

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2026.16.011

文章编号: 1005-8982 (2026) 16-0069-07

临床研究·论著

## 结直肠癌患者癌组织 OVOL2 蛋白的表达 及与预后的关系\*

李明森, 刘婷婷, 林欣, 李玉玮, 许晨

[天津市人民医院(南开大学第一附属医院)肛肠外科, 天津 300121]

**摘要:** **目的** 探讨结直肠癌患者癌组织 OVO 样锌指 2 (OVOL2) 蛋白的表达及与预后的关系。**方法** 选取 2019 年 1 月—2020 年 12 月在天津市人民医院接受根治性肿瘤切除的 144 例结直肠癌患者, 收集所有患者手术组织样本。采用免疫组织化学 (IHC) 染色检测 144 例结直肠癌组织中 OVOL2 蛋白表达情况, 分析临床病理特征与 OVOL2 蛋白表达的关系。随访 5 年, 通过 Kaplan-Meier 曲线分析 OVOL2 蛋白阴性与阳性表达患者的总生存率, 单因素和多因素一般 Cox 回归模型分析 OVOL2 在结直肠癌中的预后价值。**结果** 结直肠癌样本中 OVOL2 蛋白阳性表达率为 56.9% (82/144), 阴性表达率为 43.1% (62/144)。TNM 分期 I、II 期和淋巴血管未侵犯患者的 OVOL2 蛋白阳性率均较高 ( $P < 0.05$ )。生存曲线结果显示, OVOL2 蛋白阳性表达患者预后优于阴性表达患者 ( $P < 0.05$ ), OVOL2 蛋白阳性表达 TNM 分期 I、II 期患者的预后优于阴性表达 TNM 分期 I、II 期患者 ( $P < 0.05$ ), OVOL2 蛋白阳性表达 TNM 分期 III 期患者的预后优于阴性表达 TNM 分期 III 期患者 ( $P < 0.05$ )。单因素和多因素一般 Cox 回归分析结果显示, TNM 分期 III 期 [ $HR = 1.935$  (95% CI: 1.097, 3.414)]、淋巴血管侵犯 [ $HR = 1.952$  (95% CI: 1.067, 3.572)]、神经侵犯 [ $HR = 2.537$  (95% CI: 1.417, 4.544)] 和 OVOL2 蛋白阴性表达 [ $HR = 2.708$  (95% CI: 1.522, 4.818)] 均为结直肠癌患者死亡的独立危险因素 ( $P < 0.05$ )。**结论** OVOL2 蛋白在结直肠癌组织中呈阴性表达 (IHC 染色评分  $\leq 4$  分), 与肿瘤侵袭性特征及不良预后有关, OVOL2 有望成为结直肠癌预后评估的潜在分子标志物。

**关键词:** 结直肠癌; OVO 样锌指 2; 免疫组织化学; 蛋白表达; 预后

## Expression of OVOL2 protein in colorectal cancer tissues and its association with patient prognosis\*

Li Ming-sen, Liu Ting-ting, Lin Xin, Li Yu-wei, Xu Chen

[Department of Colorectal Surgery, Tianjin People's Hospital (The First Affiliated Hospital of Nankai University), Tianjin 300121, China]

**Abstract:** **Objective** To explore the expression of OVO-like zinc finger 2 (OVOL2) protein in colorectal cancer tissues and its association with patient prognosis. **Methods** A total of 144 patients with colorectal cancer who underwent radical tumor resection at Tianjin People's Hospital from January 2019 to December 2020 were selected. All the surgical tissue samples of these patients were collected. The expressions of OVOL2 protein in 144 colorectal cancer tissues were detected by immunohistochemistry (IHC) staining, and the relationship between OVOL2 protein expression and clinicopathological characteristics was analyzed. After a 5-year follow-up, the Kaplan-Meier curve was used to analyze the overall survival rates of patients with negative and positive OVOL2 protein expression. Univariable and multivariable general Cox regression models were used to assess the prognostic value of OVOL2 in colorectal cancer. **Results** The positive expression rate of OVOL2 protein in colorectal cancer

收稿日期: 2026-03-26

\* 基金项目: 天津市卫生健康科技项目 (2025209)

