

HPV 阳性宫颈癌组织中 IGF2BP2 和 RPRD1B 的表达水平及临床价值研究

沈 华, 盛晓鹃 (南通市海门区人民医院妇产科, 江苏南通 226100)

摘要: 目的 研究人乳头瘤病毒 (human papilloma virus, HPV) 阳性宫颈癌组织中胰岛素样生长因子 2 结合蛋白 2 (insulin-like growth factor 2 binding protein 2, IGF2BP2) 与细胞核前 mRNA 结构域调节因子 1B (regulatory nuclear pre-mRNA domain containing 1B, RPRD1B) 的表达及临床价值。方法 选取自 2018 年 1 月 ~ 2019 年 1 月期间于南通市海门区人民医院诊治的 82 例 HPV 阳性宫颈癌患者的癌组织和癌旁组织, 以 41 例 HPV 阴性宫颈癌组织为对照。应用免疫组织化学分析组织中 IGF2BP2, RPRD1B 蛋白表达。Spearman 秩相关分析 IGF2BP2 与 RPRD1B 蛋白表达的相关性。Kaplan-Meier 生存分析 IGF2BP2, RPRD1B 蛋白表达对生存预后的影响。COX 比例风险模型分析影响 HPV 阳性宫颈癌患者生存预后的因素。结果 HPV 阳性癌组织 IGF2BP2, RPRD1B 蛋白阳性率高于 HPV 阴性癌组织 (67.07% vs 9.76%, 6.10%) 及癌旁正常组织 (70.73% vs 17.07%, 7.32%), 差异具有统计学意义 ($\chi^2=35.978, 65.705; 31.582, 62.290$, 均 $P<0.05$)。IGF2BP2 与 RPRD1B 蛋白表达呈显著正相关 ($r=0.717, P<0.05$)。肿瘤 FIGO 分期 II A 期、伴淋巴结转移 HPV 阳性宫颈癌组织中 IGF2BP2 (82.61%, 90.63%), RPRD1B (86.95%, 93.75%) 蛋白阳性率分别高于 I A ~ I B 期 (47.22%, 52.00%)、无淋巴结转移组织 (50.00%, 56.00%), 差异均具有统计学意义 ($\chi^2=11.450 \sim 13.432$, 均 $P<0.05$)。IGF2BP2 阳性组三年累积生存率低于 IGF2BP2 阴性组 (65.45% vs 88.89%)、RPRD1B 阳性组三年累积生存率低于 RPRD1B 阴性组 (65.32% vs 91.67%), 差异具有统计学意义 (Log Rank $\chi^2=6.487, 5.192$, 均 $P<0.05$)。FIGO 分期 II A 期 (OR=1.579, 95%CI=1.042 ~ 2.393)、并发淋巴结转移 (OR=1.960, 95%CI=1.180 ~ 3.256), IGF2BP2 阳性 (OR=1.786, 95%CI=1.226 ~ 2.602) 和 RPRD1B 阳性 (OR=1.602, 95%CI=1.119 ~ 2.293) 是影响 HPV 阳性宫颈癌患者生存预后的独立危险因素。结论 宫颈癌中 IGF2BP2 和 RPRD1B 表达升高, 两者与 FIGO 分期、淋巴结转移有关, 是影响 HPV 阳性宫颈癌患者预后的独立危险因素。

关键词: 人乳头瘤病毒; 宫颈癌; 胰岛素样生长因子 2 结合蛋白 2; 细胞核前 mRNA 结构域的调节因子 1B
中图分类号: R737.33; R730.43 文献标识码: A 文章编号: 1671-7414 (2023) 05-121-06

doi:10.3969/j.issn.1671-7414.2023.05.023

Expression and Clinical Value of IGF2BP2 and RPRD1B in HPV Positive Cervical Cancer Tissues

SHEN Hua, SHENG Xiaojuan (Department of Obstetrics and Gynecology, Nantong Haimen District People's Hospital, Jiangsu Nantong 226100, China)

