

子宫内膜癌组织中 IGF2BP1 mRNA, PEG10 mRNA 表达及与增殖基因表达的相关性和预后研究

伍雯莹^a, 黄娅芬^b, 梅巧^c [黄石市妇幼保健院 (湖北理工学院附属妇幼保健院) a. 妇女保健科; b. 妇科; c. 中医妇科, 湖北黄石 435000]

摘要: **目的** 研究子宫内膜癌 (endometrial carcinoma, EC) 组织中胰岛素样生长因子 2 mRNA 结合蛋白 1 (insulin-like growth factor 2 mRNA binding protein 1, IGF2BP1) mRNA, 父系表达遗传印记基因 10 (patrilial expression of genetic imprinting gene 10, PEG10) mRNA 表达及与增殖基因表达的相关性及预后。**方法** 选取 2017 年 1 月~2019 年 1 月湖北理工学院附属妇幼保健院诊治的 100 例 EC 患者。实时荧光定量 PCR 检测 EC 癌组织和癌旁组织中 IGF2BP1 mRNA, PEG10 mRNA 及增殖细胞核抗原 (proliferating cell nuclear antigen, PCNA) mRNA, 细胞周期素 D1(cyclin D1) mRNA, 细胞周期蛋白依赖激酶 4 (cyclin dependent kinase 4, CDK4) mRNA 表达。免疫组织化学检测 IGF2BP1, PEG10 蛋白表达。相关性采用 Pearson 相关分析。Kaplan-Meier 曲线分析不同 IGF2BP1, PEG10 表达组 EC 患者的预后差异。COX 回归分析 EC 患者的预后影响因素。**结果** EC 癌组织中 IGF2BP1 mRNA (1.84 ± 0.33), PEG10 mRNA (2.12 ± 0.40), PCNA mRNA (3.14 ± 0.42), cyclinD1 mRNA (2.81 ± 0.36), CDK4 mRNA (2.37 ± 0.34) 高于癌旁组织 (0.78 ± 0.21 , 0.91 ± 0.25 , 0.74 ± 0.13 , 0.67 ± 0.21 , 0.59 ± 0.18), 差异具有统计学意义 ($t=25.652 \sim 54.588$, 均 $P<0.05$)。癌组织中 IGF2BP1 (70.00%), PEG10 (72.00%) 蛋白阳性率高于癌旁组织 (100%, 9.00%), 差异具有统计学意义 ($\chi^2=75.000$, 82.363 , 均 $P<0.05$)。EC 中 IGF2BP1 mRNA, PEG10 mRNA 表达与 PCNA mRNA, cyclinD1 mRNA, CDK4 mRNA 表达呈正相关 ($r=0.562 \sim 0.625$, 均 $P<0.05$)。EC 中 IGF2BP1 mRNA 与 PEG10 mRNA 表达呈显著正相关 ($r=0.663$, $P<0.05$)。FIGO 分期 III 期、并发淋巴结转移 EC 癌组织中 IGF2BP1 (86.49%, 87.50%), PEG10 (89.19%, 90.63%) 阳性率高于 FIGO 分期 I~II 期 (60.32%, 61.90%)、无淋巴结转移 (61.77%, 63.24%), 差异具有统计学意义 ($\chi^2=6.863 \sim 8.608$, 均 $P<0.05$)。IGF2BP1 阳性组患者三年总体生存率 70.00% (49/70) 低于阴性组的 90.00% (27/30); PEG10 阳性组患者三年总体生存率为 69.44% (50/72), 低于阴性组的 92.86% (26/28), 差异具有统计学意义 (Log-rank $\chi^2=4.133$, 5.491 , $P=0.042$, 0.019)。FIGO 分期 III 期 (OR=1.449, 95%CI: 1.148~1.830)、并发淋巴结转移 (OR=1.442, 95%CI: 1.124~1.850), IGF2BP1 阳性 (OR=1.637, 95%CI: 1.239~2.163) 及 PEG10 阳性 (OR=1.576, 95%CI: 1.136~1.187) 是影响 EC 患者生存预后的独立危险因素 (均 $P<0.05$)。**结论** EC 中 IGF2BP1, PEG10 表达升高, 两者与增殖基因表达呈正相关, 是 EC 预后评估的肿瘤标志物。

关键词: 子宫内膜癌; 胰岛素样生长因子 2 mRNA 结合蛋白 1; 父系表达遗传印记基因 10; 增殖; 临床病理特征
中图分类号: R737.33; R730.43 **文献标志码:** A **文章编号:** 1671-7414 (2024) 04-016-07

doi:10.3969/j.issn.1671-7414.2024.04.004

Expression of IGF2BP1 mRNA and PEG10 mRNA in Endometrial Carcinoma and Their correlation with Proliferation Gene Expression and Prognosis

WU Wenyi^a, HUANG Yafen^b, MEI Qiao^c [a. Department of Women's Health Care; b. Department of Gynaecology; c. Department of TCM Gynaecology, Huangshi Maternity of Children's Health Hospital (Affiliated Maternity and Children's Health Hospital of Hubei Polytechnic University), Hubei Huangshi 435000, China]

Abstract: Objective To investigate the expression of insulin-like growth factor 2 mRNA binding protein 1 (IGF2BP1) mRNA and patrilial expression of genetic imprinting gene 10 (PEG10) mRNA in endometrial carcinoma (EC) tissues and their correlation with proliferation gene expression and prognosis. **Methods** A total of 100 EC patients diagnosed and treated in Hubei Institute of Technology Affiliated Maternal and Child Health Hospital from January 2017 to January 2019 were selected. The expression of IGF2BP1 mRNA, PEG10 mRNA, proliferating cell nuclear antigen (PCNA), cyclin D1, and cyclin dependent kinase 4 (CDK4) mRNA were examined by real-time fluorescence quantitative PCR. The expressions of IGF2BP1 and PEG10 in

