

上调NOL7表达通过诱导EMT进程抑制卵巢高级别浆液性癌侵袭转移并改善预后

刘欣欣^{1,2}, 王成海^{1*}

¹扬州大学医学院病理教研室, 江苏 扬州

²扬州大学医学院附属淮安医院(淮安市第五人民医院)病理科, 江苏 淮安

收稿日期: 2025年7月19日; 录用日期: 2025年8月12日; 发布日期: 2025年8月21日

摘要

目的: 探讨核蛋白NOL7在卵巢高级别浆液性癌(HGSC)中的表达特征及其对肿瘤恶性行为的调控机制。方法: 回顾性分析120例HGSC患者临床资料, 免疫组化检测NOL7表达并分析其与临床病理参数、预后的相关性; 构建慢病毒过表达NOL7细胞模型, 通过CCK-8增殖实验、划痕/Transwell迁移侵袭实验、Western Blot检测EMT相关蛋白表达。结果: 临床分析显示NOL7低表达率高达73.3% (88/120), 与肿瘤长径 > 8 cm ($\chi^2 = 20.89$)、晚期FIGO分期(III~IV期, $\chi^2 = 15.76$)、低分化($\chi^2 = 32.18$)及淋巴结转移($\chi^2 = 26.34$)显著相关(均 $P < 0.05$), 且低表达组10个月生存率显著降低至0.80 (95%CI: 0.75~0.85) vs 高表达组0.90 (log-rank $\chi^2 = 24.76$, $P < 0.001$)。体外实验证实NOL7过表达可抑制细胞增殖(72 h抑制率29.2%)、迁移(迁移率降至 $21.54\% \pm 3.49\%$)及侵袭(穿膜细胞减少75.2%), 并上调E-cadherin (0.82 ± 0.07 vs 0.47 ± 0.05)、下调Vimentin (0.28 ± 0.03 vs 0.78 ± 0.07)等EMT标志物(均 $P < 0.05$)。结论: NOL7作为抑癌分子可能通过阻断EMT进程抑制HGSC进展, 其表达水平具有预后评估价值(AUC = 0.86)。

关键词

NOL7, 高级别浆液性癌, EMT, 侵袭, 迁移, 预后

Upregulation of NOL7 Expression Inhibits Invasion and Metastasis in High-Grade Serous Ovarian Carcinoma by Suppressing the EMT Process and Improving Prognosis

Xinxin Liu^{1,2}, Chenghai Wang^{1*}

¹Department of Pathology, Medical College of Yangzhou University, Yangzhou Jiangsu

*通讯作者。

文章引用: 刘欣欣, 王成海. 上调 NOL7 表达通过诱导 EMT 进程抑制卵巢高级别浆液性癌侵袭转移并改善预后[J]. 临床医学进展, 2025, 15(8): 1487-1495. DOI: 10.12677/acm.2025.1582389

²Department of Pathology, Affiliated Huai'an Hospital of Medical College of Yangzhou University (Huai'an Fifth People's Hospital), Huai'an Jiangsu

Received: Jul. 19th, 2025; accepted: Aug. 12th, 2025; published: Aug. 21st, 2025

Abstract

Objective: To investigate the expression characteristics of nuclear protein NOL7 in high-grade serous ovarian carcinoma (HGSC) and its regulatory mechanism on malignant tumor behavior. **Methods:** Clinical data from 120 HGSC patients were retrospectively analyzed. Immunohistochemical (IHC) analysis was performed to detect NOL7 expression and its correlation with clinicopathological parameters and prognosis. Lentivirus-mediated NOL7 overexpression cell models were established. Cell proliferation was assessed using CCK-8 assays, migration and invasion abilities were evaluated by scratch wound healing and Transwell assays, and epithelial-mesenchymal transition (EMT)-related proteins were detected via Western blotting. **Results:** Clinical analysis revealed a low NOL7 expression rate of 73.3% (88/120), significantly associated with tumor size > 8 cm ($\chi^2 = 20.89$), advanced FIGO stage (III~IV, $\chi^2 = 15.76$), poor differentiation ($\chi^2 = 32.18$), and lymph node metastasis ($\chi^2 = 26.34$) (all $P < 0.05$). The 10-month survival rate in the low-expression group was significantly reduced to 0.80 (95%CI: 0.75~0.85) versus 0.90 in the high-expression group (log-rank $\chi^2 = 24.76$, $P < 0.001$). *In vitro* experiments confirmed that NOL7 overexpression inhibited cell proliferation (inhibition rate: 29.2% at 72 h), migration (migration rate decreased to $21.54\% \pm 3.49\%$), and invasion (transmembrane cell count reduced by 75.2%). Furthermore, it upregulated EMT markers such as E-cadherin (0.82 ± 0.07 vs 0.47 ± 0.05) and downregulated Vimentin (0.28 ± 0.03 vs 0.78 ± 0.07) (all $P < 0.05$). **Conclusion:** NOL7 may act as a tumor suppressor by inhibiting HGSC progression through blocking the EMT process, and its expression level holds prognostic value (AUC = 0.86).

