

# 卵巢浆液性囊腺癌中 CAPN3 的表达、预后及免疫浸润分析

黄 珊 谢先冬 农敏玉 王梦灵 蒋利和

**摘要** **目的** 研究 CAPN3 在卵巢浆液性囊腺癌中的表达水平,明确其与卵巢浆液性囊腺癌预后及免疫浸润的关系。**方法** 通过 GEPIA2、TIMER、TISIDB、Kaplan - Meier 曲线分析 CAPN3 在卵巢浆液性囊腺癌中的表达谱、免疫浸润和预后价值。接着,利用 STRING 数据库构建了涉及 CAPN3 的蛋白质相互作用 (protein - protein interaction, PPI) 网络,GEPIA 数据库分析了 10 个基因与 CAPN3 的相关性。**结果** CAPN3 在卵巢浆液性囊腺癌患者中呈低表达,随着卵巢浆液性囊腺癌的恶化,CAPN3 的表达量降低。CAPN3 表达水平与卵巢浆液性囊腺癌中大多数免疫标志物呈显著相关,包括 CD16、STAT5A、STAT3、LAG - 3 等。此外,CAPN3 还与 4 种免疫抑制剂 (BTLA、CD274、CSF1R 和 LGALS9) 和 7 种免疫刺激剂 (CD276、CXCL12、HHLA2、IL - 6、TMEM173、TNFSF13 和 ULBP1) 显著相关。高表达 CAPN3 mRNA 水平在卵巢浆液性囊腺癌患者中显示出较好的总生存期,但在无进展生存期表现不明显。调控网络的分析表明,TTN 与 CAPN3 相关性最为显著。**结论** CAPN3 基因可能是预测卵巢浆液性囊腺癌的发生、发展及预后的肿瘤标志物。

**关键词** CAPN3 卵巢浆液性囊腺癌 预后 免疫浸润

**中图分类号** R737

**文献标识码** A

**DOI** 10.11969/j.issn.1673-548X.2024.04.023

**Analysis of CAPN3 Expression, Prognosis and Immune Infiltration in Ovarian Serous Cystadenocarcinoma.** HUANG Shan, XIE Xian-dong, NONG Minyu, et al. Youjiang Medical University for Nationalities, School of Medical Science, Guangxi 533000, China

**Abstract** **Objective** To study the expression level of CAPN3 in ovarian serous cystadenocarcinoma, and to clarify its relationship with the prognosis and immune infiltration of ovarian serous cystadenocarcinoma. **Methods** GEPIA2, TIMER, TISIDB and Kaplan - Meier plotter were used to analyze the expression profile, immune infiltration and prognostic value of CAPN3 in ovarian serous cystadenocarcinoma. Then, the STRING database was used to construct the protein - protein interaction (PPI) network involving CAPN3, and the GEPIA database was used to analyze the correlation between 10 genes and CAPN3. **Results** The expression of CAPN3 was low in patients with ovarian serous cystadenocarcinoma. With the deterioration of ovarian serous cystadenocarcinoma, the expression of CAPN3 was decreased. The expression level of CAPN3 was significantly correlated with most of the immune markers in ovarian serous cystadenocarcinoma, including CD16, STAT5A, STAT3, LAG - 3 and so on. In addition, CAPN3 was significantly correlated with four immunosuppressants (BTLA, CD274, CSF1R and LGALS9) and seven immunostimulators (CD276, CXCL12, HHLA2, IL - 6, TMEM173, TNFSF13 and ULBP1). High expression of CAPN3 mRNA in patients with ovarian serous cystadenocarcinoma showed better overall survival, but not significantly in progression - free survival. The analysis of the regulatory network showed that TTN was most significantly correlated with CAPN3. **Conclusion** CAPN3 gene may be a tumor marker for predicting the occurrence, development and prognosis of ovarian serous cystadenocarcinoma.

**Key words** CAPN3; Ovarian serous cystadenocarcinoma; Prognosis; Immune infiltration

基金项目:贵州省基因检测与治疗特色重点实验室开放课题(00702);右江民族医学院高层次人才引进人才项目经费(yy2021sk002);广西教育科学规划专项(2021ZJY1536);广西壮族自治区南宁市青秀区重点研发项目(2020023);广西壮族自治区区级大学生创新创业训练计划项目(S202110599066)

作者单位:533000 百色,右江民族医学院临床医学院(黄珊、谢先冬、农敏玉、王梦灵),基础医学院(蒋利和);563000 遵义医科大学贵州省基因检测与治疗特色重点实验室(蒋利和)

通信作者:蒋利和,电子邮箱:Jianglihe@ymun.edu

卵巢浆液性囊腺癌(ovarian serous cystadenocarcinoma,OV)是卵巢癌中最常见的组织学亚型,约占所有卵巢癌的75%~80%<sup>[1]</sup>。由于缺乏典型临床表现及特异性的诊断方法,卵巢浆液性囊腺癌易误诊和漏诊,发现时多为晚期,患者预后较差<sup>[2,3]</sup>。卵巢浆液性囊腺癌临床以手术治疗为主,辅以化疗、新辅助化疗等综合性治疗<sup>[4]</sup>。随着对卵巢浆液性囊腺癌发展分子机制的不断探索,其治疗模式也逐渐从传统化

疗向靶向治疗转变,靶向药物主要包括抗血管生成药物、聚腺苷二磷酸核糖聚合酶抑制剂及免疫检查点抑制剂等<sup>[5,6]</sup>。因此,找到可靠的生物学标志物并开发适当的靶向疗法对卵巢浆液性囊腺癌治疗至关重要。

