

· 论著 ·

DOI: 10.12464/j.issn.0253-9802.2024-0479

卵巢癌乳酸化修饰亚型的鉴定及预后评分模型构建与免疫疗效预测

欢迎扫码观看
文章视频简介林子丹^{1,2,3}, 周琛斐^{2,3}, 黄舒婷^{2,3}, 巢锦瑜⁴, 何善阳^{1,2,3}✉

(1. 广东省心血管病研究所, 广东 广州 510080; 2. 广东省人民医院妇科, 广东 广州 510080; 3. 广东省医学科学院, 广东 广州 510080; 4. 南方医科大学第五附属医院妇科, 广东 广州 510920)

【摘要】 目的 在卵巢癌中鉴定与乳酸化修饰相关的分子分型, 构建预后评分模型, 并预测免疫治疗效果。方法 基于癌症基因组图谱-卵巢癌 (TCGA-OV) 数据集及基因表达综合数据库 (GEO) 的 GSE63885、GSE26193 数据集, 对乳酸化修饰相关基因进行预后和生存分析。采用无监督聚类方法将卵巢癌患者分为 4 种乳酸化修饰分型 (LRGCluster), 并对其差异基因进行基因本体论 (GO) 和京都基因与基因组百科全书 (KEGG) 富集分析。通过单因素 Cox 回归分析 ($P < 0.0001$), 筛选出预后相关基因 (PRGs), 并通过实时荧光定量聚合酶链反应 (RT-qPCR) 验证其在正常卵巢组织、早期及晚期卵巢癌组织中的表达情况。基于这些基因, 进一步通过二次无监督聚类将患者分为 2 种基因分型 (geneCluster), 并构建预后评分系统 LactyScore。同时, 依据 LactyScore 分层, 对样本进行免疫细胞浸润分析、免疫治疗预测及药物敏感性分析。结果 鉴定出 4 种 LRGCluster 和 2 种 geneCluster, 并筛选出 5 个与卵巢癌预后密切相关的差异表达基因: 胶原蛋白 X VI 型 $\alpha 1$ 链 (COL16A1)、家族转录抑制因子 SPEN、含 AT 钩 DNA 结合基序 1 (AHDC1)、亮氨酸拉链蛋白 1 (LUZP1) 和基质细胞衍生因子 2 样 1 (SDF2L1)。RT-qPCR 结果显示, SPEN、COL16A1、AHDC1、LUZP1 可能为预后的危险因素, 而 SDF2L1 可能为预后的保护因素。基于这 5 个基因构建的 LactyScore 预后评分系统显示, 高 LactyScore 组患者的生存率高于低 LactyScore 组。高 LactyScore 组患者具有较高的免疫逃逸潜力和较低的免疫治疗应答率。结论 COL16A1、SPEN、AHDC1、LUZP1 和 SDF2L1 为与卵巢癌预后密切相关的乳酸化修饰基因亚型, 这些基因具有作为卵巢癌生物标志物的潜力。基于这 5 个基因构建的 LactyScore 预后评分系统可有效预测卵巢癌患者的预后, 并为不同患者分层提供免疫治疗效果预测依据。

【关键词】 卵巢癌; 乳酸化修饰; 预后评分模型; 免疫治疗

Identification of lactylation-related subtypes, construction of prognostic scoring model and immunotherapy prediction in ovarian cancer

LIN Zidan^{1,2,3}, ZHOU Chenfei^{2,3}, HUANG Shuting^{2,3}, CHAO Jinyu⁴, HE Shanyang^{1,2,3}✉

(1. Guangdong Cardiovascular Institute, Guangzhou 510080, China; 2. Department of Gynecology, Guangdong Provincial People's Hospital, Guangzhou 510080, China; 3. Guangdong Academy of Medical Sciences, Guangzhou 510080, China; 4. Department of Gynecology, the Fifth Affiliated Hospital of Southern Medical University, Guangzhou 510920, China)

Corresponding author: HE Shanyang, E-mail: hsy5g777@sina.com

【Abstract】 **Objective** To identify lactylation-related molecular subtypes, construct a prognostic model, and predict immunotherapy efficacy in ovarian cancer (OC). **Methods** The prognostic significance of lactylation-related genes (LRGs) was analyzed using data from TCGA-OV, GSE63885, and GSE26193 datasets. Unsupervised clustering identified four distinct lactylation-related clusters (LRGClusters). Differential expression and Gene Ontology (GO) and Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes (KEGG) enrichment analyses were performed for these clusters. Using univariate Cox regression analysis ($P < 0.0001$), five prognostic-related genes (PRGs) were identified. The expression levels of these PRGs in normal ovarian tissues, as well as early and advanced-stage ovarian cancer tissues were validated via RT-qPCR. Based on the five PRGs, a second round of unsupervised

收稿日期: 2024-11-21

基金项目: 国家自然科学基金 (82272850); 广东省自然科学基金 (2024A1515010596); 国家卫生健康委医药卫生科技发展研究中心基金 (WKZX2023CX130001)

作者简介: 林子丹, 硕士研究生, 研究方向: 妇科肿瘤, E-mail: lizdn@163.com; 何善阳, 通信作者, 主任医师, 研究方向: 妇科肿瘤, E-mail: hsy5g777@sina.com

clustering was conducted to identify two gene clusters (geneClusters), and a prognostic scoring system, termed LactyScore, was developed. Immune cell infiltration, immunotherapy response, and drug sensitivity analyses were then performed based on LactyScore stratification. **Results** Four LRGClusters and two geneClusters were identified. Five differentially expressed genes including COL16A1, SPEN, AHDC1, LUZP1, and SDF2L1 were significantly associated with prognosis of OC patients. RT-qPCR indicated that SPEN, COL16A1, AHDC1, and LUZP1 were the potential risk factors for poor prognosis, whereas SDF2L1 might serve as a protective factor. Based on these PRGs, the LactyScore prognostic scoring system was established. Survival analysis revealed that patients in the high LactyScore group exhibited significantly better overall survival compared to those in the low LactyScore group. Moreover, patients with a high LactyScore showed increased immune evasion potential and lower response rates to immunotherapy. **Conclusions** Five prognostic genes including COL16A1, SPEN, AHDC1, LUZP1, and SDF2L1 are associated with OC and these genes demonstrate their potential as biomarkers for OC. Furthermore, the development of the robust LactyScore system offers an accurate tool for predicting OC prognosis and immunotherapy responsiveness, providing insights for personalized therapeutic strategies.

[Key words] Ovarian cancer; Lactylation; Prognostic scoring model; Immunotherapy

卵巢癌 (ovarian cancer, OC) 是女性生殖系统三大常见癌症之一, 其病死率在妇科恶性肿瘤中居首位。据国家癌症中心报告, 我国 2022 年卵巢癌新发病例 6.11 万例, 死亡病例 3.26 万例, 2000 至 2018 年卵巢癌死亡率呈上升趋势^[1]。总体而言, OC 预后较差, 易复发且耐药, 亟需探讨影响 OC 预后的因素, 并筛选相关生物标志物和潜在治疗靶点, 以期实现 OC 患者的早期诊断和治疗。

Warburg 效应是肿瘤的独特代谢特征, 即肿瘤细胞即便在有氧环境下仍倾向于通过糖酵解产生能量, 导致乳酸大量积累^[2]。乳酸作为糖酵解的副产物, 具有多种功能, 例如为肿瘤细胞提供能量^[2]、抑制免疫细胞的细胞毒功能^[3]、调节天然免疫信号通路^[4]等。研究表明, 肿瘤免疫微环境中的乳酸可通过线粒体代谢途径调控免疫细胞代谢, 从而影响免疫监视与逃逸等相关行为^[5,6]。2019 年, 赵英明教授团队发现了一种新的蛋白质翻译后修饰——乳酸化修饰。这种修饰被认为是一种新的表观遗传调控方式, 能够通过组蛋白乳酸化修饰将细胞代谢状态转化为稳定的基因表达模式^[7]。此外, 组蛋白乳酸化可通过激活 M2 样基因表达, 促进 M1 型巨噬细胞向肿瘤相关的 M2 型巨噬细胞转化^[8], 为深入理解乳酸调控细胞代谢和免疫功能的机制提供了新方向。

已有研究表明, 乳酸化修饰与肾透明细胞癌^[9]、结肠癌^[10]和胃癌^[11]等多种肿瘤的预后不良及肿瘤免疫微环境的多样性和复杂性密切相关。笔者团队既往研究发现, 上皮性 OC 组织中蛋白质的乳酸化水平高于正常组织, 且组蛋白 H3K18 乳酸化修饰水平高患者的总生存期 (overall survival, OS) 和无进展生存期 (progression-free survival,

PFS) 较差^[12]。最新研究表明, 乳酸通过巨噬细胞 H3K18 乳酸化修饰激活 CCL18 的表达, 从而促进 OC 的发生^[13]。尽管乳酸化修饰受到广泛关注, 但相关文献仍有限, 当前对乳酸化修饰与 OC 肿瘤发生、免疫微环境及免疫治疗之间潜在关联的科学研究相对缺乏。

近年来, 多项基于癌症基因组图谱 (The Cancer Genome Atlas, TCGA) 和基因表达综合数据库 (Gene Expression Omnibus, GEO) 的研究揭示了具有相似临床病理特征但分子特征不同的患者在预后上的异质性。本研究联合 TCGA 与 GEO 数据库, 全面探讨 OC 中乳酸化修饰相关亚型的鉴定, 旨在建立一个基于乳酸化修饰相关基因 (lactylation-related genes, LRGs) 的评分模型, 以预测 OC 患者的总生存期, 并为不同分层提供潜在的治疗策略, 助力提高 OC 患者预后, 在临床实践中实现更精准的个性化医疗, 现报告如下。

1 材料与方法

1.1 数据下载及样本收集

从 UCSC-XENA 数据库 (<https://xenabrowser.net/datapages/>) 下载 TCGA-OV (TCGA 中卵巢癌的缩略语为 OV) 数据, 获取 379 例 OC 样本的 RNA 测序数据及对应的临床资料, 包括年龄、肿瘤分期、分级、生存时间和生存状态。从 GEO 数据库 (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/geo/>) 下载 GSE63885 和 GSE26193 数据集, 其中 GSE63885 包含 101 例 OC 样本, GSE26193 包含 107 例 OC 样本。从既往文献中获取 11 个乳酸化修饰相关基因 [组蛋白去乙酰化酶 1 (histone deacetylase 1, HDAC1)、HDAC2、

沉寂信息调节因子1 (sirtuin 1, SIRT1)、SIRT2、CREB结合蛋白 (CREB-binding protein, CREBBP)、E1A结合蛋白 p300 (E1A binding protein p300, EP300)、HDAC3、HDAC8、SIRT3、甘油醛氧化酶1 (glyoxalase 1, GLO1)、羟酰谷胱甘肽水解酶 (hydroxyacylglutathione hydrolase, HAGH)^[14]。

本研究收集了5例来自接受良性肿瘤切除子宫及附件患者的正常卵巢组织样本,另10例早期[国际妇产科联盟 (Federation International of Gynecology and Obstetrics, FIGO) I~II期]、30例晚期 (FIGO III+IV期) OC组织样本来自接受 OC 肿瘤细胞减灭术的患者。本研究中所使用的组织样本全部来自2024年1月—2024年7月在广东省人民医院妇科接受手术治疗的患者。本研究经医院伦理委员会批准 (批件号: KY2023-630-01), 并均已获得患者书面知情同意。

1.2 LRGs的预后及生存分析

将TCGA-OV数据与GSE63885、GSE26193数据集合并,使用R包“limma”和“sva”去除批次效应,以减少因实验误差引起的差异,从而使多个数据集重新组合在一起,确保下游分析仅考虑生物学差异因素。使用R包“survival”和“survminer”进行单因素Cox回归分析,并利用“ggplot2”绘制图表,设置 $P < 0.05$ 为过滤条件,对11个LRGs进行预后相关性分析和基因间相关性分析,并绘制预后网络图。同时,对11个LRGs进行Kaplan-Meier生存分析,绘制生存曲线。