Keywords

NOL7, High-Grade Serous Ovarian Carcinoma, Epithelial-Mesenchymal Transition (EMT), Invasion, Migration, Prognosis

Copyright © 2025 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 前言

卵巢高级别浆液性癌(High-grade serous ovarian carcinoma, HGSC)占卵巢上皮性癌的 70%, 是妇科恶性肿瘤死亡的首要原因, 其 5 年生存率不足 30% [1]。转移与复发是治疗失败的主要因素, 而上皮-间质转化(Epithelial-mesenchymal transition, EMT)作为侵袭转移的核心机制, 在 HGSC 腹膜播散中起关键作用 [2]。尽管 TGF- β 、Snail 等通路已被证实参与 EMT 调控 [3], 但 HGSC 特有的分子开关仍未明确。我们前期生物信息学分析提示, NOL7 在 TCGA 卵巢癌数据集中的表达与患者生存显著正相关(HR = 0.62, $P = 0.003$) [4], 但其临床意义及机制亟待验证。

本研究首次结合临床队列分析与分子功能实验: 通过 120 例 HGSC 样本明确 NOL7 表达特征及其与临床病理参数、预后的关联; 进一步构建慢病毒过表达模型, 从增殖、迁移侵袭及 EMT 通路多维度解析 NOL7 的抑癌机制, 为靶向 EMT 的 HGSC 治疗提供新靶点。

2. 研究方法 with 材料

2.1. 研究对象

本研究回顾性纳入淮南市第五人民医院收治的、经术后病理确诊为卵巢高级别浆液性癌的患者, 纳入标准要求: 术前未接受任何抗肿瘤治疗; 具有完整的临床病理资料(包括年龄、肿瘤长径、FIGO 分期、分化程度及淋巴结转移状态); 具有有效的肿瘤组织 NOL7 蛋白免疫组化检测结果。排除标准为: 术前接受过抗肿瘤治疗; 非高级别浆液性癌病理类型(如其他卵巢上皮性癌亚型或转移性肿瘤); 关键临床病理数据或 NOL7 蛋白表达数据缺失者。最终符合上述标准共 120 例患者纳入分析, 并按 NOL7 蛋白表达水平分为高表达组($n = 32$)和低表达组($n = 88$)。实验中所用的卵巢癌细胞系购自湖南丰晖生物技术有限公司, 产品标号为 OVCAR-3, 细胞培养液配方为: RPMI 1640 培养基(Gibco, 货号 11875093)(80%)、胎牛血清 FBS (Gibco) (20%), 额外添加胰岛素至终浓度 0.01 mg/ml。

2.2. 免疫组织化学分析

采用标准免疫组织化学染色法检测: 石蜡切片经二甲苯脱蜡、梯度乙醇水化后, 进行柠檬酸盐热诱导抗原修复; 滴加 NOL7 一抗(1:50)于 4℃ 孵育过夜, 复温后以 HRP 标记二抗室温孵育 30 min; DAB 显色控制系统性控制于显微镜下终止, 苏木精复染细胞核, 中性树胶封片。IHC 分组的截断值定义为区分 NOL7 高表达组与低表达组的定量阈值, 其确定依据如下: 要求 $\geq 30\%$ 的肿瘤细胞显示阳性信号, 要求 $\geq 2+$ (采用半定量评分, 如: 0 = 无染色, 1+ = 弱阳性, 2+ = 中等阳性, 3+ = 强阳性)。仅当样本同时满足阳性细胞百分比 $\geq 30\%$ 且染色强度 $\geq 2+$ 时, 才被归类为高表达组($n = 32$); 否则归为低表达组($n = 88$)。此标准由两名病理医师通过双盲阅片验证, 确保结果可重复性。

2.3. 生存分析及诊断效能分析

本研究采用 Kaplan-Meier 法绘制生存曲线评估 NOL7 表达对预后的影响, 以生存时间(月)为横轴、累积生存函数为纵轴, 依据蛋白表达水平分为高表达组与低表达组, 并通过 log-rank 检验比较组间差异; 同时利用 ROC 曲线分析诊断效能, 横轴为 1-特异性、纵轴为敏感度, 以曲线下面积(AUC)量化区分度。ROC 曲线分析的目标是评估 NOL7 表达对肿瘤进展的诊断效能, 其结局变量定义为 HGSC 的临床进展状态, 以区分患者是否处于高进展风险状态, 具体结局变量整合了以下临床病理参数: 肿瘤长径 > 8 cm (反映局部侵袭性); FIGO 分期 III~IV 期(晚期疾病); 低分化(病理恶性度); 淋巴结转移(转移证据)。患者满足任一参数即归类为“进展状态阳性”, 否则为阴性。此定义直接关联 NOL7 低表达与侵袭性特征。