基金项目: 湖北省卫生健康委第三批联合基金项目 (编号: WJ2019H480)。

作者简介: 伍雯莹 (1985-), 女, 硕士, 主治医师, 研究方向: 妇科肿瘤, E-mail: wuwenweny1985@163.com。

通讯作者: 梅巧 (1989-), 女, 硕士, 主治医师, 研究方向: 中西医结合治疗妇科疾病, E-mail: 2598626589@qq.com。

tissues were detected by immunohistochemistry, and their correlation were analyzed by Pearson correlation analysis. Kaplan-Meier curve analysis were used to analyze the prognostic differences in EC patients with different IGF2BP1 and PEG10 expression groups. COX regression was used to analyze the prognostic factors of EC patients. **Results** The expression levels of IGF2BP1 mRNA (1.84 ± 0.33), PEG10 mRNA (2.12 ± 0.40), PCNA mRNA (3.14 ± 0.42), cyclinD1 mRNA (2.81 ± 0.36) and CDK4 mRNA (2.37 ± 0.34) in EC cancer tissues were higher than those in adjacent tissues (0.78 ± 0.21 , 0.91 ± 0.25 , 0.74 ± 0.13 , 0.67 ± 0.21 , 0.59 ± 0.18), and the differences were significant ($t=25.652 \sim 54.588$, all $P<0.05$). The positive rates of IGF2BP1 (70.00%) and PEG10 (72.00%) in cancer tissues were higher than those in adjacent tissues (10.00%, 9.00%), and the differences were statistically significant ($\chi^2=75.000$, 82.363 , all $P<0.05$). The expressions of IGF2BP1 mRNA and PEG10 mRNA in EC tissues were positively correlated with PCNA mRNA, cyclinD1 mRNA, and CDK4 mRNA ($r=0.562 \sim 0.625$, all $P<0.05$). There was a significant positive correlation between IGF2BP1 mRNA and PEG10 mRNA expression in EC tissues ($r=0.663$, $P<0.05$). The positive rates of IGF2BP1 (86.49%, 87.50%) and PEG10 (89.19%, 90.63%) protein expression in EC cancer tissues with FIGO stage III and combined lymph node metastasis were higher than those in FIGO stage I-II (60.321%, 61.90%) and without lymph node metastasis (61.77%, 63.24%), and the differences were statistically significant ($\chi^2=6.863 \sim 8.608$, all $P<0.05$). The overall 3-year survival rate of IGF2BP1 positive patients [70.00% (49/70)] was lower than that of IGF2BP1 negative patients [90.00% (27/30)], the overall 3-year survival rate of patients in PEG10 positive patients [69.40% (50/72)] was lower than that in PEG10 negative patients [92.86% (26/28)], and the differences were statistically significant (Log rank $\chi^2=4.133$, 5.491 , $P=0.042$, 0.019). FIGO stage III (OR=1.449, 95%CI: 1.148~1.830), combined lymph node metastasis (OR=1.442, 95%CI: 1.124~1.850), IGF2BP1 positive (OR=1.637, 95%CI: 1.239~2.163), and PEG10 positive (OR=1.576, 95%CI: 1.136~1.187) were independent risk factors affecting the survival and prognosis of EC patients (all $P<0.05$). **Conclusion** The expressions of IGF2BP1 and PEG10 in EC were increased, and they were positively correlated with the proliferation gene expression. They may be potential tumor markers for prognostic evaluation of EC.

Keywords: endometrial carcinoma; insulin-like growth factor 2 mRNA binding protein 1; paternal expression of genetic imprinting gene 10; proliferation; clinical pathological characteristics

子宫内膜癌 (endometrial carcinoma, EC) 是常见的妇科恶性肿瘤, 全球每年新发约 32 万例^[1]。EC 的治疗包括手术治疗、放化疗等, 但约 20% 的患者术后肿瘤发生复发转移^[2]。胰岛素样生长因子 2 mRNA 结合蛋白 1 (insulin like growth factor 2 mRNA binding protein 1, IGF2BP1) 属于胰岛素样生长因子 2 (insulin like growth factor 2, IGF2) mRNA 结合蛋白家族成员, 能与 IGF2 mRNA 结合并调节翻译过程^[3]。研究表明, 卵巢癌^[4]、宫颈癌^[5]中 IGF2BP1 表达升高, 其能激活 AKT 增殖信号通路, 促进肿瘤增殖、侵袭和转移。父系表达遗传印记基因 10 (Paternally expressed 10, PEG10) 是父系表达的印记基因, 在细胞增殖、分化和凋亡中发挥作用^[6]。研究表明, PEG10 能促进膀胱癌恶性增殖、侵袭, 导致肿瘤进展^[7]。无限增殖是恶性肿瘤的基本特征, 检测增殖细胞核抗原 (proliferating cell nuclear antigen, PCNA)、细胞周期素 D1 (cyclin D1) 和细胞周期蛋白依赖激酶 4 (cyclin-dependent kinase 4, CDK4) 增殖基因的表达能反映肿瘤增殖能力^[8-9]。本研究检测 EC 中 IGF2BP1, PEG10 表达, 分析两者与增殖基因表达的相关性及预后意义。

