

• 论 著 •

# 上皮性卵巢癌患者血清和肿瘤组织中 ACRBP 表达与一线化疗效果和预后的关系\*

赵建红<sup>1</sup>, 岑红兵<sup>1</sup>, 杨志勇<sup>2</sup>

长江大学附属黄冈市中心医院: 1. 病理科; 2. 肿瘤科, 湖北黄冈 438000

**摘要:**目的 探讨上皮性卵巢癌(EOC)患者血清和肿瘤组织中顶体素结合蛋白(ACRBP)表达与一线化疗效果和预后的关系。方法 使用从基因表达谱互动分析数据库中获得的数据分析卵巢癌(OC)中 ACRBP mRNA 的表达和预后作用。收集 2019 年 10 月至 2021 年 12 月在该院接受手术的 95 例 EOC 患者的组织标本和血清样本。另外,收集 30 例卵巢良性肿瘤组织样本作为良性肿瘤对照组,收集 30 例健康志愿者血清样本作为健康对照组。采用免疫组织化学染色法检测组织 ACRBP 表达。一线化疗完成后,使用实体肿瘤疗效评价标准 1.1 版评估化疗效果分为敏感组和耐药组。敏感组包括完全缓解(CR)者和部分缓解(PR)者,耐药组包括疾病稳定(SD)者和疾病进展(PD)者。**结果** 公共数据库中,OC 患者组织 ACRBP mRNA 表达明显升高( $P < 0.05$ ),且其高表达与总生存期(OS)较差有关。临床样本中,ACRBP 主要在 EOC 肿瘤细胞的细胞质中表达,而在良性对照组卵巢组织中均未检测到 ACRBP。一线化疗耐药组患者组织 ACRBP 表达显著高于敏感组,差异有统计学意义( $P < 0.001$ )。组织 ACRBP 表达预测一线化疗耐药的受试者工作特征(ROC)曲线下面积(AUC)为 0.830(95%CI: 0.743~0.916),此时的截断值为 8.65 分,灵敏度和特异度分别为 80.0%和 77.1%。ACRBP 高表达是 EOC 患者 OS 和 PFS 预后的独立危险因素( $P < 0.05$ )。根据组织 ACRBP 表达中位值,将 EOC 患者分为 ACRBP 低表达组( $< 8.27$ 分)和高表达组( $\geq 8.27$ 分)。组织 ACRBP 高表达组患者 OS 和无进展生存期(PFS)明显更短( $P < 0.05$ )。**结论** EOC 患者组织 ACRBP 高表达与一线化疗耐药和预后不良密切相关。ACRBP 有望成为一线化疗效果和预后预测的新型生物标志物。

**关键词:** 上皮性卵巢癌; 顶体素结合蛋白; 一线化疗效果; 预后

DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2024.10.001

中图法分类号: R737.31

文章编号: 1673-4130(2024)10-1153-06

文献标志码: A

## Correlation of ACRBP expression in serum and tumor tissues with first-line chemotherapy and prognosis in patients with epithelial ovarian cancer\*

ZHAO Jianhong<sup>1</sup>, CEN Hongbing<sup>1</sup>, YANG Zhiyong<sup>2</sup>

1. Department of Pathology; 2. Department of Oncology, Huanggang Central Hospital Affiliated to Yangtze University, Huanggang, Hubei 438000, China

**Abstract: Objective** To detect the expression of acrosin binding protein (ACRBP) in serum and tumor tissue of patients with epithelial ovarian cancer (EOC), and to investigate the relationship between the expression of acrosin binding protein (ACRBP) in serum and tumor tissue of patients with epithelial ovarian cancer (EOC) and first-line chemotherapy effect and prognosis. **Methods** The expression and prognostic effects of ACRBP mRNA in OC were analyzed using data obtained from Gene Expression Profiling Interactive Analysis Database. Then, tissue specimens and serum samples were collected from 95 patients with EOC who underwent surgery at the hospital between October 2019 and December 2021. In addition, 30 samples of ovarian benign tumor tissue were selected as the benign tumor control group and 30 serum samples from healthy volunteers were selected as the normal control group. The expression of ACRBP was detected by immunohistochemical staining. After first-line chemotherapy was completed, solid tumor efficacy evaluation criteria version 1.1 was used to evaluate chemotherapy effects, and the patients were divided into sensitive group and drug-resistant group. The sensitive group included complete response (CR) and partial response (PR) patients, and the drug-resistant group included stable disease (SD) and progressive disease (PD) patients. **Results** In the public database, ACRBP mRNA expression was significantly increased in OC patients ( $P < 0.05$ ), and its high expression was associated with poor overall survival (OS). In clinical samples, ACRBP was mainly expressed

