

doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2021.

View this article at: <http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.2095-6959.2021>.

## miR-let-7b、IMP3、HMGA2 在宫颈鳞癌中的表达及临床意义

龙玲艳<sup>1,2</sup>, 王晴<sup>3</sup>, 张蓓<sup>1,3</sup>

(1. 徐州医科大学研究生学院, 江苏 徐州 221000; 2. 徐州医科大学附属医院肿瘤科, 江苏 徐州 221000;  
3. 徐州市中心医院妇产科, 江苏 徐州 221000)

**[摘要]** 目的: 探究宫颈鳞癌组织中miR-let-7b与IMP3及HMGA2表达情况, 并探讨其相关性以及临床意义。方法: 选取2016年1月至2020年7月徐州市中心医院的207例宫颈组织标本为研究对象, 其中包括正常宫颈(normal cervix, NC)30例、低度鳞状上皮内病变(low-grade squamous intraepithelial lesion, LSIL)32例、高度鳞状上皮内病变(high-grade squamous intraepithelial lesion, HSIL) 39例、宫颈鳞癌(squamous cancer cervix, SCC)106例。采用qRT-PCR法检测宫颈组织中miR-let-7b的表达水平, 免疫组织化学法检测宫颈组织中IMP3、HMGA2的表达, 分析miR-let-7b、IMP3、HMGA2在宫颈组织中表达的相关性以及三者与SCC患者临床病理学特征的关系。结果: miR-let-7b在NC、LSIL、HSIL、SCC中的相对表达量呈逐渐下降的趋势( $P < 0.01$ )。IMP3在NC、LSIL、HSIL、SCC中的阳性表达率分别为3.3%、46.9%、79.5%、89.6%; HMGA2在NC、LSIL、HSIL、SCC中的阳性表达率分别为13.33%、53.13%、87.18%、88.68%。SCC、HSIL、LSIL与NC两两相比, SCC、HSIL与LSIL两两相比, IMP3及HMGA2的表达组间均差异有统计学意义(均 $P < 0.05$ ); SCC与HSIL比较, 二者的表达组间差异无统计学意义( $P = 0.05$ )。SCC患者宫颈组织中miR-let-7b、IMP3、HMGA2表达在不同年龄组的差异无统计学意义( $P = 0.691$ ,  $P = 0.957$ ,  $P = 0.132$ ), 而三者在不同分化程度、淋巴结转移状态、FIGO分期、浸润深度的表达差异有统计学意义(均 $P < 0.05$ )。结论: SCC组织中miR-let-7b低表达, IMP3、HMGA2高表达。Spearman相关分析表明miR-let-7b与IMP3、HMGA2表达呈负相关, IMP3与HMGA2表达呈正相关。三者表达与SCC患者的FIGO分期、分化程度、淋巴结转移状态、浸润深度有关, 联合检测miR-let-7b和IMP3、HMGA2表达可能对宫颈鳞癌的早期诊断、疾病分期、判断预后提供一定帮助。

**[关键词]** miR-let-7b; IMP3; HMGA2; 宫颈鳞癌

## Expression and clinical significance of miR-let-7b, IMP3, HMGA2 in cervical squamous cell carcinoma

LONG Lingyan<sup>1,2</sup>, WANG Qing<sup>3</sup>, ZHANG Bei<sup>1,3</sup>

(1. Graduate School of Xuzhou Medical University, Xuzhou Jiangsu 221000; 2. Department of Oncology, Affiliated Hospital of Xuzhou Medical University, Xuzhou Jiangsu 221000; 3. Department of Obstetrics and Gynecology, Xuzhou Central Hospital, Xuzhou Jiangsu 221000, China)

**Abstract** **Objective:** To explore the expression of miR-let-7b, IMP3 and HMGA2 in cervical squamous cell carcinoma

收稿日期 (Date of reception): 2020-11-05

通信作者 (Corresponding author): 张蓓, Email: bettyzhang10@163.com

基金项目 (Foundation item): 江苏省社会发展面上项目 (BE2019636)。This work was supported by the Social Development Project in Jiangsu Province, China (BE2019636).