1 材料与方法

1.1 研究对象 选取 2017 年 1 月~2019 年 1 月

湖北理工学院附属妇幼保健院诊治的 100 例 EC 患者。纳入标准: ①经术后病理检查明确为子宫内膜样腺癌, 由两位病理医师同时阅片; ②初次诊治; ③临床资料完整; ④患者和家属对本研究知情同意。排除标准: ①复发性 EC; ②并发其他恶性肿瘤; ③有手术禁忌症无法进行手术治疗; ④并发类风湿性关节炎等自身免疫性疾病。年龄 33~78 (61.41 ± 5.59) 岁, 有绝经史 64 例; 肿瘤直径: < 5 cm 者 63 例, ≥ 5 cm 者 37 例; 肌层浸润深度: $< 1/2$ 者 61 例, $\geq 1/2$ 者 39 例; 肿瘤分化程度: 高分化 27 例, 中分化 30 例, 低分化 43 例; 参考国际妇产科联盟 (International Federation of Gynecology and Obstetrics, FIGO) 进行肿瘤分期^[10]: I~II 期 63 例, III 期 37 例; 并发淋巴结转移 32 例。本研究经医院伦理委员会审核批准通过。

1.2 仪器与试剂 RT-PCR 逆转录试剂盒货号: 2×SYBR Mix 试剂盒 (北京索莱宝公司, 货号 T2240 SR1110); 荧光定量聚合酶链式反应仪 (美国 ABI 公司, ABI 7500); 引物由华大公司设计合成; 分光光度计 (美国赛默飞公司, Narodrop 1000); IGF2BP1, PEG10 兔单克隆抗体 (美国 Abcam 公司, 货号 ab184305, ab215035); 两步法免疫组织化学试剂盒 (北京中杉金桥公司, 货号 PV-9000); 显微镜 (日本奥林巴斯公司, 型号 GX51)。

1.3 方法

1.3.1 荧光定量PCR检测：留取EC癌组织和癌旁组织，Trizol提取组织RNA，进行逆转录，以cDNA为模板进行荧光定量PCR反应。总体系20μl，包括2×SYBR Green 10μl，cDNA 1μl，正反向引物0.5μl，双蒸水7μl。反应程序：程序

1为1个循环，94℃预变性4 min；程序2共35个循环，包括94℃变性30s，60℃退火40 s，70℃延伸30 s。以GAPDH为内参，根据 $2^{-\Delta\Delta C_t}$ 法计算IGF2BP1 mRNA，PEG10 mRNA，PCNA mRNA，cyclin D1 mRNA，CDK4 mRNA的相对表达量。

引物序列		
基 因	正向引物	反向引物
IGF2BP1 mRNA	5'-GCGGCCAGTCTTGGTCAA-3'	5'-TTGGGCACCGAATGTTCAATC-3'
PEG10 mRNA	5'-CAAAGGAGCCGGAATAATCAAAT-3'	5'-CGTCTCACTCTCGGTGTCA-3'
PCNA mRNA	5'-GGCCATCGAGAATTGTTGCAG-3'	5'-CCAGGGATCAGGTGAGACTG-3'
Cyclin D1 mRNA	5'-AGCACTCGGAGGAGAACAAC-3'	5'-CACTGGGCCATGAAAGGAG-3'
CDK4 mRNA	5'-GAGCACCAGGGATTTCTCACT-3'	5'-GCTAGTTGTGCATCAGCTACTG-3'
GAPDH mRNA	5'-AACGCAAGATCAGACGCCTG-3'	5'-GGGCAATCATCTGGAAGCAT-3'

1.3.2 免疫组织化学法检测：留取术中新鲜获取的部分癌组织和癌旁组织，甲醛固定12h，石蜡包埋后切片，按常规免疫组织化学染色步骤进行染色。IGF2BP1，PEG10一抗稀释比为1：1 000。显色液显色后脱水封片镜检。观察免疫组织化学染色强度和范围。染色强度评分为：0分：无染色，1分：浅黄色，2分：棕褐色。染色面积评分为：0分：≤25%，1分：25%~50%，2分：≥50%。两评分相乘为最终染色评分，<2分为阴性，≥2分为阳性。

1.3.3 随访方法：EC患者出院后均进行定期门诊随访，门诊复诊频率为术后三个月内每月1次，以后每三个月1次至术后2年，之后每六个月1次。内容包括患者生存状态，询问病史、妇科体检、阴超及盆腔CT或MRI等。随访截止至2022年2月。随访终点为患者死亡或随访结束。

1.4 统计学分析 采用SPSS 26.0软件分析数据。正态分布方差齐的计量资料以均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示，采用两独立样本 t 检验。计数资料以率(%)表示，组间比较用卡方检验。正态分布的计量资料的相关性分析采用Pearson相关分析。Kaplan-Meier法绘制生存曲线，不同IGF2BP1，PEG10蛋白表达EC患者生存曲线比较用Log-rank χ^2 检验。COX回归分析影响EC患者预后的因素。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 组织中IGF2BP1 mRNA，PEG10 mRNA及增殖基因的表达 见表2。癌组织中IGF2BP1 mRNA，PEG10 mRNA，PCNA mRNA，cyclinD1 mRNA和CDK4 mRNA表达均高于癌旁组织，差异具有统计学意义(均 $P<0.001$)。

