

EIF4A3在高级别浆液性卵巢癌中的表达及临床意义

戴旭^{1,2}, 田甜³, 初慧君¹, 周洋帆¹, 陈潭琇⁴, 王灵芝^{3*}

¹青岛大学医学部, 山东 青岛

²中国人民解放军联勤保障部队第970医院妇产科, 山东 威海

³青岛大学附属医院妇科, 山东 青岛

⁴江西省肿瘤医院科研科, 江西 南昌

收稿日期: 2024年4月23日; 录用日期: 2024年5月17日; 发布日期: 2024年5月24日

摘要

目的: 探索EIF4A3的表达与高级别浆液性卵巢癌患者临床病理特征和预后的关系, 明确其在高级别浆液性卵巢癌发生发展过程中的作用。方法: 采用免疫组织化学方法检测EIF4A3在高级别浆液性卵巢癌组织、交界性卵巢肿瘤组织以及正常输卵管组织中的表达情况, 分析其表达对高级别浆液性卵巢癌临床病理特征及预后的影响。通过TIMER数据库分析EIF4A3在泛癌中的表达水平。通过Sangerbox工具分析EIF4A3表达在泛癌中的预后情况。通过cBioportal网站分析EIF4A3在卵巢癌组织中基因突变的情况。通过GeneMANIA网站构建与EIF4A3共表达基因网络图, 其中与EIF4A3最有关系的5个基因分别为ETF1、CENPX、DDX21、DDX31和JMJD6。结果: EIF4A3在高级别浆液性卵巢癌组织中的表达高于交界性卵巢肿瘤和正常输卵管组织($P < 0.05$); EIF4A3表达水平与临床病理分期有关($P < 0.05$); EIF4A3在高级别浆液性卵巢癌中高表达患者总生存率低, 与不良预后有关($P < 0.05$)。结论: EIF4A3在高级别浆液性卵巢癌中高表达, 与临床病理特征及不良预后有关, EIF4A3可能参与卵巢癌的发生和发展。

关键词

EIF4A3, 高级别浆液性卵巢癌, 免疫组化, 生物信息学分析

Expression of EIF4A3 in High-Grade Serous Ovarian Cancer and Its Clinical Significance

Xu Dai^{1,2}, Tian Tian³, Huijun Chu¹, Yangfan Zhou¹, Tanxiu Chen⁴, Lingzhi Wang^{3*}

¹Medical School, Qingdao University, Qingdao Shandong

²Department of Obstetrics and Gynecology, The 970th Hospital of the Chinese People's Liberation Army Joint Logistic Support Force, Weihai Shandong

*通讯作者。

文章引用: 戴旭, 田甜, 初慧君, 周洋帆, 陈潭琇, 王灵芝. EIF4A3 在高级别浆液性卵巢癌中的表达及临床意义[J]. 临床医学进展, 2024, 14(5): 1515-1525. DOI: 10.12677/acm.2024.1451581

³Scientific Research Department, Jiangxi Cancer Hospital, Nanchang Jiangxi⁴Department of Gynecology, The Affiliated Hospital of Qingdao University, Qingdao ShandongReceived: Apr. 23rd, 2024; accepted: May 17th, 2024; published: May 24th, 2024

Abstract

Objective: To explore the expression of EIF4A3 in high-grade serous ovarian cancer and its relationship with the clinicopathological characteristics and prognosis of the patients, and to clarify its role in the development of high-grade serous ovarian cancer. **Methods:** The expression of EIF4A3 in high-grade serous ovarian cancer tissues, borderline ovarian tumor tissues, and normal fallopian tube tissues was detected by immunohistochemistry. The effects of its expression on various clinical pathological features and prognosis of high-grade serous ovarian cancer are analyzed. The expression level of EIF4A3 in pan-cancer was analyzed by TIMER database. Sangerbox tools were used to analyze the prognosis of EIF4A3 expression in pan-cancer. EIF4A3 gene mutations in ovarian cancer tissues are analyzed by using the cBioportal website. GeneMANIA website was used to construct a network map of genes co-expressed with EIF4A3, in which the five genes most related to EIF4A3 were ETF1, CENPX, DDX21, DDX31 and JMJD6. **Results:** The expression of EIF4A3 in high-grade serous ovarian cancer tissues was higher than that in borderline ovarian tumors and normal fallopian tube tissues ($P < 0.05$). The expression level of EIF4A3 was associated with the clinicopathologic stage ($P < 0.05$). The low overall survival rate of patients with high EIF4A3 expression in high-grade serous ovarian cancer was associated with poor prognosis ($P < 0.05$). **Conclusion:** EIF4A3 was highly expressed in high-grade serous ovarian cancer, which was associated with clinicopathological characteristics and poor prognosis. EIF4A3 is involved in the occurrence and development of ovarian cancer.