2.4. CCK-8 增值能力分析

采用 CCK-8 法检测细胞增殖能力: 将培养细胞分为三组——空白对照组(未处理)、慢病毒空载体转染组(LV-NC)及慢病毒介导 NOL7 过表达组(LV-NOL7), 每组设置 5 复孔; 分别于 0 h、24 h、48 h、72 h 时间点向细胞培养体系加入 CCK-8 试剂, 37℃ 孵育 2 h 后使用酶标仪测定 450 nm 波长处吸光度(OD450 nm)值。

2.5. 迁移及侵袭实验分析

采用划痕实验及 Transwell 小室法检测细胞迁移侵袭能力: 将细胞分为空白对照组、慢病毒空载体转染组(LV-NC 组)及慢病毒介导 NOL7 过表达组(LV-NOL7 组), 划痕实验使用 200 μ L 无菌枪头于单层细胞制造创面, 0 h 及 48 h 观察时间点拍照记录, 以 ImageJ 软件计算创面愈合率(迁移率 = 1~48 h 划痕面积/0h 划痕面积); Transwell 实验以基质胶包被小室上室, 接种细胞后 37℃ 培养 24 h, 下室加入 20% FBS 培

养基诱导侵袭, 4%多聚甲醛固定、0.1%结晶紫染色后镜下随机选取 5 视野计数穿膜细胞数。

2.6. 免疫蛋白印迹

采用标准 Western Blot 法检测蛋白表达: 细胞经裂解液提取总蛋白, BCA 法测定浓度后取等量样品 (30 μg) 行 SDS-PAGE 电泳 (浓缩胶 80 V, 分离胶 120 V); 转膜至 PVDF 膜 (恒定电流 300 mA, 90 min), 5% 脱脂牛奶封闭 2 h; 依次加入一抗 (E-cadherin 1:1000、Claudins 1:800、Occludin 1:1000、N-cadherin 1:1500、Vimentin 1:2000、MMP-9 1:1000、 β -actin 1:5000) 4 $^{\circ}\text{C}$ 孵育过夜; TBST 漂洗 3 次 (10 min/次) 后滴加 HRP 标记二抗 (1:5000) 室温孵育 2 h; ECL 化学发光显影, Bio-Rad 凝胶成像系统采集图像, Image Lab 软件分析 IOD 值 (目的蛋白 IOD 值/ β -actin IOD 值标准化处理); 所有实验重复 3 次。

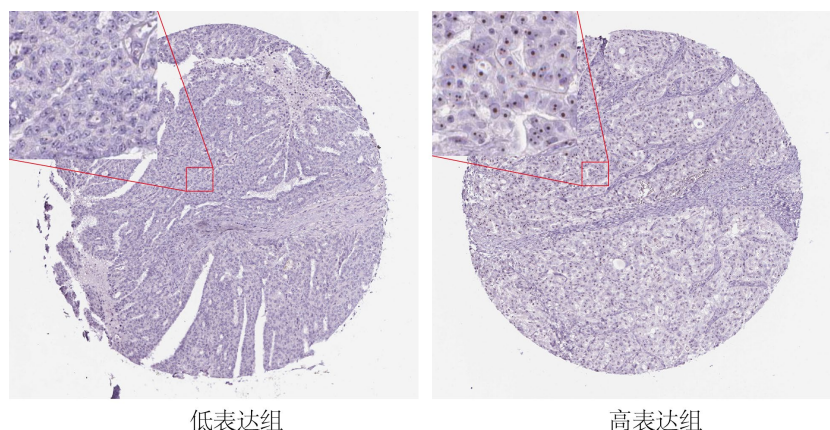
2.7. 统计学方法

计量资料以均值 $\pm$ 标准差 ($\bar{x} \pm S$) 表示, 组间比较采用单因素方差分析 (ANOVA), 两两比较选用 Bonferroni 法 (CCK-8 实验) 或 LSD-t 检验 (划痕/Transwell 实验); 计数资料以频数 (%) 描述, 组间比较使用卡方检验 (χ^2 检验); 生存分析采用 Kaplan-Meier 法并进行 log-rank 检验; 诊断效能通过 ROC 曲线下面积 (AUC) 评估。所有统计分析均使用 SPSS 26.0 软件完成, 检验水准 $\alpha = 0.05$, 双侧 $P < 0.05$ 判定差异具有统计学意义。

3. 结果

3.1. NOL7 在卵巢高级别浆液性癌中的亚细胞定位及表达异质性

免疫组化检测明确显示 NOL7 蛋白表达定位于细胞核 (图 1), 在 120 例卵巢高级别浆液性癌组织标本中, 高表达组 ($n=32$) 与低表达组 ($n=88$) 的染色结果呈现显著异质性: 典型病例对比可见高表达样本细胞核内棕黄色颗粒密集分布 (图 1 右), 而低表达样本仅见稀疏染色 (图 1 左), 二者差异为后续统计学分析提供直观形态学依据。



