

IMP3 与 IGF2 在乙肝相关性肝癌组织中表达及与临床病理特征的关系

胡 帅¹,俞 悦¹,高 云¹,吕 凌¹,李国强^{1,2*}

(¹南京医科大学第一附属医院肝脏移植中心,江苏 南京 210029;²江苏盛泽医院普外科,江苏 苏州 215226)

[摘要] 目的:研究胰岛素样生长因子 2 mRNA 结合蛋白 3(IMP3)与胰岛素样生长因子 2(IGF2)在乙肝相关性肝癌中的表达,并探讨二者的相关性及其与乙肝相关性肝癌临床病理特征的关系。方法:采用免疫组织化学法,检测 82 例乙肝相关性肝癌组织及对应癌旁组织中 IMP3 及 IGF2 的表达;采用实时定量聚合酶链式反应法检测 32 例冰冻肝癌组织中 IMP3 及 IGF2 mRNA 含量;采用蛋白质印迹法检测 4 例 IMP3 强阳性染色及 4 例 IMP3 阴性染色对应的冰冻肝癌组织中 IMP3 及 IGF2 蛋白含量。结果:IMP3 在 62.2%肝癌组织中表达,在癌旁组织中不表达。IGF2 在 59.8%肝癌组织及 14.6%癌旁组织中表达。同时,IMP3 与 IGF2 在乙肝相关性肝癌组织中表达密切相关 ($r_s = 0.335, P = 0.002$)。另外,IMP3 高表达与 Edmondson-Steiner 3~4 级 ($P = 0.001$)、TNM 3~4 期 ($P = 0.001$)、 α -甲胎蛋白(AFP) > 200 ng/ml ($P = 0.012$)及伴有门脉癌栓的肿瘤 ($P = 0.018$)均密切相关;与 IMP3 表达相似,IGF2 高表达亦与 Edmondson-Steiner 3~4 级 ($P = 0.001$)、TNM 3~4 期 ($P < 0.001$)及伴有门脉癌栓的肿瘤 ($P < 0.001$)密切相关。结论:IMP3 与 IGF2 在乙肝相关性肝癌组织中表达密切相关,同时,IMP3 与 IGF2 蛋白分子的检测有助于判断肿瘤恶性分化程度及进展。

[关键词] IMP3;IGF2;乙肝相关性肝癌;临床病理特征

[中图分类号] R735.7

[文献标志码] A

[文章编号] 1007-4368(2014)05-568-06

doi:10.7655/NYDXBNS20140507

Expression of IMP3 and IGF2 in hepatitis B-virus associated hepatocellular carcinoma and the relationship with clinicopathological features

Hu Shuai¹, Yu Yue¹, Gao Yun¹, Lü Ling¹, Li Guoqiang^{1,2*}

(¹Liver Transplantation Center, the First Affiliated Hospital of NJMU, Nanjing 210029; ²Department of General Surgery, Shengze Hospital, Suzhou 215226, China)

[Abstract] **Objective:** To investigate the expression of insulin-like growth factor 2 mRNA binding protein 3 (IMP3) and insulin-like growth factor 2 (IGF2) in hepatitis B-virus associated hepatocellular carcinoma (HBV-HCC) and study the correlation between IMP3 and IGF2 as well as their relationship with clinicopathological features of HBV-HCC. **Methods:** IMP3 and IGF2 were detected in 82 paraffin-embedded tumor tissues and corresponding adjacent benign tissues from HBV-HCC patients by immunohistochemical assay. IMP3 and IGF2 mRNA were detected in selected 32 freezing tissues by Real-time PCR. IMP3 and IGF2 proteins were detected in 4 strong positive and 4 negative immunohistochemical staining tissues by Western blot analysis. **Results:** IMP3 was expressed in 62.2% HBV-HCC tissues, but not detected in adjacent benign tissues. IGF2 was expressed in 59.8% HBV-HCC tissues and 14.6% adjacent benign tissues. Meanwhile, the expression of IMP3 was significantly correlated with IGF2 expression in HBV-HCC tissues ($r_s = 0.335, P = 0.002$). Additionally, our results showed that IMP3 expression was significantly correlated with TNM 3~4 tumor stage ($P = 0.001$), Edmondson-Steiner 3~4 tumor grade ($P = 0.001$), Alpha Fetal Protein (AFP) > 200 ng/ml ($P = 0.012$) and portal vein tumor thrombus ($P = 0.018$). Similar to the expression of IMP3, IGF2 expression was significantly correlated with Edmondson-Steiner 3~4 tumor grade ($P = 0.001$), TNM 3-4 tumor stage ($P < 0.001$) and portal vein tumor thrombus ($P < 0.001$). **Conclusion:** Our results indicate that IMP3 was significantly correlated with IGF2 expression in HBV-HCC and detection of IMP3 and IGF2 was helpful to evaluate the differentiation and progression of HBV-HCC.