Keywords

EIF4A3, High-Grade Serous Ovarian Cancer, Immunohistochemistry, Bioinformatic Analysis

Copyright © 2024 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

卵巢恶性肿瘤是女性生殖器官三大恶性肿瘤之一，死亡率高居女性生殖系统恶性肿瘤之首，由于卵巢癌发病隐匿，且缺乏明显的早期临床症状、体征及有效的筛查、诊断方法，大约 60%~70% 的卵巢癌患者就诊时已处于 FIGO 分期的 III 期或 IV 期，预后较差，且易复发，严重威胁女性生命健康[1] [2]。卵巢癌的治疗方式主要为手术治疗、放射治疗、化学治疗、靶向治疗、中医药治疗等。然而卵巢癌患者 5 年生存率仍然较低。目前一些基因芯片、蛋白质组学、免疫组化及其他方法用于卵巢癌诊断，但对早期卵巢癌筛查、诊断仍然没有较高的敏感性和特异性的肿瘤标志物[3]。因此寻找其他敏感性、特异性及可靠性较高的早期诊断卵巢癌的肿瘤标志物具有重大意义。真核翻译起始因子 4A3 (Eukaryotic translation initiation factor 4A isoform 3) 是一种 RNA 结合蛋白(RBP)，是外显子结复合物(EJC)的核心成分[4]。其功能复杂而广泛，参与 mRNA 的剪接、翻译、转运、监测等[5] [6]，并且发挥着至关重要的作用，目前一些研究表明 EIF4A3 在多种肿瘤的发生、发展、癌基因表达、肿瘤细胞侵袭和转移中发挥重要作用，如非

小细胞肺癌、乳腺癌、肝细胞癌、胶质母细胞瘤、胰腺癌、结直肠癌等[7][8]。但 EIF4A3 在卵巢癌中的作用机制尚不明确，因此亟需深入了解 EIF4A3 在卵巢癌中的作用，旨在为卵巢癌的筛查、诊断、治疗、预后等提供数据参考。

2. 资料与方法

2.1. 一般资料

收集 2013 年至 2018 年间青岛大学附属医院收治经过手术治疗的卵巢癌患者 57 例，交界性卵巢肿瘤 20 例，因良性疾病切除正常输卵管组织的 25 例。卵巢癌纳入标准：均为原发性高级别浆液性卵巢癌、且初次手术治疗、术前均未进行放化疗及其他治疗，无其它肿瘤病史。排除标准：已行先期化疗、复发及转移性肿瘤、临床病历资料缺失、随访困难。本研究通过青岛大学附属医院伦理委员会批准。

2.2. 主要试剂

真核翻译起始因子 4A3 (EIF4A3) 购于美国 ABCAM 公司。

2.3. 免疫组织化学染色

将每例蜡块置于切片机上切出 4 μm 厚度薄片，在 40 $^{\circ}\text{C}$ 的水浴箱中将其展平，用载玻片将其捞起，并使其平铺在载玻片中间位置上。放置于切片架上放置在烤箱中烘烤，温度为 60 $^{\circ}\text{C}$ ，时间为 1~2 小时。在二甲苯溶液及不同浓度的乙醇液中浸泡进行脱蜡、水化，再用 PBS 缓冲液冲洗，室温下在 3% 的过氧化氢中孵育 10 分钟，以阻断内源性过氧化物酶的活性，PBS 冲洗 2 分钟 X3 次，室温下 10% 的山羊血清封闭孵育切片组织 30 分钟，弃去血清，抗体孵育，PBS 冲洗，将配置好的 DAB 显色液均匀滴加于组织切片上进行显色，再用苏木素复染后，放入不同浓度乙醇液中脱水，放入二甲苯中透明后中性树胶封片，在显微镜下观察并拍照分析。

2.4. 免疫组化结果判读

EIF4A3 主要表达在细胞核中，以出现棕黄色颗粒和棕褐色颗粒为阳性表达。每张切片随机挑选 5 个高倍视野($\times 400$ 倍)，观察视野中阳性细胞所占比例。阳性细胞占总细胞数 < 10% 记 0 分；10%~25% 记 1 分；26%~50% 记 2 分；51%~75% 记 3 分；>75% 记 4 分。染色强度评分：无染色记 0 分；淡黄色记 1 分；黄色~黄棕色记 2 分；棕褐色记 3 分。阳性细胞数评分与染色强度评分之积为总评分，总评分 0 分为阴性(-)；1~4 分为弱阳性(+); 5~8 分为阳性(++); 9~12 分为强阳性(+++)。阴性与弱阳性为低表达，阳性与强阳性为高表达。

2.5. 生物信息学分析

通过 TIMER 数据库中的“Different Expression”模块分析了解 EIF4A3 在泛癌中的表达水平。通过 Sangerbox 工具分析 EIF4A3 表达在泛癌中的预后情况。通过 GeneMANIA 网站进行共表达基因网络分析与 EIF4A3 相关信号通路及相互作用蛋白等[9]。通过 cBioportal 网站分析卵巢癌中基因突变情况[10]。