tissues, and explore their correlation and clinical significance. **Methods:** A total of 207 cervical tissue specimens from Xuzhou Central Hospital from January 2016 to July 2020 were selected as the research objects, including 30 normal cervical tissue (NC), 32 low-grade squamous intraepithelial lesion (LSIL), 39 high-grade squamous intraepithelial lesion (HSIL), and 106 cases of squamous cancer cervix (SCC). qRT-PCR method was used to detect the expression of miR-let-7b in cervical tissue, immunohistochemical method was used to detect the expression of IMP3 and HMGA2 in cervical tissue. The correlation of miR-let-7b, IMP3, and HMGA2 expression in cervical tissue and the relationship between the three and the clinicopathological characteristics of patients with SCC was analyzed. **Results:** The relative expression of miR-let-7b in NC, LSIL, HSIL, and SCC showed a gradual decrease ( $P < 0.01$ ). The positive expression rates of IMP3 in NC, LSIL, HSIL and SCC were 3.3%, 46.9%, 79.5%, 89.6%, respectively; the positive expression rates of HMGA2 in NC, LSIL, HSIL, and SCC were 13.33%, 53.13%, 87.18%, and 88.68%, respectively. Comparison of SCC, HSIL, LSIL and NC group, and comparison of SCC, HSIL and LSIL, the expression of IMP3 and HMGA2 are significantly different between groups (all  $P < 0.05$ ), SCC and HSIL Group comparison, expression level of both was no significant difference between groups ( $P = 0.05$ ). The expressions of miR-let-7b, IMP3 and HMGA2 in cervical tissues of patients with SCC were not statistically different in different age groups ( $P = 0.691$ ,  $P = 0.957$ ,  $P = 0.132$ ), and there were significant differences in the expression of the three were in different levels of differentiation, lymph nodes metastasis status, FIGO stage, and depth of invasion (all  $P < 0.05$ ). **Conclusion:** The expression of miR-let-7b is low in cervical squamous cell carcinoma, and IMP3 and HMGA2 are highly expressed. Spearman correlation analysis showed that miR-let-7b has a negative correlation with IMP3 and HMGA2 expression, and IMP3 has a positive correlation with HMGA2 expression. The expression of the three is related to the FIGO stage, differentiation degree, lymph node metastasis status and depth of invasion of cervical squamous cell carcinoma. The combined detection of miR-let-7b and IMP3 and HMGA2 expression may provide certain help for the early diagnosis, disease staging, and prognosis of cervical squamous cell carcinoma.

**Keywords** miR-let-7b; IMP3; HMGA2; cervical squamous cell carcinoma

宫颈癌是女性恶性肿瘤中最常见的类型之一,近年来,宫颈癌发病率越来越高,发病年龄越来越年轻化。每年全球新增宫颈癌病例约有52万例,而其中有一半癌症死亡病例,这些死亡病例中约有85%发生在发展中国家,几乎一半的浸润性宫颈癌患者是在晚期被诊断出来的。宫颈癌的发生发展过程与高危型人乳头瘤病毒(human papilloma virus, HPV)持续感染密切相关,虽然宫颈癌的癌前病变可以通过高危型HPV检测及TCT检查的方式筛查发现,但由于不同社会背景下的女性对宫颈癌的认知情况不同,其中年龄较大、户籍地在农村、文化程度低、收入水平低、无女性生殖健康知识干预史、无宫颈癌筛查史的女性对宫颈癌防治及宫颈癌筛查知识的认知程度较低,且疾病早期症状体征不典型,导致多数妇女寻求治疗时已不处于癌症早期<sup>[1]</sup>。因此在普及宫颈癌的健康教育的基础上,寻找到更加灵敏的生物标志物,联合现有的筛查方法对宫颈癌的早

期诊断、疾病分期、判断预后提供良好的分子学依据。

MicroRNA是一类高度保守的非编码单链小分子RNA,成熟的microRNA最初是由基因组编码的,随后经核酸酶的剪切、加工和出核过程,在细胞质中形成沉默复合体,通过碱基互补配对原则识别靶mRNA的3'UTR区域,通过沉默复合体的作用降解mRNA分子或抑制mRNA的翻译过程,在转录水平或转录后水平抑制靶基因,从而参与肿瘤细胞的增殖、侵袭、迁移和凋亡等过程。人类miR-let-7家族是目前研究最热的miRNA家族之一,已被证实可在多种癌症中发挥抑癌作用,如肺癌、结肠癌、乳腺癌、食管癌和子宫内膜癌等,被认为具有肿瘤抑制特性<sup>[2-3]</sup>,miR-let-7b在血清和宫颈细胞中的低表达可能与鳞状细胞癌的发生发展有关<sup>[4]</sup>。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)是胰岛素样生长因子mRNA结合