\* 基金项目: 湖北省卫生健康委员会科研项目(WJ2021M070)。

作者简介: 赵建红, 女, 主治医师, 主要从事肿瘤病理诊断方面的研究。

in the cytoplasm of EOC tumor cells, while no ACRBP was detected in the ovarian tissues of benign tumor control group. The expression of ACRBP in first-line chemotherapy resistant group was significantly higher than that in sensitive group, and the difference was statistically significant ( $P < 0.001$ ). The area under receiver operating characteristic (ROC) curve of ACRBP expression for predicting first-line chemotherapy resistance was 0.830 (95%CI: 0.743–0.916), the cut off value was 8.65 points, and the sensitivity and the specificity were 80.0% and 77.1%, respectively. High expression of ACRBP was an independent risk factor for the prognosis of OS and PFS in patients with EOC ( $P < 0.05$ ). According to the median expression of ACRBP, patients with EOC were divided into low ACRBP expression group ( $< 8.27$  points) and high ACRBP expression group ( $\geq 8.27$  points). The OS and progression-free survival (PFS) of patients with high expression of ACRBP were significantly shorter ( $P < 0.05$ ). **Conclusion** High expression of ACRBP in EOC patients is closely related to first-line chemotherapy resistance and poor prognosis. ACRBP has the potential to be a new biomarker for the prediction of first-line chemotherapy effect and prognosis.

**Key words:** epithelial ovarian cancer; acrosin binding protein; first-line chemotherapy effect; prognosis

上皮性卵巢癌(EOC)是最常见的病理类型,占卵巢癌(OC)病例的 85%~90%<sup>[1]</sup>。细胞减灭手术和铂类联合紫杉烷类化疗是 EOC 的标准治疗方法<sup>[2]</sup>,但由于早期 EOC 常无明显症状,缺乏有效的监测手段,70%以上患者被确诊时已为晚期,即使通过规范的手术及化疗,晚期 EOC 患者的 5 年生存率也仅为 20%~30%,且复发率较高,预后较差<sup>[3-4]</sup>。部分原因是目前尚缺乏可有效预测 EOC 化疗效果的早期生物标志物<sup>[5]</sup>。从精准医疗考虑,显然需要引入新的战略工具来筛选患者,对一线化疗耐药的 EOC 患者的预测可以帮助临床医生正确选择通过其他机制起作用的药物,并确定新的治疗策略。人顶体素结合蛋白(ACRBP)是癌症睾丸抗原(CTA)家族的成员<sup>[6]</sup>。ACRBP mRNA 和蛋白表达升高可以在各种肿瘤组织和细胞系中检测到,如神经胶质瘤和肝细胞癌<sup>[6-7]</sup>。有研究发现,ACRBP 敲低可抑制细胞增殖、迁移和侵袭,并促进肿瘤细胞凋亡<sup>[7-8]</sup>。有研究报道,ACRBP 还与核有丝分裂器蛋白(NuMA)相互作用,从而影响 EOC 的紫杉醇耐药性<sup>[9]</sup>。但迄今为止,鲜见血清和肿瘤组织中 ACRBP 表达对 EOC 一线化疗效果的临床重要性的研究报告,ACRBP 在 EOC 预后中的价值仍然未知。因此,本研究通过公共数据库和临床样本调查了 ACRBP 在 EOC 患者血清和肿瘤组织中的表达情况,旨在探讨其在 EOC 化疗效果预测和预后评估中的应用价值。

## 1 资料与方法

**1.1 临床样本** 收集 2019 年 10 月至 2021 年 12 月在本院妇产科确诊并接受手术的 95 例 EOC 患者的组织标本和血清样本,患者年龄 21~89 岁,平均(62.0±11.0)岁。另外,收集 30 例卵巢良性肿瘤物组织样本作为良性肿瘤对照组,收集 30 例健康志愿者血清样本作为健康对照组。所有组织标本采集后用甲醛水溶液固定,石蜡包埋,由 3 名独立的经验丰富的病理学家进行组织学和临床诊断。纳入标准:(1)所有 EOC 患者均接受手术并经组织病理学检查