Abstract: Objective To study the expression and clinical significance of insulin-like growth factor 2 binding protein 2 (IGF2BP2) and regulatory nuclear pre-mRNA domain containing 1B (RPRD1B) in HPV-positive cervical cancer tissues. **Methods** From January 2018 to January 2019, 82 cases of HPV-positive cervical cancer tissues and paracancerous tissues collected in Nantong Haimen District People's Hospital were selected as the study subjects, and 41 cases of HPV-negative cervical cancer tissues were selected as the control. Immunohistochemistry was used to analyze the expression of IGF2BP2 and RPRD1B protein in tissues. Spearman rank correlation analysis was used to analyze the correlation between IGF2BP2 and RPRD1B protein expression. Kaplan-Meier survival analysis was used to analyze the effect of IGF2BP2, RPRD1B protein expression on survival prognosis in HPV-positive cervical cancer patients. COX proportional risk model was used to analyze factors affecting the survival and prognosis of HPV positive cervical cancer patients. **Results** The positive rate of IGF2BP2 and RPRD1B protein in HPV-positive cancer tissue was significantly higher than that in HPV-negative cancer tissue (67.07% vs 9.76%, 6.10%) and adjacent normal tissue (70.73% vs 17.07%, 7.32%), and the differences were statistically significant ($\chi^2=35.978, 65.705; 31.582, 69.290$, all $P<0.05$). IGF2BP2 was positively correlated with RPRD1B protein expression ($r=0.717, P<0.05$). The positive rates of IGF2BP2 (82.61%, 90.63%) and RPRD1B (86.95%, 93.75%) protein expression in

基金项目: 江苏省科学技术厅资助项目 (编号: 20180537): 高危型 HPV E6/E7 蛋白在宫颈癌中的作用机制研究。

作者简介: 沈华 (1978-), 女, 本科, 副主任医师, 研究方向: 妇产科临床, E-mail: shenhua53261@163.com。

通讯作者: 盛晓鹃 (1979-), 女, 本科, 副主任医师, 研究方向: 妇产科临床。

cervical cancer tissues with FIGO stage IIA and HPV positive lymph node metastasis were higher than those in stage IA to stage IB (47.22%, 52.00%) and tissues without lymph node metastasis (50.00%, 56.00%), and the differences were statistically significant ($\chi^2=11.450 \sim 13.432$, all $P < 0.05$). The 3-year cumulative survival rates of patients in the IGF2BP2 positive expression group and RPRD1B positive expression group were lower than those in the IGF2BP2 negative expression group (65.45% vs 88.89%) and RPRD1B negative expression group (65.32% vs 91.67%), respectively (Log Rank $\chi^2=6.487$, 5.192, $P < 0.05$). FIGO stage II A (OR=1.579, 95% CI=1.042 ~ 2.393), combined with lymph node metastasis (OR=1.960, 95% CI=1.180 ~ 3.256), IGF2BP2 positive (OR=1.786, 95% CI=1.226 ~ 2.602), RPRD1B positive (OR=1.602, 95% CI=1.119 ~ 2.293) were independent risk factors affecting the survival and prognosis of HPV-positive cervical cancer patients.

Conclusion The increased expression of IGF2BP2 and RPRD1B in cervical cancer were related to FIGO stage and lymph node metastasis, and both of them were independent risk factors affecting the prognosis of HPV-positive cervical cancer patients.

Keywords: human papillomavirus; cervical cancer; insulin-like growth factor 2 binding protein 2; regulatory factor 1B of nuclear pre-mRNA domain

宫颈癌是女性常见恶性肿瘤,全球每年新发患者例数达52万例,死亡达26万例^[1]。高危型人乳头瘤病毒(human papilloma virus, HPV) DNA能整合入宿主细胞染色体,是导致宫颈上皮内瘤变及宫颈癌发病的重要病因^[2]。胰岛素样生长因子2结合蛋白2(insulin-like growth factor2 binding protein 2, IGF2BP2)是一种能够结合胰岛素样生长因子2 mRNA并调节其翻译的蛋白质,在新陈代谢中起着重要作用。研究发现,结直肠癌^[3]、肝癌^[4]等肿瘤中存在IGF2BP2表达上调,其能够激活癌基因MYC的表达,促进肿瘤细胞增殖及转移。细胞核前mRNA结构域调节因子1B(regulation of nuclear pre-mRNA domain containing 1B, RPRD1B)能够结合RNA聚合酶II复合物,参与细胞周期的调控^[5]。JIA等^[6]发现,RPRD1B能够上调胆固醇调节元件结合蛋白1的表达,促进肿瘤细胞转移,导致胃癌等恶性肿瘤患者不良预后。目前HPV阳性宫颈癌中IGF2BP2, RPRD1B的表达及临床意义研究较少。本研究通过检测HPV阳性宫颈癌组织中IGF2BP2, RPRD1B的表达,探讨两者的临床预后意义。

1 材料与方法

1.1 研究对象 收集2018年1月~2019年1月于南通市海门区人民医院诊治的82例HPV阳性宫颈癌患者。纳入标准:①经病理检查确诊为宫颈癌,且HPV检测阳性持续一年以上;②初次诊治,既往无放化疗治疗;③临床资料完整,患者及家属对本研究知情同意并签字。排除标准:①并发泌尿生殖系统感染性疾病;②并发其他系统恶性肿瘤;③并发严重肝肾等脏器功能衰竭。年龄31~68(53.3±7.1)岁;病理类型:鳞癌48例,腺癌34例;肿瘤分化程度:高中分化39例,低分化43例;国际妇科联合会(the international federation of gynecology and obstetrics, FIGO)分期:I A~I B期36例,II A期46例;肌层浸润:

浅肌层41例,深肌层41例;并发淋巴结转移32例。选取同期诊治的41例HPV阴性宫颈癌患者为对照组,年龄30~69(52.7±6.9)岁。两组年龄之间无明显差异($t=0.446$, $P>0.05$)。本研究经本院伦理委员会审核批准通过。

1.2 仪器与试剂 IGF2BP2兔单克隆抗体(Abcam公司,货号ab124930),RPRD1B兔单克隆抗体(美国CST公司,货号#74693),PV6000免疫组化染色试剂盒(北京中杉金桥公司),石蜡切片机(德国徕卡公司),DM500光学显微镜(日本奥林巴斯公司)。

1.3 方法

1.3.1 免疫组织化学检测 IGF2BP2, RPRD1B表达:留取HPV阳性组患者癌组织及癌旁组织,HPV阴性组癌组织,按照免疫组化染色试剂盒说明进行操作。IGF2BP2, RPRD1B一抗稀释比均为1:50。镜下观察染色强度和范围,以染色强度评分(0:无染色,1:浅黄色,2:棕褐色)和染色面积评分(0:≤25%,1:25%~50%,2:≥50%)的乘积作为最终免疫组化染色评分,<2分为阴性,≥2分为阳性。

1.3.2 随访:所有患者自病理确诊后开始随访,随访三年,第1年3个月随访一次,第2~3年6个月随访一次,随访方式为门诊或电话随访。随访内容为患者生存状态及生存时间。随访截止至2022年2月1日,随访终点为患者死亡或随访时间结束。

1.4 统计学分析 利用SPSS23.0软件进行统计分析。计数资料以率(百分比)[$n(\%)$]表示,组间比较采用卡方检验。Spearman秩相关分析HPV阳性宫颈癌组织中IGF2BP2, RPRD1B蛋白表达的相关性。Kaplan-Meier生存分析IGF2BP2, RPRD1B蛋白表达对HPV阳性宫颈癌患者生存预后的影响。COX比例风险模型分析影响HPV阳性宫颈癌患者生存预后的因素。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 组织中 IGF2BP2, RPRD1B 蛋白表达 IGF2BP2 蛋白棕褐色阳性染色主要位于细胞膜和细胞浆, RPRD1B 蛋白棕褐色阳性染色主要位于细胞核。见图 1。HPV 阳性癌组织 IGF2BP2 蛋白阳性率为 67.07% (55/82), 高于 HPV 阴性癌组织 9.76% (4/41) 及癌旁正常组织 6.10% (5/82), 差异具有统计学

意义 ($\chi^2=35.978$, 65.705, 均 $P<0.05$)。HPV 阳性癌组织 RPRD1B 蛋白阳性率为 70.73% (58/82), 高于 HPV 阴性癌组织 17.07% (7/41) 及癌旁正常组织 7.32% (6/82), 差异具有统计学意义 ($\chi^2=31.582$, 69.290, 均 $P<0.05$)。

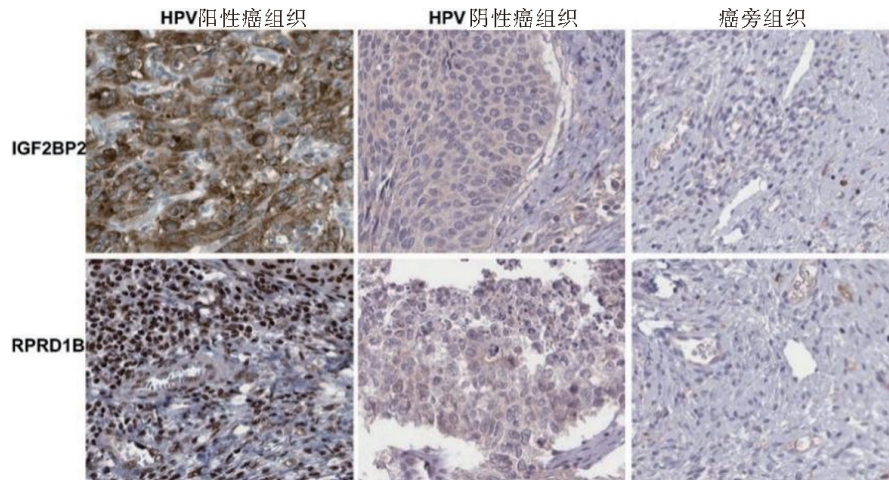


图 1 组织中 IGF2BP2, RPRD1B 蛋白表达 (免疫组化, 200×)

