·论 著·

SCRN2 调节高级别浆液性卵巢癌侵袭的机制探讨

柴景瀚，丁慧青

【摘要】目的 探讨分泌素家族成员 2（*SCRN2*）在高级别浆液性卵巢癌（HGSOC）中的表达特征、促转移功能及其潜在分子机制，并评估多柔比星对 *SCRN2* 介导的转移作用的干预效果。**方法** 通过 TCGA 数据库构建转录调控网络，筛选免疫相关主调控因子，并在 HGSOC 临床样本中检测 *SCRN2* 的表达水平，结合 GSE63885 数据集评估其与患者生存的关系。构建 *SCRN2* 过表达与敲低细胞模型，采用体内尾静脉注射及 CCK-8 法评估其对肿瘤细胞增殖与转移能力的影响。使用空间转录组数据分析 *SCRN2* 在肿瘤区域及邻近免疫细胞中的表达特征及信号通路富集情况，并检测 *TGFβ1* 信号的激活水平。评估化疗药物多柔比星对 *SCRN2* 表达及其相关转移能力的抑制作用。**结果** *SCRN2* 在 HGSOC 中高表达，并显著与远隔转移和不良预后相关（$P < 0.05$）。*SCRN2* 的过表达可促进肿瘤细胞的体内转移和增殖，而其敲低可抑制转移灶形成（$P < 0.05$）。机制研究表明，*SCRN2* 可上调并激活 *TGFβ1* 信号通路，重塑免疫微环境，增强肿瘤生长优势。多柔比星可有效下调 *SCRN2* 表达，并显著抑制其介导的转移能力（$P < 0.05$）。**结论** *SCRN2* 在 HGSOC 中作为关键促转移因子，通过激活 *TGFβ1* 通路调控肿瘤转移及免疫微环境，其高表达是HGSOC不良预后的潜在标志物，同时多柔比星可能作为有效的干预药物。

【关键词】 卵巢肿瘤；癌；分泌素家族成员 2；多柔比星

doi:10.3969/j.issn.1671-0800.2025.10.004

【中图分类号】 R737.31 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 1671-0800(2025)10-1003-07

The mechanism of *SCRN2* regulating the invasion of high-grade serous ovarian carcinoma

CHAI Jinghan, DING Huiqing (Health Science Center of Ningbo University, Ningbo 315211, Zhejiang, China)

【Abstract】Objective To investigate the expression characteristics, pro-metastatic function, and potential molecular mechanisms of Secernin-2 (*SCRN2*) in high-grade serous ovarian carcinoma (HGSOC), and to evaluate the inhibitory effect of doxorubicin on *SCRN2*-mediated metastasis. **Methods** A transcriptional regulatory network was constructed by the TCGA database to identify immune-related master regulators. The expression level of *SCRN2* was detected in HGSOC clinical samples, and its association with patient survival was assessed by the GSE63885 dataset. The *SCRN2*-overexpressing and knockdown cell models were constructed, and the effects on tumor cell proliferation and metastatic ability were evaluated by tail vein injection *in vivo* and the CCK-8 assay. Spatial transcriptomic data (GSE263920) were used to analyze the expression pattern of *SCRN2* in tumor regions and adjacent immune cells, and examine pathway enrichment. The activation level of the transforming growth factor β1 (*TGFβ1*) signaling pathway was evaluated. The effect of the chemotherapeutic drug doxorubicin on *SCRN2* expression and its related metastatic ability was evaluated. **Results** *SCRN2* was highly expressed in HGSOC and was significantly associated with distant metastasis and poor prognosis ($P < 0.05$). Overexpression of *SCRN2* promoted *in vivo* tumor cell metastasis and proliferation, while knockdown of *SCRN2* inhibited the formation of metastatic foci. Mechanistic studies showed that *SCRN2* upregulated and activated the *TGFβ1* signaling pathway, remodeled the immune microenvironment, and enhanced tumor growth advantages (all $P < 0.05$). Doxorubicin effectively downregulated *SCRN2* expression and significantly inhibited *SCRN2*-mediated metastatic capacity (all $P < 0.05$). **Conclusions** *SCRN2* serve as a key pro-metastatic factor in HGSOC, regulating tumor metastasis and the immune microenvironment through activation of the *TGFβ1* pathway. Its high expression is a potential marker of poor prognosis in HGSOC. Meanwhile, doxorubicin

基金项目： 浙江省医药卫生科技计划项目（2023KY1066）

作者单位： 315211 宁波，宁波大学医学部（柴景瀚）；宁波大学附属第一医院（柴景瀚、丁慧青）

通信作者： 丁慧青，Email：1209256240@qq.com

may serve as an effective therapeutic agent, suggesting that *SCRN2* has significant potential for clinical translation.

