

· 临床研究 ·

胰岛素样生长因子 II mRNA 结合蛋白 3 在宫颈上皮内瘤变及宫颈鳞癌中的表达水平及其意义*

李 瑶¹, 钟正福², 黄蜀康¹

(1. 重庆医科大学附属永川医院病理科 402160; 2. 重庆医科大学病理教研室 400016)

摘要:目的 探讨胰岛素样生长因子 II mRNA 结合蛋白 3(IMP3)在宫颈上皮内瘤变及宫颈鳞癌中的表达水平及其意义。方法 采用免疫组织化学方法检测 558 例宫颈组织标本 IMP3 表达情况,并对宫颈上皮内瘤变(CIN)II、III 级患者进行随访观察。结果 在无宫颈病变及 CIN I 组织中,IMP3 均未见表达,CIN II、CIN III 和宫颈鳞癌患者 IMP3 阳性表达率分别为 1.82%、20.47%、95.74%,IMP3 表达水平与宫颈病变程度呈正相关($r=0.5023, P<0.0001$)。IMP3 对宫颈鳞癌具有较高诊断价值,其灵敏度为 95.70%,特异度为 87.20%。随访结果表明仅在 IMP3 阳性表达的 CIN II、CIN III 级患者出现癌变,而 IMP3 阴性表达的 CIN II、CIN III 级患者均未进展为鳞癌。结论 IMP3 在宫颈鳞癌的发生、发展过程中起重要作用,对于宫颈鳞癌有良好的诊断价值,且能作为预测宫颈上皮内瘤变患者进展为宫颈鳞癌的一个独立生物学标志物。

关键词:胰岛素样生长因子结合蛋白 3; 宫颈上皮内瘤样病变; 癌; 鳞状细胞

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2013.18.009

文献标识码: A

文章编号:1671-8348(2013)18-2083-03

Expression and significance of IMP3 in cervical intraepithelial neoplasias and cervical squamous cell carcinoma*

Li Yao¹, Zhong Zhengfu², Huang Shukang¹

(1. Department of Pathology, Yongchuan Hospital, Chongqing Medical University, Chongqing 402160, China;

2. Department of Pathology, Chongqing Medical University, Chongqing 400016, China)

Abstract: **Objective** To discuss the expression and clinical significance of insulin-like growth factor II mRNA binding protein 3(IMP3) cervical intraepithelial neoplasias and cervical squamous cell carcinoma. **Methods** The expressions of IMP3 in 558 samples of cervix were detected by immunohistochemical method. Patients with CIN II and CIN III were followed up for three years to observe the occurrence of cervical squamous cell carcinoma. **Results** Expression of IMP3 in cervical tissue without dysplasia and CIN I was negative. The positive expression rates of IMP3 in CIN II, CIN III and cervical squamous cell carcinoma were respectively 1.82%, 20.47% and 95.74%. The expression of IMP3 was positively related to the degree of cervical lesion($r=0.5023, P<0.0001$). IMP3 had good diagnostic value to cervical squamous cell carcinoma with a sensitivity of 95.70% and a specificity of 87.20%. Invasive squamous cell carcinoma was found only in patients with IMP3-positive CIN II and III, whereas no invasive squamous cell carcinoma was detected in patients with IMP3-negative CIN II and III in their follow-up period. **Conclusion** IMP3 plays an important role in cervical squamous cell carcinoma and has high diagnostic value to cervical squamous cell carcinoma. IMP3 may be an independent biomarker to predict the progression of cervical intraepithelial neoplasias into invasive cancer.

Key words: insulin-like growth factor binding protein 3; cervical intraepithelial neoplasia; carcinoma, squamous cell