2.2 HPV 阳性癌组织中 IGF2BP2 与 RPRD1B 蛋白表达相关性 HPV 阳性癌组织中 IGF2BP2 与 RPRD1B 蛋白表达呈显著正相关 ($r=0.717$, $P<0.05$)。

2.3 IGF2BP2, RPRD1B 蛋白表达与 HPV 阳性宫

颈癌临床病理参数的关系 见表 1。肿瘤 FIGO 分期 II A 期、伴淋巴结转移 HPV 阳性宫颈癌组织中 IGF2BP2, RPRD1B 蛋白阳性率高于 I A ~ I B 期、无淋巴结转移组织, 差异具有统计学意义 (均 $P<0.05$)。

表 1 IGF2BP2, RPRD1B 蛋白表达与临床病理参数的关系 [n (%)]

类 别		<i>n</i>	IGF2BP2 阳性	χ^2	<i>P</i>	RPRD1B 阳性	χ^2	<i>P</i>
年龄（岁）	<60	50	30(60.00)	2.523	0.112	32(64.00)	2.805	0.094
	≥ 60	32	25(78.13)			26(81.25)		
病理类型	鳞癌	48	33(68.75)	0.147	0.701	36(75.00)	1.019	0.313
	腺癌	34	22(64.71)			22(64.71)		
FIGO 分期	I A ~ I B 期	36	17(47.22)	11.450	0.001	18(50.00)	13.324	0.000
	II A 期	46	38(82.61)			40(86.95)		
分化程度	高中分化	39	24(61.54)	1.032	0.310	26(66.67)	0.594	0.441
	低分化	43	31(72.09)			32(74.42)		
肌层浸润	浅肌层	41	28(68.29)	0.055	0.814	26(63.41)	2.121	0.145
	深肌层	41	27(65.85)			32(78.05)		
淋巴结转移	有	32	29(90.63)	13.181	0.000	30(93.75)	13.432	0.000
	无	50	26(52.00)			28(56.00)		

2.4 IGF2BP2, RPRD1B 蛋白表达与 HPV 阳性宫颈癌患者生存预后的关系 见图 2。随访中, 死亡 22 例, 失访 1 例, 三年生存率为 73.17% (60/82)。IGF2BP2 阳性组和阴性组患者的三年生存率分别为 65.45% (36/55), 88.89% (24/27)。RPRD1B 阳性组和阴性组患者的三年生存率分别为 65.52% (38/58), 91.67% (22/24)。IGF2BP2 阳性组和 RPRD1B 阳性组患者三年累积生存率分别低于 IGF2BP2 阴性组和 RPRD1B 阴性组, 差异具有统

计学意义 (Log Rank $\chi^2=6.487$, 5.192, $P<0.05$)。2.5 单因素及多因素 COX 比例风险回归分析影响 HPV 阳性宫颈癌患者生存预后的因素 见表 2, 3。以 HPV 阳性宫颈癌患者预后作为因变量 (0=存活, 1=死亡, t =时间), 单因素及多因素 COX 比例风险模型分析结果, FIGO 分期 II A 期、并发淋巴结转移、IGF2BP2 阳性、RPRD1B 阳性是影响 HPV 阳性宫颈癌患者预后的独立危险因素。

