

基于铂类耐药相关基因的卵巢癌预后风险模型构建与验证

隋昱麟, 戴海若, 孙嘉敏, 赵伊娜, 郑靖于

石河子大学临床医学院, 新疆 石河子

收稿日期: 2026年6月21日; 录用日期: 2026年7月15日; 发布日期: 2026年7月22日

摘要

目的: 基于铂类耐药相关基因构建卵巢癌预后模型并探索其潜在的分子机制。方法: 整合TCGA和GTEx数据库转录组数据及临床信息, 联合HGSOC-Platinum数据库鉴定铂类耐药相关差异表达基因(DEG)。通过LASSO-Cox回归构建风险评分模型, 利用Kaplan-Meier曲线、ROC曲线、列线图评估模型效能。采用GO和KEGG富集分析探讨生物学功能, 并通过HPA和TISCH数据库进行外部验证。结果: 共鉴定220个铂类耐药相关DEG, 其中RAD51为关键节点基因。基于18个基因构建的风险评分模型可将患者分为高危、低危组, 两组总生存期差异有统计学意义($P < 0.0001$)。模型预测1、3、5年总生存期的AUC值分别为0.75、0.72、0.78, C指数为0.671。DEG主要富集于PI3K-Akt、p53信号通路及上皮间质转化相关过程。VIM主要表达于成纤维细胞亚群, 且在卵巢癌组织中低表达。结论: 本研究构建的铂类耐药相关基因模型可有效预测卵巢癌患者预后, RAD51和VIM可能通过调控DNA损伤修复及上皮间质转化参与铂类耐药, 为后续机制研究和个体化治疗提供潜在靶点。

关键词

卵巢癌, 铂类耐药, 预后模型, RAD51, Vimentin, 上皮间质转化

Construction and Validation of a Prognostic Risk Model for Ovarian Cancer Based on Platinum-Resistance Related Genes

Yulin Sui, Hairuo Dai, Jiamin Sun, Yina Zhao, Jingyu Zheng

School of Clinical Medicine, Shihezi University, Shihezi Xinjiang

Received: June 21, 2026; accepted: July 15, 2026; published: July 22, 2026

文章引用: 隋昱麟, 戴海若, 孙嘉敏, 赵伊娜, 郑靖于. 基于铂类耐药相关基因的卵巢癌预后风险模型构建与验证[J]. 临床医学进展, 2026, 16(7): 1986-1998. DOI: 10.12677/acm.2026.1672725

Abstract

Objective: To construct a prognostic risk model for ovarian cancer based on platinum-resistance related genes and to explore the underlying molecular mechanisms. **Methods:** Transcriptomic data and clinical information were integrated from TCGA and GTEx databases, and combined with the HGSOC-Platinum database to identify differentially expressed genes (DEGs) associated with platinum resistance. A risk score model was constructed using LASSO-Cox regression analysis. Model performance was evaluated by Kaplan-Meier curves, receiver operating characteristic (ROC) curves, and nomograms. GO/KEGG enrichment analyses were performed to explore biological functions, and external validation was conducted using the HPA and TISCH databases. **Results:** A total of 220 platinum resistance-related DEGs were identified, with *RAD51* as a key node gene. A risk score model based on 18 genes stratified patients into high-risk and low-risk groups, with a statistically significant difference in overall survival between the two groups ($P < 0.0001$). The AUC values for predicting 1-, 3-, and 5-year overall survival were 0.75, 0.72, and 0.78, respectively, with a C-index of 0.671. Enrichment analyses indicated that DEGs were primarily enriched in the PI3K-Akt and p53 signaling pathways, as well as processes related to epithelial-mesenchymal transition (EMT). *VIM* was mainly expressed in fibroblast subpopulations and showed low expression in ovarian cancer tissues. **Conclusion:** The platinum resistance-related gene model constructed in this study effectively predicts the prognosis of ovarian cancer patients. *RAD51* and *VIM* may participate in platinum resistance by regulating DNA damage repair and EMT, providing potential targets for further mechanistic research and personalized therapy.

Keywords

Ovarian Cancer, Platinum Resistance, Prognostic Model, RAD51, Vimentin, Epithelial-Mesenchymal Transition

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, OV)是严重威胁女性生殖系统最常见的恶性肿瘤之一,居全球女性恶性肿瘤发病率的第八位,且难以早期发现,临床防治形势严峻[1][2]。其中,上皮性卵巢癌(epithelial ovarian carcinoma, EOC)是其最常见的病理类型,约占所有卵巢癌病例的90% [3]。目前,EOC的标准治疗方案为肿瘤细胞减灭术联合以铂类药物为基础的辅助化疗[4][5]。然而,尽管患者对初始化疗普遍反应良好,但70%以上的患者在后续治疗过程中仍会反复复发,其中,铂类耐药是导致治疗失败和预后不良的核心因素[6]。因此,精准识别铂类耐药高危人群、寻找可靠的生物标志物以实现早期干预,是改善卵巢癌整体预后的关键策略。

然而,当前临床实践中对铂类耐药的预测能力仍较为有限。传统的临床病理指标,如国际妇产科联盟(FIGO)分期、病理类型及术后残余病灶大小等,虽与患者整体预后相关,却难以精准预测个体对铂类药物的治疗反应。尽管以同源重组修复缺陷(homologous recombination deficiency, HRD)状态为代表的部分生物标志物已逐步应用于临床,但仍难以全面解释铂类耐药的复杂机制。这一现状提示,铂类耐药机制具有高度异质性与复杂性,可能由DNA损伤修复、药物外排、细胞凋亡抑制、上皮-间质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT)及肿瘤微环境重塑等多个信号通路的交互作用共同驱动[7]。

本研究基于癌症基因组图谱(The Cancer Genome Atlas, TCGA)数据库的转录组学数据及铂类耐药相关基因集, 筛选与卵巢癌铂类耐药相关的差异表达基因。在此基础上, 整合关键预后基因与临床病理特征, 构建并验证一种能够有效预测铂类耐药的预后模型, 旨在早期识别高危人群, 为制定个体化治疗策略提供理论依据。此外, 本研究对模型关键基因进行深入分析, 初步探讨其在卵巢癌进展中的潜在作用机制, 为未来靶向这些分子标志物的精准治疗奠定基础。

2. 资料与方法

2.1. 数据来源与筛选

本研究的卵巢癌组织转录组数据、对应临床信息及预后生存资料来源于癌症基因组图谱(The Cancer Genome Atlas, TCGA)数据库(<https://xena.ucsc.edu/>), 共获取 429 例卵巢癌肿瘤样本。正常卵巢组织的转录组数据及预后生存资料来源于 GTEx 数据库(Genotype-Tissue Expression), 共获取 112 例正常卵巢组织样本作为对照。铂类耐药相关基因集来源于 HGSOC-Platinum 数据库(<http://ptcr-ddr.cptac-data-view.org>), 共获取 717 个与铂类耐药相关的基因。

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

采用 R 4.4.2 软件中的“limma”包对整合后的 TCGA 和 GTEx 转录组数据进行差异分析, 筛选卵巢癌组织与正常卵巢组织的差异表达基因(differentially expressed genes, DEGs), 并绘制火山图和热图。选取 $|\log_2 \text{FC}(\text{fold change})| \geq 2$ 且 $P < 0.01$ 为筛选阈值。

2.3. 铂类耐药相关 DEGs 的获取及蛋白质 - 蛋白质互作网络分析

将上述筛选获得的 DEGs 与 HGSOC-Platinum 数据库中的 717 个铂类耐药相关基因取交集, 获得与卵巢癌铂类耐药相关的 DEGs。为进一步探究铂类耐药相关 DEGs 之间的相互作用关系, 将其导入 STRING 数据库(<https://cn.string-db.org/>)构建蛋白质 - 蛋白质互作(protein-protein interaction, PPI)网络。设置交互作用置信度评分 > 0.4 为筛选阈值, 利用 Cytoscape 软件对 PPI 网络进行分析, 识别网络中的核心节点基因。