确诊;(2)术后接受至少 3 个疗程的一线化疗方案治疗;(3)首次诊治,术前均未接受手术、化疗、放疗或新辅助化疗。排除标准:(1)非 EOC;(2)复发性 EOC;(3)合并其他恶性肿瘤;(4)合并心血管疾病;(5)严重肝肾功能障碍;(6)临床或随访资料缺失。本研究遵循本院伦理审查委员会的指导方针和规定,并按照《赫尔辛基宣言》进行。本研究方案已获得本院伦理审查委员会批准,所有患者均被完全告知并签署知情同意书。按照国际妇产科联合会(FIGO)系统和 2014 年世界卫生组织标准确定 EOC 的病理分类、组织学亚型和分级。从电子病历系统中收集 EOC 患者年龄、FIGO 分期、组织学分化程度、组织学亚型、淋巴结转移、远处转移、肿瘤最大径、手术切除程度和化疗情况。

**1.2 生物信息学分析** 为了了解 EOC 中的 ACRBP 表达,本研究使用从基因表达谱互动分析(GEPIA)数据库(<http://gepia.cancer-pku.cn/>)获得的 RNA 序列数据分析 EOC 组织样品和正常卵巢组织样品之间 ACRBP 表达的差异,并以箱式图形式显示。然后,用 GEPIA 生成生存曲线,分析 ACRBP 表达与总生存期(OS)的关联。

**1.3 免疫组织化学染色法检测组织 ACRBP 表达** 采用免疫组织化学染色法检测 EOC 组织中 ACRBP 的表达。组织切片脱蜡,再水化,并在柠檬酸盐缓冲液(10 mmol/L, pH=6.0)中加热 15 min。在磷酸盐缓冲盐水中用 3%过氧化氢溶液阻断内源性过氧化物酶活性后,加入 1:200 稀释的兔抗 ACRBP 多克隆抗体(英国 Abcam),在 4℃下孵育过夜。随后,将切片与辣根过氧化物酶标记的山羊抗兔 IgG(中国上海通蔚实业有限公司)在室温下孵育 30 min,洗涤后使用二氨基联苯胺显色,并用苏木精复染,使用徕卡 DMI6000B 倒置显微镜观察并拍照。由 3 名经验丰富的病理学家对组织 ACRBP 染色进行独立评估,取平均值。阳性细胞为细胞质或细胞核内出现棕黄色或棕黄色颗粒。根据阳性细胞的染色强度和阳性细胞

百分比判断结果,二者相乘得到最终免疫反应评分(IRS)。分数解释如下:阳性细胞百分比<5%为0分,5%~<26%为1分,26%~<51%为2分,51%~75%为3分,>75%为4分;无染色为0分,弱染色为1分,中等强度为2分,强染色为3分。

**1.4 血清 ACRBP 水平检测** 术前 24 h 内收集患者外周血 5 mL,离心分离后获得血清样本,保存在-80℃。按照说明书使用酶联免疫吸附试验(ELISA)试剂盒检测血清 ACRBP 水平,试剂盒购自中国武汉菲恩生物科技有限公司。

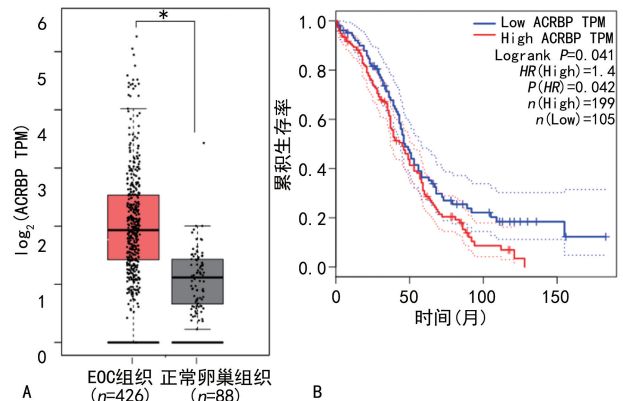
**1.5 治疗及随访** 所有患者均接受肿瘤细胞减灭术,术后化疗均采用铂类为基础的一线方案,包括紫杉醇联合卡铂、多西紫杉醇联合卡铂等。所有患者至少进行 4 个化疗疗程,一个疗程为 21 d。本研究主要终点为化疗效果,次要终点为无进展生存期(PFS)和 OS 预后。化疗完成后根据实体肿瘤疗效评价标准 1.1 版<sup>[10]</sup>评估 EOC 患者一线化疗效果,敏感组包括完全缓解(CR)者和部分缓解(PR)者,耐药组包括疾病稳定(SD)者和疾病进展(PD)者。所有 EOC 患者在术后前 2 年每 3 个月复查 1 次,之后每 6 个月复查 1 次,5 年后每 1 年复查 1 次。OS 定义为手术之日至末次随访或死亡时的时间间隔。PFS 定义为从手术之日至首次影像学进展时的时间间隔。

