

·临床研究·

RBMS3表达与上皮性卵巢癌临床病理特征及预后

邢瑞丽¹, 印天¹, 范方田^{2,3}, 张颖¹, 张庆松¹, 杨波¹

(1. 蚌埠医学院第一附属医院妇科, 安徽蚌埠 233000; 2. 蚌埠医学院药学院, 安徽蚌埠 233000; 3. 安徽省生物化学药物工程研究中心, 安徽蚌埠 233000)

摘要:【目的】探讨RNA结合基序单链相互作用蛋白3(RBMS3)在上皮性卵巢癌(EOC)组织中的表达,及其与EOC组织的临床病理特征和预后的关系。【方法】选取蚌埠医学院第一附属医院2015年1月~2019年12月经术后病理证实的110例EOC石蜡包埋组织及73例上皮性卵巢良性肿瘤石蜡包埋组织,利用抗RBMS3的多克隆抗体进行免疫组织化学染色(IHC),检测各组织中RBMS3的表达情况,并分析RBMS3的表达与EOC临床病理参数及预后的相关性。【结果】在EOC组织与上皮性卵巢良性肿瘤组织中RBMS3均表达,而RBMS3在EOC组织中的表达水平明显低于其在上皮性卵巢良性肿瘤组织中的表达水平($P < 0.05$);在EOC组织中的表达水平与其国际妇产科联合会的分期(FIGO分期)、组织学分级、CEA水平及生存状况有关($P < 0.05$);Kaplan-Meier生存曲线表明:RBMS3的低表达与EOC患者的无疾病进展期(PFS)和总生存期(OS)的降低均有关($P < 0.05$);单因素分析结果显示:RBMS3表达、FIGO分期、残余病灶大小、肠道转移、腹腔种植与EOC患者的OS相关($P < 0.05$);多因素分析示:RBMS3低表达及肠道转移是EOC患者预后不良的独立危险因素($P < 0.05$)。【结论】RBMS3在EOC组织中低表达,且与EOC患者的不良预后密切相关。因此,RBMS3可能在EOC组织中发挥抑癌基因作用,且RBMS3是一种有用的EOC独立预后标记物,可能为EOC的靶向治疗提供一种潜在靶点。

关键词: 上皮性卵巢癌;RBMS3;临床病理特征;预后

中图分类号:R711.75 文献标志码:A 文章编号:1672-3554(2023)02-0277-09

DOI: 10.13471/j.cnki.j.sun.yat-sen.univ(med.sci).2023.0212

RBMS3 Expression and Its Correlation with Clinicopathological Features and Prognosis of Epithelial Ovarian Cancer

XING Rui-li¹, YIN Tian¹, FAN Fang-tian^{2,3}, ZHANG Ying¹, ZHANG Qing-song¹, YANG Bo¹

(1. Department of Gynecology, The First Affiliated Hospital of Bengbu Medical College, Bengbu 233000, China; 2. College of Pharmacy, Bengbu Medical College, Bengbu 233000, China; 3. Anhui Engineering Technology Research Center of Biochemical Pharmaceutical, Bengbu 233000, China)

Correspondence to: YANG Bo; E-mail: yangbo@bbmc.edu.cn

Abstract: 【Objective】 To investigate the expression of RNA binding motif single stranded interacting protein 3 (RBMS3) in epithelial ovarian cancer (EOC) tissues and its relationship with the clinicopathological features and prognosis of EOC. 【Methods】 The study enrolled the paraffin-embedded tissues from 110 EOC cases and 73 benign epithelial ovarian tumor cases pathologically diagnosed in the first affiliated Hospital of Bengbu Medical College from January 2015 to December 2019. By using anti-RBMS3 polyclonal antibody, the immunohistochemical staining was employed to detect RBMS3 expression in the tissues and then its correlation with the clinicopathological parameters and prognosis of EOC was analyzed. 【Results】 RBMS3 was expressed in both EOC and benign epithelial ovarian tumor tissues. RBMS3 expression in

收稿日期:2022-10-28

基金项目:安徽省高等学校自然科学研究项目(KJ2021A0727);安徽省蚌埠医学院自然科学重点项目(2020byzd063)

作者简介:邢瑞丽,第一作者,硕士生,研究方向:妇科肿瘤,E-mail: xingruili618@163.com;印天,硕士生,共同第一作者,研究方向:妇科肿瘤,E-mail: yintian415316@163.com;杨波,通信作者,主任医师,研究方向:妇科肿瘤,E-mail: yangbo@bbmc.edu.cn

EOC tissues, significantly related with International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) stage, histological grade, CEA levels and survival status, was significantly lower than that in benign epithelial ovarian tumor tissues ($P < 0.05$). Kaplan - Meier survival curve showed that low RBMS3 expression in EOC patients was correlated with decreased progression-free survival (PFS) and overall survival (OS) ($P < 0.05$). Univariate analysis showed that RBMS3 expression, FIGO stage, residual lesion size, intestinal metastasis and intraperitoneal implantation were associated with OS of EOC patients ($P < 0.05$); multivariate analysis showed that low RBMS3 expression and intestinal metastasis were independent risk factors for poor prognosis in EOC patients ($P < 0.05$).【Conclusions】RBMS3 is expressed at low levels in EOC tissues, which is closely related to poor prognosis of EOC patients. RBMS3 may function as a tumor suppressor gene in EOC tissues and can be used as an EOC-independent prognostic marker for targeted therapy against EOC.