2.2 EC癌组织和癌旁组织中IGF2BP1，PEG10蛋白表达 IGF2BP1，PEG10蛋白阳性染色位于细

胞浆和细胞膜，部分位于细胞核。见图1。癌组织中IGF2BP1蛋白阳性率70.00%(70/100)，高于癌旁组织的10.00%(10/100)，差异具有统计学意义($\chi^2=75.000$ ， $P<0.001$)。癌组织中PEG10蛋白阳性率为72.00%(72/100)，高于癌旁组织的9.00%(9/100)，差异具有统计学意义($\chi^2=75.000$ ，82.363，均 $P<0.001$)。

表2 组织中IGF2BP1 mRNA，PEG10 mRNA及增殖基因表达($n=100$ ， $\bar{x}\pm s$)

项 目	癌旁组织	癌组织	t	P
IGF2BP1 mRNA	0.78±0.21	1.84±0.33	27.355	0.001
PEG10 mRNA	0.91±0.25	2.12±0.40	25.652	0.001
PCNA mRNA	0.74±0.13	3.14±0.42	54.588	0.001
cyclinD1 mRNA	0.67±0.21	2.81±0.36	51.347	0.001
CDK4 mRNA	0.59±0.18	2.37±0.34	46.269	0.001

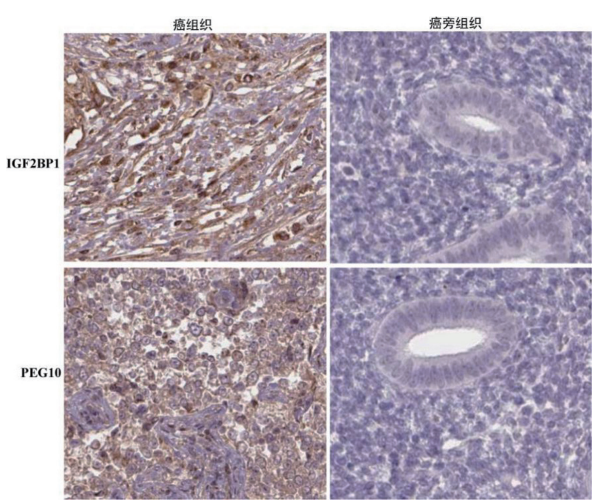


图1 癌与癌旁组织中IGF2BP1，PEG10蛋白表达(免疫组化，20×)

2.3 相关性分析 见表3。癌组织中IGF2BP1 mRNA，PEG10 mRNA表 达 与 PCNA mRNA，

cyclinD1 mRNA, CDK4 mRNA 表达呈正相关 (均 $P<0.05$)。癌组织中 IGF2BP1 mRNA 与 PEG10 mRNA 表达呈正相关 ($r=0.663$, $P=0.000$)。

表3 IGF2BP1 mRNA, PEG10 mRNA 与增殖基因表达的相关性

参数	IGF2BP1 mRNA		PEG10 mRNA	
	<i>r</i>	<i>P</i>	<i>r</i>	<i>P</i>
PCNA mRNA	0.625	0.000	0.579	0.000
cyclinD1 mRNA	0.562	0.000	0.606	0.000
CDK4 mRNA	0.576	0.000	0.613	0.000

2.4 EC 癌组织 IGF2BP1, PEG10 蛋白表达与临床病理特征关系 见表4。FIGO 分期Ⅲ期、并发淋

表4 EC 癌组织 IGF2BP1, PEG10 蛋白表达与临床病理特征的关系 [n(%)]

类 别		<i>n</i>	IGF2BP1 阳性	χ^2	<i>P</i>	PEG10 阳性	χ^2	<i>P</i>
年龄 (岁)	≤ 60	48	30 (62.50)	2.473	0.116	31 (64.58)	2.519	0.113
	> 60	52	40 (76.92)			41 (78.85)		
绝经史	有	64	42 (65.63)	1.620	0.203	45 (70.31)	0.251	0.616
	无	36	28 (77.78)			27 (75.00)		
肌层浸润深度	< 1/2	61	41 (67.21)	0.578	0.447	41 (67.21)	1.778	0.182
	≥ 1/2	39	29 (74.36)			31 (79.49)		
肿瘤直径 (cm)	≥ 5	37	30 (81.08)	3.434	0.064	30 (81.08)	2.402	0.121
	< 5	63	40 (63.49)			42 (66.67)		
肿瘤分化程度	高分化	27	17 (62.96)	1.727	0.422	18 (66.67)	0.532	0.766
	中分化	30	20 (66.67)			22 (73.33)		
	低分化	43	33 (76.74)			32 (74.42)		
FIGO 分期	I ~ II	63	38 (60.32)	7.601	0.006	39 (61.90)	8.608	0.003
	III	37	32 (86.49)			33 (89.19)		
淋巴结转移	无	68	42 (61.77)	6.863	0.009	43 (63.24)	8.097	0.004
	有	32	28 (87.50)			29 (90.63)		