**1.6 统计学处理** 采用 SPSS26.0 统计学软件进行数据处理,二分类变量以例数或百分率表示,进行 $\chi^2$ 检验。正态分布的连续变量以 $\bar{x} \pm s$ 表示,并进行 *t* 检验。偏态分布数据以 *M*(*Q*)表示,并进行 Mann-Whitney *U* 分析。通过受试者工作特征(ROC)曲线分析 ACRBP 与 EOC 一线化疗效果的关联。血清和组织 ACRBP 表达与 OS 和 PFS 的关系使用 Cox 风险比例回归模型及 Kaplan-Meier 生存曲线评估,并进行 Log-Rank 检验。以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

**2 结果**

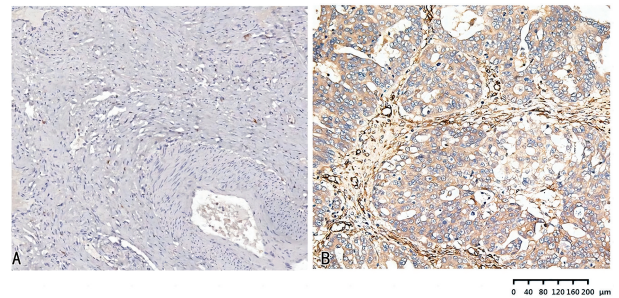
**2.1 生物信息学分析结果** 基于 GEPIA 数据库中 ACRBP 的表达数据,EOC 组织中 ACRBP mRNA 表达显著高于正常卵巢组织( $P < 0.05$ ),见图 1A。随后,进一步分析 ACRBP mRNA 表达与 OS 的相关性,根据 EvaluateCutpoints 程序(<http://wnbikp.umed.lodz.pl/Evaluate-Cutpoints/>)确定的截断值将患者分为高 ACRBP mRNA 组和低 ACRBP mRNA 组。与低 ACRBP mRNA 组相比,高 ACRBP mRNA 组的生存曲线向左下移动,OS 明显更短(Log-Rank 检验, $P = 0.041$ ),见图 1B。

**2.2 组织 ACRBP 表达** 免疫组织化学结果显示,ACRBP 主要在 EOC 肿瘤细胞的细胞质中表达,并存在斑片状染色模式,而在良性对照卵巢组织中均未检测到 ACRBP。见图 2。



注:A为 EOC 组织与正常组织中 ACRBP 表达比较;B为 ACRBP 表达与 OS 的关系; \*  $P < 0.05$ 。

图 1 生物信息学分析



注:A为良性对照卵巢组织;B为 EOC 组织。

图 2 免疫组织化学染色评估卵巢组织中 ACRBP 染色情况

**2.3 血清 ACRBP 表达** 本研究仅在 9.47%(9/95) EOC 患者血清中检测到 ACRBP,在健康对照者的血清中未检测到 ACRBP。

**2.4 组织 ACRBP 表达与 EOC 患者临床特征的关系** 根据肿瘤组织中 ACRBP 表达中位值,将 EOC 患者分为 ACRBP 低表达组( $< 8.27$ 分)和高表达组( $\geq 8.27$ 分),ACRBP 表达与 FIGO 分期和化疗效果有关( $P < 0.05$ ),与其他临床特征无关( $P > 0.05$ ),见表 1。

表 1 组织 ACRBP 表达与 EOC 患者临床病理特征的关系[n(%)]

临床特征	n	组织 ACRBP		$\chi^2$	P
		低表达 (n=47)	高表达 (n=48)		
年龄(岁)				0.292	0.589
<60	39	18(38.30)	21(43.75)		
$\geq 60$	56	29(61.70)	27(56.25)		
FIGO 分期(期)				8.681	0.034
I~II	11	6(12.77)	5(10.42)		
III A/B	16	13(27.66)	3(6.25)		
III C	53	21(44.68)	32(66.67)		
IV	15	7(14.89)	8(16.67)		
组织学分级(级)				1.477	0.688
高分化	7	2(4.25)	5(10.42)		
中分化	11	6(12.77)	5(10.42)		
低分化	68	34(72.34)	34(70.83)		
未分化	9	5(10.64)	4(8.33)		