1.3 基于乳酸化修饰相关基因的无监督聚类分型

基于乳酸化修饰相关基因的表达水平,采用无监督平均连锁k均值聚类分析鉴定OC中的乳酸化修饰基因分型。使用“consensusClusterPlus”^[15]算法进行聚类分析,并重复1000次以确保聚类的稳定性。最优聚类数通过累积分布函数 (cumulative distribution function, CDF) 确定, CDF下降最慢的聚类数为最优。根据生存分析结果验证OC患者队列的不同分型的稳定性。

1.4 基因富集分析

根据 $\log_{2}FC > 0.5$ 和 $P < 0.05$ 的标准,使用“limma”R包筛选出4种LRGCluster中的差异表达基因 (differential expression genes, DEGs), 并使用“clusterProfiler”和“org.Hs.eg.db”R包对差异表达基因进行富集和功能分析。基于基因本体论 (gene ontology, GO) 和京都基因和基因组百科全书 (Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes,

KEGG), 对DEGs进行富集分析。GO分析比较不同乳酸化修饰分型在生物过程 (biological process, BP)、细胞成分 (cellular component, CC) 和分子功能 (molecular function, MF) 中的富集通路差异; KEGG分析筛选出不同乳酸化修饰分型的显著代谢通路。 $P < 0.05$ 视为差异具有统计学意义。从MSigDB数据库^[16]下载“c.cp.kegg.v20.1.Hs.Symbols”基因集,利用“GSVA”^[17]和“ClusterProfiler”R包进行基因集变异分析 (gene set variation analysis, GSVA), 以探索在高、低LactyScore组中显著富集的信号通路。

1.5 预后评分模型构建

基于1.4筛选的DEGs,设置 $P < 0.0001$,通过单因素Cox回归分析筛选出与OC预后相关的基因 (prognostic related genes, PRGs)。基于PRGs的表达水平,使用无监督平均连锁k均值聚类分析鉴定OC中新基因分型。基于乳酸化修饰分型差异表达的PRGs,采用PCA算法创建评分系统,命名为LactyScore,其公式为 $LactyScore = \sum (PC1+PC2)$ 。

1.6 免疫细胞浸润与肿瘤微环境分析

采用ESTIMATE算法^[18]对OC样本的肿瘤微环境进行分析,得到各OC样本的基质细胞、免疫细胞、肿瘤纯度评分 (其中基质细胞和免疫细胞的综合评分即为ESTIMATE评分),比较不同分型的免疫评分、ESTIMATE评分和基质评分。通过单样本基因集富集分析 (single sample gene set enrichment analysis, ssGSEA) 评估OC样本的免疫细胞浸润情况,比较不同分型的免疫细胞富集分数。同时,利用Spearman秩相关分析探讨LactyScore与免疫浸润细胞富集分数之间的关系。

1.7 免疫治疗反应预测

免疫检查点关键基因的表达水平可能与免疫检查点抑制剂治疗的临床疗效相关。比较高、低LactyScore组在5个关键免疫检查点基因 [程序性死亡受体-配体1 (programmed cell death-ligand 1, PD-L1)、程序性死亡受体1 (programmed death 1, PD-1)、细胞毒性T淋巴细胞相关蛋白-4 (cytotoxic T lymphocyte-associated protein-4, CTLA-4)、淋巴细胞活化基因-3 (lymphocyte activation gene-3, LAG3)、T细胞免疫球蛋白和ITIM结构域 (T cell immunoglobulin and ITIM domain, TIGIT)] 上的表达差异,这些基因在多种肿瘤类型中已被证实与免疫逃逸及免疫治疗反应密切相关。PD-L1和PD-1是

最常见的免疫逃逸机制,广泛用于评估免疫检查点抑制剂(如PD-1/PD-L1抗体)的疗效^[19];CTLA-4作为重要的免疫抑制因子,在免疫治疗中被广泛应用^[20];LAG3和TIGIT是新兴的免疫检查点,研究表明它们在肿瘤免疫逃逸和免疫耐药性中发挥关键作用^[21]。使用3个免疫治疗队列预测OC高、低LactyScore组患者的免疫治疗潜在反应,包括PD-L1抑制剂atezolizumab治疗膀胱尿路上皮癌(bladder urothelial carcinoma, BLCA, IMvigor210队列)^[22],bevacizumab+erlotinib联合靶向治疗晚期非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC, GSE61676队列),以及PD-1抑制剂nivolumab与哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mammalian target of rapamycin, mTOR)抑制剂everolimus对肾透明细胞癌(clear cell renal cell carcinoma, ccRCC)的治疗(PMID: 32472114)^[23]。

1.8 药物敏感性分析

从癌症药物敏感性基因组数据库(Genomics of Drug Sensitivity in Cancer, GDSC, <https://www.cancerrxgene.org/>)下载138种化学治疗或靶向治疗药物的详细信息,使用“pRRophetic”R包对OC样本进行药物敏感性分析,计算半抑制浓度(half maximal inhibitory concentration, IC₅₀)值,IC₅₀是评估药物敏感性的关键指标,IC₅₀值越高,化学治疗耐药性越大。

1.9 实时荧光定量聚合酶链反应

采用实时荧光定量聚合酶链反应(real-time quantitative polymerase chain reaction, RT-qPCR)验证模型构建的5个基因在正常卵巢组织、早期及晚期OC组织中的表达水平。按照试剂盒说明(Invitrogen, Cat# 15596026)提取总RNA,用分光光度计检测其纯度和浓度,并进行反转录(20 μL体系: 2 × RT Mix、Random hexamer、Oligo dT、Hiscript II Enzyme、总RNA及RNase-free H₂O)。反应条件为25 °C 5 min, 50 °C 15 min, 85 °C 5 min。PCR扩增体系为10 μL,包括SYBR Green Master Mix、引物、cDNA及灭菌水,用RT-qPCR仪检测基因表达。

1.10 统计学分析

使用R 4.2.2、GraphPad Prism 9.5进行统计分析和图形绘制。对于正态分布的连续数据,以 $\bar{x} \pm s$ 表示,2组间比较采用独立样本 t 检验,多组间比较采用单因素方差分析,两两比较采用LSD- t

法。对于非正态分布的连续数据,以 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示,2组间比较采用Wilcoxon秩和检验,多组间比较采用Kruskal-Wallis H 检验,进一步两两比较采用Dunn's检验。生存分析采用Kaplan-Meier法。本研究所有实验均进行3次及以上的生物学重复。双侧 $P < 0.05$ 视为差异具有统计学意义。

2 结果

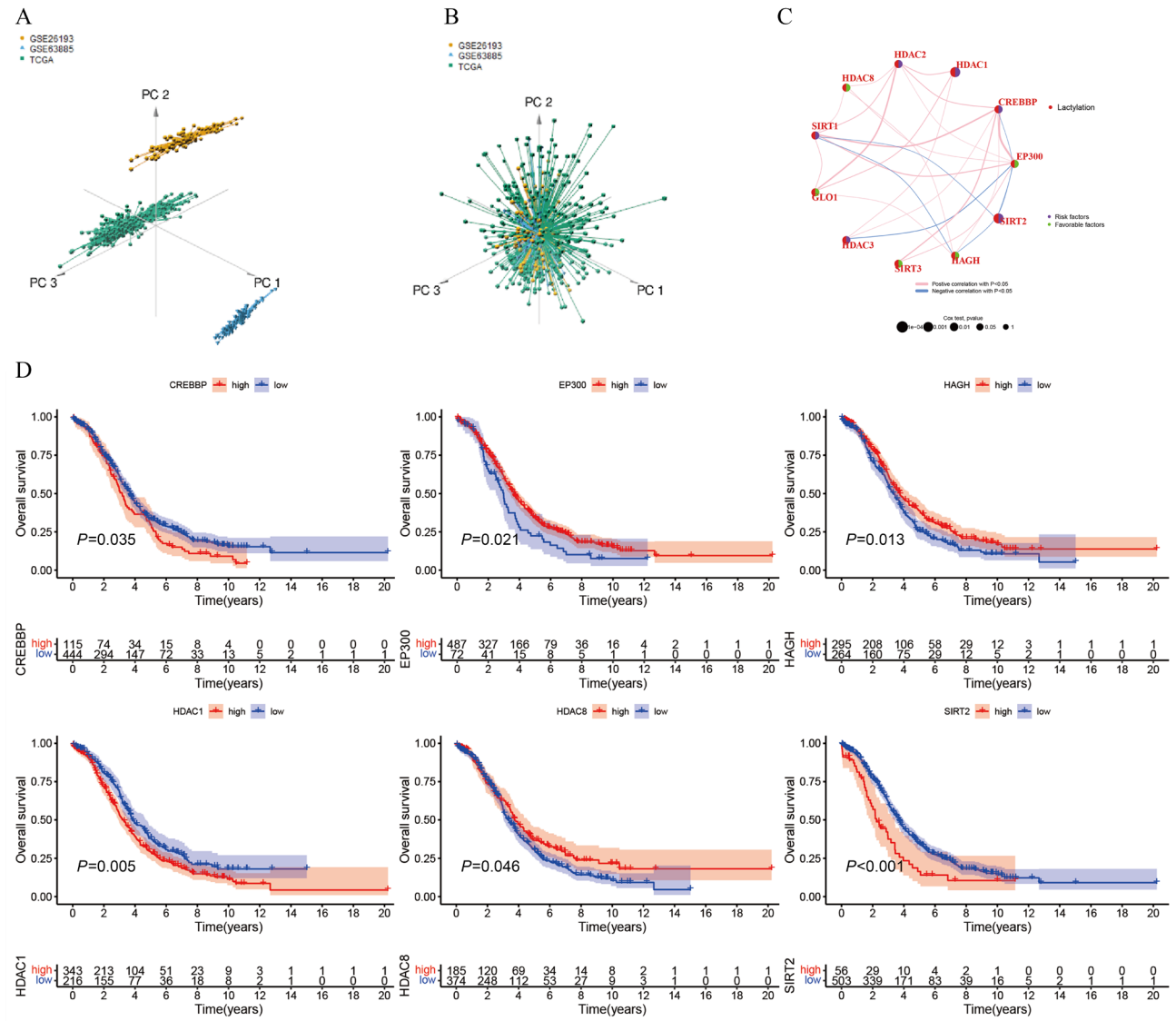
2.1 基于乳酸化修饰相关基因的预后及生存分析结果

通过合并校正TCGA-OV数据与GSE63885、GSE26193数据集(图1A、B),共获得16 174个基因和587例OC样本。对11个LRGs进行单因素Cox回归分析和基因间相关性分析,设置 $P < 0.05$ 为过滤条件,并绘制OC相关LRGs的预后网络图(图1C)。结果显示,HDAC1、HDAC2、SIRT1、SIRT2、CREBBP为预后的高风险因素,具有致癌特性,而EP300、HDAC3、HDAC8、SIRT3、GLO1、HAGH为保护因素,具有抑癌作用。基因间的粉红色连线表示正相关,蓝色连线表示负相关。Kaplan-Meier生存分析显示,6个LRGs与OC患者预后相关(图1D),其中低表达的EP300、HAGH、HDAC8基因与较好的预后相关,而高表达的CREBBP、HDAC1、SIRT2基因预后较差(均 $P < 0.05$)。

2.2 基于乳酸化修饰相关基因的无监督聚类分型

基于11个LRGs的表达水平,采用无监督聚类分析对587例OC患者进行分型。首先通过“consensusClusterPlus”算法对患者的基因表达矩阵进行分析,并通过1 000次重复确保聚类结果的稳定性,最终将患者分为4种不同的分型,分别为LRGclusterA、LRGclusterB、LRGclusterC和LRGclusterD,见图2A。