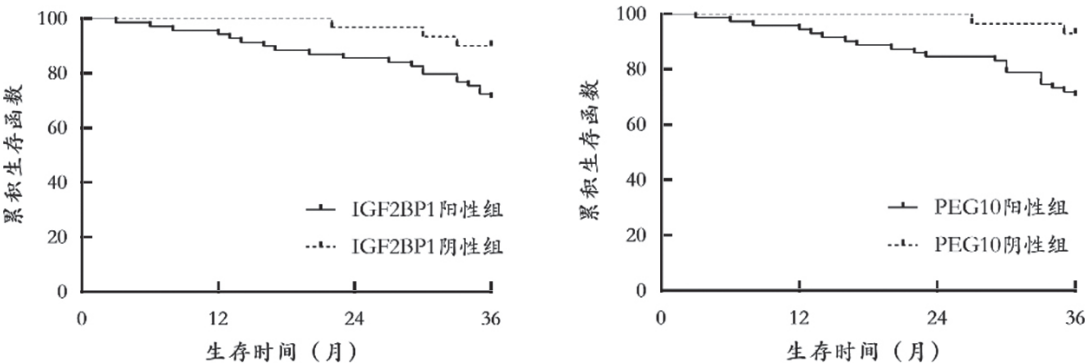


图1 Kaplan-Meier 曲线分析 IGF2BP1, PEG10 蛋白表达对 EC 患者生存预后的影响

2.6 单因素和多因素 COX 回归分析 见表5、表6。以 EC 患者预后为因变量 (1=死亡, 0=存活, t =时间), 以各临床病理特征及 IGF2BP1 及 PEG10 蛋白表达为自变量进行回归分析, 结果显示, FIGO 分期Ⅲ期、并发淋巴结转移、IGF2BP1 阳性

巴结转移 EC 癌组织中 IGF2BP1, PEG10 阳性率高于 FIGO 分期 I ~ II 期、无淋巴结转移, 差异具有统计学意义 (均 $P<0.05$)。

2.5 IGF2BP1, PEG10 表达与 EC 患者生存预后的关系 见图1。100 例 EC 患者随访中, 无失访, 死亡 24 例, 三年总体生存率为 76.00% (76/100)。IGF2BP1 阳性组和阴性组患者三年总体生存率分别为 70.00% (49/70), 90.00% (27/30), 差异具有统计学意义 (Log-rank $\chi^2=4.133$, $P=0.042$)。PEG10 阳性组和阴性组患者三年总体生存率分别为 69.44% (50/72), 92.86% (26/28), 差异具有统计学意义 (Log-rank $\chi^2=5.491$, $P=0.019$)。

及 PEG10 阳性是影响 EC 患者预后的独立危险因素 (均 $P<0.05$)。

3 讨论

EC 是我国常见的女性生殖系统恶性肿瘤, 中国 EC 发病率为 10.28/10 万, 死亡率为 1.9/10 万^[1]。

虽然手术及放化疗等改善了 EC 的临床治疗效果，但患者术后仍会发生复发和转移。因此有必要深入研究 EC 的疾病机制，寻找新的 EC 肿瘤标志物，指导临床诊治^[1,2]。肿瘤的无限增殖是肿瘤的基本特征。本研究中，EC 癌组织中增殖基因 PCNA mRNA, cyclin D1 mRNA 及 CDK4 mRNA 表达升高，

表 5 单因素 COX 回归分析

因素	赋值	β	SE	Wald χ^2	P	HR	95%CI
年龄	> 60 岁 vs ≤ 60 岁	0.155	0.147	1.112	0.643	1.168	0.875 ~ 1.558
绝经史	有 vs 无	0.189	0.177	1.140	0.542	1.208	0.854 ~ 1.709
肌层浸润深度	≥ 1/2 vs < 1/2	0.269	0.193	1.943	0.309	1.309	0.896 ~ 1.910
肿瘤直径	≥ 5cm vs < 5cm	0.252	0.203	1.541	0.419	1.287	0.864 ~ 1.915
分化程度	低分化 vs 高中分化	0.270	0.152	3.155	0.106	1.310	0.972 ~ 1.765
FIGO 分期	Ⅲ期 vs I ~ Ⅱ期	0.567	0.197	8.283	0.000	1.763	1.198 ~ 2.594
淋巴结转移	有 vs 无	0.642	0.182	12.443	0.000	1.900	1.330 ~ 2.715
IGF2BP1	阳性 vs 阴性	0.718	0.215	11.152	0.000	2.050	1.345 ~ 3.125
PEG10	阳性 vs 阴性	0.157	0.047	11.158	0.000	1.170	1.067 ~ 1.283

表 6 多因素 COX 回归分析

因素	β	SE	Wald χ^2	P	OR	95%CI
FIGO 分期	0.371	0.119	9.720	0.000	1.449	1.148 ~ 1.830
淋巴结转移	0.366	0.127	8.305	0.000	1.442	1.124 ~ 1.850
IGF2BP1	0.493	0.142	12.054	0.000	1.637	1.239 ~ 2.163
PEG10	0.455	0.167	7.423	0.000	1.576	1.136 ~ 1.187

IGF2BP1 是一种 RNA 结合蛋白，能与 IGF2 mRNA 的 5' 非编码区结合，将 IGF2 mRNA 与蛋白复合物转运到细胞质，维持 IGF2 mRNA 的稳定性并促进其翻译，参与个体发育、分化及损伤修复等生物学过程^[12-13]。近年来发现，IGF2BP1 能够结合并调控 C-myc 等肿瘤相关 mRNA 的稳定性及翻译，促进肿瘤细胞的增殖、生长、迁移和侵袭等，导致肿瘤进展^[14]。本研究中，EC 中 IGF2BP1 表达升高，提示 IGF2BP1 参与 EC 肿瘤的发生，这与既往学者在体外实验中观察结果一致^[15]。EC 中 IGF2BP1 的表达上调与转录增加有关。有学者报道，乳腺癌等恶性肿瘤中 N-myc 的过度表达能够结合 IGFBP1 基因启动子区域，上调 IGFBP1 的表达，IGFBP1 促进长链非编码 RNA MIR210HG 的 N6 甲基腺苷修饰，促进肿瘤细胞的恶性增殖^[15]。本研究中，IGF2BP1 与 FIGO 分期、淋巴结转移有关，提示 IGF2BP1 的表达促进 EC 肿瘤恶性进展。分析其原因，IGFBP1 能够促进 EC 肿瘤细胞的增殖，促进 EC 的肿瘤进展和转移。有学者报道，EC 中 IGF2BP1 的表达上调能够促进性别决定区 Y 框蛋白 2 mRNA 中 3' 非编码区的 N6 甲基腺苷修饰，抑制性别决定区 Y 框蛋白 2 mRNA 降解，进而上调 cyclinD1 等增殖相关基因的表达，促进 EC 肿瘤