2.4. 预后预测模型的构建

本研究技术路线如下所示(图 1)。将获得的铂类耐药相关差异表达基因的转录组表达谱数据与患者生存信息进行整合, 以总生存期(overall survival, OS)作为预后评价指标。采用依次回归策略对候选基因进行筛选: 首先进行单因素 Cox 回归分析, 初步筛选与预后相关的差异基因; 随后通过 LASSO 回归进一步压缩变量, 防止模型过拟合; 最后将筛选所得基因纳入多因素 Cox 回归分析, 确定最佳预后相关基因组合, 并构建风险评分(Risk Score)预测模型[8]。风险评分计算公式为: $\text{Risk score} = \sum(\text{Coef}_i \times \text{Expression}_i)$, 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。最终共纳入 18 个关键基因构建预后模型。

根据风险评分的中位值和最佳截断值, 将患者分别划分为高风险组与低风险组。使用“survminer”R 包绘制 Kaplan-Meier 生存曲线, 通过 log-rank 检验比较两组间总生存期是否存在差异, 以评估模型对患者预后的区分能力[9]。

为评估风险评分是否可作为卵巢癌患者的独立预后因素, 将风险评分与临床病理特征(包括年龄、FIGO 分期、病理分级等)共同纳入单因素及多因素 Cox 回归分析, 构建预测卵巢癌患者生存概率的列线

图(nomogram)模型。采用校准曲线评估列线图预测概率与实际观测值的一致性,通过受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线计算曲线下面积(area under the curve, AUC)以评价模型的预测准确性,并绘制决策曲线分析(decision curve analysis, DCA)评估模型的临床净收益。上述分析分别借助“rms”、“survminer”、“timeROC”及“dcurves”等 R 包完成。

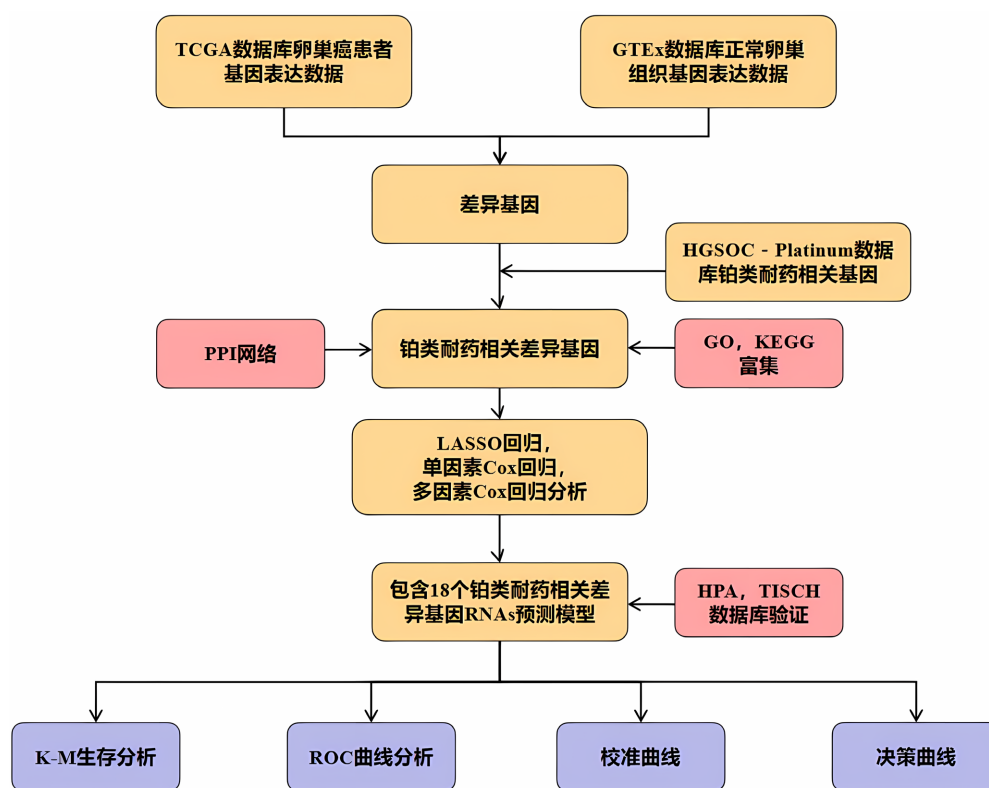


Figure 1. Study flow chart
图 1. 研究流程图

2.5. 功能富集分析

为探究卵巢癌铂类耐药相关差异表达基因(DEGs)潜在的生物学功能及其参与的信号通路,采用“clusterProfiler”包对其进行基因本体(Gene Ontology, GO)功能注释分析和京都基因与基因组百科全书(Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes, KEGG)通路富集分析,筛选出显著富集的 GO 条目及 KEGG 通路,选取 $P < 0.05$ 为显著性阈值[10]。

2.6. 关键基因的验证

为验证预后模型中回归系数绝对值(|coef|)最高的关键基因在蛋白水平的表达差异,采用人类蛋白质表达图谱(Human Protein Atlas, HPA)数据库(<https://www.proteinatlas.org>)获取该基因编码蛋白在正常卵巢组织与卵巢癌组织中的免疫组化染色结果,比较两者之间的蛋白表达水平差异[11]。

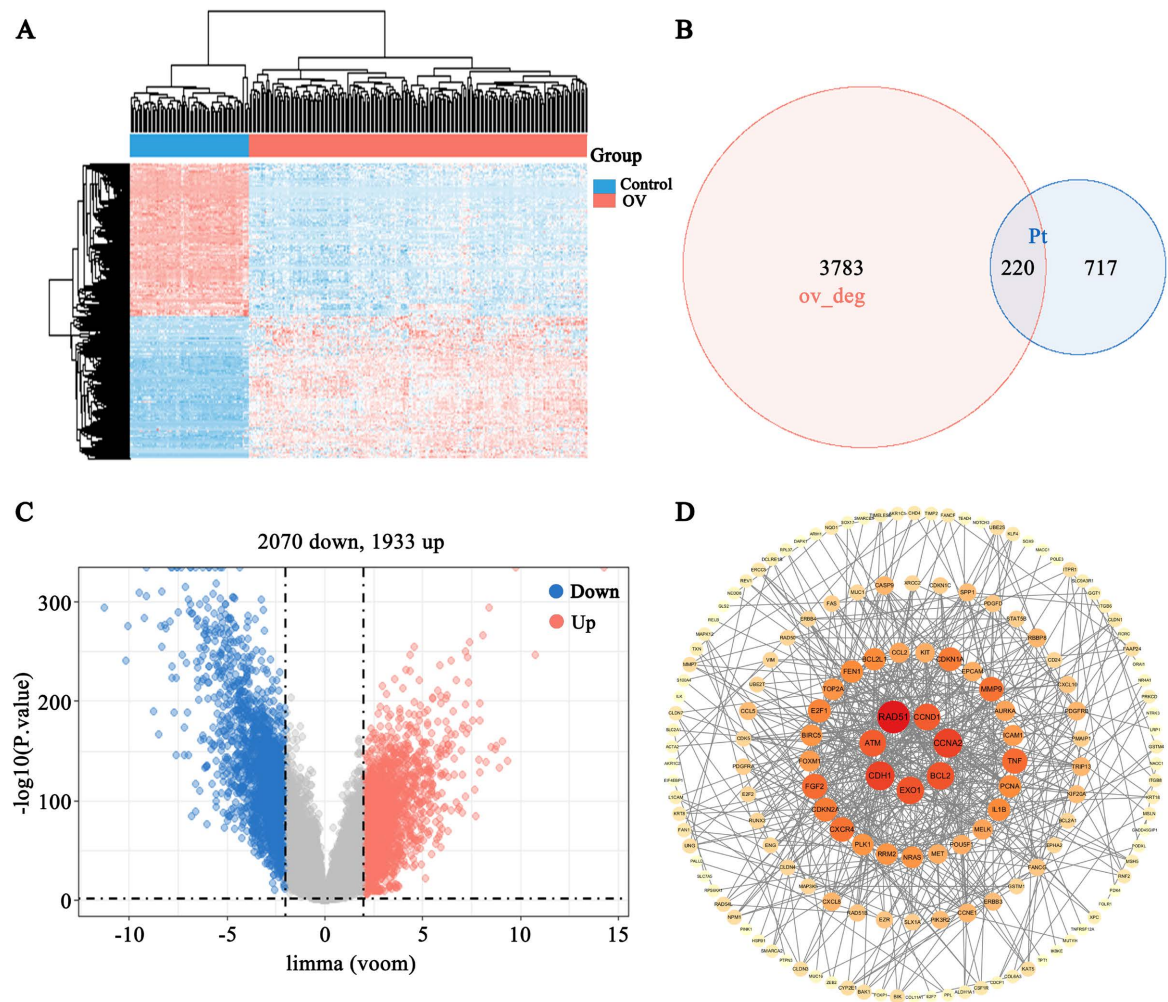
进一步探究该关键基因在肿瘤微环境中不同细胞亚群的表达分布特征,利用肿瘤免疫单细胞中心(Tumor Immune Single-cell Hub, TISCH; <http://tisch.comp-genomics.org>)数据库,获取 GSE118828 和 GSE147082 单细胞 RNA 测序数据集。通过该平台对关键基因在不同细胞亚群中的表达水平进行可视化分析,以明确其特异性表达的细胞类型[12]。