【Key words】 Ovarian cancer; Carcinoma; Secernin-2; Doxorubicin

[Modern Practical Medicine,2025,37(10):1003-1009]

高级别浆液性卵巢癌（high-grade serous ovarian cancer，HGSOC）是卵巢癌中最常见且恶性程度最高的亚型，约占卵巢癌的 70%[1-2]。目前针对 HGSOC 的标准治疗为手术联合铂类化疗，初期有效，但大多数患者最终因耐药与转移导致治疗失败，整体生存率不理想[3-5]。分泌素家族成员 2（secernin-2，*SCRN2*）是一类调控胞吐相关功能的蛋白，其在多种实体瘤中的作用尚不明确[6-8]。有研究提示 *SCRN2* 可能参与信号分泌、免疫调节及细胞运动等生物过程[9-11]，但在 HGSOC 中的表达模式、功能意义及调控机制仍缺乏系统研究。本研究旨在探讨 *SCRN2* 在 HGSOC 侵袭中的作用机制，现报道如下。

1 资料与方法

1.1 样本收集 收集出现远隔器官转移和未出现远隔器官转移的 HGSOC 石蜡组织各 40 例，HGSOC 肿瘤冰冻样本和对应的癌旁组织 5 例，均来源于宁波大学附属第一医院。入选标准：（1）经手术和病理确诊为 HGSOC；（2）患者均在未接受化疗或放疗前接受手术切除，且有配对的癌旁组织（距肿瘤边缘≥2 cm）；（3）患者临床资料完整。排除标准：（1）黏液性癌、透明细胞癌等非 HGSOC 类型者；（2）患者既往接受过放化疗、新辅助治疗等；（3）合并其他其他恶性肿瘤者。本研究获得宁波大学附属第一医院伦理委员会批准（批件号：宁波市第一医院伦审 2022 研第 083A 号），免除/豁免知情同意。

1.2 细胞培养 HGSOC 细胞系 OVCAR3、OVCAR8 均由宁波大学附属第一医院中心实验室提供，培养条件为 37 ℃、5% CO_2，培养基为改良 Eagle 培养基（dulbecco’s modification of eagle’s medium dulbecco，DMEM）+10%胎牛血清（FBS）。*SCRN2* 过表达载体、*SCRN2* shRNA1、shRNA2 和 shRNA3 均由湖南丰晖生物科技有限公司合成提供。

在对照（control，CON）、*SCRN2* 基因型构建中，CON 为空载 pCDH-GFP+Neo 载体，CON、*SCRN2* 过表达载体分别与 pSPAX2、PMD2. G 载体按照 4∶3∶1 的比例混合，并转染至 293t 细胞中，转染方式为 lipofectamine 2000（美国 Thermo 公司，货号为 11668019），转染过程参照试剂盒说明书进行，转染 48 h 后，收集病毒上清液，并分别感染 OVCAR3 细胞系，感染 48 h 后用 4 μg/ml 嘌呤霉素筛选 1 周，最终得到 OVCAR3 CON、*SCRN2* 过表达细胞系。OVCAR8 CON、*SCRN2* shRNA1、shRNA2 和 shRNA3 基因型构建中，CON 载体为无靶点的 shRNA 载体。CON、*SCRN2* shRNA1、shRNA2 和 shRNA3 慢病毒包装、感染流程同前，使用嘌呤霉素筛选后，最后得到 OVCAR8 CON、*SCRN2* shRNA1、shRNA2 和 shRNA3 基因型。

1.3 转录调控网络分析 本研究公共数据集分析均在 R 4.5 软件环境中完成。（1）从 TCGA-HGSOC 数据集中下载并标准化基因表达数据和临床信息，提取肿瘤样本用于后续分析。针对免疫相关基因，使用 limma 包进行差异表达分析，筛选免疫状态相关的差异基因。（2）利用 RTN 包构建转录因子调控网络，并通过主调控因子富集分析（tni.mra 函数）评估各转录因子对差异表达基因的调控能力。（3）通过 RedeR 包对网络结构进行可视化，明确 *SCRN2* 在调控网络中作为关键免疫相关主调控因子，调控靶基因数量多且调控能力显著，因此被选为后续功能验证和机制研究的核心候选基因。

1.4 生存分析 （1）通过 TCGAbiolinks 包下载 TCGA-HGSOC 的转录组数据和对应的临床随访信息，并对表达矩阵进行 $\log_2$ 转换标准化处理。GSE63885 数据集通过 GEOquery 包获取，使用相应 GPL 平台文件进行标准化处理，并提取对应样本的生存时间及结局信息。（2）基于 *SCRN2* 的表达水平，将所有肿瘤样本按中位数分为高表达组与低表达组，使用 survival 包与 survminer 包构建 Kaplan-Meier 生存曲线，并进行 *log-rank* 检验评估总体生存率（overall survival，OS）的差异。绘图过程中使用 ggsurvplot 函数可视化生存曲线。

1.5 空间转录组分析 下载原始表达矩阵与空间位置信息，并构建 Seurat 对象。对数据进行标准化（SCTransform）及高变基因筛选后，进行 PCA 降维与聚类分析。使用已知免疫细胞和肿瘤细胞的标记基因对空间点位进行细胞类型注释，明确各类免疫

细胞及肿瘤细胞的空间分布特征。根据肿瘤区域中 *SCRN2* 表达水平，将样本划分为 *SCRN2* 高表达组和低表达组，比较两组肿瘤细胞比例差异。同时，提取肿瘤细胞邻近区域的免疫细胞，使用 clusterProfiler 包对其差异基因进行 GO 通路富集分析，分析 *SCRN2* 表达对局部免疫微环境的影响。