近几十年来,随着诊断及治疗水平的提高,宫颈癌发病率有所下降,但其仍占女性恶性肿瘤死亡原因的第 2 位,仅次于乳腺癌。据估计,中国每年约有 13 万宫颈癌新发病例,每年因宫颈癌而死亡的女性达 5 万人^[1]。宫颈上皮内瘤变(cervical intraepithelial neoplasias, CIN)是一种与宫颈癌密切相关的癌前期病变,治疗 CIN 患者对降低宫颈癌发病率具有重要作用。此外,寻找预测及诊断宫颈癌的有效生物学标志物,对宫颈癌的防治具有重要意义,也是目前国内外学者关注的重点。国内外研究表明,胰岛素样生长因子 II mRNA 结合蛋白 3(insulin-like growth factor II mRNA binding protein 3, IMP3)与肿瘤的发生、发展密切相关^[2],但 IMP3 与宫颈病变相关性报道较少。本研究通过免疫组织化学方法检测了不同程度宫颈病变组织中 IMP3 的表达情况,并进行随访研究,探讨了 IMP3 在 CIN 患者中表达作用及临床意义。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集重庆医科大学 2007 年 1 月至 2008 年 12

月间行宫颈活检、环形电切术或子宫颈手术切除病理标本 558 例,患者年龄 26~61 岁,平均(34.20±11.18)岁。其中,无宫颈病变 30 例、CIN I 73 例、CIN II 110 例、CIN III 298 例、宫颈鳞状细胞癌 47 例。所有病例诊断依据世界卫生组织(WHO)制定的宫颈组织学分类标准,由 2 名经验丰富病理学医生同时对标本进行确诊,如意见不一致,则由第 3 名病理科医生进行诊断,对结果进行商讨后最终确诊。并对病理结果为 CIN II、CIN III 级患者进行 3 年的随访,随访期间定期进行细胞学、阴道镜检查及组织活检,根据患者病情,必要时进行环形电切术及手术治疗,以进展为宫颈鳞癌为随访结局,诊断标准同上。

1.2 免疫组织化学方法 标本经甲醛固定,石蜡包埋,制作 4 μm 连续切片待检。IMP3 检测采用 EnVision 免疫组织化学两步法。鼠抗人 IMP3 单克隆抗体(抗体稀释度为 1:100)、SP 试剂盒均产自美国 Santa Cruz 公司,购自福州迈新生物技术开发有限公司。按照试剂盒说明书进行实验,阴性对照采用磷酸盐缓冲液(PBS)代替一抗,阳性对照采用已知的阳性切片。

* 基金项目:重庆市卫生局基金资助项目(2011-2-266)。 作者简介:李瑶(1982~),医师,主要从事临床分子病理的研究。

1.3 结果判断 IMP3 阳性表现为细胞质出现棕黄色颗粒, 宫颈鳞状上皮内瘤变及浸润性鳞状细胞癌患者 IMP3 阳性结果染色见图 1。每张切片任意取 5 个高倍视野($\times 400$), 无阳性细胞为阴性(-), $<50\%$ 细胞着黄色或者小于 30% 细胞着棕黄色者为阳性(+), $>50\%$ 细胞(阳性和强阳性均视为阳性)着黄色或者大于 30% 细胞着棕黄色者为强阳性(++)。本研究根据结果分为阴性组和阳性组。

1.4 统计学处理 采用 SAS9.2 软件进行统计分析。计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 描述, 其比较采用 t 检验; 计数资料的比较采用 χ^2 检验或 Fisher 精确检验; 相关性分析采用 Spearman 相关系数; 计算灵敏度和特异度用于诊断试验效果评价, 以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 不同病变程度患者 IMP3 表达 如表 1 所示, 共检测 558 例样本中, IMP3 阳性表达 108 例, 平均年龄 33.87 岁; 阴性表达 450 例, 平均年龄 34.28 岁。两组患者间年龄比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。在无宫颈病变及 CIN I 组均未发现 IMP 阳性表达, CIN II 组阳性表达率为 1.82% (2/110), CIN III 组阳性表达率为 20.47% (61/298), 宫颈鳞癌组阳性表达率为 95.74% (45/47)。各组表达率比较差异有统计学意义($P < 0.001$), 与无宫颈病变组比较, CIN III 组和宫颈鳞癌组 IMP3 表达率较高, 差异有统计学意义; CIN I 组、CIN II 组 IMP3 阳性表达率与无宫颈病变组比较差异无统计学意义。Spearman 相关性分析显示, IMP3 表达与病变程度呈正相关($r = 0.50228, P < 0.0001$)。