蛋白家族的成员。IMP3位于第7号染色体p11.5, 是一种癌胚蛋白, 其在正常组织中表达极低, 而在多种恶性肿瘤中表达高度上调, 通过促进胰岛素样生长因子II(insulin-like growth factor II, IGF-II)翻译进而促进肿瘤细胞增生, 发挥致癌作用, 是肿瘤细胞增殖以及转移的关键因素之一, 既往研究<sup>[5-6]</sup>证明: IMP3在胰腺癌、肺癌、胸膜癌、胃癌、结肠直肠癌、肾癌、膀胱癌、卵巢癌、子宫内膜癌、原位癌和浸润性宫颈腺癌等一系列恶性肿瘤中均有表达。IMP3的表达促进了细胞黏附和侵袭性的形成, 因此提示IMP3在肿瘤发展和肿瘤进展过程中的迁移和侵袭中起关键作用。高迁移率族A2(high mobility group A2, HMGA2)是非组蛋白结构转录因子, 是一种癌胚蛋白, 可以结合富含AT的DNA序列从而影响染色质的结构, 通过调节细胞周期、促进上皮间质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT)及干细胞自我更新、调节DNA损伤修复等途径促进肿瘤的异常增殖、侵袭和转移, 还可以通过保护端粒来抑制肿瘤细胞凋亡, 在大多数肿瘤的发生发展中起至关重要的作用<sup>[7-8]</sup>。HMGA2的高表达往往提示不良预后, 其可能成为肿瘤预后的一个独立标志物。然而, 目前在宫颈鳞癌中miR-let-7b、IMP3、HMGA2的联合研究鲜少。故本研究采用qRT-PCR法检测miR-let-7b在不同宫颈组织中的表达, 采用免疫组织化学法检测IMP3、HMGA2在宫颈鳞癌组织中的表达, 分析三者的相关性以及与临床病理特征的关系, 探讨三者在宫颈鳞癌发生发展中的作用。

## 1 对象与方法

### 1.1 对象

选取2016年1月至2020年7月徐州市中心医院的207例存于-80℃冰箱中的宫颈冷冻组织为研究对象, 其中包括NC 30例、LSIL 32例、HSIL

39例、SCC 106例, 患者年龄22~72岁, 其中106例宫颈癌组织根据国际妇产科联盟(Federation of Gynecology and Obstetrics, FIGO)标准分为I/II期共66例、III/IV期共40例; 根据分化程度分为高中分化组56例、低分化组50例; 根据术后病理检查淋巴结发生转移的有52例, 无转移54例; 根据术后病理检查浸润深度 $\leq 1/2$ 的55例, 浸润深度 $> 1/2$ 的51例。

所有患者资料完整, 均接受手术治疗, SCC患者术前均未进行放化疗, 术中留取癌组织; LSIL、HSIL患者锥切术留取宫颈组织; 子宫肌瘤及其他非宫颈病变患者术中留取正常宫颈组织。

### 1.2 主要试剂与仪器

miRNA 1st Strand cDNA Synthesis Kit(by stem-loop)(MR101-02)、miRNA Universal SYBR qPCR Master Mix(MQ101-02)、兔抗人IMP3单克隆抗体(ab179807)、兔抗人HMGA2单克隆抗体(ab207301)、超敏兔两步法检测试剂盒(PV-9001)、DAB显色显色试剂盒(ZLI-9018)均购于南京诺唯赞生物科技有限公司。

### 1.3 qRT-PCR 法检测 miRNA-let-7b 在各组宫颈组织的表达水平

严格按照miRNA试剂盒说明书对miRNA进行提取, 提取后使用核酸浓度检测仪检测RNA浓度及纯度, 使用特异性反转录引物进行cDNA合成, 反应条件按照反转录试剂盒使用说明进行设置, 反应条件: 25℃ 5 min、50℃ 15 min、85℃ 5 min, 将RNA反转录为cDNA。以U6作为内参, 使用PCR试剂盒对miR-let-7b进行定量检测。反应条件为: 预变性95℃ 5 min, 循环反应95℃ 10 s、60℃ 30 s(40个循环)。内参U6和miRNA-let-7b引物序列如表1所示。采用 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 法计算miR-let-7b的相对表达水平。

表1 miRNA-let-7b和内参U6的引物序列

Table 1 Primer sequence of miRNA-let-7b and internal reference U6

引物	miRNA-let-7b	U6
正向引物	5'-GCGCGTGAGGTAGTAGGTTGT-3'	5'-AGAGAAGATTAGCATGGCCCCT-3'
反向引物	5'-AGTGCAGGGTCCGAGGTATT-3'	5'-AGTGCAGGGTCCGAGGTATT-3'
茎环引物	5'-GTCGTATCCAGTGCAGGGTCCGAGGT- ATTCGACTGGATACGACAACCAC-3'	5'-GTCGTATCCAGTGCAGGGTCCGAGGTA- TTCGACTGGATACGACAAAATA-3'

#### 1.4 免疫组织化学 SP 法检测 IMP3 及 HMGA2 蛋白在宫颈组织的表达

将石蜡包埋的宫颈组织切片(厚度 4  $\mu\text{m}$ )分别于二甲苯、无水乙醇及 PBS 溶液中进行脱蜡处理, 然后使用 3% 过氧化氢灭活内源性氧化酶, 取出切片并使用 PBS 溶液洗涤 3 次, 每次 5 min。使用微波修复法进行抗原修复, 将切片置于 pH 6.0 的枸橼酸钠缓冲液中, 微波加热至沸腾后进行冷却, 重复操作 1 次后用 PBS 清洗 3 次。清洗完取出切片, 封闭 10 min, 加入兔抗人 IMP3 单克隆抗体(1:150)和兔抗人 HMGA2 多克隆抗体(1:100), 4  $^{\circ}\text{C}$  孵育 12 h。孵育后洗涤, 加入生物素标记的二抗, 4  $^{\circ}\text{C}$  各孵育 20 min。孵育后再次洗涤, 加入 DAB 显色液显色 5 min, 之后经冲洗、复染、脱水、封片于光学显微镜下进行观察。使用 PBS 替代一抗作为阴性对照。