续表 1 组织 ACRBP 表达与 EOC 患者临床病理特征的关系[n(%)]

临床特征	n	组织 ACRBP		$\chi^2$	P
		低表达 (n=47)	高表达 (n=48)		
组织学亚型				2.662	0.752
浆液性	68	31(65.96)	37(77.08)		
黏液性	5	3(6.38)	2(4.17)		
子宫内膜样癌	5	4(8.51)	1(2.08)		
透明细胞癌	4	2(4.26)	2(4.17)		
混合性	6	3(6.38)	3(6.25)		
其他	7	4(8.51)	3(6.25)		
淋巴结转移				0.668	0.414
无	89	45(95.74)	44(91.67)		
有	6	2(4.26)	4(8.33)		
远处转移				1.396	0.237
无	74	39(82.98)	35(72.92)		
有	21	8(17.02)	13(27.08)		
肿瘤最大径(mm)				2.763	0.251
1<最大径≤20	17	11(23.40)	6(12.50)		
20<最大径≤50	12	7(14.89)	5(10.42)		
>50	66	29(61.70)	37(77.08)		
手术切除程度				5.586	0.061
R0	22	7(14.89)	15(31.25)		
R1	49	24(51.06)	25(52.08)		
R2	24	16(34.04)	8(16.67)		
一线化疗方案				0.513	0.474
紫杉醇联合卡帕	60	28(59.57)	32(66.67)		
其他	35	19(40.43)	16(33.33)		
化疗周期(个)				0.106	0.745
4<周期≤6	80	39(82.98)	41(85.42)		
>6	15	8(17.02)	7(14.58)		
化疗效果				27.83	0.001
CR	45	34(72.34)	11(22.92)		
PR	2	2(4.26)	0(0.00)		
SD	39	9(19.15)	30(62.50)		
PD	9	2(4.26)	7(14.58)		

2.5 组织 ACRBP 表达与一线化疗效果的关系 根据化疗效果,CR、PR、SD 和 PD 患者分别有 45、2、39、

9 例。一线化疗耐药组(CR+PR)组织 ACRBP 表达显著高于敏感组(SD+PD)[10.10(8.70~11.20)分 vs. 5.50(4.00~7.90)分]( $Z = -4.879, P < 0.001$ )。组织 ACRBP 表达预测一线化疗耐药的曲线下面积(AUC)为 0.830(95%CI:0.743~0.916),截断值为 8.65 分,此时的灵敏度和特异度分别为 80.0%和 77.1%,见图 3。

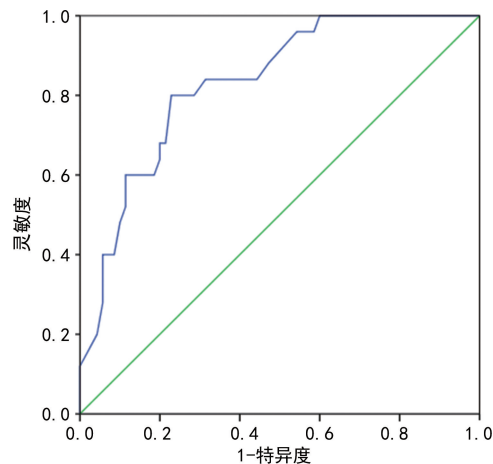
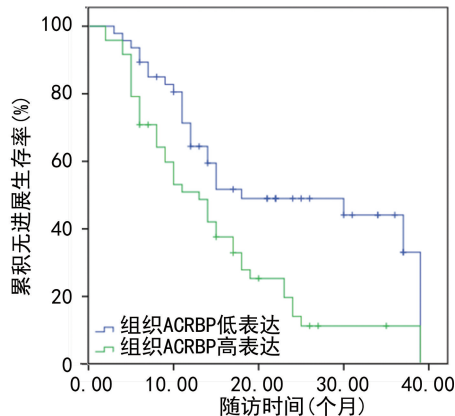
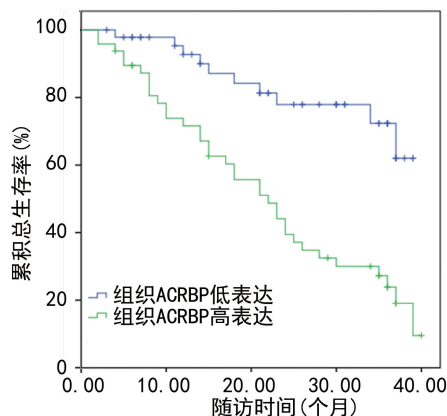


