

卵巢癌免疫相关基因预后模型的构建及验证

隋昱麟^{1*}, 彭宇航^{1*}, 钟乐¹, 高香亭^{2,3#}

¹石河子大学临床医学院, 新疆 石河子

²石河子大学医学院病理学系, 新疆 石河子

³石河子大学第一附属医院病理科, 新疆 石河子

收稿日期: 2026年5月29日; 录用日期: 2026年6月23日; 发布日期: 2026年6月30日

摘要

目的: 卵巢癌是女性生殖系统病死率最高的恶性肿瘤, 早期症状隐匿、易复发耐药, 单纯TNM分期难以满足精准预后评估需求。免疫相关基因与肿瘤微环境在卵巢癌进展、耐药及预后中发挥关键调控作用, 可作为新型预后生物标志物。本研究基于TCGA、GTEX与ImmPort数据库, 系统筛选卵巢癌免疫相关差异表达基因, 构建并验证免疫基因预后模型, 为临床预后分层与个体化治疗提供依据, 同时初步筛选具有潜力的预后标志物。方法: 从TCGA和GTEX数据集下载卵巢癌与正常卵巢组织转录组及临床数据, 经数据质控后剔除临床信息不完整的样本、非原发性肿瘤及总生存期 ≤ 60 天的病例, 筛选差异表达免疫相关基因; 对差异基因进行GO功能与KEGG通路富集分析; 采用单因素Cox、LASSO与多因素Cox回归构建风险评分模型。在UCSC外部队列独立验证, 以风险评分中位值为界划分高低风险组, 通过生存曲线与ROC曲线分析评估模型效能。结果: 共筛选出220个差异表达免疫相关基因, 主要富集于中性粒细胞趋化、细胞因子-受体相互作用等通路。最终构建包含RELB、PI3等19个基因的预后模型, 高风险组总生存期显著低于低风险组($P < 0.0001$), 模型1、3、5年AUC分别为0.602、0.710、0.731; 风险评分可作为独立预后因子, RELB与PI3高表达提示预后不良, 外部验证集生存曲线与ROC曲线显示高低风险组生存差异显著, 证实模型较为稳定可靠。结论: 本研究构建的卵巢癌免疫相关基因预后模型预测效能良好、稳定性相对较强, 可在一定程度上实现患者风险分层, 为卵巢癌预后评估、免疫靶点挖掘与精准治疗提供新的参考依据。

关键词

卵巢癌, 免疫基因, 预后模型, TCGA数据库, GTEX数据库

Construction and Validation of an Immune-Related Gene Prognostic Model for Ovarian Cancer

*共同第一作者。

#通讯作者。

文章引用: 隋昱麟, 彭宇航, 钟乐, 高香亭. 卵巢癌免疫相关基因预后模型的构建及验证[J]. 临床医学进展, 2026, 16(6): 2608-2620. DOI: 10.12677/acm.2026.1662483

Yulin Sui^{1*}, Yuhang Peng^{1*}, Le Zhong¹, Xiangting Gao^{2,3#}

¹School of Clinical Medicine, Shihezi University, Shihezi Xinjiang

²Department of Pathology, School of Medicine, Shihezi University, Shihezi Xinjiang

³Department of Pathology, The First Affiliated Hospital of Shihezi University, Shihezi Xinjiang

Received: May 29, 2026; accepted: June 23, 2026; published: June 30, 2026

Abstract

Objective: Ovarian cancer stands as the malignancy with the highest mortality rate among female reproductive system cancers, characterized by insidious early symptoms, a propensity for recurrence and drug resistance. Simple Tumor-Node-Metastasis (TNM) staging falls short of meeting the demands for precise prognostic evaluation. Immune-related genes and the tumor microenvironment play pivotal regulatory roles in the progression, drug resistance, and prognosis of ovarian cancer, serving as potential novel prognostic biomarkers. This study systematically screened immune-related differentially expressed genes in ovarian cancer based on data from The Cancer Genome Atlas (TCGA), Genotype-Tissue Expression (GTEx), and ImmPort databases. It aimed to construct and validate an immune gene prognostic model to provide a basis for clinical prognostic stratification and individualized treatment, while also preliminarily identifying promising prognostic markers. **Methods:** Transcriptomic and clinical data of ovarian cancer and normal ovarian tissues were downloaded from the TCGA and GTEx datasets. After data quality control, samples with incomplete clinical information, non-primary tumors, and cases with an overall survival period of ≤ 60 days were excluded. Differentially expressed immune-related genes were then identified. Gene Ontology (GO) functional and Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes (KEGG) pathway enrichment analyses were performed on the differentially expressed genes. A risk score model was constructed using univariate Cox, Least Absolute Shrinkage and Selection Operator (LASSO), and multivariate Cox regression analyses. The model was independently validated in an external cohort from the University of California, Santa Cruz (UCSC). High- and low-risk groups were delineated based on the median value of the risk score, and the model's performance was evaluated through survival curve and ROC curve analyses. **Results:** A total of 220 differentially expressed immune-related genes were identified, primarily enriched in pathways such as neutrophil chemotaxis and cytokine-receptor interactions. A prognostic model comprising 19 genes, including RELB and PI3, was ultimately constructed. The overall survival of the high-risk group was significantly lower than that of the low-risk group ($P < 0.0001$). The area under the curve (AUC) values for 1-year, 3-year, and 5-year survival predictions were 0.602, 0.710, and 0.731, respectively. The risk score emerged as an independent prognostic factor, with high expression of RELB and PI3 indicating a poor prognosis. Survival curves and ROC curves in the external validation set demonstrated significant survival differences between the high- and low-risk groups, confirming the model's relatively stable and reliable performance. **Conclusion:** The immune-related gene prognostic model for ovarian cancer constructed in this study exhibits good predictive performance and relatively high stability. To a certain extent, it enables the stratification of patients based on risk levels, providing new reference insights for prognostic evaluation, immune target discovery, and precision treatment of ovarian cancer.

Keywords

Ovarian Cancer, Immune Genes, Prognostic Model, TCGA Database, GTEx Database

Copyright © 2026 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. 引言

卵巢癌(Ovarian cancer, OC)是女性生殖系统常见的恶性肿瘤之一,其发病率在全球女性恶性肿瘤中位居第八,病死率则高居首位[1]。由于卵巢癌早期缺乏典型的临床症状,约70%的患者确诊时已处于晚期,五年生存率较低。2022年我国卵巢癌新发病例约57,090人,五年生存率仅约40%[2]-[4]。高转移率与化疗耐药是导致卵巢癌患者死亡的主要原因。虽然肿瘤细胞减灭术联合以铂类药物为基础的化疗仍是治疗卵巢癌的有效方法,但大多数患者会出现复发或耐药后疾病进展。

目前,临床普遍采用TNM分期对肿瘤进行分期及预后评估。然而,越来越多的研究表明,TNM分期未将宿主免疫状态和肿瘤微环境的特征纳入评估体系,导致TNM分期相同的患者预后却存在显著差异,甚至出现早期患者预后差于晚期患者的情况,提示单纯的TNM分期无法精准、全面地预测患者预后[5][6]。因此,寻找可靠的预后生物标志物对卵巢癌的诊断、治疗及预后评估具有重要意义。