#### 1.5 免疫组织化学结果判定

IMP3 主要表达于细胞质, 以细胞质内出现棕黄色或棕褐色颗粒为 IMP3 染色阳性。HMGA2 在宫颈组织中主要为细胞核着色, 呈棕黄色或黄褐色, 胞质中也有少量表达。染色阳性细胞占宫颈细胞数 < 10% 记为 0 分, 10%~29% 记为 1 分, 30%~59% 记为 2 分,  $\geq 60\%$  记为 3 分; 染色强度分为: 无着色 0 分、淡黄色 1 分、棕黄色 2 分、棕褐色 3 分。每张切片染色强度得分与阳性细胞百分率得分的乘积  $\leq 3$  分为阴性表达,  $> 3$  分为阳性表达。

#### 1.6 统计学处理

采用统计学软件 SPSS 19.0 对数据进行分析, 计量资料以均数  $\pm$  标准差 ( $\bar{x} \pm s$ ) 表示, 组间均数比较采用方差分析; 计数资料以例 (%) 表示, 组间比较采用  $\chi^2$  检验。  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

#### 2.1 miRNA-let-7b 在不同宫颈组织中的表达水平

miRNA-let-7b 在 NC、LSIL、HSIL、SCC 4 组中的相对表达水平依次为  $1.22 \pm 0.16$ 、 $0.81 \pm 0.08$ 、 $0.56 \pm 0.09$ 、 $0.34 \pm 0.10$ , 呈现依次下降的趋势。SCC 组织中, miRNA-let-7b 的表达水平显著低于 NC 组、LSIL 组、HSIL 组, HSIL 组中 miRNA-let-7b 的表达水平显著低于 NC 组、LSIL 组, 差异均有统计学意义(均  $P < 0.01$ , 图 1)。

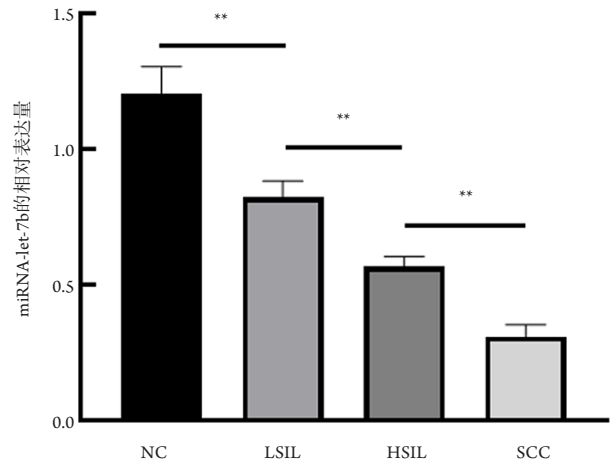


图 1 miRNA-let-7b 在不同宫颈组织中的表达水平 (\*\* $P < 0.01$ )

Figure 1 Expression level of miRNA-let-7b in different cervical tissues (\*\* $P < 0.01$ )

#### 2.2 IMP3、HMGA2 蛋白在宫颈组织的表达水平

IMP3 蛋白主要分布于肿瘤细胞的细胞质中, 呈棕黄色颗粒。HMGA2 在宫颈组织中主要为细胞核着色, 呈棕黄色或黄褐色, 胞质中也有少量表达(图 2)。IMP3 在 NC、LSIL、HSIL、SCC 中的阳性表达率分别为 3.3%、46.9%、79.5%、89.6%。HMGA2 在 NC、LSIL、HSIL、SCC 中的阳性表达率分别为 13.3%、53.1%、87.2%、88.7%。SCC、HSIL、LSIL 与 NC 组两两相比, SCC、HSIL 与 LSIL 两两相比, 二者表达的组间差异均有统计学意义(均  $P < 0.05$ ); SCC 与 HSIL 组比较, 二者表达的组间差异无统计学意义( $P > 0.05$ ; 表 2、表 3)。

#### 2.3 miRNA-let-7b 与 IMP3、HMGA2 表达水平与宫颈鳞癌临床病理特征的关系

IMP3、HMGA2 表达与宫颈癌患者肿瘤 FIGO 分期、浸润深度、淋巴结转移、分化程度有关(均  $P < 0.05$ ), 而与年龄无关( $P = 0.05$ , 表 4)。

#### 2.4 宫颈鳞癌组织中 miRNA-let-7b、IMP3、HMGA2 表达的相关性

Spearman 相关分析表明: 宫颈鳞癌组织中 IMP3、HMGA2 表达之间具有明显的正相关性( $r = 0.367$ ,  $P < 0.001$ , 表 5)。miRNA-let-7b 与 IMP3、HMGA2 在宫颈鳞癌中的表达水平均呈负相关( $r = -0.461$ ,  $r = -0.538$ , 均  $P < 0.001$ , 表 6)。