生存分析显示,这4种分型的患者预后比较差异有统计学意义($P < 0.05$),并通过Kaplan-Meier分析进一步验证(图2B)。对LRGs在不同分型中的表达差异进行热图分析,结果显示LRGs在4种分型中的表达比较差异有统计学意义($P < 0.001$),见图2C、D。在4种分型中,LRGclusterC表现出较多的病理分级G3~G4患者,较高比例的晚期(III+IV期)患者,较短的生存时间和较少的存活患者,这提示LRGclusterC可能与较差的预



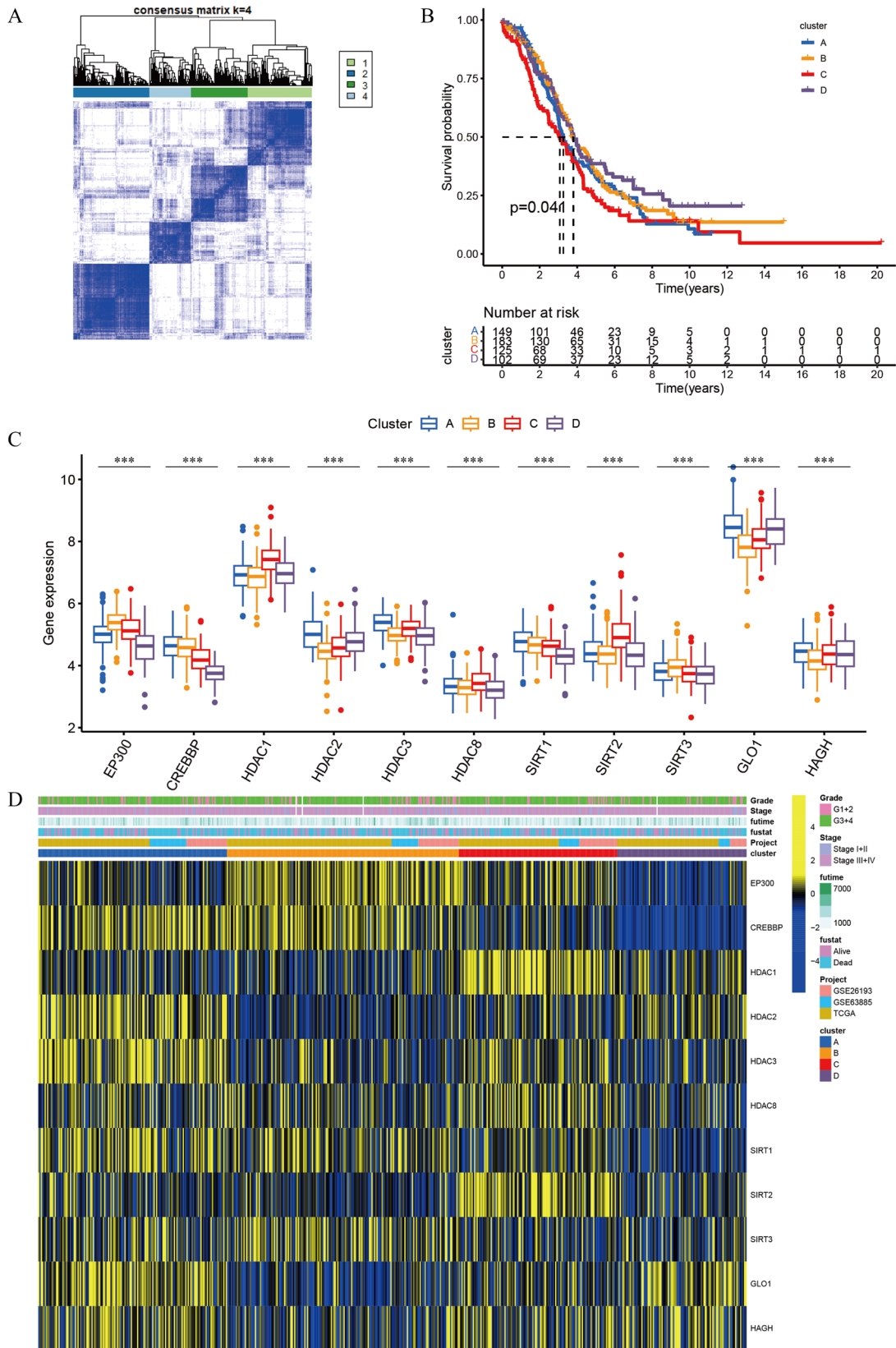
注：A、B 分别为 CGA-OV、GSE63885、GSE26193 数据集合并前后 PCA 图；C 为 11 个 LRGs 的预后网络图；D 为 6 个 OC 预后相关 LRGs 的生存曲线。

图 1 基于乳酸化修饰相关基因的预后及生存分析结果

Figure 1 Prognostic network and survival curve based on LRGs

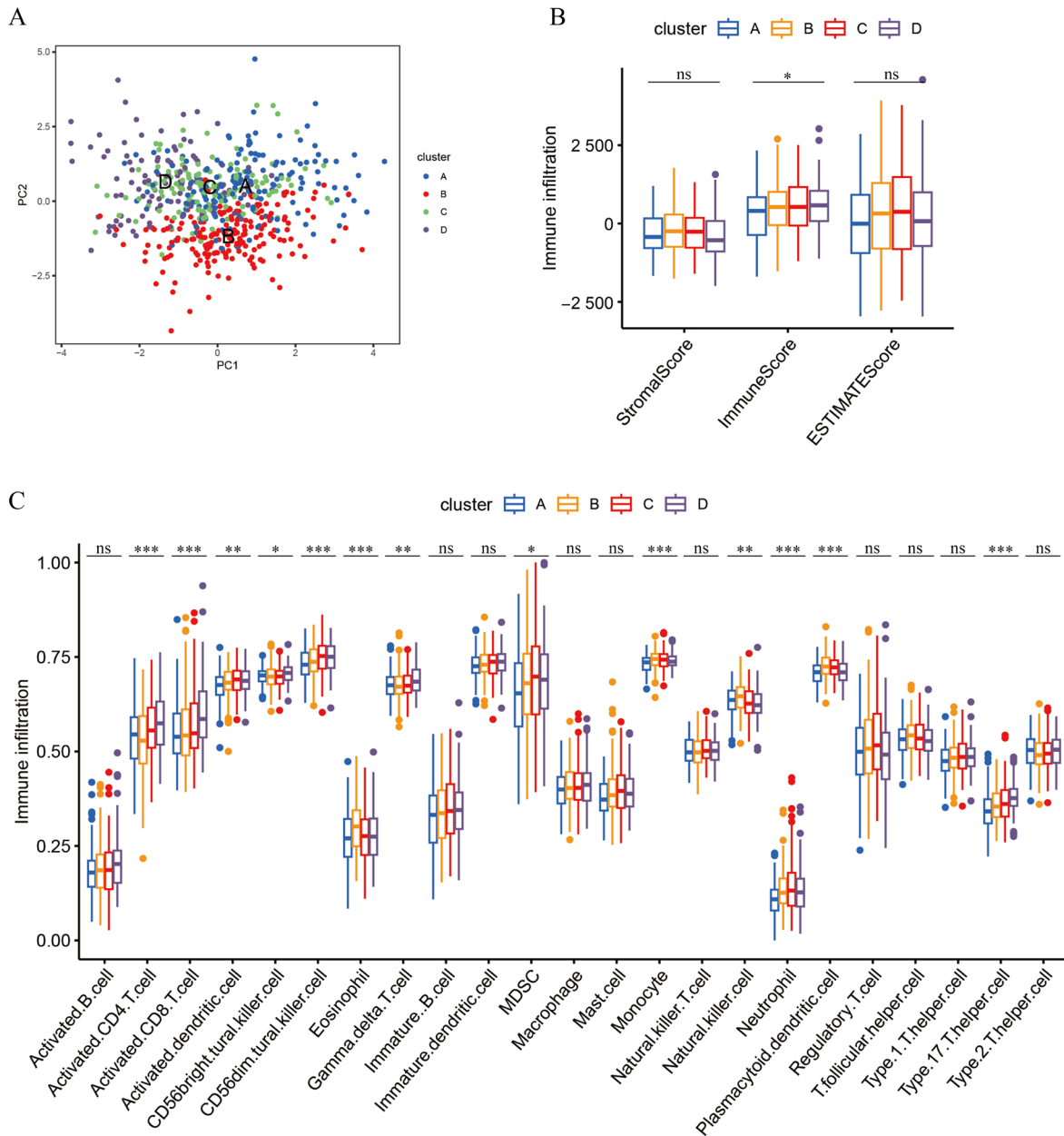
后相关。相反，LRGclusterD 表现出较少的病理分级 G3~G4 患者，较少的晚期（Ⅲ~Ⅳ期）患者，较长的生存时间和较多的存活患者，暗示 LRGclusterD 可能与较好的预后相关。LRGclusterA 与 LRGclusterB 相似，表现为中等数量的病理分级 G3~G4 及晚期（Ⅲ~Ⅳ期）患者，提示这 2 种类型患者的预后处于中等水平。这些结果表明，基于乳酸化修饰相关基因的无监督聚类分型不仅揭示了不同临床病理特征的分型情况，而且为患者的预后提供了重要的线索。

通过主成分分析（principal component analysis, PCA）进一步确认，4 种分型之间分布不全相同（图 3A）。利用 ESTIMATE 算法计算免疫评分、ESTIMATE 评分和基质评分，结果表明不同分型的免疫评分比较差异有统计学意义（ $P < 0.05$ ），且免疫评分在 LRGclusterA、B、C、D 中呈逐步上升趋势（图 3B）。此外，ssGSEA 分析显示，4 种分型在免疫细胞浸润方面比较差异也有统计学意义（ $P < 0.05$ ），包括 CD4⁺ T 细胞、CD8⁺ T 细胞、树突状细胞和自然杀伤细胞等免疫细胞的浸润水平（图 3C）。



注: A 为 k=4 的 LRG 共识矩阵; B 为 4 种 LRGcluster 的生存分析图; C 为 11 个 LRGs 在 4 种 LRGcluster 的表达; D 为 11 个 LRGs 及临床病理特征与 4 种 LRGcluster 的相关性热图。*** $P < 0.001$ 。

图 2 基于乳酸化修饰相关基因的无监督聚类分析
Figure 2 Unsupervised clustering of LRGs



注：A 为 4 种 LRGCluster 的 PCA 图；B 为 4 种 LRGCluster 的基质评分、免疫评分、ESTIMATE 评分比较；C 为 ssGSEA 分析比较 4 种 LRGCluster 之间的免疫细胞浸润。 $*P < 0.05$ ， $**P < 0.01$ ， $***P < 0.001$ ， $nsP > 0.05$ 。