为深入阐明关键基因的调控机制，基于 CIBERSORT 算法分析 TCGA 数据中关键基因表达水平与免疫细胞浸润的相关性。由于样本限制，本研究未采用 qRT-PCR 技术验证关键基因表达水平与患者预后的关系。

3. 结果

3.1. 卵巢癌铂类耐药相关差异表达基因的筛选

本研究共纳入 TCGA 数据库中 249 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。采用 Limma 方法筛选差异表达基因($|\log_2FC| \geq 2, P < 0.01$)，共获得差异表达基因 4003 个(上调基因 1993 个，下调基因 2070 个)，结果以火山图及热图展示(图 2(A)，图 2(C))。将上述 DEGs 与 HGSOC-Platinum 数据库中的 717 个铂类耐药相关基因取交集，共获得 220 个卵巢癌铂类耐药相关 DEGs (图 2(B))。为进一步探究这些基因间的相互作用，构建蛋白质 - 蛋白质互作(PPI)网络显示，RAD51 为关键节点基因(图 2(D))。



注：(A) 差异表达基因热图；(B) 韦恩图显示差异表达基因与 HGSOC-Platinum 数据库铂类耐药相关基因的交集；(C) 差异表达基因火山图；(D) 铂类耐药相关差异表达基因的蛋白质 - 蛋白质互作(PPI)网络。

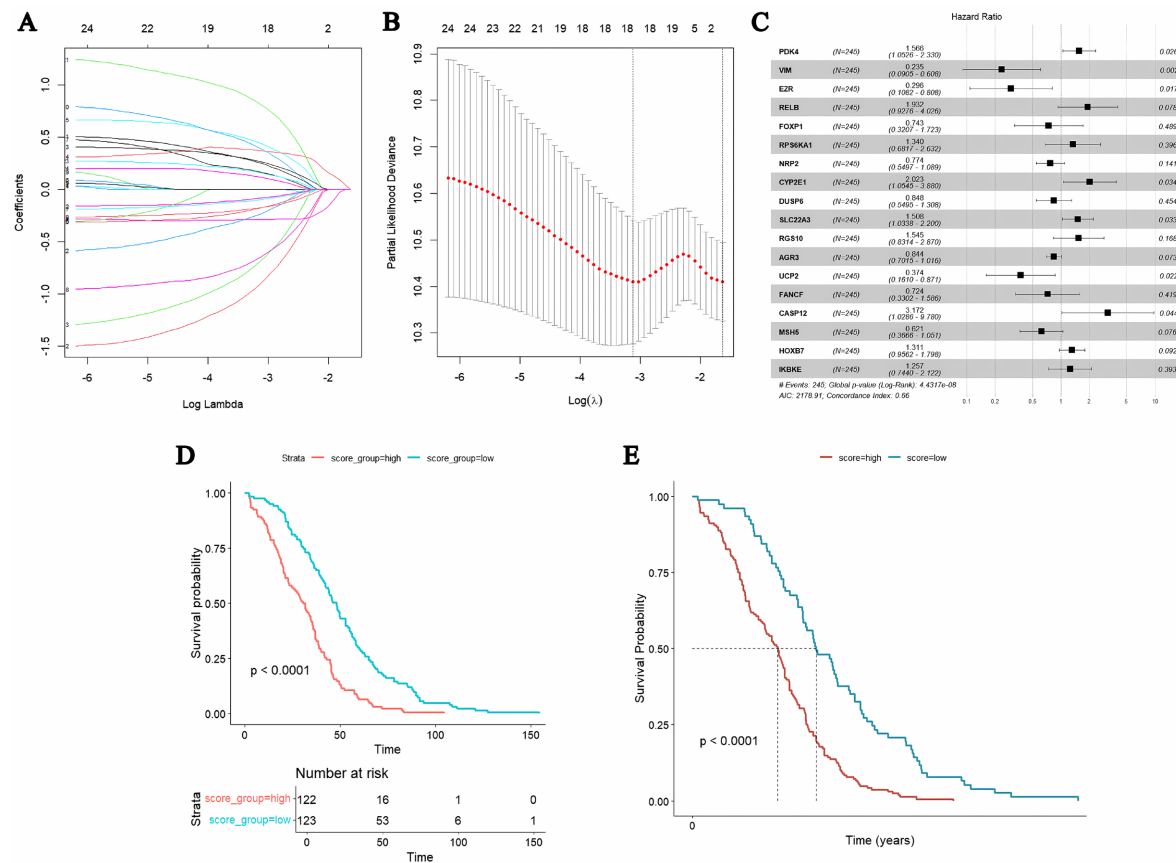
Figure 2. Screening of differentially expressed genes associated with platinum resistance in ovarian cancer
图 2. 卵巢癌铂类耐药相关差异表达基因的筛选

为筛选与卵巢癌患者预后相关的关键基因，对 220 个铂类耐药相关 DEGs 依次进行单因素 Cox 回归分析，初步筛选出 24 个与总生存期显著相关的基因。随后通过 LASSO 回归分析最终确定 18 个基因用于构建预后模型(图 3(A), 图 3(B))，包括: *PDK4*、*VIM*、*EZR*、*RELB*、*FOXP1*、*RPS6KA1*、*NRP2*、*CYP2E1*、*DUSP6*、*SLC22A3*、*RGS10*、*AGR3*、*UCP2*、*FANCF*、*CASP12*、*MSH5*、*HOXB7*、*IKBKE*。

基于多因素 Cox 回归分析结果，构建风险评分(Risk Score)模型(图 3(C))。结果显示，*PDK4*、*CYP2E1*、*SLC22A3* 及 *CASP12* 为危险因素(风险比 > 1)，而 *VIM*、*EZR* 与 *UCP2* 为保护因素(风险比 < 1)。