注: 左图为低表达样本 (核染色稀疏), 右图为高表达样本 (核内棕黄色颗粒密集分布)。

Figure 1. Immunolocalization of NOL7 expression in high-grade serous ovarian carcinoma tissues

图 1. NOL7 在卵巢高级别浆液性癌组织中的免疫组化表达定位

3.2. NOL7 表达与临床病理特征的关联性分析

统计学分析显示, NOL7 表达水平与年龄无显著关联 ($\chi^2 = 0.21, P = 0.650$), 而与多种临床病理参数呈

显著相关性: 在肿瘤长径 ≤ 8 cm 患者中 NOL7 高表达率为 43.3% (26/60), 显著高于 >8 cm 组的 10.0% (6/60) ($\chi^2 = 20.89, P < 0.05$); I~II 期患者高表达率为 44.4% (20/45), 明显高于 III~IV 期患者的 16.0% (12/75) ($\chi^2 = 15.76, P < 0.05$); 高中分化组高表达率达 60.0% (24/40), 显著高于低分化组的 10.0% (8/80) ($\chi^2 = 32.18, P < 0.05$); 无淋巴结转移患者高表达率为 62.9% (22/35), 远高于转移组的 11.8% (10/85) ($\chi^2 = 26.34, P < 0.05$) (表 1)。上述结果提示 NOL7 低表达与肿瘤侵袭性特征(较大肿瘤尺寸、晚期分期、低分化及淋巴结转移)密切相关。

Table 1. Analysis of the correlation between NOL7 expression and clinicopathological parameters in high-grade serous ovarian carcinoma

表 1. NOL7 表达与卵巢高级别浆液性癌临床病理参数的相关性分析

临床病理参数	n = 120	NOL7 表达		χ^2	P
		高表达(n = 32)	低表达(n = 88)		
年龄(岁)					
≤ 60	48	13	35	0.21	0.650
> 60	72	19	53		
肿瘤长径(cm)					
≤ 8	60	26	34	20.89	< 0.05
> 8	60	6	54		
FIGO 分期					
I~II 期	45	20	25	15.76	< 0.05
III~IV 期	75	12	63		
分化程度					
高中分化	40	24	16	32.18	< 0.05
低分化	80	8	72		
淋巴结转移					
无	35	22	13	26.34	< 0.05
有	85	10	75		

3.3. NOL7 表达水平对患者生存预后及诊断效能的评估

生存分析显示: 低表达组累积生存率随时间显著下降, 基线生存率为 1.0, 至 10 个月时降至 0.80 (95%CI: 0.75~0.85), 观察期末(60 个月)稳定于 0.30 (95%CI: 0.25~0.35); 而高表达组始终维持在 0.85~0.90 区间(log-rank $\chi^2 = 24.76, P < 0.001$), 两组生存差异具有统计学意义(图 2(a))。低表达组中位生存期约为 18 个月, 反映不良预后。高表达组中位生存期未达, 突显 NOL7 的保护作用。ROC 曲线分析表明, NOL7 表达的诊断效能 AUC 达 0.86 (95%CI: 0.82~0.90), 当敏感度为 82.5%时对应 1-特异性为 19.3%, 曲线呈阶梯状上升且显著高于参考线($P < 0.001$), 提示其对肿瘤进展具有良好的区分能力(图 2(b))。

3.4. NOL7 过表达对肿瘤细胞增殖活性的抑制作用

CCK-8 检测显示: 0 h 时三组 OD450 nm 值无统计学差异(对照组: 0.24 ± 0.06 , LV-NC 组: 0.23 ± 0.05 , LV-NOL7 组: $0.25 \pm 0.08, P > 0.05$); 随时间延长, LV-NOL7 组增殖速率显著降低, 其 24 h、48

h、72 h 的 OD 值(分别为 0.36 ± 0.03 、 0.50 ± 0.07 、 0.63 ± 0.08)均明显低于对照组(0.45 ± 0.02 、 0.67 ± 0.10 、 0.89 ± 0.12)及 LV-NC 组(0.44 ± 0.04 、 0.65 ± 0.09 、 0.87 ± 0.11) ($P < 0.05$), 而对照组与 LV-NC 组在各时间点均无显著差异($P > 0.05$); 折线图显示 LV-NOL7 组 72 h 时增殖抑制率达 29.2%(较对照组)(图 3), 证实 NOL7 过表达显著抑制细胞增殖活性。