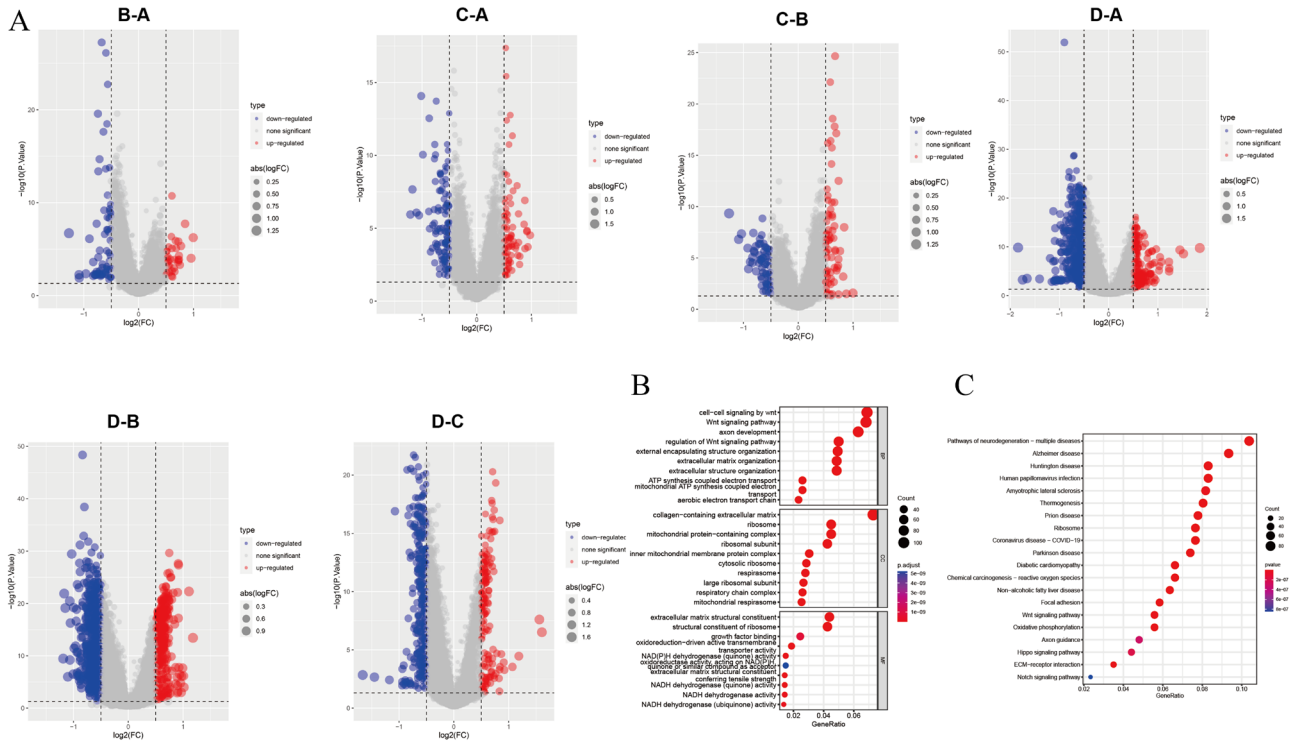
图 3 四种乳酸化修饰分型的免疫浸润分析

Figure 3 Immunoinfiltration analysis of 4 lactylation related clusters

2.3 乳酸化修饰分型的差异分析及 GO 和 KEGG 富集分析

以 $\log_{2}FC > 0.5$ 和 $P < 0.05$ 为筛选条件，对 4 种乳酸化修饰分型进行差异分析，得到 1 628 个乳酸化修饰分型的 DEGs，红色表示上调基因，蓝色表示下调基因（图 4A）。对这些 DEGs 进行 GO 和 KEGG 富集分析。GO 富集分析结果显示，这些

基因主要参与 Wnt 信号通路、轴突发育等生物过程，含胶原蛋白的细胞外基质、线粒体内膜等细胞成分，以及生长因子结合等分子功能（图 4B）。KEGG 富集分析显示，差异基因参与多种疾病和代谢途径，包括神经退行性病变途径、阿尔茨海默病、Wnt 信号通路等（图 4C）。



注：A 为 4 种 LRGCluster 两两之间的差异基因分析；B 为 GO 富集分析；C 为 KEGG 富集分析。

图 4 乳酸化修饰分型差异分析和 GO 及 KEGG 富集分析

Figure 4 Differential expression analysis and enrichment analysis of 4 lactylation related clusters

2.4 基于乳酸化修饰分型构建基因分型

基于 4 种乳酸化修饰分型的差异表达基因，通过单因素 Cox 回归分析筛选出 5 个 OC 的 PRGs ($P < 0.0001$) (图 5A)，其中胶原蛋白 XVI 型 $\alpha 1$ 链 (collagen type XVI alpha 1, COL16A1)、家族转录抑制因子 SPEN、含 AT 钩 DNA 结合基序 1 (AT-hook DNA binding motif containing 1, AHDC1)、亮氨酸拉链蛋白 1 (leucine zipper protein 1, LUZP1) 为高风险因素，基质细胞衍生因子 2 样 1 (stromal cell derived factor 2 like 1, SDF2L1) 为低风险因素。基于这 5 个 PRGs，将 OC 患者分为 2 种基因分型 (图 5B)，定义为 geneClusterA 和 geneClusterB。生存分析显示，2 种基因分型的 OC 患者总生存期比较差异有统计学意义 ($P < 0.001$)，geneClusterB 生存率高于 geneClusterA，预后更好 (图 5C)。对 2 种基因分型的 PRGs 表达进行差异分析并绘制热图 (图 5D、E)，显示 COL16A1、SPEN、AHDC1、LUZP1 在 geneClusterA 中高表达，而 SDF2L1 在 geneClusterB 中高表达，与 Cox 回归分析及生存分析结果一致。

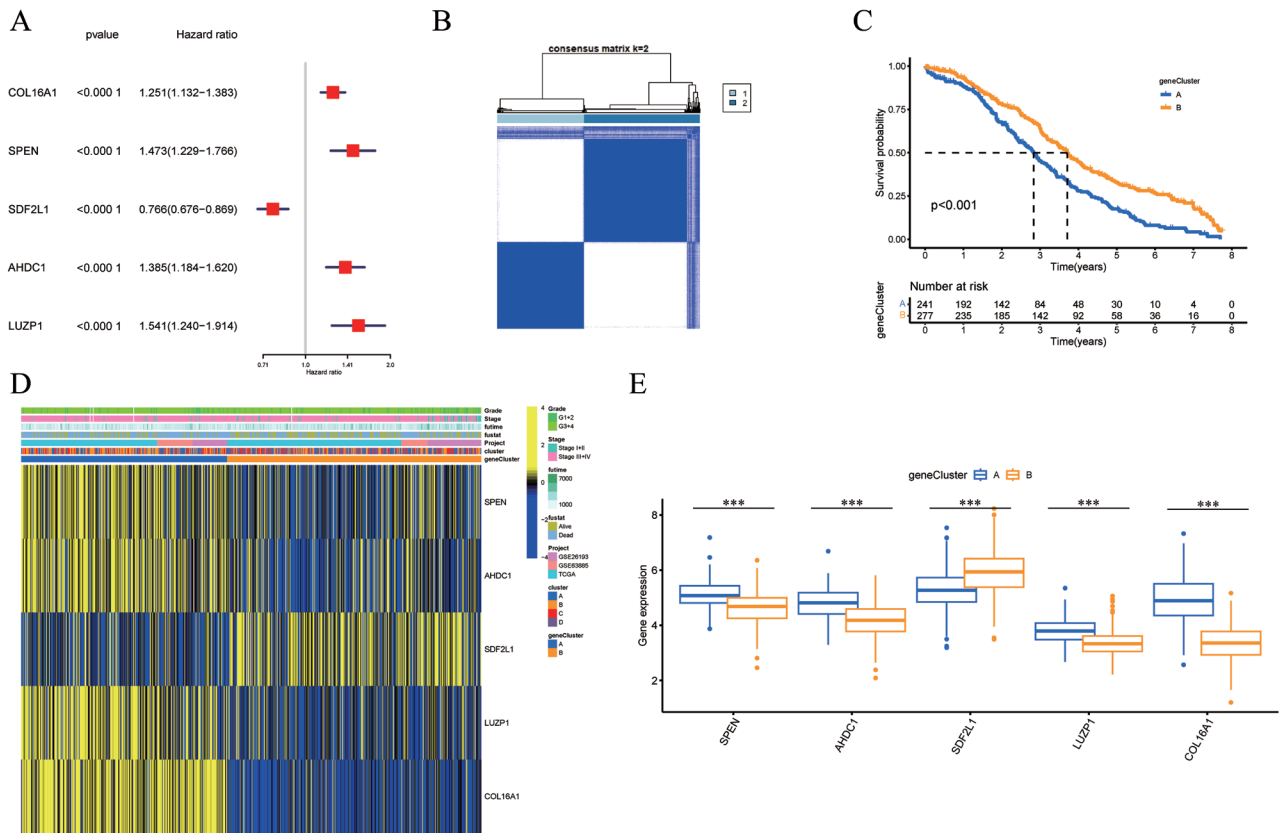
2.5 预后相关基因的表达

通过 Kaplan-Meier plotter 在线数据库 (<https://kmplot.com/analysis/>)^[24-25] 对筛选出的 5 个 PRGs 进

行生存分析，结果显示 COL16A1、SPEN、AHDC1、LUZP1 高表达的 OC 患者 OS 短，而 SDF2L1 低表达的 OC 患者 OS 延长 ($P < 0.05$)，见图 6A。RT-qPCR 结果显示，SPEN 和 COL16A1 在晚期 OC 组织中的表达高于早期 OC 组织，且在早期 OC 组织中的表达高于正常卵巢组织 (均 $P < 0.05$)；AHDC1 和 LUZP1 在晚期 OC 组织中的表达高于早期 OC 组织和正常卵巢组织 (均 $P < 0.05$)，但在早期 OC 组织与正常卵巢组织间比较差异无统计学意义 (均 $P < 0.05$)；SDF2L1 的表达水平在正常卵巢组织、早期 OC 组织和晚期 OC 组织中逐渐降低 (均 $P < 0.05$)。上述结果提示 SPEN、COL16A1、AHDC1、LUZP1 可能为预后的危险因素，而 SDF2L1 可能为预后的保护因素，与生存分析结果一致 (图 6B)。

2.6 基于基因分型构建 LactyScore 评分模型

基于乳酸化修饰分型的 PRGs，采用 PCA 算法创建评分系统 LactyScore。根据最佳截断点，将 OC 患者分为高、低 LactyScore 组。生存分析显示，高、低 LactyScore 组的总生存期差异有统计学意义 ($P < 0.001$)，高 LactyScore 组的生存率高于低 LactyScore 组 (图 7A)。存活组 OC 患者的



注：A 为单因素 Cox 回归分析；B 为 k=2 的共识矩阵；C 为 2 个 geneCluster 的生存分析图；D 为 5 个 PRGs 及临床病理特征与两个 geneCluster 的相关性热图；E 为 5 个 PRGs 在两个 geneCluster 的表达。*** $P < 0.001$ 。

图 5 基于乳酸化修饰分型构建基因分型

Figure 5 Identification of gene subtypes based on lactylation clusters of ovarian cancer