近年来研究表明,肿瘤微环境中的免疫浸润细胞和免疫相关基因在肿瘤发生、发展中发挥关键作用,并影响患者的临床预后。例如,肿瘤浸润淋巴细胞,特别是CD8⁺肿瘤浸润淋巴细胞,与卵巢癌患者的预后呈正相关[7][8]。卵巢癌细胞常表达程序性死亡配体1(PD-L1),作为肿瘤免疫治疗中重要的免疫检查点,PD-L1在肿瘤的免疫治疗与免疫调控中扮演着重要角色[9]。白介素-6(IL-6)可促进肿瘤细胞增殖和侵袭,抑制细胞凋亡,并促进上皮性卵巢癌细胞对顺铂和紫杉醇的耐药[10]。因此,基于免疫特性的预后模型可成为预测卵巢癌患者风险的重要工具,为改善患者的生存质量及实施个体化治疗提供了更好的依据。

本研究利用癌症基因组图谱(The Cancer Genome Atlas, TCGA)数据库,探索免疫相关基因与卵巢癌预后的关联,构建基于免疫基因的新型风险评分模型,用于预测卵巢癌患者预后、辅助临床诊疗,同时评估该模型对预后分层的价值,并初步筛选模型中具有潜力的预后标志物,以期对卵巢癌的精准免疫治疗及患者预后改善提供新策略。

2. 资料与方法

2.1. 数据来源与筛选

本研究从TCGA数据库获取卵巢癌组织的RNA测序(RNA-seq)数据和临床数据,从GTEx数据库(<https://www.gtexportal.org>)获取正常卵巢组织的基因表达数据。从UCSC数据库获取“GDCTCGA Ovarian Cancer (15 datasets)”中的卵巢癌数据,从免疫基因数据库(<https://www.immport.org/>)收集免疫相关基因,用于差异分析及后续模型构建。

为确保数据质量与可靠性,对原始数据进行如下筛选:(1)剔除转录组数据或临床信息不完整的样本;(2)仅保留原发性肿瘤样本;(3)仅保留总生存期大于60天的病例进行后续分析。

2.2. 差异表达基因筛选

利用R软件(4.3.0)的“limma”包对转录组数据进行差异分析,筛选差异表达的免疫相关基因(differentially expressed genes, DEGs),并绘制火山图进行可视化。筛选阈值为 $|\log_2 \text{FC}(\text{fold change})| \geq 0.05$ 且 $P < 0.05$ 。

2.3. 功能分析

探索具有预后价值的免疫相关基因的功能特征,对其进行免疫相关的基因本体(Gene Ontology, GO)和京都基因和基因组百科全书(Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes, KEGG)通路富集分析,以 $P < 0.05$ 为显著性阈值[11]。

2.4. 预后模型的构建

为构建预后模型, 将 TCGA 的卵巢癌数据作为训练集, UCSC 的卵巢癌数据作为验证集, 以总生存期(overall survival, OS)为预后评价指标。利用“survival”包对训练集中筛选出来的差异表达的免疫相关基因进行单因素 Cox 分析, 初步筛选与预后有关的免疫基因。为避免过度拟合, 利用“glmnet”包通过 10 折交叉验证的最小绝对收缩和选择算法(LASSO)回归对单因素 Cox 筛选出的预后相关免疫基因进行精简。最后, 通过多因素 Cox 回归分析构建卵巢癌免疫相关基因预后模型[12]。风险评分计算公式为: Risk Score = $\sum(\text{Coef}_i \times \text{Expression}_i)$, 其中 Coef_i 为基因 i 在多因素 Cox 回归模型中的回归系数, Expression_i 为基因 i 的表达量。

2.5. 预后模型的内部与外部验证

基于预后模型计算每例患者的 Risk Score, 以中位值为界将训练集患者分为高风险组与低风险组, 绘制两组患者的 Kaplan-Meier 生存曲线进行模型内部验证[13]。同时采用受试者工作特征曲线(receiver operator characteristic curve, ROC)评估模型预测的准确性。

为评估模型的独立预后价值, 将患者的部分临床信息(包括年龄、病理学分期、组织学分级)纳入多因素分析。基于预后模型及上述临床因素, 使用“rms”包(<https://CRAN.Rproject.org/package=rms>)绘制列线图, 对卵巢癌患者 1 年、3 年和 5 年的生存率进行预测。

对预后模型中的 2 个关键基因进行单基因生存分析, 绘制各基因的 Kaplan-Meier 生存曲线分析, 以辅助验证预后模型的准确性。同时, 在验证集中绘制 Kaplan-Meier 生存曲线和 ROC 曲线, 对预后模型进行外部验证。由于验证集数据缺失部分临床信息, 本研究未将模型的预测能力与年龄、TNM 分期等临床金标准进行比较。

2.6. 预后模型基因功能富集

为进一步探究模型免疫相关基因影响卵巢癌患者预后的潜在生物学机制, 对纳入预后模型的 19 个基因进行 GO 和 KEGG 通路富集分析, 以 $P < 0.05$ 为显著性阈值。

3. 结果

3.1. 卵巢癌免疫相关基因的筛选

本研究共纳入 TCGA 数据库中 413 例卵巢癌组织样本及 GTEx 数据库中 88 例正常卵巢组织样本进行差异表达分析(表 1)。从免疫基因数据库(<https://www.immport.org/>)中收集 2484 个免疫相关基因, 用于差异分析与后续模型构建。采用 limma 方法筛选差异表达基因($|\log_2 \text{FC}| \geq 0.05, P < 0.05$), 共获得 220 个差异表达基因, 其中上调基因 71 个, 下调基因 149 个, 结果以火山图及热图展示(图 1(A)和图 1(B))。

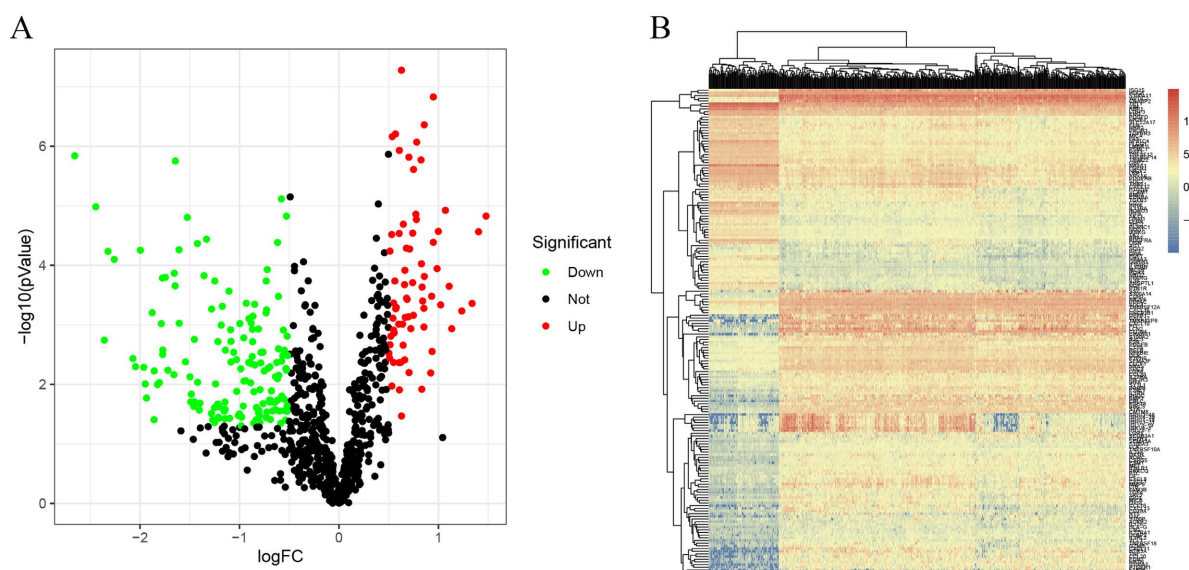
Table 1. Clinical characteristics of patients included from the TCGA database