Key words: epithelial ovarian cancer (EOC); RNA binding motif single stranded interacting protein 3 (RBMS3); clinicopathological features; prognosis

[J SUN Yat-sen Univ (Med Sci), 2023, 44(2): 277-285]

卵巢癌是病死率最高的女性生殖道恶性肿瘤,其发病率在逐年升高,其中最主要的类型是上皮性卵巢癌(epithelial ovarian cancer, EOC),占卵巢癌的90%^[1-2]。由于卵巢癌在早期阶段几乎没有特异性症状,因此大多数患者发现时即为晚期从而导致不良预后^[3]。目前EOC的常用治疗方法是肿瘤细胞减灭术联合紫杉醇和铂类化疗、维持治疗及靶向免疫治疗等,尽管治疗后可达到缓解,但大多数的EOC患者会复发,且5年生存率不超过35%^[4-5]。因此,早期诊断EOC以及早期发现手术或化疗后复发是至关重要的^[6]。近年来,多种肿瘤生物标志物如CA125、HE4等已被应用于监测EOC患者的疾病进展及预测预后,以尽早发现手术或化疗后的肿瘤复发^[7-13]。然而这些生物标志物在预测肿瘤转移、复发和预后方面既不是特别特异,也不是特别敏感。因此,进一步研究寻找新的生物标志物,成为卵巢癌诊断和治疗的有价值的分子靶点显得更为重要。RNA结合基序单链相互作用蛋白3(RBMS3)基因是2000年新发现的一个可能的抑癌基因,归属于C-myc单链结合蛋白(MSSP)家族的成员,其位于人类3号染色体p24-23区^[14]。3号染色体在许多实体瘤中常发生缺失,在此位置上存在多个肿瘤抑制基因。RBMS3编码的蛋白也是一种核酸结合蛋白,能够调节DNA复制转录,通过与C-myc相互作用调节细胞凋亡和细胞周期的进程。RBMS3在多种正常组织中均有表达。国内外许多学者发现^[15-18],其表达下调与胃癌、胆囊癌、乳腺癌等多种恶性肿瘤的发生发展密切相关,可能是治疗恶性肿瘤的潜在分子靶点。然而,国内外均未见RBMS3表达在上皮性卵巢癌发生发展中的研究。

因此,本研究通过免疫组织化学染色方法(IHC)检测RBMS3蛋白的表达并分析其与临床病理特征及预后的关系。

1 材料与方法

1.1 一般资料

选取蚌埠医学院第一附属医院2015年1月至2019年12月经术后病理证实的EOC石蜡包埋组织110例(保存于蚌埠医学院第一附属医院病理科,年龄18~81岁,中位年龄为56岁)和上皮性卵巢良性肿瘤组织73例(保存于蚌埠医学院第一附属医院病理科,年龄17~82岁,中位年龄为36岁),所有石蜡包埋组织切成4 μm厚的组织制成石蜡切片。EOC石蜡包埋组织病理类型包括:浆液性癌77例,非浆液性癌33例(其中粘液性癌25例、子宫内膜样癌5例和透明细胞癌3例);上皮性卵巢良性肿瘤石蜡包埋组织病理类型包括:浆液性囊腺瘤50例,粘液性囊腺瘤23例。纳入标准:①经病理学认定确诊为EOC或上皮性卵巢良性肿瘤;②术前均未进行放疗与化疗;③病历资料均完整,术后均行6疗程紫杉醇(175 mg/m²)联合卡铂(AUC=5~6)方案静脉化疗(3周疗)。排除标准:①合并其他恶性肿瘤;②合并重要脏器疾病。对所有患者进行门诊、电话、微信等方式随访,存活率是从手术之日起计算,直到2022年5月20日,平均随访时间为58个月,中位随访时间为63个月。该试验获得了蚌埠医学院第一附属医院伦理委员会的批准[伦科批字[2021]第144号;伦科批字[2022]第159号],且