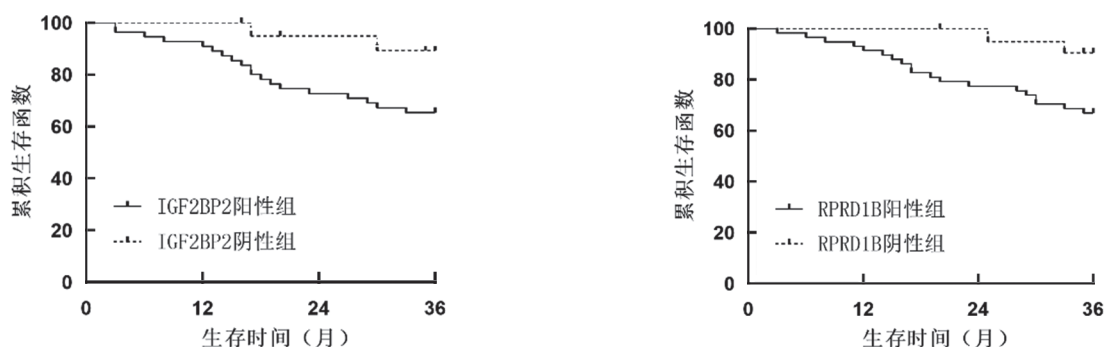


图2 Kaplan-Meier 生存曲线分析 HPV 阳性宫颈癌组织 IGF2BP2, RPRD1B 蛋白表达与预后的关系

表2 单因素 COX 比例风险模型

类别	赋值	β	SE	Wald χ^2	P	OR	95%CI
年龄	≥ 60 岁 vs <60 岁	0.445	0.376	1.401	0.359	1.560	0.747 ~ 3.261
病理类型	鳞癌 vs 腺癌	0.582	0.556	1.096	0.597	1.790	0.602 ~ 5.322
肌层浸润	深肌层 vs 浅肌层	0.279	0.237	1.386	0.412	1.322	0.831 ~ 2.103
分化程度	低分化 vs 中/高分化	0.386	0.221	3.051	0.064	1.471	0.954 ~ 2.269
FIGO 分期	II A 期 vs I A ~ I B 期	0.584	0.260	5.045	0.000	1.793	1.077 ~ 2.985
淋巴结转移	有 vs 无	0.632	0.273	5.359	0.000	1.881	1.102 ~ 3.213
IGF2BP2	阳性 vs 阴性	0.582	0.206	7.982	0.000	1.790	1.195 ~ 2.680
RPRD1B	阳性 vs 阴性	0.386	0.181	4.548	0.000	1.471	1.032 ~ 2.098

表3 多因素 COX 比例风险模型

类别	β	SE	Wald χ^2	P	OR	95%CI
FIGO 分期	0.457	0.212	4.647	0.000	1.579	1.042 ~ 2.393
淋巴结转移	0.673	0.259	6.752	0.000	1.960	1.180 ~ 3.256
IGF2BP2	0.580	0.192	9.125	0.000	1.786	1.226 ~ 2.602
RPRD1B	0.471	0.183	6.624	0.000	1.602	1.119 ~ 2.293

3 讨论

宫颈癌是我国女性常见恶性肿瘤,近年来其发病有年轻化的趋势,严重威胁女性健康。HPV 感染是宫颈癌发病的重要危险因素,我国女性 HPV 感染亚型多为 16, 18, 52 和 53^[7]。持续的高危型 HPV 感染能够导致宫颈癌前病变的发生,最终发展为宫颈癌。深入研究 HPV 阳性宫颈癌发生发展的分子机制,寻找新的肿瘤标志物,对疾病早期诊治,具有较大的临床意义。

胰岛素样生长因子 2 结合蛋白 2(IGF2BP2) 是胰岛素生长因子 2 mRNA 结合蛋白家族成员,参与调节 mRNA 亚细胞定位、稳定性和翻译^[8]。研究表明,IGF2BP2 在胰腺癌^[9]、前列腺癌^[10]等癌症中过度表达,其作为 N6 甲基腺苷阅读器,通过 K 同源性结构域识别具有 GGC 序列,调控基因表达,促进肿瘤恶性进展。本研究中,HPV 阳性宫颈癌中 IGF2BP2 表达升高,与 FIGO 分期、淋巴结转移有关,提示 IGF2BP2 参与 HPV 阳性宫颈癌的疾病发生发展。IGF2BP2 的表达上调与 HPV 病毒感染有关。HU 等^[11]学者报道,HPV DNA 编码 E6/E7 蛋白能够在转录水平上调宫颈癌细胞中 IGF2BP2 的

表达,IGF2BP2 促进癌基因 MYC mRNA 的 N6 甲基腺苷修饰及蛋白表达,促进肿瘤细胞糖酵解的发生,导致肿瘤过度增殖和转移。研究发现,结直肠癌等恶性肿瘤中 IGF2BP2 作为一种促癌基因,通过促进受体酪氨酸激酶 2 mRNA 的 N6 甲基腺苷修饰,增加 ErbB2 mRNA 的稳定性及蛋白表达,促进肿瘤细胞增殖、侵袭,抑制肿瘤细胞的凋亡发生^[12]。因此,IGF2BP2 作为一种促癌因子,参与促进宫颈癌肿瘤恶性进展。本研究中,IGF2BP2 阳性表达患者生存预后较差,表明检测 IGF2BP2 表达有助于评估 HPV 阳性宫颈癌患者临床预后。笔者分析,IGF2BP2 的表达可能是通过影响化疗治疗的敏感性,导致患者不良预后。JIANG 等^[10,13]报道,IGF2BP2 能够上调肿瘤细胞中转录因子 c-myc 的表达,c-myc 通过增强乳酸脱氢酶 A 的活性,促进肿瘤细胞对多西他赛、顺铂等化疗药耐药性形成,肿瘤易发生复发和转移,导致不良预后。尚有学者在 T 细胞急性淋巴细胞白血病中发现,应用 IGF2BP2 的小分子抑制剂 JX5 或敲除肿瘤细胞中 IGF2BP2 的表达后,能够显著抑制肿瘤细胞的增殖,增强肿瘤对化疗治疗的敏感性,以 IGF2BP2 为靶点的临床治