表 1. 纳入 TCGA 数据库患者的临床特征

Characteristic	Sample: 413
Age (year)	59.133 (mean)
Grade	
G1	3
G2	57
G3	347

续表

GX	6
Stage	
I~II	44
III~IV	369
Survival status	
Alive	155
Dead	258



注: (A). 差异表达基因火山图(红色表示上调基因, 绿色表示下调基因); (B). 差异表达基因热图。

Figure 1. Screening of immune-related differentially expressed genes (DEGs) in ovarian cancer

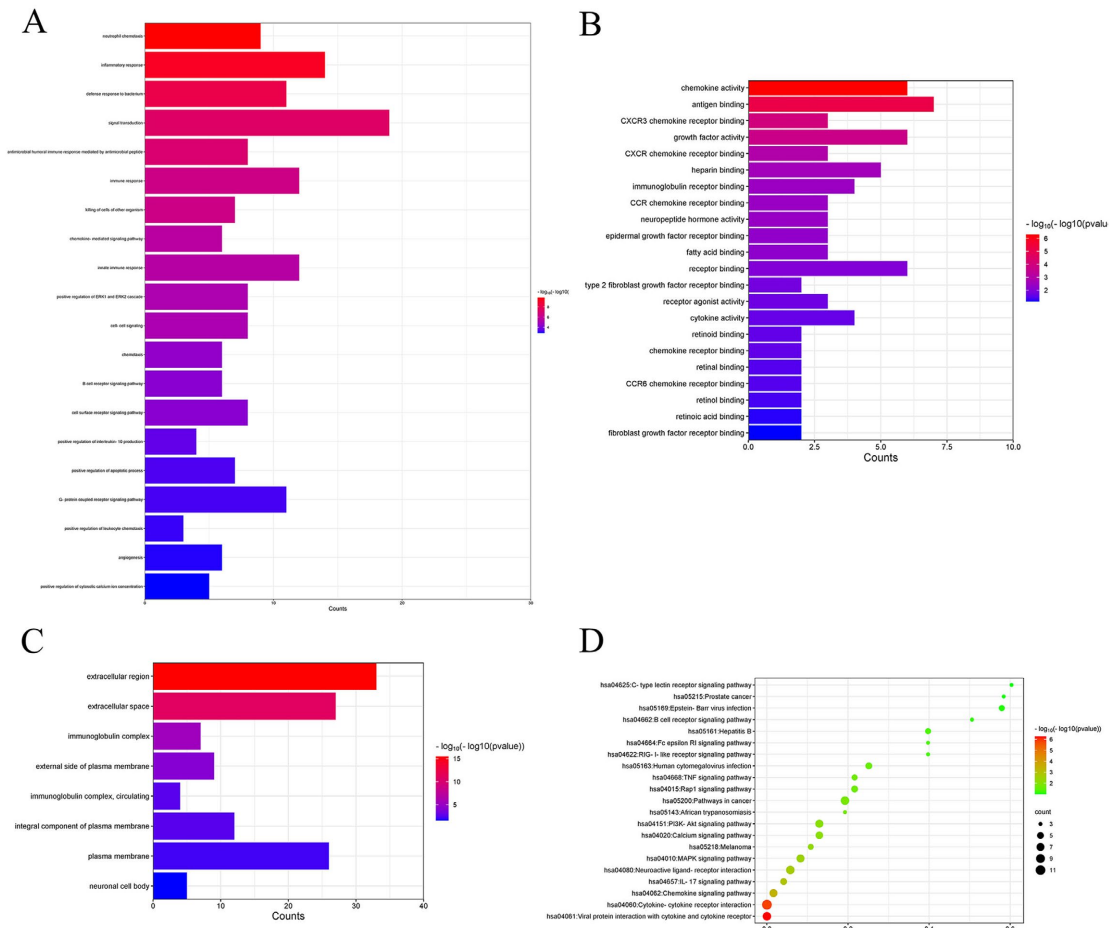
图 1. 卵巢癌免疫相关差异表达基因的筛选

3.2. 卵巢癌免疫相关基因的功能富集

为深入探究所筛选的 220 个免疫相关差异表达基因(DEGs)潜在的生物学功能及参与的信号通路, 本研究进行了 GO 功能注释、KEGG 通路富集分析($P < 0.05$)。GO 分析显示, 这些差异表达的免疫基因主要富集在中性粒细胞趋化性(生物学过程) (图 2(A)); 趋化因子活性(分子功能) (图 2(B)); 胞外区(细胞组分)(图 2(C))。KEGG 通路富集分析显示, 差异表达免疫相关基因主要富集在细胞因子 - 细胞因子受体相互作用以及病毒蛋白与细胞因子和细胞因子受体的相互作用两条通路(图 2(D))。