[通信作者] 许晨, E-mail: xc198129@163.com

samples was 56.9% (82/144), while the negative expression rate was 43.1% (62/144). The positive rate of OVOL2 protein was higher in patients with TNM stage I-II tumors and those without lymphovascular invasion ( $P < 0.05$ ). The survival curve results showed that patients with positive expression of OVOL2 protein had a better prognosis than those with negative expression ( $P < 0.05$ ). Among patients with TNM stage I-II tumors, those with positive expression of OVOL2 protein had a better prognosis than those with negative expression ( $P < 0.05$ ). For patients with TNM stage III tumors, those with positive expression of OVOL2 protein had a better prognosis than those with negative expression ( $P < 0.05$ ). The results of univariable and multivariable Cox regression analysis demonstrated that TNM stage III tumors [ $\hat{HR} = 1.935$  (95% CI: 1.097, 3.414)], lymphovascular invasion [ $\hat{HR} = 1.952$  (95% CI: 1.067, 3.572)], nerve invasion [ $\hat{HR} = 2.537$  (95% CI: 1.417, 4.544)] and negative expression of OVOL2 protein [ $\hat{HR} = 2.708$  (95% CI: 1.522, 4.818)] were all independent risk factors for death in patients with colorectal cancer ( $P < 0.05$ ). **Conclusion** The OVOL2 protein shows negative expression in colorectal cancer tissues and is associated with tumor invasiveness and poor prognosis. OVOL2 is expected to become a potential molecular marker for prognosis assessment in colorectal cancer.

**Keywords:** colorectal cancer; OVO-like zinc finger 2; immunohistochemistry; protein expression; prognosis

近年来,结直肠癌在全球范围内的发病率呈逐年上升趋势,已成为癌症相关死亡的第二大原因<sup>[1-2]</sup>。临床治疗方法主要包括手术和放、化疗,但患者5年生存率仅为50%~65%,尤其是发生病灶转移患者,总体生存率<20%<sup>[3-4]</sup>。

研究发现,上皮间质转化(epithelial-to-mesenchymal transition, EMT)是驱动恶性肿瘤发生侵袭与远处转移的关键生物学机制,肿瘤细胞可借助EMT程序获得恶性侵袭表型及转移潜能;EMT进程受多基因表达网络的精细调控,其通过对上皮表型的正向或负向调控,重塑肿瘤细胞的可塑性与运动能力,进而参与肿瘤恶性进展<sup>[5-6]</sup>。

此外,OVO样锌指2(OVO like zinc finger 2, OVOL2)作为调控EMT的关键转录因子,可编码C2H2型锌指蛋白,兼具抑制细胞增殖、维持上皮分化状态的核心功能<sup>[7]</sup>。研究证实,OVOL2广泛参与多种恶性肿瘤的恶性进展,在肿瘤组织中表达显著下调,可通过靶向抑制E盒结合锌指蛋白1(zinc finger E-box binding homeobox 1, ZEB1)表达来阻断EMT进程,进而发挥抑癌效应<sup>[8]</sup>。然而,OVOL2在结直肠癌中的表达水平及其临床价值尚未完全阐明。因此,本研究通过免疫组织化学(Immunohistochemistry, IHC)染色检测OVOL2蛋白在结直肠癌组织中的表达,分析OVOL2蛋白表达与临床病理指标、生存结局的关系,以期为结直肠癌的预后评估与临床治疗提供新的分子标志物。

## 1 资料与方法

### 1.1 病例资料

选取2019年1月—2020年12月于天津市人民医院接受根治性肿瘤切除的144例结直肠癌患者,收集所有患者手术组织样本,所有样本应满足以下条件:①术后样本经至少2名病理医生确认,术后组织病理学诊断为原发性腺癌,且满足R0切除;②术前未接受任何抗肿瘤治疗,包括新辅助放、化疗等;③无远处转移;④临床病理资料及随访数据完整;⑤患者及家属均知情同意。本研究经医院医学伦理委员会审查批准[(2019)年伦审第(A11)号]。

### 1.2 一般资料与随访

收集患者年龄、性别、血清癌胚抗原(carcinoembryonic antigen, CEA)、肿瘤位置、组织学分化、肿瘤直径、原发肿瘤局部淋巴结远处转移(tumor, node, and metastasis, TNM)分期、是否侵犯淋巴血管、是否侵犯神经、OVOL2蛋白表达情况等资料。其中,患者中位年龄65[四分位间距(interquartile range, IQR): 53, 75]岁,男性78例(54.2%),女性66例(45.8%);144例组织样本包括结肠癌66例(45.8%),直肠癌78例(54.2%),中位肿瘤大小4.5(IQR: 3.5, 6.0)cm,低分化腺癌占28.4%(41/144);按照美国癌症联合会(American Joint Committee on Cancer, AJCC)第8版TNM分期,各期患者比例如下:I期13例(9.1%),II期64例(44.4%),III期67例(46.5%)。