2.6. 统计学处理

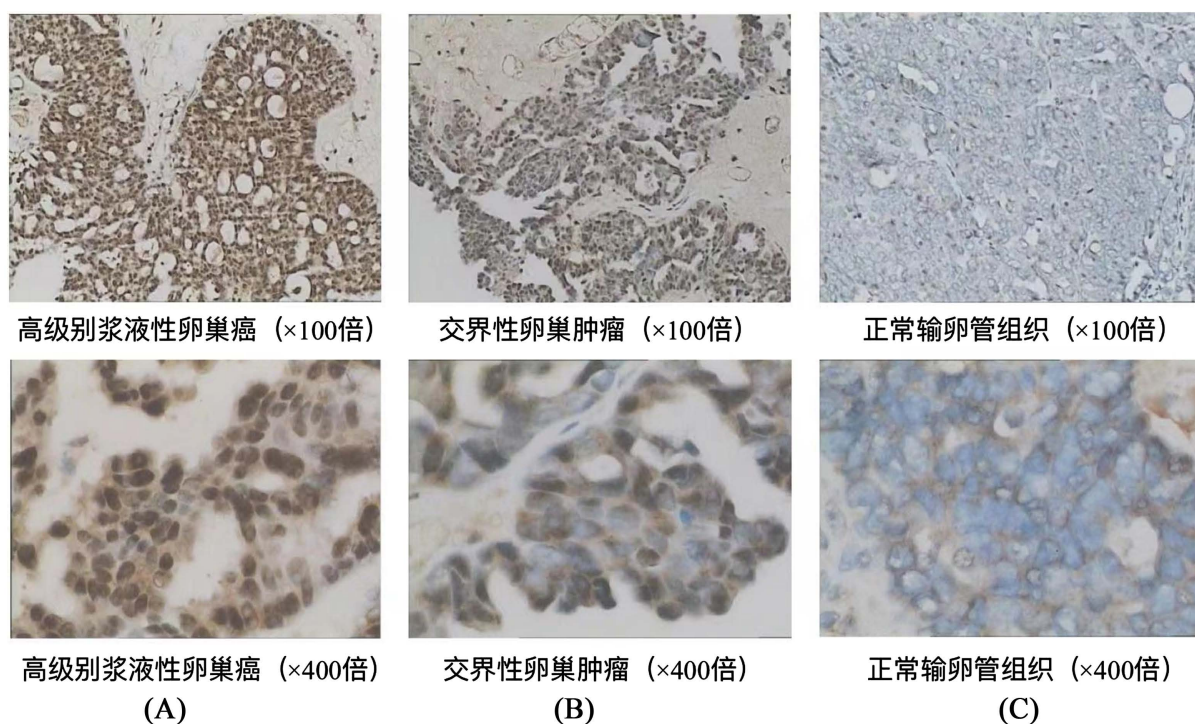
采用 SPSS 27.0 统计学软件分析及处理数据，用卡方检验分析 EIF4A3 在高级别浆液性卵巢癌、交界性卵巢肿瘤和正常输卵管之间关系，以及 EIF4A3 的表达与高级别浆液性卵巢癌各临床病理特征之间的

关系,采用 Kaplan-Meier 生存曲线分析法描绘 EIF4A3 高表达和低表达的曲线,Log-Rank 法比较生存率。分析检验标准以 $P < 0.05$ 提示差异具有统计学意义。

3. 结果

3.1. 高级别浆液性卵巢癌、交界性卵巢肿瘤和正常输卵管组织中 EIF4A3 阳性表达的比较

高级别浆液性卵巢癌中的 EIF4A3 阳性率明显高于交界性卵巢肿瘤及正常输卵管组织, $P < 0.05$, 差异具有统计学意义。而交界性卵巢肿瘤中的 EIF4A3 阳性表达明显高于正常输卵管组织, $P < 0.05$, 差异具有统计学意义(见图 1, 表 1)。



A 组为高级别浆液性卵巢癌, 上图为($\times 100$ 倍), 下图为($\times 400$); B 组为交界性卵巢肿瘤, 上图为($\times 100$ 倍), 下图为($\times 400$ 倍); C 组为正常输卵管组织, 上图为($\times 100$ 倍), 下图为($\times 400$ 倍)。

Figure 1. Immunohistochemical results showed the expression of EIF4A3 in different tissues

图 1. 免疫组化结果显示在不同组织中 EIF4A3 的表达情况

Table 1. Expression of EIF4A3 in high-grade serous ovarian cancer, borderline ovarian tumor, and normal fallopian tube tissue
表 1. EIF4A3 在高级别浆液性卵巢癌、交界性卵巢肿瘤、正常输卵管中的表达

类型	表达		总计	χ^2	P
	高表达	低表达			
正常输卵管组织	5	20	25	5.940	0.015
交界性卵巢肿瘤	11	9	20	4.618*	0.032*
高级别浆液性卵巢癌	47	10	57	29.218**	0.000**

注: *为高级别浆液性卵巢癌与交界性卵巢肿瘤组织比较($\chi^2 = 4.618, P = 0.032$); **为高级别浆液性卵巢癌与正常输卵管组织比较($\chi^2 = 29.218, P = 0.000$)。

3.2. EIF4A3 在高级别浆液性卵巢癌各临床病理特征间的关系

EIF4A3 表达水平与卵巢癌患者临床分期具有明显统计学差异。EIF4A3 在 I/II 期卵巢癌患者中的表达明显低于 III/IV 期卵巢癌患者($P < 0.05$)。与发病年龄、肿瘤直径、输卵管转移、子宫转移、大网膜转移、肿瘤单(双)侧、淋巴结转移、CA125、HE4、铂敏感、铂耐药均无统计学差异($P > 0.05$) (见表 2)。

Table 2. Relationship between EIF4A3 expression and clinicopathological features of high-grade serous ovarian cancer
表 2. EIF4A3 表达与高级别浆液性卵巢癌各临床病理特征间的关系

病理特征	表达		总计	χ^2	P
	低表达	高表达			
年龄 < 50	10	23	33	0.643	0.423
年龄 \geq 50	5	19	24		
肿瘤直径 < 10 cm	5	18	23	0.765	0.382
肿瘤直径 \geq 10 cm	11	23	34		
输卵管(+)	11	27	38	0.043	0.835
输卵管(-)	5	14	19		
子宫转移(+)	5	9	14	0.048	0.827
子宫转移(-)	12	31	43		
大网膜转移(+)	5	30	35	0.748	0.387
大网膜转移(-)	6	16	22		
单侧	6	22	28	0.073	0.787
双侧	5	22	27		
淋巴结转移(+)	7	8	15	2.349	0.125
淋巴结转移(-)	9	33	42		
CA125 \geq 500	12	25	37	0.343	0.558
CA125 < 500	5	15	20		
HE4 \geq 500	13	25	38	0.365	0.558
HE4 < 500	5	14	19		
I/II	11	6	17	14.083	0.000**
III/IV	6	34	40		
铂敏感	13	21	34	0.199	0.656
铂耐药	11	12	23		

