

• 论 著 •

抗 IMP1 自身抗体 IgG 在肝癌患者血清中的表达及其与临床病理参数的关系*

阮瑞杨¹, 陈修荣², 赵世元^{3△}

(1. 隆安县妇幼保健院, 南宁 532799; 2. 广西壮族自治区食品药品监督管理局, 南宁 530029; 3. 广西医科大学附属民族医院, 南宁 530001)

摘要:目的 探讨肝癌患者血清中抗胰岛素样生长因子 II 在 mRNA 结合蛋白 1(IMP1)自身抗体 IgG 的表达及其与临床病理参数的关系。方法 采用 ELISA 法检测 120 例肝癌患者(肝癌组)血清抗 IMP1 自身抗体 IgG 抗体, 并与 115 例健康者(对照组)检测数据进行比较, 分析血清抗 IMP1 自身抗体 IgG 抗体水平与肝癌患者临床病理参数的关系。结果 肝癌组和对照组的血清抗 IMP1 自身抗体 IgG 水平分别为(1.512±0.685)、(1.080±0.301) μg/mL, 肝癌组明显高于对照组, 差异有统计学意义($P < 0.001$)。肝癌患者血清抗 IMP1 自身抗体 IgG 的表达水平与肿瘤大小、肿瘤分化程度、TNM 分级、肝内转移有关($P < 0.001$); 与年龄、性别、饮酒、是否感染 HBV 等无明显关系($P > 0.05$)。结论 肝癌患者血清抗 IMP1 自身抗体 IgG 表达升高, 检测肝癌血清抗 IMP1 自身抗体 IgG 有利于判断肝癌的恶性程度。

关键词: 肝癌; IMP1; 自身抗体; IgG; 转移

DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2017.09.005

文献标识码: A

文章编号: 1673-4130(2017)09-1165-03

Expression of serum anti-IMP1 autoantibody IgG in patients with hepatocellular carcinoma and its relationship with clinicopathological parameters*

RUAN Ruiyang¹, CHEN Xiurong², ZHAO Shiyuan^{3△}

(1. Long'an County Maternal and Child Health Care Hospital, Nanning, Guangxi 532799, China; 2. Guangxi Zhuang Autonomous Region Food and Drug Administration, Nanning, Guangxi 530029, China; 3. Affiliated National Hospital of Guangxi Medical University, Nanning, Guangxi 530001, China)

Abstract: Objective To investigate serum anti-insulin-like growth factor- II mRNA binding protein1(IMP1) autoantibody IgG expression in hepatocellular carcinoma(HCC) patient and its relationship with clinicopathological parameters. **Methods** ELISA method was used to detect serum anti-IMP1 autoantibody IgG in 120 cases of HCC, then the detection results were compared those in 115 healthy individuals(control group). The relationship between serum anti-IMP1 autoantibody IgG level with clinicopathological parameters in HCC patients was analyzed. **Results** The serum anti-IMP1 autoantibody IgG levels in the HCC group and control group were(1.512±0.685), (1.080±0.301) μg/mL respectively, the HCC group was significantly higher than the control group with statistical difference($P < 0.001$); serum anti-IMP1 autoantibody IgG in HCC patients was related with the tumor size, tumor differentiation degree, TNM grade and intrahepatic metastasis($P < 0.001$), and had no obvious relation with the age, sex, drinking and HBV infection($P > 0.05$). **Conclusion** Serum anti-IMP1 autoantibody IgG expression increased is increased in HCC patient. The detection of serum anti-IgG autoantibody IMP1 level in HCC is conducive to judge the malignancy degree of HCC.

Key words: liver cancer; IMP1; autoantibody; IgG; metastasis

肝癌的发生、发展是一个复杂过程, 有多个基因参与调控, 并且不同基因在不同时相的表达存在差异。胰岛素样生长因子 II mRNA 结合蛋白 1(IMP1)与细胞增殖相关^[1]。文献报道, IMP1 基因在多种肿瘤中高表达, 被认为是一个新的候选癌基因^[2-3]。IMP1 基因在肝癌中的研究尚少, 其功能尚不明确。本研究检测了肝癌患者血清中抗 IMP1 自身抗体 IgG 的表达, 并结合临床资料分析了其与肝癌临床病理特征的关系及其在肝癌发展及预后中的意义, 现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 120 例 2013 年 2 月至 2015 年 10 月期间在广西医科大学附属民族医院住院治疗的病理组织学检查确诊为肝癌的患者作为研究对象(肝癌组), 所有研究对象采集