图 3 组织 ACRBP 预测 EOC 患者一线化疗效果的 ROC 曲线

2.6 Kaplan-Meier 生存曲线 随访期间,组织 ACRBP 低表达组和高表达组患者 OS 率分别为 78.7%(37/47)和 27.1%(13/48),中位 OS 分别为 23、18 个月(Log rank  $\chi^2 = 17.758, P < 0.001$ ),见图 4A;组织 ACRBP 低表达组和高表达组患者 PFS 率分别为 46.81%(22/47)和 16.67%(8/48),中位 PFS 期分别为 14、10 个月(Log rank  $\chi^2 = 9.451, P = 0.002$ ),见图 4B。

2.7 Cox 回归分析预后 将单因素分析中  $P < 0.05$  的变量作为自变量进一步纳入多因素 Cox 回归分析,预后作为因变量(生存/无进展赋值为 0,死亡/疾病进展赋值为 1)。多因素 Cox 回归分析结果显示,组织 ACRBP 高表达、FIGO 高分期和 R2 切除是 EOC 患者预后不良的独立影响因素( $P < 0.05$ ),见表 2。



注:A 为 ACRBP 表达与 OS 的关系;B 为 ACRBP 表达与 PFS 的关系。

图 4 Kaplan-Meier 生存曲线

表 2 Cox 回归分析影响 EOC 患者预后的临床因素

项目	单因素分析			多因素分析		
	HR	95%CI	P	HR	95%CI	P
<b>OS</b>						
年龄(≥60 岁 vs. <60 岁)	0.844	0.520~1.371	0.494	—	—	—
FIGO 分期(Ⅲ/Ⅳ vs. Ⅰ/Ⅱ)	3.770	1.625~8.750	0.002	2.752	1.167~6.490	0.021
组织学分化(中/高 vs. 其他)	0.724	0.412~1.274	0.263	—	—	—
病理亚型(浆液性癌 vs. 其他)	0.617	0.349~1.088	0.095	—	—	—
淋巴结转移(有 vs. 无)	2.137	0.844~5.407	0.109	—	—	—
远处转移(有 vs. 无)	0.946	0.524~1.708	0.854	—	—	—
肿瘤最大径(>50 mm vs. ≤50 mm)	1.017	0.580~1.783	0.953	—	—	—
手术切除程度(R2 vs. R0/1)	1.720	1.006~2.941	0.048	1.762	1.037~2.995	0.036
化疗方案(紫杉醇+卡帕 vs. 其他)	0.811	0.489~1.343	0.415	—	—	—
化疗周期(>6 个 vs. ≤6 个)	1.098	0.758~1.589	0.621	—	—	—
组织 ACRBP(≥8.27 分 vs. <8.27 分)	2.258	1.362~3.742	0.002	2.158	1.252~3.720	0.006
<b>PFS</b>						
年龄(≥60 岁 vs. <60 岁)	0.795	0.497~1.269	0.336	—	—	—
FIGO 分期(Ⅲ/Ⅳ vs. Ⅰ/Ⅱ)	2.366	1.352~4.144	0.003	1.883	1.043~3.400	0.036
组织学分化(低/未 vs. 中/高)	0.835	0.479~1.455	0.524	—	—	—
病理亚型(浆液性癌 vs. 其他)	0.722	0.426~1.222	0.225	—	—	—
淋巴结转移(有 vs. 无)	0.928	0.401~2.146	0.861	—	—	—
远处转移(有 vs. 无)	1.082	0.610~1.920	0.787	—	—	—
肿瘤最大径(>50 mm vs. ≤50 mm)	1.030	0.761~1.395	0.846	—	—	—
手术切除程度(R2 vs. R0/1)	1.823	1.077~3.085	0.025	1.839	1.086~3.113	0.023
化疗方案(紫杉醇联合卡帕 vs. 其他)	0.843	0.521~1.365	0.488	—	—	—
化疗周期(>6 个 vs. ≤6 个)	1.661	0.933~2.958	0.085	—	—	—
组织 ACRBP(≥8.27 分 vs. <8.27 分)	2.289	1.411~3.715	0.001	1.884	1.128~3.145	0.015