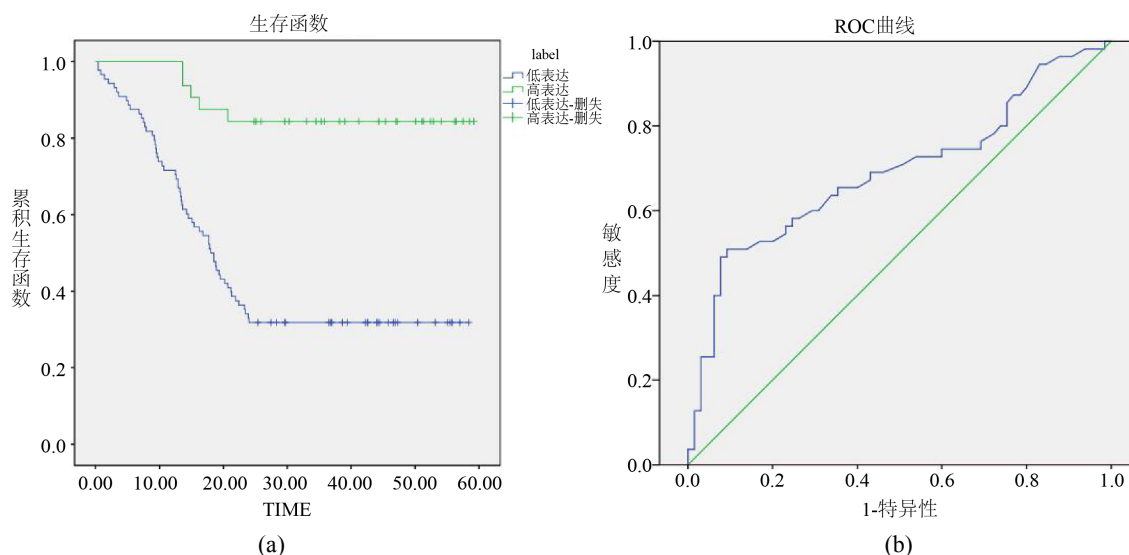


Figure 2. Impact of NOL7 expression on patient survival prognosis and diagnostic efficacy. (a): Kaplan-Meier survival curve (log-rank $\chi^2 = 24.76$, $P < 0.001$); (b): ROC curve (AUC = 0.86, 95%CI: 0.82~0.90)

图 2. NOL7 表达对患者生存预后及诊断效能的影响。(a): Kaplan-Meier 生存曲线(log-rank $\chi^2 = 24.76$, $P < 0.001$); (b): ROC 曲线(AUC = 0.86, 95%CI: 0.82~0.90)

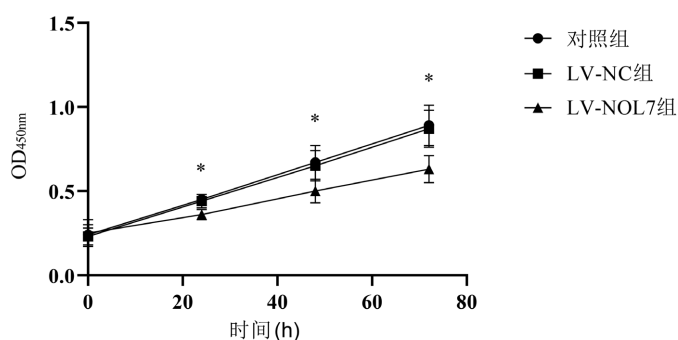


Figure 3. Inhibitory effect of NOL7 overexpression on cell proliferation (CCK-8 assay)

图 3. NOL7 过表达对细胞增殖的抑制效应(CCK-8 法)

3.5. NOL7 过表达对细胞迁移侵袭能力的调控效应

细胞功能实验显示: 划痕实验中, 48 h 时 LV-NOL7 组细胞迁移率显著降低至(21.54 ± 3.49)%, 远低于对照组(56.82 ± 5.38)%及 LV-NC 组(54.71 ± 6.79)% ($F = 58.33$, 组间 $P < 0.05$, 两两比较均 $P < 0.001$); Transwell 实验中, LV-NOL7 组穿膜细胞数为(86.54 ± 23.51)个, 较对照组(349.50 ± 48.63)个及 LV-NC 组(372.43 ± 52.27)个减少 75.2% ($F = 92.47$, 组间 $P < 0.05$, 两两比较均 $P < 0.001$); 对照组与 LV-NC 组细胞均呈现密集迁移侵袭表现, 而 LV-NOL7 组创面愈合延迟、穿膜细胞稀疏(图 4), 直观证实 NOL7 过表达可显著抑制肿瘤细胞的迁移侵袭能力。