1.6　实时荧光定量 PCR（qPCR）　mRNA 的表达水平采用 qPCR 方法检测：（1）将冰冻肿瘤组织置于液氮中冷冻保存，随后加入适量 TRI-ZOL 试剂进行充分研磨，离心后取 500 μl 上清液；（2）加入 200 μl 氯仿，剧烈震荡混匀后离心，取上层透明水相约 100 μl；（3）加入等体积异丙醇混匀，离心收集沉淀后使用 70%乙醇清洗 2 次，最终获得总 RNA；（4）总 RNA 经浓度测定后，使用大连 Takara 公司提供的反转录试剂盒合成 cDNA，并使用 SYBR Green 染料试剂盒进行 qPCR 扩增。引物序列如下：内参（GAPDH）为 F：5’-GTCTCCTCTGACTTCAACAGCG-3’，R：5’-ACCACCCTGTTGCTGTAGCCAA-3’；*SCRN2* 为 F：5’-TCTTTGCCAAGAACTCGGACCG-3’，R：5’-GAATCACAGCGTGCGTCTTCGA-3’。通过 $2^{-\Delta\Delta CT}$ 方法计算 ACVR1 相对表达量，并以 *GAPDH* 为内参基因进行归一化。

1.7　细胞增殖　采用 CCK-8 法进行评估：（1）将细胞均匀铺于 96 孔板中，每孔设定 3 个复孔，并分别设定 0、24、48、72 和 96 h 5 个时间点进行检测；（2）在各时间点加入每孔总体系体积 1/10 的 CCK-8 试剂（Dojindo，日本），于 37 ℃、避光条件下孵育 2 h；（3）孵育结束后，使用酶标仪在 450 nm 波长下测定各孔吸光度（OD_{450} nm）值；（4）细胞增殖指数为各时间点 OD_{450} nm 值除以 0 h 的 OD_{450} nm 值。

1.8　蛋白质免疫印迹法（western blot，WB）　蛋白水平的检测采用 WB 法：（1）将组织或细胞置于 RIPA 裂解液中于冰上裂解 30 min，收集裂解液后加入上样缓冲液，混匀后于沸水浴中煮沸变性 15 min；（2）蛋白样品上样至 SDS-PAGE 凝胶中，电泳分离直至溴酚蓝前沿跑出胶底；（3）随后将蛋白转膜至 PVDF 膜上，在 5% BSA 封闭液中室温封闭 1 h；（4）封闭后使用一抗孵育过夜，一抗包括总 *TGFβ1*（ab215715）购自 Abcam 公司，*SCRN2* 抗体（11485-2-AP）购自 Proteintech 公司，活化 *TGFβ1* 由本室合成，抗体稀释比例为 1∶1 000；（5）孵育结束后，使用 PBST 洗膜 3 次，每次 10 min，并加入相应的辣根过氧化物酶（HRP）标记的二抗，于室温孵育 30 min；（6）洗膜后加入 ECL 化学发光试剂，使用成像系统检测蛋白条带信号强度；（7）蛋白的相对表达量以目的蛋白的灰度值与内参 *GAPDH* 的灰度值比值进行半定量分析。

1.9　动物实验　SPF 级健康雌性 BALB/c 裸鼠，6 ～ 8 周龄，体质量 18 ～ 22 g，购自北京维通利华实验动物技术有限公司，实验动物许可证号 SYXK（浙）2022-0041，本研究获得浙江慧通测评技术（集团）有限公司实验动物福利与伦理委员会批准（批准号：HT-2023-LWFB-0048）。操作如下：（1）将经慢病毒感染构建的 *SCRN2* 过表达或干扰细胞（如 OVCAR3 或 OVCAR8）收集并重悬于无血清 DMEM 培养基中，调整细胞浓度至 1×10^6 细胞/100 μl；（2）每只裸鼠通过尾静脉注射接种 100 μl 细胞悬液，构建肺部转移模型；（3）注射后小鼠饲养 8 周；（4）8 周后处死小鼠，获得肺组织并进行 HE 染色评估转移灶数量与面积。

1.10　多柔比星（Doxorubicin）阻断 *SCRN2* 转移评价　利用药物文库对 OVCAR3 CON 组和 *SCRN2* 过表达细胞系进行处理，筛选出 Doxorubicin 对 *SCRN2* 过表达细胞具有较强抑制作用。使用 0、1、2、4、6 及 8 μmol/L 浓度 Doxorubicin 处理 OVCAR3 细胞 12 h，WB 检测 *SCRN2* 蛋白水平。将 *SCRN2* 过表达细胞注射入裸鼠尾静脉，并每隔 3 d 予 5 mg/kg Doxorubicin，持续 8 周，观察肺部转移灶面积。

1.11　统计方法　数据使用 R 4.5 软件分析，计量数据比较采用 *t* 检验，计数数据比较采用 χ^2 检验。$P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

2　结果

2.1　*SCRN2* 在 HGSOC 肿瘤组织中高表达　HGSOC 组织中，*SCRN2* 能够调节免疫相关基因，是主调控因子之一，见图 1A。*SCRN2* 具有较大的调控靶基因数，其调控能力在免疫相关基因中排名靠前，见表 1。5 例 HGSOC 肿瘤组织及癌旁组织数据显示，*SCRN2* 在肿瘤组织中的明显高表达（$P<0.05$），见图 1B ～ C。在 TCGA 和 GSE63885 数据库中对患者生存数据进行分析，结果表明 *SCRN2* 高表达与 HGSOC 患者更差的总体生存率显著相关，其中 TCGA 数据库中 *SCRN2* 高表达患者的生存率显著下降（$P<0.05$），在 GSE63885 中也得到了验证（$P<0.05$），见图 1D ～ E。