与既往研究结果一致^[8-9]。EC 肿瘤细胞增殖基因的表达上调能够促进肿瘤细胞周期的进行，诱导癌细胞的过度增殖，进而促进 EC 肿瘤的发生发展。但目前驱动 EC 肿瘤恶性增殖的机制尚不清楚，寻找驱动 EC 肿瘤恶性增殖的关键基因，改善 EC 的临床诊治及改善预后具有重要意义。

细胞的恶性增殖^[16]。本研究在 EC 组织中也证实，IGF2BP1 mRNA 表达与增殖相关基因表达呈正相关。研究表明，IGF2BP1 能够通过 N6 甲基腺苷修饰的方式增强细胞周期检查点调节因子如细胞周期素依赖激酶 4 mRNA 的稳定性，促进 G1/S 细胞周期转变，导致肿瘤细胞过度增殖^[17-18]。本研究中，IGF2BP1 阳性的 EC 患者预后较差，提示 IGF2BP1 是新的评估 EC 患者预后的肿瘤标志物。笔者分析，一方面是 IGF2BP1 阳性表达的肿瘤细胞促增殖和转移基因的表达明显升高，术中难以彻底切除微小转移灶，增加肿瘤术后复发转移风险^[19]。另一方面是 IGF2BP1 的表达能促进肿瘤细胞对顺铂等化疗药物的耐药性，降低术后辅助治疗的有效性，导致不良生存预后^[20]。

PEG10 属于父系表达印记基因家族成员，参与细胞自噬、增殖及凋亡等多种细胞功能的调控^[6]。近年来发现，PEG10 在膀胱癌^[7]、肝癌^[21]等肿瘤中表达升高，抑制细胞周期调节因子 p21 和 p27 的表达，促进细胞周期 G1/S 期的转变，促进肿瘤细胞的恶性增殖。本研究中，EC 中 PEG10 表达升高，提示 PEG10 参与 EC 肿瘤的发生。既往有学者利用高通量二代测序证实，PEG10 mRNA 是 EC 癌组织中表达上调最为显著的基因之一，与本研究结果一致，本研究进一步证实了在转录水平和蛋白水平 PEG10 表达升高，结果更为可靠^[22]。EC 中 PEG10 的表达受非编码 RNA 的调节。研究发现，长链非编码 RNA NEAT1 能够作为分子海绵，结合并抑制微小 RNA-574-5p 的表达，导致 PEG10 mRNA 稳定性升高，PEG10 蛋白表达上调^[23]。本研究中，

EC 中 PEG10 的表达与 FIGO 分期及淋巴结转移有关,表明 PEG10 促进 EC 肿瘤的恶性进展。分析其原因,PEG10 的表达能够促进 EC 肿瘤的恶性增殖,导致肿瘤进展。研究表明,肝癌中 PEG10 的表达能够抑制细胞周期依赖性激酶抑制因子 p21, p27 的表达,上调 cyclinD1 和细胞周期蛋白 E1 的表达,驱动肿瘤细胞周期从 G0/G1 向 S 期转换,导致肿瘤过度增殖^[21]。本研究也在 EC 组织中证实 PEG10 mRNA 表达与增殖相关基因表达呈正相关。此外,PEG10 还能促进转化生长因子 β 结合肿瘤细胞表面的转化生长因子 β 受体 1,促进下游 SMAD 家族成员 1/2 的磷酸化,诱导肿瘤细胞发生上皮间质转化,促进肿瘤细胞侵袭和淋巴结转移^[24]。本研究发现,PEG10 阳性的 EC 患者预后较差,其原因可能是 PEG10 阳性表达 EC 肿瘤细胞化疗耐药性较高,肿瘤微小转移灶难以通过化疗彻底清除,肿瘤复发转移风险增加^[24]。另有学者发现,在原位膀胱癌动物模型中,用 PEG10 反义寡核苷酸进行全身治疗后能显著抑制肿瘤的增殖及侵袭,重新恢复肿瘤细胞对化疗的敏感性,增加了实验动物的存活率^[7]。因此,PEG10 是一种新的 EC 预后相关肿瘤标志物,值得临床关注。

本研究中,EC 中 IGF2BP1 mRNA 与 PEG10 mRNA 表达呈正相关,提示两者在 EC 肿瘤发生发展过程中发挥协同作用。有研究报道,EC 肿瘤细胞中 IGF2BP1 可以识别 PEG10 mRNA 的 3' 非翻译区中的 m6A 位点,并募集聚腺苷酸结合蛋白 1 增强 PEG10 mRNA 的稳定性,促进 PEG10 蛋白的表达,PEG10 蛋白与 p16, p18 基因启动子序列结合,抑制 p16, p18 表达,促进肿瘤细胞细胞周期的进行,导致肿瘤过度增殖^[25]。本研究中,并发淋巴结转移、FIGO 分期 III 期也是影响 EC 患者预后的独立危险因素。淋巴结转移时 EC 出现子宫外转移的重要标志,与较差的病理分级,肌层浸润较深等密切相关,是影响 EC 患者预后的重要因素。FIGO 分期包含肌层浸润、宫颈间质浸润及淋巴结转移等诸多方面,相比于单一病理因素更为全面具体,在评估 EC 患者预后及治疗方面具有重要意义。