所有患者通过电话随访5年,每3个月随访1次。

以患者死亡或随访结束作为观察终点, 计算患者中位随访时间和总生存率。

### 1.3 IHC 染色

所有肿瘤样本经甲醛固定、石蜡包埋后, 制备成 4  $\mu\text{m}$  厚的组织切片。对所有患者的肿瘤切片进行 IHC 染色, 评估 OVOL2 蛋白在结直肠癌中的表达。将组织切片在二甲苯溶液中脱蜡、梯度无水乙醇再水化, 使用柠檬酸缓冲液 (pH=6.0) 将抗原在微波中加热修复。在室温下使用 3%  $\text{H}_2\text{O}_2$  溶液阻断内源性过氧化物酶活性 10 min, 随后将切片与 1:200 比例稀释的 OVOL2 一抗 (兔多克隆抗体, 英国 Abcam 公司) 置于 4  $^{\circ}\text{C}$  环境下, 孵育过夜。以磷酸盐缓冲液代替一抗作为阴性对照。次日, 在室温下使用辣根过氧化物酶标记的 IgG 二抗 (北京中杉金桥生物科技有限公司) 继续孵育切片 1 h。使用 3,3'-二氨基联苯胺试剂盒 (武汉博斯特生物技术有限公司) 进行免疫显色反应, 所有切片经苏木精复染后用无水乙醇脱水。最后, 使用中性树脂封片, 在光学显微镜下观察染色结果。

### 1.4 IHC 染色结果评估

IHC 染色结果由 2 位研究者在双盲条件下进行独立评估, 研究者对患者的临床病理参数与预后结局均不知情, 最终结果经由病理科医生复阅。对于每张肿瘤切片, 在 200 倍放大的显微镜下随机

选择 5 个视野观察, 根据阳性染色细胞的比例与染色强度对 OVOL2 蛋白表达进行半定量评估。阳性染色细胞比例分别按照  $\leq 5\%$ 、 $>5\% \sim 25\%$ 、 $>25\% \sim 50\%$ 、 $>50\% \sim 75\%$  及  $>75\%$ , 分别计为 0、1、2、3、4 分。染色强度分为 4 个等级: 无染色 0 分; 弱染色 1 分; 浅黄色、中等染色 2 分; 棕黄色、强染色 3 分。最终的 IHC 染色评分由阳性染色细胞比例与染色强度得分的乘积确定, 本研究将 IHC 染色评分  $\leq 4$  分定义为 OVOL2 蛋白阴性表达, IHC 染色评分  $>4$  分定义为 OVOL2 蛋白阳性表达。

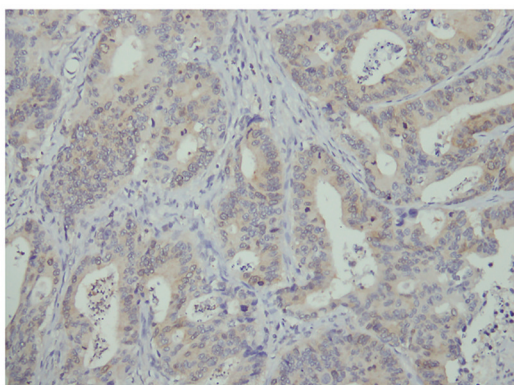
### 1.5 统计学方法

数据分析采用 SPSS 23.0 统计软件。计数资料以构成比或率 (%) 表示, 比较用  $\chi^2$  检验; Kaplan-Meier 法绘制生存曲线, 比较用 Log-rank  $\chi^2$  检验; 预后影响因素的分析采用单因素和多因素一般 Cox 回归模型。  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

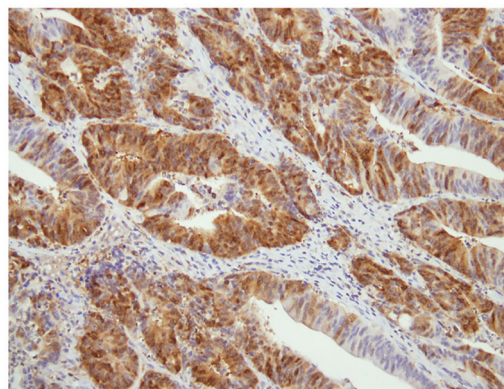
## 2 结果

### 2.1 OVOL2 蛋白在结直肠癌组织中的表达

结直肠癌样本中 OVOL2 蛋白阳性表达为 56.9% (82/144), 阴性表达为 43.1% (62/144)。结直肠癌组织中 OVOL2 蛋白阳性与阴性表达的典型 IHC 染色见图 1。



阴性表达



阳性表达

图 1 结直肠癌组织中 OVOL2 蛋白的表达 (IHC 染色  $\times 200$ )

### 2.2 不同临床病理特征患者的 OVOL2 蛋白表达

不同年龄、性别、血清 CEA 水平、肿瘤位置、组织学分级和神经侵犯间患者的 OVOL2 蛋白阳性率比较, 经  $\chi^2$  检验, 差异均无统计学意义 ( $P >$

0.05)。不同 TNM 分期和淋巴血管侵犯间患者的 OVOL2 蛋白阳性率比较, 经  $\chi^2$  检验, 差异均有统计学意义 ( $P < 0.05$ ); TNM 分期 I、II 期患者 OVOL2 蛋白阳性率高于 III 期患者, 淋巴血管未侵