2.2　*SCRN2* 的表达促进了 HGSOC 的体内转移

Modern Practical Medicine, October 2025, Vol. 37, No. 10

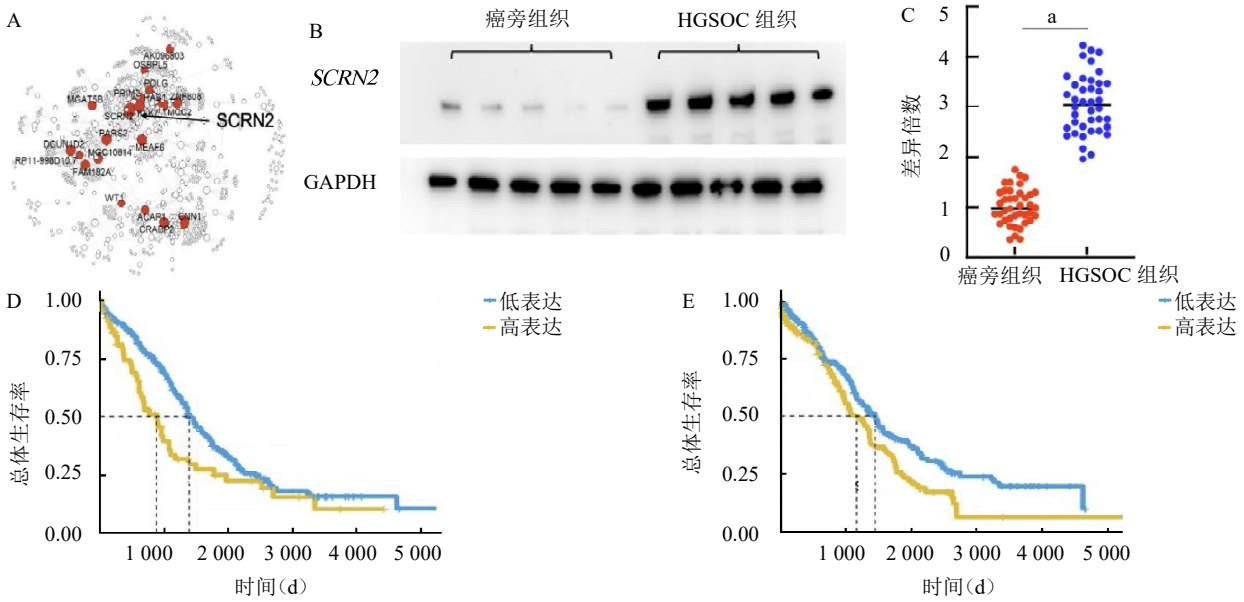
SCRN2 过表达载体通过 WB 与 qPCR 验证，其在蛋白和 mRNA 水平的表达显著上调，见图 2A ～ B。CON 组和 *SCRN2* 过表达细胞尾静脉注射至裸鼠体内，8 周后对小鼠肺部进行取材和 HE 染色，结果显示 *SCRN2* 过表达组肺转移灶面积显著高于 CON 组（$P < 0.05$），见图 2C ～ D。在 OVCAR8 细胞系中分别转染 *SCRN2* shRNA1、shRNA2 和 shRNA3 干扰其表达，WB 与 qPCR 结果均表明 *SCRN2* 在蛋白与 mRNA 层面被显著敲低，见图 2E ～ F。将 *SCRN2* shRNA3 细胞注射至裸鼠尾静脉，同样在 8 周后检测肺部转移情况，结果显示，*SCRN2* 敲低显著抑制了肺转移灶形成（$P < 0.05$），见图 2G ～ H。免疫组化（IHC）结果显示，转移组患者中 *SCRN2* 蛋白水平明显高于非转移组，同时伴随着上调的间质标志物 N-cadherin 和下调的上皮标志物 E-cadherin，见图 2I。统计分析也支持 *SCRN2* 在转移组中阳性率更高（$P < 0.05$），见表 2。

表 1　不同免疫相关基因调控靶基因数

基因	基因集	调控靶基因数	*P* 值	*P*.adj 值
SCRN2	2 487	91	0.00	＜ 0.05
ZNF808	2 487	39	1.00	＞ 0.05
CEMIP	2 487	63	1.00	＞ 0.05
PRIM2	2 487	78	0.44	＞ 0.05
PTK7	2 487	22	0.50	＞ 0.05
TMCC2	2 487	23	0.52	＞ 0.05
C17orf51	2 487	19	1.00	＞ 0.05
DR1	2 487	29	0.23	＞ 0.05
LOC284600	2 487	37	0.69	＞ 0.05