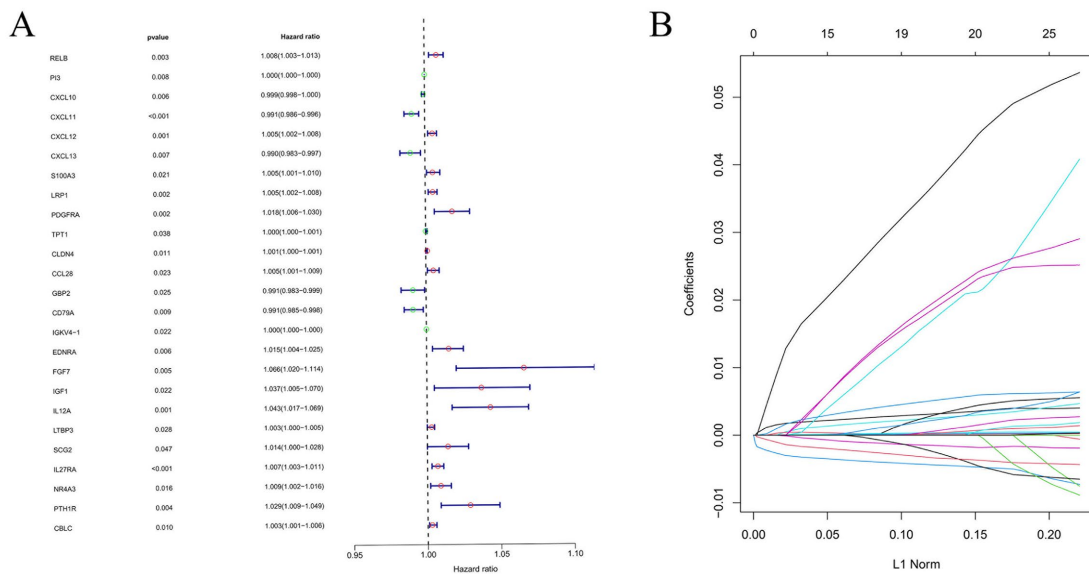
3.3. 预后风险评估模型的构建

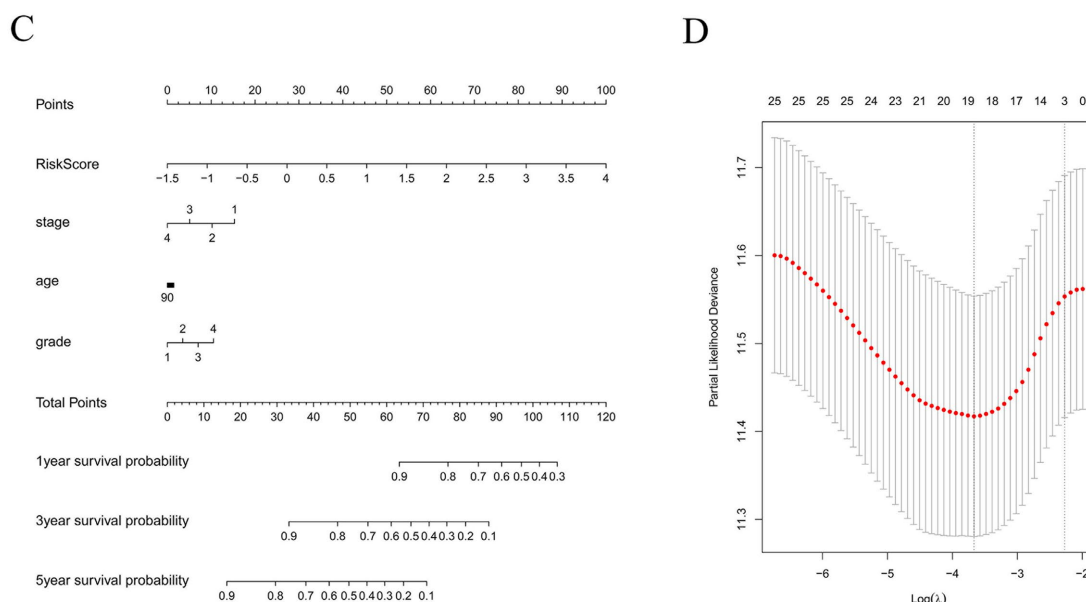
为筛选与卵巢癌患者预后相关的关键基因, 对 220 个免疫相关 DEGs 依次进行单因素 Cox 回归分析, 初步筛选出 25 个与总生存期显著相关的基因(图 3(A))。随后通过 LASSO 回归分析(图 3(B)和图 3(D)), 最终确定 19 个基因用于构建预后模型, 包括: *RELB*、*PI3*、*CXCL11*、*CXCL12*、*CXCL13*、*S100A3*、*TPT1*、*CLDN4*、*CCL28*、*GBP2*、*CD79A*、*IGKV4-1*、*EDNRA*、*FGF7*、*IGF1*、*IL12A*、*LTBP3*、*IL27RA*、*PTH1R*。基于多因素 Cox 回归分析结果, 构建风险评分(Risk Score)模型。风险评分计算公式为: $\text{Risk Score} = \sum(\text{Coef}_i \times \text{Expression}_i)$ 。分析结果显示, *RELB*、*PI3* 为危险因素(风险比 > 1)。



注: (A). 基因本体论(GO)生物学过程(BP)富集分析结果; (B). 基因本体论(GO)分子功能(MF)富集分析结果; (C). 基因本体论(GO)细胞组分(CC)富集分析结果; (D). 京都基因与基因组百科全书(KEGG)通路富集分析结果。

Figure 2. Functional enrichment analysis of immune-related DEGs in ovarian cancer
图 2. 卵巢癌免疫相关差异表达基因的功能富集分析





注: (A). 单因素 Cox 回归分析预后基因森林图; (B). LASSO 回归模型预后相关基因系数变化曲线; (C). 基于多因素 Cox 回归分析的列线图模型; (D). LASSO 回归交叉验证图。

Figure 3. Construction of a prognostic prediction model for ovarian cancer

图 3. 卵巢癌预后预测模型的构建

3.4. 预后风险评估模型的评价

以中位风险评分为界, 将训练集患者划分为高风险组与低风险组。Kaplan-Meier 生存曲线分析显示, 低风险组患者的总生存期显著长于高风险组(log-rank 检验, $P < 0.0001$), 表明该风险评分模型能够有效预测患者的生存情况(图 4(A))。

为评估风险评分是否可作为卵巢癌的独立预后因素, 将风险评分与患者年龄、病理分期和组织学分级共同纳入多因素 Cox 回归分析。结果显示, 风险评分在多因素分析中仍具有统计学差异, 提示相较于其他临床病理特征, 其具有更强的独立预后价值。基于多因素分析结果, 构建了包含风险评分及临床病理特征的列线图模型, 以直观预测卵巢癌患者的生存概率(图 3(C))。

采用 ROC 曲线评估模型对患者 1 年、3 年及 5 年总生存期的预测效能。结果显示, 曲线下面积(AUC)分别为 0.602、0.710 和 0.731, 表明模型具有较好的预测准确性(图 4(B))。

通过 TCGA 数据库对预后模型中的 4 个关键基因进行单基因生存分析, 绘制 Kaplan-Meier 生存曲线。结果显示, RELB ($P < 0.01$)和 PI3 ($P < 0.01$)高表达, 提示卵巢癌患者预后较差(图 4(C)和图 4(D))。

