] Qian M, Zhao X, Devidas M, et al. Genome-wide association study of susceptibility loci for T-cell acute lymphoblastic leukemia in children[J]. J Natl Cancer Inst, 2019, 111(12): 1350-1357.
- [23] Qian M, Xu H, Perez-Andreu V, et al. Novel susceptibility variants at the ERG locus for childhood acute lymphoblastic leukemia in Hispanics [J]. Blood, 2019, 133(7): 724-729.

(收稿日期: 2025-10-22 修回日期: 2026-03-10)