

# 胰岛素样生长因子2 mRNA结合蛋白2对宫颈癌细胞恶性表型的影响

董晓燕, 阿依努尔·阿不力孜, 沙娅·玛哈提, 艾尼瓦尔·艾木都拉\*

省部共建中亚高发成因与防治国家重点实验室/新疆医科大学第一附属医院肿瘤中心, 新疆乌鲁木齐 830017

[中图分类号] R737.33 [文献标志码] A [DOI] 10.11855/j.issn.0577-7402.2026.0422

[声明] 本文所有作者声明无利益冲突

[引用本文] 董晓燕,阿依努尔·阿不力孜,沙娅·玛哈提等.胰岛素样生长因子2 mRNA结合蛋白2对宫颈癌细胞恶性表型的影响[J].解放军医学杂志,DOI:10.11855/j.issn.0577-7402.2026.0422.

[收稿日期] 2025-03-28 [录用日期] 2025-12-11 [上线日期] 2026-04-22

**[摘要]** **目的** 探究胰岛素样生长因子2 mRNA结合蛋白2(IGF2BP2)在宫颈癌中的表达特点及其对宫颈癌细胞恶性表型的影响。**方法** 采用癌症基因组图谱(TCGA)数据库、基因型-组织表达(GTEx)数据库、基因表达数据库(GEO),比较IGF2BP2基因在宫颈癌及正常组织中的表达及其与患者分期和生存的相关性。采用免疫组化、实时荧光定量聚合酶链式反应(qRT-PCR)及Western blotting检测宫颈癌组织IGF2BP2表达水平。采用慢病毒感染宫颈癌细胞SiHa和Caski,构建IGF2BP2下调组(敲低IGF2BP2)、IGF2BP2上调组(过表达IGF2BP2)及对照组(下调对照组、上调对照组)转染细胞,观察IGF2BP2表达变化对宫颈癌细胞的增殖、凋亡、迁移侵袭及上皮-间质转化(EMT)相关蛋白表达的影响。**结果** 宫颈癌组织和细胞中IGF2BP2表达水平明显高于正常组织( $P<0.05$ );宫颈癌中IGF2BP2表达水平与患者的分期及总生存期无明显相关性( $P>0.05$ ),而与中位生存期相关( $P<0.05$ )。与下调对照组比较,IGF2BP2下调组宫颈癌细胞增殖活力和克隆形成能力受到明显抑制,凋亡率升高,迁移、侵袭能力下降,神经钙黏蛋白(N-cadherin)和波形蛋白(Vimentin)表达下调,上皮钙黏蛋白(E-cadherin)表达上调,差异均有统计学意义( $P<0.05$ )。与上调对照组比较,IGF2BP2上调组宫颈癌细胞增殖活力和克隆形成能力增高,凋亡率降低,迁移、侵袭能力增强,N-cadherin和Vimentin表达上调,E-cadherin表达下调( $P<0.05$ )。**结论** IGF2BP2在宫颈癌中表达上调,且增强宫颈癌细胞的恶性表型。

**[关键词]** 宫颈癌; IGF2BP2; 增殖; 迁移; 侵袭

## IGF2BP2 Expression in Cervical Cancer and Its Effect on Malignant Phenotype of Cervical Cancer Cells

Dong Xiao-Yan, Abulizi Ayinuer, Mahati Shaya, Aimudula Ainiwaer\*

State Key Laboratory of Pathogenesis, Prevention, and Treatment of High Incidence Diseases in Central Asia/Cancer Center of the First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi, Xinjiang 830017, China

\*Corresponding author, E-mail: ainiwaer0616@163.com

**[Abstract]** **Objective** To explore the expression of IGF2BP2 (insulin growth factor 2 mRNA binding protein 2) in cervical cancer (CC) and its impact on the malignant phenotype of cervical cancer cells. **Methods** To compare the expression of IGF2BP2 in cervical cancer and normal tissues, as well as its correlation with patient staging and survival used by the Cancer Genome Atlas (TCGA) database, the Genotype-Tissue Expression (GTEx) database, and the Gene Expression Omnibus (GEO) database. The expression of IGF2BP2 was confirmed by tissue microarray immunohistochemistry, qRT-PCR and Western blot. Infect cervical cancer cells SiHa and Caski with lentiviruses to construct IGF2BP2 downregulation groups (IGF2BP2 knockdown), IGF2BP2 upregulation groups (IGF2BP2 overexpression), and control groups (downregulation control, upregulation control). Observe the effects of IGF2BP2 expression changes on the proliferation, apoptosis, migration, invasion, and epithelial-mesenchymal transition (EMT)-related protein expression of cervical cancer cells. **Results** The expression level of IGF2BP2 in cervical cancer tissues and cells was significantly higher than that in normal tissues ( $P<0.05$ ). In cervical cancer, the expression level of IGF2BP2 was not significantly

[作者简介] 董晓燕, 硕士研究生, 主要从事恶性肿瘤诊断和治疗方面的研究

[通信作者] 艾尼瓦尔·艾木都拉, E-mail: ainiwaer0616@163.com

correlated with the clinical stage or overall survival time of patients ( $P>0.05$ ), but was correlated with median survival time ( $P<0.05$ ). Compared with the downregulated control group, the downregulated IGF2BP2 group showed significantly inhibited proliferation and colony formation ability of cervical cancer cells, increased apoptosis rate, decreased migration and invasion abilities, downregulated expression of N-cadherin and Vimentin, and upregulated expression of E-cadherin, with all differences being statistically significant ( $P<0.05$ ). Compared with the upregulated control group, the upregulated IGF2BP2 group exhibited increased proliferation and colony formation ability of cervical cancer cells, decreased apoptosis rate, enhanced migration and invasion abilities, upregulated expression of N-cadherin and Vimentin, and downregulated expression of E-cadherin ( $P<0.05$ ). **Conclusion** IGF2BP2 is upregulated in cervical cancer and enhances the malignant phenotype of cervical cancer cells.

**[Key words]** cervical cancer; IGF2BP2; proliferation; migration; invasion

宫颈癌(cervical cancer)是全球女性中第四常见的癌症,其中85%的病例发生在发展中国家,是女性癌症死亡的主要原因之一<sup>[1]</sup>。宫颈癌多见于35~55岁的女性,近年来年轻群体的发病率有上升趋势<sup>[2]</sup>。宫颈癌早期症状不明显,易被忽视,误诊率和漏诊率较高<sup>[3]</sup>。尽管宫颈细胞学筛查、高危人乳头瘤病毒(HPV)DNA检测和HPV疫苗接种逐步普及,宫颈癌仍是全球性重大公共卫生问题。早期宫颈癌可通过根治性子宫切除术或同步放化疗获得较高的生存率;一旦发展为局部晚期,生存率会明显下降,术后转移和复发的风险升高,预后不容乐观<sup>[5-6]</sup>。因此,阐明宫颈癌复杂的分子机制,寻找潜在的治疗靶点,对于宫颈癌的防治意义重大。