3.2. 预后风险评估模型的效能验证与评价

分别以中位值和最佳截断值为界将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均显著长于高风险组($P < 0.0001$)，表明该风险评分模型能够有效预测患者的生存情况(图 3(D), 图 3(E))。



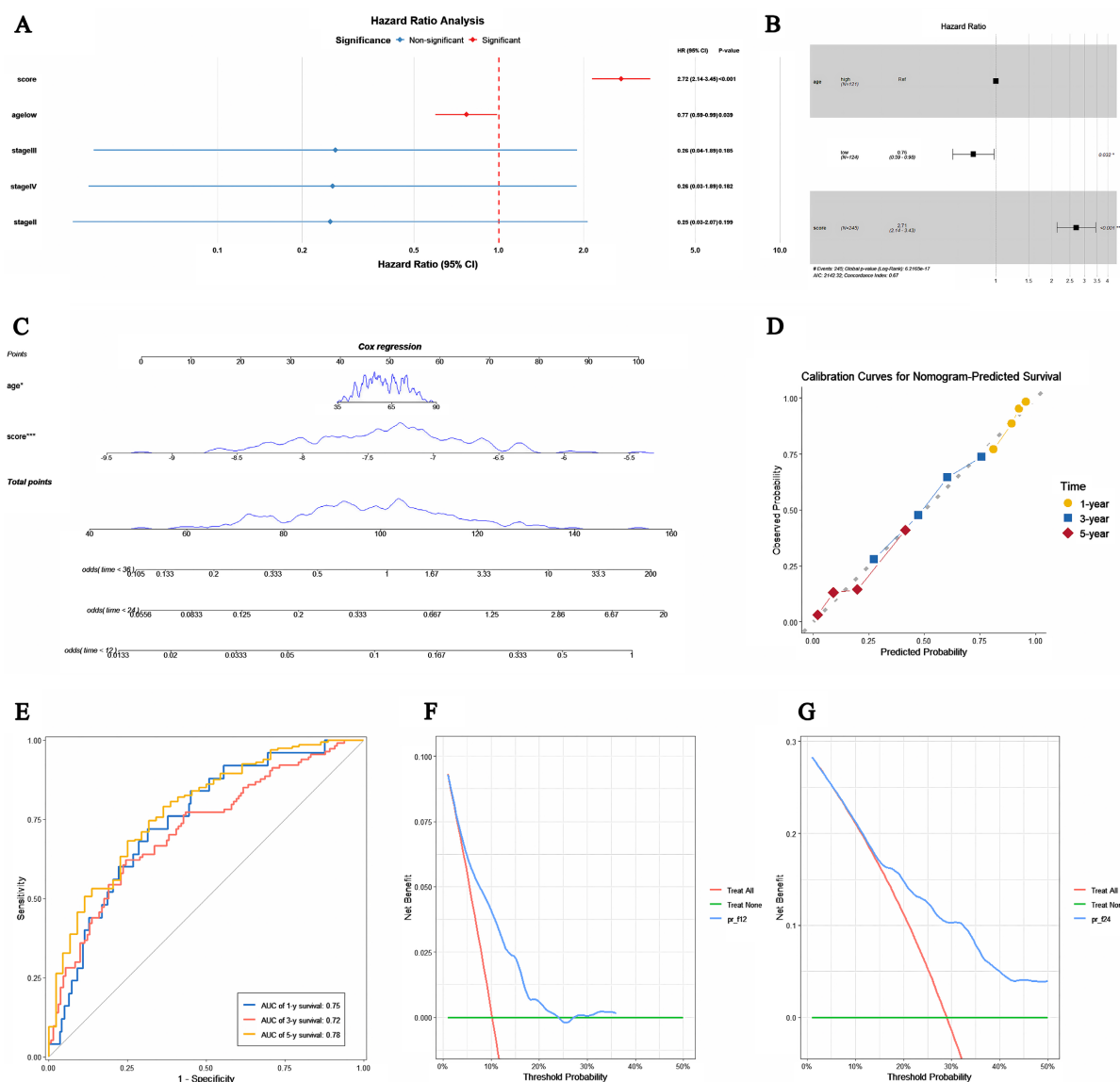
注: (A) LASSO 回归模型中预后相关基因的系数变化曲线; (B) LASSO 回归交叉验证图; (C) 多因素 Cox 回归分析预后基因森林图; (D) 以风险评分中位值划分高低风险组的总生存期(OS) Kaplan-Meier 生存曲线; (E) 以风险评分最佳截断值划分高低风险组的总生存期(OS) Kaplan-Meier 生存曲线。

Figure 3. Construction of a prognostic risk assessment model for ovarian cancer
图 3. 卵巢癌预后风险评估模型的构建

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、病理分期等临床病理特征共同纳入单因素及多因素 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显著性($P < 0.001$)，提示相较于其他临床病理特征，其具备更强的独立预后预测价值(图 4(A), 图 4(B))。基于多

因素分析结果,构建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 4(C))。

采用受试者工作特征(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 0.75、0.72 和 0.78,表明模型具有较好的预测准确性(图 4(E))。校准曲线分析显示,列线图预测的生存概率与实际观测值具有良好的一致性(C 指数 = 0.671, 95%置信区间: 0.633~0.708)(图 4(D))。决策曲线分析进一步证实,该模型能够为患者带来临床净获益(图 4(F), 图 4(G))。综上所述,本研究构建的预测模型能够较为可靠地评估卵巢癌患者的生存结局。



注: (A) 临床病理特征及风险评分的单因素 Cox 回归分析森林图; (B) 临床病理特征及风险评分的多因素 Cox 回归分析森林图; (C) 基于多因素 Cox 回归分析构建列线图模型; (D) 校准曲线(C 指数: 0.671, 95%CI: 0.633~0.708); (E) 卵巢癌患者 1、3、5 年总生存期的受试者工作特征(ROC)曲线; (F) 风险评分模型预测 1 年生存率的决策曲线分析(DCA); (G) 风险评分模型预测 2 年生存率的决策曲线分析(DCA)。