相关研究指出,钙蛋白酶(calpains)家族成员在肿瘤的发生过程中发挥重要的作用,如钙蛋白酶家族的一些成员可用作胰腺癌预后生物学标志物,并有助于改善胰腺癌患者的个体化治疗策略<sup>[7]</sup>。钙蛋白酶3(recombinant calpain 3,CAPN3)是一种经典的钙蛋白酶,该基因编码由肌肉钙激活的蛋白酶3中性钙蛋白酶的大亚基,在人体组织和其他组织特异性亚型中普遍表达<sup>[8]</sup>。研究表明,CAPN3中的隐性突变会导致肢带型肌营养不良症(muscular dystrophy,MD)2A型和其他类型的MD,且嗜酸性粒细胞性肌炎、黑色素瘤和癫痫也与CAPN3密切相关<sup>[8-11]</sup>。但是,CAPN3基因与卵巢癌的关系尚未明确。生物信息学是一种用于诊断和系统生物学建模的新型工具,主要分析人类疾病和研究癌症进展的分子机制<sup>[12-14]</sup>。因此,本研究利用生物信息学方法来分析CAPN3基因是否与卵巢浆液性囊腺癌的发生、预后、免疫浸润相关,以便于探讨CAPN3基因在卵巢癌中的临床意义。

### 材料与方法

1. 基因差异分析:首先从UCSC Xena网站下载GTEX和卵巢浆液性囊腺癌的TCGA数据,再使用R软件合并这两个数据并筛选出与卵巢浆液性囊腺癌相关的差异基因,然后通过“SangerBox”在线工具制作火山图。接着,利用GEPIA2数据库来分析426例卵巢浆液性囊腺癌样本与88例正常样本中CAPN3的表达。此外还分析了CAPN3在不同阶段卵巢浆液性囊腺癌中的表达。

2. TISCH分析:利用TISCH数据库在“OV\_GSE115007、OV\_GSE118828、OV\_EMTAB8107、OV\_GSE130000、OV\_GSE147082、OV\_GSE151214、OV\_GSE154600、OV\_GSE154763、OV\_GSE158722”等数据集中研究CAPN3在不同细胞中的表达水平。

3. 免疫浸润分析:首先利用TIMER数据库分析了CAPN3基因与卵巢浆液性囊腺癌免疫细胞的相关性,然后再利用TIMER的“SCNA”模块并使用双侧Wilcoxon秩和检验,将肿瘤中的肿瘤浸润水平与免疫检查点的CAPN3基因进行了比较<sup>[15]</sup>。此外,从在线综合数据库TISIDB中检索到与CAPN3相关的免疫抑制剂和免疫刺激物,旨在阐明肿瘤免疫系统的相互作用。

4. Kaplan-Meier plotter分析:从Kaplan-Meier

plotter数据库中获取了包括病理组织学、病理分级、临床阶段、肿瘤蛋白p53(TP53)突变状态和化疗方案的临床特征,并根据CAPN3的mRNA表达将患者标本分为“低”和“高”表达组,且评估了风险比(hazard ratio,HR)、95%置信区间(confidence interval,CI)和P值。

5. PPI网络分析:利用STRING数据库探索CAPN3基因与蛋白质之间的相互作用,由此得到了来自STRING数据库开发的CAPN3的PPI分析。

6. 基因相互作用分析:GEPIA数据库是基于9736个肿瘤样本的转录体测序数据和来自TCGA和GTEX数据库的8587个正常样本,可以用于评估癌症中两个基因之间的相关性<sup>[16]</sup>。因此,通过GEPIA数据库获得了CAPN3和10个编码卵巢浆液性囊腺癌PPI网络蛋白的基因的共同表达。

7. 统计学方法:使用R软件(v4.0.4)对数据进行统计分析。TIMER和TISIDB数据库都采用Spearman相关分析,GEPIA数据库则利用Pearson的相关性测试进行相关分析,Kaplan-Meier plotter数据库所绘制的生存曲线进行了Log-rank测试,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

### 结 果

1. CAPN3在卵巢浆液性囊腺癌中的表达水平:差异分析表明,CAPN3在卵巢浆液性囊腺癌中低表达,其中 $|\log_2FC| = 3.23395976$ ;  $P_{\text{value}} = 2.05 \times 10^{-48}$ ,因此CAPN3具有研究意义(图1A)。接着,GEPIA2分析表明CAPN3在426例卵巢浆液性囊腺癌患者中低表达,但是在88例正常样本中高表达(图1B)。此外,随着卵巢浆液性囊腺癌的进展CAPN3的表达量越低(图1C)。

2. CAPN3在不同免疫细胞中的表达水平:在卵巢浆液性囊腺癌“OV\_GSE118828”的数据集中,CAPN3在单核细胞或巨噬细胞、内皮细胞、成纤维细胞、肌成纤维细胞和恶性细胞表达较高。在卵巢浆液性囊腺癌“OV\_GSE130000”的数据集中,CAPN3在耗尽的CD8T细胞、单核细胞或巨噬细胞、成纤维细胞、肌成纤维细胞和恶性细胞表达较高(图2)。

3. 卵巢浆液性囊腺癌患者细胞中CAPN3基因的免疫细胞浸润:本研究分析了单核细胞、肿瘤相关巨噬细胞、M1巨噬细胞、M2巨噬细胞、中性粒细胞、自然杀伤细胞、树突状细胞、B细胞和不同的功能性T细胞,如Th1细胞、Th2细胞、Tfh细胞、Th17细胞、Tregs等。按肿瘤纯度进行相关性调整后,结果显示CAPN3表达水平与卵巢浆液性囊腺癌中大多数免疫