犯患者 OVOL2 蛋白阳性率高于淋巴血管侵犯患者。见表 1。

### 2.3 OVOL2 蛋白表达与结直肠癌患者预后的关系

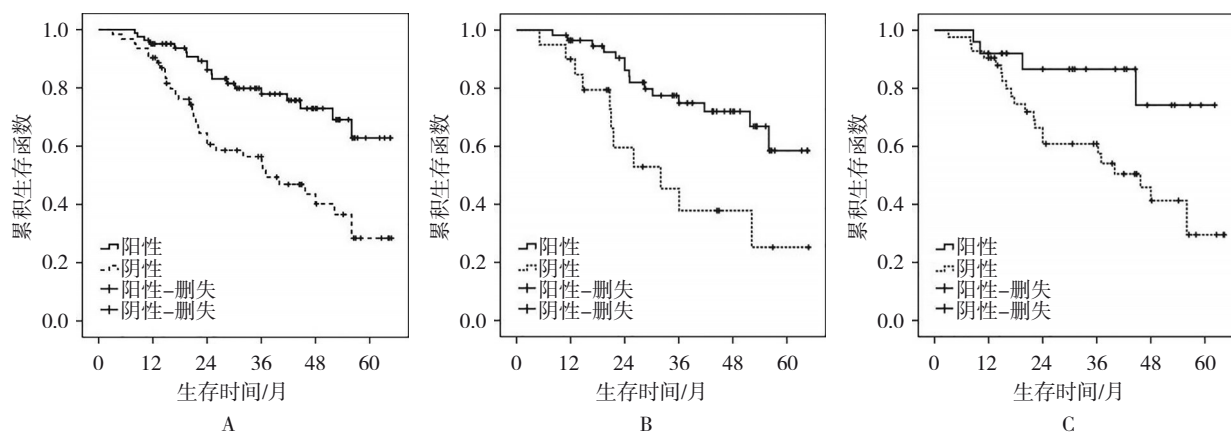
本研究的中位随访时间为 35.0 个月 (IQR: 20.0, 50.5), 随访期内共有 52 例 (36.1%) 患者死亡, 3 年与 5 年总生存率分别为 68.6% 和 46.3%。OVOL2 蛋白阴性表达与阳性表达患者 5 年总生存率分别为 28.4% 和 62.8%, 其生存曲线比较, 经 Log-rank  $\chi^2$  检验, 差异有统计学意义 ( $\chi^2=13.273$ ,  $P=0.001$ ); OVOL2 蛋白阳性表达患者预后较好 (见图 2A)。OVOL2 蛋白阴性表达与阳性表达 TNM 分期 I、II 期患者的 5 年总生存率分别为 29.5% 和 74.2%, 其生存曲线比较, 经 Log-rank  $\chi^2$  检验, 差异有统计学意义 ( $\chi^2=8.245$ ,  $P=0.004$ ); OVOL2 蛋白阳性表达 TNM 分期 I、II 期患者的预后较好 (见图 2B)。OVOL2 蛋白阴性表达与阳性表达 TNM 分期 III 期患者的 5 年总生存率分别为 25.2% 和 58.5%, 其生存曲线比较, 经 Log-rank  $\chi^2$  检验, 差异有统计学意义 ( $\chi^2=5.414$ ,  $P=0.020$ ); OVOL2 蛋白阳性表达 TNM 分期 III 期患者的预后较好 (见图 2C)。

### 2.4 结直肠癌患者预后因素的一般 Cox 回归分析

以结直肠癌患者是否死亡 (否=0, 是=1) 为因变量, 年龄 (<65 岁=0,  $\geq 65$  岁=1)、性别 (男=0, 女=1)、血清 CEA 水平 (<5.0 ng/mL=0,  $\geq 5.0$  ng/mL=1)、肿瘤位置 (结肠=0, 直肠=1)、组织学分级 (高、中分化=0, 低分化=1)、肿瘤大小 (<5 cm=0,  $\geq 5$  cm=1)、TNM 分期 (I、II 期=0, III 期=1)、淋巴血管侵犯 (否=0, 是=1)、神经侵犯 (否=0, 是=1)、OVOL2 蛋白表达 (阴性=0, 阳性=1) 为自