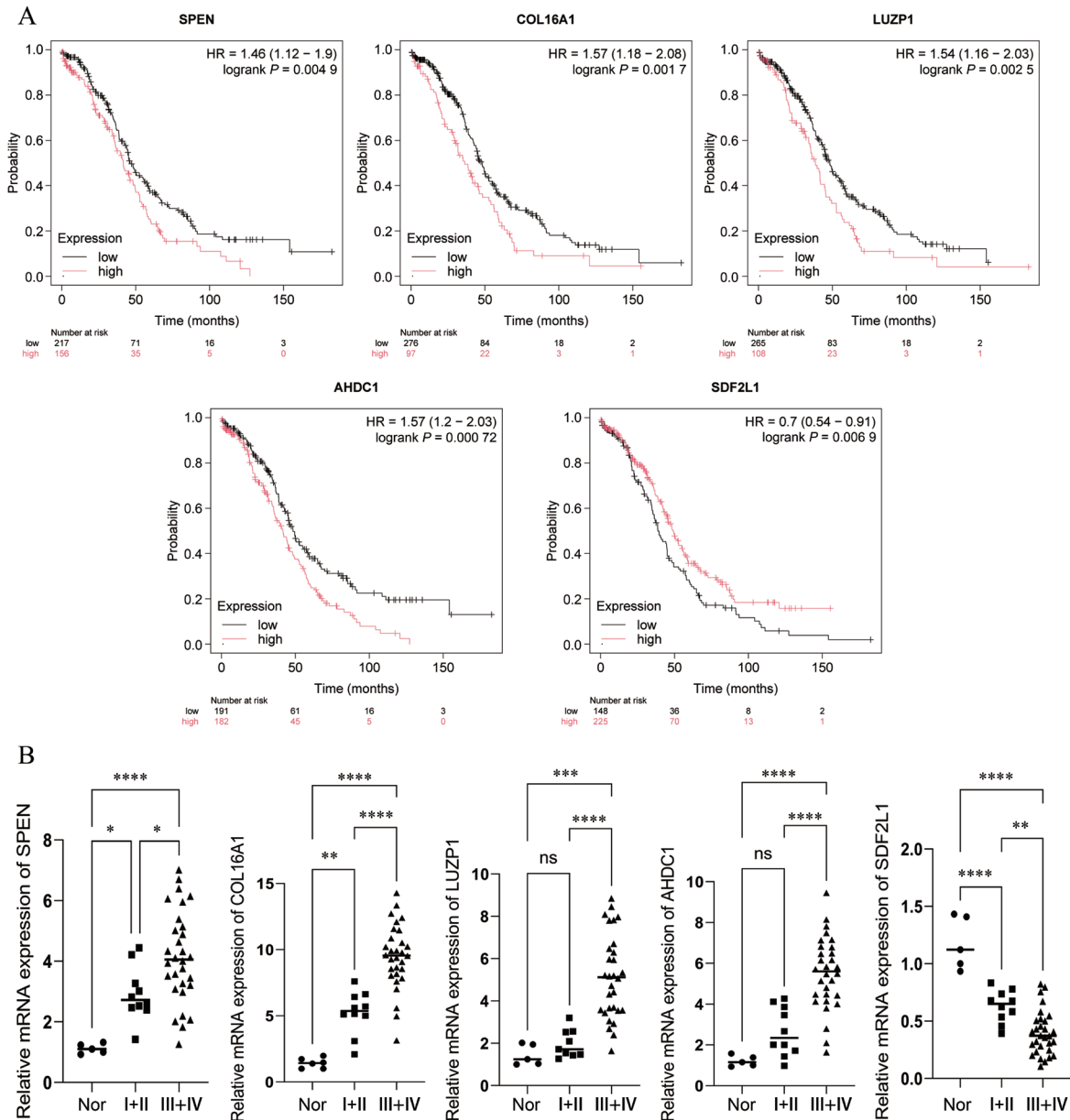
LactyScore 高于死亡组，高 LactyScore 组中存活患者比例较高 (39% vs. 28%)，死亡患者比例较低 (61% vs. 72%)，与生存分析一致 (图 7B)。桑基图展示了 OC 患者在 4 种乳酸化修饰基因分型、2 个预后基因分型及 LactyScore 分组中的分布和生存状态 (图 7C)。GSVA 分析结果显示，LactyScore 与氧化磷酸化、DNA 修复、MYC-Targets、mTOR 复合体 1 (mTOR complex 1, mTORC1) 信号等通路呈正相关，而与转化生长因子- β (transforming growth factor- β , TGF- β) 信号、Hedgehog 信号、Notch 信号、血管生成等通路呈负相关 (图 7D)。

2.7 免疫治疗反应预测

免疫细胞浸润分析显示，LactyScore 与多种免疫细胞呈负相关，如活化的 B 细胞、未成熟树突状细胞、自然杀伤 T 细胞等，而与活化的 CD8+T 细胞和 17 型辅助性 T 细胞 (T helper cell 17, Th17) 呈正相关 (图 8A)。进一步分析显示，高、低 LactyScore 组间趋化因子、白介素及其受体、干扰素及其他细胞因子表达差异显著 (图

8B)。比较 LactyScore 与常见免疫检查点基因的表达关系，结果显示，高 LactyScore 组的 CTLA4、LAG3、TIGIT 表达低于低 LactyScore 组，而 PD-1 和 PD-L1 的表达在高、低 LactyScore 组间比较差异无统计学意义，但在高 LactyScore 组中呈现更低的趋势 (图 8C)。

为验证 LactyScore 评分系统在免疫治疗疗效预测中的准确性，采用已发表的 3 个独立免疫治疗队列协助评估准确性：PD-L1 抑制剂 atezolizumab 治疗 BLCA 患者的 IMvigor210 队列 (图 9A)，bevacizumab+erlotinib 联合靶向治疗 NSCLC 的 GSE61676 队列 (图 9B)，PD-1 抑制剂 nivolumab 对肾透明细胞癌 (clear cell renal cell carcinoma, ccRCC) 的治疗 (图 9C)。Kaplan-Meier 生存曲线显示，3 个队列中高 LactyScore 组的免疫治疗预期生存时间较低 LactyScore 组短。免疫治疗效果分析中，将完全缓解和部分缓解视为有效，病变稳定和病变进展视为无效。结果显示，低 LactyScore 组患者的治疗有效比例较高，高 LactyScore 组患者的



注：A 为 5 个 PRGs 的 K-M 生存分析；B：RT-qPCR 验证 5 个 PRGs 在正常卵巢组织和早、晚期 OC 组织中的表达（横线为中位数）。* $P < 0.05$ ，** $P < 0.01$ ，*** $P < 0.001$ ，**** $P < 0.0001$ ，ns $P > 0.05$ 。

图 6 5 个 PRGs 基因的临床预后预测价值

Figure 6 Clinical prognostic predictive value of the five PRGs

治疗无效比例较高，提示低 LactyScore 组患者对免疫治疗更敏感。

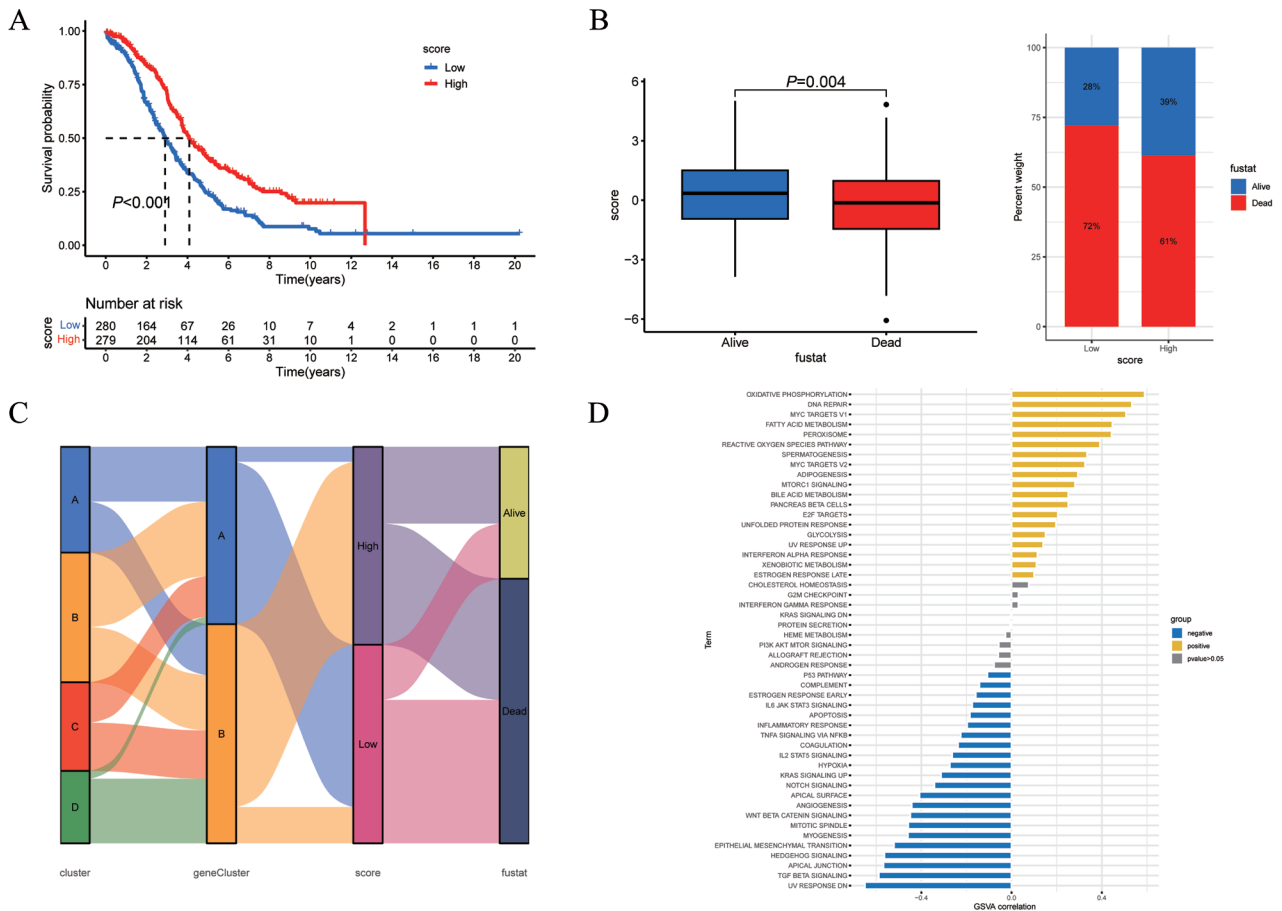
2.8 药物敏感性分析

在 138 种药物中，68 种药物在高 LactyScore 组中的 IC_{50} 值高于低 LactyScore 组，24 种药物在低 LactyScore 组中的 IC_{50} 值更高，46 种药物在高、低 LactyScore 组间比较差异无统计学意义（均 $P > 0.05$ ）。部分组间差异有统计学意义的药物 IC_{50} 统计结果见图 10。高 LactyScore 组对多种治疗药物

的 IC_{50} 值较高，但高 LactyScore 组对 OC 治疗常用药物如顺铂和紫杉醇较为敏感。

3 讨论

OC 是致死率最高的妇科恶性肿瘤，手术和化学治疗是其主要治疗方法。然而，患者在最初治疗后的几年内往往因化疗耐药而复发。过去十年中，免疫疗法在癌症治疗中取得了突破性进展，



注：A 为高、低 LactyScore 组生存分析；B 为 LactyScore 与临床特征的关系；C 为桑基图；D 为 GSEA 分析。

图 7 基于基因型构建 LactyScore 评分模型

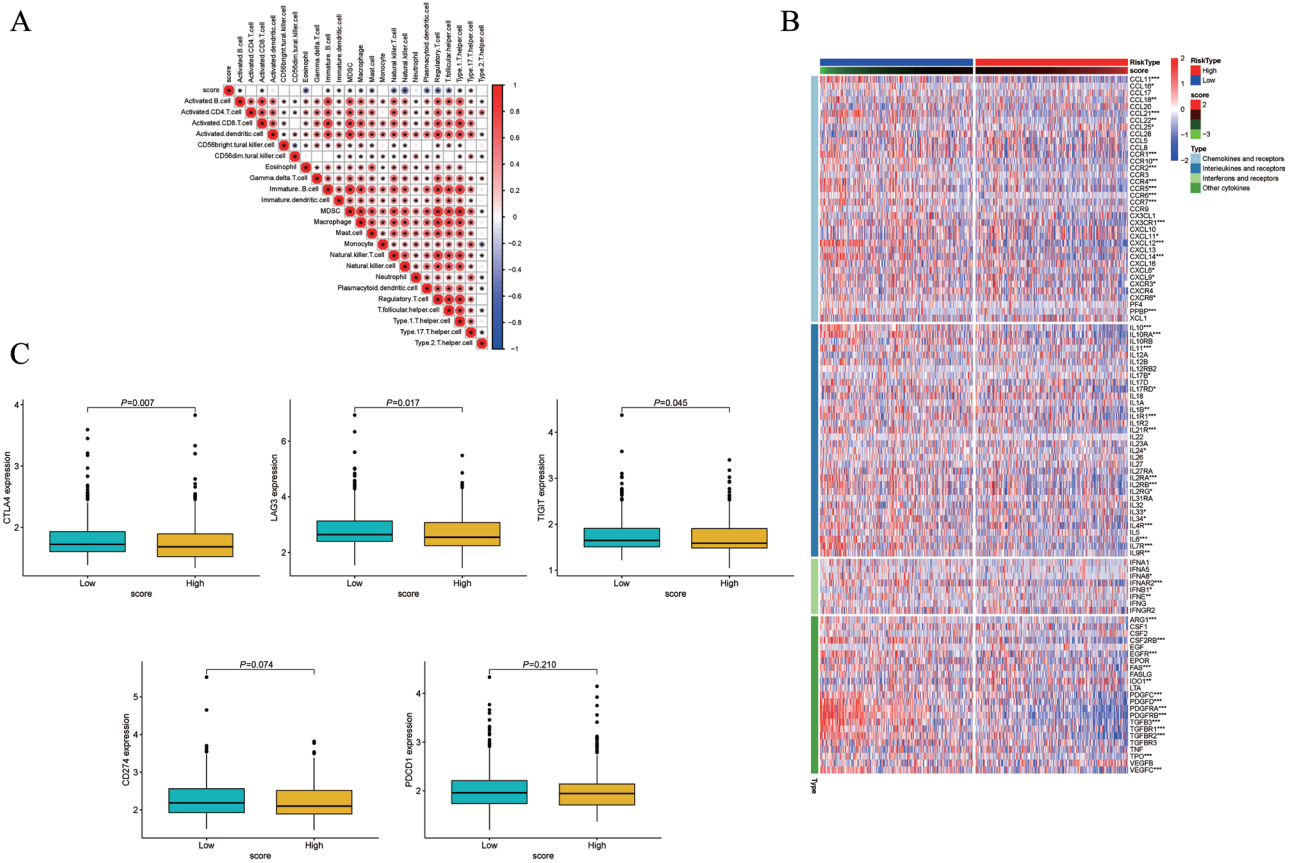
Figure 7 Identification LactyScore signature based on gene clusters of ovarian cancer