综上所述,EC 患者癌组织中 IGF2BP1, PEG10 表达升高,与不良临床病理特征有关,IGF2BP1, PEG10 可能是通过促进增殖相关基因的表达,促进 EC 肿瘤的恶性进展。EC 癌组织中 IGF2BP1, PEG10 阳性是 EC 患者不良生存预后的独立危险因素,有助于辅助临床医生结合传统 FIGO 分期及淋巴结转移等因素,有助于评估 EC 患者的预后,指导临床治疗。该研究也有不足,未对 EC 中 IGF2BP1, PEG10 对增殖相关基因表达调控的机制

进行深入的实验研究,有待今后进行深入研究。

参考文献:

- [1] SUNDSTROM K, ELFSTROM K M. Advances in cervical cancer prevention: efficacy, effectiveness, elimination?[J]. PLoS Medicine, 2020, 17(1): e1003035.
- [2] 陈丽华,朱婕曼,刘玉凤,等. 子宫内膜癌组织中血管紧张素 (1-7) 及线粒体组装受体水平表达与临床病理特征的相关性 [J]. 现代检验医学杂志, 2021, 36(2): 24-27.
CHEN Lihua, ZHU Jieman, LIU Yufeng, et al. Correlation between the expression of angiotensin (1-7) and mitochondrial assembled receptors and clinicopathological characteristics in endometrial cancer[J]. Journal of Modern Laboratory Medicine, 2021, 36(2): 24-27.
- [3] MU Hongbei, CAI Siying, WANG Xiaofei, et al. Corrigendum to RNA binding protein IGF2BP1 mediates oxidative stress-induced granulosa cell dysfunction by regulating MDM2 mRNA stability in an m6A-dependent manner[Redox Biol.57(2022)102492/102492] [J]. Redox Biology, 2023.67: 102880.
- [4] BLEY N, SCHOTT A, MÜLLER S, et al. IGF2BP1 is a targetable SRC/MAPK-dependent driver of invasive growth in ovarian cancer[J]. RNA Biology, 2021, 18(3): 391-403.
- [5] SHI Hongying, SHI Caixia, YAN Zhipeng, et al. LRRc75A-AS1 drives the epithelial-mesenchymal transition in cervical cancer by binding IGF2BP1 and inhibiting SYVN1-mediated NLRP3 ubiquitination[J]. Molecular Cancer Research, 2024. DOI: 10.1158/1541-7786.MCR-23-0478. Epub ahead of print. PMID: 38180377.
- [6] BLACK H H, HANSON J L, ROBERTS J E, et al. UBQLN2 restrains the domesticated retrotransposon PEG10 to maintain neuronal health in ALS[J]. eLife, 2023, 12: e79452.
- [7] KAWAI Y, IMADA K, AKAMATSU S, et al. Paternally expressed gene 10 (PEG10) promotes growth, invasion, and survival of bladder cancer[J]. Molecular Cancer Therapeutics, 2020, 19(10): 2210-2220.
- [8] YOSHIDA A, PHILLIPS-MASON P, TARALLO V, et al. Non-phosphorylatable cyclin D1 mutant potentiates endometrial hyperplasia and drives carcinoma with Pten loss[J]. Oncogene, 2022, 41(15): 2187-2195.
- [9] 张秀俊,陈玉芬,朱芳,等. miR-25-3p 靶向调节 PTEN 对子宫内膜癌细胞增殖、凋亡和迁移侵袭的影响 [J]. 中国优生与遗传杂志, 2022, 30(11): 1920-1926.
ZHANG Xiujun, CHEN Yufen, ZHU Fang, et al. The impacts of miR-25-3p on the proliferation, apoptosis, migration and invasion of endometrial cancer cells by targeting and regulating PTEN[J]. Chinese Journal of Birth Health & Heredity, 2022, 30(11): 1920-1926.
- [10] SOSLOW R A, TORNOS C, PARK K J, et al. Endometrial carcinoma diagnosis: use of FIGO grading and genomic subcategories in clinical practice: recommendations of the international society of gynecological pathologists[J]. International Journal of