3.3. EIF4A3 高、低表达在高级别浆液性卵巢癌患者中的生存分析

57 例高级别浆液性卵巢癌患者在随访中丢失 4 例, EIF4A3 高表达组的 5 年生存率为 30.0%, 中位生

存年龄为 37.9 个月, 95% 置信区间为(28.273, 47.527)。EIF4A3 低表达组的 5 年生存率为 52.9%, 中位生存年龄为 55.9 个月, 95% 置信区间为(41.901, 69.899)。EIF4A3 高表达患者总生存率低于其低表达的总生存率($\chi^2 = 6.314, P = 0.012; P < 0.05$) (见图 2)。

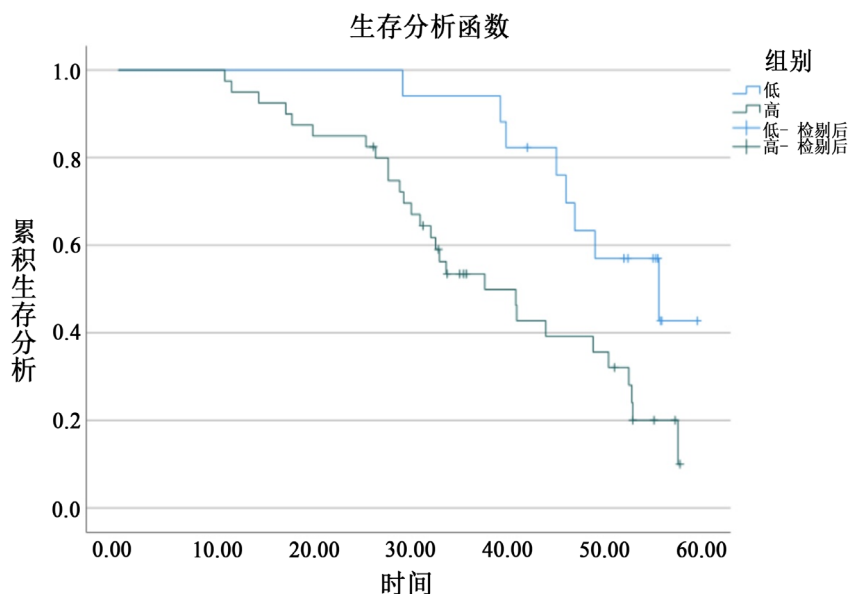
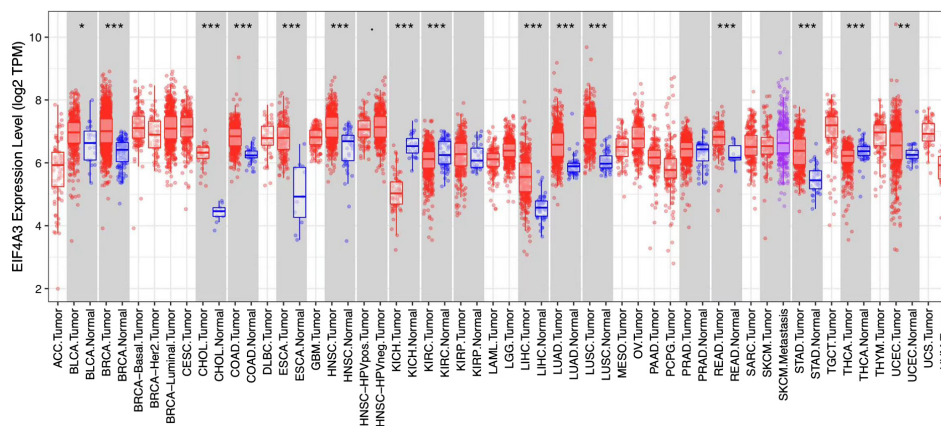


Figure 2. Kaplan-Meier survival curve analysis
图 2. Kaplan-Meier 生存曲线分析

3.4. EIF4A3 在泛癌中的表达、预后、共表达基因网络图及其在卵巢癌中的突变情况

为了进一步探讨 EIF4A3 与肿瘤的关系、可能的共表达基因及其在卵巢癌中的突变情况, 我们利用生物信息学方法进行了分析和预测。(A) 通过 TIMER 数据库中的“Different Expression”模块以了解 EIF4A3 在泛癌中的表达水平, 结果显示 EIF4A3 在 12 种肿瘤中包括: 膀胱癌(BLCA)、乳腺癌(BRCA)、胆管癌(CHOL)、结肠癌(COAD)、食管癌(ESCA)、头颈部鳞状细胞癌(HNSC)、肝细胞癌(LIHC)、肺腺癌(LUAD)、肺鳞状细胞癌(LUSC)、直肠腺癌(READ)和胃腺癌(STAD)、子宫内膜癌(UCEC)中均呈现高表达水平。差异具有统计学意义($P < 0.05$)。(B) 通过 Sangerbox 工具另外选取 TCGA 和 GTEx 数据库对 EIF4A3 在泛癌中基因表达的预后分析, 发现在 10 种恶性肿瘤中: GBMLGG (胶质瘤)、LAML (急性髓细胞样白血病)、LUAD (肺腺癌)、KIRP (肾乳头状细胞癌)、KIPAN (混合肾癌)、LIHC (肝细胞癌)、BLCA (膀胱尿路上皮癌)、UVM (葡萄膜黑色素瘤)、ACC (肾上腺皮质癌)、KICH (肾嫌色细胞癌)为高表达预后差, 在 2 种肿瘤中: THYM (胸腺癌)、DLBC (弥漫性大 B 细胞淋巴瘤)为低表达预后差(见图 3)。