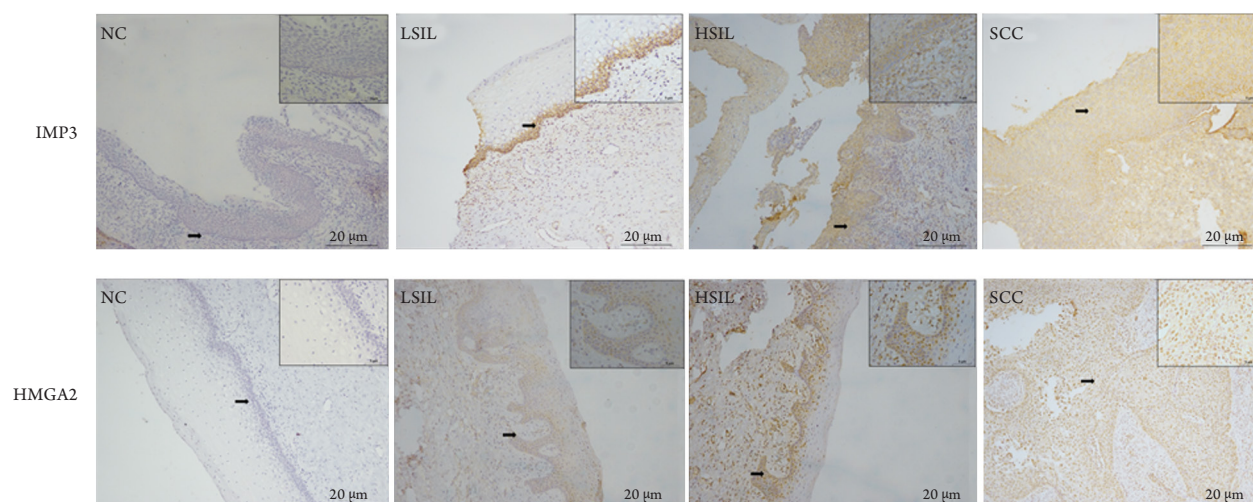


图2 不同宫颈组织中IMP3、HMGA2阳性表达情况(SP, ×100, ×400)

Figure 2 Positive expression of IMP3 and HMGA2 in different cervical tissues (SP, ×100, ×400)

表2 不同宫颈组织 IMP3表达水平

Table 2 IMP3 expression levels in different cervical tissues

病理分级	n	IMP3		
		阳性/例	阴性/例	阳性率/%
NC	30	1	29	3.2
LSIL	32	15	17	46.9*
HSIL	39	31	8	79.5**
SCC	106	95	11	89.6**
$\chi^2$		90.231		
P		<0.001		

与NC组比较, \* $P < 0.05$ ; 与LSIL组比较, \* $P < 0.05$ 。Compared with NC group, \* $P < 0.05$ ; Compared with LSIL group, \* $P < 0.05$ .

表3 不同宫颈组织 HMGA2表达水平

Table 3 HMGA2 expression levels in different cervical tissues

病理分级	n	HMGA2		
		阳性/例	阴性/例	阳性率/%
NC	30	4	26	13.3
LSIL	32	17	15	53.1*
HSIL	39	34	5	87.2**
SCC	106	94	12	88.7**
$\chi^2$		75.925		
P		<0.001		

与NC组比较, \* $P < 0.05$ ; 与LSIL组比较, \* $P < 0.05$ 。Compared with NC group, \* $P < 0.05$ ; Compared with LSIL group, \* $P < 0.05$ .

表4 miRNA-let-7b、IMP3、HMGA2表达与子宫颈鳞癌临床病理特征的关系

Table 4 Relationship between the expression of miRNA-let-7b, IMP3, HMGA2 and the clinicopathological characteristics of cervical squamous cell carcinoma

临床病理特征	n	MiRNA-let-7b		IMP3			HMGA2				
		高表达/例	低表达/例	$\chi^2$	P	阳性/[例(%)]	$\chi^2$	P	阳性/[例(%)]	$\chi^2$	P
年龄/岁				0.158	0.691		0.003	0.957		2.274	0.132
≤50	49	8	41			44 (89.8)			41 (83.7)		
>50	57	11	46			51 (89.5)			53 (93.0)		
FIGO分期				7.294	0.007		5.754	0.016		6.490	0.011
I/II	66	17	49			55 (83.3)			54 (81.8)		
III/IV	40	2	38			40 (100.0)			40 (100.0)		
分化程度				6.336	0.012		4.139	0.042		8.190	0.004
低分化	50	4	46			48 (96.0)			49 (98.0)		
高分化	56	15	41			47 (83.9)			45 (80.4)		
淋巴结转移				10.251	0.001		11.819	0.001		8.980	0.003
无	54	16	38			43 (79.6)			43 (79.6)		
有	52	3	49			52 (100.0)			51 (98.1)		
浸润深度				6.790	0.009		4.405	0.036		12.548	<0.001
≤1/2	55	15	40			46 (83.6)			43 (78.2)		
>1/2	51	4	47			49 (96.1)			51 (100.0)		