胰岛素样生长因子2 mRNA结合蛋白2(IGF2BP2)是一种RNA结合蛋白,在转录后调控,尤其是对mRNA的定位、稳定和翻译控制等方面可发挥重要作用<sup>[7]</sup>。目前对宫颈癌中IGF2BP2的研究仍然有限。本研究采用生物信息学平台数据及体外细胞实验,探究IGF2BP2在宫颈癌中的表达情况,并通过慢病毒转染过表达和沉默IGF2BP2,观察其对宫颈癌细胞增殖、凋亡、迁移、侵袭等生物学行为的影响,旨在为开发基于该靶点的诊疗策略提供依据。

## 1 材料与方法

### 1.1 IGF2BP2在宫颈癌的表达及预后相关数据的采集与分析

宫颈癌相关的RNA-seq数据与患者临床信息及正常对照信息分别来自癌症基因组图谱(The Cancer Genome Atlas, TCGA)数据库、基因型和表达关联(The Genotype-Tissue Expression, GTEx)数据库。将FPKM(fragments per kilobase per million)格式的RNA-seq数据转换为TPM(transcripts per million)格式,采用 $\log_2(\text{TPM}+1)$ 的归一化处理,最后保留同时具有RNA-seq数据和临床信息的样本,分析IGF2BP2在各类型肿瘤组织与邻近正常组织的表达。

从美国国家生物技术信息中心(NCBI)的公共基因表达数据库(Gene Expression Omnibus, GEO)获取宫颈癌相关的基因数据集GSE63514,该数据集源自Affymetrix Human Genome U133 Plus 2.0

Array(GPL570平台)。从GSE63514数据集包含的128个样本中选取52例采集自中国境内的医院或研究机构的样本(28例宫颈癌组织和24例正常组织),患者群体具有明确的东亚遗传背景。下载的数据格式为MINiML,对于未进行归一化的数据集,统一进行 $\log_2$ 转换。如果数据集未经标准化,则采用R语言的preprocessCore包中的normalize.quantiles函数进行数据标准化处理。采用R软件进行Wilcoxon秩和检验,分析宫颈癌组织与癌旁组织中IGF2BP2表达差异。

通过GEPIA平台获取TCGA数据库中的宫颈鳞状细胞癌和宫颈腺癌(CESC)队列数据,包括306例宫颈癌和13例宫颈正常组织的RNA-seq数据;将表达量数据进行 $\log_2(\text{TPM}+1)$ 转化,并以每个数组的中位数为中心,进行标准差归一化,分析宫颈癌组织与癌旁组织中IGF2BP2表达差异。以整个队列中IGF2BP2表达值的中位数作为切点,将306例宫颈癌患者均分为高表达组( $n=153$ 例)和低表达组( $n=153$ ),进行IGF2BP2表达与患者肿瘤分期和生存的相关性分析。

### 1.2 主要试剂

胎牛血清(CMT001.03,北京赛澳美);DMEM高糖培养基(C11995S00BT)、0.25%胰蛋白酶消化液(15400054)购自美国Gibco公司;青霉素/链霉素双抗混合液(SV30010, Hyclone, 美国GE医疗公司);MEM培养基(PM150410, 武汉普诺赛);兔抗神经钙黏蛋白(N-cadherin, #13116)、上皮钙黏蛋白(E-cadherin, #3195)、波形蛋白(Vimentin, #5741)单克隆抗体,辣根过氧化物酶(HRP)标记的IgG二抗(7076S)均购自美国Cell Signaling Technology公司;兔抗IGF2BP2单克隆抗体(ab124930, 英国Abcam公司);甘油醛-3-磷酸脱氢酶(GAPDH)一抗(1:2000, 美国博士德生物公司);TRIzol试剂盒(93289, 美国Sigma-Aldrich);反转录、PCR试剂盒(10091, 德国QIAGEN);CCK-8试剂盒(BA00208, 北京博奥森);DMSO(D8372)、电泳液(HZ0131),转膜液(HZ-0074),TBST(T1081)均购自北京索莱宝科技有限公司;Transwell小室(353091, 美国CorningCostar公司),BD Matrigel基质胶(356234, 美国BD公司)。慢病毒包装由美国赛默飞世尔科技公司合成;ECL

化学发光底物试剂盒(34580)、SDS-PAGE凝胶制备试剂盒(C631100-0100)、BCA蛋白定量试剂盒(NA23225)均购自北京兰杰柯科技有限公司。

**1.3 细胞培养** 人宫颈癌细胞 SiHa、C33a 购于武汉普诺赛生命科技有限公司, 正常人宫颈上皮细胞 HcerEpic 购于上海细胞库。使用 DMEM 完全培养基, 包含 10% 胎牛血清和 1% 青霉素-链霉素, 培养于 37 °C、5% CO<sub>2</sub> 培养箱内。

**1.4 宫颈癌组织标本收集** 收集在新疆医科大学第一附属医院接受手术治疗的宫颈癌患者癌组织和癌旁正常组织标本各 9 例, 均获患者知情同意。收集的宫颈癌组织及配对的癌旁组织保存在 -80 °C 冰箱。本研究获新疆医科大学第一附属医院伦理委员会审批(20210401-05)。

**1.5 细胞转染与分组** 取对数生长期的细胞, 细胞浓度调整至  $(2\sim 2.5)\times 10^5$  个/ml, 吸弃每孔中旧的培养液, 加入 1 ml PBS 清洗 2 次, 每孔中加入 1 ml 完全培养基、40 μl 转染增强液及慢病毒, 病毒体积=病毒感染复数(MOI)×细胞数目/病毒滴度。将细胞分为以下 6 组: SiHa/Caski-IGF2BP2 下调组、SiHa/Caski-下调对照组、空白组、SiHa/Caski-IGF2BP2 上调组、SiHa/Caski-上调对照组、空白组。siIGF2BP2 序列 CATGCCGCATGATTCTTGA 由上海擎科生物科技有限公司合成。在慢病毒感染 72 h 后, 转染病毒组细胞为阳性细胞, 将转染成功的各组细胞传代至培养瓶中继续培养, 随后通过 RT-PCR 和 Western blotting 检测验证转染效果。

**1.6 免疫组化检测宫颈癌组织 IGF2BP2 表达水平** 采用免疫组化方法检测宫颈癌组织芯片(HUteS120Su01, 上海奥都生物科技有限公司)中 IGF2BP2 表达水平; 芯片涵盖 105 例宫颈癌及配对正常组织患者的年龄、病理类型(如鳞癌、腺癌)、分化程度、TNM 分期、淋巴结转移情况等基础临床数据, 提供 120 个组织点的精确坐标位置, 便于实验时定位目标样本。根据制造商提供的方案, 使用免疫组织化学试剂盒(美国 Vector Biotech 公司)进行免疫组化染色。采用半定量方法测定染色强度和染色面积百分比, 测量每位患者的总评分。本研究的染色强度评分标准为: 无染色 0 分, 弱染色 1 分, 中等染色 2 分, 强染色 3 分。染色面积评分: 0% 为 0 分, 1%~10% 为 1 分, 11%~50% 为 2 分, 51%~100% 为 3 分。最终的 IHC 评分由强度评分乘以染色面积评分确定, 最高为 12 分。根据最终的 IHC 评分判断蛋白高表达( $\geq 6$  分)或低表达( $< 6$  分)。