通过 GeneMANIA 网站建立共表达基因网络图, 分析 EIF4A3 相关信号通路及相互作用的蛋白, 发现与 EIF4A3 最有关系的五大基因分别是 ETF1 (eukaryotic translation termination factor 1)、CENPX (centromere protein X)、DDX21 (DEXD-box helicase 21)、DDX31 (DEAD-BOX helicase 31)和 JMJD6 (jumoni domain containing 6, arginine demethylase and lysine hydroxylase)。其中 EIF4A3 与 ETF1 存在通路上的联系; DDX21 与 DDX31 存在遗传互作关系; EIF4A3 与 DDX21、DDX31 存在共享蛋白结构域; EIF4A3 与 DDX31 存在共定位关系; ETF1 与 DDX21 存在共定位关系(见图 4)。通过 cBioportal 网站(<http://www.cbioportal.org>)分析 EIF4A3 在卵巢癌中的突变情况, 选择 TCGA 和 PanCancer Atlas 数据集, 结果显示 21 个患者出现上述基因突变, 基因突变率为 5% (见图 5)。



(A)

CancerCode	pvalue	Hazard Ratio(95%CI)
TCGA-GBMLGG(N=619)	2.6e-14	3.58(2.58,4.96)
TCGA-LIHC(N=341)	3.6e-5	1.80(1.37,2.38)
TCGA-KIRP(N=276)	6.9e-4	2.91(1.58,5.36)
TCGA-ACC(N=77)	7.7e-4	2.00(1.34,3.00)
TCGA-LUAD(N=490)	2.2e-3	1.44(1.14,1.81)
TCGA-KIPAN(N=855)	2.2e-3	1.41(1.13,1.75)
TCGA-BLCA(N=398)	3.2e-3	1.54(1.16,2.05)
TCGA-KICH(N=64)	5.0e-3	5.15(1.64,16.23)
TARGET-LAML(N=142)	0.04	1.33(1.01,1.76)
TCGA-UVM(N=74)	0.04	2.69(1.06,6.83)
TCGA-HNSC(N=509)	0.08	1.30(0.97,1.73)
TCGA-GBM(N=144)	0.09	1.58(0.93,2.69)
TCGA-STES(N=547)	0.10	1.20(0.97,1.50)
TCGA-PRAD(N=492)	0.11	5.41(0.73,40.30)
TARGET-NB(N=151)	0.11	1.43(0.93,2.22)
TCGA-ESCA(N=175)	0.13	1.38(0.91,2.10)
TCGA-MESO(N=84)	0.15	1.58(0.84,2.96)
TCGA-LGG(N=474)	0.23	1.34(0.83,2.18)
TCGA-PAAD(N=172)	0.27	1.33(0.81,2.18)
TCGA-SKCM-M(N=347)	0.28	1.14(0.90,1.44)
TCGA-SKCM(N=444)	0.32	1.12(0.90,1.39)
TCGA-BRCA(N=1044)	0.43	1.12(0.85,1.49)
TARGET-WT(N=80)	0.45	1.36(0.60,3.07)
TCGA-STAD(N=372)	0.46	1.11(0.84,1.48)
TCGA-CHOL(N=33)	0.46	2.09(0.30,14.63)
TCGA-SARC(N=254)	0.50	1.15(0.77,1.72)
TCGA-LAML(N=209)	0.60	1.05(0.87,1.29)
TCGA-PCPG(N=170)	0.82	1.12(0.42,2.95)
TCGA-SKCM-P(N=97)	0.83	1.07(0.58,1.95)
TCGA-THCA(N=501)	0.84	1.15(0.30,4.39)
TARGET-ALL(N=86)	0.96	1.01(0.80,1.26)
TARGET-ALL-R(N=99)	0.98	1.00(0.79,1.27)
TCGA-THYM(N=117)	5.5e-4	0.07(0.02,0.36)
TCGA-DLBC(N=44)	6.5e-4	0.03(3.2e-3,0.23)
TCGA-READ(N=90)	0.07	0.37(0.13,1.09)
TCGA-COADREAD(N=368)	0.15	0.75(0.50,1.11)
TCGA-OV(N=407)	0.28	0.92(0.80,1.06)
TCGA-COAD(N=278)	0.42	0.84(0.54,1.29)
TCGA-CESC(N=273)	0.47	0.82(0.48,1.40)
TCGA-LUSC(N=468)	0.51	0.93(0.74,1.16)
TCGA-KIRC(N=515)	0.59	0.92(0.67,1.25)
TCGA-TGCT(N=128)	0.78	0.76(0.11,5.39)
TCGA-UCEC(N=166)	0.79	0.95(0.63,1.42)
TCGA-UCS(N=55)	0.86	0.92(0.37,2.29)

(B)

注: BLCA: 膀胱癌(bladder cancer)、BRCA: 乳腺癌(breast cancer)、CHOL: 胆管癌(cholangiocarcinoma)、COAD: 结肠癌(colon adenocarcinoma)、ESCA: 食管癌(esophageal carcinoma)、HNSC: 头颈部鳞状细胞癌(head and neck squamous cell carcinoma)、LIHC: 肝细胞癌(liver hepatocellular carcinoma)、LUAD: 肺腺癌(lung adenocarcinoma)、LUSC: 肺鳞状细胞癌(lung squamous cell carcinoma)、READ: 直肠腺癌(rectum adenocarcinoma)、STAD: 胃腺癌(stomach adenocarcinoma)和 UCEC: 子宫内膜癌(uterine corpus endometrial carcinoma); * < 0.05; ** < 0.01; *** < 0.001。