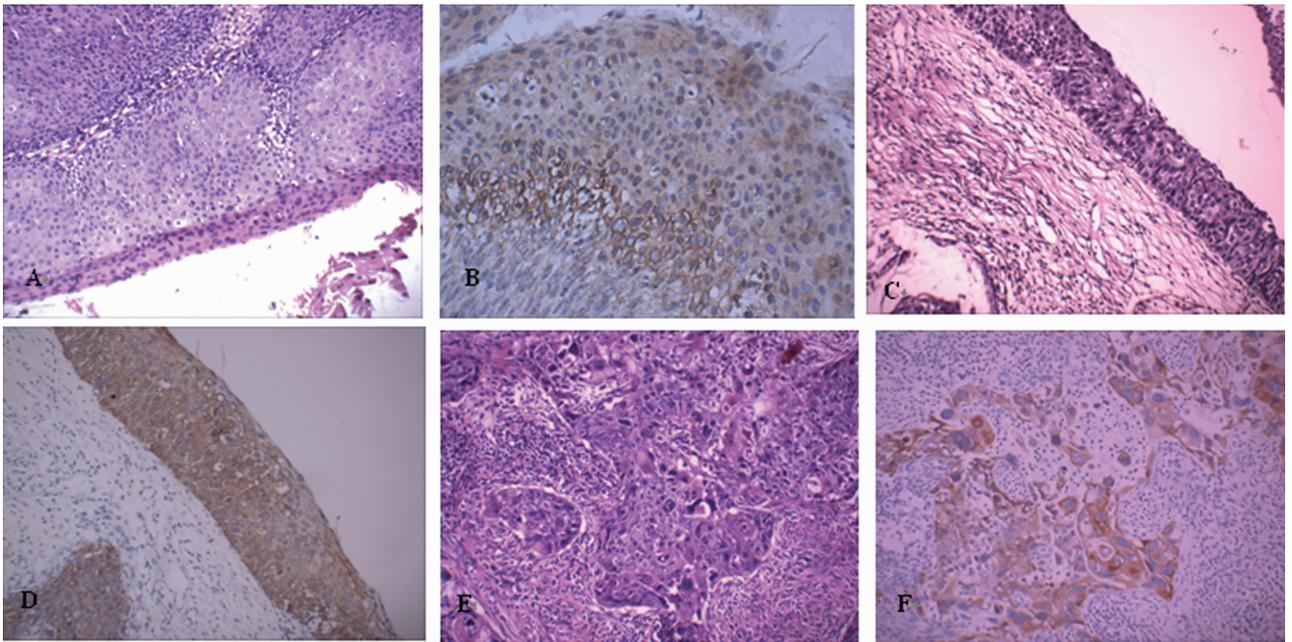


图 1 IMP3 在宫颈病变中的表达情况 (HE, $\times 400$)

表 1 不同病变程度患者 IMP3 表达情况比较[n(%)]

组别	n	IMP3 阳性	IMP3 阴性	χ^2	P
无宫颈病变组	30	0(0.00)	30(100.00)	—	—
CIN I 组	73	0(0.00)	73(100.00)	—	—
CIN II 组	110	2(1.82)	108(98.18)	—	1.000 0*
CIN III 组	298	61(20.47)	237(79.53)	7.5439	0.006 0*
宫颈鳞癌组	47	45(95.74)	2(4.26)	69.1157	<0.0001 *

*: $P < 0.001$, 与无宫颈病变组比较。—, 表示无数据。

2.2 IMP3 用于宫颈鳞状细胞癌诊断效果评价 47 例宫颈鳞癌患者中, IMP3 阳性患者 45 例; 511 例非宫颈鳞癌患者中(无宫颈病变、CIN I、CIN II 和 CIN III), IMP3 阳性患者 63 例。将 IMP3 用于宫颈鳞癌的诊断, 其灵敏度为 95.70%, 特异度为 87.20%。ROC 曲线图如图 2 所示, 其曲线下面积为 0.915, 95%CI 为 0.888~0.937, 说明 IMP3 用于宫颈鳞癌的诊断价值较高。