疗有助于逆转肿瘤耐药,改善患者临床预后,是潜在的新的肿瘤治疗方案^[14]。

细胞核前 mRNA 结构域调节因子 1B(RPRD1B)编码基因位于人类 20 号染色体,能结合并激活 RNA 聚合酶 II 复合物,参与 DNA 损伤修复, RNA 转录及蛋白质翻译等生物学过程^[15]。研究表明, RPRD1B 作为一种致癌因子,能够促进细胞周期素 D1 的表达,加速肿瘤细胞 G1 期向 S 期的转换,导致肿瘤过度增殖^[16]。本研究中, HPV 阳性宫颈癌组织中 RPRD1B 表达升高,并与 FIGO 分期、淋巴结转移有关,提示 RPRD1B 参与 HPV 阳性宫颈癌的疾病发生发展。WEN 等^[17]学者报道, HPV DNA 编码产生的 E6/E7 蛋白能够诱导宫颈癌细胞中 RPRD1B 的表达,并在宫颈癌组织标本中证实 E6/E7 蛋白与 RPRD1B 蛋白表达具有较强的正相关性。肿瘤中 RPRD1B 的表达升高能够促进肿瘤的增殖和侵袭,导致肿瘤恶性进展。研究发现, RPRD1B 能够促进肿瘤细胞中信号转导子和转录激活子 3 的磷酸化激活,招募 p300 结合到细胞周期素 D1 的启动子区域,促进细胞周期素 D1 的表达,诱导肿瘤过度增殖^[18]。另外,肿瘤中 RPRD1B 的表达上调还能够促进 β -连环蛋白/转录因子 4 转录复合体的形成,激活下游 Wnt/ β -连环蛋白信号通路,诱导肿瘤细胞由上皮性表型向间质性表型转化,增强肿瘤细胞的迁移和侵袭能力,导致肿瘤转移^[19]。本研究中, RPRD1B 阳性表达的 HPV 阳性宫颈癌患者生存预后较差,是影响患者不良生存预后的独立危险因素。分析其原因,一方面是 RPRD1B 阳性表达的 HPV 阳性宫颈癌肿瘤恶性程度高,肿瘤增殖及侵袭能力强,术中肉眼难以分辨的微小转移灶不易被彻底手术切除,肿瘤术后复发转移风险较高,患者临床预后较差。另一方面,有学者在胰腺癌中发现, RPRD1B 能够增强肿瘤细胞对吉西他滨等化疗药的耐药性,导致患者较差的总体生存和无进展生存预后,而敲除肿瘤细胞中 RPRD1B 的表达后,肿瘤细胞重新恢复了对化疗药物治疗的敏感性^[20]。因此, RPRD1B 是新的 HPV 阳性宫颈癌患者预后相关肿瘤标志物,以 RPRD1B 为靶点的治疗是一种潜在的抑制肿瘤增殖、侵袭,增强肿瘤化疗敏感性的治疗方案,值得临床和基础进行深入研究。本研究中, HPV 阳性宫颈癌组织中 IGF2BP2 与 RPRD1B 蛋白表达呈明显正相关,提示两者在 HPV 阳性宫颈癌中可能存在协同的作用关系。笔者认为,宫颈癌中 IGF2BP2 与 RPRD1B 均受到 HPV 病毒编码产生的 E6/E7 蛋白的表达调控, IGF2BP2 主要在转录水平调控下游癌基因如 c-myc mRNA 稳定性,而 RPRD1B 蛋白主要在蛋白水平调控 RNA 翻译和

蛋白表达,两者通过激活下游细胞信号传导,促进宫颈癌细胞的恶性增殖和转移^[11,17]。但 HPV 阳性宫颈癌中 IGF2BP2 与 RPRD1B 的具体相互作用机制尚不清楚,有待深入的实验研究进一步探索。

综上所述, HPV 阳性宫颈癌中 IGF2BP2, RPRD1B 蛋白表达升高,两者与肿瘤 FIGO 分期、淋巴结转移有关,共同促进 HPV 阳性宫颈癌的肿瘤进展。 IGF2BP2 阳性, RPRD1B 阳性是影响 HPV 阳性宫颈癌患者预后的独立危险因素。临床上,医生可根据 IGF2BP2, RPRD1B 蛋白表达,对 HPV 阳性宫颈癌患者的预后进行预测,对于不良预后的高危患者予以积极诊治及随访,改善临床预后,实现肿瘤的个体化治疗。但本研究也有不足之处,本研究是单中心研究,纳入的样本含量较小,结果可能存在一定的偏倚,有待今后设计多中心、多地区的临床实验,进一步研究 IGF2BP2, RPRD1B 的临床应用价值。