表 1 不同临床病理特征患者的 OVOL2 蛋白阳性率比较

| 临床病理特征   | <i>n</i> | 阳性表达例数(%) | χ <sup>2</sup> 值 | <i>P</i> 值 |
|----------|----------|-----------|------------------|------------|
| 性别       |          |           |                  |            |
| 男        | 66       | 37(56.1)  | 0.039            | 0.844      |
| 女        | 78       | 45(57.7)  |                  |            |
| 年龄       |          |           |                  |            |
| <65 岁    | 77       | 48(62.3)  | 1.963            | 0.161      |
| ≥65 岁    | 67       | 34(50.7)  |                  |            |
| 血清 CEA   |          |           |                  |            |
| <5 ng/mL | 107      | 60(56.1)  | 0.128            | 0.720      |
| ≥5 ng/mL | 37       | 22(59.5)  |                  |            |
| 肿瘤位置     |          |           |                  |            |
| 结肠       | 66       | 37(56.1)  | 0.039            | 0.844      |
| 直肠       | 78       | 45(57.7)  |                  |            |
| 组织学分级    |          |           |                  |            |
| 高、中分化    | 103      | 62(60.2)  | 1.558            | 0.212      |
| 低分化      | 41       | 20(48.8)  |                  |            |
| 肿瘤大小     |          |           |                  |            |
| <5 cm    | 74       | 42(56.8)  | 0.002            | 0.963      |
| ≥5 cm    | 70       | 40(57.1)  |                  |            |
| TNM 分期   |          |           |                  |            |
| I、Ⅱ期     | 77       | 57(74.0)  | 19.695           | 0.000      |
| Ⅲ期       | 67       | 25(37.3)  |                  |            |
| 淋巴血管侵犯   |          |           |                  |            |
| 是        | 38       | 16(42.1)  | 4.636            | 0.031      |
| 否        | 106      | 66(62.3)  |                  |            |
| 神经侵犯     |          |           |                  |            |
| 是        | 31       | 18(58.1)  | 0.020            | 0.887      |
| 否        | 113      | 64(42.5)  |                  |            |



A: 所有患者; B: TNM 分期 I、II 期患者; C: TNM 分期 III 期患者。

图 2 不同 OVOL2 表达患者的生存曲线

变量, 进行单因素一般 Cox 回归分析, 结果显示: 血清 CEA $\geq 5.0$  ng/mL [ $\hat{H}R=1.776$  (95% CI: 1.002, 3.148)]、TNM 分期 III 期 [ $\hat{H}R=1.789$  (95% CI: 1.032, 3.101)]、淋巴血管侵犯 [ $\hat{H}R=2.060$  (95% CI: 1.159, 3.660)]、神经侵犯 [ $\hat{H}R=2.396$  (95% CI: 1.359, 4.225)] 和 OVOL2 蛋白阴性表达 [ $\hat{H}R=2.729$  (95% CI: 1.550, 4.804)] 均为结直肠癌患者死亡

的危险因素 ( $P<0.05$ )。多因素一般 Cox 回归分析结果显示, TNM 分期 III 期 [ $\hat{H}R=1.935$  (95% CI: 1.097, 3.414)]、淋巴血管侵犯 [ $\hat{H}R=1.952$  (95% CI: 1.067, 3.572)]、神经侵犯 [ $\hat{H}R=2.537$  (95% CI: 1.417, 4.544)] 和 OVOL2 蛋白阴性表达 [ $\hat{H}R=2.708$  (95% CI: 1.522, 4.818)] 均为结直肠癌患者死亡的独立危险因素 ( $P<0.05$ )。见表 2、3。

表 2 结直肠癌患者预后因素的单因素一般 Cox 回归分析参数

| 自变量        | $b$   | $S_b$ | Wald $\chi^2$ 值 | $P$ 值 | $\hat{H}R$ | 95% CI |       |
|------------|-------|-------|-----------------|-------|------------|--------|-------|
|            |       |       |                 |       |            | 下限     | 上限    |
| 年龄         | 0.070 | 0.170 | 0.172           | 0.679 | 1.073      | 0.769  | 1.496 |
| 性别         | 0.281 | 0.285 | 0.975           | 0.323 | 1.325      | 0.758  | 2.318 |
| 血清 CEA     | 0.574 | 0.292 | 3.869           | 0.049 | 1.776      | 1.002  | 3.148 |
| 肿瘤位置       | 0.138 | 0.280 | 0.243           | 0.622 | 1.148      | 0.663  | 1.985 |
| 组织学分级      | 0.246 | 0.296 | 0.691           | 0.406 | 1.279      | 0.716  | 2.286 |
| 肿瘤大小       | 0.027 | 0.277 | 0.009           | 0.923 | 1.027      | 0.595  | 1.772 |
| TNM 分期     | 0.582 | 0.281 | 4.285           | 0.038 | 1.789      | 1.032  | 3.101 |
| 淋巴血管侵犯     | 0.723 | 0.293 | 6.084           | 0.014 | 2.060      | 1.159  | 3.660 |
| 神经侵犯       | 0.874 | 0.290 | 9.079           | 0.003 | 2.396      | 1.359  | 4.225 |
| OVOL2 蛋白表达 | 1.004 | 0.289 | 12.067          | 0.001 | 2.729      | 1.550  | 4.804 |