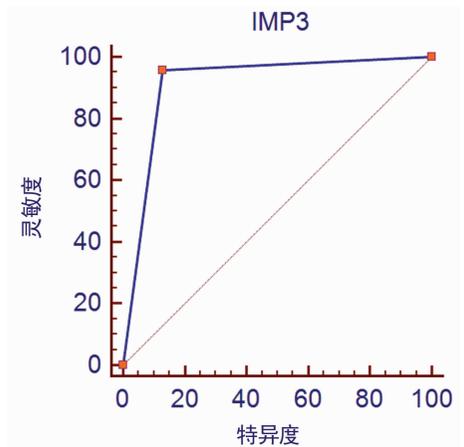


图 2 IMP3 用于宫颈鳞癌诊断的 ROC 曲线图

2.3 CIN II、CIN III 患者随访结果 本研究对 CIN II (110 例)、CIN III (298 例) 患者进行 3 年随访, 失访 14 例, 失访率 3.43%。3 年间共有 17 例进展为宫颈鳞癌(4.31%); 根据 IMP3 表达结果分为阳性组(62 例)和阴性组(332 例), 阴性组

患者随访期间均未出现癌变,阳性组中有 17 例患者进展为宫颈鳞癌,两组癌变发生率比较差异有统计学意义($P < 0.001$),见表 2。

表 2 IMP3 表达与患者进展为宫颈鳞癌之间的关系

组别	<i>n</i>	无癌变	进展为鳞癌[<i>n</i> (%)]	<i>P</i>
IMP3 阴性组	332	332	0(0.00)	<0.000 1
IMP3 阳性组	62	45	17(27.42)	

3 讨 论

IMP3 是一种癌胚 RNA 结合蛋白,由 580 个氨基酸残基组成,相对分子质量为 $(65 \sim 70) \times 10^3$ Da,其编码基因位于 7p11.5,该家族成员包括 IMP1、IMP2、IMP3 共 3 种。IMP3 能与胰岛素样生长因子 II (IGF-II) leader3 mRNA 特异性结合,对 IGF-II mRNA 的转录和翻译过程进行调控,进而使机体 IGF-II 水平上调。IMP3 通过维持 RNA 稳定、调节 RNA 运输过程、参与细胞生长和迁移,对胚胎早期的形成具有重要作用,因此在胚胎组织中可检测有 IMP3 表达,而在正常成人组织中 IMP3 基本不表达。研究表明,IMP3 与多种恶性肿瘤具有相关性,Jiang 等^[3]报道 IMP3 与原发灶肾细胞癌生物学行为具有相关性,且可作为预测原发性肾细胞癌是否发生转移的独立指标;林黎娟等^[4]报道 IMP3 在肝细胞癌组织中高表达,且与疾病分期、是否发生转移、分化程度密切相关;此外,IMP3 与其他恶性肿瘤如食管癌、肺癌、平滑肌肉瘤相关性均有文献报道^[5-7]。IMP3 促肿瘤作用机制主要包括以下两个方面:通过上调 IGF-II 水平、促进肿瘤细胞增殖并抑制肿瘤细胞的凋亡^[8],以及对多种细胞黏附因子(CD24、CD44、白细胞活化黏附因子等)、基质金属蛋白酶产生间接调控作用,从而对肿瘤细胞的转移和侵袭产生重要作用^[9]。

本研究采用免疫组织化学方法检测了正常及病变宫颈组织 IMP3 表达情况,较为系统地探讨 IMP3 在宫颈上皮内瘤变及宫颈鳞癌组织中表达的作用和意义,有利于宫颈疾病的诊断和鉴别诊断。研究结果显示,在无宫颈病变及 CIN I 组织中,IMP3 均未见表达,而随着宫颈病变程度越高,IMP3 阳性表达率越高,在宫颈鳞癌组织中高达 95.74%,且二者之间呈正相关($r = 0.5023$, $P < 0.0001$),提示 IMP3 与宫颈鳞癌的发生、发展具有密切关系。

肿瘤标志物作为肿瘤辅助诊断指标已被临床广泛应用,传统宫颈鳞癌相关肿瘤标志物包括鳞状细胞癌相关抗原(SCC)、细胞角蛋白(CK19)、组织多肽特异抗原(TPS)和癌胚抗原(CEA)等。胡敏华等^[10]报道上述 4 个指标单独作为宫颈鳞癌的诊断指标其灵敏度均不到 70%,4 个指标联合使用其灵敏度可达 88.46%。本研究探讨了 IMP3 在宫颈鳞癌诊断中的价值,结果显示,IMP3 用于宫颈鳞癌的诊断灵敏度为 95.7%,特异度为 87.2%,曲线下面积大于 0.9,说明 IMP3 对宫颈鳞癌具有较高的诊断价值,且优于 SCC、CK19、TPS 和 CEA 等传统指标。