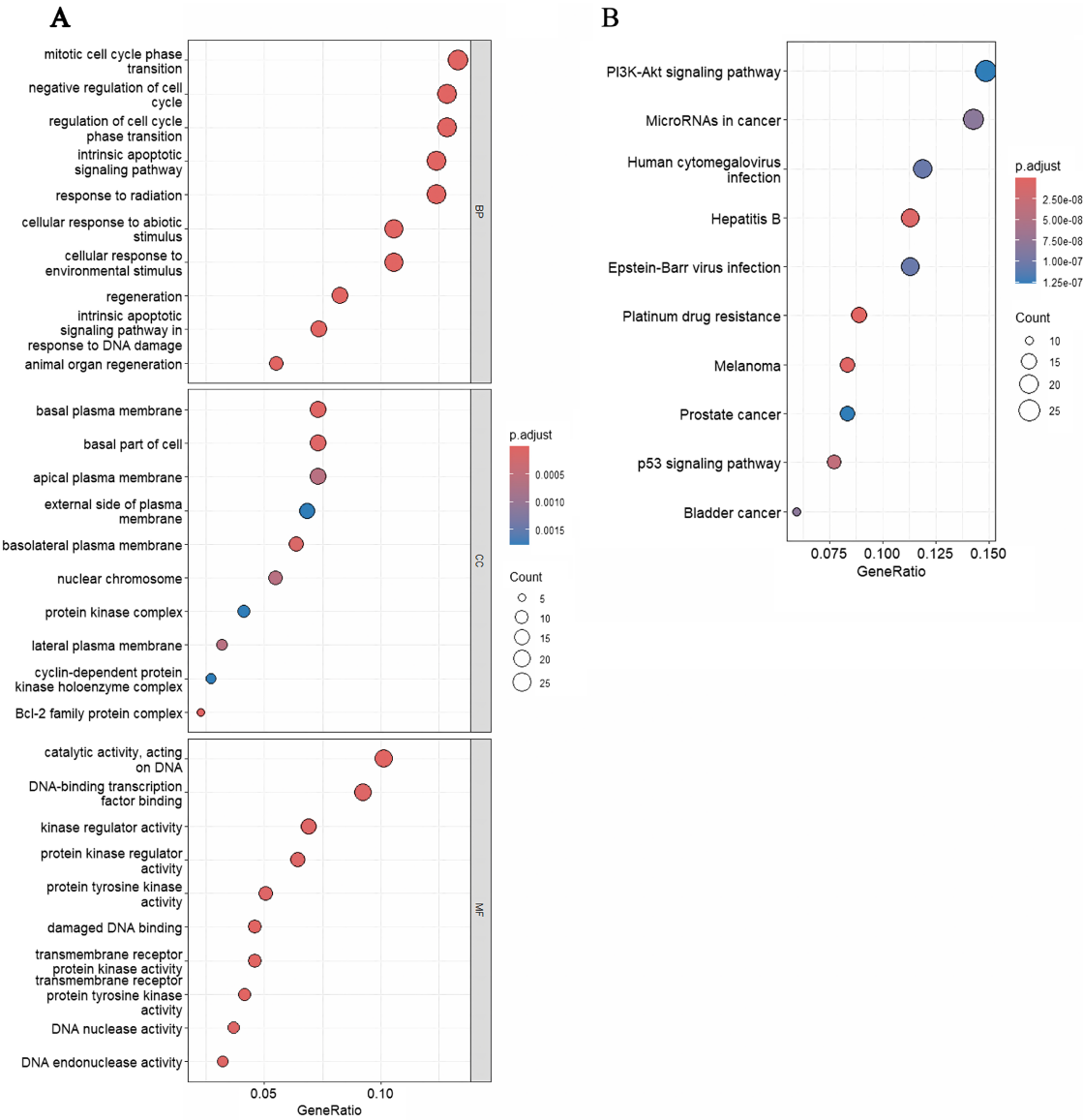
Figure 4. Independent prognostic value and predictive performance evaluation of the risk score model

图 4. 风险评分模型的独立预后价值及预测效能评价

3.3. 铂类耐药相关差异表达基因的功能富集分析

为深入探究所筛选的 220 个铂类耐药相关差异表达基因(DEGs)潜在的生物学功能及其参与的信号通路, 本研究进行了基因本体(GO)功能注释和京都基因与基因组百科全书(KEGG)通路富集分析($P < 0.05$)。

GO 富集分析结果如下所示(图 5(A))。在生物学过程方面, DEGs 显著富集于有丝分裂细胞周期相变及内在凋亡信号通路过程, 提示铂类耐药可能与细胞增殖失控及凋亡抵抗密切相关。在细胞组分层面, DEGs 主要定位于基底/顶端质膜及核染色体, 表明细胞极性的丧失和表观遗传调控可能参与卵巢癌的侵袭转移过程, 其中极性丧失是上皮 - 间质转化的标志事件, 与肿瘤侵袭和转移密切相关。在分子功能方面, DEGs 显著富集于蛋白酪氨酸激酶活性、DNA 损伤结合等功能, 上述功能在卵巢癌的发生发展及化疗应答中均发挥重要作用。



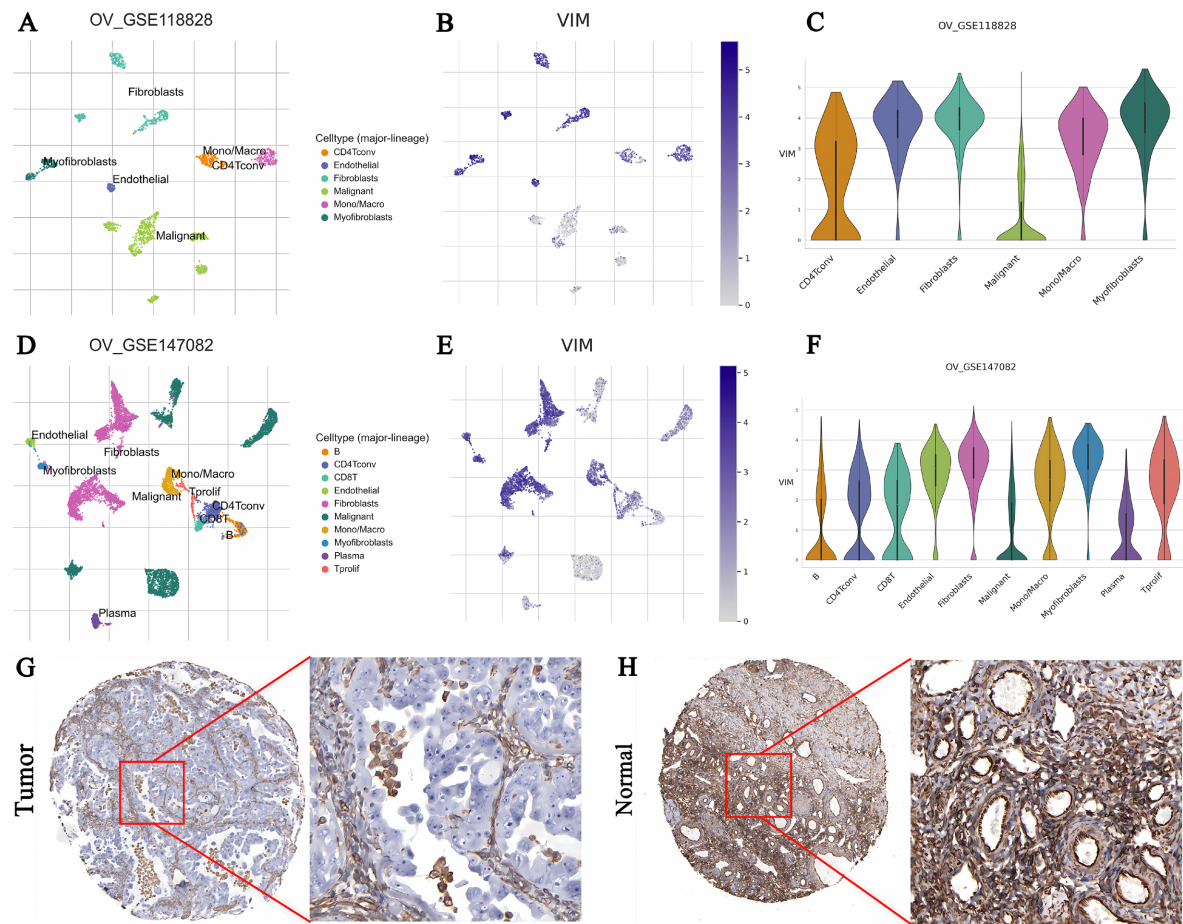
注: (A) 基因本体(GO)功能富集分析结果; (B) 京都基因与基因组百科全书(KEGG)通路富集分析结果。

Figure 5. Functional enrichment analysis of platinum resistance-related DEGs in ovarian cancer
图 5. 卵巢癌铂类耐药相关差异表达基因的功能富集分析

KEGG 通路富集分析结果如下所示(图 5(B))。DEGs 显著富集于肿瘤发生发展及化疗耐药相关的信号通路。PI3K-Akt 信号通路及 p53 信号通路, 分别代表驱动细胞增殖的核心癌性信号及关键的肿瘤抑制机制, 二者在卵巢癌中常发生突变或异常表达; 铂类药物耐药性通路, 提示 DEGs 可能密切参与铂类药物的固有性或获得性耐药过程; 人巨细胞病毒、EB 病毒感染等病毒感染相关通路, 反映肿瘤微环境中慢性炎症信号的活化, 此类炎症微环境已被证实可促进肿瘤进展及免疫逃逸; miRNAs 相关通路, 提示 DEGs 可能通过调控癌基因或抑癌基因表达参与卵巢癌进展及耐药形成。上述结果表明, 卵巢癌铂类耐药机制具有高度复杂性, 涉及 DNA 损伤修复、凋亡抑制、上皮-间质转化及肿瘤微环境调控等多条信号通路的协同作用。