3.5. 预后风险评估模型的外部验证

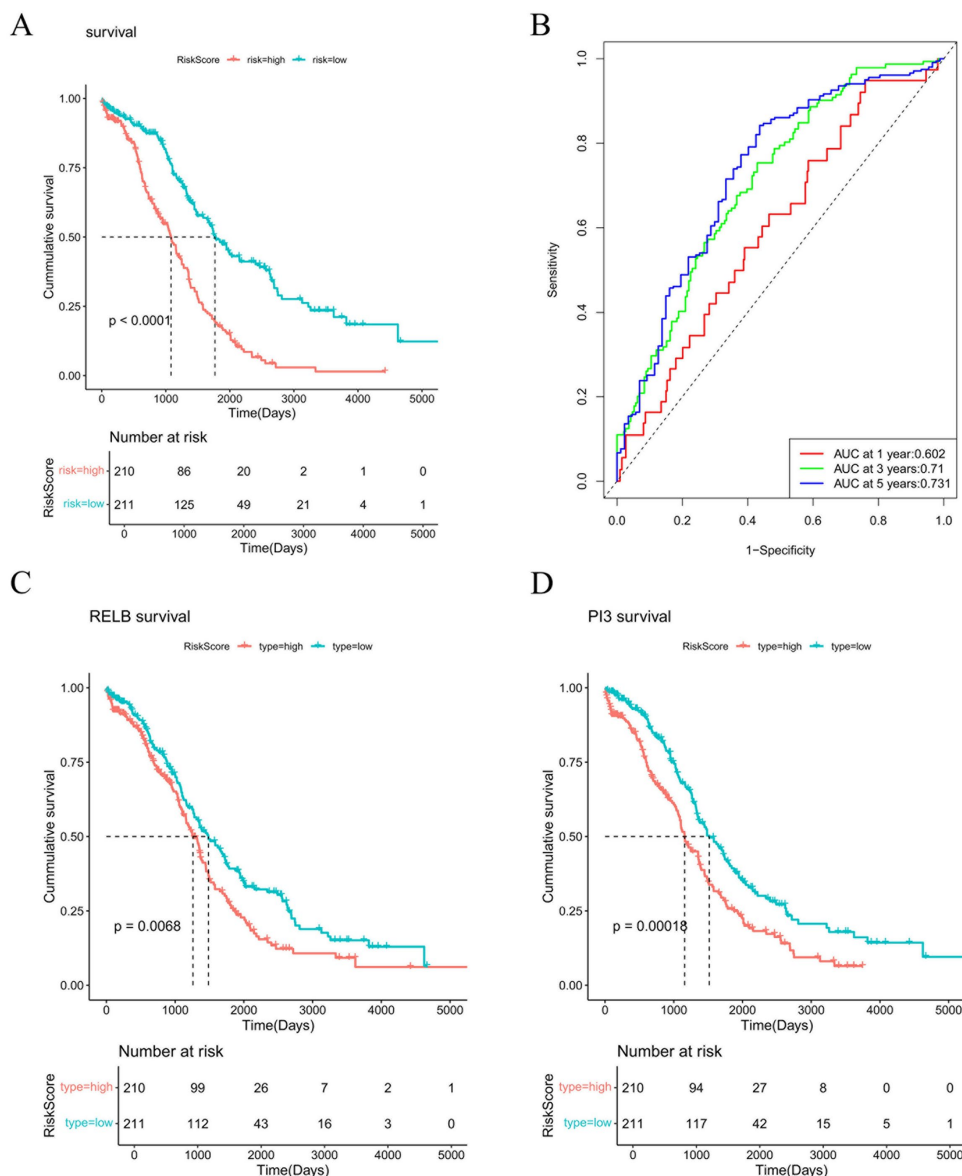
在验证集中, 基于预后模型绘制 Kaplan-Meier 生存曲线, 结果显示高风险组样本生存率低, 低风险组样本生存率高($P < 0.05$), 说明该预后模型能较好地预测患者的生存情况(图 5(A))。验证集的 ROC 曲线显示曲线下面积 AUC 均 > 0.5 , 提示该模型具有一定的临床意义(图 5(B))。综上所述, 本研究构建的预后模型能够较为可靠地评估卵巢癌患者的生存结局。

3.6. GO 与 KEGG 富集分析

对纳入预测模型的 19 个基因进行 GO 和 KEGG 通路富集分析。GO 分析显示, 模型基因主要富集于

免疫反应、趋化作用、先天免疫应答及凋亡过程调控等免疫相关过程(生物学过程); 主要定位于细胞外区域、分泌颗粒及细胞外基质(细胞组分); 同时主要富集于趋化因子受体结合、CXCR 趋化因子受体结合、细胞因子活性及生长因子活性(分子功能), 表明这些基因通过趋化因子 - 受体相互作用调控免疫细胞的招募与活化(图 6(A))。

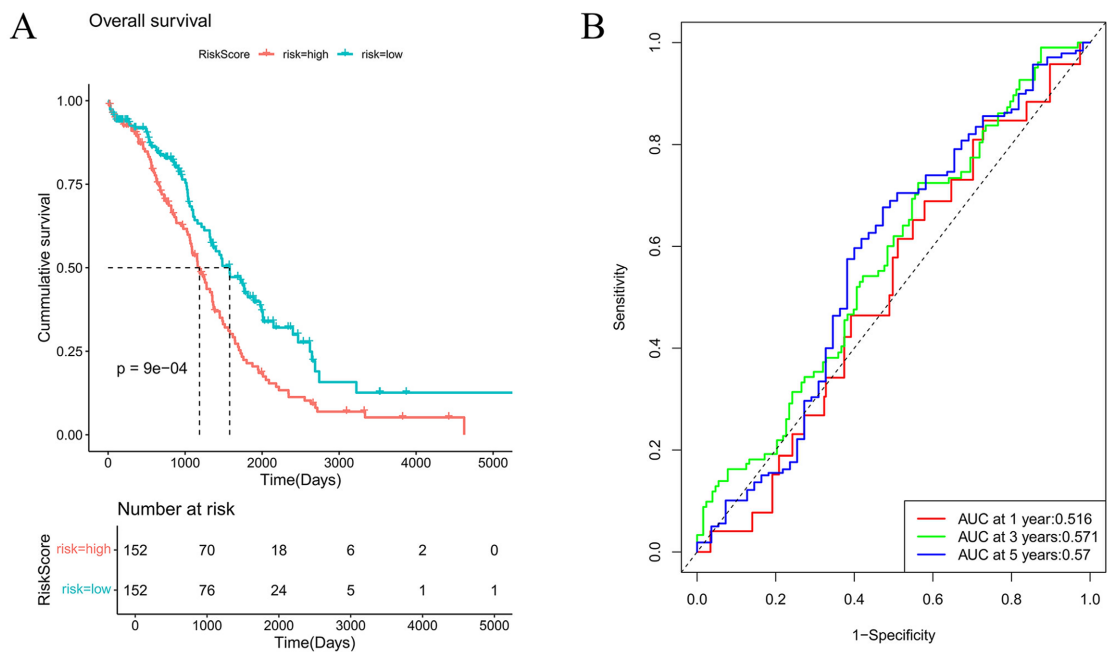
KEGG 通路富集分析显示, 模型基因主要参与三类关键信号通路: 环境信息处理类包括细胞因子 - 细胞因子受体相互作用、病毒蛋白与细胞因子/受体相互作用及 MAPK 信号通路; 有机体系统类包括趋化因子信号通路、肠道免疫网络中 IgA 产生通路; 人类疾病类包括癌症相关通路(图 6(B))。



注: (A). 训练集中按中位风险评分分层的高危组与低危组总生存期(OS) Kaplan-Meier 生存曲线; (B). 风险评分模型预测卵巢癌患者 1、3、5 年总生存期(OS)的时间依赖性受试者工作特征(ROC)曲线; (C). 按 RELB 中位表达水平分层的总生存期(OS) Kaplan-Meier 生存曲线; (D). 按 PI3 中位表达水平分层的总生存期(OS) Kaplan-Meier 生存曲线。

Figure 4. Independent prognostic value and performance evaluation of the prognostic prediction model