**1.7 qRT-PCR 检测 IGF2BP2 mRNA 水平** 目的基因 IGF2BP2 和内参基因 GAPDH 的引物序列由上海生物工程技术有限公司合成。引物序列: IGF2BP2, 上游 5'

-CCTTCCAACACCTGACAGAATGAG-3', 下游 5'-TGGATGGTGACAGGC TTCTCTG-3'; GAPDH, 上游 5'-TGCACCACCAACTGCTTAGC-3', 下游 5'-GGCATGGACTGTGGTCATGAG-3'。根据试剂盒说明书的步骤、反应体系及反应条件进行 PCR 实验。以  $2^{-\Delta\Delta Ct}$  法计算 IGF2BP2 相对于 GAPDH 的表达量:  $\Delta Ct = Ct_{IGF2BP2} - Ct_{GAPDH}$ ;  $\Delta\Delta Ct = \Delta Ct_{实验组} - \Delta Ct_{对照组}$ 。后带入  $2^{-\Delta\Delta Ct}$  并计算统计。

**1.8 Western blotting 检测宫颈癌细胞 IGF2BP2、E-cadherin、N-cadherin 和 Vimentin 表达水平** 收集所有转染的细胞, 用蛋白裂解液 RIPA 提取蛋白。为了测量蛋白质浓度, BCA 试剂盒在沸水浴中加热变性。分离等量的总蛋白裂解液(30 μg)并将其转移到 PVDF 膜上。加入 IGF2BP2、E-cadherin、Vimentin 和 N-cadherin 抗体(1:1000), 4 °C 下孵育过夜; 次日 TBST 清洗后, 再加入 HRP 标记的二抗(1:3000), 室温下孵育 1 h。通过增强化学发光显示蛋白条带, 并使用 ImageJ 软件进行定量。

**1.9 CCK-8 实验检测宫颈癌细胞增殖活力** 将对数生长期的宫颈癌细胞接种于 96 孔板, 加入 10 μl Kit-8 (CCK-8) 孔, 37 °C 孵育 1 h, 在 450 nm 处用酶仪测定不同孵育时间(24、48、72 h)对应的光密度(OD)值, 并根据吸光度值绘制细胞生长曲线。

**1.10 克隆形成实验检测宫颈癌细胞克隆形成能力** 在集落形成实验中, 将细胞以 400 个细胞/孔的密度接种于 6 孔板中, 培养约 10 d, 直到检测到集落, 用甲醇固定, 苏木精染色, 并进行分析。

**1.11 流式细胞术检测宫颈癌细胞凋亡情况** 采用 Annexin V-FITC/PI 凋亡检测试剂盒(Vazyme)进行细胞凋亡分析。收集细胞沉淀物后, 将细胞重悬于 200 μl 膜联蛋白 V 结合液(膜联蛋白 V 结合缓冲液)中, 按照说明书要求用膜联蛋白 V 和碘化丙啶标记。标记完成后, 流式细胞仪检测细胞, 每个样品计数 1 万个细胞。

**1.12 Transwell 实验检测宫颈癌细胞迁移及侵袭** 使用基质迁移室检测细胞迁移。宫颈癌细胞( $2\times 10^5$ )接种于无血清 DMEM 的上腔。将添加 10% 胎牛血清(FBS)的 DMEM 添加到下腔。48 h 后, 将成功迁移通过室膜的细胞用 0.5% 结晶紫染色, 并分析细胞数量。

**1.13 统计学处理** 采用 R 语言(版本 4.4.2)进行统计分析, 使用 limma 包(版本 3.58.1)完成 IGF2BP2 在宫颈癌组织与癌旁组织差异表达分析, 数据预处理借助 preprocessCore 包(版本 1.64.0)实现。正态分布的计量数据以  $\bar{x}\pm s$  表示, 组间比较采用 *t* 检验; 非正态分布的计量数据以  $M(Q_1, Q_3)$  表示, 组间比较采用秩和检验。计数数据以例(%)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 IGF2BP2 基因及其蛋白在多种癌症包括宫颈癌中高表达** 通过TCGA/GTEEx数据库相关数据分析结果显示, IGF2BP2在多种癌症包括宫颈癌中表达水平明显高于正常对照( $P<0.05$ , 图1A)。基于基因芯片数据集的分析结果显示, 宫颈癌组织( $n=28$ )中 IGF2BP2 表达水平明显高于正常宫颈组织( $n=24$ )( $P<0.01$ , 图1B)。TCGA 宫颈癌项目分析结果显示, 与正常组织比较, CESC 队列中 IGF2BP2 水平上调( $P<0.05$ , 图1C)。

免疫组化法检测组织芯片中 IGF2BP2 表达水平,

结果显示, 在宫颈癌组织中, IGF2BP2 蛋白呈阳性(呈棕褐色)表达, 较癌旁组织中表达显著增加( $P<0.001$ , 图1D)。qRT-PCR 检测结果显示, 宫颈癌组织中 IGF2BP2 mRNA 水平高于正常组织( $P<0.05$ , 图1E)。RT-PCR 和 Western blotting 检测结果显示, 宫颈癌细胞系(SiHa 和 Caski)中 IGF2BP2 mRNA 和蛋白表达水平均明显高于宫颈上皮细胞( $P<0.001$ , 图1F、G)。