- Gynecological Pathology, 2019, 38 Suppl 1 (Iss 1 Suppl 1): S64-S74.
- [11] SIEGEL R L, MILLER K D, FUCHS H E, et al. Cancer statistics, 2022[J]. CA: A Cancer Journal for Clinicians, 2022, 72(1): 7-33.
- [12] SÉLÉNOU C, BRIOUDE F, GIABICANI E, et al. IGF2: development, genetic and epigenetic abnormalities[J]. Cells, 2022, 11(12): 1886.
- [13] HUANG Huilin, WENG Hengyou, SUN Wenju, et al. Recognition of RNA N6-methyladenosine by IGF2BP proteins enhances mRNA stability and translation[J]. Nature Cell Biology, 2018, 20(3): 285-295.
- [14] HUANG Xinwei, ZHANG Hong, GUO Xiaoran, et al. Insulin-like growth factor 2 mRNA-binding protein 1 (IGF2BP1) in cancer[J]. Journal of Hematology & Oncology, 2018, 11(1): 88.
- [15] SHI Wenjing, TANG Yongzhe, LU Jing, et al. MIR210HG promotes breast cancer progression by IGF2BP1 mediated m6A modification[J]. Cell and Bioscience, 2022, 12(1): 38.
- [16] XUE Teng, LIU Xiaoqiu, ZHANG Mei, et al. PADI2-catalyzed MEK1 citrullination activates ERK1/2 and promotes IGF2BP1-mediated SOX2 mRNA stability in endometrial cancer[J]. Advanced Science (Weinheim, Baden-Wurttemberg, Germany), 2021, 8(6): 2002831.
- [17] MÜLLER S, BLEY N, BUSCH B, et al. The oncofetal RNA-binding protein IGF2BP1 is a druggable, post-transcriptional super-enhancer of E2F-driven gene expression in cancer[J]. Nucleic Acids Research, 2020, 48(15): 8576-8590.
- [18] LI Na, ZHAN Xianquan. Identification of pathology-specific regulators of m 6 A RNA modification to optimize lung cancer management in the context of predictive, preventive, and personalized medicine[J]. EPMA Journal, 2020, 11(3): 485-504.
- [19] LAN Q, LIU P Y, BELL J L, et al. The emerging roles of RNA m6A methylation and demethylation as critical regulators of tumorigenesis, drug sensitivity, and resistance[J]. Cancer Research, 2021, 81(13): 3431-3440.
- [20] XI Yufeng, WANG Yujia. IGF2BP1, a new target to overcome drug resistance in melanoma?[J]. Frontiers in Pharmacology, 2022, 13: 947363.
- [21] ZHANG Bin, LIU Zhiyi, WU Rui, et al. Transcriptional regulator CTR9 promotes hepatocellular carcinoma progression and metastasis via increasing PEG10 transcriptional activity[J]. Acta Pharmacologica Sinica, 2022, 43(8): 2109-2118.
- [22] TANG F H, CHANG WA TSAI E M, et al. Investigating novel genes potentially involved in endometrial adenocarcinoma using next-generation sequencing and bioinformatic approaches[J]. International Journal of Medical Sciences, 2019, 16(10): 1338-1348.
- [23] YE Mengling, ZHAO Lu, ZHANG Lu, et al. LncRNA NALT1 promotes colorectal cancer progression via targeting PEG10 by sponging microRNA-574-5p[J]. Cell Death & Disease, 2022, 13(11): 960.
- [24] SINHA A, ZOU Yong, PATEL A S, et al. Early-stage lung adenocarcinoma MDM2 genomic amplification predicts clinical outcome and response to targeted therapy[J]. Cancers, 2022, 14(3): 708.
- [25] ZHANG Lin, WAN Yicong, ZHANG Zihan, et al. IGF2BP1 overexpression stabilizes PEG10 mRNA in an m6A-dependent manner and promotes endometrial cancer progression[J]. Theranostics, 2021, 11(3): 1100-1114.
- 收稿日期: 2023-11-04
修回日期: 2024-01-17

(上接第4页)

- The Subspecialty Group of Infectious Diseases, The Society of Pediatrics, Chinese Medical Association, The Editorial Board of *Chinese Journal of Pediatrics*. Recommendation for diagnosis and treatment of Chinese children with pertussis[J]. Chinese Journal of Pediatrics, 2017, 55(8):568-572.
- [27] HOPPE J E. State of art in antibacterial susceptibility of *Bordetella pertussis* and antibiotic treatment of pertussis[J]. Infection, 1998, 26(4):242-246.
- [28] LI Yarong, LIU Xiaoguai, ZHANG Bei, et al. Where macrolide resistance is prevalent [J]. Acta Pathologica, Microbiologica, et Immunologica Scandinavica, 2015, 123(4): 361-363.
- [29] HUA Chunzhen, WANG Hongjiao, ZHANG Zhe, et al. In vitro activity and clinical efficacy of macrolides, cefoperazone-sulbactam and piperacillin/piperacillin-tazobactam against *Bordetella pertussis* and the clinical manifestations in pertussis patients due to these isolates: a single-centre study in Zhejiang Province, China [J]. Journal of Global Antimicrobial Resistance, 2019, 18: 47-51.
- [30] MI Yumei, HUA Chunzhen, FANG Chao, et al. Effect of macrolides and β -lactams on clearance of *Bordetella pertussis* in the nasopharynx in children with whooping cough [J]. The Pediatric Infectious Disease Journal, 2021, 40(2): 87-90.
- [31] 林江涛, 张永明, 王长征, 等. 大环内酯类药物的抗菌外作用与临床应用专家共识 [J]. 中华内科杂志, 2017, 56(7):546-557.
- LIN Jiangtao, ZHANG Yongming, WANG Changzheng, et al. Chinese expert consensus for non-anti-infective effects and clinical use of macrolides[J]. Chinese Journal of Internal Medicine, 2017, 56(7): 546-557.
- [32] ASADI L, SLIGL W I, EURICH D T, et al. Macrolide-based regimens and mortality in hospitalized patients with community-acquired pneumonia: a systematic review and meta-analysis [J]. Clinical Infectious Diseases, 2012, 55(3): 371-380.
- [33] LÜ Zhe, YIN Sha, JIANG Kaichong, et al. The whole-cell proteome shows the characteristics of macrolides-resistant *Bordetella pertussis* in China linked to the biofilm formation [J]. Archives of Microbiology, 2023, 205(6): 219.
- 收稿日期: 2024-01-31
修回日期: 2024-06-11