注：—表示无数据。

### 3 讨 论

EOC 是一种常见的妇科恶性肿瘤,严重威胁女性健康<sup>[1-2]</sup>。尽管 EOC 治疗取得了进展,但化疗耐药仍然是肿瘤控制的重大挑战<sup>[3-4]</sup>。由于用于预测化疗耐药性的肿瘤生物标志物仍然有限,因此迫切需要研究潜在的新型标志物,以预测治疗效果、确定新治疗靶点和改善预后。本研究分析了 ACRBP 在公共数据库和临床样本中的表达,并评估了其在 EOC 化疗效果预测和预后中的潜在作用。结果发现,EOC 组织中 ACRBP mRNA 表达普遍升高,且组织 ACRBP 高表达与 EOC 一线化疗耐药及 OS 和 PFS 更短有关,其高表达可能预示着化疗耐药和预后不良高风险。

CTA 是一类具有睾丸和癌细胞特异性表达的抗原,已被证明在多种癌症中表达。由于其在多种癌症中表达的频率和特异度,CTA 作为癌症特异性治疗靶点特别有吸引力<sup>[11]</sup>。ACRBP 是 CTA 抗原家族的成员之一,最初被表征为小鼠中顶体素结合蛋白 sp32 的人类同系物<sup>[6]</sup>。据报道,ACRBP 有能力激发多种类型癌症的体液免疫反应,包括 OC、肝细胞癌<sup>[8-9]</sup>。

由于对肿瘤的免疫反应,ACRBP 表达升高可能发生。既往研究表明,ACRBP 高表达存在于许多癌症类型中,如肝细胞癌、结直肠癌和胶质瘤<sup>[6-8]</sup>。本研究首先分析了公共数据库中 ACRBP 的表达差异,发现 ACRBP 在 EOC 组织中的表达明显升高。这与 LIN 等<sup>[9]</sup>研究基本一致,他们也发现相对于正常组织,EOC 组织中的 ACRBP 蛋白表达显著上调,特别是在 EOC 中高表达。之前的一项研究通过组织微阵列分析也检测到了 EOC 中 ACRBP 蛋白的高表达(81%)<sup>[9]</sup>。这些结果表明,ACRBP 有可能作为 EOC 的潜在标志物。

随后,本研究探讨了 ACRBP 表达与 EOC 患者临床病理特征的关系,发现组织 ACRBP 表达与 FIGO 高分期和化疗耐药显著相关。耐药性是影响 OC 患者预后的关键因素<sup>[12]</sup>。有研究证实,ACRBP 可与 NuMA 相互作用,二者高表达与 EOC 细胞侵袭性有关,可能促进 EOC 的化疗耐药和低 OS 率<sup>[9]</sup>。此外,ACRBP 表达可能通过下调癌细胞中 NANOG 的表达来抑制肝癌的恶性行为,而 NANOG 被发现可调控

肿瘤细胞内的肿瘤干细胞,在肿瘤进展、转移、复发和耐药等方面显示出特殊的潜力<sup>[13-14]</sup>。NANOG 也被证明参与 OC 肿瘤发生和化疗耐药<sup>[15-16]</sup>。这些研究提示 ACRBP 可能在 EOC 进展和耐药性的发展中发挥重要作用。本研究证实化疗耐药患者组织 ACRBP 表达明显高于敏感患者,且 ROC 曲线分析显示组织 ACRBP 高表达可及时有效地预测 EOC 一线化疗耐药性。此外,经过多因素 Cox 回归和生存曲线分析,本研究发现组织 ACRBP 高表达是 EOC 患者预后不良的独立预后因素,组织 ACRBP 高表达患者 OS 和 PFS 明显更短。以上研究结果提示,组织 ACRBP 高表达患者化疗耐药和影响不良风险更高。根据本研究 and 既往报道,组织 ACRBP 表达在识别 EOC 化疗耐药和进展/死亡风险高的女性方面表现良好,提示 ACRBP 可能作为化疗耐药和不良预后预测的一种潜在生物标志物。ACRBP 可能是 EOC 患者基于肿瘤特异性抗原的免疫治疗的潜在靶点。

本研究仅在 10.71% (9/84) 的 III 期和 IV 期 EOC 患者的血清样本中检测到 ACRBP。既往文献报道仅在 7.10% (4/56) 的 III/IV 期 EOC 患者的血清样本中检测到 ACRBP<sup>[9]</sup>,而其他肿瘤中 ACRBP 的血清水平鲜见报道。本研究中检出比例较高的原因可能是 III 期和 IV 期患者比例更高。但这些患者血清中出现 ACRBP 的原因尚不清楚,本研究推测 ACRBP 可能通过坏死肿瘤细胞释放或由肿瘤细胞分泌入血。未来有必要通过后续实验进一步探讨 ACRBP 在癌细胞内产生并进入血液循环的机制。