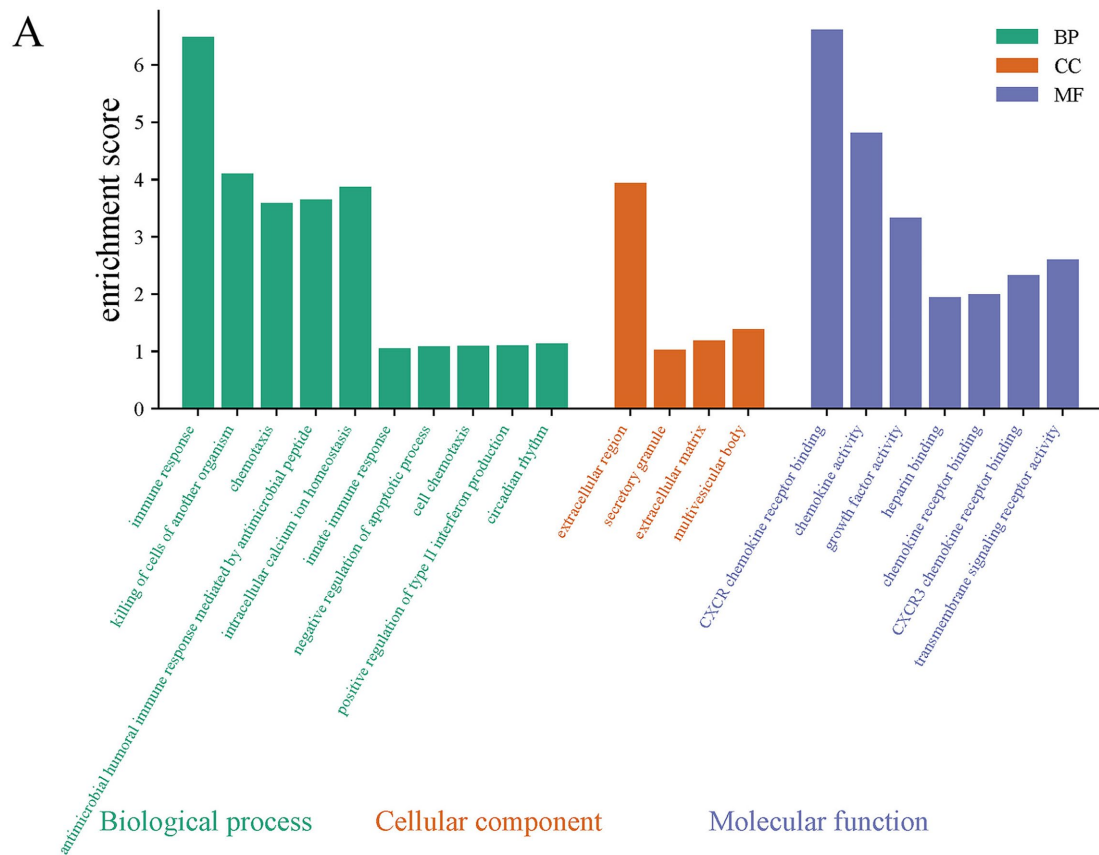
图 4. 预后预测模型的独立预后价值及效能评价

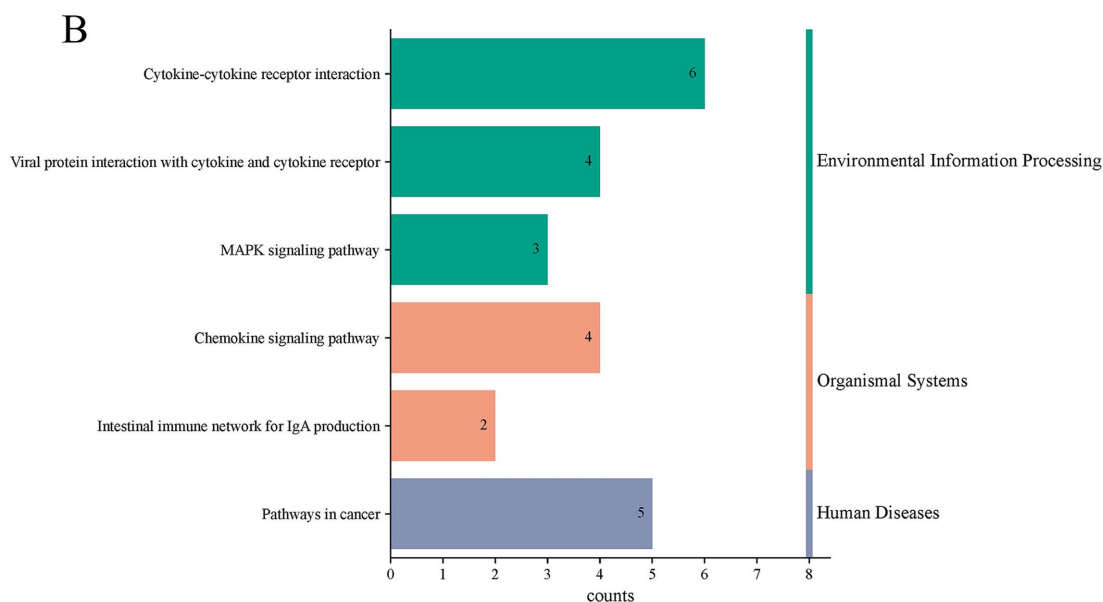


注: (A). 验证集中按中位风险评分分层的高危组与低危组总生存期(OS) Kaplan-Meier 生存曲线; (B). 验证集中风险评分模型预测卵巢癌患者 1、3、5 年总生存期(OS)的受试者工作特征(ROC)曲线。

Figure 5. External predictive performance of the prognostic prediction model

图 5. 预后预测模型的外部预测效果





注: (A). 基因本体论(GO)生物学过程(BP)、细胞组分(CC)、分子功能(MF)富集分析结果; (B). 京都基因与基因组百科全书(KEGG)通路富集分析结果。

Figure 6. Functional enrichment analysis of genes in the prognostic model

图 6. 预后模型基因的功能富集分析

4. 讨论

卵巢癌是严重威胁女性生殖系统健康的恶性肿瘤之一, 肿瘤细胞减灭术联合铂类药物为基础的化疗仍是其标准治疗策略。尽管多数患者在初始治疗阶段对化疗敏感, 但获得性耐药的出现仍是导致疾病复发与不良预后的关键因素。近年来, 免疫治疗为卵巢癌提供了新的希望, 然而其疗效存在显著个体差异, 挖掘免疫相关分子标志物并构建个体化预后评估模型, 对于优化治疗决策、改善患者生存结局具有重要临床意义。

本研究基于生物信息学方法系统分析了卵巢癌免疫相关基因的表达及其预后价值, 共筛选获得 220 个免疫相关差异表达基因。随后通过单变量 Cox 回归分析初步筛选出 25 个与总生存期显著相关的基因, 进一步采用 LASSO 回归及多因素 Cox 回归分析, 构建了一个包含 19 个基因的预后风险评分模型。Kaplan-Meier 生存曲线分析、列线图模型、ROC 曲线分析均提示模型具有较好的预测准确性。为验证该模型的临床应用价值, 利用验证集数据进行 Kaplan-Meier 生存曲线及 ROC 曲线分析, 结果也证实该模型能够在一定程度上预测患者的生存情况, 具有潜在的临床参考价值。

在预测效能方面, 尽管模型对 3 年和 5 年生存率有较好区分度, 但对 1 年生存率的预测效能有限 (AUC=0.602)。对此, 一种可能的解释是: 肿瘤微环境(TME)是一个复杂且不断演变的生态系统, 其中肿瘤细胞与免疫细胞、成纤维细胞、血管细胞等成分之间存在动态的长期相互作用[14]。相比之下, 短期预后则更多地受传统临床病理因素的直接支配。已有研究证实, 肿瘤大小、铂类耐药和非浆液性组织学类型等临床病理因素是晚期上皮性卵巢癌短期存活者的独立预测因子[15]。因此, 免疫基因模型对中长期预后具有更好的预测能力, 而对短期预后的预测效能相对有限, 这一趋势与 Cao 等构建的 21 基因免疫预后模型相印证[16]。