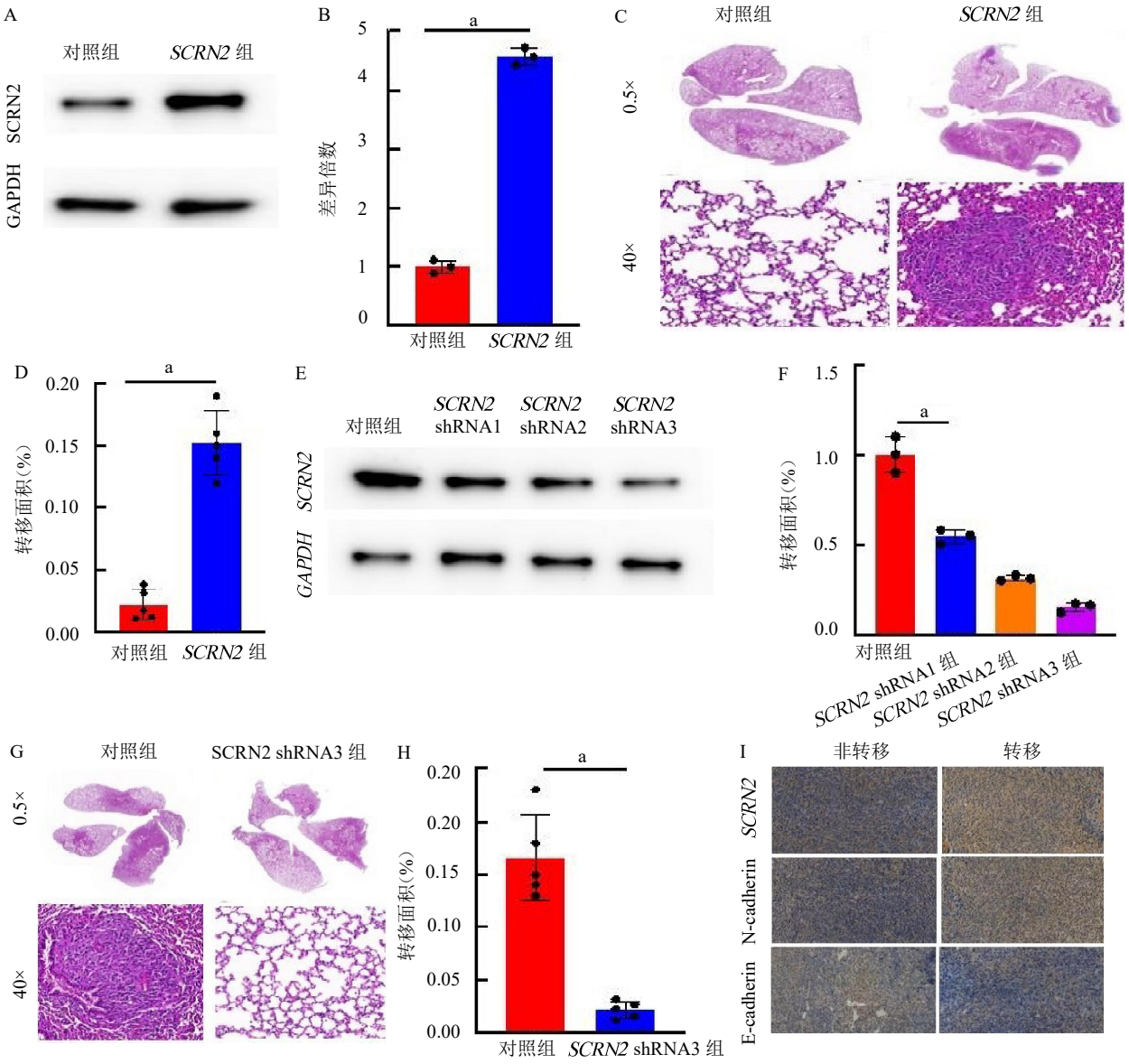
2.3　*SCRN2* 促进了 *TGFβ1* 分泌与激活以及肿瘤体内增殖　在 *SCRN2* 高表达组中，与 *TGFβ1* 相关的信号通路显著富集，提示可能通过调控 *TGFβ1* 途径发挥功能，见图 3A；WB 检测结果显示，*SCRN2* 过表达可显著上调总 *TGFβ1* 以及其活化形式，见图 3B。在 GSE263920 空间转录组数据中，对各类免疫细胞亚群进行了注释，见图 3C，并将肿瘤细胞按 *SCRN2* 表达水平分为高表达组与低表达组；结果发现，*SCRN2* 高表达的肿瘤区域中肿瘤细胞密度明显升高，提示其可能与肿瘤细胞优势生长或免疫逃逸相关，见图 3D。在分子功能（MF）和生物过程（BP）分析中发现，*TGFβ1* 分泌、抗原加工与提呈、MHC 相关复合物装配等通路显著富集，进一步支持 *SCRN2* 可能通过 *TGFβ1* 信号通路影响免疫微环境，见图 3E ～ F。

2.4　Doxorubicin 阻断 *SCRN2* 相关转移　图 4A 显示，Doxorubicin 对 *SCRN2* 过表达细胞具有较强抑制作用。不同浓度 Doxorubicin 处理 OVCAR3 细胞 12 h 后，*SCRN2* 蛋白水平呈剂量依赖性下降，见图 4B。在 5 mol/L Doxorubicin 处理下，显示 Doxorubicin 显著抑制 *SCRN2* 过表达细胞的增殖能力，且作用在 24 h 内即显现（$P < 0.05$），见图 4C。将 *SCRN2* 过表达细胞注射入裸鼠尾静脉，Doxorubicin 处理后肺部转移灶明显减少（$P < 0.05$），见图 4D ～ E。



注：A 为在 TCGA 数据集中，明确 HGSOC 中 *SCRN2* 是主调控因子之一；B ～ C 为 WB 检测 *SCRN2* 在癌旁组织和肿瘤组织中的表达；D 为在 TCGA 数据集中，检测 *SCRN2* 与 HGSOC 患者总体生存率之间的关联；E 为 GSE63885 数据集中，检测 *SCRN2* 与 HGSOC 与患者总体生存率之间的关联。a$P < 0.05$