参考文献:

- [1] HE Wenqiang, LI Chenxi. Recent global burden of cervical cancer incidence and mortality, predictors, and temporal trends[J]. Gynecologic Oncology, 2021, 163(3): 583-592.
- [2] 陈慎,杜明君,宋雅琴. 宫颈组织 HPV DNA 与血清 Chemerin,Leptin 水平联合检测对宫颈癌早期诊断的价值分析[J]. 现代检验医学杂志, 2019, 34(3): 42-46. CHEN Shen, DU Mingjun, SONG Yaqin. Value of combined detection of HPV DNA and serum levels of chemerin and leptin in early diagnosis of cervical cancer[J]. Journal of Modern Laboratory Medicine, 2019, 34(3): 42-46.
- [3] WANG Yun, LU Jiahuan, WU Qian, et al. LncRNA LINRIS stabilizes IGF2BP2 and promotes the aerobic glycolysis in colorectal cancer[J]. Molecular Cancer, 2019, 18(1): 174.
- [4] PU Jian, WANG Jianchu, QIN Zebang, et al. IGF2BP2 promotes liver cancer growth through an m6A-FEN1-dependent mechanism[J]. Frontiers in Oncology, 2020, 10: 578816.
- [5] CUGUSI S, BAJPE P K, MITTER R, et al. An important role for RPRD1B in the heat shock response[J]. Molecular and Cellular Biology, 2022, 42(10): e0017322.
- [6] JIA Yongxu, YAN Qian, ZHENG Yinli, et al. Long non-coding RNA NEAT1 mediated RPRD1B stability facilitates fatty acid metabolism and lymph node metastasis via c-Jun/c-Fos/SREBP1 axis in gastric cancer[J]. Journal of Experimental & Clinical Cancer Research, 2022, 41(1): 287.
- [7] YU Yanqin, HAO Jinqi, MENDEZ M J G, et al. The prevalence of cervical HPV infection and genotype distribution in 856,535 Chinese women with normal and abnormal cervical lesions: a systemic review[J]. Journal of Cytology / Indian Academy of Cytologists, 2022, 39(4): 137-147.
- [8] WANG Jinyan, CHEN Lijuan, QIANG Ping. The role

- of IGF2BP2, an m6A reader gene, in human metabolic diseases and cancers[J]. *Cancer Cell International*, 2021, 21(1): 99.
- [9] XU Xiaodong, YU Yan, ZONG Ke, et al. Up-regulation of IGF2BP2 by multiple mechanisms in pancreatic cancer promotes cancer proliferation by activating the PI3K/Akt signaling pathway[J]. *Journal of Experimental & Clinical Cancer Research*, 2019, 38(1): 497.
- [10] JIANG Xingkang, GUO Shanqi, WANG Shuo, et al. EIF4A3-induced circARHGAP29 promotes aerobic glycolysis in docetaxel-resistant prostate cancer through IGF2BP2/c-Myc/LDHA signaling[J]. *Cancer Research*, 2022, 82(5): 831-845.
- [11] HU Chenchen, LIU Tianyue, HAN Chenying, et al. HPV E6/E7 promotes aerobic glycolysis in cervical cancer by regulating IGF2BP2 to stabilize m6A-MYC expression[J]. *International Journal of Biological Sciences*, 2022, 18(2): 507-521.
- [12] CUI Jie, TIAN Jiale, WANG Weiwei, et al. IGF2BP2 promotes the progression of colorectal cancer through a YAP-dependent mechanism[J]. *Cancer Science*, 2021, 112(10): 4087-4099.
- [13] WU E Y, HUANG Liping, BAO Jinhua. MiR-96-5p regulates cervical cancer cell resistance to cisplatin by inhibiting LncRNA TRIM52-AS1 and promoting IGF2BP2[J]. *Kaohsiung Journal of Medical Sciences*, 2022, 38(12): 1178-1189.
- [14] FENG Panpan, CHEN Dawei, WANG Xia, et al. Inhibition of the m(6)A reader IGF2BP2 as a strategy against T-cell acute lymphoblastic leukemia[J]. *Leukemia*, 2022, 36(9): 2180-2188.
- [15] LIANG Wenquan, XI Hongqing, LIU Yuhua, et al. MiR-139-5p inhibits the proliferation of gastric cancer cells by targeting Regulation of Nuclear Pre-mRNA Domain Containing 1B[J]. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 2020, 527(2): 393-400.
- [16] WEN Na, BIAN Lihua, GONG Jing, et al. Overexpression of cell-cycle related and expression-elevated protein in tumor (CREPT) in malignant cervical cancer[J]. *Journal of International Medical Research*, 2020, 48(1): 300060519895089.
- [17] WEN Na, BIAN Lihua, GON Jing, et al. RPRD1B is a potentially molecular target for diagnosis and prevention of human papillomavirus E6/E7 infection-induced cervical cancer: a case-control study [J]. *Asia-Pacific Journal of Clinical Oncology*, 2021, 17(3): 230-237.
- [18] ZHAI Wanli, YE Xiongjun, WANG Yinyin, et al. CREPT/RPRD1B promotes tumorigenesis through STAT3-driven gene transcription in a p300-dependent manner[J]. *British Journal of Cancer*, 2021, 124(8): 1437-1448.
- [19] ZHANG Yanquan, LIU Chunxiao, DUAN Xiaolin, et al. CREPT/RPRD1B, a recently identified novel protein highly expressed in tumors, enhances the β -catenin-TCF4 transcriptional activity in response to Wnt signaling[J]. *Journal of Biological Chemistry*, 2014, 289(33): 22589-22599.
- [20] YANG Gang, WANG Yicheng, XIAO Jianchun, et al. CREPT serves as a biomarker of poor survival in pancreatic ductal adenocarcinoma[J]. *Cellular Oncology*, 2021, 44(2): 345-355.