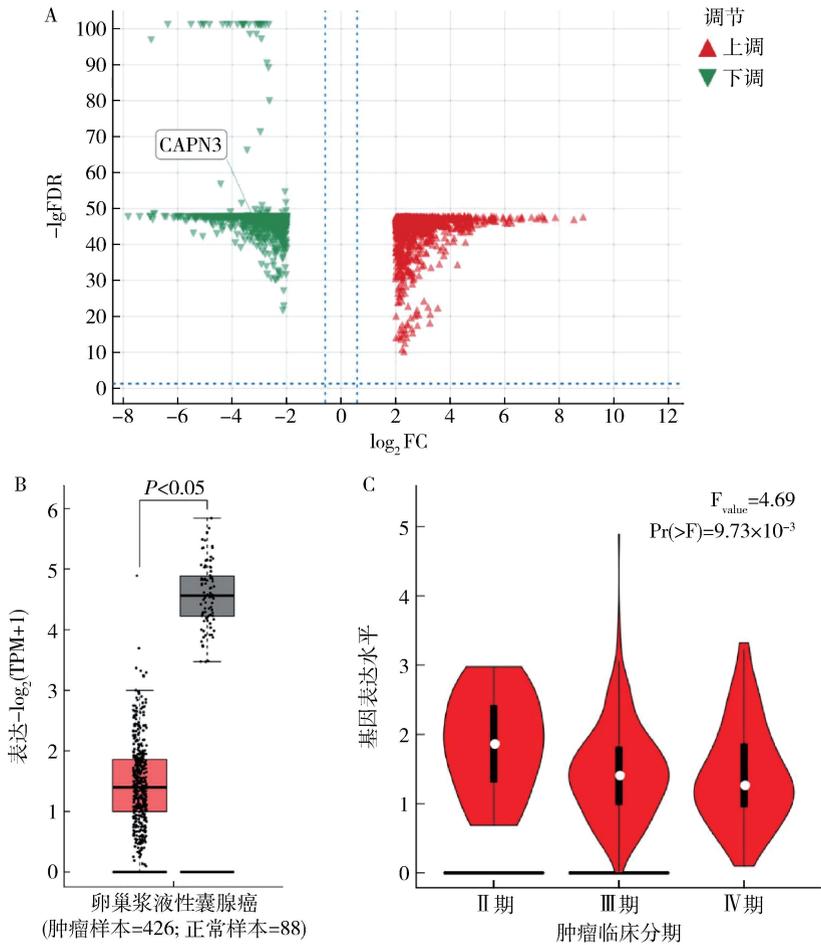


图 1 CAPN3 在卵巢浆液性囊腺癌中的表达水平

A. 与卵巢浆液性囊腺癌相关的差异基因表达水平; B. CAPN3 在卵巢浆液性囊腺癌组织与正常组织的表达水平; C. CAPN3 在卵巢浆液性囊腺癌不同分期的表达水平

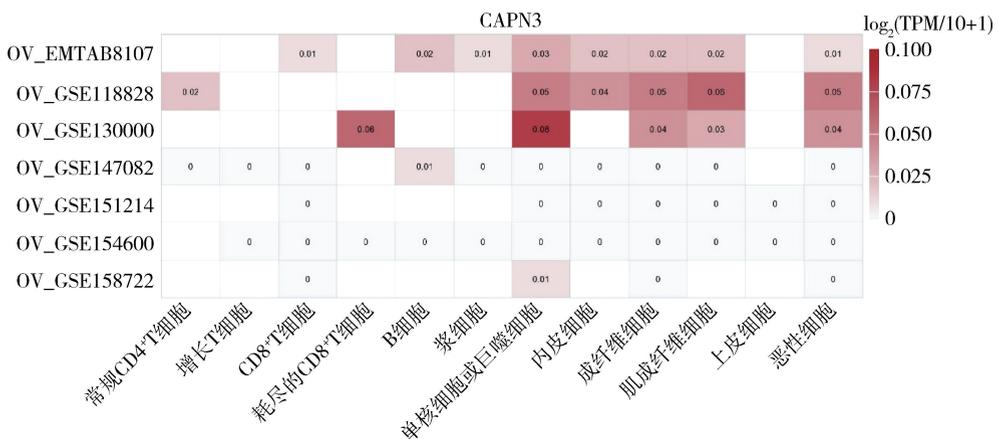


图 2 CAPN3 在不同免疫细胞中的表达水平

标志物呈显著相关 ( $P < 0.05$ ), 如 CD86、CD16 (FCGR3A)、CD115 (CSF1R)、CD68、IRF5、CD163、MRC1、CD11b (ITGAM)、CD66b (CEACAM8)、CCR7、CD15 (FUT4)、KIR2DL4、HLA - DPB1、HLA - DRA、

HLA - DPA1、BDCA - 1 (CD1C)、T - bet (TBX21)、STAT4、STAT1、STAT5A、IL - 13、BCL6、STAT3、FOXP3、STAT5B、TGF - B1、LAG3、HAVCR2 (TIM3) (表 1)。进一步的分析表明, CAPN3 的 SCNA 可以部分抑制