表 3 结直肠癌患者预后因素的多因素一般 Cox 回归分析参数

| 因素         | $b$   | $S_b$ | Wald $\chi^2$ 值 | $P$ 值 | $\hat{H}R$ | 95% CI |       |
|------------|-------|-------|-----------------|-------|------------|--------|-------|
|            |       |       |                 |       |            | 下限     | 上限    |
| 血清 CEA     | 0.218 | 0.324 | 0.451           | 0.502 | 1.243      | 0.659  | 2.345 |
| TNM 分期     | 0.660 | 0.290 | 5.181           | 0.023 | 1.935      | 1.097  | 3.414 |
| 淋巴血管侵犯     | 0.669 | 0.308 | 4.716           | 0.030 | 1.952      | 1.067  | 3.572 |
| 神经侵犯       | 0.931 | 0.297 | 9.826           | 0.002 | 2.537      | 1.471  | 4.544 |
| OVOL2 蛋白表达 | 0.996 | 0.294 | 11.482          | 0.001 | 2.708      | 1.522  | 4.818 |

### 3 讨论

结直肠癌的发生、发展涉及众多表观遗传与基因改变, 其确切分子机制尚不完全清楚<sup>[9-12]</sup>。研究表明, EMT 是肿瘤侵袭、转移的关键步骤, 可驱使具有上皮表型的癌细胞失去细胞间的紧密连接, 并促使肿瘤细胞发生远处转移<sup>[13-17]</sup>。此外, OVOL2 作为 C2H2 型锌指转录因子家族的关键成员, 通过调控 EMT 等核心生物学过程, 参与多种人类恶性肿瘤的发生、发展、侵袭转移及预后进程, 其在癌组织中的异常表达模式与肿瘤患者的临床结局密切相关, 是肿瘤分子分型及精准治疗

研究的重要潜在靶点。

OVOL2 是一种高度保守的蛋白, 参与包括胎盘发育、细胞增殖与分化、器官形成等多个生理过程。在多数恶性肿瘤中, 癌组织 OVOL2 蛋白呈现显著下调或缺失表达特征, 且这种异常表达与肿瘤的恶性表型呈正相关<sup>[18-20]</sup>。基础研究发现, OVOL2 可特异性结合 ZEB1 基因启动子区的锌指 E-盒结合位点, 抑制 ZEB1 的转录表达, 而 ZEB1 作为 EMT 的核心激活因子, 可抑制上皮标志物 E-钙粘蛋白的表达, 促进间充质标志物 N-钙粘蛋白、波形蛋白的表达, 进而推动肿瘤细胞完成 EMT 程序, 获得侵袭、转移能力<sup>[21]</sup>。Wang 等<sup>[22]</sup> 研究报道,

OVOL2在肺腺癌组织中表达显著下调,其低表达是肺腺癌患者预后不良的重要标志物;同时该研究通过体外实验证实,下调OVOL2可诱导EMT发生,进而促进肺腺癌细胞增殖、迁移与侵袭等恶性生物学行为。Lin等<sup>[23]</sup>研究发现,肾透明细胞癌患者OVOL2 mRNA表达显著下调,且与预后状况、肿瘤免疫细胞浸润水平、药物敏感性关系密切。由此可见,OVOL2表达下调可通过调控肿瘤细胞EMT、细胞周期、凋亡等通路,介导肿瘤恶性进展,增强肿瘤侵袭转移能力,最终导致患者预后变差,故而OVOL2在结直肠癌中大概率存在异常低表达的恶性肿瘤特征,其低表达可促进肿瘤恶性进展。后续研究可补充癌旁正常组织、正常结直肠黏膜组织样本,进一步验证OVOL2在结直肠癌中的异常表达规律,完善其作为结直肠癌预后标志物的临床证据链。本研究发现,与OVOL2蛋白阳性表达患者相比,阴性表达患者TNM分期Ⅲ期占比及淋巴血管侵犯率更高,且OVOL2蛋白阴性表达患者5年总生存率低于阳性表达患者,OVOL2蛋白阴性表达患者Ⅰ、Ⅱ期5年总生存率及Ⅲ期5年总生存率均低于阳性表达患者,与上述研究结果相符。

有研究报道,OVOL2是糖酵解的关键调控因子,可通过抑制糖酵解基因的表达,促进乳腺癌细胞的增殖、侵袭和转移<sup>[24]</sup>。TNM分期、淋巴血管侵犯、神经侵犯本身是肿瘤细胞获得侵袭、转移能力后的终末期病理表现,而OVOL2作为EMT核心负调控因子,其表达缺失是推动肿瘤细胞发生恶性转化、获得侵袭转移潜能的上游分子事件<sup>[25]</sup>。基础研究证实,OVOL2可通过靶向抑制ZEB1转录、阻断EMT进程,维持结直肠黏膜上皮细胞的正常分化表型,抑制细胞的迁移、侵袭及定植能力;而当癌组织中OVOL2蛋白表达缺失时,ZEB1的转录抑制效应解除,EMT程序被异常激活,肿瘤细胞上皮表型丢失、间充质表型增强,进而突破基底膜屏障,引发淋巴血管侵犯、神经侵犯等局部侵袭行为,最终推动肿瘤进展、发生远处转移<sup>[26]</sup>。本研究中多因素一般Cox回归分析表明,TNM分期、淋巴血管侵犯、神经侵犯及OVOL2蛋白阴性表达均是结直肠癌预后不良的独立预测因子。因此,针对上述因素,临床需强化术前精准