患者均知情同意。

1.2 方法

1.2.1 免疫组织化学染色法 采用免疫组化(SP)法对组织标本进行染色,将石蜡包埋组织连续切片厚度约4 μm ,85 $^{\circ}\text{C}$ 烤箱烤片30 min,二甲苯脱蜡,乙醇脱水;碱性修复液高压加热进行抗原修复,冷却至室温,对组织进行相应的抗原修复;切片加入内源性过氧化物酶阻断剂,室温下孵育10 min,切片上滴加一抗[抗兔RBMS3多克隆抗体(1:200;货号ab272612;Proteintech.购于美国Abcam公司)在室温下孵育60 min,切片上滴加反应增强液,室温下孵育20 min;切片上滴加二抗[MaxVision III鼠/兔试剂盒;编号:KIT-5230 购于福州迈新生物公司],每个步骤之间用PBS缓冲液清洗3次,每次3 min。切片上滴加新鲜配制的DAB显色试剂显色2 min,苏木素染色30 s,乙醇脱水,二甲苯透明,中性树胶封片。该实验设计阳性对照和阴性对照,其中已知RBMS3蛋白表达阳性的人小脑组织切片作为阳性对照,阴性对照为PBS(磷酸盐)缓冲液替代一抗。本次操作步骤严格按照免疫组化检测试剂盒说明书进行。

1.2.2 免疫组化染色结果判断 由两位有经验的病理科医生基于阳性染色的癌细胞的比例和染色强度进行判读和评分。染色范围评分标准为:癌细胞阳性比例<10%的切片为0分;癌细胞阳性比例10%~50%为1分;癌细胞阳性比例50%~70%为2分;癌细胞阳性比例大于75%为3分。此外,根据染色强度将组织分为四个等级:0表示无染色,1表示弱染色,2表示中度染色,3表示强染色。染色指数(0~9)被计算为阳性细胞比例乘以染色强度分数的乘积。最佳分界值定义如下:染色分数 ≥ 6 被认为表示RBMS3蛋白高表达(也称RBMS3+),染色分数 ≤ 4 表示RBMS3蛋白低表达(也称为RBMS3-)^[19]。

1.3 统计学方法

应用SPSS 25.0软件对实验数据进行统计学分

析。计量资料以均值 \pm 标准差表示。使用斯皮尔曼卡方检验(χ^2 检验)和连续性校正的卡方检验用于分析RBMS3蛋白表达水平与临床病理特征的关系。通过Kaplan-Meier分析确定患者的生存期,并通过Log-ranking计算差异。逐步Cox比例风险回归模型进行于多变量分析。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 RBMS3蛋白在EOC及上皮性卵巢良性肿瘤组织中的表达

为进一步确定RBMS3蛋白在EOC组织中的表达,我们对110例EOC石蜡包埋组织和73例上皮性卵巢良性肿瘤石蜡包埋组织进行IHC分析。在110例可评价的EOC组织中,56/110例(50.9%)呈弱/无染色(也称为低表达),而54/110例(49.1%)呈强/中度染色(也称高表达)。此外,在73例上皮性卵巢良性肿瘤组织中,18/73(24.7%)呈弱/无染色(也称为低表达),55/73例(75.3%)呈强/中度染色(也称高表达),RBMS3蛋白低表达与高表达组之间差异有统计学意义($\chi^2=12.55, P < 0.001$;表1及图1A)。RBMS3的表达染色主要位于EOC组织和上皮性卵巢良性肿瘤组织中的细胞质(图1B)。此外,免疫组化染色EOC组织代表性显微照片显示,在110例用RBMS3特异性抗体染色的EOC组织中,14例无染色,42例弱染色,35例中度染色,19例强染色(图1C)。