收稿日期: 2023-02-10

修回日期: 2023-06-07

(上接第109页)

- [13] 许玉, 程忠平. 基于类器官模型的宫颈癌铂类化疗药物敏感性的免疫组化指标分析与探索 [J]. *同济大学学报 (医学版)*, 2021, 42(1): 68-73.
- XU Yu, CHENG Zhongping. Analysis of chemosensitivity of cervical cancer to platinum drugs by immunohistochemical indices based on organoid model [J]. *Journal of Tongji University (Medical Science)*, 2021, 42(1): 68-73.
- [14] 康敏, 邢益祥, 赵铁, 等. CK7 HMGA1 在宫颈上皮内病变和宫颈癌诊断中的价值 [J]. *解剖学研究*, 2022, 44(1): 24-28.
- KANG Min, XING Yixiang, ZHAO Tie, et al. The value of CK7 HMGA1 in the diagnosis of cervical intraepithelial lesions and cervical cancer[J]. *Anatomy Research*, 2022, 44(1): 24-28.
- [15] REGAUER S, REICH O, KASHOFER K. HPV-negative squamous cell carcinomas of the cervix with special focus on intraepithelial precursor lesions[J]. *American Journal of Surgical Pathology*, 2022, 46(2): 147-158.
- [16] 田小丽, 高利昆, 何惠华, 等. 原发性宫颈透明细胞腺癌合并宫颈子宫内膜异位症临床病理观察 [J]. *诊断病理学杂志*, 2021, 28(5): 357-361.
- TIAN Xiaoli, GAO Likun, HE Huihua, et al. Clinicopathological features of primary cervical clear cell adenocarcinoma with cervical endometriosis[J]. *Chinese Journal of Diagnostic Pathology*, 2021, 28(5): 357-361.
- [17] SON S W, CHO E, CHO H, et al. NANOG confers resistance to complement-dependent cytotoxicity in immune-edited tumor cells through up-regulating CD59[J]. *Scientific Reports*, 2022, 12(1): 8652.
- [18] WANG Li, LIANG Tingting. CD59 receptor targeted delivery of miRNA-1284 and cisplatin-loaded liposomes for effective therapeutic efficacy against cervical cancer cells[J]. *AMB Express*, 2020, 10(1): 54.
- [19] QIN Yating, FENG Yusheng, MA Yaojia, et al. Tumor-sensitive biodegradable nanoparticles of molecularly imprinted polymer-stabilized fluorescent zeolitic imidazolate framework-8 for targeted imaging and drug delivery[J]. *ACS Applied Materials & Interfaces*, 2020, 12(22): 24585-24598.
- [20] 张彬彬, 刘晶晶, 李丹, 等. 宫颈癌组织 STING, CCL22, IDO 表达变化及其临床意义 [J]. *山东医药*, 2020, 60 (7) : 11-15.
- ZHANG Binbin, LIU Jingjing, LI Dan, et al. Expression changes of Sting, CCL22 and IDO in cervical cancer and its clinical significance[J]. *Shandong Medical Journal*, 2020, 60(7): 11-15.

收稿日期: 2023-03-23

修回日期: 2023-07-04