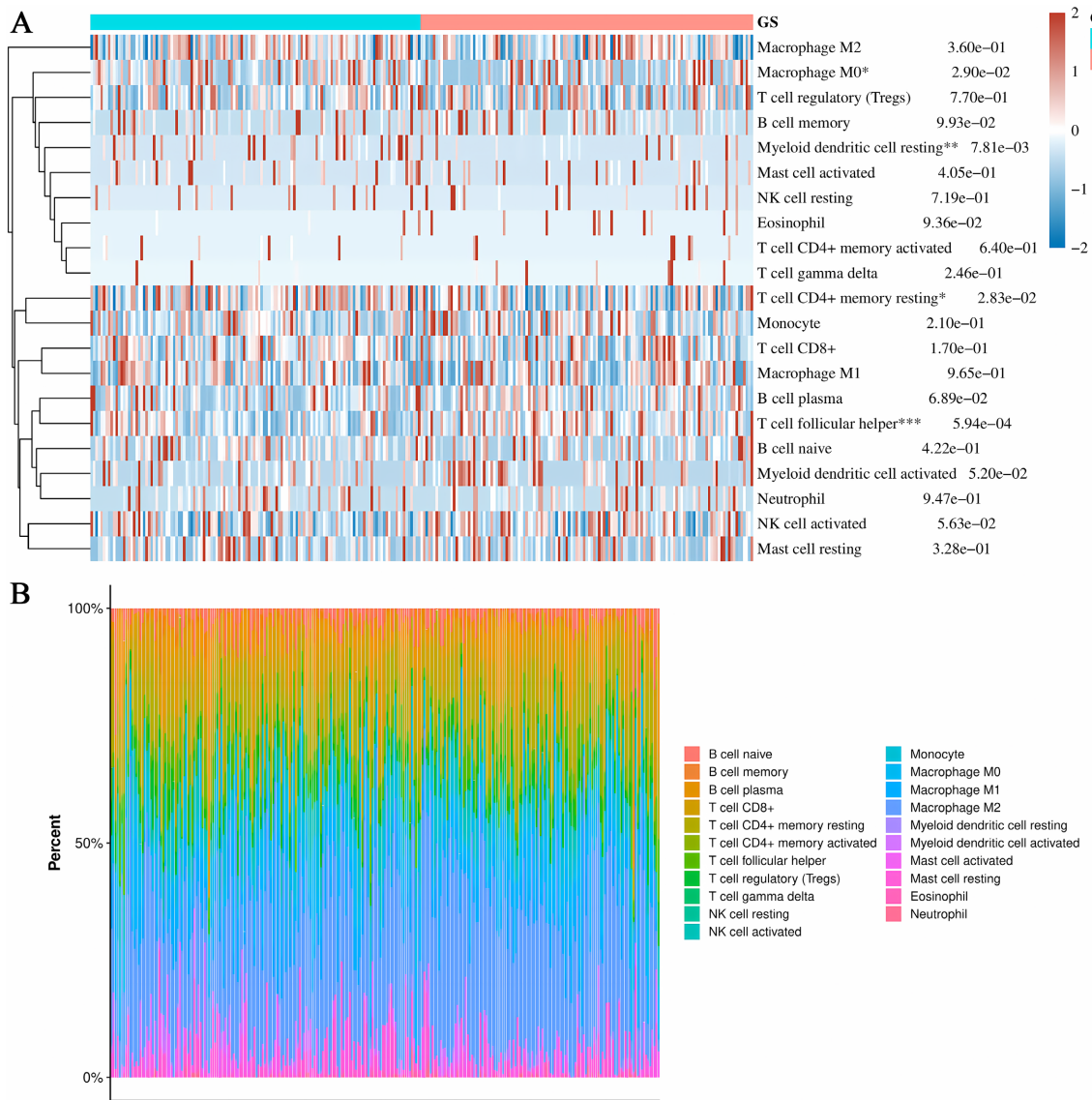
3.4. 关键基因的外部数据库验证

TISCH 单细胞转录组数据分析显示, 模型中回归系数绝对值(|coef|)最高的关键基因 *VIM* 基因主要表达于成纤维细胞(Fibroblasts)及肌成纤维细胞(Myofibroblasts) (图 6(A)~(F))。这两种细胞亚群已被证实在上皮-间质转化(EMT)进程中发挥重要调控作用, 提示 *VIM* 可能通过调节 EMT, 进而影响卵巢癌铂类药物耐药性。



注: (A)~(C) 单细胞 RNA 测序数据集 GSE118828 中不同细胞亚群的 UMAP 聚类图及 *VIM* 基因表达分布特征与小提琴图; (D)~(F) 单细胞 RNA 测序数据集 GSE147082 中不同细胞亚群的 UMAP 聚类图及 *VIM* 基因表达分布特征与小提琴图; (G) 卵巢癌组织中 Vimentin 蛋白的免疫组织化学染色结果(HPA 数据库); (H) 正常卵巢组织中 Vimentin 蛋白的免疫组织化学染色结果(HPA 数据库)。

Figure 6. External validation of the key gene in ovarian cancer
图 6. 关键基因在卵巢癌中的外部数据库验证



注：(A) *VIM* 高表达组与低表达组中 21 种免疫细胞浸润丰度的差异热图；(B) *VIM* 高表达组与低表达组中 21 种免疫细胞组成比例的堆叠柱状图。GS：基因集分组，G1 为 *VIM* 高表达组，G2 为 *VIM* 低表达组。

Figure 7. Correlation analysis between *VIM* expression and tumor immune microenvironment

图 7. *VIM* 表达与肿瘤免疫微环境的相关性分析

此外，*VIM* 表达水平与肿瘤免疫微环境重塑密切相关。与低表达组(G2)相比，高表达组(G1)中静息髓系树突状细胞(myeloid dendritic cell resting)和 M0 型巨噬细胞(macrophage M0)的浸润丰度显著增加；而滤泡辅助 T 细胞(T cell follicular helper)和静息 CD4⁺记忆 T 细胞(T cell CD4⁺ memory resting)的浸润水平显著降低(图 7(A)，图 7(B))。

进一步通过人类蛋白质表达图谱(HPA)数据库对 *VIM* 进行蛋白表达水平验证。免疫组织化学染色结果显示，Vimentin 蛋白在卵巢癌组织中的表达水平低于正常卵巢组织(图 6(G)，图 6(H))。

4. 讨论

卵巢癌是严重威胁女性生殖系统的恶性肿瘤之一。目前，肿瘤细胞减灭术联合以铂类药物为基础的

辅助化疗是其标准治疗方案。尽管多数患者在初始治疗阶段对铂类药物反应普遍敏感,但后续铂类耐药仍是制约患者长期生存的关键瓶颈。因此,挖掘新的分子标志物并开发个体化治疗策略,对于改善卵巢癌患者的临床预后具有重要的临床应用价值。

本研究基于生物信息学方法分析了卵巢癌铂类耐药相关基因的表达差异及预后价值。通过整合TCGA转录组数据与HGSOC-Platinum数据库,共筛选出220个铂类耐药相关的差异表达基因。蛋白互作网络分析发现,RAD51具有最高的连接度。本研究通过单变量Cox回归分析初步筛选出24个与预后相关的铂类耐药基因,进一步采用LASSO回归和多因素Cox回归分析,构建了一个包含18个基因的预后风险评分模型。Kaplan-Meier生存曲线分析显示,低风险组患者的总生存期均显著长于高风险组,表明该风险评分模型能够有效预测患者的生存情况。为提升模型的临床应用价值,整合风险评分与其他临床病理特征构建了列线图模型,随后进行ROC曲线、校准曲线、决策曲线分析,结果均提示模型具有较好的预测准确性。