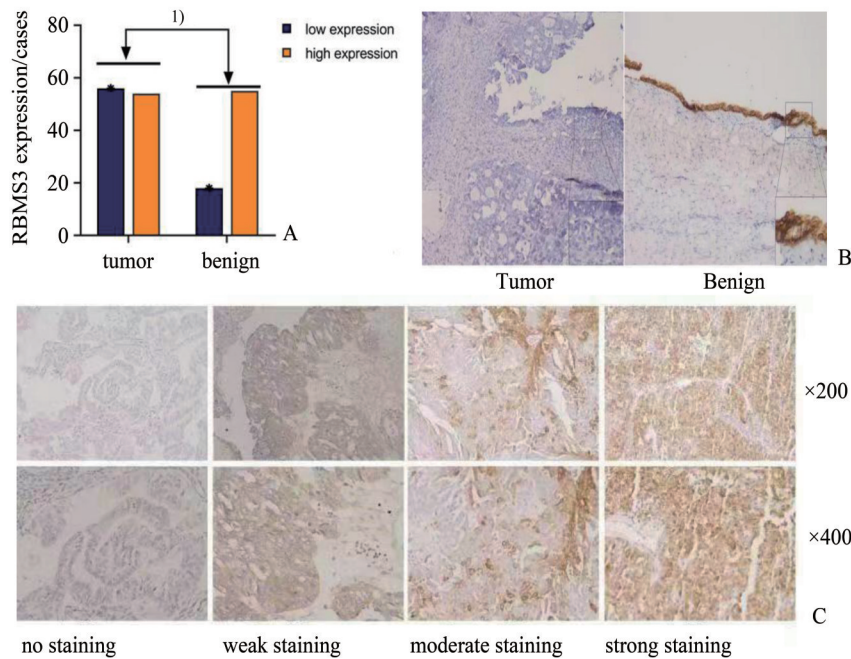
2.2 RBMS3蛋白表达与EOC临床病理特征的关系

从表2可以看到,I-II期和III期EOC患者的比例分别为29.1%和70.9%,这说明大多数的EOC患者被诊断为晚期。此外,大多数的组织学类型是浆液性癌(本研究占比70%)。另外,运用卡方检验或连续性校正的卡方检验进行统计分析,结果显示,

表1 免疫组化检测RBMS3在上皮性卵巢癌及上皮性良性肿瘤组织中的蛋白表达水平

Table1 The protein expression levels of RBMS3 protein in Epithelial ovarian cancer and Epithelial benign tumor of the ovary tissues were tested by IHC

Types	N	RBMS3		χ^2	P
		Low-expression/%	High-expression/%		
Epithelial ovarian cancer tissues	110	56(50.90)	54(49.10)	12.55	<0.001
Epithelial benign tumor tissues	73	18(24.70)	55(75.30)		



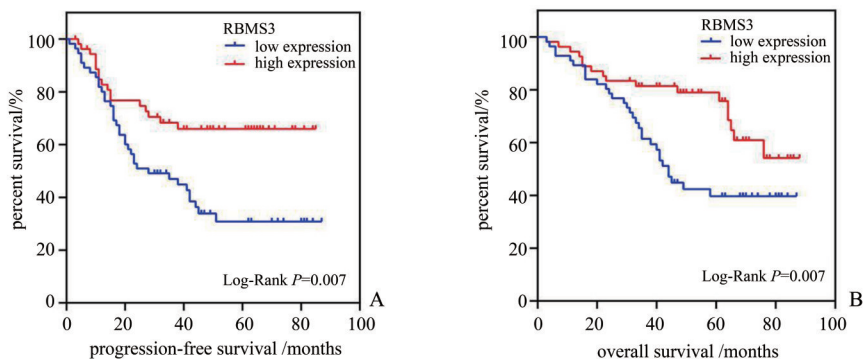
A: RBMS3 expression was down-regulated in EOC tissues; 1) $P < 0.001$; B: RBMS3 expression was located in the cytoplasm of EOC tissues and epithelial ovarian benign tumor tissues (IHC; $\times 200$); C: Representative photomicrographs of RBMS3 immunohistochemical staining in EOC tissues ($\times 200$ and $\times 400$).

图1 RBMS3在EOC组织中的表达
Fig. 1 Expression of RBMS3 in EOC tissues

RBMS3的表达与EOC患者的临床病理特征之间有显著关系(表3)。如:不同的FIGO分期、组织学分级、CEA水平(U/mL)以及生存状态(最后一次随访时)各组间, RBMS3蛋白表达水平的差异有统计学意义($P < 0.05$);而在不同年龄、肿瘤直径、CA125水平、CA153水平、CA199水平、绝经情况、组织学类型、肠道转移、腹腔种植、腹膜后淋巴结转移、术前腹水情况以及残余病灶大小各组间, RBMS3蛋白水平的差异无统计学意义。

2.3 RBMS3蛋白的表达与EOC患者的无疾病进展期和总生存期的关系

为明确RBMS3蛋白的表达与EOC患者生存的关系,本研究使用特异性RBMS3抗体对110例EOC组织进行了免疫组织化学染色。Kaplan-Meier生存分析显示, RBMS3高表达和低表达组之间的PFS差异有统计学意义($\chi^2 = 8.702, P = 0.007$; 图2A)。此外, RBMS3高表达和低表达组之间在OS上的差



A: Low expression of RBMS3 correlates with PFS in EOC patients; B: Low expression of RBMS3 correlates with OS in EOC patients.