表5 宫颈鳞癌组织中IMP3、HMGA2表达的相关性分析

Table 5 Correlation analysis of IMP3 and HMGA2 expression in cervical squamous cell carcinoma tissue

IMP3	n	HMGA2/例	
		阳性	阴性
阳性	95	88	7
阴性	11	6	5
r		0.367	
P		<0.001	

表6 宫颈鳞癌组织中miR-let-7b与IMP3、HMGA2表达的相关性分析

Table 6 Correlation analysis of miR-let-7b and IMP3 and HMGA2 expression in cervical squamous cell carcinoma tissue

miR-let-7b	n	IMP3/例		HMGA2/例	
		阳性	阴性	阳性	阴性
高表达	19	9	7	7	8
低表达	87	86	4	87	4
r		-0.461		-0.538	
P		<0.001		<0.001	

### 3 讨论

宫颈癌是女性生殖系统恶性肿瘤中最常见的肿瘤之一，目前治疗手段主要是手术以及放化疗，虽然治疗手段日趋完善和成熟，但患者预后较前改善并不多，尤其是晚期或转移性宫颈癌，病死率居高不下<sup>[9-10]</sup>。因此，寻找与宫颈癌发生发展相关的分子标志物，对宫颈癌的诊疗及预后判断有着重大的意义。目前联合检测宫颈鳞癌中miR-let-7b、IMP3、HMGA2表达情况的相关研究较少，miR-let-7b具有组织特异性，且与IMP3、HMGA2在宫颈癌中表达的相关性及临床意义尚不明确，本研究采用qRT-PCR法检测SCC、HSIL、LSIL及NC组织中miR-let-7b的相对表达量，采用免疫组织化学法检测IMP3、HMGA2蛋白的表达情况，探究三者相关性以及临床意义。

miR-let-7b是一种广泛存在于哺乳动物细胞内的调控因子，miR-let-7b的异常表达与多种类型的肿瘤细胞的癌基因的表达相关，其在不同类型的肿瘤中扮演促癌或抑癌的作用，具有明显的组织特异性，在黑素瘤细胞中，miR-let-7b可以抑制

CCND1蛋白的表达, 干扰细胞周期的进展, 扮演促癌因子的作用<sup>[6]</sup>。He等<sup>[11]</sup>研究发现: let-7b靶向PLK1抑制肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)生长并通过减弱PLK1介导的生存素磷酸化诱导肿瘤细胞凋亡, 从而发挥抑癌作用。本研究结果表明: miR-let-7b在SCC组织、HSIL组织中相对表达较LSIL组织、NC组织中相对表达呈下调趋势, 在晚期宫颈癌中的表达较早期宫颈癌低, 随着肿瘤的进展, 如浸润深度深、FIGO分期晚、分化程度差、有淋巴结转移, miR-let-7b的表达则相对越低, 表明miR-let-7b在宫颈鳞癌中可能起抑癌基因的作用。IMP3家族由3种蛋白(IMP1、IMP2和IMP3)组成。这些蛋白几乎只在胚胎发生的早期表达, 被认为可以调节mRNA的运输、翻译和转换。由于它们与细胞增殖、黏附、侵袭和迁移有关, 它们的侵袭功能可能是通过调节其他黏附分子, 包括CD44、CD24、细胞黏附分子(ALCAM、Syn CAM、MCAM)、基质金属蛋白酶1来实现的。癌胚蛋白IMP3在婴儿出生后不久即被表观遗传学沉默, 在正常成人组织中几乎检测不到。研究<sup>[12-13]</sup>表明: IMP3高表达与胃癌、卵巢癌、黑色素瘤等恶性肿瘤进展及预后有关。HMGA2是一种癌胚蛋白, 其通常在正常成人组织中下调并在各种癌症中再激活进而高表达, 并通过调节细胞周期、促进EMT及干细胞自我更新、调节DNA损伤修复等途径促进肿瘤的异常增殖、侵袭和转移。多项研究<sup>[14-16]</sup>证实了此观点, 如HMGA2参与了前列腺癌、乳腺癌和直肠癌等肿瘤的侵袭和转移。Zhu等<sup>[17]</sup>发现: HMGA2的上调促进了喉鳞癌的EMT。Huang等<sup>[18]</sup>的荟萃分析显示: 高水平HMGA2可能与透明细胞肾细胞癌、头颈癌、肝细胞癌和胰腺导管腺癌患者的OS差有关。本研究免疫组织化学结果显示: 与LSIL组、NC组相比, IMP3、HMGA2的阳性率要高于SCC组、HSIL组; 另外, 肿瘤浸润深、分期晚、分化差、有淋巴结转移组与肿瘤浸润浅、分期早、分化好、无淋巴结转移组相比IMP3、HMGA2的阳性表达率明显升高, 差异有统计学意义( $P < 0.05$ ), 表明IMP3、HMGA2高表达可能与宫颈鳞癌的进展密切相关。Lin等<sup>[19]</sup>研究证实: miR-let-7b通过与其3'UTR区结合直接抑制IMP3的表达, 在过表达miR-let-7b的鸡成肌细胞中, IGF2的蛋白质水平而非mRNA水平会降低, 说明IMP3为miR-let-7b的靶点之一。HMGA2的3'-UTR具有7个与let-7 miRNA互补的保守位点。Li等<sup>[20]</sup>研究发现: 在甲状腺乳头状癌中miR-let-7b可能会降低HMGA2表达水