**2.2 宫颈癌中 IGF2BP2 表达水平及其与患者生存状态及分期的相关性** 基于TCGA数据库的分析结果显示, 与低表达组患者比较, IGF2BP2 高表达组生存状态和肿瘤分期差异无统计学意义( $P>0.05$ ), 中位

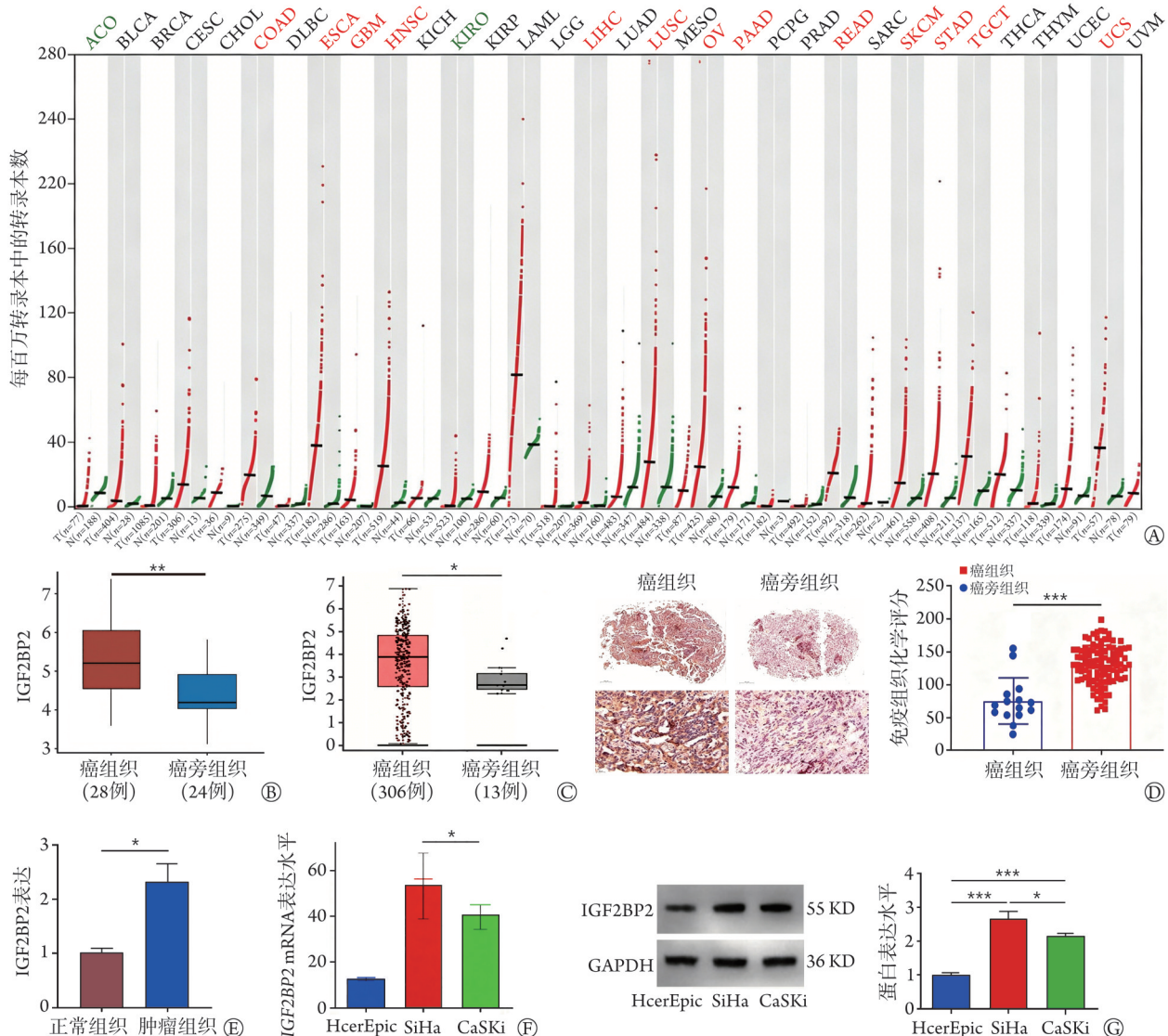


图1 IGF2BP2 基因与蛋白在宫颈癌组织和宫颈癌细胞中的表达

Fig.1 Expression of IGF2BP2 in cervical cancer tissues and cells

A. TCGA 和 GTEEx 数据库中泛癌组织和癌旁组织 IGF2BP2 表达水平 ( $P<0.05$ ); B. 宫颈癌组织 IGF2BP2 表达水平(GEO 数据库); C. 宫颈癌中 IGF2BP2 表达水平(GEPIA 数据库); D. 宫颈癌组织和癌旁组织 IGF2BP2 蛋白表达水平(免疫组化); E. 宫颈癌组织和正常组织 IGF2BP2 mRNA 水平(qRT-PCR); F. 宫颈癌细胞(SiHa 和 Caski)和宫颈上皮细胞(HcerEpic)IGF2BP2 mRNA 水平(qRT-PCR); G. 宫颈癌细胞(SiHa、Caski 和 HcerEpic)IGF2BP2 蛋白表达水平(Western blotting)。\* $P<0.05$ , \*\* $P<0.01$ , \*\*\* $P<0.001$ 。IGF2BP2. 胰岛素样生长因子 2 mRNA 结合蛋白 2; TCGA. 癌症基因组图谱; GTEEx. 基因型和表达关联; GEO. 公共基因表达数据库

生存期明显缩短( $P=0.039$ , 附表1)。基于GEPIA数据库的生存分析结果显示, IGF2BP2高表达患者与低表达患者的总生存期(overall survival, OS)及无进展生存期(disease free survival, DFS)差异无统计学意义( $P>0.05$ , 附图1A—B)。

**2.3 慢病毒转染宫颈癌细胞的效果检测** 使用敲低及上调IGF2BP2的慢病毒分别转染SiHa和Caski细胞, 获得稳定转染的下调IGF2BP2组、下调对照组, 以及上调IGF2BP2组、上调对照组细胞。qRT-PCR和Western blotting检测结果显示, 在SiHa和Caski细胞中, IGF2BP2下调组的IGF2BP2 mRNA和蛋白表达水平明显低于下调对照组( $P<0.05$ ), IGF2BP2上调组的IGF2BP2 mRNA和蛋白表达水平明显高于上调对照组( $P<0.05$ , 附图2A—D)。提示IGF2BP2慢病毒构建和转染成功。

**2.4 IGF2BP2对宫颈癌细胞增殖活性和克隆形成能**

力的影响 CCK-8实验结果显示, 与下调对照组比较, 下调IGF2BP2组SiHa和Caski细胞增殖活力受到明显抑制( $P<0.01$ ); 与上调对照组比较, IGF2BP2上调组SiHa和Caski细胞增殖活力明显增强( $P<0.01$ , 图2A)。

克隆形成实验结果显示, IGF2BP2下调组SiHa和Caski细胞克隆形成能力均较对照组明显降低(SiHa:  $P<0.001$ ; Caski:  $P<0.01$ ), IGF2BP2上调组较对照组克隆形成能力明显增高(SiHa:  $P<0.001$ ; Caski:  $P<0.001$ )(图2B)。

**2.5 IGF2BP2表达水平对宫颈癌细胞凋亡的影响** 流式细胞术检测结果显示, 在SiHa和Caski细胞中, 与对照组比较, IGF2BP2下调组细胞凋亡率明显升高(SiHa:  $P<0.001$ ; Caski:  $P<0.0001$ ), IGF2BP2上调组细胞凋亡率明显降低( $P<0.0001$ , 图3A—B)。