图2 RBMS3表达与EOC患者的PFS和OS相关
Fig. 2 RBMS3 expression is associated with PFS and OS in EOC patients

表2 110例EOC的临床病理参数

Table 2 Clinicopathological parameters of 110 EOC cases [$(\bar{x} \pm s)$, n (%), $M(P_{25} \sim P_{75})$]

Characteristics	Patients	Characteristics	Patients
Age/year	56.29±10.65	Menopause situation	
<56 years	54 (49.10)	No	37 (33.60)
≥56 years	56 (50.90)	Yes	73 (66.40)
Tumor Size/cm	9.33±5.07	Differentiation grade	
<8 cm	51 (46.40)	High-grade	81 (73.60)
≥8 cm	59 (53.60)	Low-grade	29 (26.40)
CA125 (U/mL)	500 (179~998)	Histological type	
<500 U/mL	55 (50.00)	Serous carcinoma	77 (70.00)
≥500 U/mL	55 (50.00)	Non-serous carcinoma	33 (30.00)
CA153 (U/mL)	25.70 (12.23~41.65)	Intestinal metastasis	
<26 U/mL	55 (50.00)	No	41 (37.30)
≥26 U/mL	55 (50.00)	Yes	69 (62.70)
CA199 (U/mL)	11.10 (4.90~53.72)	Abdominal implantation	
<11 U/mL	55 (50.00)	No	21 (19.10)
≥11 U/mL	55 (50.00)	Yes	89 (80.90)
CEA (U/mL)	2.00(1.06~3.58)	Retroperitoneal lymph node metastasis	
<2 U/mL	54 (49.10)	No	101 (91.80)
≥2 U/mL	56 (50.90)	Yes	9 (8.20)
FIGO stage		Residual tumor size/cm	
I - II	32 (29.10)	0	20 (18.20)
III	78 (70.90)	<1	41 (37.30)
Preoperative ascites		≥1	49 (44.50)
No	45 (40.90)	Vital status	
Small amount	26 (23.60)	Alive	62 (56.40)
Medium amount and large amount	39 (35.50)	Dead	48 (43.60)

EOC: epithelial ovarian cells; FIGO (In 2014): International Federation of Obstetrics and Gynecology staging; SD: standard deviation; CEA: carcinoembryonic antigen.

异也有统计学意义($\chi^2=6.876$, $P=0.007$;图2B)。生存分析图显示,EOC患者的累计PFS和OS随RBMS3蛋白表达的增加而增加。

2.4 RBMS3蛋白表达与EOC患者预后的关系

RBMS3低表达与预后不良显著相关(表4)。此外,我们还分析了RBMS3表达在EOC患者中的预后价值。单因素Cox回归分析显示,RBMS3表达($HR=0.462$, $P=0.011$)、FIGO分期($HR=2.740$, $P=0.014$)、残余病灶大小($HR=1.667$, $P=0.015$)、肠道转移($HR=2.529$, $P=0.007$)、腹腔种植($HR=4.222$, $P=0.016$)是影响预后的重要因素。多因素Cox回

归分析发现,RBMS3表达($HR=0.483$, $P=0.017$)和肠道转移($HR=2.423$, $P=0.010$)是EOC患者的独立预后因素(表4),但FIGO分期、残余病灶大小、腹腔种植等因素不再有显著差异($P>0.05$)。这些结果表明,RBMS3的表达是一个独立预后因素,RBMS3的低表达可能与EOC的不良预后相关,表明RBMS3可能是EOC中一个有用的独立预后标志物。

3 讨论

RNA结合蛋白通过与其靶基因mRNA的

表3 RBMS3蛋白的表达水平与EOC临床病理特征之间的关系

Table 3 The relationship between expression levels of RBMS3 protein and the clinicopathological features of EOC

[n, n (%)]

Characteristic	N=110	RBMS3		χ^2	P
		Low-expression	High-expression		
Age/year					
<56	54	23 (42.60)	31 (57.40)	2.936	0.087
≥56	56	33 (58.90)	23 (41.10)		
Tumor diameter/cm					
<8	51	25 (49.00)	26 (51.00)	0.136	0.712
≥8	59	31 (52.50)	28 (47.50)		
CA125/(U/mL)					
<500	55	30 (54.50)	25 (45.50)	0.582	0.446
≥500	55	26 (47.10)	29 (52.90)		
CA153/(U/mL)					
<26	55	29 (52.70)	26 (47.30)	0.146	0.703
≥26	55	27 (49.10)	28 (50.90)		
CA199/(U/mL)					
<11	55	33 (61.10)	22 (38.90)	3.638	0.056
≥11	55	23 (41.10)	32 (58.90)		
CEA/(U/mL)					
<2	54	21 (38.90)	33 (61.10)	6.132	0.013
≥2	56	35 (62.50)	21 (37.50)		
Menopause situation					
No	37	17 (45.90)	20 (54.10)	0.55	0.459
Yes	73	39 (53.40)	34 (46.60)		
FIGO stage					
I - II	32	8 (25.00)	24 (75.0)	12.121	<0.001
III	78	48 (61.50)	30 (38.50)		
Histological grading					
High-grade	81	46 (56.80)	35 (43.20)	4.252	0.039
Low-grade	29	10 (34.50)	19 (65.50)		
Histological type					
Serous carcinoma	77	36 (46.80)	41 (53.20)	1.774	0.183
Non-serous carcinoma	33	20 (60.60)	13 (39.40)		
Intestinal metastases					
No	41	19 (46.30)	22 (53.70)	0.546	0.46
Yes	69	37 (53.60)	32 (46.40)		
Abdominal implant					
No	21	9 (42.90)	12 (57.10)	0.673	0.412
Yes	89	47 (52.80)	42 (47.20)		
Retroperitoneal lymph node metastasis					