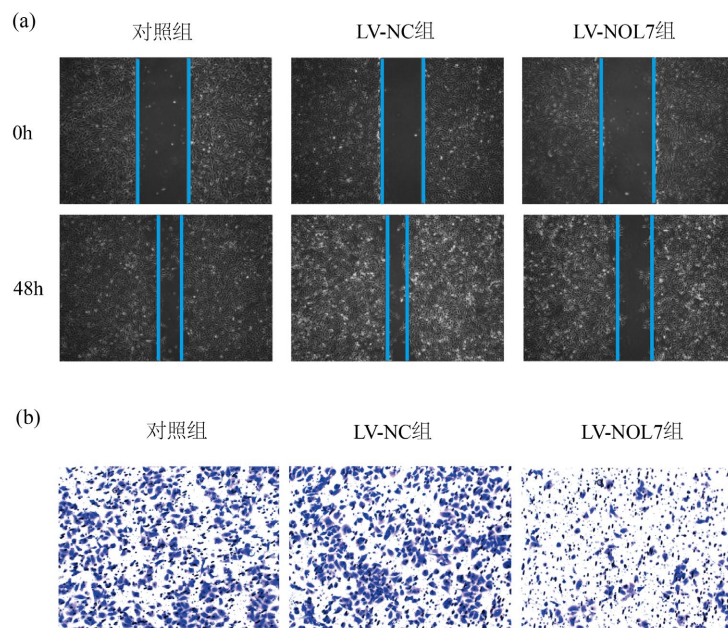


Figure 4. Inhibitory effects of NOL7 overexpression on cell migration and invasion capabilities. (a): Scratch wound healing assay (48 h migration rate: $21.54\% \pm 3.49\%$ vs $56.82\% \pm 5.38\%$); (b): Transwell invasion assay (number of invading cells: 86.54 ± 23.51 vs 349.50 ± 48.63)

图 4. NOL7 过表达对细胞迁移侵袭能力的抑制作用。(a): 划痕实验(48 h 迁移率: $21.54\% \pm 3.49\%$ vs $56.82\% \pm 5.38\%$); (b): Transwell 侵袭实验(穿膜细胞数: 86.54 ± 23.51 vs 349.50 ± 48.63)

3.6. NOL7 通过 EMT 相关分子抑制肿瘤转移

Western Blot 检测显示: 条带定性分析中, LV-NOL7 组上皮标志物 E-cadherin (97 kDa)、Claudins (27 kDa)及 Occludin (65 kDa)条带显色加深, 而间充质标志物 N-cadherin (130 kDa)、Vimentin (57 kDa)和侵袭相关蛋白 MMP-9 (92 kDa)条带显著变浅, β -actin (43 kDa)内参条带均匀(图 5(a)); 定量分析证实: 与对照组及 LV-NC 组相比, LV-NOL7 组 E-cadherin (0.82 ± 0.07 vs $0.47 \pm 0.05/0.50 \pm 0.06$)、Claudins (0.75 ± 0.08 vs $0.43 \pm 0.04/0.46 \pm 0.07$)、Occludin (0.68 ± 0.06 vs $0.38 \pm 0.05/0.39 \pm 0.04$)表达显著上调(均 $P < 0.05$), 而 N-cadherin (0.31 ± 0.05 vs $0.85 \pm 0.09/0.83 \pm 0.08$)、Vimentin (0.28 ± 0.03 vs $0.78 \pm 0.07/0.77 \pm 0.09$)、MMP-9 (0.24 ± 0.04 vs $0.82 \pm 0.10/0.80 \pm 0.11$)表达显著下调(均 $P < 0.05$) (图 5(b)); 蛋白表达模式变化提示 NOL7 过表达可能通过逆转 EMT 进程抑制肿瘤转移。

4. 讨论

NOL7(又称 PQBP3)作为多功能核仁蛋白, 其生物学功能呈现显著的组织环境依赖性和分子机制复杂性。NOL7 在癌症中扮演双重角色: 在宫颈癌、肝癌和卵巢癌中作为抑癌基因发挥作用, 通过调控血管生成(TSP-1 上调)、EMT 进程(E-cadherin/Vimentin 调控)和核膜稳定性抑制肿瘤进展[5]-[9]; 然而在黑色素瘤中却表现为促癌因子[10], 促进转移并导致不良预后。这种矛盾功能可能与组织特异性互作网络相关——例如在宫颈癌中, NOL7 受 RB 肿瘤抑制因子直接转录激活[11], 而在黑色素瘤中可能与特定癌基因协同驱动恶性表型。作为核糖体生物合成关键因子, NOL7 通过维持核仁结构完整性调控细胞增殖[12] [13]。其 C 末端核仁定位信号(NLS)介导的高亲和力结合是其发挥抑癌作用的结构基础, 而核仁结构破坏会导致 NOL7 核质泄露并丧失功能[14]。