表 1 卵巢浆液性囊腺癌患者细胞中 CAPN3 基因与 TIMER 中免疫细胞的相关性

项目	基因标记	CAPN3			
		未调节		肿瘤纯度调节	
		相关性系数	<i>P</i>	相关性系数	<i>P</i>
CD8 <sup>+</sup> T 细胞	CD8A	-0.003	0.963	0.064	0.312
	CD8B	-0.087	0.131	-0.054	0.393
T 细胞	CD3D	-0.015	0.800	0.037	0.565
	CD3E	0.069	0.232	0.117	0.064
	CD2	0.067	0.242	0.122	0.055
B 细胞	CD19	-0.026	0.648	-0.019	0.767
	CD20 (MS4A1)	0.072	0.2136	0.107	0.090
	CD79A	0.003	0.960	0.040	0.534
单核细胞	CD86	0.113	0.050	0.189	<0.01
	CD16 (FCGR3A)	0.064	0.265	0.141	<0.05
	CD115 (CSF1R)	0.218	<0.001	0.272	<0.001
肿瘤相关巨噬细胞	CCL2	-0.043	0.460	0.011	0.864
	CD68	0.089	0.122	0.145	<0.05
	IL-10	0.065	0.259	0.106	0.096
M1 巨噬细胞	NOS2	-0.045	0.435	-0.054	0.396
	CXCL10	0.019	0.742	0.103	0.103
	IRF5	0.167	<0.01	0.169	<0.001
M2 巨噬细胞	COX2 (PTGS2)	-0.029	0.609	-0.022	0.730
	CD163	0.162	<0.01	0.219	<0.001
	ARG1	0.101	0.081	0.085	0.179
中性粒细胞	MRC1	0.125	<0.05	0.173	<0.01
	CD11b (ITGAM)	0.225	<0.001	0.265	<0.001
	CD66b (CEACAM8)	0.207	<0.001	0.219	<0.001
自然杀伤细胞	CCR7	0.184	<0.01	0.196	<0.01
	CD15 (FUT4)	0.223	<0.001	0.204	<0.01
	KIR2DL1	0.041	0.475	0.063	0.322
树突状细胞	KIR2DL3	0.024	0.681	0.049	0.436
	KIR2DL4	0.078	0.174	0.153	<0.05
	KIR3DL1	0.056	0.334	0.072	0.254
1 型辅助 T 细胞	KIR3DL2	0.027	0.645	0.034	0.594
	KIR3DL3	-0.008	0.887	-0.005	0.937
	KIR2DS4	-0.016	0.788	0.005	0.932
2 型辅助 T 细胞	HLA-DPB1	0.079	0.172	0.166	<0.01
	HLA-DQB1	0.006	0.916	0.067	0.290
	HLA-DRA	0.034	0.559	0.129	<0.05
滤泡辅助 T 细胞	HLA-DPA1	0.101	0.079	0.201	<0.001
	BDCA-1 (CD1C)	0.118	<0.05	0.131	<0.05
	BDCA-4 (NRP1)	0.066	0.249	0.073	0.248
Th17	CD11c (ITGAX)	0.269	<0.001	0.313	$5.05 \times 10^{-4}$
	T-bet (TBX21)	0.118	<0.05	0.166	<0.01
	STAT4	0.145	<0.05	0.178	<0.001
调节性 T 细胞	STAT1	0.134	<0.05	0.171	<0.01
	IFNG (IFN- $\gamma$ )	0.025	0.667	0.114	0.071
	TNF (TNF- $\alpha$ )	0.023	0.695	0.092	0.148
T 细胞耗竭	GATA3	0.017	0.774	0.027	0.670
	STAT6	0.360	<0.001	0.281	$6.3 \times 10^{-6}$
	STAT5A	0.282	$6.51 \times 10^{-7}$	0.243	<0.001
Th17	IL-13	0.091	0.113	0.154	<0.05
	BCL6	0.228	<0.001	0.222	<0.001
	IL-21	0.079	0.172	0.077	0.223
滤泡辅助 T 细胞	CD278 (ICOS)	0.029	0.619	0.087	0.170
	CXCL13	-0.031	0.586	0.053	0.400
	STAT3	0.263	<0.001	0.289	<0.001
Th17	IL-17A	0.037	0.523	0.071	0.262
	FOXP3	0.108	0.061	0.159	<0.05
	CCR8	0.027	0.645	0.061	0.339
调节性 T 细胞	STAT5B	0.355	<0.001	0.327	<0.001
	TGFB1	0.135	<0.05	0.132	<0.05
	CTLA4	0.045	0.431	0.120	0.058
T 细胞耗竭	LAG3	0.125	<0.05	0.178	<0.001
	HAVCR2 (TIM3)	0.102	0.076	0.168	<0.01
	GZMB	-0.066	0.252	0.005	0.940

卵巢浆液性囊腺癌的免疫浸润(图3)。此外,笔者还鉴别了4种免疫抑制剂(BTLA、CD274、CSF1R和LGALS9) ( $P < 0.05$ ,图4A)和7种免疫刺激剂(CD276、CXCL12、HHLA2、IL6、TMEM173、TNFSF13和ULBP1)