RAD51作为一种DNA结合蛋白,主要功能是修复高细胞毒性的DNA双链断裂(DNA double-strand breaks, DSBs)并恢复停滞的复制叉,在同源重组(homologous recombination, HR)修复中发挥关键作用[13]。而HR是细胞应对铂类药物所致DNA损伤的主要修复途径[14]-[16]。本研究发现,RAD51是铂类耐药相关基因蛋白质-蛋白质互作(PPI)网络中最显著的节点基因,这与既往研究中RAD51在多种癌症类型中表达上调并与不良预后相关的结论一致[17]-[19]。现有研究表明,RAD51在化疗耐药性中发挥重要作用。特别是在上皮性卵巢癌中,RAD51的高表达已被证实与铂类药物治疗后的早期复发及细胞毒性T细胞浸润受损密切相关[20]。此外,在乳腺癌干细胞中,BMI1可快速定位至停滞的复制叉,招募RAD51并激活HR修复机制,从而驱动化疗耐药;而应用RAD51抑制剂则可使肿瘤细胞恢复对顺铂的敏感性[21]。综上所述,RAD51作为铂类耐药的关键调控因子,具备作为卵巢癌治疗靶点的潜在价值。未来研究可进一步探索靶向RAD51的小分子抑制剂或基因沉默策略,以期逆转铂类耐药提供新的干预途径。然而,在本研究构建的多基因模型中,RAD51未能入选,这可能是由于RAD51与模型中已纳入的FANCF在生物学功能上高度重叠,二者共同参与DNA损伤修复,因此,RAD51因与模型基因存在共线性及功能冗余而被优化剔除。

Vimentin作为III型中间丝蛋白,在上皮-间质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT)过程中发挥重要作用。EMT是研究最广泛的细胞可塑性机制之一,表现为上皮细胞极性丧失、细胞间黏附减弱,并获得间充质细胞特性,如纺锤形形态、迁移能力增强及细胞外基质分泌能力提升[22]。在肿瘤进展中,EMT被广泛认为是肿瘤细胞获得侵袭性、化疗耐药性及转移能力的关键过程[23]-[25]。亦有研究认为,EMT作为一种表观遗传重编程机制,可使分化的肿瘤细胞获得类似肿瘤干细胞(cancer stem cell, CSC)的特性,包括更强的肿瘤起始能力、对多种疗法的耐受性以及在不利的微环境中生存的能力,从而促进肿瘤复发与扩散[26]-[28]。

作为EMT的标志性分子,Vimentin在卵巢癌中的预后价值仍存在一定争议。部分研究表明,Vimentin高表达与卵巢癌患者较好的预后相关,且其表达水平与组织病理类型、肿瘤分级或FIGO分期无关[29]。亦有研究显示,E-cadherin低表达联合Vimentin高表达与卵巢癌更长的总生存期相关[30]。在子宫内膜样卵巢癌中,Vimentin同样被认为是预后良好的标志物。在本研究中,通过HPA数据库分析发现,卵巢癌组织中Vimentin蛋白表达水平低于正常卵巢组织,与上述部分研究结果一致。这一现象不同于多数实体肿瘤中Vimentin高表达提示不良预后的普遍规律,提示Vimentin在卵巢癌中可能存在独特的调控机制。进一步研究表明,在卵巢癌细胞系中敲低VIM表达可通过延长G2期阻滞及增强胞吐作用,增强细胞对顺铂的抵抗能力,提示Vimentin可能在铂类耐药中发挥保护性作用[31]。

单细胞转录组数据分析发现,VIM主要表达于成纤维细胞及肌成纤维细胞,这两类细胞亚群是肿瘤微环境的重要组成成分。其中,肿瘤相关成纤维细胞(cancer-associated fibroblasts, CAFs)可通过分泌细胞

因子及重塑细胞外基质,促进肿瘤细胞 EMT 进程及化疗耐药[32]。因此, VIM 在这些细胞亚群中的表达可能通过参与肿瘤微环境调控来影响卵巢癌铂类耐药。未来研究应进一步阐明 Fibroblasts 和 Myofibroblasts 中 VIM 的具体作用机制,并开发靶向 VIM 的卵巢癌铂类耐药治疗新策略[33] [34]。免疫浸润分析表明, VIM 高表达肿瘤可能具备更强的免疫监视潜能,其中, M0 型巨噬细胞作为巨噬细胞的前体状态,在特定微环境信号下可向 M1 型抗肿瘤表型极化,从而发挥杀伤肿瘤细胞的功能。这一结果提示, VIM 高表达可能通过重塑 TME,使其向“免疫监视”状态偏移,从而发挥保护性作用。总之,在卵巢癌中, VIM 可能通过重塑免疫微环境、增强先天免疫监视潜能而发挥保护性作用,而非通过经典的 EMT 途径促进肿瘤侵袭。

然而,本研究仍存在一定局限性。首先,研究数据均来自 TCGA 等公共数据库,仍需要在独立临床样本中进行外部验证。其次,关键基因在卵巢癌铂类耐药中的具体分子机制有待进一步探讨。综上所述,该风险评分模型在临床监测与个体化治疗中的实际应用价值,仍需通过多中心、大样本研究进一步评估。

综上所述,本研究鉴定了 18 个与卵巢癌铂类耐药相关的关键基因,并构建了一个具有较高预测能力的风险评分模型,为深入理解铂类耐药机制提供了新的理论视角,未来研究可针对这些关键基因探索个体化精准治疗策略,为改善铂类耐药卵巢癌患者的临床预后提供新的方向。

参考文献

- [1] Caruso, G., Weroha, S.J. and Cliby, W. (2025) Ovarian Cancer. *Journal of the American Medical Association*, **334**, 1278-1291. <https://doi.org/10.1001/jama.2025.9495>
- [2] 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>
- [3] Cree, I.A., White, V.A., Indave, B.I. and Lokuhetty, D. (2020) Revising the WHO Classification: Female Genital Tract Tumours. *Histopathology*, **76**, 151-156. <https://doi.org/10.1111/his.13977>
- [4] Lheureux, S., Braunstein, M. and Oza, A.M. (2019) Epithelial Ovarian Cancer: Evolution of Management in the Era of Precision Medicine. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, **69**, 280-304. <https://doi.org/10.3322/caac.21559>
- [5] Mukherjee, A., Huynh, V., Gaines, K., Reh, W.A. and Vasquez, K.M. (2019) Targeting the High-Mobility Group Box 3 Protein Sensitizes Chemoresistant Ovarian Cancer Cells to Cisplatin. *Cancer Research*, **79**, 3185-3191. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.can-19-0542>
- [6] Luvero, D., Plotti, F., Aloisia, A., Montera, R., Terranova, C., Carlo De Cicco Nardone, et al. (2019) Ovarian Cancer Relapse: From the Latest Scientific Evidence to the Best Practice. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*, **140**, 28-38. <https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2019.05.014>
- [7] Nayak, R., Pandey, S., Kumar, D., Kumar, S. and Pai, K.S.R. (2025) Signaling Networks and Mirna Crosstalk in Ovarian Cancer Chemoresistance. *Journal of Ovarian Research*, **18**, Article No. 185. <https://doi.org/10.1186/s13048-025-01770-8>
- [8] 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)
- [9] Lánczky, A. and Györfy, 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>
- [10] Kanehisa, M. and Goto, S. (2000) KEGG: Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes. *Nucleic Acids Research*, **28**, 27-30. <https://doi.org/10.1093/nar/28.1.27>
- [11] Thul, P.J. and Lindskog, C. (2018) The Human Protein Atlas: A Spatial Map of the Human Proteome. *Protein Science*, **27**, 233-244. <https://doi.org/10.1002/pro.3307>
- [12] Han, Y., Wang, Y., Dong, X., Sun, D., Liu, Z., Yue, J., et al. (2023) TISCH2: Expanded Datasets and New Tools for Single-Cell Transcriptome Analyses of the Tumor Microenvironment. *Nucleic Acids Research*, **51**, D1425-D1431. <https://doi.org/10.1093/nar/gkac959>
- [13] Wang, Z., Jia, R., Wang, L., Yang, Q., Hu, X., Fu, Q., et al. (2022) The Emerging Roles of Rad51 in Cancer and Its Potential as a Therapeutic Target. *Frontiers in Oncology*, **12**, Article 935593. <https://doi.org/10.3389/fonc.2022.935593>
- [14] Oh, J. and Myung, K. (2022) Crosstalk between Different DNA Repair Pathways for DNA Double Strand Break Repairs. *Mutation Research/Genetic Toxicology and Environmental Mutagenesis*, **873**, Article 503438. <https://doi.org/10.1016/j.mrgentox.2021.503438>