Figure 3. (A) Expression of EIF4A3 in pan-cancer; (B) Prognosis of EIF4A3 in pancancer

图 3. (A) EIF4A3 在泛癌中的表达情况; (B) EIF4A3 在泛癌中的预后情况

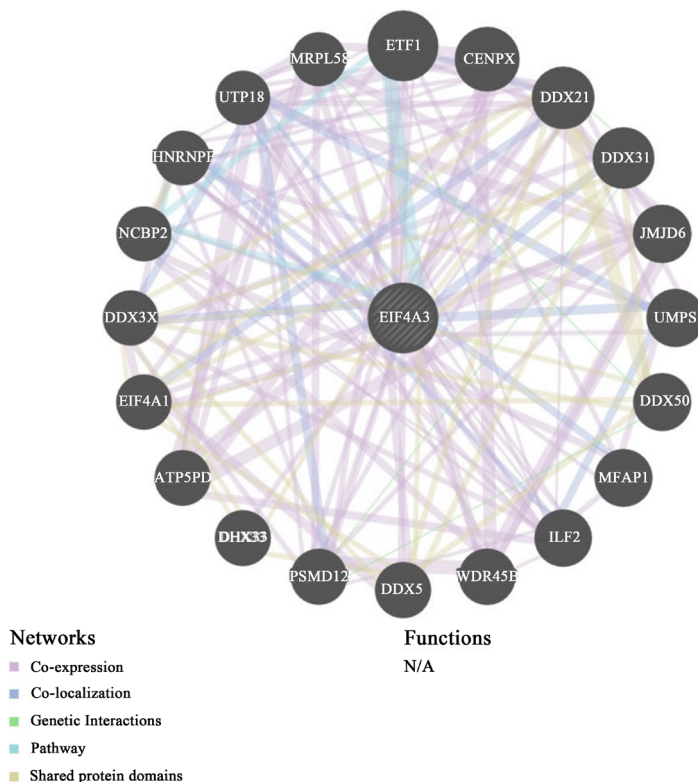


Figure 4. EIF4A3 co-expressed gene network map

图 4. EIF4A3 共表达基因网络图

EIF4A3 5%

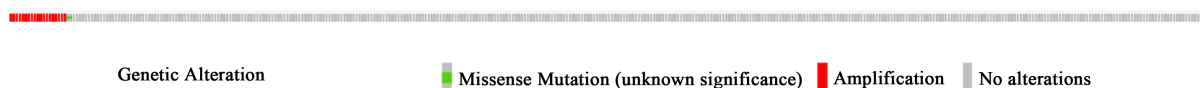


Figure 5. Mutations of EIF4A3 in ovarian cancer

图 5. EIF4A3 在卵巢癌中的突变情况

4. 讨论

卵巢癌是妇科三大恶性肿瘤之一，其发病率低于宫颈癌和子宫内膜癌，但死亡率却位居妇科三大恶性肿瘤之首，因其位于盆腔深部，早期临床表现不典型，极缺乏用于早期卵巢癌筛查和诊断的高灵敏性和特异性的生物标记物，导致 60%~70% 的患者就诊时已处于晚期[11]，极大地影响了卵巢癌患者的治疗和预后，且大多数卵巢癌病因尚不明确，无法从病因出发指定有效的预防措施，虽然在过去的几十年里，卵巢癌的手术已经有了长足发展，但卵巢癌的发病率呈逐年上升趋势，且其发现晚，致死率高的特点，严重威胁女性生命健康[12]，因此早期诊断具有重大意义，可基于目前现有资料，如 CA125、HE4、超声等均不能达到筛查的满意效果，因此需要更积极广泛的探索和研究对早期卵巢癌筛查、诊断敏感、准确的生物标记物，以利于早期预防，以及降低其发病率，提高生存率，实现卵巢癌患者临床获益最大化。

真核翻译起始因子家族成员在恶性肿瘤的发生和发展中起着重要作用，目前发现有 3 种 EIF4A 蛋白，EIF4A1 和 EIF4A2 主要在细胞质中，而 EIF4A3 为核定位蛋白，尽管他们非常相似，但功能却不同[13]。真核生物起始因子 4A3 (EIF4A3) 是 DEAD (Asp-Glu-Ala-Asp) box 家族的三磷酸腺苷(ATP)依赖性 RNA 解旋酶，是一种核/胞浆穿梭蛋白[14]。其由大小大致相同的 N 端和 C 端两个结构域组成，每个结构域由七

个夹在 α 螺旋之间的平行链 β 片组成[15]。是外显子结合复合物(EJC)的核心成分, 在 NMD、mRNA 剪接、传输、翻译、监测中发挥着至关重要的作用。结合近年来研究发现 EIF4A3 在细胞质中的剪接和翻译之间提供联系, 是调节细胞周期和细胞凋亡的关键组成部分, 与肿瘤相关趋化因子、转录因子信号通路和剪接体信号通路表达密切相关。这些功能决定了 EIF4A3 在多种恶性肿瘤中促进其发生、发展、侵袭、转移的作用。但 EIF4A3 在卵巢癌组织中的作用机制尚无研究。本研究发现在高级别浆液性卵巢癌组织中 EIF4A3 呈明显高表达, 显著高于交界性卵巢肿瘤和正常输卵管组织。提示 EIF4A3 可能参与了高级别浆液性卵巢癌的发生和发展。