( $P < 0.05$ ,图4B),与卵巢浆液性囊腺癌中的CAPN3显著相关。因此得出结论,CAPN3可能是卵巢浆液性囊腺癌免疫反应的相关因素。

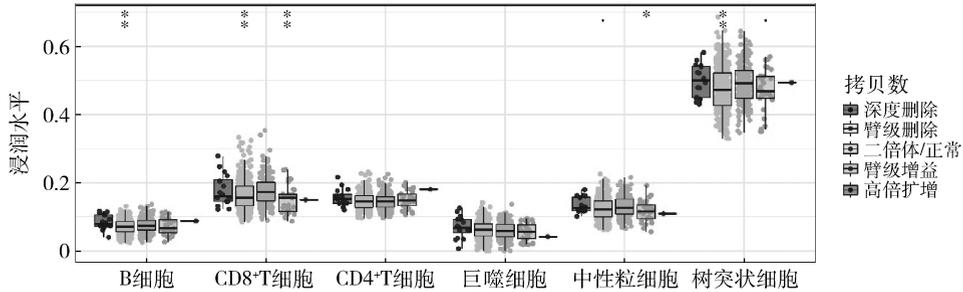


图3 CAPN3的SCNA与免疫细胞浸润的相关性

\*  $P < 0.05$ , \*\*  $P < 0.01$

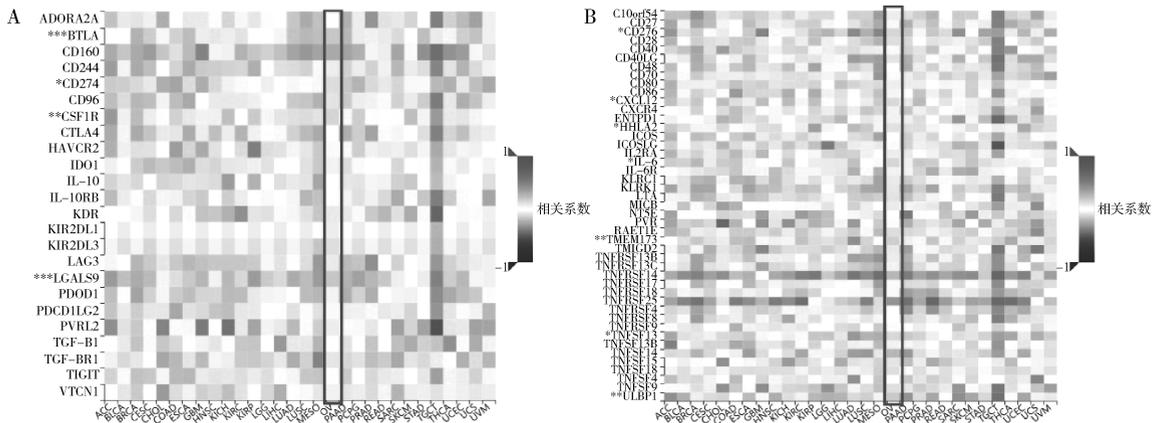


图4 鉴别与CAPN3相关的免疫调节剂

- A. 卵巢浆液性囊腺癌患者细胞中免疫抑制剂与CAPN3之间的相关性热图;
- B. 卵巢浆液性囊腺癌患者细胞中免疫刺激物与CAPN3之间的相关性热图

\*  $P < 0.05$ ; \*\*  $P < 0.01$ ; \*\*\*  $P < 0.001$

4. CAPN3的表达水平与卵巢浆液性囊腺癌患者的预后关系:为了确认个体CAPN3基因表达对卵巢浆液性囊腺癌患者生存的预后效应是否与不同的临床病理学特征相关,通过Kaplan - Meier plotter数据库检查了具有不同TP53状态、临床分期、病理分级和化疗方案的浆液性卵巢癌患者中CAPN3基因的预后值。通过图5和表2探讨了CAPN3的预后,分析表明,高表达的CAPN3拥有较好的总生存期,但在无进展生存期表现不明显。具体来看,高表达的CAPN3预测含有多西他赛、含有吉西他滨治疗方案的所有浆液性卵巢癌患者都有较好的总生存期( $P < 0.05$ )。此外,CAPN3的表达量也与病理I/II/III期、临床I + II期/III + IV期、TP53突变、野生型TP53的浆液

性卵巢癌患者相关( $P < 0.05$ )。

5. 建立涉及CAPN3的PPI网络:为了挖掘分子机制,使用STRING数据库来构建涉及CAPN3的PPI网络。根据等级评分,排名前10的蛋白质是CAPNS1、CAPNS2、CAST、CAV3、DYSF、FKRP、FLNC、SGCA、TRIM32、TTN(图6)。此外,利用GEPIA数据库来进一步评估PPI网络中含有编码蛋白的基因与CAPN3表达之间的相关性,确定了CAST、CAV3、FKRP、SGCA和TTN为潜在的研究重点( $P < 0.05$ ),但剩余5个相关基因并未与CAPN3呈显著相关。结果表明,CAPN3的表达与卵巢浆液性囊腺癌中这5个基因的表达都呈正相关,其中TTN相关性最为显著,相关系数最大(图7)。