对构建模型的 19 个基因进行 GO 和 KEGG 功能富集, GO 分析显示, 模型基因显著富集于免疫反应、趋化作用等过程, KEGG 通路富集于趋化因子信号通路和细胞因子-细胞因子受体相互作用, 以上

发现共同提示这些基因主要通过调控趋化因子(如 CXCR3)和细胞因子的信号传递, 影响免疫细胞的招募与活化, 进而干预患者预后。

在模型构建的基因中, RELB (v-rel avian reticuloendotheliosis viral oncogene homolog B)属于非经典 NF- κ B 信号通路的核心亚基。NF- κ B 信号通路在肿瘤微环境中发挥着复杂而多样的调控作用, 既可能促进肿瘤进展, 也可能抑制肿瘤发生, 具体效应取决于细胞背景和组织类型[17]。PI3 (phosphoinositide 3-kinase) 基因编码的蛋白是一种丝氨酸蛋白酶抑制剂, 在炎症反应和组织重塑中发挥重要作用。有研究通过分析 TCGA 数据库中 562 例卵巢浆液性囊腺癌的基因表达谱发现, PI3 高表达与卵巢癌患者的不良预后密切相关, 尤其是在 III/IV 期患者中, PI3 可作为独立的预后预测因子[18]。本研究结果与此一致, PI3 高表达患者的生存期显著缩短。进一步的生物信息学分析提示, PI3 可能通过影响肿瘤微环境中的免疫细胞浸润和炎症反应参与卵巢癌的进展。此外, 在一项基于脂质代谢相关基因构建的浆液性卵巢癌预后模型研究中, PI3 也被纳入 11 基因预后模型, 并被证实具有良好的独立预后预测能力[19]。

RELB 与 PI3 在卵巢癌中共同参与调控高度免疫抑制性的肿瘤微环境, 构成卵巢癌免疫治疗抵抗的核心分子。RELB 作为非经典 NF- κ B 通路的核心转录因子, 当炎症性细胞因子和 IL1 结合后发出信号激活 IKK 复合物后, IKK 复合物导致 p52 和 RELB 亚基的二聚体变质, 从而诱导涉及 B 细胞免疫功能的基因转录, 其持续核转位可以驱动肿瘤干细胞样特性的维持与化疗耐药[20]。而 PI3 通路可通过 AKT/mTOR 信号抑制 GSK3- β 活性, 减少 PD-L1 的泛素化降解, 从而显著延长其膜表面半衰期, 增强免疫抑制性微环境。有研究表明, PI3 γ 亚型在髓系细胞中的高活性可重塑免疫微环境, 进一步限制 CD8⁺T 细胞浸润[21]。此外, 研究表明使用选择性 PI3 γ 抑制剂靶向肿瘤浸润性抑制性髓系细胞可克服对检查点阻断疗法的耐药性, 增强免疫疗法效果[22]。一项使用 PI3 γ 抑制剂联合抗 PD-1 抗体治疗卵巢癌研究显示, 该疗法可通过调节 PI3 γ -AKT-NF- κ B 信号通路、显著增加参与局部抗肿瘤免疫应答的三级淋巴结构(TLS)、减少髓源性抑制细胞数量、增加 CD8⁺T 细胞数量以及提高促炎因子水平来增强抗 PD-1 药物的抗肿瘤作用[23]。从临床转化视角看, RELB 与 PI3 已成为预测免疫治疗响应的重要生物标志物组合。

此外, CXCL13 基因可以较为直观地展示单个免疫相关基因如何通过调控 TME 影响患者预后。CXCL13 属于 CXC 趋化因子家族, 在次级淋巴器官的 B 细胞归巢与滤泡形成中发挥关键调控作用。在卵巢癌中, CXCL13 的表达水平与患者的总体生存期呈正相关, 且高表达 CXCL13 的卵巢癌患者在接受 PD-1 阻断治疗后具有更佳的肿瘤缓解率和更长的疾病稳定期。进一步的肿瘤免疫微环境分析表明, CXCL13 的表达与 6 条免疫相关通路、10 种免疫细胞浸润水平以及 PD-1 表达存在显著关联[24]。其机制在于, CXCL13 可通过招募 B 细胞和 CD8⁺T 细胞至肿瘤部位, 促进 TLS 的形成, 从而增强局部抗肿瘤免疫应答[25]。因此, CXCL13 能够有效反映卵巢癌患者适应性免疫应答的活跃程度, 高风险组患者 CXCL13 表达水平较低, 意味着缺乏有效的抗肿瘤免疫应答, 因此预后更差。由此, 模型中 CXCL13 等免疫趋化因子的表达情况可作为 TME 免疫状态的间接指标, 为模型的预后预测能力提供了直接的生物学解释。

综上, 本研究所构建的 19 基因预后模型之所以具备良好的预后预测效能, 其生物学基础在于模型基因广泛参与了 TME 中免疫细胞的募集、活化及功能调控过程。从 RELB 对肿瘤干细胞样特性的维持与化疗耐药的促进作用, 到 PI3 对抗肿瘤 T 细胞浸润的限制作用, 再到 CXCL13 等趋化因子的免疫招募功能, 多个免疫相关基因从不同维度共同塑造了患者的免疫微环境状态, 其综合表达最终反映为风险评分的差异, 进而实现对卵巢癌患者预后的分层预测。

然而, 本研究仍存在一定局限性。首先, 研究数据均来源于 TCGA 及 GTEX 公共数据库, 尽管进行了初步的外部验证, 但仍需在更大规模、多中心的独立临床队列中验证。其次, 关键基因如 RELB、PI3 等在卵巢癌免疫调控及预后中的具体分子机制有待通过体外细胞实验及体内动物模型深入探究。

5. 结论

综上所述, 本研究鉴定了 19 个与卵巢癌免疫相关的关键基因, 构建了一个具有良好预测能力的风险评分模型, 为理解免疫相关基因在卵巢癌预后中的作用提供了新的理论依据。未来研究可结合多组学数据及功能实验, 深入阐明关键基因的调控网络, 并探索基于该模型的个体化免疫治疗策略, 以期改善卵巢癌患者的临床预后提供新的方向。