- [15] Pikkusaari, S., Tumiati, M., Virtanen, A., Oikkonen, J., Li, Y., Perez-Villatoro, F., *et al.* (2023) Functional Homologous Recombination Assay on FFPE Specimens of Advanced High-Grade Serous Ovarian Cancer Predicts Clinical Outcomes. *Clinical Cancer Research*, **29**, 3110-3123. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.ccr-22-3156>
- [16] Wong-Brown, M.W., van der Westhuizen, A. and Bowden, N.A. (2020) Targeting DNA Repair in Ovarian Cancer Treatment Resistance. *Clinical Oncology*, **32**, 518-526. <https://doi.org/10.1016/j.clon.2020.03.005>
- [17] Alshareeda, A.T., Negm, O.H., Aleskandarany, M.A., Green, A.R., Nolan, C., TigHhe, P.J., *et al.* (2016) Clinical and Biological Significance of RAD51 Expression in Breast Cancer: A Key DNA Damage Response Protein. *Breast Cancer Research and Treatment*, **159**, 41-53. <https://doi.org/10.1007/s10549-016-3915-8>
- [18] Mitra, A., Jameson, C., Barbachano, Y., Sanchez, L., Kote-Jarai, Z., Peock, S., *et al.* (2009) Overexpression of RAD51 Occurs in Aggressive Prostatic Cancer. *Histopathology*, **55**, 696-704. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2559.2009.03448.x>
- [19] Tennstedt, P., Fresow, R., Simon, R., Marx, A., Terracciano, L., Petersen, C., *et al.* (2013) RAD51 Overexpression Is a Negative Prognostic Marker for Colorectal Adenocarcinoma. *International Journal of Cancer*, **132**, 2118-2126. <https://doi.org/10.1002/ijc.27907>
- [20] Hoppe, M.M., Jaynes, P., Wardyn, J.D., Upadhyayula, S.S., Tan, T.Z., Lie, S., *et al.* (2021) Quantitative Imaging of RAD51 Expression as a Marker of Platinum Resistance in Ovarian Cancer. *EMBO Molecular Medicine*, **13**, e13366. <https://doi.org/10.15252/emmm.202013366>
- [21] Azzoni, V., Wicinski, J., Macario, M., Castagné, M., Finetti, P., Ambrosova, K., *et al.* (2022) BMI1 Nuclear Location Is Critical for RAD51-Dependent Response to Replication Stress and Drives Chemoresistance in Breast Cancer Stem Cells. *Cell Death & Disease*, **13**, Article No. 96. <https://doi.org/10.1038/s41419-022-04538-w>
- [22] Yang, J., Antin, P., Berx, G., Blanpain, C., Brabletz, T., Bronner, M., *et al.* (2020) Guidelines and Definitions for Research on Epithelial-Mesenchymal Transition. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, **21**, 341-352. <https://doi.org/10.1038/s41580-020-0237-9>
- [23] Akhmetkaliyev, A., Alibrahim, N., Shafiee, D. and Tulchinsky, E. (2023) EMT/MET Plasticity in Cancer and Go-or-Grow Decisions in Quiescence: The Two Sides of the Same Coin? *Molecular Cancer*, **22**, Article No. 90. <https://doi.org/10.1186/s12943-023-01793-z>
- [24] Brown, M.S., Abdollahi, B., Wilkins, O.M., Lu, H., Chakraborty, P., Ognjenovic, N.B., *et al.* (2022) Phenotypic Heterogeneity Driven by Plasticity of the Intermediate EMT State Governs Disease Progression and Metastasis in Breast Cancer. *Science Advances*, **8**, eabj8002. <https://doi.org/10.1126/sciadv.abj8002>
- [25] Lu, W. and Kang, Y. (2019) Epithelial-Mesenchymal Plasticity in Cancer Progression and Metastasis. *Developmental Cell*, **49**, 361-374. <https://doi.org/10.1016/j.devcel.2019.04.010>
- [26] Battle, E. and Clevers, H. (2017) Cancer Stem Cells Revisited. *Nature Medicine*, **23**, 1124-1134. <https://doi.org/10.1038/nm.4409>
- [27] Jiang, M., Wang, J., Li, Y., Zhang, K., Wang, T., Bo, Z., *et al.* (2025) EMT and Cancer Stem Cells: Drivers of Therapy Resistance and Promising Therapeutic Targets. *Drug Resistance Updates*, **83**, Article 101276. <https://doi.org/10.1016/j.drug.2025.101276>
- [28] Mani, S.A., Guo, W., Liao, M., Eaton, E.N., Ayyanan, A., Zhou, A.Y., *et al.* (2008) The Epithelial-Mesenchymal Transition Generates Cells with Properties of Stem Cells. *Cell*, **133**, 704-715. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2008.03.027>
- [29] Szubert, S., Koper, K., Dutsch-Wicherek, M.M. and Jozwicki, W. (2019) High Tumor Cell Vimentin Expression Indicates prolonged Survival in Patients with Ovarian Malignant Tumors. *Ginekologia Polska*, **90**, 11-19. <https://doi.org/10.5603/gp.2019.0003>
- [30] Li, X., Yang, J., Wang, X., *et al.* (2016) Role of TWIST2, E-Cadherin and Vimentin in Epithelial Ovarian Carcinogenesis and Prognosis and Their Interaction in Cancer Progression. *European Journal of Gynaecological Oncology*, **37**, 100-108.
- [31] Huo, Y., Zheng, Z., Chen, Y., Wang, Q., Zhang, Z. and Deng, H. (2016) Downregulation of Vimentin Expression Increased Drug Resistance in Ovarian Cancer Cells. *Oncotarget*, **7**, 45876-45888. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.9970>
- [32] Kalluri, R. (2016) The Biology and Function of Fibroblasts in Cancer. *Nature Reviews Cancer*, **16**, 582-598. <https://doi.org/10.1038/nrc.2016.73>
- [33] Srinivasan, D., Balakrishnan, R., Chauhan, A., Kumar, J., Girija, D.M., Shrestha, R., *et al.* (2025) Epithelial-Mesenchymal Transition in Cancer: Insights into Therapeutic Targets and Clinical Implications. *MedComm*, **6**, e70333. <https://doi.org/10.1002/mco2.70333>
- [34] Strouhalova, K., Přechová, M., Gandalovičová, A., Brábek, J., Gregor, M. and Rosel, D. (2020) Vimentin Intermediate Filaments as Potential Target for Cancer Treatment. *Cancers*, **12**, Article No. 184. <https://doi.org/10.3390/cancers12010184>