本研究进一步分析了 EIF4A3 与高级别浆液性卵巢癌患者各临床病理特征的相关性, 发现在高级别浆液性卵巢癌组织中 EIF4A3 的表达情况与患者临床分期有关, 在 III/IV 期卵巢癌组织中表达明显高于 I/II 期卵巢癌组织。与发病年龄、肿瘤直径、输卵管转移、子宫转移、大网膜转移、淋巴结转移、肿瘤单(双侧)、CA125、HE4、铂敏感、铂耐药均无统计学差异。本研究通过绘制 Kaplan-Meier 生存曲线发现在高级别浆液性卵巢癌中 EIF4A3 高表达者生存率明显低于低表达者, EIF4A3 可能与卵巢癌发生发展和不良预后有关。目前多项研究已经证实 EIF4A3 参与许多疾病和癌症相关的生物过程, 在许多常见和高发病率的恶性肿瘤中过度表达, 如肺癌、乳腺癌、头颈癌、脑癌和中枢神经系统癌、肾癌、膀胱癌、前列腺癌等, 且其过度表达与预后不佳有关, 特别在肺癌和乳腺癌中[16]。一项研究表明: EIF4A3 可以通过稳定 linc00680 和 TTN-AS 来促进胶质母细胞瘤的发生[17]。在多形胶质母细胞瘤中, circMMP9 作为一个癌基因, 促进多形胶质母细胞瘤的增殖、迁移和侵袭能力, 而 EIF4A3 可促进其癌基因 circMMP9 的表达[8]。也有研究表明: EIF4A3 在肺腺癌组织中高度表达, 且促进环 LMNB2 在肺腺癌中的细胞表达, 从而调解肺腺癌细胞的恶性行为方面发挥着致癌作用[18]。还有研究表明: EIF4A3 通过 GSK3B 调解 TFEB 介导的转录反应以控制自噬, 以及 lncRNACASC11 可以通过 EIF4A3 介导的 E2F1 激活促进肝癌的进展, 且与预后不良有关[19]。另一项研究发现 EIF4A3 在胃癌中高表达, 且通过 TNF- α /NF- κ B 信号通路促进胃癌发展, 且与肿瘤分期、不良预后有关[20]。本研究通过生物信息学发现 EIF4A3 在多种恶性肿瘤中高表达, 且在多种恶性肿瘤中预后差, 与我们实验结果一致, 综合现有文献、研究及本次实验结果显示 EIF4A3 可能参与卵巢癌发生、发展的调控。

目前有研究分析发现, 通过对 EIF4A3 在恶性肿瘤中的作用, 深入研究其功能和治疗相关性, 发现抑制 EIF4A3 可以防止肿瘤细胞增殖。目前对 EIF4A3 抑制剂已有少量研究, 一项研究发现通过对 1,4 二酰基哌嗪衍生物通过高通量筛选(HTS)的化学优化, 发现了一种具有细胞 NMD 抑制活性的选择性 EIF4A3 抑制剂 53a [21]。另一项研究也已确定两种口服选择性 EIF4A3 抑制剂 10 和 1q [22]。虽然此项研究处于临床阶段, 但是随着进一步的深入研究, 揭示 EIF4A3 的分子机制将为恶性肿瘤治疗提供新的靶点。这也充分说明了 EIF4A3 在恶性肿瘤发生、发展过程中的重要作用。

目前卵巢癌在早期筛查、诊断方面缺乏可靠的、特异性强的肿瘤标记物, 虽然近些年随着不断的探索和研究, 卵巢癌治疗方面硕果累累, 治疗方式多种多样, 包括手术治疗、放射治疗、化学治疗、靶向药物治疗、激素治疗、中医中药治疗等[23] [24], 而靶向药物治疗如 PARP 抑制剂、抗血管生成药物、免疫制剂等虽是后起之秀, 目前在卵巢癌治疗方面也是热火朝天, 但是我们清楚靶向治疗并非雪中送炭, 而是锦上添花, 也不可避免会出现耐药性。因此寻找新的肿瘤标记物、尽早筛查、制定个性化的治疗方案目前已成为国内外的研究热点, EIF4A3 的功能复杂而重要, 参与多个转录后调节事件, 其结构和功能异常直接导致下游生物效应的变化, 调解细胞凋亡和细胞周期, 促进恶性肿瘤细胞迁移和入侵。我们的研究表明了 EIF4A3 在卵巢癌中具有诊断和预后价值, 但研究具有一定的局限性, 病例数量少, 未来需要更多病例、更多层次的研究为卵巢癌的临床目的提供深入阐释和证实。