血清样本前均未经任何抗癌治疗, 并且有全面的临床资料和信息。同时招募健康对照者 115 例(对照组), 各种检查均排除肝癌可能, 对照组和肝癌组性别比、年龄匹配, 具有可比性。肝癌组和对照组空腹抽血 3 mL, 25 °C 静置 30 min 后 3 000 r/min 离心 5 min, 分离血清, 置于-20 °C 冰箱保存待测。

1.2 方法 抗 IMP1 自身抗体 ELISA 试剂盒由 Transgene 公司提供(批号 SC151123), 检测仪器为上海科华生产的 MK3 型酶标仪。检测前先将标本放置于室温溶解 30 min, 标准浓度和空白对照均设 2 个平行孔并同批检测, 按试剂盒说明书操作。

1.3 统计学处理 采用 SPSS13.0 统计软件进行数据处理, 各组抗 IMP1 自身抗体 IgG 检测结果用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 组间抗 IMP1 自身抗体 IgG 表达差异比较采用 t 检验, 以 $P < 0.05$ 为

* 基金项目: 广西医疗卫生科研课题项目(Z2015066)。

作者简介: 阮瑞杨, 男, 主管检验师, 主要从事医学检验工作及研究。 △ 通信作者, E-mail: zhaoshiyuan_1105@163.com。

差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 肝癌组和对照组血清抗 IMP1 自身抗体 IgG 的表达水平

肝癌组和对照组的血清抗 IMP1 自身抗体 IgG 水平分别为 (1.512±0.685)、(1.080±0.301) μg/mL, 肝癌组明显高于对照组, 差异有统计学意义 ($P < 0.001$)。

2.2 抗 IMP1 自身抗体 IgG 与肝癌临床病理的相关性

肝癌患者血清抗 IMP1 自身抗体 IgG 的表达与肿瘤大小、肿瘤分化程度、TNM 分级、肝内转移有关 ($P < 0.001$); 与年龄、性别、饮酒、是否感染 HBV 等无明显关系 ($P > 0.05$), 见表 1。

表 1 抗 IMP1 自身抗体 IgG 与肝癌临床病理的相关性

临床病理参数	n	抗 IMP1 自身抗体 IgG 表达水平(μg/mL)	P
性别			0.736
男	102	1.623±0.432	
女	18	1.582±0.672	
年龄(岁)			0.621
35~50	36	1.658±0.332	
51~80	84	1.612±0.361	
饮酒史			0.721
无	96	1.684±0.682	
有	24	1.573±0.365	
病毒感染			0.536
无	12	1.542±0.412	
HBV	84	1.658±0.425	
HCV	24	1.701±0.723	0.365
肝硬化			0.251
无	48	1.575±0.423	
有	72	1.658±0.425	
肿瘤大小(cm)			<0.001
≤5	54	1.845±0.456	
>5	66	1.523±0.385	
血清甲胎蛋白(ng/L)			0.372
≤20	30	1.568±0.351	
>20	90	1.756±0.256	
肿瘤分化程度			<0.001
分化良	18	2.487±0.998	
中度分化	72	1.859±0.458	
未分化	30	1.485±0.089	<0.001
TNM 分级			<0.001
I	30	2.423±0.425	
II	66	1.857±0.354	<0.001
III	24	1.358±0.415	<0.001
血管侵犯			<0.001
无	42	2.423±0.712	
有	78	1.625±0.427	
肝内转移			<0.001
无	84	2.785±0.285	
有	36	1.784±0.352	

3 讨 论

IMP1 属于 VICKZ 的 RNA 结合蛋白家族。VICKZ 家族的每个成员都有 4 个不均一核糖核蛋白 K(hnRNP K) 域, 即 KH 域, 以及 2 个 RNA 识别基序。IMP1 及其同源基因可以介导 RNA 的定位、稳定性和翻译控制调节细胞的功能。VICKZ 家族的其他成员也有类似的功能^[4]。IMP1 蛋白主要分布于细胞质, 形成信使核糖核蛋白或颗粒与其靶 mRNA 复合物^[5-6]。IMP1 在早期胚胎发育阶段和妊娠中期表达, 与胰岛素样生长因子 II (IGF-II) 等多种转录物结合, 调控 IGF-II mRNA 的定位、稳定、反转录及翻译。由于其在许多肿瘤中高表达, 也把它称为癌胚蛋白。IGF-II 是单链多肽氨基酸, 其基因中含有 4 个启动子及 9 个外显子, 其转录过程产生不同的转录产物。该产物具有促进胚胎发育及在细胞生长过程中促进细胞分裂增殖等作用。IGF-II 转录异常参与许多疾病及肿瘤的发生发展^[7-8]。研究表明, IMP1 不仅与肿瘤的发生有关, 而且与肿瘤的预后、转移有关, 有望成为某些肿瘤的标志物及潜在的治疗靶点^[9-10]。