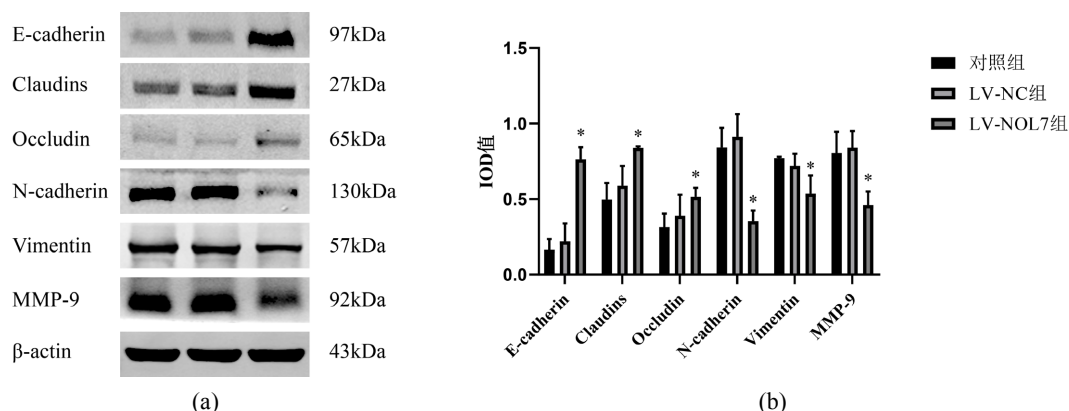


Figure 5. Regulation of EMT-related protein expression by NOL7 overexpression. (a): Western Blot band images (molecular weight markers indicated); (b): Histogram of relative protein expression levels ($P < 0.05$ vs controls and LV-NC group)

图 5. NOL7 过表达调控 EMT 相关蛋白的表达。(a): Western Blot 条带图(分子量标注); (b): 蛋白相对表达量柱状图 ($P < 0.05$ vs 对照组及 LV-NC 组)

本研究结果显示, HGSC 中 NOL7 阳性表达率低于癌旁正常组织组, 说明 NOL7 呈现表达水平低的表象, 可能参与了 HGSC 的发生发展过程。统计分析 NOL7 与患者临床特征的关系研究结果显示, NOL7 低表达与较大肿瘤尺寸、晚期分期、低分化及淋巴结转移和预后生存期短密切相关。本研究结果表明低表达的 NOL7 在多项肿瘤发挥抑癌基因作用的研究结果相似[5]-[9]。NOL7 在 HGSC 中发挥抑癌基因的作用, 本文在体外实验中也得到了证实, 即过表达 NOL7 后卵巢癌细胞的增殖活力和侵袭迁移能力明显下降。另外, 通过统计发现 NOL7 阴性患者的生存期高于 NOL7 阳性患者; 进一步说明 NOL7 阳性也是 HGSC 患者生存预后的影响因素之一, 可能今后会作为 HGSC 患者预后评估的生物分子。

上皮间质转化(EMT)激活是癌细胞转移的关键过程, 在此过程中, 上皮细胞获得间充质细胞的特征, 细胞运动性和迁移能力增强。EMT 的特征在于上皮细胞标志物(例如 cytokeratins 和 E-cadherin)缺失, 间充质细胞标志物(例如 N-cadherin、vimentin 和纤连蛋白)的表达上调。最终导致上皮细胞失去顶基细胞极性, 重组细胞骨架, 并重编程表达; 促进侵袭性表型在癌症转移中的发展[15]-[18]。本研究在探索 NOL7 的作用机制上表明过表达 NOL7 后 E-cadherin、Claudins、Occludin 表达显著上调, 而 N-cadherin、Vimentin、MMP-9 表达显著下调; 这一类 EMT 相关蛋白的表达提示 NOL7 过表达可能通过逆转 EMT 进程抑制肿瘤转移。

综上所述, 在 HGSC 中 NOL7 阳性表达率低于癌旁组织, NOL7 低表达与较大肿瘤尺寸、晚期分期、低分化及淋巴结转移和预后生存期短密切相关。NOL7 过表达可能通过逆转 EMT 进程抑制肿瘤侵袭转移。本研究认为 NOL7 可作为 HGSC 转移和评估患者预后的生物标记物。

参考文献

- [1] Geissler, F., Graf, F., Zwimpfer, T.A., Eller, R.S., Nguyen-Sträuli, B.D., Schötzau, A., *et al.* (2025) Endocrine Maintenance Therapy in High-Grade Serous Ovarian Cancer: A Retrospective Off-Label Real-World Cohort Study. *Cancers*, **17**, Article 1301. <https://doi.org/10.3390/cancers17081301>
- [2] Zhao, G., Zhao, X., Liu, Z., Wang, B., Dong, P., Watari, H., *et al.* (2025) Knockout or Inhibition of DHPS Suppresses Ovarian Tumor Growth and Metastasis by Attenuating the TGF β Pathway. *Scientific Reports*, **15**, Article No. 917. <https://doi.org/10.1038/s41598-025-85466-5>
- [3] Wang, L., Lin, F., Liu, J., Jia, Z., Zhu, M., Liu, Y., *et al.* (2025) Revealing a New Target: Celastrol Alleviates Pulmonary Fibrosis by Inhibiting PCAF. *Bioorganic Chemistry*, **163**, Article 108722. <https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2025.108722>
- [4] Liu, Q., Xie, R. and Li, Y. (2022) Pancancer Analysis of the Oncogenic and Prognostic Role of NOL7: A Potential Target for Carcinogenesis and Survival. *International Journal of Molecular Sciences*, **23**, Article 9611.