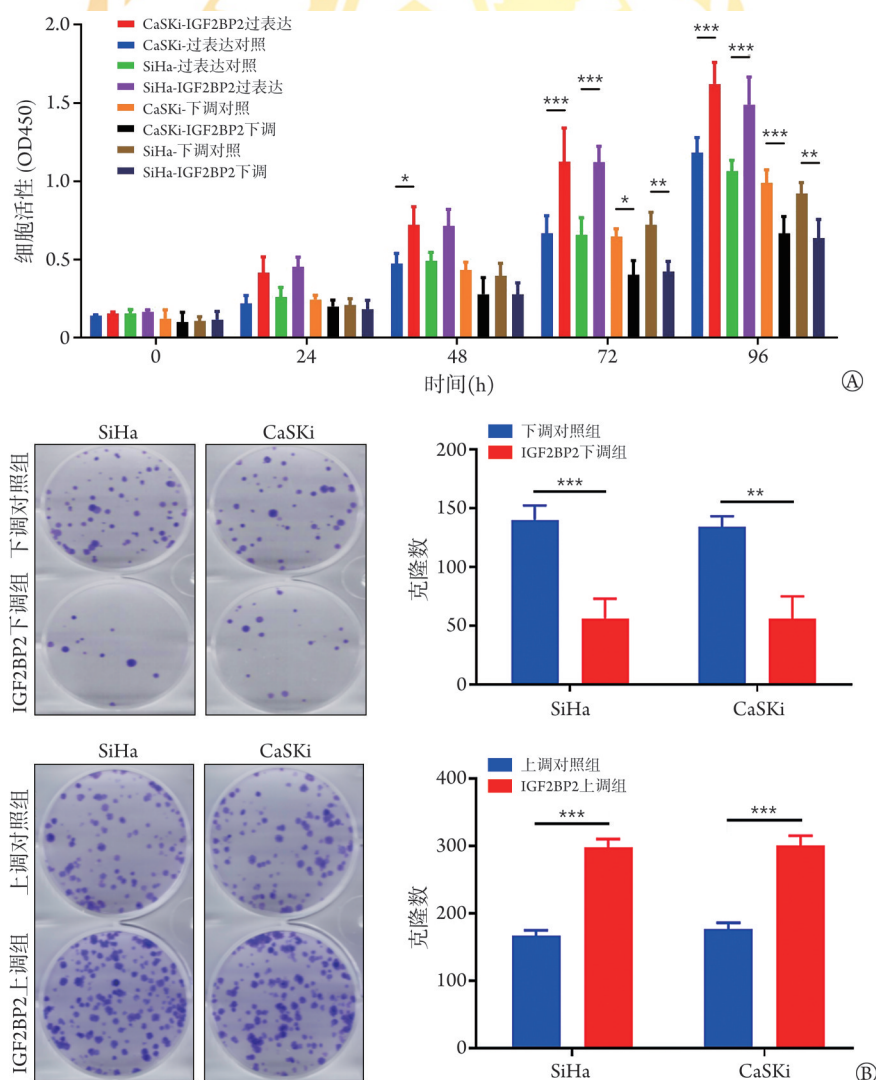


图2 IGF2BP2表达对宫颈癌细胞SiHa和Caski增殖活性和克隆形成的影响

Fig.2 Effect of IGF2BP2 expression on proliferation activity and clone effect of cervical cancer cell SiHa and Caski

A. CCK-8实验结果; B. Caski和SiHa细胞中的平板克隆实验结果。\* $P<0.05$ , \*\* $P<0.01$ , \*\*\* $P<0.001$ 。IGF2BP2. 胰岛素样生长因子2 mRNA结合蛋白

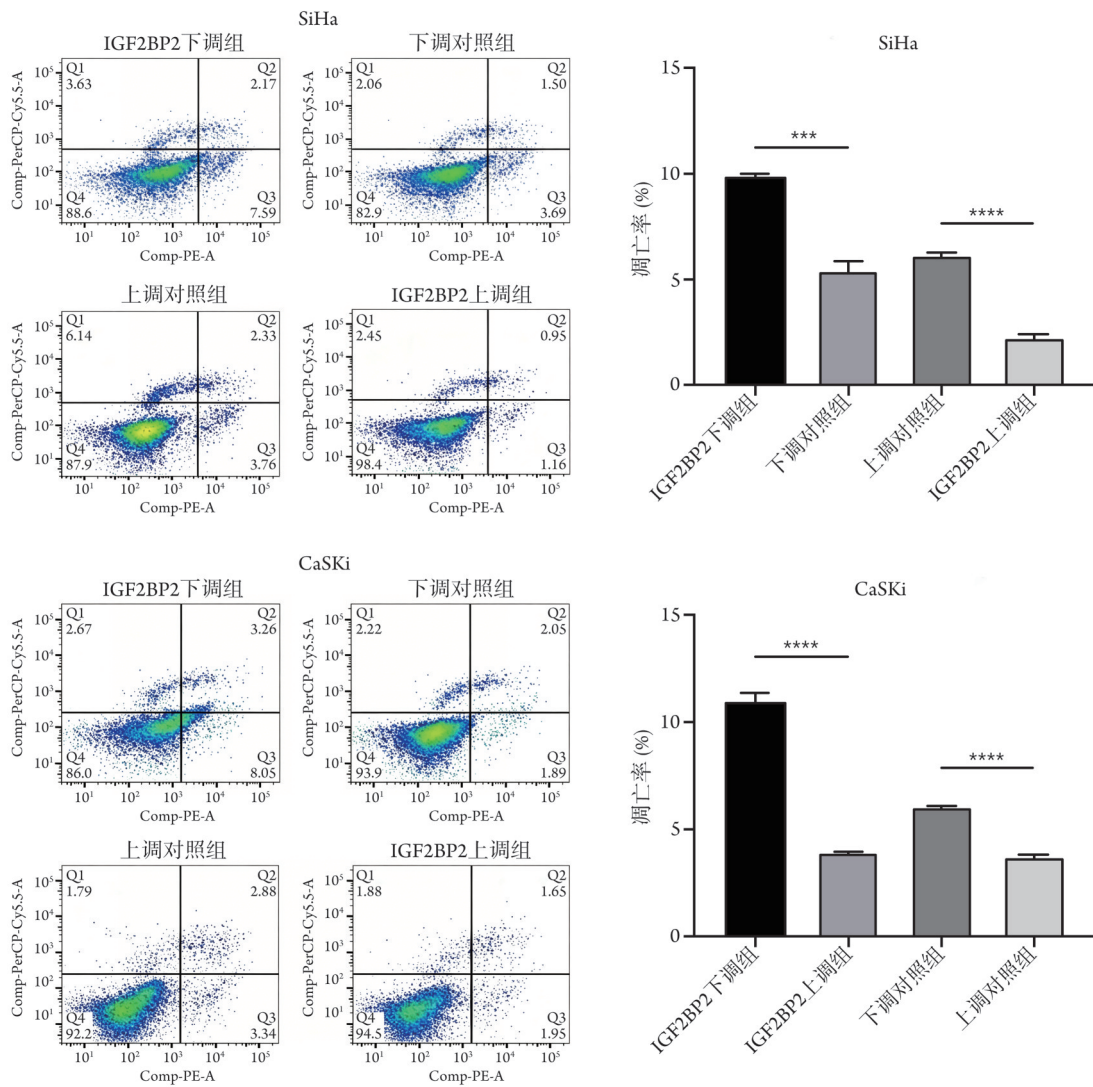


图3 IGF2BP2表达水平对宫颈癌细胞SiHa和Caski凋亡的影响

Fig.3 Effect of IGF2BP2 expression on apoptosis of cervical cancer cell SiHa and Caski

\*\*\* $P < 0.001$ , \*\*\*\* $P < 0.0001$ 。IGF2BP2. 胰岛素样生长因子2 mRNA结合蛋白2

**2.6 IGF2BP2表达水平对宫颈癌细胞迁移、侵袭能力的影响** Transwell迁移实验结果显示,与对照组比较,IGF2BP2下调组细胞迁移能力降低(SiHa:  $P < 0.01$ ; Caski:  $P < 0.05$ ), IGF2BP2上调组细胞迁移能力明显升高(SiHa:  $P < 0.0001$ ; Caski:  $P < 0.01$ , 图4A)。