图 1　*SCRN2* 在 HGSOC 肿瘤组织中高表达



注：A 为 *SCRN2* 过表达载体 *SCRN2* 蛋白水平表达；B 为 CON 与 *SCRN2* 细胞在 mRNA 水平的表达；C ～ D 为 OVCAR3 CON 和 *SCRN2* 细胞系注射入裸鼠尾静脉，8 周后检测小鼠肺部转移情况（HE 染色）；E ～ F 为 OVCAR8 细胞系中，感染不同慢病毒后，使用 WB 检测 *SCRN2* 在蛋白水平的表达；G ～ H 为 OVCAR8 CON、*SCRN2* shRNA3 细胞注射入裸鼠尾静脉中，8 周后检测小鼠肺部转移情况（HE 染色）；I 为 IHC 检测两组患者 *SCRN2*、N-cadherin、E-cadherin 在蛋白水平的表达。a$P < 0.05$

图 2　*SCRN2* 的表达促进了 HGSOC 的体内转移

表 2　*SCRN2* 在转移组与非转移组免疫组化评分比较

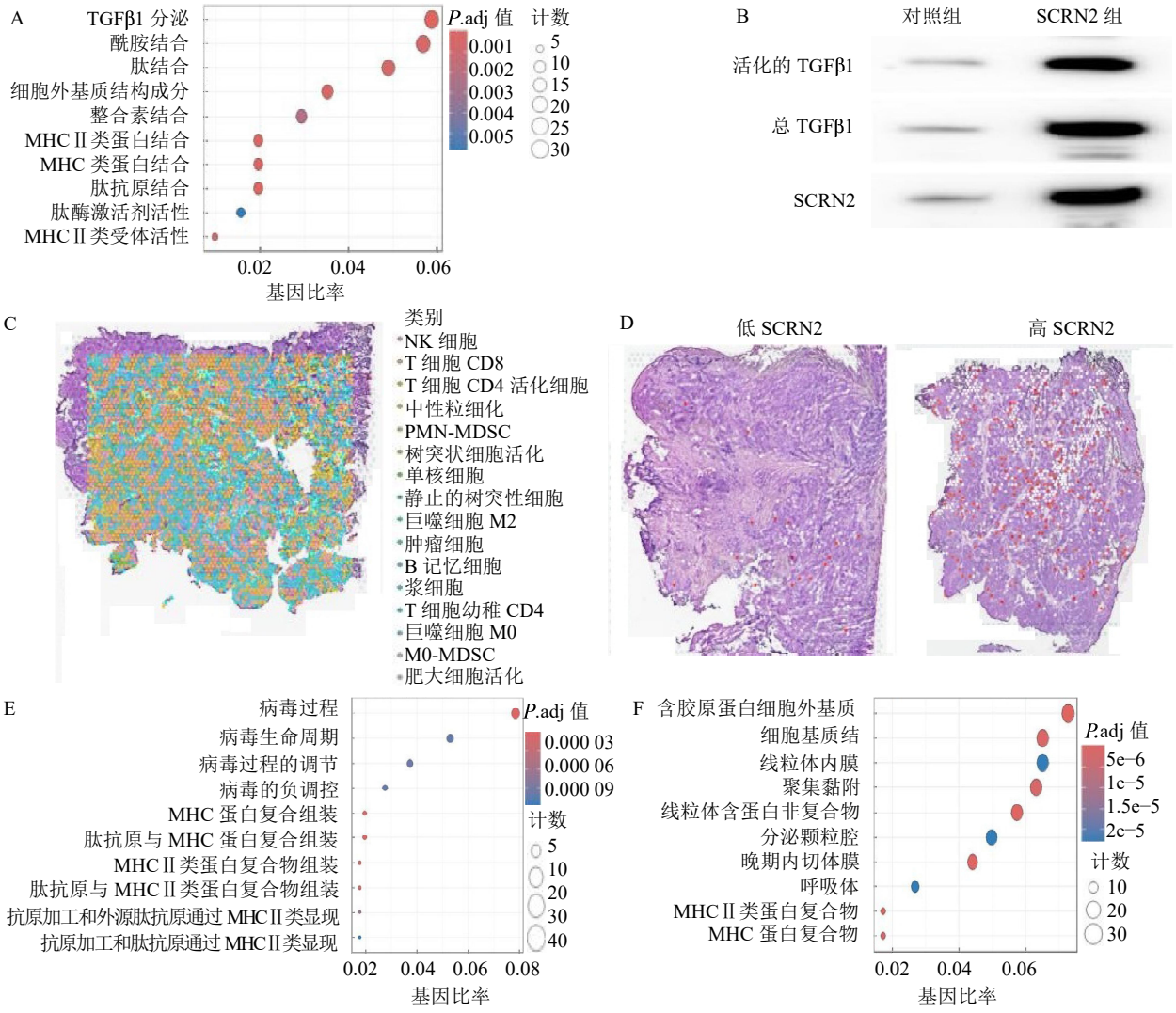
免疫组化评分（分）	非转移组（例）	转移组（例）	χ^2 值	*P* 值
0	10	3	10.11	＜ 0.05
1+	5	3		
2+	4	6		
3+	1	8		

3　讨论

HGSOC 是女性生殖系统中最具侵袭性和转移性的恶性肿瘤，其高复发率与转移性是影响预后的关键因素[1]。尽管目前的临床治疗策略已逐渐向个体化和靶向治疗转变，但真正针对转移机制的分子靶点仍较匮乏[12]。因此，识别与 HGSOC 转移密切相关的关键调控因子具有重要的临床与基础研究价值。