HCC 患者血清中的肿瘤相关抗原刺激机体产生自身抗体。在肿瘤患者血清中, 不仅含有肿瘤抗原, 而且还具有特异的抗肿瘤抗原的自身抗体^[11]。利用肿瘤抗原检测肿瘤抗体, 也可以使用肿瘤抗体检测抗原, 检测肿瘤自身抗体的特异性和敏感性比检测肿瘤抗原高。肿瘤相关抗原不仅存在于肿瘤患者, 在健康人体内也有表达, 因此, 肿瘤相关抗原的检测作为肿瘤诊断依据是不可靠的。健康人体内肿瘤自身抗体含量很低或检测不到。如果体内的肿瘤自身抗体水平明显升高, 则表明体内存在异常免疫情况, 表明体内相关抗原水平发生波动, 预示疾病的存在或原有疾病加重。

本研究应用 IMP1 抗原表位多肽检测 HCC 患者血清抗 IMP1 自身抗体 IgG, 实验结果表明, HCC 患者血清抗 IMP1 自身抗体 IgG 水平明显升高, 说明肝癌患者体内出现异常免疫反应。结合临床病理结果分析发现肝癌患者血清抗 IMP1 自身抗体 IgG 的表达与肿瘤大小、肿瘤分化程度、TNM 分级、肝内转移有关; 而与年龄、性别、饮酒、是否感染 HBV 等无明显关系。本研究表明肝癌患者血清中抗 IMP1 自身抗体 IgG 异常表达, 直接参与了肿瘤的侵袭转移和复发, 抗 IMP1 自身抗体 IgG 有望成为肝癌早期诊断、分级及评价预后的重要指标。

抗 IMP1 自身抗体 IgG 检测在肝癌早期诊断的应用价值较好, 它作为潜在生物标志物的可能。检测肿瘤患者血清中自身抗体水平, 预测肝癌的发生的危险性, 并为肝癌药物使用提供可靠数据。

参考文献

[1] Huang GS, Brouwer J, Ramirez MJ, et al. Insulin-like growth factor 2(IGF2) expression modulates taxol resistance and is a candidate biomarker for reduced disease-free survival in ovarian cancer[J]. Clin Cancer Res, 2010, 16(11):2999-3010.

[2] Hsieh YT, Chou MM, Chen HC, et al. IMP1 promotes choriocarcinoma cell migration and invasion through the novel effectors RSK2 and PPME1 [J]. Gynecol Oncol, 2013, 131(1):182-190.

sPE 患者胎盘组织中 miR-155 水平升高, CXCR4 水平降低, 通过相关性分析发现二者呈负相关关系 ($r = -0.773$, $P < 0.05$)。这与李海龙等^[3]的研究结果相似, 其研究发现胃癌细胞株中 miR-155 过表达后, 其靶基因 CXCR4 在 mRNA 水平和蛋白水平都显著降低。由此可见, miR-155 与 CXCR4 的水平具有相关性, miR-155 可影响 CXCR4 水平变化, 且二者协同参与 PE 的发生。

综上所述, 胎盘组织中 miR-155 及 CXCR4 可能与 PE 的发病有关。在 PE 发病的过程中, miRNA-155 可能是影响 CXCR4 水平变化的因素之一, 两者协同导致胎盘功能障碍。但需要更进一步从分子机制去探索 PE 的发病机制, 进而为 PE 的预防及治疗提供新的思路。

参考文献

- [1] Redman CW, Sargent IL, Staff AC. IFPA Senior Award Lecture: making sense of pre-eclampsia—two placental causes of preeclampsia? [J]. *Placenta*, 2014, 35 Suppl (2): S20-S25.
- [2] Murphy MS, Casselman RC, Tayade C, et al. Differential expression of plasma microRNA in preeclamptic patients at delivery and 1 year postpartum [J]. *Am J Obstet Gynecol*, 2015, 213(3): 361-367.
- [3] 李海龙. 胃癌中差异表达 microRNA 的筛选及 miR-155-5p 调控胃癌生物学行为的机制研究 [D]. 兰州: 兰州大学, 2014.
- [4] Zhang Z, Zhang L, Yang X, et al. Construction and validation of a placental tissue microarray from specimens of well-documented preeclampsia patients [J]. *Placenta*, 2013, 34(2): 187-192.
- [5] Filip A. MiRNA—new mechanisms of gene expression control [J]. *Postepy Biochem*, 2007, 53(4): 413-419.
- [6] Nazari-Jahantigh M, Wei Y, Noels H, et al. MicroRNA-155 promotes atherosclerosis by repressing Bcl6 in mac-

rophages [J]. *J Clin Invest*, 2012, 122(11): 4190-4202.