改变了多种癌症的治疗方式。尽管免疫疗法备受期待，但大多数患者未能对其产生响应，或在治疗过程中产生耐药性^[26]。由于免疫微环境中普遍缺乏细胞毒性 T 淋巴细胞的浸润，且浸润的 T 细胞无法识别所有肿瘤抗原，免疫治疗在复发性 OC 的全身治疗中尚未显示出优于化学治疗或靶向治疗的疗效^[27]。因此，开发新型药物以增强免疫治疗疗效至关重要。将“冷肿瘤”转变为“热肿瘤”是提高免疫治疗效果的有效途径^[28]，其中包括最新的表观遗传疗法。

乳酸化修饰是一种新型的蛋白质翻译后修饰，最早被发现与癌细胞和巨噬细胞中通过表观遗传调控基因转录的调节有关^[7]。乳酸化修饰在肿瘤中的作用是多方面的，主要包括以下几个方面。首先，乳酸化能够调控多种信号通路和转录因子活性，从而增强肿瘤细胞的生长和侵袭性。此外，肿瘤微环境中的乳酸积累会降低局部 pH 值，抑制免疫细胞功能，使肿瘤细胞更容易逃避免疫监视。

乳酸化还影响肿瘤细胞对某些化学治疗药物的敏感性，如乳酸积累可能降低某些药物的渗透性，从而降低疗效^[29]。研究显示，肿瘤微环境中高水平乳酸阻碍 T 细胞介导的免疫应答，从而促进肿瘤免疫逃逸^[5]。这些发现表明，肿瘤代谢和乳酸化修饰相互作用，影响免疫细胞在肿瘤微环境中的功能^[30-31]。总之，乳酸化修饰作为一种复杂的、多功能的翻译后修饰，与肿瘤生物学特别是肿瘤的发生和发展密切相关。最新研究发现，乳酸脱氢酶 B 基因通过调控 PD-L1 启动子的乳酸生成和组蛋白乳酸化，最终调控 PD-L1 启动子的表达，参与 OC 细胞的免疫逃逸^[32]。PFKP 的 K392 残基乳酸化可通过调节 PTEN 促进 OC 细胞糖酵解，从而促进疾病的进展^[33]。乳酸化修饰具有重要的研究前景，其在 OC 中的具体机制尚不明确，进一步研究其对 OC 肿瘤免疫微环境的影响，有助于预测患者生存和免疫治疗反应。

本研究从文献中获取了 11 个 LRGs (HDAC1、



注：A 为 LactyScore 与免疫细胞相关性分析；B 为高、低 LactyScore 组免疫检查点的表达；C 为多种细胞因子的表达与 LactyScore 的相关性热图。

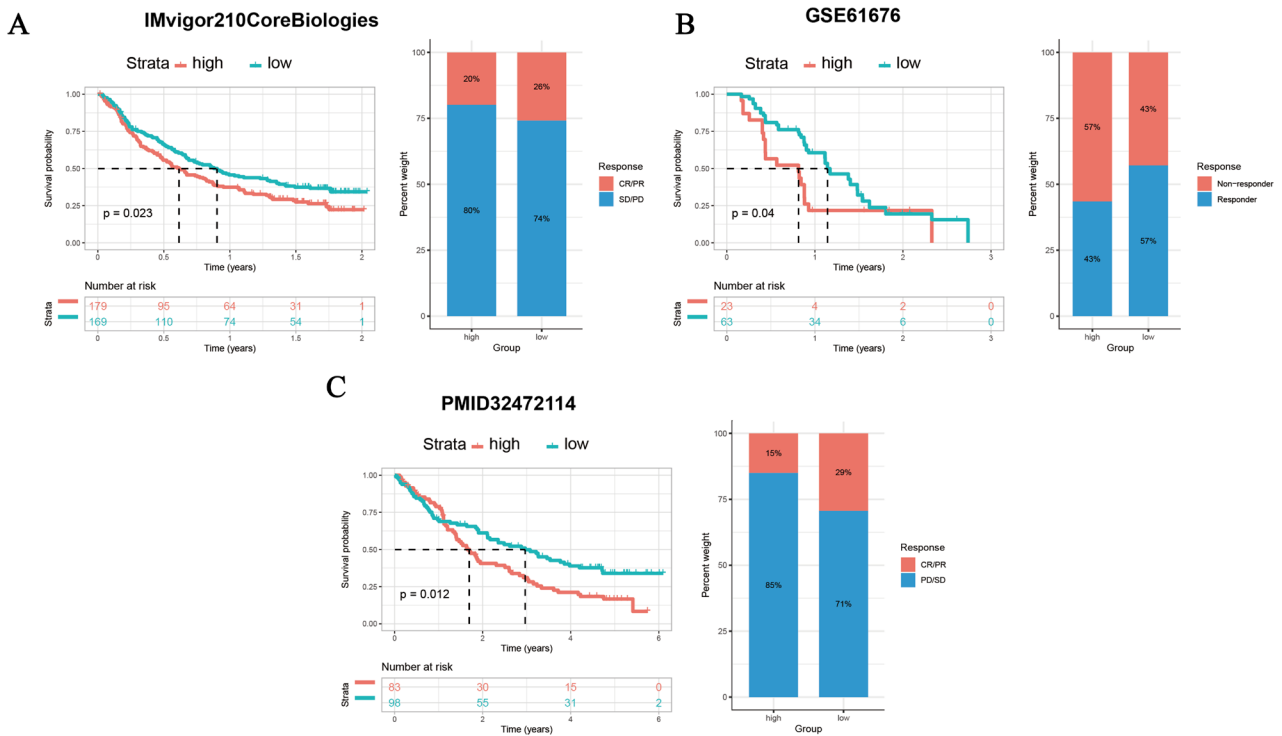
图 8 免疫相关分析

Figure 8 Immune related analysis

HDAC2、SIRT1、SIRT2、CREBBP、EP300、HDAC3、HDAC8、SIRT3、GLO1、HAGH)。下载并整合 TCGA-OV、GSE63885、GSE26193 数据集的 OC 数据，基于这 11 个 LRGs 的表达水平，采用无监督聚类算法将 OC 患者分为 4 种分型。生存分析显示，不同分型的 OC 患者总生存期比较差异有统计学意义。进一步分析表明，不同分型的免疫评分和免疫细胞浸润存在差异。值得注意的是，LRGClusterA、B、C、D 的免疫评分呈上升趋势，部分浸润的免疫细胞在 LRGClusterA、B、C、D 的分布也呈上升趋势，显示乳酸化修饰分型与 OC 的肿瘤微环境密切相关，提示乳酸化修饰相关基因在 OC 的免疫调节中可能发挥重要作用。在 4 种分型中，LRGClusterC 表现为多个预后风险因素的 LRGs 高表达，如 HDAC1、HDAC3、SIRT2 等基因，免疫细胞浸润较少，预后较差。相比之下，LRGClusterD 呈现出大部分预后风险因素的 LRGs 低表达，如 CREBBP、HDAC3、SIRT1、

SIRT2 等基因，且免疫评分最高，免疫细胞浸润较多，预后较好。LRGClusterB 表现为各 LRGs 表达处于中等水平，免疫评分和免疫细胞浸润较为适中，提示该分型的免疫反应较强，预后居中。LRGClusterA 则与 LRGClusterB 相似，大部分 LRGs 表达处于中等水平，但表现为较低的免疫评分，但免疫细胞浸润较少，预后稍差。

本研究结合 OC 患者的生存时间和生存状态，通过单因素 Cox 回归分析筛选出 4 种乳酸化修饰分型的差异表达基因 (DEGs)，最终确定 5 个与 OC 患者预后密切相关的基因：COL16A1、SPEN、AHDC1、LUZP1 和 SDF2L1。基于这 5 个 PRGs，采用二次无监督聚类算法将 OC 患者分为两种基因分型。生存分析结果显示，geneClusterB 的生存率高于 geneClusterA。通过 Kaplan-Meier plotter 在线数据库进行生存分析进一步验证，结果提示 SPEN、LUZP1、AHDC1 和 COL16A1 为预后的危险因素，SDF2L1 为预后的保护因素。此外，利用



注：A 为 PD-L1 抑制剂 atezolizumab 治疗 BLCA 患者的 IMvigor210 队列预测高、低 LactyScore 组患者对免疫治疗的潜在反应；B 为 bevacizumab+erlotinib 联合靶向治疗 NSCLC 的 GSE61676 队列预测高、低 LactyScore 组患者对免疫治疗的潜在反应；C 为 PD-1 抑制剂 nivolumab 对肾透明细胞癌（clear cell renal cell carcinoma, ccRCC）的治疗预测高、低 LactyScore 组患者对免疫治疗的潜在反应。