侵袭实验结果显示,与对照组比较,IGF2BP2下调组细胞侵袭数量减少(SiHa:  $P < 0.001$ ; Caski:  $P < 0.05$ ), IGF2BP2上调组细胞侵袭数量增多( $P < 0.01$ , 图4B)。

**2.7 IGF2BP2对宫颈癌细胞EMT标志物N-cadherin、E-cadherin和Vimentin蛋白表达的影响** Western blotting检测结果显示,与对照组比较,IGF2BP2上调组SiHa和CaSKI细胞N-cadherin和Vimentin表达上调( $P < 0.001$ ), E-cadherin表达下调( $P < 0.05$ 或 $P < 0.01$ );而IGF2BP2下调组SiHa和CaSKI细胞N-cadherin和Vimentin表达下调( $P < 0.05$ 或 $P < 0.01$ ), E-cadherin表达

上调( $P < 0.001$ , 图5)。

### 3 讨论

IGF2BP蛋白家族作为一类癌胚蛋白,与多种肿瘤的发生、进展、转移等生物学行为及患者的低生存率密切相关。在癌症中,IGF2BP2以大量mRNA转录本为靶点,促进靶mRNA在癌变作用中的稳定和储存。例如,前列腺癌(prostate cancer, PC)中IGF2BP2蛋白高表达,敲低IGF2BP2可抑制PC细胞的增殖和迁移<sup>[8]</sup>; IGF2BP2在胃癌组织和细胞中均显著升高,作为m<sup>6</sup>A阅读器,IGF2BP2可识别胰岛素样生长因子1受体(IGF1R)mRNA中的m<sup>6</sup>A甲基化修饰位点,进而激活Ras同源基因家族蛋白A(RhoA)-Rho相关卷曲螺旋蛋白激酶(ROCK)通路来增加IGF1R的表达<sup>[9]</sup>;类甲基转移酶3(METTL3)和IGF2BP2作为致癌基因,可通过m<sup>6</sup>A-IGF2BP2依赖

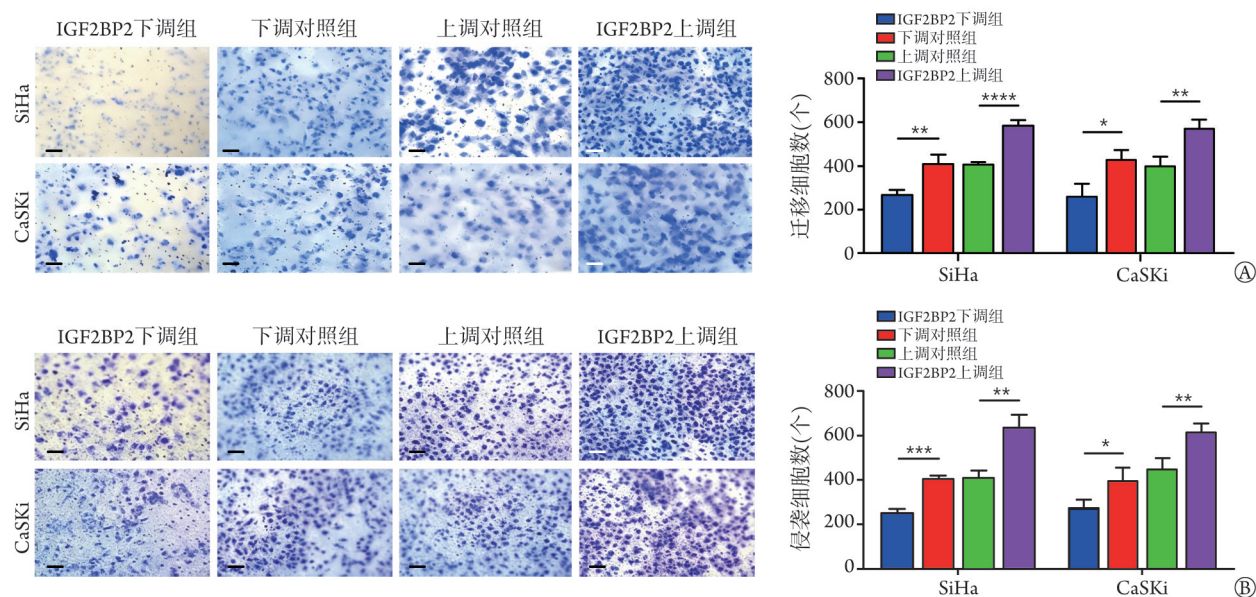


图4 IGF2BP2表达水平对宫颈癌细胞SiHa和CaSKI迁移、侵袭行为的影响(Transwell实验)

Fig.4 Effect of IGF2BP2 expression on migration and invasion of cervical cancer cells (Transwell assay)

\* $P < 0.05$ , \*\* $P < 0.01$ , \*\*\* $P < 0.001$ , \*\*\*\* $P < 0.0001$ . IGF2BP2. 胰岛素样生长因子2 mRNA结合蛋白2

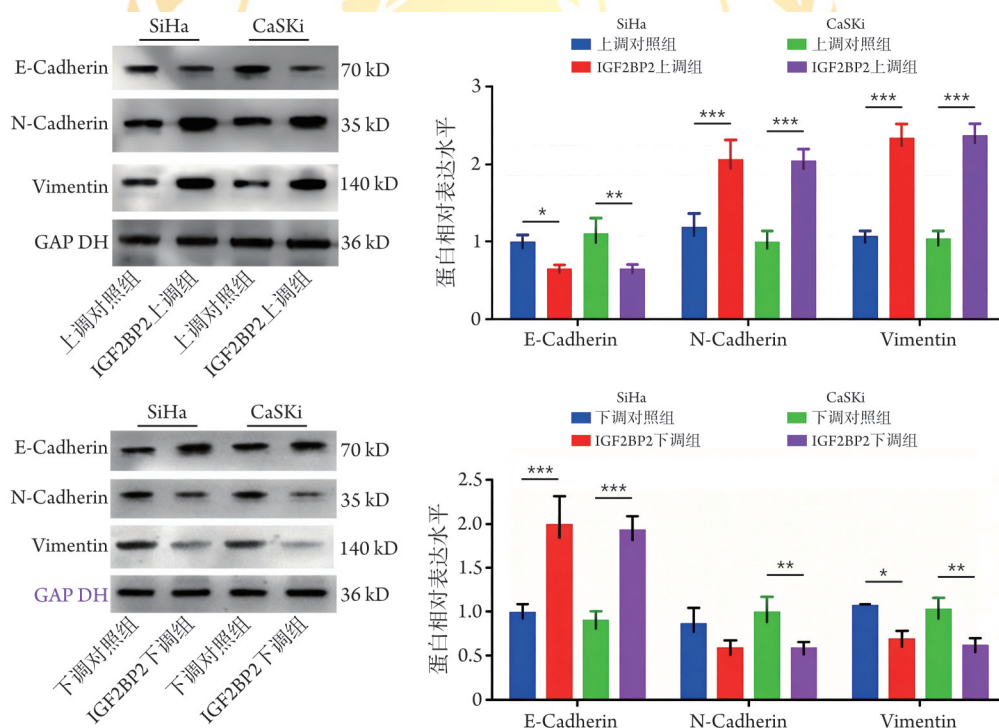


图5 IGF2BP2表达水平对宫颈癌细胞SiHa、CaSKI上皮-间质转化相关蛋白表达的影响(Western blotting)