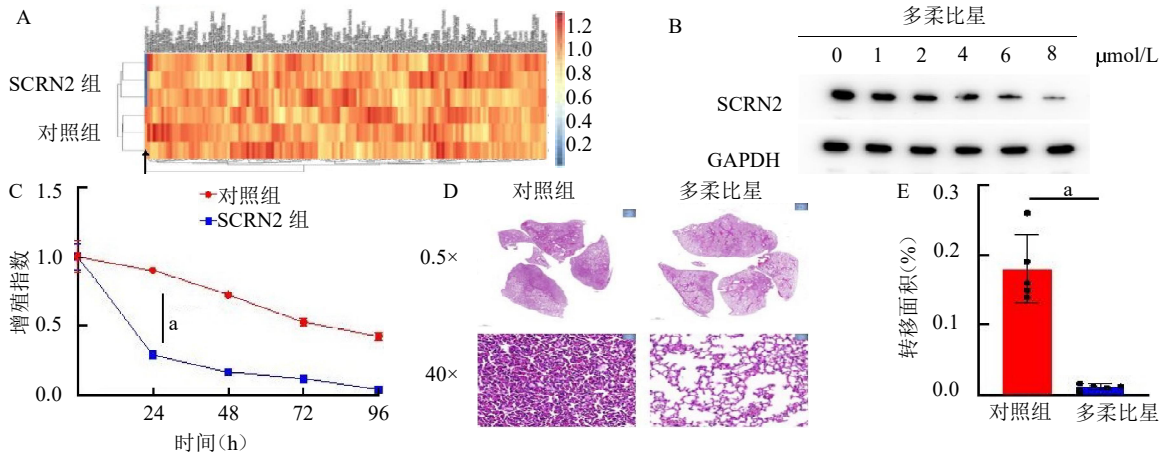
本研究系统性地揭示了 *SCRN2* 在 HGSOC 中的表达特征、功能作用及其潜在机制。通过 TCGA 数据库构建转录调控网络，发现 *SCRN2* 是调节免疫相关基因的关键主调控因子，调控能力显著并在多个样本中稳定表达。进一步的临床样本验证表明，*SCRN2* 在 HGSOC 肿瘤组织中高表达，相比癌旁组织存在显著上调，且在 HGSOC 样本中，*SCRN2* 表达水平与远隔转移状态显著相关。此外，TCGA 与 GSE63885 两个独立生存分析队列进一步证实 *SCRN2* 高表达与患者预后不良密切相关。这些结

Modern Practical Medicine, October 2025, Vol. 37, No. 10



注：A 为 TCGA 数据集中，SCRN2 组中信号通路的富集；B 为在 OVCAR3 细胞系中，转入 *SCRN2* 过表达载体，并使用 WB 检测总 *TGFβ1*、激活 *TGFβ1*、*SCRN2* 在蛋白水平的表达；C 在 GSE263920 数据集中，注释各免疫细胞亚群；D 为 GSE263920 数据集中，*SCRN2* 低表达和高表达组肿瘤细胞比例差异；E ～ F 为 GSE263920 数据集中，比较 *SCRN2* 高表达的肿瘤细胞的临近免疫细胞中，信号通路的富集

图 3　*SCRN2* 促进了 *TGFβ1* 的分泌与激活



注：A 为使用药物文库筛选 OVCAR3 CON、SCRN2 细胞系对不同药物的敏感程度；B 为使用不同浓度的多柔比星处理 OVCAR3 细胞系 12 h 后，检测 SCRN2 在蛋白水平的表达；C 为使用 5 μmol/L 多柔比星处理 OVCAR3 CON、SCRN2 细胞系，并在不同时间点使用 CCK8 检测细胞增殖的差异；D ～ E 为 OVCAR3 SCRN2 细胞系注射入裸鼠尾静脉，并使用 5 mg/kg 的多柔比星，每隔 3 d 注射 1 次，8 周后检测小鼠肺部转移情况（HE 染色）。a$P < 0.05$

图 4　多柔比星阻断了 *SCRN2* 相关的转移

果提示 *SCRN2* 可能不仅仅是一个被动的生物标志物，更可能在肿瘤进展中发挥功能性作用。

为验证 *SCRN2* 是否参与肿瘤细胞的迁移与扩散，本研究构建了稳定的*SCRN2* 过表达与敲低细胞系，并在裸鼠尾静脉注射模型中开展体内实验。实验结果表明，*SCRN2* 过表达显著促进了肺部转移灶的形成，而其敲低则显著抑制了转移能力。值得注意的是，在配对临床样本中，*SCRN2* 的表达不仅与转移显著相关，而且伴随间质标志物升高与上皮标志物下降，提示其可能参与上皮-间质转化过程，进而增强细胞的迁移与侵袭能力[13-15]。

为进一步探究其潜在机制，本研究聚焦于转移过程中广泛参与免疫调节与细胞信号转导的*TGFβ1* 通路。在 TCGA 数据中，通过基因集富集分析发现 *SCRN2* 高表达肿瘤显著富集于 *TGFβ*相关信号通路。实验验证中，本研究证实 *SCRN2* 过表达可显著上调总 *TGFβ1* 及其活化形式，提示 *SCRN2* 可能通过促进 *TGFβ1* 的分泌与成熟激活该信号轴。进一步结合空间转录组数据，发现*SCRN2* 高表达肿瘤区域中肿瘤细胞密度显著升高，且其周围免疫细胞呈现 *TGFβ1* 分泌、MHC 分子加工等免疫抑制通路的富集趋势。这一发现从空间结构上支持了 *SCRN2* 通过 *TGFβ1* 通路重塑局部免疫微环境，从而赋予肿瘤细胞更强的生存与转移能力。