分期评估,依托影像学、内镜及病理活检明确肿瘤浸润深度与转移范围,针对淋巴血管侵犯、神经侵犯这类局部侵袭高危因素,术中需严格遵循无瘤操作原则,扩大淋巴结清扫范围、彻底剔除受累神经及周边浸润组织,降低局部残留病灶风险;OVOL2阴性表达患者应归类为极高危人群,不仅要强化辅助治疗强度,还可探索靶向EMT通路的干预手段,通过抑制ZEB1表达、逆转EMT进程,阻断肿瘤细胞的侵袭转移潜能。然而,本研究中,OVOL2蛋白阴性表达与淋巴血管侵犯有关,但与神经侵犯无关,而多因素一般Cox回归分析显示其为独立预后因子,这可能与神经侵犯的调控机制复杂有关——结直肠癌的神经侵犯不仅受EMT通路调控,还可能与神经生长因子、细胞黏附分子等其他通路有关,而OVOL2主要通过阻断EMT通路调控淋巴血管侵犯,对神经侵犯的调控作用较弱,其具体机制仍需进一步研究。

综上所述,OVOL2蛋白在结直肠癌组织中呈阴性表达,与肿瘤侵袭性特征及不良预后显著相关。OVOL2有望成为结直肠癌预后评估的潜在分子标志物,其临床应用价值需多中心研究进一步验证。然而,本研究为单中心、中等样本量研究,且Ⅰ期患者占比低,结论需多中心、大样本队列研究验证。此外,本研究仅检测了结直肠癌组织中OVOL2蛋白的表达,未设置癌旁正常结直肠黏膜组织作为对照,无法证实OVOL2蛋白在结直肠癌中是否存在下调/缺失表达,并且仅分析了OVOL2蛋白表达的临床预后价值,未深入探究其调控结直肠癌EMT的具体分子机制。未来需深入开展结合癌旁组织、动物实验深挖相关通路机制,联合经典肿瘤标志物构建预后模型,推动OVOL2成为结直肠癌的精准诊疗靶点。

#### 参考文献:

- [1] Matsuda T, Fujimoto A, Igarashi Y. Colorectal cancer: epidemiology, risk factors, and public health strategies[J]. Digestion, 2025, 106(2): 91-99.
- [2] 李光平, 杨涛, 孙宏治. 结直肠癌伴肝转移患者同期根治性切除术后复发与肿瘤生物学特征的相关性研究[J]. 中国现代医学杂志, 2026, 36(2): 61-66.
- [3] 吴文朝, 赖运庆, 曾欧阳. 内镜黏膜下剥离术与内镜下黏膜切除术治疗老年早期结直肠癌的疗效[J]. 中国老年学杂志, 2024, 44(20): 4928-4931.