综上所述,本研究结果表明,EOC 组织 ACRBP 高表达与 EOC 患者一线化疗耐药和预后不良密切相关。ACRBP 有望成为化疗效果和预后预测的新型生物标志物。早期评估 ACRBP 可能帮助预测谁将面临一线化疗耐药的风险,有利于加强对疾病的监测和做出合理的临床决策,为 EOC 成功治疗和改善预后提供最佳选择。但本研究还存在一定局限性,如研究纳入样本量不足,且尚未阐明 ACRBP 在 EOC 化疗耐药中的具体机制。因此,未来必须招募更多样本以确认 ACRBP 在 EOC 耐药和预后中的应用价值。

## 参考文献

[1] RUIZ M, ZHANG N, SOOD A K, et al. Antibody therapeutics for epithelial ovarian cancer[J]. *Expert Opin Biol Ther*, 2022, 22(11): 1379-1391.

[2] GARRIDO M P, FREDES A N, LOBOS-GONZÁLEZ L, et al. Current treatments and new possible complementary therapies for epithelial ovarian cancer[J]. *Biomedicines*, 2021, 10(1): 77-92.

[3] 杨玲,周建政.人附睾蛋白 4 在上皮性卵巢癌中的应用价值[J]. *临床与病理杂志*, 2021, 41(3): 683-688.

[4] AKTER S, RAHMAN M A, HASAN M N, et al. Recent advances in ovarian cancer: therapeutic strategies, potential biomarkers, and technological improvements [J]. *Cells*, 2022, 11(4): 650-669.

[5] WU Y, XU S, CHENG S, et al. Clinical application of PARP inhibitors in ovarian cancer: from molecular mechanisms to the current status[J]. *J Ovarian Res*, 2023, 16(1): 1-15.

[6] LI X, YAN J, FAN R, et al. Serum immunoreactivity of cancer/testis antigen OY-TEST-1 and its tissues expression in glioma[J]. *Oncol Lett*, 2017, 13(5): 3080-3086.

[7] 徐涛,刘畅,李晓莹,等.人肝细胞癌中 OY-TEST-1 和 PKM2 的表达及调控关系初探[J]. *广西医科大学学报*, 2021, 38(3): 479-485.

[8] LUO B, YUN X, LI J, et al. Cancer-testis antigen OY-TEST-1 expression and immunogenicity in hepatocellular carcinoma[J]. *Curr Med Sci*, 2020, 40(4): 719-728.

[9] LIN L, NONG W, LUO B, et al. Cancer-testis antigen ACRBP expression and serum immunoreactivity in ovarian cancer: its association with prognosis[J]. *Immun Inflamm Dis*, 2021, 9(4): 1759-1770.

[10] EISENHAUER E A, THERASSE P, BOGAERTS J, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1)[J]. *Eur J Cancer*, 2009, 45(2): 228-247.

[11] NIN D S, DENG L W. Biology of cancer-testis antigens and their therapeutic implications in cancer [J]. *Cells*, 2023, 12(6): 926-954.

[12] 陈前润. 卵巢癌干细胞与卵巢癌化疗耐药和靶向治疗相关研究进展[J]. *实用妇产科杂志*, 2022, 38(6): 432-435.

[13] GE Y Y, ZHANG Q M, LIU C, et al. Combined treatment with epigenetic agents enhances anti-tumor activity of T cells by upregulating the ACRBP expression in hepatocellular carcinoma[J]. *Am J Transl Res*, 2021, 13(7): 7591-7609.

[14] GRUBELNIK G, BOŠTJANCIC E, PAVLIC A, et al. NANOG expression in human development and cancerogenesis[J]. *Exp Biol Med*, 2020, 245(5): 456-464.

[15] ROBINSON M, GILBERT S F, WATERS J A, et al. Characterization of SOX2, OCT4 and NANOG in ovarian cancer tumor-initiating cells [J]. *Cancers*, 2021, 13(2): 262-280.

[16] FATMA H, SIDDIQUE H R, MAURYA S K. The multiple faces of NANOG in cancer: a therapeutic target to chemosensitize therapy-resistant cancers [J]. *Epigenomics*, 2021, 13(23): 1885-1900.