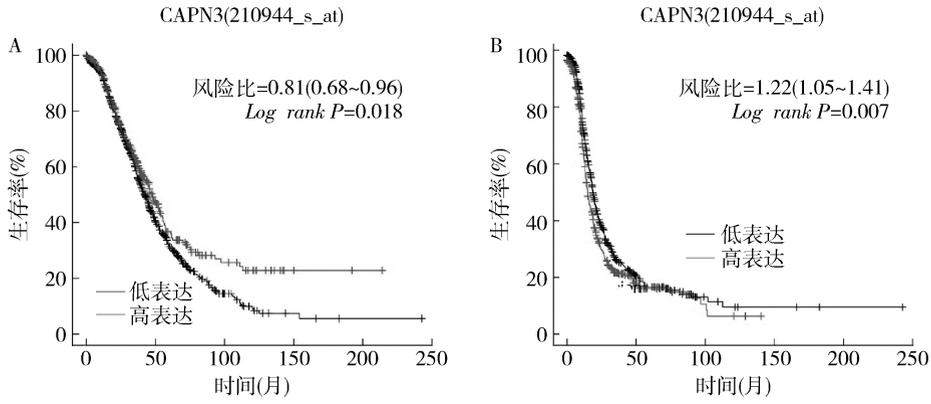


图 5 CAPN3 的生存分析

A. CAPN3 的总生存期生存曲线; B. CAPN3 的无进展生存期生存曲线

表 2 CAPN3 mRNA 在卵巢浆液性囊腺癌中表达的预后值

项目	总生存期				无进展生存期			
	n	HR	95% CI	P	n	HR	95% CI	P
组织学								
浆液性癌症患者	1207	0.85	0.73 ~ 0.99	0.041	1104	1.22	1.05 ~ 1.41	0.007
病理分级								
I 级	31	1.90	0.38 ~ 9.50	0.430	29	0.16	0.02 ~ 1.23	0.043
II 级	243	0.69	0.47 ~ 1.01	0.057	231	1.43	1.02 ~ 2.01	0.039
III 级	901	0.85	0.71 ~ 1.02	0.850	798	1.25	1.05 ~ 1.49	0.011
临床分期								
I + II 期	98	3.34	0.78 ~ 14.34	0.084	99	0.33	0.13 ~ 0.86	0.018
III + IV 期	1023	0.87	0.72 ~ 1.04	0.130	1001	1.30	1.12 ~ 1.51	0.001
TP53 突变								
野生型	91	1.66	0.91 ~ 3.01	0.095	470	1.36	1.08 ~ 1.70	0.009
突变型	493	1.22	0.95 ~ 1.57	0.110	81	1.92	1.10 ~ 3.35	0.019
化疗方案								
含有阿瓦斯汀	50	0.35	0.11 ~ 1.13	0.065	50	0.68	0.35 ~ 1.34	0.267
含有多西他赛	108	0.51	0.27 ~ 0.95	0.032	106	0.66	0.40 ~ 1.09	0.102
含有吉西他滨	135	0.58	0.37 ~ 0.90	0.014	131	1.53	0.94 ~ 2.49	0.087
含有拓扑替康	119	1.27	0.87 ~ 1.85	0.210	119	1.19	0.80 ~ 1.75	0.388
含有紫杉醇 + 铂类	627	0.80	0.63 ~ 1.02	0.074	616	1.35	1.13 ~ 1.62	0.001

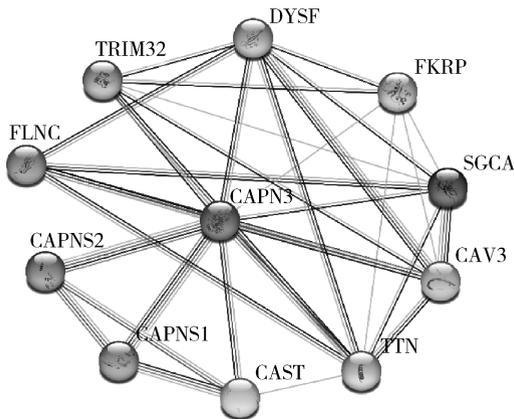


图 6 CAPN3 与相关基因的 PPI 网络

### 讨 论

本研究采用 GEPIA2、Kaplan - Meier plotter 数据库等生物信息学方法,分析了卵巢浆液性囊腺癌中 CAPN3 基因的表达。结果表明,CAPN3 在卵巢浆液性囊腺癌中低表达,但在正常卵巢样本中高表达。此外,CAPN3 的表达量随着卵巢浆液性囊腺癌的进展越来越低。生存分析表明,CAPN3 的表达与卵巢浆液性囊腺癌患者总生存期、无进展生存期显著相关 ( $P < 0.05$ )。这些数据表明,CAPN3 影响着卵巢浆液性囊腺癌的发生和预后,因此 CAPN3 基因可以作为潜在的肿瘤标志物,有利于卵巢浆液性囊腺癌的早期诊断。

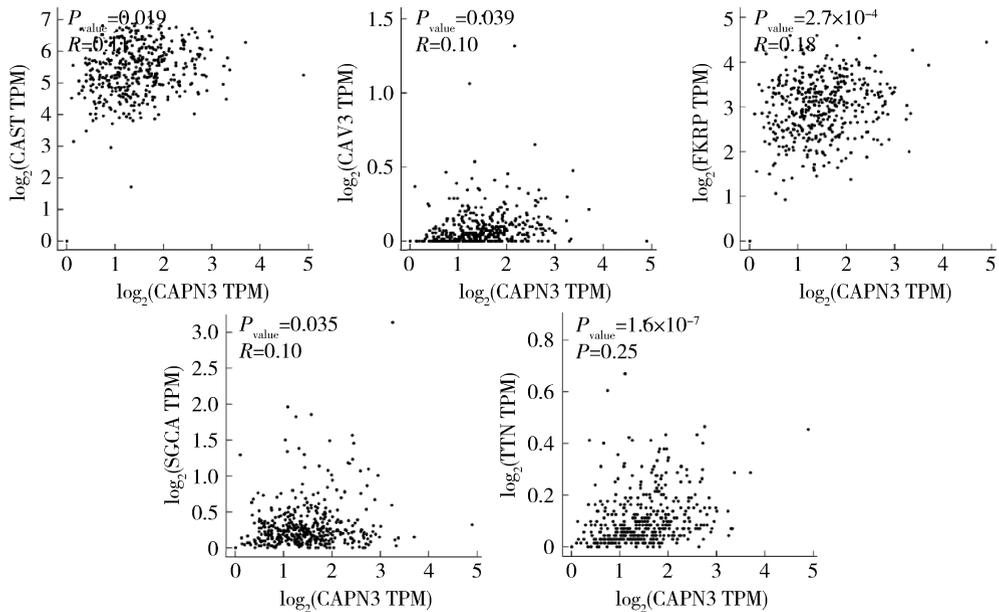


图7 CAPN3 与相关基因的相关性

A. CAPN3 与 CAST 的相关性分析; B. CAPN3 与 CAV3 的相关性分析; C. CAPN3 与 FKRP 的相关性分析;  
D. CAPN3 与 SGCA 的相关性分析; E. CAPN3 与 TTN 的相关性分析

为了了解 CAPN3 在卵巢浆液性囊腺癌中的分子机制, STRING 数据库所构建的 PPI 网络表明, CAPN3 与调控网络中的 5 个基因呈显著正相关, 即 CAST、CAV3、FKRP、SGCA 和 TTN, 其中与 TTN 表达相关性最为显著。有研究表明 TTN 基因突变与肿瘤的发生和发展相关, 因此, 笔者预测 CAPN3 可能影响卵巢浆液性囊腺癌的发生、发展, 但 CAPN3 与卵巢浆液性囊腺癌之间的机制尚不明确, 还需要进一步研究<sup>[17]</sup>。