本研究结果显示，Doxorubicin 对 *SCRN2* 过表达细胞具有更强的抑制作用，并可剂量依赖性下调 *SCRN2* 蛋白表达水平。在体内实验中，Doxorubicin 显著降低了 *SCRN2* 过表达细胞的肺部转移负担，提示 *SCRN2* 不仅是转移的调控因子，也可能是 Doxorubicin 的作用靶点之一[16]。

综上所述，本研究明确了 *SCRN2* 在 HGSOC 中具有促转移、促增殖作用，并通过激活 *TGFβ1* 信号通路介导局部免疫微环境改变，最终推动肿瘤进展。同时也验证了 Doxorubicin 可逆转 *SCRN2* 的促转移效应，提示其作为潜在干预靶点具有良好应用前景。

利益冲突　所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明　柴景瀚：实验操作、论文撰写、数据整理、统计学分析；丁慧青：研究指导、论文修改、经费支持

参 考 文 献

[1] FU R T, HU R Y, LI W T, et al. Unveiling drug resistance pathways in high-grade serous ovarian cancer(HGSOC): Recent advances and future perspectives[J]. Front Immunol, 2025, 16: 1556377.

[2] CUNNEA P, CURRY E W, CHRISTIE E L, et al. Spatial and temporal intra-tumoral heterogeneity in advanced HGSOC: Implications for surgical and clinical outcomes[J]. Cell Rep Med, 2023, 4(6): 101055.

[3] AREND R C, SCALISE C B, GORDON E R, et al. Metabolic alterations and WNT signaling impact immune response in HGSOC[J]. Clin Cancer Res, 2022, 28(7): 1433-1445.

[4] 侯纪帅,赵邹宇,韦艳,等.6 种肿瘤标志物对高级别浆液性卵巢癌术前诊断和预后评估的价值[J].中国医师杂志,2024(1):36-42.

[5] WEIGERT M, CUI X L, WEST-SZYMANSKI D, et al. 5-Hydroxymethylcytosine signals in serum are a predictor of chemoresistance in high-grade serous ovarian cancer[J]. Gynecol Oncol, 2024, 182: 82-90.

[6] HUANG M Y, CAI J Y, YANG S Y, et al. Secernin-2 stabilizes histone methyltransferase KMT2C to suppress progression and confer therapeutic sensitivity to PARP inhibition in triple-negative breast cancer[J]. Adv Sci, 2025, 12(10): 2413280.

[7] HOUSTON B J, NAGIRNAJA L, MERRINER D J, et al. The Sertoli cell expressed gene secernin-1 (Scrn1) is dispensable for male fertility in the mouse[J]. Dev Dyn, 2021, 250(7): 922-931.

[8] ZHU X B, ZOU Y X, JIA L N, et al. Using multi-tissue transcriptome-wide association study to identify candidate susceptibility genes for respiratory infectious diseases[J]. Front Genet, 2023, 14: 1164274.

[9] LI W Y, SUN M Y, ZHANG Y F, et al. High-protein diet intervention based on whey protein supplementation improves weight cycling by reducing metaflammation[J]. Food Sci Hum Wellness, 2025.[2025-06-01]. https://www.sciopen.com/article/10.26599/FSHW.2025.9250562.

[10] KIM B H, LEE H, HAM H, et al. Clinical effects of novel susceptibility genes for beta-amyloid: A gene-based association study in the Korean population[J]. Front Aging Neurosci, 2023, 15: 1278998.

[11] WANG X, LIN Z T, BUSTIN K A, et al. Discovery of potent and selective inhibitors against protein-derived electrophilic cofactors[J]. J Am Chem Soc, 2022, 144(12): 5377-5388.

[12] LECKER L S M, BERLATO C, MANIATI E, et al. TGFBI production by macrophages contributes to an immunosuppressive microenvironment in ovarian cancer[J]. Cancer Res, 2021, 81(22): 5706-5719.

[13] WU Q H, HE X Y, LIU J X, et al. Integrative evaluation and experimental validation of the immune-modulating potential of dysregulated extracellular matrix genes in high-grade serous ovarian cancer prognosis[J]. Cancer Cell Int, 2023, 23(1): 223.

[14] XU J F, FANG Y F, CHEN K L, et al. Single-cell RNA sequencing reveals the tissue architecture in human high-grade serous ovarian cancer[J]. Clin Cancer Res, 2022, 28(16): 3590-3602.

[15] SOHN M H, KIM S I, SHIN J Y, et al. Classification of high-grade serous ovarian carcinoma by epithelial-to-mesenchymal transition signature and homologous recombination repair genes[J]. Genes, 2021, 12(7): 1103.

[16] OTURKAR C C, GANDHI N, RAO P, et al. Estrogen receptor-Beta2 (ERβ2)-mutant p53-FOXM1 axis: A novel driver of proliferation, chemoresistance, and disease progression in high grade serous ovarian cancer (HGSOC)[J]. Cancers, 2022, 14(5): 1120.

收稿日期：2025-06-27

（本文编辑：钟美春）