为进一步了解 IMP3 与宫颈鳞癌之间的关系,本研究对 CIN II、CIN III 患者进行随访研究,结果发现进展为鳞癌的患者均是 IMP3 阳性表达患者,IMP3 阴性表达患者 3 年内未发现有癌变,阴性预测值达 100%。说明 IMP3 对 CIN 患者是否进展为宫颈鳞癌具有良好的预测作用。此结果还提示,临床上通过检测 CIN 患者 IMP3 表达情况,对疾病的治疗具有一定指导

作用。部分临床医生由于对 CIN 转归认识不足和对于癌变过于恐惧等原因,存在治疗过度现象,对 CIN 患者滥用子宫颈环形电切除术,而手术会对患者宫颈组织造成破坏,导致宫颈管黏液分泌减少、宫颈管缩短及弹性不足等,继而对患者妊娠产生不良影响甚至导致不孕^[11]。如国外一项研究表明,与正常育龄女性相比,宫颈锥切术后女性更容易导致新生儿早产及低体质量^[12]。本研究认为,对于 IMP3 阴性的 CIN 患者,进展为宫颈鳞癌的可能性极小,可考虑进行保守治疗,不仅避免了手术可能给患者带来的伤害,同时减少了相关医疗费用。

参考文献:

- [1] 李广太. 子宫颈鳞癌流行病学研究进展[J]. 中华全科医师杂志, 2009, 8(8): 515-518.
- [2] Lochhead P, Imamura Y, Morikawa T, et al. Insulin-like growth factor 2 messenger RNA binding protein 3 (IGF2BP3) is a marker of unfavourable prognosis in colorectal cancer[J]. *Euro J Cancer*, 2012, 48(18): 3405-3413.
- [3] Jiang Z, Chu PG, Woda BA, et al. Analysis of RNA-binding protein IMP3 to predict metastasis and prognosis of renal-cell carcinoma: a retrospective study[J]. *Lancet Oncol*, 2006, 7(7): 556-564.
- [4] 林黎娟, 金政, 林贞花, 等. 肝细胞癌组织中 IMP3 蛋白的表达及意义[J]. 临床与实验病理学杂志, 2012, 28(1): 87-89.
- [5] Lu D, Vohra P, Chu PG, et al. An oncofetal protein IMP3: a new molecular marker for the detection of esophageal adenocarcinoma and high-grade dysplasia[J]. *Amer J Surg Pathol*, 2009, 33(4): 521-525.
- [6] Findeis-Hosey JJ, Xu H. Insulin-like growth factor II-messenger RNA-binding protein-3 and lung cancer[J]. *Biotech Histochem*, 2012, 87(1): 24-29.
- [7] Cornejo K, Shi M, Jiang Z. Oncofetal protein IMP3: a useful diagnostic biomarker for leiomyosarcoma[J]. *Hum Pathol*, 2012, 43(10): 1567-1572.
- [8] Prince SN, Foulstone EJ, Zaccheo OJ, et al. Functional evaluation of novel soluble insulin-like growth factor (IGF)-II-specific ligand traps based on modified domain 11 of the human IGF2 receptor[J]. *Molecular Cancer Therapeutics*, 2007, 6(2): 607-617.
- [9] Findeis-Hosey JJ, Yang Q. IMP3 expression is correlated with histologic grade of lung adenocarcinoma[J]. *Hum Pathol*, 2010, 41(4): 477-484.
- [10] 胡敏华, 陈燕, 林莺莺, 等. 4 种肿瘤标志物联合检测在宫颈鳞癌患者中的临床应用[J]. 检验医学与临床, 2012, 9(13): 1598-1599.
- [11] 钱德英. 子宫颈上皮内瘤变治疗过度与不足得失分析[J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2011, 27(7): 515-519.
- [12] Sjøborg KD, Vistad I, Myhr SS, et al. Pregnancy outcome after cervical cone excision: a case-control study[J]. *Acta Obstet Gynecol Scand*, 2007, 86(4): 423-428.