基金项目

国家自然科学基金地区基金(82460492)。

参考文献

- [1] Webb, P.M. and Jordan, S.J. (2024) Global Epidemiology of Epithelial Ovarian Cancer. *Nature Reviews Clinical Oncology*, **21**, 389-400. <https://doi.org/10.1038/s41571-024-00881-3>
- [2] Ghose, A., McCann, L., Makker, S., Mukherjee, U., Gullapalli, S.V.N., Erekkath, J., et al. (2024) Diagnostic Biomarkers in Ovarian Cancer: Advances Beyond CA125 and HE4. *Therapeutic Advances in Medical Oncology*, **16**, 1-12. <https://doi.org/10.1177/17588359241233225>
- [3] 温灏, 邹冬玲, 吴小华. 中国卵巢上皮性癌维持治疗指南(2022 年版) [J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2022, 38(1): 56-65.
- [4] Xia, C., Dong, X., Li, H., Cao, M., Sun, D., He, S., et al. (2022) Cancer Statistics in China and United States, 2022: Profiles, Trends, and Determinants. *Chinese Medical Journal*, **135**, 584-590. <https://doi.org/10.1097/cm9.0000000000002108>
- [5] Marliot, F., Chen, X., Kirilovsky, A., Sbarrato, T., El Sissy, C., Batista, L., et al. (2020) Analytical Validation of the Immunoscore and Its Associated Prognostic Value in Patients with Colon Cancer. *Journal for ImmunoTherapy of Cancer*, **8**, e000272. <https://doi.org/10.1136/jitc-2019-000272>
- [6] Zhang, X., Yang, J., Du, L., Zhou, Y. and Li, K. (2020) The Prognostic Value of Immunoscore in Patients with Cancer: A Pooled Analysis of 10,328 Patients. *The International Journal of Biological Markers*, **35**, 3-13. <https://doi.org/10.1177/1724600820927409>
- [7] Li, J., Wang, J., Chen, R., Bai, Y. and Lu, X. (2017) The Prognostic Value of Tumor-Infiltrating T Lymphocytes in Ovarian Cancer. *Oncotarget*, **8**, 15621-15631. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.14919>
- [8] Hwang, W., Adams, S.F., Tahirovic, E., Hagemann, I.S. and Coukos, G. (2012) Prognostic Significance of Tumor-Infiltrating T Cells in Ovarian Cancer: A Meta-Analysis. *Gynecologic Oncology*, **124**, 192-198. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2011.09.039>
- [9] Juneja, V.R., McGuire, K.A., Manguso, R.T., LaFleur, M.W., Collins, N., Haining, W.N., et al. (2017) PD-L1 on Tumor Cells Is Sufficient for Immune Evasion in Immunogenic Tumors and Inhibits CD8 T Cell Cytotoxicity. *Journal of Experimental Medicine*, **214**, 895-904. <https://doi.org/10.1084/jem.20160801>
- [10] Ghisoni, E., Imbimbo, M., Zimmermann, S. and Valabrega, G. (2019) Ovarian Cancer Immunotherapy: Turning up the Heat. *International Journal of Molecular Sciences*, **20**, Article 2927. <https://doi.org/10.3390/ijms20122927>
- [11] Kanehisa, M. (2000) KEGG: Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes. *Nucleic Acids Research*, **28**, 27-30. <https://doi.org/10.1093/nar/28.1.27>
- [12] Harrell, F.E., Lee, K.L. and Mark, D.B. (1996) Multivariable Prognostic Models: Issues in Developing Models, Evaluating Assumptions and Adequacy, and Measuring and Reducing Errors. *Statistics in Medicine*, **15**, 361-387. [https://doi.org/10.1002/\(sici\)1097-0258\(19960229\)15:4<361::aid-sim168>3.0.co;2-4](https://doi.org/10.1002/(sici)1097-0258(19960229)15:4<361::aid-sim168>3.0.co;2-4)
- [13] Lánčzky, A. and Gyórfy, B. (2021) Web-Based Survival Analysis Tool Tailored for Medical Research (KMplot): Development and Implementation. *Journal of Medical Internet Research*, **23**, e27633. <https://doi.org/10.2196/27633>
- [14] Almazrouei, K.M., Mishra, V., Pandya, H., Sambhav, K. and Bhavsar, S.N. (2025) Tumor Microenvironment and Its Role in Cancer Progression: An Integrative Review. *Cureus*, **17**, e92707. <https://doi.org/10.7759/cureus.92707>
- [15] Zhou, S., Liu, Y., Yin, W., Liao, Q., Quan, Q. and Mu, X. (2019) Clinicopathologic Factors Associated with Short-Term Survival in Advanced Epithelial Ovarian Cancer. *Translational Cancer Research*, **8**, 2396-2404. <https://doi.org/10.21037/tcr.2019.09.53>
- [16] Cao, T. and Shen, H. (2021) Development of a Multi-Gene-Based Immune Prognostic Signature in Ovarian Cancer. *Journal of Ovarian Research*, **14**, Article No. 20. <https://doi.org/10.1186/s13048-021-00766-4>

-
- [17] Zhang, T., Ma, C., Zhang, Z., Zhang, H. and Hu, H. (2021) NF- κ B Signaling in Inflammation and Cancer. *MedComm*, **2**, 618-653. <https://doi.org/10.1002/mco2.104>
- [18] Li, Y., Li, H., Yang, B., Wei, J., Zhen, C. and Feng, L. (2020) Clinical Significance of PI3 and HLA-DOB as Potential Prognostic Predicators for Ovarian Cancer. *Translational Cancer Research*, **9**, 466-476. <https://doi.org/10.21037/tcr.2019.11.30>
- [19] Zheng, M., Mullikin, H., Hester, A., Czogalla, B., Heidegger, H., Vilsmaier, T., *et al.* (2020) Development and Validation of a Novel 11-Gene Prognostic Model for Serous Ovarian Carcinomas Based on Lipid Metabolism Expression Profile. *International Journal of Molecular Sciences*, **21**, Article 9169. <https://doi.org/10.3390/ijms21239169>
- [20] Ghoneum, A. and Said, N. (2019) PI3K-Akt-mTOR and NF κ B Pathways in Ovarian Cancer: Implications for Targeted Therapeutics. *Cancers*, **11**, Article 949. <https://doi.org/10.3390/cancers11070949>
- [21] Sohn, E.J. (2022) PIK3R3, a Regulatory Subunit of PI3K, Modulates Ovarian Cancer Stem Cells and Ovarian Cancer Development and Progression by Integrative Analysis. *BMC Cancer*, **22**, Article No. 708. <https://doi.org/10.1186/s12885-022-09807-7>
- [22] De Henau, O., Rausch, M., Winkler, D., Campesato, L.F., Liu, C., Cymerman, D.H., *et al.* (2016) Overcoming Resistance to Checkpoint Blockade Therapy by Targeting PI3K γ in Myeloid Cells. *Nature*, **539**, 443-447. <https://doi.org/10.1038/nature20554>
- [23] Jiang, C., Liu, R. and Li, Z. (2025) A Phosphatidylinositol 3-Kinase Gamma Inhibitor Enhances Anti-Programmed Death-1/Programmed Death Ligand-1 Antitumor Effects by Remodeling the Tumor Immune Microenvironment of Ovarian Cancer. *MedComm*, **6**, e70223. <https://doi.org/10.1002/mco2.70223>
- [24] Wang, Y., Cheng, X., Li, W. and Zhang, H. (2024) Study on Correlation between CXCL13 and Prognosis and Immune Characteristics of Ovarian Cancer. *Medicine*, **103**, e40272. <https://doi.org/10.1097/md.00000000000040272>
- [25] Ukita, M., Hamanishi, J., Yoshitomi, H., Yamanoi, K., Takamatsu, S., Ueda, A., *et al.* (2022) CXCL13-Producing CD4⁺ T Cells Accumulate in the Early Phase of Tertiary Lymphoid Structures in Ovarian Cancer. *JCI Insight*, **7**, e157215. <https://doi.org/10.1172/jci.insight.157215>