Fig.5 Effect of IGF2BP2 expression on expression of EMT-related proteins in cervical cell SiHa and CaSKI (Western blotting)

\* $P < 0.05$ , \*\* $P < 0.01$ , \*\*\* $P < 0.001$ . IGF2BP2. 胰岛素样生长因子2 mRNA结合蛋白2

性机制维持肝细胞癌(hepatic cell cancer, HCC)细胞中瓣状核酸内切酶1(FEN1)的表达,是预测肝癌预后的潜在生物标志物<sup>[10]</sup>。

IGF2BP2是已知的两种m<sup>6</sup>A识别蛋白之一,在多种肿瘤进展、恶化方面具有重要的调控作用。IGF2BP2在多种肿瘤中高表达,可通过K同源性结构域识别具有GGC序列,调控表观遗传修饰、转录

后调控及信号通路交叉对话三重机制,驱动肿瘤增殖、转移及治疗抵抗<sup>[10-11]</sup>。例如,IGF2BP2在肝癌<sup>[10]</sup>、结直肠癌<sup>[11]</sup>中表达上调。miR-138可靶向IGF2BP2的3'-UTR抑制其表达,进而抑制低级别胶质瘤细胞的增殖和侵袭<sup>[12]</sup>。Yu等<sup>[13]</sup>发现,头颈部鳞状细胞癌(HNSCC)中20个m<sup>6</sup>A相关调控因子中,只有IGF2BP2通过识别并结合Slug编码序列(CDS)区的

m<sup>6</sup>A位点, 增强其mRNA的稳定性, 促进细胞迁移和侵袭。非小细胞肺癌(NSCLC)中circENTPD7可上调IGF2BP2, 而IGF2BP2过表达可上调程序性死亡配体-1(PD-L1), 促进NSCLC细胞的增殖、转移和免疫逃逸过程<sup>[14]</sup>。在消化道肿瘤中, CCCTC结合因子(CTCF)通过丝聚蛋白反义RNA 1(FLG-AS1)依赖性机制与异质核糖核蛋白U(HNRNPU)相互作用, 促进IGF2BP2的激活, 这种活化可促进胰腺导管癌(PDAC)细胞的增殖<sup>[15]</sup>。此外, IGF2BP2可与细胞分裂周期蛋白45(CDC45)相互作用, 增强其mRNA的稳定性, 促进HCC细胞的增殖、迁移、侵袭、EMT、糖酵解和干细胞的形成, 从而加速HCC进展<sup>[16]</sup>。Zhang等<sup>[17]</sup>发现, m<sup>6</sup>A阅读器IGF2BP2在胃癌组织和细胞中上调; 细胞功能分析显示, IGF2BP2可促进胃癌细胞的增殖和迁移, 减少细胞凋亡, 提示IGF2BP2在胃癌中可作为致癌基因发挥作用。此外, IGF2BP2可上调干扰素诱导蛋白与四肽重复2(IFIT2)、趋化因子配体20(CCL20)和CXC趋化因子10(CXCL10)等乳腺癌相关基因, 促进乳腺癌细胞的增殖和侵袭<sup>[18]</sup>。这些发现提示, IGF2BP2可通过多种途径对癌症的发生发展进行调控。然而, 作为一种新发现的m<sup>6</sup>A读取蛋白, IGF2BP2的相关研究仍处于起步阶段, 其参与多种肿瘤尤其是宫颈癌的生物学调控机制尚未阐明。本研究通过探究IGF2BP2对宫颈癌细胞增殖、迁移能力的影响及其可能的分子机制, 并寻找潜在的治疗靶点。

本研究采用TCGA数据库的生物信息学分析结果显示, IGF2BP2在宫颈癌中表达上调, 并与中位生存期有关, 提示IGF2BP2高表达预示预后不良, 检测IGF2BP2表达有助于评估宫颈癌患者临床预后。IGF2BP2可能通过影响化疗的敏感性, 加重患者的不良预后。Jiang等<sup>[19-20]</sup>报道, IGF2BP2可上调肿瘤细胞中转录因子c-myc的表达, 而c-myc可增强乳酸脱氢酶A的活性, 促进肿瘤细胞对多西他赛、顺铂等的耐药, 导致肿瘤易发生复发和转移。研究显示, IGF2BP2的小分子抑制剂JX5或敲除肿瘤细胞IGF2BP2, 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, 改善预后, 是潜在的肿瘤治疗新方案<sup>[21]</sup>。IGF2BP2可能是宫颈癌治疗的潜在靶点。

本研究显示, 敲低IGF2BP2, 可导致宫颈癌细胞(SiHa和Caski)的增殖、侵袭和迁移受到抑制, 细胞中与EMT相关的蛋白E-cadherin表达上调, N-cadherin和Vimentin表达水平下调; 而过表达IGF2BP2则可促进宫颈癌细胞的EMT过程。EMT在肿瘤细胞迁移过程中发挥关键作用, 是癌细胞获得

侵袭性和迁移能力的重要机制, 涉及上皮细胞向间充质细胞表型的变化。有研究显示, 多种信号可诱发EMT, 使肿瘤细胞原位浸润分离, 并表现出肿瘤干细胞样特性, 进入循环系统后转移至远处, 诱导相同的细胞增殖并孕育出新的肿瘤<sup>[22]</sup>。因此, 靶向调控EMT相关信号通路可能成为抑制肿瘤转移的重要策略。microRNA、长链非编码RNA(lncRNA)等可通过调节EMT转录因子[如蜗牛(Snail)蛋白、Twist和锌指E盒结合同源异型盒(ZEB)家族]的表达, 导致细胞间黏附力下降, 上皮基底细胞极性丧失, 细胞游走性明显增加, 使肿瘤细胞的迁移能力增强, 是恶性肿瘤侵袭、转移的关键步骤。深入解析EMT动态变化机制, 有助于寻找新的生物标志物和治疗靶点, 为遏制恶性肿瘤扩散提供理论依据。EMT与宫颈癌、胃癌、结直肠癌、乳腺癌等的肿瘤周围浸润和继发远处转移密切相关<sup>[23]</sup>。本研究也显示, IGF2BP2在宫颈癌中可能通过影响EMT进一步促进侵袭和迁移进程。在肿瘤细胞中, 上皮细胞标志物E-cadherin表达下调提示上皮细胞向间充质形式转化, 细胞间黏附减弱和细胞迁移能力增强, 加速血管内皮生长因子-C(VEGF-C)和其他促血管生成因子的释放<sup>[24]</sup>, 最终促进宫颈癌淋巴结转移。本研究结果显示, 敲低IGF2BP2可抑制宫颈癌细胞的EMT, 对防治宫颈癌有望发挥积极作用。

本研究存在一定的局限性。首先, 由于本研究的样本量有限, 其分析结果可能存在偏倚; 其次, 本研究主要基于体外细胞实验数据, 所揭示的通路机制尚待通过动物模型进行系统性验证。