基金项目

江西省卫生健康委科技计划(No: 202210969)。

参考文献

- [1] Roett, M.A. and Evans, P. (2009) Ovarian Cancer: An Overview. *American Family Physician*, **80**, 609-616.
- [2] Rooth, C. (2013) Ovarian Cancer: Risk Factors, Treatment and Management. *British Journal of Nursing*, **22**, S23-S30. <https://doi.org/10.12968/bjon.2013.22.Sup17.S23>
- [3] Dong, X., Men, X., Zhang, W., *et al.* (2014) Advances in Tumor Markers of Ovarian Cancer for Early Diagnosis. *Indian Journal of Cancer*, **51**, e72-e76. <https://doi.org/10.4103/0019-509X.154049>
- [4] Zhu, Y., Ren, C. and Yang, L. (2021) Effect of Eukaryotic Translation Initiation Factor 4A3 in Malignant Tumors. *Oncology Letters*, **21**, Article No. 358. <https://doi.org/10.3892/ol.2021.12619>
- [5] Xue, C., Gu, X., Li, G., *et al.* (2021) Expression and Functional Roles of Eukaryotic Initiation Factor 4A Family Proteins in Human Cancers. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*, **9**, Article 711965. <https://doi.org/10.3389/fcell.2021.711965>
- [6] Gehring, N.H., Lamprinaki, S., Kulozik, A.E., *et al.* (2009) Disassembly of Exon Junction Complexes by PYM. *Cell*, **137**, 536-548. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2009.02.042>
- [7] Ye, J., She, X., Liu, Z., *et al.* (2021) Eukaryotic Initiation Factor 4A-3: A Review of Its Physiological Role and Involvement in Oncogenesis. *Frontiers in Oncology*, **11**, Article 712045. <https://doi.org/10.3389/fonc.2021.712045>
- [8] Wang, R., Zhang, S., Chen, X., *et al.* (2018) EIF4A3-Induced Circular RNA MMP9 (circMMP9) Acts as a Sponge of miR-124 and Promotes Glioblastoma Multiforme Cell Tumorigenesis. *Molecular Cancer*, **17**, Article No. 166. <https://doi.org/10.1186/s12943-018-0911-0>
- [9] Warde-Farley, D., Donaldson, S.L., Comes, O., *et al.* (2010) The GeneMANIA Prediction Server: Biological Network Integration for Gene Prioritization and Predicting Gene Function. *Nucleic Acids Research*, **38**, W214-W220. <https://doi.org/10.1093/nar/gkq537>
- [10] Gao, J., Aksoy, B.A., Dogrusoz, U., *et al.* (2013) Integrative Analysis of Complex Cancer Genomics and Clinical Profile Using the cBioPortal. *Science Signaling*, **6**, 11. <https://doi.org/10.1126/scisignal.2004088>
- [11] Stewart, C., Ralyea, C. and Lockwood, S. (2019) Ovarian Cancer: An Integrated Review. *Seminars in Oncology Nursing*, **35**, 151-156. <https://doi.org/10.1016/j.soncn.2019.02.001>
- [12] 陈玉梅, 陈彩云, 马震, 等. NRF2 信号通路在卵巢癌中的研究[J]. 医学信息, 2023, 36(16): 179-183.
- [13] Chan, C.C., Dostie, J., Diem, M.D., *et al.* (2004) EIF4A3 Is a Novel Component of the Exon Junction Complex. *RNA*, **10**, 200-209. <https://doi.org/10.1261/rna.5230104>
- [14] Linder, P. and Jankowsky, E. (2011) From Unwinding to Clamping—The DEAD Box RNA Helicase Family. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, **12**, 505-516. <https://doi.org/10.1038/nrm3154>
- [15] Shibuya, T., Tange, T.Ø., Stroupe, M.E., *et al.* (2006) Mutational Analysis of Human eIF4AIII Identifies Regions Necessary for Exon Junction Complex Formation and Nonsense-Mediated mRNA Decay. *RNA*, **12**, 360-374. <https://doi.org/10.1261/rna.2190706>
- [16] Lin, Y., Zhang, J., Cai, J., *et al.* (2018) Systematic Analysis of Gene Expression Alteration and Co-Expression Network of Eukaryotic Initiation Factor 4A-3 in Cancer. *Journal of Cancer*, **9**, 4568-4577. <https://doi.org/10.7150/jca.27655>
- [17] Tang, W., Wang, D., Shao, L., *et al.* (2020) LINC00680 and TTN-AS1 Stabilized by EIF4A3 Promoted Malignant Biological Behaviors of Glioblastoma Cells. *Molecular Therapy: Nucleic Acids*, **19**, 905-921. <https://doi.org/10.1016/j.omtn.2019.10.043>
- [18] Qiu, M., Chen, M., Lan, Z., *et al.* (2022) Plasmacytoma Variant Translocation 1 Stabilized by EIF4A3 Promoted Malignant Biological Behaviors of Lung Adenocarcinoma by Generating Circular RNA LMNB2. *Bioengineered*, **13**, 10123-10140. <https://doi.org/10.1080/21655979.2022.2063666>
- [19] Lin, Y., Liang, R., Mao, Y., *et al.* (2020) Comprehensive Analysis of Biological Networks and the Eukaryotic Initiation Factor 4A-3 Gene as Pivotal in Hepatocellular Carcinoma. *Journal of Cellular Biochemistry*, **121**, 4094-4107. <https://doi.org/10.1002/jcb.29596>
- [20] 陶月佳, 赵媛, 李冰, 等. 胃癌中 EIF4A3 的表达及临床意义[J]. 实用肿瘤杂志, 2022, 37(2): 146-153.
- [21] Ito, M., Tanaka, T., Cary, D.R., *et al.* (2017) Discovery of Novel 1,4-Diacylpiperazines as Selective and Cell-Active eIF4A3 Inhibitors. *Journal of Medicinal Chemistry*, **60**, 3335-3351. <https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.6b01904>

-
- [22] Mizojiri, R., Nakata, D., Satoh, Y., *et al.* (2017) Discovery of Novel 5-(Piperazine-1-Carbonyl)Pyridin-2(1H)-One Derivatives as Orally eIF4A3-Selective Inhibitors. *ACS Medicinal Chemistry Letters*, **8**, 1077-1082.
<https://doi.org/10.1021/acsmchemlett.7b00283>
- [23] 中国抗癌协会妇科肿瘤专业委员会. 卵巢恶性肿瘤诊断与治疗指南(2021年版) [J]. 中国癌症杂志, 2021, 31(6): 490-500.
- [24] 杨爽, 沈影, 韩凤娟. 中医药对卵巢癌的治疗作用及研究进展[J]. 辽宁中医杂志, 2021, 48(10): 202-207.