- <https://doi.org/10.3390/jjms23179611>
- [5] Yoshioka, Y., Huang, Y., Jin, X., Ngo, K.X., Kumaki, T., Jin, M., *et al.* (2024) PQBP3 Prevents Senescence by Suppressing PSME3-Mediated Proteasomal Lamin B1 Degradation. *The EMBO Journal*, **43**, 3968-3999. <https://doi.org/10.1038/s44318-024-00192-4>
 - [6] Hasina, R., Pontier, A.L., Fekete, M.J., Martin, L.E., Qi, X.M., Brigaudeau, C., *et al.* (2005) NOL7 Is a Nucleolar Candidate Tumor Suppressor Gene in Cervical Cancer That Modulates the Angiogenic Phenotype. *Oncogene*, **25**, 588-598. <https://doi.org/10.1038/sj.onc.1209070>
 - [7] Doçi, C.L., Zhou, G. and Lingen, M.W. (2012) The Novel Tumor Suppressor NOL7 Post-Transcriptionally Regulates Thrombospondin-1 Expression. *Oncogene*, **32**, 4377-4386. <https://doi.org/10.1038/onc.2012.464>
 - [8] Doçi, C.L., Mankame, T.P., Langerman, A., Ostler, K.R., Kanteti, R., Best, T., *et al.* (2012) Characterization of NOL7 Gene Point Mutations, Promoter Methylation, and Protein Expression in Cervical Cancer. *International Journal of Gynecological Pathology*, **31**, 15-24. <https://doi.org/10.1097/pgp.0b013e318220ba16>
 - [9] Lei, Q., Huang, Y., Deng, F., Zheng, H., Hong, X., Wang, P., *et al.* (2025) NOL-7 Serves as a Potential Prognostic-Related Biomarker for Hepatocellular Carcinoma. *Discover Oncology*, **16**, Article No. 69. <https://doi.org/10.1007/s12672-024-01551-7>
 - [10] Li, Y., Zhong, C., Wang, J., Chen, F., Shen, W., Li, B., *et al.* (2021) NOL7 Facilitates Melanoma Progression and Metastasis. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, **6**, Article No. 352. <https://doi.org/10.1038/s41392-021-00676-3>
 - [11] Mankame, T.P. and Lingen, M.W. (2012) The RB Tumor Suppressor Positively Regulates Transcription of the Anti-Angiogenic Protein NOL7. *Neoplasia*, **14**, 1213-IN38. <https://doi.org/10.1593/neo.121422>
 - [12] McCool, M.A., Bryant, C.J., Huang, H., Ogawa, L.M., Farley-Barnes, K.I., Sondalle, S.B., *et al.* (2023) Human Nucleolar Protein 7 (NOL7) Is Required for Early Pre-rRNA Accumulation and Pre-18s rRNA Processing. *RNA Biology*, **20**, 257-271. <https://doi.org/10.1080/15476286.2023.2217392>
 - [13] Kinor, N. and Shav-Tal, Y. (2011) The Dynamics of the Alternatively Spliced NOL7 Gene Products and Role in Nucleolar Architecture. *Nucleus*, **2**, 229-245. <https://doi.org/10.4161/nucl.2.3.15893>
 - [14] Zhou, G., Doçi, C.L. and Lingen, M.W. (2010) Identification and Functional Analysis of NOL7 Nuclear and Nucleolar Localization Signals. *BMC Cell Biology*, **11**, Article No. 74. <https://doi.org/10.1186/1471-2121-11-74>
 - [15] Carter, P. and Kang, Y. (2024) Tumor Heterogeneity and Cooperating Cancer Hallmarks Driven by Divergent EMT Programs. *Cancer Research*, **85**, 12-14. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.can-24-4309>
 - [16] Zhang, Y.E. and Stuelten, C.H. (2024) Alternative Splicing in EMT and TGF- β Signaling during Cancer Progression. *Seminars in Cancer Biology*, **101**, 1-11. <https://doi.org/10.1016/j.semcancer.2024.04.001>
 - [17] Kiri, S. and Ryba, T. (2024) Cancer, Metastasis, and the Epigenome. *Molecular Cancer*, **23**, Article No. 154. <https://doi.org/10.1186/s12943-024-02069-w>
 - [18] Yuan, J., Yang, L., Zhang, H., Beeraka, N.M., Zhang, D., Wang, Q., *et al.* (2024) Decoding Tumor Microenvironment: EMT Modulation in Breast Cancer Metastasis and Therapeutic Resistance, and Implications of Novel Immune Checkpoint Blockers. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, **181**, Article 117714. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2024.117714>