- [7] Wang X, Tang S, Le SY, et al. Aberrant expression of oncogenic and tumor-suppressive microRNAs in cervical cancer is required for cancer cell growth [J]. *PLoS One*, 2008, 3(7): e2557.
- [8] Huang C, Li H, Wu W, et al. Regulation of miR-155 affects pancreatic cancer cell invasiveness and migration by modulating the STAT3 signaling pathway through SOCS1 [J]. *Oncol Rep*, 2013, 30(3): 1223-1230.
- [9] Zhang Y, Diao Z, Su L, et al. MicroRNA-155 contributes to preeclampsia by down-regulating CYR61 [J]. *Am J Obstet Gynecol*, 2010, 202(5): 461-466.
- [10] 邱智华. 不同表达水平微小 RNA-155 对人滋养细胞增殖的影响 [D]. 南京: 东南大学, 2011.
- [11] Zhao HB, Tang CL, Hou YL, et al. CXCL12/CXCR4 axis triggers the activation of EGF receptor and ERK signaling pathway in CsA-induced proliferation of human trophoblast cells [J]. *PLoS One*, 2012, 7(7): e38375.
- [12] Ren L, Liu YQ, Zhou WH, et al. Trophoblast-derived chemokine CXCL12 promotes CXCR4 expression and invasion of human first-trimester decidual stromal cells [J]. *Hum Reprod*, 2012, 27(2): 366-374.
- [13] Quinn KE, Ashley AK, Reynolds LP, et al. Activation of the CXCL12/CXCR4 signaling axis may drive vascularization of the ovine placenta [J]. *Domest Anim Endocrinol*, 2014, 47(1): 11-21.
- [14] Kim SC, Moon SH, Lee DH, et al. Differential expressions of stromal cell-derived factor-1alpha and vascular endothelial growth factor in the placental bed of pregnancies complicated by preeclampsia [J]. *Hypertens Pregnancy*, 2014, 33(1): 31-40.

(收稿日期: 2016-12-06 修回日期: 2017-01-28)

(上接第 1166 页)

- [3] 李留霞, 李冰熠, 李秀芳, 等. 上皮性卵巢癌组织中 IMP1 的表达 [J]. *郑州大学学报 (医学版)*, 2014, 49(3): 374-377.
- [4] Yisraeli JK. VICKZ proteins: a multi-talented family of regulatory RNA-binding proteins [J]. *Biol Cell*, 2005, 97(1): 87.
- [5] Köbel M, Weidensdorfer D, Reinke C, et al. Expression of the RNA-binding protein IMP1 correlates with poor prognosis in ovarian carcinoma [J]. *Oncogene*, 2007, 26(54): 7584-7589.
- [6] Hammer NA, Tv H, Byskov AG, et al. Expression of IGF-II mRNA-binding proteins (IMPs) in gonads and testicular cancer. [J]. *Reproduction*, 2005, 130(2): 203-212.
- [7] Ioannidis P, Trangas T, Dimitriadis E, et al. C-MYC and IGF-II mRNA-binding protein (CRD-BP/IMP-1) in benign and malignant mesenchymal tumors [J]. *Int J Cancer*, 2001, 94(4): 480-484.

- [8] Dimitriadis E, Theoni T, Milatos S, et al. Expression of oncofetal RNA-binding protein CRD-BP/IMP1 predicts clinical outcome in colon cancer [J]. *Int J Cancer*, 2007, 121(3): 486-494.
- [9] Yaniv K, Yisraeli JK. The involvement of a conserved family of RNA binding proteins in embryonic development and carcinogenesis [J]. *Gene*, 2002, 287(1/2): 49-54.
- [10] Doyle GA, Betz NA, Leeds PF, et al. The c-myc coding region determinant-binding protein: a member of a family of KH domain RNA-binding proteins. [J]. *Nucleic Acids Res*, 1998, 26(22): 5036-5044.
- [11] 王皓, 钟理, 徐家馨, 等. GAGE-7 自身抗体在食管鳞状细胞癌中的表达 [J]. *世界华人消化杂志*, 2010, 18(10): 998-1003.

(收稿日期: 2016-10-13 修回日期: 2017-01-09)