续表

Characteristic	N=110	RBMS3		χ^2	P
		Low-expression	High-expression		
No	101	51 (50.50)	50 (49.50)	0.000	1.000
Yes	9	5 (55.60)	4 (44.40)		
Preoperative ascites					
None	45	27 (60.00)	18 (40.00)	3.021	0.221
Small amount	26	13 (50.00)	13 (50.00)		
Medium and large	39	16 (41.00)	23 (59.00)		
Residual lesion size/cm					
0	20	6 (30.00)	14 (70.00)	4.385	0.112
≤1	49	28 (57.10)	21 (42.90)		
>1	41	22 (53.70)	19 (46.30)		
Living state					
Survive	62	25 (40.30)	37 (59.70)	6.372	0.012
Died	48	31 (64.60)	17 (35.40)		

FIGO(In 2014); International Federation of Obstetrics and Gynecology staging; RBMS3: The RNA binding motif single strand interacting protein 3.

3'-非翻译区(3'-UTR)结合并在转录后水平调节许多生物学过程,包括编码RNA、非编码RNA和miRNA的剪接、切割和多聚腺苷酸化,在肿瘤的恶性进展中发挥重要作用^[20]。RNA结合基序单链相互作用蛋白3(RBMS3)位于人类的3号染色体,是一种RNA结合蛋白,属于MSSP家族中的一员。MSSPs是一种可以识别人类*c-MYC*基因假定复制起点/转录增强的蛋白,可参与DNA复制和G1到S期细胞周期进展^[21]。RBMS3蛋白具有两组核糖共有序列(RNP-CS),这种序列包括RNP1和RNP2两个保守序列,并且需要DNA结合,这些蛋白参与许多生命活动,例如调节DNA复制、转录、细胞凋亡和细胞周期进程。RBMS3被发现位于3p24-23区,在许多实体肿瘤中经常发现3号染色体(3p)短臂内的多个区域缺失或突变,代表遗传改变热点^[14],这表明该区域存在一个或多个抑癌基因。RBMS3

在胚胎及成人活化的肝星状细胞和肝纤维化中高表达,且参与软骨形成及促进纤维化。此外RBMS3高表达还可通过抑制Wnt/ β -catenin信号通路,提高髓核细胞的增殖能力,抑制其凋亡和炎症^[22]。

目前已证实RBMS3在胃癌^[23]、乳腺癌和胆管癌等恶性肿瘤中表达均下调^[15-18],且与多种肿瘤细胞的恶性生物学行为相关。此外,RBMS3的丧失还导致了EOC的化学耐药性^[24]。Wu等^[16]在胆管癌组织中发现,RBMS3的mRNA和蛋白水平均显著下调,在胆管癌的细胞核和细胞质中RBMS3的染色与对照组相比均显著降低,表明RBMS3在胆管癌的发生发展中起着关键作用。Wu等^[15]在胃癌组织中发现,RBMS3在细胞质中表达下调且与组织分化差相关,还发现RBMS3对体外人脐静脉内皮细胞的G1/S进展、细胞增殖和血管形成有调控。Wang等^[18]发现在乳腺癌组织中,RBMS3蛋白定位

表4 EOC患者预后多变量Cox回归分析结果

Table 4 Multivariate Cox regression analysis of prognosis in patients with EOC

Variable	<i>b</i>	<i>S_b</i>	Wald χ^2	<i>P</i>	HR	HR 95%CI
RBMS3 expression	-0.727	0.304	5.736	0.017	0.483	(0.267, 0.876)
Intestinal metastases	0.885	0.344	6.600	0.010	2.423	(1.233, 4.759)

P<0.05. HR: hazard ratios; CI: confidence interval.