图 9 免疫治疗预测

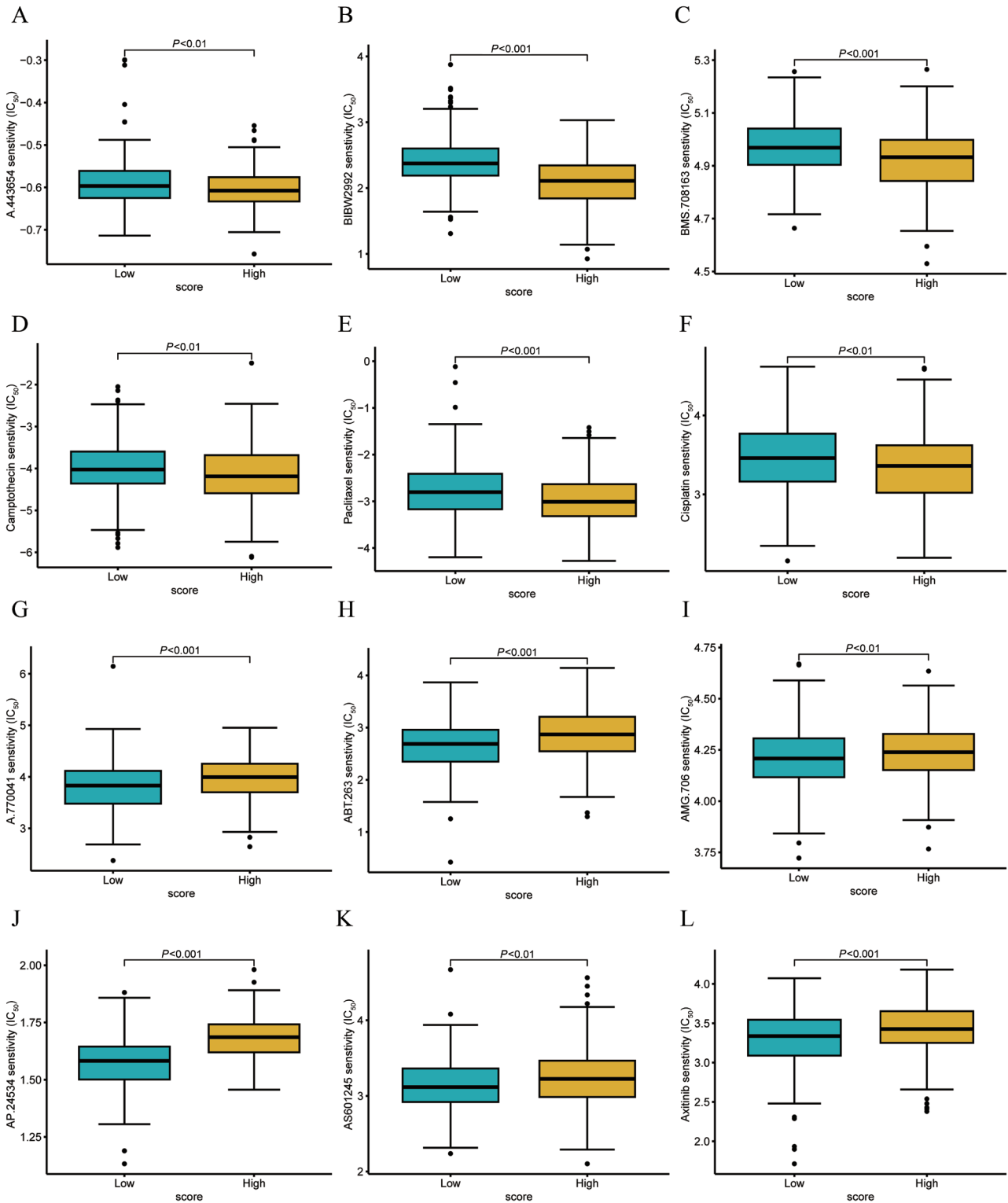
Figure 9 Immunotherapy prediction

RT-qPCR 法在临床样本中检测了这 5 个 PRGs 在正常卵巢组织、早期和晚期 OC 组织中的表达水平。结果表明，这 5 个 PRGs 与 OC 的预后密切相关，并具有作为 OC 生物标志物的潜力。

有趣的是，尽管 11 个 LRGs 筛选出的 6 个预后基因（EP300、HAGH、HDAC8、CREBBP、HDAC1 和 SIRT2）与基于乳酸化修饰分型筛选出的 5 个预后基因（COL16A1、SPEN、AHDC1、LUZP1 和 SDF2L1）不重合，但它们代表了不同层次的生物学信息和分析方法。在 6 个 LRGs 预后基因的筛选中，主要通过单因素 Cox 回归分析和基因间相关性分析，揭示了与 OC 预后显著相关的乳酸化修饰基因。而在 5 个 PRGs 基因的筛选中，本研究通过无监督聚类分析（基于 LRGs 的表达模式）对患者进行分型，并筛选出与不同分型相关的预后基因。这些方法从不同角度揭示了乳酸化修饰基因在 OC 中的作用，它们的结合可以为患者提供更精确的预后预测。此外，这 2 类基因的筛选反映了乳酸化修饰在 OC 中的复杂机制。6 个 LRGs

预后基因代表了直接与 OC 预后相关的乳酸化修饰标志物，而 5 个 PRGs 基因则可能反映了不同分型（如 LRGClusterA、LRGClusterB 等）所表现出的特定预后特征。这些基因有助于进一步区分不同临床亚型患者，为个性化临床管理和治疗提供指导。尽管筛选出的基因不同，它们可能揭示了乳酸化修饰在肿瘤微环境、肿瘤细胞代谢、免疫逃逸等多个方面的作用。

既往研究表明，COL16A1 的表达与晚期浆液性 OC 的无进展生存期相关^[34]。免疫组织化学染色结果显示，COL16A1 在 OC 组织中上调^[35]。COL16A1 作为细胞外基质的组成成分，参与细胞黏附和迁移，可能通过改变肿瘤微环境，促进 OC 的侵袭和转移。高表达的 COL16A1 与 OC 患者的不良预后相关，可能是预测 OC 患者预后的重要生物标志物^[36-37]。SPEN 也称为视黄醇和甲状腺激素受体的沉默调节介质（silencing mediator of retinoid and thyroid hormone receptors, SMART）/HDAC1 相关抑制因子（SMART/HDAC1 associated repressor



注：各图药物中 A 为 Akt 选择性抑制剂 A-443654；B 为阿法替尼（BIBW2992）；C 为塞来西布（BMS-708163）；D 为喜树碱；E 为紫杉醇；F 为顺铂；G 为选择性的、具有口服活性的 Src 家族 Lck 的抑制剂 A-770041；H 为 Bcl-xL, Bcl-2 和 Bcl-w 抑制剂 ABT-263；I 为莫替沙尼（AMG-706）；J 为帕纳替尼（AP-24534）；K 为 JNK 抑制剂 AS601245；L 为阿昔替尼。

图 10 药物敏感性分析

Figure 10 Sensitivity analysis of drugs

protein, SHARP), 是一种大型核蛋白, 在 X 染色体的转录调控和失活中起重要作用^[38]。Légaré 等^[39]报道, SPEN 的失活可能促进乳腺肿瘤的进展, 提示 SPEN 在 ER- α 阳性乳腺癌中具有肿瘤抑制功能。研究还表明, SPEN 可通过激活磷脂酰肌醇 3 激酶/蛋白激酶 B/c-Jun 氨基末端激酶 (phosphoinositide 3-kinase/protein kinase B/c-Jun N-terminal kinase, PI3K/AKT/c-JUN) 调控 miR-4652-3P/ 同源结构域相互作用蛋白激酶 2 (homeodomain interacting protein kinase 2, HIPK2), 进而激活上皮间质转化 (epithelial-mesenchymal transition, EMT) 信号, 促进鼻咽癌转移^[40]。在 OC 中, SPEN 可能通过类似机制, 抑制肿瘤细胞的转移和侵袭, 发挥肿瘤抑制作用。AHDC1 是肥胖和能量代谢的重要调节因子^[41]。该基因的表达与多种肿瘤类型的发生、发展相关, 尤其在宫颈癌和乳腺癌中显示出显著的增殖和转移促进作用。LINC01133 作为竞争性内源 RNA (competing endogenous RNA, ceRNA) 靶向 miR-4784, 增强 AHDC1 表达, 并通过 AHDC1 依赖的方式促进宫颈癌的恶性生长、侵袭和 EMT^[42]。在 OC 中, AHDC1 可能通过调节能量代谢和细胞周期, 影响肿瘤细胞的增殖和迁移, 进而影响患者的预后。LUZP1 通过调控肌动蛋白细胞骨架, 促进细胞分裂、迁移和侵袭^[43]。环状 RNA circFIRRE 通过上调 LUZP1 的 mRNA 和蛋白水平, 促进骨肉瘤的进展和转移^[44]。SDF2L1 联合 PRKG1 和 PPP1R12A 的表达谱被认为是高级别浆液性 OC 治疗反应和生存的预测因子^[45]。SDF2L1 在肿瘤细胞中的表达可通过影响细胞的黏附、迁移以及对外界刺激的反应, 参与肿瘤的生长和转移^[46]。其与 PRKG1 和 PPP1R12A 的协同作用可能影响肿瘤预后, 成为临床治疗反应的重要预测因子^[47]。

基于这 5 个 PRGs 的表达, 本研究构建了一个可靠的预后评分系统 LactyScore。生存分析结果显示, 高 LactyScore 组的生存率高于低 LactyScore 组。免疫细胞浸润分析显示, LactyScore 与多种免疫细胞浸润呈负相关。此外, 多种趋化因子及其受体、白介素及其受体、干扰素及其他细胞因子的表达也与 LactyScore 呈负相关。既往研究表明, 炎症细胞因子与 OC 发生、发展密切相关^[48]。高 LactyScore 组的免疫细胞浸润减少, 趋化因子和细胞因子表达降低, 提示高 LactyScore 组 OC 患者可能具有更大的免疫逃逸潜力。进一步分析发现,

高 LactyScore 组的 CTLA4、LAG3 和 TIGIT 免疫检查点表达低于低 LactyScore 组, 提示高 LactyScore 组可能对免疫检查点抑制剂治疗的反应较差。本研究采用 BLCA、NSCLC 和 ccRCC 3 个免疫治疗队列, 进一步预测 OC 高、低 LactyScore 组患者对免疫治疗的潜在反应, 结果显示低 LactyScore 组的治疗有效比例大于高 LactyScore 组, 验证了低 LactyScore 组 OC 患者对免疫治疗可能更为敏感, 而高 LactyScore 组的免疫治疗应答率可能较低。药物敏感性分析表明, 低 LactyScore 组患者对多种治疗药物的化疗耐药性较低, 这些药物可能为低 LactyScore 组 OC 患者提供新的治疗选择。值得注意的是, 高 LactyScore 组对 OC 治疗常用药物如顺铂和紫杉醇较为敏感, 可能与高 LactyScore 组患者的良好预后相关。

然而, 本研究存在一些局限性。首先, LactyScore 预后评分模型仍需在其他大规模临床队列中验证, 以进一步支持本研究的结论。其次, LactyScore 模型中涉及的 5 个 PRGs 的生物学功能和机制尚需深入研究。此外, 基于 LactyScore 对 OC 患者进行分层并预测其免疫治疗效果的准确性, 仍需通过大规模临床试验加以验证。

综上所述, 本研究基于 11 个 LRGs 鉴定了 4 种乳酸化修饰分子分型。通过差异分析和单因素 Cox 回归分析, 筛选出 5 个与 OC 患者预后密切相关的差异表达基因。基于这 5 个基因, 我们构建了一个可靠的预后评分系统 LactyScore, 可用于准确预测 OC 患者的预后, 有助于临床医生进行更为精确的预后判断和最佳临床决策。进一步分析显示, 高 LactyScore 组 OC 患者具有更强的免疫逃逸潜力和较低的免疫治疗应答率, 提示该评分模型可能成为预测 OC 患者对免疫检查点抑制剂 (ICI) 治疗反应的有效工具。本研究为不同分层的患者提出潜在的治疗策略提供了理论依据, 旨在提高 OC 患者预后并在临床实践中实现更加个性化的精准医疗。

利益冲突声明: 本研究未受到企业、公司等第三方资助, 不存在潜在利益冲突。

参 考 文 献

- [1] HAN B, ZHENG R, ZENG H, et al. Cancer incidence and mortality in China, 2022[J]. J Natl Cancer Cent, 2024, 4(1):