平, 且HMGA2可能影响let-7b的生物学功能, 表明HMGA2可能是let-7b的下游靶标。SNHG16可以通过调节HCC中的let-7b-5p/HMGA2轴来促进细胞转移和EMT进展<sup>[21]</sup>。Sheen等<sup>[13]</sup>发现: 在黑色素瘤中, IMP3可以结合并增强HMGA2 mRNA的稳定性, 其表达与HMGA2表达呈正相关。miR-let-7b也在甲状腺癌<sup>[20]</sup>、肺癌<sup>[22-23]</sup>、肝癌<sup>[21]</sup>、非典型的类畸胎瘤<sup>[24]</sup>等恶性肿瘤中介导HMGA2的表达。本研究Spearman相关分析结果表明: 在宫颈鳞癌中miR-let-7b和IMP3、HMGA2表达均呈负相关, IMP3与HMGA2呈正相关表达, 与上述研究结果一致, 表明miR-let-7b可能通过直接靶向或间接调控IMP3、HMGA2的表达影响宫颈癌的发生发展。但本研究不足之处在于HSIL、LSIL及NC组入组样本较少, 后续笔者团队会就miR-let-7b与IMP3、HMGA2之间在宫颈鳞癌中的具体作用机制方面, 扩大并均衡样本量、完善体外细胞实验进一步验证。此外, 本实验未进行宫颈组织与外周血对比实验, 若外周血中miR-let-7b、IMP3、HMGA2表达模式与组织学水平同步, 那么在临床中检测三者表达联合HPV分型及TCT检查对宫颈鳞癌早期诊断、疾病分期、判断预后具有重要意义。

综上所述, IMP3与HMGA2在宫颈鳞癌组织中均呈高表达, 两者的表达呈正相关, 而miR-let-7b在宫颈鳞癌组织中呈低表达, 且与IMP3及HMGA2表达呈负相关。三者表达与肿瘤的浸润深度、FIGO分期、分化程度、有无淋巴结转移显著相关, 但与年龄无明显关系。表明三者可能在宫颈鳞癌的发生、发展过程中起重要作用, 可能可以作为宫颈鳞癌恶性转化的预测因子。倘若能在临床诊疗过程中联合检测miR-let-7b和IMP3、HMGA2表达, 结合现有的HPV分型、TCT筛查, 以及其他相关的临床检查结果, 可能对宫颈鳞癌的早期诊断、疾病分期、判断预后提供一定帮助。

## 参考文献

1. Wamburu K, Busakhala N, Owuor K, et al. Association between stage at diagnosis and knowledge on cervical cancer among patients in a Kenyan tertiary hospital: a cross-sectional study[J]. Pan Afr Med J, 2016, 25(Suppl 2): 15.
2. Lu NH, Wei CY, Qi FZ, et al. Hsa-let-7b suppresses cell proliferation by targeting UHRF1 in melanoma[J]. Cancer Invest, 2020, 38(1): 52-60.
3. Tang H, Ma M, Dai J, et al. miR-let-7b and miR-let-7c suppress tumorigenesis of human mucosal melanoma and enhance the sensitivity