于细胞质和细胞核,只有细胞核中的RBMS3表达显著下调,提示RBMS3在乳腺癌细胞中可能发挥抑癌基因作用。然而,目前还没有关于RBMS3在上皮性卵巢癌(EOC)中的作用研究。在本研究中,我们首次发现RBMS3蛋白在EOC组织中表达降低,在110例可评估的EOC组织染色中,54/110例(49.1%)染色强/中度(也称高表达),56/110例(50.9%)染色弱/无染色(也称低表达)。而在73例上皮性卵巢良性肿瘤组织中,55/73例(75.3%)呈强/中等染色(也称高表达),仅18/73例(24.7%)呈弱/无染色(也称低表达),提示RBMS3可能在EOC中起抑癌作用,RBMS3的低表达可能促进EOC的形成,检测RBMS3的表达可能有助于EOC的早期诊断以及早期发现复发和转移。在以往的研究中,RBMS3被证明在多种恶性肿瘤中发挥抑癌基因作用,本研究显示了相同的结果。

RBMS3在EOC患者中的低表达与FIGO分期、组织学分级、CEA水平以及生存状态相关。本研究发现,RBMS3低表达的患者在Ⅲ期的发生率高于Ⅰ~Ⅱ期,说明RBMS3低表达更可能与疾病进展有关,因此认为RBMS3的表达随着EOC的发生和发展而降低。本研究结果显示RBMS3低表达与组织学分级有关,RBMS3低表达患者在高级别组的表达率高于低级别组,因此认为RBMS3的表达随着EOC恶性程度的升高而降低。

本研究结果显示,RBMS3低表达与CEA水平有关。RBMS3低表达患者在CEA ≥ 2 U/mL时有更高的发生率,说明RBMS3的表达随着CEA值的升高而降低。此外,本研究发现RBMS3低表达患者在已经死亡患者组的发生率高于存活患者组,说明RBMS3低表达与生存预后状态有关。此外,生存分析显示,RBMS3高表达患者的平均总生存时间(OS)为69个月,而RBMS3低表达患者平均OS为

52个月;RBMS3高表达患者平均无疾病进展时间(PFS)为62个月,而RBMS3低表达患者的平均PFS仅为42个月。随着RBMS3蛋白表达增加EOC患者的累计OS和PFS率均上升,低表达RBMS3平均OS和PFS较差。以上结果提示,RBMS3低表达更可能预示着不良预后,可以作为EOC的潜在的分子生物标志物。

RBMS3可能是胆囊癌的独立预后因素,细胞质RBMS3低表达与胆囊癌患者预后差明显相关^[16]。且zhu等^[17]研究发现RBMS3可以抑制乳腺癌的转移,RBMS3基因的敲除增强了癌细胞的迁移能力,而过表达的RBMS3基因在体外抑制了癌细胞的迁移和侵袭,并抑制了体内转移,此外,RBMS3表达上调与乳腺癌的良好预后相关。本研究单因素分析发现,RBMS3表达、FIGO分期、残余病灶大小、肠道转移、腹腔种植是影响预后的因素。此外,多因素Cox回归分析显示,RBMS3的表达及肠道转移是EOC患者预后的独立影响因素,而与FIGO分期、残余病灶大小、腹腔种植无显著相关性。这些结果提示,RBMS3的表达及肠道转移是一个独立的预后因素,而RBMS3的低表达可能与此相关,这提示RBMS3可能是EOC中一个有用的独立预后标志物。此外,肠道转移与EOC预后不良相关,因此对此类患者也应采取更有效的治疗方法。

综上所述,RBMS3低表达与EOC患者的FIGO分期、组织学分级、CEA水平以及生存状态相关。此外,RBMS3是EOC一个独立的预后因素,其低表达可能与EOC的不良预后有关。另外,RBMS3可以作为EOC的潜在的分子生物标志物。未来,需要更多的体内体外研究来阐明RBMS3在EOC发生发展中的作用机制。

参考文献

- [1] Alyahri N, Abdi S, Khan W, et al. Novel associations between BRCA1 variants C. 181 T>G (Rs28897672) and ovarian cancer in Saudi females[J]. J Med Biochem, 2019, 38(1): 13-21.
- [2] 张玉娟, 张梦, 王晴, 等. APOBEC-1和NF-1在上皮性卵巢癌的作用机制及临床意义[J]. 遵义医科大学学报, 2021, 44(2): 188-193.
- [3] Zhang YJ, Zhang M, Wang Q, et al. Mechanism and clinical significance of APOBEC-1 and NF-1 in epithelial ovarian cancer[J]. J Zunyi Med Univ, 2021, 44(2): 188-193.
- [3] Budiana ING, Angelina M, Pemayun TGA. Ovarian