- 47-53. DOI: 10.1016/j.jncc.2024.01.006.
- [2] ICARD P, SHULMAN S, FARHAT D, et al. How the Warburg effect supports aggressiveness and drug resistance of cancer cells[J]. *Drug Resist Updat*, 2018, 38 : 1-11. DOI: 10.1016/j.drug.2018.03.001.
- [3] HARMON C, ROBINSON M W, HAND F, et al. Lactate-mediated acidification of tumor microenvironment induces apoptosis of liver-resident NK cells in colorectal liver metastasis[J]. *Cancer Immunol Res*, 2019, 7 (2): 335-346. DOI: 10.1158/2326-6066.CIR-18-0481.
- [4] CERTO M, LLIBRE A, LEE W, et al. Understanding lactate sensing and signalling[J]. *Trends Endocrinol Metab*, 2022, 33 (10): 722-735. DOI: 10.1016/j.tem.2022.07.004.
- [5] CHEN L, HUANG L, GU Y, et al. Lactate-lactylation hands between metabolic reprogramming and immunosuppression[J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23 (19): 11943. DOI: 10.3390/ijms231911943.
- [6] YE L, JIANG Y, ZHANG M. Crosstalk between glucose metabolism, lactate production and immune response modulation[J]. *Cytokine Growth Factor Rev*, 2022, 68 : 81-92. DOI: 10.1016/j.cytogfr.2022.11.001.
- [7] ZHANG D, TANG Z, HUANG H, et al. Metabolic regulation of gene expression by histone lactylation[J]. *Nature*, 2019, 574 (7779): 575-580. DOI: 10.1038/s41586-019-1678-1.
- [8] JIANG J, HUANG D, JIANG Y, et al. Lactate modulates cellular metabolism through histone lactylation-mediated gene expression in non-small cell lung cancer[J]. *Front Oncol*, 2021, 11 : 647559. DOI: 10.3389/fonc.2021.647559.
- [9] YANG L, WANG X, LIU J, et al. Prognostic and tumor microenvironmental feature of clear cell renal cell carcinoma revealed by m6A and lactylation modification-related genes[J]. *Front Immunol*, 2023, 14 : 1225023. DOI: 10.3389/fimmu.2023.1225023.
- [10] XIONG J, HE J, ZHU J, et al. Lactylation-driven METTL3-mediated RNA m6A modification promotes immunosuppression of tumor-infiltrating myeloid cells[J]. *Mol Cell*, 2022, 82 (9): 1660-1677.e10. DOI: 10.1016/j.molcel.2022.02.033.
- [11] YANG H, ZOU X, YANG S, et al. Identification of lactylation related model to predict prognostic, tumor infiltrating immunocytes and response of immunotherapy in gastric cancer[J]. *Front Immunol*, 2023, 14 : 1149989. DOI: 10.3389/fimmu.2023.1149989.
- [12] CHAO J, CHEN G D, HUANG S T, et al. High histone H3K18 lactylation level is correlated with poor prognosis in epithelial ovarian cancer[J]. *Neoplasma*, 2024, 71 (4): 319-332. DOI: 10.4149/neo_2024_240127N41.
- [13] SUN J, FENG Q, HE Y, et al. Lactate activates CCL18 expression via H3K18 lactylation in macrophages to promote tumorigenesis of ovarian cancer[J]. *Acta Biochim Biophys Sin*, 2024, 56 (9): 1373-1386. DOI: 10.3724/abbs.2024111.
- [14] LIU X, ZHANG Y, LI W, et al. Lactylation, an emerging hallmark of metabolic reprogramming: current progress and open challenges[J]. *Front Cell Dev Biol*, 2022, 10 : 972020. DOI: 10.3389/fcell.2022.972020.
- [15] WILKERSON M D, NEIL HAYES D. ConsensusClusterPlus: a class discovery tool with confidence assessments and item tracking[J]. *Bioinformatics*, 2010, 26 (12): 1572-1573. DOI: 10.1093/bioinformatics/btq170.
- [16] LIBERZON A, SUBRAMANIAN A, PINCHBACK R, et al. Molecular signatures database (MSigDB) 3.0[J]. *Bioinformatics*, 2011, 27 (12): 1739-1740. DOI: 10.1093/bioinformatics/btr260.
- [17] HÄNZELMANN S, CASTELO R, GUINNEY J. GSEA: gene set variation analysis for microarray and RNA-seq data[J]. *BMC Bioinformatics*, 2013, 14 : 7. DOI: 10.1186/1471-2105-14-7.
- [18] YOSHIHARA K, SHAHMORADGOLI M, MARTÍNEZ E, et al. Inferring tumour purity and stromal and immune cell admixture from expression data[J]. *Nat Commun*, 2013, 4 : 2612. DOI: 10.1038/ncomms3612.
- [19] ABRIL-RODRIGUEZ G, RIBAS A. SnapShot: immune checkpoint inhibitors[J]. *Cancer Cell*, 2017, 31 (6): 848-848.e1. DOI: 10.1016/j.ccell.2017.05.010.
- [20] RIBAS A, WOLCHOK J D. Cancer immunotherapy using checkpoint blockade[J]. *Science*, 2018, 359 (6382): 1350-1355. DOI: 10.1126/science.aar4060.
- [21] ANDERSON A C, JOLLER N, KUCHROO V K. Lag-3, tim-3, and TIGIT: co-inhibitory receptors with specialized functions in immune regulation[J]. *Immunity*, 2016, 44 (5): 989-1004. DOI: 10.1016/j.immuni.2016.05.001.
- [22] NECCHI A, JOSEPH R W, LORIOT Y, et al. Atezolizumab in platinum-treated locally advanced or metastatic urothelial carcinoma: post-progression outcomes from the phase II IMvigor210 study[J]. *Ann Oncol*, 2017, 28 (12): 3044-3050. DOI: 10.1093/annonc/mdx518.
- [23] BRAUN D A, HOU Y, BAKOUNY Z, et al. Interplay of somatic alterations and immune infiltration modulates response to PD-1 blockade in advanced clear cell renal cell carcinoma[J]. *Nat Med*, 2020, 26 (6): 909-918. DOI: 10.1038/s41591-020-0839-y.
- [24] GYÖRFFY B. Integrated analysis of public datasets for the discovery and validation of survival-associated genes in solid tumors[J]. *Innovation*, 2024, 5 (3): 100625. DOI: 10.1016/j.xinn.2024.100625.
- [25] GYÖRFFY B. Transcriptome-level discovery of survival-associated biomarkers and therapy targets in non-small-cell lung cancer[J]. *Br J Pharmacol*, 2024, 181 (3): 362-374. DOI: 10.1111/bph.16257.
- [26] TOPPER M J, VAZ M, MARRONE K A, et al. The emerging role of epigenetic therapeutics in immuno-oncology[J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2020, 17 (2): 75-90. DOI: 10.1038/s41571-019-0266-5.
- [27] ODUNSI K. Immunotherapy in ovarian cancer[J]. *Ann Oncol*, 2017, 28 (suppl_8): viii1-viii7. DOI: 10.1093/annonc/mdx444.
- [28] JONES P A, OHTANI H, CHAKRAVARTHY A, et al. Epigenetic therapy in immune-oncology[J]. *Nat Rev Cancer*, 2019, 19 (3): 151-161. DOI: 10.1038/s41568-019-0109-9.
- [29] SUN J, LI Y, CHEN R, et al. Exploring the role of lactylation-

- related genes in osteosarcoma: a deep dive into prognostic significance and therapeutic potential [J]. *Environ Toxicol*, 2024, 39 (2): 1001-1017. DOI: 10.1002/tox.24011.
- [30] SUN L, ZHANG H, GAO P. Metabolic reprogramming and epigenetic modifications on the path to cancer [J]. *Protein Cell*, 2022, 13 (12): 877-919. DOI: 10.1007/s13238-021-00846-7.
- [31] HOGG S J, BEAVIS P A, DAWSON M A, et al. Targeting the epigenetic regulation of antitumour immunity [J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2020, 19 (11): 776-800. DOI: 10.1038/s41573-020-0077-5.
- [32] HU X, HUANG Z, LI L. LDHB mediates histone lactylation to activate PD-L1 and promote ovarian cancer immune escape [J]. *Cancer Invest*, 2024 : 1-10. DOI: 10.1080/07357907.2024.2430283.
- [33] MI J, ZHAO L, SHEN Y, et al. PFKP lactylation promotes the ovarian cancer progression through targeting PTEN [J]. *Biochem Genet*, 2024. DOI: 10.1007/s10528-024-10990-4.
- [34] YOSHIHARA K, TAJIMA A, KOMATA D, et al. Gene expression profiling of advanced-stage serous ovarian cancers distinguishes novel subclasses and implicates ZEB2 in tumor progression and prognosis [J]. *Cancer Sci*, 2009, 100 (8): 1421-1428. DOI: 10.1111/j.1349-7006.2009.01204.x.
- [35] WANG G, LIU X, YOU Y, et al. Development and clinical validation of a seven-gene signature based on tumor stem cell-related genes to predict ovarian cancer prognosis [J]. *J Ovarian Res*, 2024, 17 (1): 58. DOI: 10.1186/s13048-023-01326-8.
- [36] PAN X, MA X. A novel six-gene signature for prognosis prediction in ovarian cancer [J]. *Front Genet*, 2020, 11 : 1006. DOI: 10.3389/fgene.2020.01006.
- [37] FENG S, XU Y, DAI Z, et al. Integrative analysis from multicenter studies identifies a WGCNA-derived cancer-associated fibroblast signature for ovarian cancer [J]. *Front Immunol*, 2022, 13 : 951582. DOI: 10.3389/fimmu.2022.951582.
- [38] DOSSIN F, PINHEIRO I, ŻYLICZ J J, et al. SPEN integrates transcriptional and epigenetic control of X-inactivation [J]. *Nature*, 2020, 578 (7795): 455-460. DOI: 10.1038/s41586-020-1974-9.
- [39] LÉGARÉ S, CHABOT C, BASIK M. SPEN, a new player in primary cilia formation and cell migration in breast cancer [J]. *Breast Cancer Res*, 2017, 19 (1): 104. DOI: 10.1186/s13058-017-0897-3.
- [40] LI Y, LV Y, CHENG C, et al. SPEN induces miR-4652-3p to target HIPK2 in nasopharyngeal carcinoma [J]. *Cell Death Dis*, 2020, 11 (7): 509. DOI: 10.1038/s41419-020-2699-2.
- [41] LI L, SHAO S, WANG Y, et al. Ahdc1 is a potent regulator of obesity and energy metabolism [J]. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2023, 325 (5): E638-E648. DOI: 10.1152/ajpendo.00048.2023.
- [42] FENG Y, QU L, WANG X, et al. LINC01133 promotes the progression of cervical cancer by sponging miR-4784 to up-regulate AHDC1 [J]. *Cancer Biol Ther*, 2019, 20 (12): 1453-1461. DOI: 10.1080/15384047.2019.1647058.
- [43] BOZAL-BASTERRA L, GONZALEZ-SANTAMARTA M, MURATORE V, et al. LUZP1 controls cell division, migration and invasion through regulation of the actin cytoskeleton [J]. *Front Cell Dev Biol*, 2021, 9 : 624089. DOI: 10.3389/fcell.2021.624089.
- [44] YU L, ZHU H, WANG Z, et al. Circular RNA circFIRRE drives osteosarcoma progression and metastasis through tumorigenic-angiogenic coupling [J]. *Mol Cancer*, 2022, 21 (1): 167. DOI: 10.1186/s12943-022-01624-7.
- [45] BENVENUTO G, TODESCHINI P, PARACCHINI L, et al. Expression profiles of PRKG1, SDF2L1 and PPP1R12A are predictive and prognostic factors for therapy response and survival in high-grade serous ovarian cancer [J]. *Int J Cancer*, 2020, 147 (2): 565-574. DOI: 10.1002/ijc.32935.
- [46] ZHANG L, ZHANG Z, QIN L, et al. SDF2L1 inhibits cell proliferation, migration, and invasion in nasopharyngeal carcinoma [J]. *Biomed Res Int*, 2020, 2020 : 1970936. DOI: 10.1155/2020/1970936.
- [47] LUO C, ZHANG Z, SU Q, et al. Identification of phosphorylated proteins regulated by SDF2L1 in nasopharyngeal carcinoma cells [J]. *Evol Bioinform Online*, 2022, 18 : 11769343221095862. DOI: 10.1177/11769343221095862.
- [48] 王悦华, 刘娟, 刘洁, 等. IL-17 在卵巢癌发生和发展作用中的研究进展 [J]. *新医学*, 2023, 54 (1): 46-49.
- WANG YH, LIU J, LIU J, et al. Research progress on the role of interleukin-17 in the occurrence and development of ovarian cancer [J]. *J New Med*, 2023, 54 (1): 46-49.

(责任编辑: 林燕薇)