- [4] Barot S, Liljegren A, Nordenvall C, et al. Incidence trends and long-term survival in early-onset colorectal cancer: a nationwide Swedish study[J]. *Ann Oncol*, 2025, 36(11): 1400-1408.
- [5] 沈磊, 刘志宁, 杨海涛. 结直肠癌组织中 SEC62、LSM12 表达与临床病理参数、EMT 及预后的关系[J]. *山东医药*, 2024, 64(19): 1-5.
- [6] Lu J, Kornmann M, Traub B. Role of epithelial to mesenchymal transition in colorectal cancer[J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(19): 1481-1489.
- [7] Cassandri M, Pontecorvi P, Cece F, et al. Integrative meta-analysis identifies epithelial-mesenchymal transition gene signatures as key determinants of ovarian cancer progression and treatment outcome[J]. *Int J Mol Sci*, 2026, 27(5): 2149-2157.
- [8] Lu Y, Cao Q, Yu Y, et al. Pan-cancer analysis revealed H3K4me1 at bivalent promoters premarks DNA hypermethylation during tumor development and identified the regulatory role of DNA methylation in relation to histone modifications[J]. *BMC Genomics*, 2023, 24(1): 235.
- [9] Abedizadeh R, Majidi F, Khorasani H R, et al. Colorectal cancer: a comprehensive review of carcinogenesis, diagnosis, and novel strategies for classified treatments[J]. *Cancer Metastasis Rev*, 2024, 43(2): 729-753.
- [10] Dosunmu G T, Shergill A. Colorectal cancer: genetic underpinning and molecular therapeutics for precision medicine[J]. *Genes (Basel)*, 2024, 15(5): 538-546.
- [11] Ivy D M, Bordone R, Di Magno L, et al. Colorectal cancer chemoprevention: Exploring the path from molecular mechanisms to available drugs[J]. *Biochim Biophys Acta Rev Cancer*, 2025, 1880(5): 1894-1902.
- [12] 郭志琴, 杨宏杰, 袁琳娜, 等. KRAS、NRAS、BRAF 和 PIK3CA 基因突变与结直肠癌患者临床病理特征的相关性[J]. *中华全科医学*, 2025, 8: 1320-1323.
- [13] Yang F, Li Y, Shang X, et al. PLIN2 promotes colorectal cancer progression through CD36-mediated epithelial-mesenchymal transition[J]. *Cell Death Dis*, 2025, 16(1): 510-519.
- [14] Wada N, Sakai S, Inoue Y, et al. Silencing of fibronectin type III domain-containing protein 3A (FNDC3A) attenuates epithelial-to-mesenchymal transition (EMT), cancer invasion, and stemness in triple-negative breast cancer (TNBC) [J]. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Res*, 2025, 1872(4): 1199-127.
- [15] Mehanna L E, Boyd J D, Walker C G, et al. Functional assessment of migration and adhesion to quantify cancer cell aggression[J]. *Soft Matter*, 2025, 21(15): 2946-2957.
- [16] Zhao L, Wang Z, Cheng P, et al. SMYD3-CDCP1 axis drives EMT and CAF activation in colorectal cancer and is targetable for oxaliplatin sensitization[J]. *Biomedicines*, 2025, 13(11): 2737-2748.
- [17] Goleij P, Heidari M M, Motevalli H, et al. Targeting the HGF/MET axis in cancer: therapeutic promise for natural compounds[J]. *Eur J Med Chem*, 2025, 298(6): 1180-1189.
- [18] 韩晖琼, 王磊, 秦艳茹. Ov0l2 对食管鳞癌细胞增殖、迁移能力的影响和机制研究[J]. *海南医学*, 2024, 35(15): 2129-2134.
- [19] Li D, Xia L, Huang P, et al. Cancer-associated fibroblast-secreted IGFBP7 promotes gastric cancer by enhancing tumor associated macrophage infiltration via FGF2/FGFR1/PI3K/AKT axis[J]. *Cell Death Discov*, 2023, 9(1): 17-25.
- [20] Wang Z, Coban B, Liao C Y, et al. GRHL2 Regulation of growth/motility balance in luminal versus basal breast cancer[J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(3): 2512-2520.
- [21] Elfeky M, Matsuoka S, Yamamoto I, et al. Expression patterns of grainyhead-like 2 and ovo-like 2 in mouse mammary gland development during pregnancy, lactation, and weaning[J]. *Microsc Microanal*, 2024, 30(3): 552-563.
- [22] Wang Y, Shi L, He Y, et al. OVOL2 induces autophagy-mediated epithelial-mesenchymal transition by the ERK1/2 MAPK signaling in lung adenocarcinoma[J]. *iScience*, 2024, 27(2): 1088-1095.
- [23] Lin J, Jiang M, Chen R, et al. Comprehensive analysis of the expression, prognostic value and biological importance of OVO-like proteins in clear cell renal cell carcinoma[J]. *Oncol Lett*, 2023, 25(5): 179-186.
- [24] Lu R, Hong J, Fu T, et al. Loss of OVOL2 in triple-negative breast cancer promotes fatty acid oxidation fueling stemness characteristics[J]. *Adv Sci (Weinh)*, 2024, 11(24): 2308-2317.
- [25] Hamelin B, Obradović M M S, Sethi A, et al. Single-cell analysis reveals inter-and intratumour heterogeneity in metastatic breast cancer[J]. *J Mammary Gland Biol Neoplasia*, 2023, 28(1): 26-33.
- [26] Drago-Garcia D, Giri S, Chatterjee R, et al. Re-epithelialization of cancer cells increases autophagy and DNA damage: implications for breast cancer dormancy and relapse[J]. *Sci Signal*, 2025, 18(883): 3473-3481.

(童颖丹 编辑)

本文引用格式: 李明森, 刘婷婷, 林欣, 等. 结直肠癌患者癌组织 OVOL2 蛋白的表达及与预后的关系[J]. *中国现代医学杂志*, 2026, 36(16): 69-75.

Cite this article as: Li M S, Liu T T, Lin X, et al. Expression of OVOL2 protein in colorectal cancer tissues and its association with patient prognosis[J]. *China Journal of Modern Medicine*, 2026, 36(16): 69-75.