- to chemotherapy[J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2019, 38(1): 212.
4. Okoye JO, Ngokere AA, Onyenekwe CC, et al. Comparable expression of miR-let-7b, miR-21, miR-182, miR-145, and p53 in serum and cervical cells: diagnostic implications for early detection of cervical lesions[J]. *Int J Health Sci (Qassim)*, 2019, 13(4): 29-38.
  5. Wei Q, Yan J, Fu B, et al. IMP3 expression is associated with poor survival in cervical squamous cell carcinoma[J]. *Hum Pathol*, 2014, 45(11): 2218-2224.
  6. Ligato S, Valdes AY, Newcomb P, et al. Expression and utility of IMP3 in the differential diagnosis of atypical glandular cells and adenocarcinoma in liquid-based cervical cytology[J]. *J Am Soc Cytopathol*, 2016, 5(5): 277-285.
  7. Xia C, Liang S, He Z, et al. Metformin, a first-line drug for type 2 diabetes mellitus, disrupts the MALAT1/miR-142-3p sponge to decrease invasion and migration in cervical cancer cells[J]. *Eur J Pharmacol*, 2018, 830: 59-67.
  8. Natarajan S, Begum F, Gim J, et al. High Mobility Group A2 protects cancer cells against telomere dysfunction[J]. *Oncotarget*, 2016, 7(11): 12761-12782.
  9. Bhatla N, Aoki D, Sharma DN, et al. Cancer of the cervix uteri[J]. *Int J Gynaecol Obstet*, 2018, 143(Suppl 2): 22-36.
  10. Regalado Porras GO, Chávez Nogueada J, Poitevin Chacón A. Chemotherapy and molecular therapy in cervical cancer[J]. *Rep Pract Oncol Radiother*, 2018, 23(6): 533-539.
  11. He Z, Deng W, Jiang B, et al. Hsa-let-7b inhibits cell proliferation by targeting PLK1 in HCC[J]. *Gene*, 2018, 673: 46-55.
  12. Okada K, Fujiwara Y, Nakamura Y, et al. Oncofetal protein, IMP-3, a potential marker for prediction of postoperative peritoneal dissemination in gastric adenocarcinoma[J]. *J Surg Oncol*, 2012, 105(8): 780-785.
  13. Sheen YS, Liao YH, Lin MH, et al. IMP-3 promotes migration and invasion of melanoma cells by modulating the expression of HMGA2 and predicts poor prognosis in melanoma[J]. *J Invest Dermatol*, 2015, 135(4): 1065-1073.
  14. Shi Z, Wu D, Tang R, et al. Silencing of HMGA2 promotes apoptosis and inhibits migration and invasion of prostate cancer cells[J]. *J Biosci*, 2016, 41(2): 229-236.
  15. Wu J, Zhang S, Shan J, et al. Elevated HMGA2 expression is associated with cancer aggressiveness and predicts poor outcome in breast cancer[J]. *Cancer Lett*, 2016, 376(2): 284-292.
  16. Wu J, Wang Y, Xu X, et al. Transcriptional activation of FN1 and IL11 by HMGA2 promotes the malignant behavior of colorectal cancer[J]. *Carcinogenesis*, 2016, 37(5): 511-521.
  17. Zhu M, Zhang C, Chen D, et al. MicroRNA-98-HMGA2-POSTN signal pathway reverses epithelial-to-mesenchymal transition in laryngeal squamous cell carcinoma[J]. *Biomed Pharmacother*, 2019, 117: 108998.
  18. Huang B, Yang J, Cheng Q, et al. Prognostic value of HMGA2 in human cancers: a meta-analysis based on literatures and TCGA datasets[J]. *Front Physiol*, 2018, 9: 776.
  19. Lin S, Luo W, Ye Y, et al. Let-7b regulates myoblast proliferation by inhibiting IGF2BP3 expression in dwarf and normal chicken[J]. *Front Physiol*, 2017, 8: 477.
  20. Li H, Zhao L, Zhang Z, et al. Roles of microRNA let-7b in papillary thyroid carcinoma by regulating HMGA2[J]. *Tumour Biol*, 2017, 39(10): 1010428317719274.
  21. Li S, Peng F, Ning Y, et al. SNHG16 as the miRNA let-7b-5p sponge facilitates the G2/M and epithelial-mesenchymal transition by regulating CDC25B and HMGA2 expression in hepatocellular carcinoma[J]. *J Cell Biochem*, 2020, 121(3): 2543-2558.
  22. Segal M, Biscans A, Gilles ME, et al. Hydrophobically modified let-7b miRNA enhances biodistribution to NSCLC and downregulates hMGA2 in vivo[J]. *Mol Ther Nucleic Acids*, 2020, 19: 267-277.
  23. Di Fazio P, Maass M, Roth S, et al. Expression of hsa-let-7b-5p, hsa-let-7f-5p, and hsa-miR-222-3p and their putative targets HMGA2 and CDKN1B in typical and atypical carcinoid tumors of the lung[J]. *Tumour Biol*, 2017, 39(10): 1010428317728417.
  24. Zhang K, Gao H, Wu X, et al. Frequent overexpression of HMGA2 in human atypical teratoid/rhabdoid tumor and its correlation with let-7a3/let-7b miRNA[J]. *Clin Cancer Res*, 2014, 20(5): 1179-1189.

**本文引用:** 龙玲艳, 王晴, 张蓓. miR-let-7b、IMP3、HMGA2在宫颈鳞癌中的表达及临床意义[J]. *临床与病理杂志*, 2021. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2021.

**Cite this article as:** LONG Lingyan, WANG Qing, ZHANG Bei. Expression and clinical significance of miR-let-7b, IMP3, HMGA2 in cervical squamous cell carcinoma[J]. *Journal of Clinical and Pathological Research*, 2021. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2021.