免疫检查点疗法是通过靶向共抑制或共刺激信号等一系列途径, 以调节 T 细胞活性来提高抗肿瘤免疫反应的治疗方法。为了更准确地评估 CAPN3 对免疫浸润水平的影响, 本研究分析了 CAPN3 与免疫抑制剂和免疫刺激剂的相关性。结果表明, CAPN3 与免疫抑制剂 BTLA 呈显著正相关。近年来, 有研究发现 BTLA 可作为卵巢癌的诊断和不良预后标志物<sup>[18]</sup>。因此, 笔者假设 CAPN3 可能与免疫逃逸相关, 卵巢浆液性囊腺癌中 CAPN3 高表达的患者可能从与免疫检查点阻断剂联合治疗中获益, 可能有助于卵巢浆液性囊腺癌的免疫治疗。

综上所述, 肿瘤免疫微环境是肿瘤细胞所处周围环境的免疫格局, 包含淋巴细胞、固有免疫细胞、中性粒细胞等, 影响着化疗和肿瘤免疫治疗的转归, 与肿瘤患者预后密切相关。研究表明, 高密度的 CD16<sup>+</sup>、STAT5A 激活剂或诱导剂可以使更多卵巢癌患者从

放化疗, 分子靶向药物治疗或免疫治疗中受益, 从而提高生存率<sup>[19, 20]</sup>。但是, STAT3 信号转导使上皮性卵巢癌中的大量细胞过程失调, 导致不受控制的癌细胞增殖、诱导血管生成、促进转移因子和抑制宿主免疫反应<sup>[21]</sup>。CAPN3 与这些免疫细胞呈显著正相关, 表明 CAPN3 的高表达可以通过提高免疫细胞的浸润水平来改变卵巢浆液性囊腺癌患者肿瘤的免疫微环境, 这为进一步研究卵巢浆液性囊腺癌的免疫微环境提供了新的视角。但是, 这仍需要临床样本、细胞或动物实验来研究 CAPN3 对卵巢浆液性囊腺癌的潜在调控机制。

**利益冲突声明:** 所有作者均声明不存在利益冲突。

#### 参考文献

- Escalona RM, Chan E, Kannourakis G, *et al.* The many facets of metzincins and their endogenous inhibitors; perspectives on ovarian cancer progression [J]. *Int J Mol Sci*, 2018, 19(2): 450
- Melamed A, Manning - Geist B, Bregar AJ, *et al.* Associations between residual disease and survival in epithelial ovarian cancer by histologic type [J]. *Gynecol Oncol*, 2017, 147(2): 250 - 256
- Singh A, Gupta S, Sachan M. Epigenetic biomarkers in the management of ovarian cancer: current prospectives [J]. *Front Cell Deve Biol*, 2019, 7(1): 182
- 陈小斌, 郭婷婷. 基于 SEER 数据库建立预测卵巢浆液性囊腺癌术后患者生存时间列线图 [J]. *浙江大学学报: 医学版*, 2021, 50(3): 369 - 374
- 陆富年, 张莉, 陈刚. 卵巢癌的诊断与靶向治疗 [J]. *实用妇产科杂志*, 2022, 38(8): 561 - 565

(转第 19 页)

- 24 陈亮, 秦军, 雷军荣, 等. lncRNA - UCA1 对 MMP2/MMP9 对胶质瘤细胞生物学行为的影响 [J]. 脑与神经疾病杂志, 2021, 29(7): 439 - 442
- 25 Sun Y, Jin JG, Mi WY, *et al.* Long noncoding RNA UCA1 targets miR - 122 to promote proliferation, migration, and invasion of glioma cells[J]. *Oncol Res*, 2018, 26(1): 103 - 110
- 26 Huang Z, Zhao X, Wu X, *et al.* lncRNA UCA1 facilitated cell growth and invasion through the miR - 206/CLOCK axis in glioma [J]. *Cancer Cell Int*, 2019, 19: 316
- 27 Xin H, Liu N, Xu X, *et al.* Knockdown of lncRNA - UCA1 inhibits cell viability and migration of human glioma cells by miR - 193a - mediated downregulation of CDK6 [J]. *J Cell Biochem*, 2019, 120(9): 15157 - 15169
- 28 Li Z, Liu H, Zhong Q, *et al.* lncRNA UCA1 is necessary for TGF -  $\beta$  - induced epithelial - mesenchymal transition and stemness via acting as a ceRNA for Slug in glioma cells[J]. *FEBS Open Bio*, 2018, 8(11): 1855 - 1865
- 29 范子榕. uORF 调节 UCA1 - miR - 627 - 5p - NR2C2 环路影响胶质瘤细胞生物学行为的机制研究 [D]. 沈阳: 中国医科大学, 2020
- 30 Liang C, Yang Y, Guan J, *et al.* lncRNA UCA1 sponges miR - 204 - 5p to promote migration, invasion and epithelial - mesenchymal transition of glioma cells via upregulation of ZEB1 [J]. *Pathol Res Pract*, 2018, 214(9): 1474 - 1481
- 31 Li ZG, Xiang WC, Shui SF, *et al.* 11 Long noncoding RNA UCA1 functions as miR - 135a sponge to promote the epithelial to mesenchymal transition in glioma [J]. *J Cell Biochem*, 2020, 121(3): 2447 - 2457
- 32 袁金金, 刘宗文, 宋锐, 等. 沉默 lncRNA UCA1 通过上调 miR - 873 - 5p 表达对胶质瘤细胞放射敏感性影响 [J]. 中华放射肿瘤学杂志, 2021, 30(8): 846 - 852
- 33 王欧洋, 朱鹏磊, 林杰, 等. miR - 138 - 5p 调控 CDC5L 表达对胶质瘤细胞增殖、侵袭的影响 [J]. 中国现代医生, 2023, 61(8): 43 - 49
- 34 He Z, Wang Y, Huang G, *et al.* The lncRNA UCA1 interacts with miR - 182 to modulate glioma proliferation and migration by targeting iASPP[J]. *Arch Biochem Biophys*, 2017, 623 - 624: 1 - 8
- 35 He Z, You C, Zhao D. Long non - coding RNA UCA1/miR - 182/PFKFB2 axis modulates glioblastoma - associated stromal cells - mediated glycolysis and invasion of glioma cells[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2018, 500(3): 569 - 576
- 36 田宇, 周刚, 吕衍文. 丹参多酚酸盐联合 UCA1 对帕金森综合征模型细胞存活、凋亡的影响 [J]. 中国药师, 2021, 24(1): 26 - 30
- 37 Cai L, Tu L, Li T, *et al.* Downregulation of lncRNA UCA1 ameliorates the damage of dopaminergic neurons, reduces oxidative stress and inflammation in Parkinson's disease through the inhibition of the PI<sub>3</sub>K/Akt signaling pathway[J]. *Int Immunopharmacol*, 2019, 75: 105734
- 38 Lu M, Sun WL, Shen J, *et al.* lncRNA - UCA1 promotes PD development by upregulating SNCA [J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2018, 22(22): 7908 - 7915
- 39 Hao Z, Dang W, Zhu Q, *et al.* Long non - coding RNA UCA1 regulates MPP + - induced neuronal damage through the miR - 671 - 5p/KPNA4 pathway in SK - N - SH cells[J]. *Metab Brain Dis*, 2023, 38(3): 961 - 972
- 40 Zheng Y, Liu J, Zhuang J, *et al.* Silencing of UCA1 protects against MPP + - induced cytotoxicity in SK - N - SH cells via modulating KCTD20 expression by sponging miR - 423 - 5p [J]. *Neurochem Res*, 2021, 46(4): 878 - 887