综上所述, IGF2BP2在宫颈癌中表达明显升高, 并与患者的中位生存期相关; 功能试验提示IGF2BP2作为m<sup>6</sup>A阅读器, 可加剧宫颈癌细胞的恶性表型, 促进其增殖、迁移和侵袭; 因而, IGF2BP2可能成为宫颈癌靶向治疗的潜在靶点。临床上, 可根据IGF2BP2蛋白表达水平评估宫颈癌患者的预后, 制定针对性的诊治及随访方案; 未来应整合多组学数据, 开发基于IGF2BP2分子分型的治疗策略, 实现肿瘤的个体化精准治疗。

**数据共享声明** 原始数据可向通信作者(ainiwaer0616@163.com)申请。

#### 【附加材料】

附表1及附图1—2见<https://dx.doi.org/10.11855/j.issn.0577-7402.2026.0422FJ>。  
请扫描右方二维码获取。



#### 【参考文献】

[1] Dzinamarira T, Moyo E, Dzobo M, et al. Cervical cancer in sub-

- Saharan Africa: an urgent call for improving accessibility and use of preventive services[J]. *Int J Gynecol Cancer*, 2023, 33(4): 592-597.
- [2] Lewis RM, Naleway AL, Klein NP, *et al.* Changes in cervical cytology results and human papillomavirus types among persons screened for cervical cancer, 2007 and 2015-2017[J]. *J Low Genit Tract Dis*, 2022, 26(2): 135-139.
- [3] Gaber G, El Achy S, Khedr GA, *et al.* Impact of p53, HIF1a, Ki-67, CA-9, and GLUT1 expression on treatment outcomes in locally advanced cervical cancer patients treated with definitive chemoradiation therapy[J]. *Am J Clin Oncol*, 2021, 44(2): 58-67.
- [4] Singh D, Vignat J, Lorenzoni V, *et al.* Global estimates of incidence and mortality of cervical cancer in 2020: a baseline analysis of the WHO Global Cervical Cancer Elimination Initiative[J]. *Lancet Glob Health*, 2023, 11(2): e197 - e206.
- [5] Zhang J, Jiang P, Tu Y, *et al.* Significance of the number of intermediate-risk factors in cervical cancer patients treated with radical hysterectomy: a retrospective study of 976 patients[J]. *J Invest Surg*, 2022, 35(5): 1098-1105.
- [6] Birrer MJ, Fujiwara K, Oaknin A, *et al.* The changing landscape of systemic treatment for cervical cancer: rationale for inhibition of the TGF- $\beta$  and PD-L1 pathways[J]. *Front Oncol*, 2022, 12: 814169.
- [7] Dai N, Rapley J, Angel M, *et al.* mTOR phosphorylates IMP2 to promote IGF2 mRNA translation by internal ribosomal entry[J]. *Genes Dev*, 2011, 25(11): 1159-1172.
- [8] Cao P, Wu Y, Sun D, *et al.* IGF2BP2 promotes pancreatic carcinoma progression by enhancing the stability of B3GNT6 mRNA *via* m6A methylation[J]. *Cancer Med*, 2023, 12(4): 4405-4420.
- [9] Liu D, Xia AD, Wu LP, *et al.* IGF2BP2 promotes gastric cancer progression by regulating the IGF1R-RhoA-ROCK signaling pathway[J]. *Cell Signal*, 2022, 94: 110313.
- [10] Pu J, Wang J, Qin Z, *et al.* IGF2BP2 promotes liver cancer growth through an m6A-FEN1-dependent mechanism[J]. *Front Oncol*, 2020, 10: 578816.
- [11] Wang Y, Lu JH, Wu QN, *et al.* LncRNA LINRIS stabilizes IGF2BP2 and promotes the aerobic glycolysis in colorectal cancer[J]. *Mol Cancer*, 2019, 18(1): 174.
- [12] Yang Y, Liu X, Cheng L, *et al.* Tumor suppressor microRNA-138 suppresses low-grade glioma development and metastasis *via* regulating IGF2BP2[J]. *Onco Targets Ther*, 2020, 13: 2247-2260.
- [13] Yu D, Pan M, Li Y, *et al.* RNA N6-methyladenosine reader IGF2BP2 promotes lymphatic metastasis and epithelial-mesenchymal transition of head and neck squamous carcinoma cells *via* stabilizing slug mRNA in an m6A-dependent manner[J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2022, 41(1): 6.
- [14] Yu H, Zhang Y, Yang R, *et al.* CircENTPD7 affects the immune escape of non-small cell lung cancer cells by modulating the IGF2BP2/PD-L1 axis[J]. *Oncol Lett*, 2025, 29(3): 112.
- [15] Liu Y, Liu P, Duan S, *et al.* CTCF enhances pancreatic cancer progression *via* FLG-AS1-dependent epigenetic regulation and macrophage polarization[J]. *Cell Death Differ*, 2025, 32(4): 745-762.
- [16] Wu T, Liao L, Wu T, *et al.* IGF2BP2 promotes glycolysis and hepatocellular carcinoma stemness by stabilizing CDC45 mRNA *via* m6A modification[J]. *Cell Cycle*, 2023, 22(20): 2245-2263.
- [17] Zhang Z, Xing Y, Gao W, *et al.* N(6)-methyladenosine (m(6)A) reader IGF2BP2 promotes gastric cancer progression *via* targeting SIRT1[J]. *Bioengineered*, 2022, 13(5): 11541-11550.
- [18] Gao C, Li L, Jin X, *et al.* The involvement of insulin-like growth factor 2 messenger ribonucleic acid-binding protein 2 in the regulation of the expression of breast cancer-related genes[J]. *Breast Cancer (Dove Med Press)*, 2022, 14: 311-322.
- [19] Jiang X, Guo SH, Wang SHO, *et al.* EIF4A3-induced circARHGAP29 promotes aerobic glycolysis in docetaxel-resistant prostate cancer through IGF2BP2/c-Myc/LDHA signaling[J]. *Cancer Res*, 2022, 82(5): 831-845.
- [20] Wu EY, Huang LP, Bao JH. MiR-96-5p regulates cervical cancer cell resistance to cisplatin by inhibiting LncRNA TRIM52-AS1 and promoting IGF2BP2[J]. *Kaohsiung J Med Sci*, 2022, 38(12): 1178-1189.
- [21] Feng P, Chen D, Wang X, *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.
- [22] Hu B, Tian X, Li Y, *et al.* Epithelial-mesenchymal transition may be involved in the immune evasion of circulating gastric tumor cells *via* downregulation of ULBP1[J]. *Cancer Med*, 2020, 9(8): 2686-2697.
- [23] 欧阳文, 吴晓丹, 陈茜, 等. 长链非编码 RNA 与结直肠癌上皮间质转化的研究进展[J]. *山东医药*, 2018, 58(2): 111-114.
- [24] Jae GL, Ilkyu P, Hannah L, *et al.* Integrating E-cadherin expression levels with TNM staging for enhanced prognostic prediction in colorectal cancer patients[J]. *BMC Cancer*, 2025, 25(1): 150.

(责任编辑: 蒋铭敏, 郭蕊)