- cancer: Pathogenesis and current recommendations for prophylactic surgery [J]. *J Turk Ger Gynecol Assoc*, 2019, 20(1): 47-54.
- [4] Si W, Kang S, Sun H, et al. Genetic polymorphisms in hMSH2 and hMLH1 genes are associated with prognosis in epithelial ovarian cancer patients [J]. *Int J Gynecol Cancer*, 2019, 29(7): 1148-55.
- [5] 卵巢癌最新指南与共识 [J]. *重庆医科大学学报*, 2021, 46(6): 630; +731.
Latest guidelines and consensus on ovarian cancer [J]. *J Chongqing Med Univ*, 2021, 46(6): 630; +731.
- [6] Deng Y, Liu L, Feng W, Lin Z, et al. High expression of MYL9 indicates poor clinical prognosis of epithelial ovarian cancer [J]. *Recent Pat Anticancer Drug Discov*, 2021, 16(4): 533-539.
- [7] Liu L, Zeng Z, Yi J, et al. Expression and clinical significance of transcription factor 4 (TCF4) in epithelial ovarian cancer [J]. *Cancer Biomark*, 2019, 24(2): 213-221.
- [8] Perez-Juarez CE, Arechavaleta-Velasco F, Zeferino-Toquero M, et al. Inhibition of PI3K/AKT/mTOR and MAPK signaling pathways decreases progranulin expression in ovarian clear cell carcinoma (OCCC) cell line: a potential biomarker for therapy response to signaling pathway inhibitors [J]. *Med Oncol*, 2019, 37(1): 4.
- [9] Yao Y, Liu L, He W, et al. Low expression of KIF7 indicates poor prognosis in epithelial ovarian cancer [J]. *Cancer Biomark*, 2019, 26(4): 481-489.
- [10] Xu M, Jin T, Chen L, et al. Mortalin is a distinct biomarker and prognostic factor in serous ovarian carcinoma [J]. *Gene*, 2019, 696: 63-71.
- [11] Liu L, Yi J, Deng X, et al. MYH9 overexpression correlates with clinicopathological parameters and poor prognosis of epithelial ovarian cancer [J]. *Oncol Lett*, 2019, 18(2): 1049-56.
- [12] Bonifácio VDB. Ovarian cancer biomarkers: moving forward in early detection [J]. *Adv Exp Med Biol*, 2020, 1219: 355-363.
- [13] Zhang M, Cheng S, Jin Y, et al. Roles of CA125 in diagnosis, prediction, and oncogenesis of ovarian cancer [J]. *Biochim Biophys Acta Rev Cancer*, 2021, 1875(2): 188503.
- [14] Hong H, Zhu H, Zhao S, et al. The novel circCLK3/miR-320a/FoxM1 axis promotes cervical cancer progression [J]. *Cell Death Dis*, 2019, 10(12): 950.
- [15] Wu Y, Yun D, Zhao Y, et al. Down regulation of RNA binding motif, single-stranded interacting protein 3, along with up regulation of nuclear HIF1A correlates with poor prognosis in patients with gastric cancer [J]. *Oncotarget*, 2017, 8(1): 1262-1277.
- [16] Wu Y, Meng D, You Y, et al. Increased expression of RBMS3 predicts a favorable prognosis in human gallbladder carcinoma [J]. *Oncol Rep*, 2020, 44(1): 55-68.
- [17] Zhu L, Xi PW, Li XX, et al. The RNA binding protein RBMS3 inhibits the metastasis of breast cancer by regulating Twist1 expression [J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2019, 38(1): 105.
- [18] Wang C, Wu Y, Liu Y, et al. Tumor suppressor effect of RBMS3 in breast cancer [J]. *Technol Cancer Res Treat*, 2021, 20: 15330338211004921.
- [19] Sun X, Zhang W, Li H, et al. Stonin 2 overexpression is correlated with unfavorable prognosis and tumor invasion in epithelial ovarian cancer [J]. *Int J Mol Sci*, 2017, 18(8): 1653.
- [20] Beiersdorf J, Scheungraber C, Wunsch K, et al. Combined assessment of 3q26 amplification and promoter methylation in patients with high grade cervical lesions show age specific differences [J]. *Genes Chromosomes Cancer*, 2020, 59(3): 168-177.
- [21] Dong S, Ma M, Li M, et al. LncRNA MEG3 regulates breast cancer proliferation and apoptosis through miR-141-3p/RBMS3 axis [J]. *Genomics*, 2021, 113(4): 1689-1704.
- [22] Wang JJ, Liu XY, Du W, et al. RBMS3 delays disc degeneration by inhibiting Wnt/ β -catenin signaling pathway [J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2020, 24(2): 499-507.
- [23] 徐惠绵, 王鑫. 我国胃癌诊治临床研究现状与展望 [J]. *中华胃肠外科杂志*, 2020, 23(2): 109-114.
Xu HM, Wang X. Current status and outlook of clinical research on the diagnosis and treatment of gastric cancer in China [J]. *Chin J Gastrointest Surg*, 2020, 23(2): 109-114.
- [24] Wu G, Cao L, Zhu J, et al. Loss of RBMS3 confers platinum resistance in epithelial ovarian cancer via activation of miR-126-5p/ β -catenin/CBP signaling [J]. *Clin Cancer Res*, 2019, 25(3): 1022-1035.