(收稿日期: 2023 - 01 - 19)

(修回日期: 2023 - 03 - 01)

(接第 128 页)

- 6 肖天龄, 李娜, 王娅丹, 等. 靶向治疗在卵巢癌中的研究进展 [J]. 癌症进展, 2022, 20(14): 1428 - 1433
- 7 Lan C, Tang H, Liu S, *et al.* Comprehensive analysis of prognostic value and immune infiltration of calpains in pancreatic cancer[J]. *J Gastrointest Oncol*, 2021, 12(6): 2600 - 2621
- 8 Mauricio SS, Víctor T, Eduardo DLR, *et al.* CAPN3, DCT, MLANA and TYRP1 are overexpressed in skin of vitiligo vulgaris Mexican patients [J]. *Exp Ther Med*, 2018, 15(3): 2804 - 2811
- 9 Salinas - Santander M, Trevino V, De la Rosa - Moreno E, *et al.* CAPN3: a musclespecific calpain with an important role in the pathogenesis of diseases (Review) [J]. *Spandidos Publications*, 2021, 48(5): 203
- 10 Mavillard F, Madruga - Garrido M, Rivas E, *et al.* NOVEL intronic CAPN3 Roma mutation alters splicing causing RNA mediated decay [J]. *Ann Clin Transl Neur*, 2019, 6(11): 2328 - 2333
- 11 Guo T, Yin RX, Pan L, *et al.* Integrative variants, haplotypes and diplotypes of the CAPN3 and FRMD5 genes and several environmental exposures associate with serum lipid variables [J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 45119
- 12 Anashkina AA, Leberfarb EY, Orlov YL. Recent trends in cancer genomics and bioinformatics tools development [J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(22): 12146
- 13 Orlov YL, Anashkina AA, Klimontov VV, *et al.* Medical genetics, genomics and bioinformatics aid in understanding molecular mechanisms of human diseases [J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(18): 9962
- 14 Orlov YL, Tatarinova TV, Anashkina AA. Bioinformatics applications to reveal molecular mechanisms of gene expression regulation in model organisms [J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(21): 11973
- 15 Li T, Fan J, Wang B, *et al.* TIMER: a web server for comprehensive analysis of tumor - infiltrating immune cells [J]. *Cancer Res*, 2017, 77(21): e108
- 16 Tang Z, Li C, Kang B, *et al.* GEPIA: a web server for cancer and normal gene expression profiling and interactive analyses [J]. *Nucleic Acids Res*, 2017, 45(W1): W98 - W102
- 17 Han X, Chen J, Wang J, *et al.* TTN mutations predict a poor prognosis in patients with thyroid cancer [J]. *Bioscience Rep*, 2022, 42(7): BSR20221168
- 18 S'widerska J, Kozłowski M, Gaur M, *et al.* Clinical significance of BTLA, CD27, CD70, CD28 and CD80 as diagnostic and prognostic markers in ovarian cancer [J]. *Diagnostics*, 2022, 12(2): 251
- 19 Lalos A, Neri O, Ercan C, *et al.* High density of CD16<sup>+</sup> tumor - infiltrating immune cells in recurrent ovarian cancer is associated with enhanced responsiveness to chemotherapy and prolonged overall survival [J]. *Cancers*, 2021, 13(22): 5783
- 20 Gong X, Liu X. In - depth analysis of the expression and functions of signal transducers and activators of transcription in human ovarian cancer [J]. *Front Oncol*, 2022, 12(1): 1054647
- 21 Wu CJ, Sundararajan V, Sheu BC, *et al.* Activation of STAT3 and STAT5 signaling in epithelial ovarian cancer progression: mechanism and therapeutic opportunity [J]. *Cancers*, 2019, 12(1): 24

(收稿日期: 2023 - 01 - 24)

(修回日期: 2023 - 04 - 13)