[Key words] IMP3;IGF2;HBV-HCC;clinicopathological characteristics

[Acta Univ Med Nanjing, 2014, 34(05):568-573]

[基金项目] 江苏省兴卫工程重点人才(RC201152);江苏省六大大人才高峰项目(2013)

*通信作者(Corresponding author), E-mail:liguoqiang@njmu.edu.cn

肝癌在所有肿瘤中发病率和致死率分别位居第 5 位和第 3 位,全球每年新确诊的肝癌患者人数超过 50 万^[1],而我国每年新发病人占全球新发病人数的 55%以上。手术切除肿瘤是目前治疗早期肝癌的最佳手段,明显改善了肝癌患者总体生存率,虽然如此,术后早期复发及转移依然威胁着肝癌术后患者的生存^[2]。阐明肝癌的发病机制并探究与肝癌发生和进展相关的生物分子能够给肝癌的治疗提供新的策略。目前, α -甲胎蛋白(AFP)被公认为肝癌标志分子,与肝癌的进展及预后密切相关,但在临床治疗方面的应用价值较小。因此,探寻与肝癌发生及进展相关的新的生物标志分子成为目前研究的热点。

胰岛素样生长因子 2 mRNA 结合蛋白 3(IMP3)是胰岛素样生长因子 2 (IGF2) mRNA 结合蛋白家族(IMP3s)中的一员^[3]。该家族蛋白在 mRNA 定位、稳定及翻译过程中发挥重要作用^[4-6]。IMP3 基因位于染色体 7p11.5^[7],编码 1 条 4 350 个碱基对的 mRNA 和 1 个由 580 个氨基酸组成的蛋白分子。IMP3 在人和小鼠胚胎早期上皮、肌肉及胎盘组织中表达,而在成人组织中低或不表达^[4,8]。研究发现 IMP3 表达于多种癌组织,包括胰腺癌、肾细胞癌、直肠癌、肝癌、卵巢癌、乳腺癌、黑色素瘤、肺癌、膀胱癌等^[9-21]。同时,研究亦表明 IMP3 高表达能够促进肿瘤细胞增殖和侵袭^[5-6],但是其机制目前仍未明确。据文献报道,IMP3 可通过增强 IGF2 的表达促进白血病细胞(K562)的增殖^[5],同时,IMP3 与肝细胞癌患者肿瘤大小密切相关^[10],这些表明 IMP3 具有促进肿瘤细胞在体内及体外增殖的作用。另外,IMP3 在肝癌中的表达率与乙肝病毒感染相关,其不同病因所导致的肝癌中表达率不同^[9-10]。在我国,肝癌主要由乙肝发展而来。因此,本研究选取乙肝相关性肝癌患者为研究对象,检测 IMP3 与 IGF2 在乙肝相关性肝癌组织中的表达,探讨二者的相关性及其与乙肝相关性肝癌患者临床病理特征的关系。

1 对象和方法

1.1 对象

收集 2013 年 1~5 月南京医科大学第一附属医院肝脏外科 82 例乙肝相关性肝癌患者肿瘤组织和对应的癌旁组织、对应的 32 例新鲜冰冻肝癌组织及相关临床资料。其中男 47 例,女 35 例,中位年龄 57 (29~78)岁。根据 TNM 分期法,1~2 期 45 例,3~4 期 37 例。根据 Edmondson-Steiner 分级法 1~2 级 42 例,3~4 级 40 例。

1.2 方法

1.2.1 免疫组织化学(IHC)染色法检测

5 μ m 石蜡切片经脱蜡、水化、高压煮沸抗原热修复 10 min,3%过氧化氢孵育 10 min,一抗孵育(IMP3,1:100,Abcam 公司,美国;IGF2,1:100,Santa Cruz 公司,美国)4 $^{\circ}$ C过夜;磷酸盐缓冲液洗 3 次,然后相应的免疫球蛋白 G(中杉金桥公司,北京)孵育 20 min,PBS 洗 3 次;连接生物素的过氧化物酶(中杉金桥公司,北京)孵育 20 min,磷酸盐缓冲液洗 3 次。DAB 显色,苏木素复染、脱水、封片,显微镜下观察。IMP3 为胞质染色,IGF2 胞质和胞核均着色,二者镜下细胞阳性数>10%定义为阳性。

1.2.2 实时定量聚合酶链式反应法 (real-time PCR analysis)

使用 TRIzol (Introvigen 公司,美国)提取组织总 mRNA,取 1 μ g 总 RNA 进行反转录(PrimeScript RT reagent Kit,TaKaRa 公司,日本)。反转录产物用于 Real-time PCR 反应(SYBR Green I,TaKaRa 公司,日本)。使用 step-one 实时定量 PCR 反应体系进行检测。引物:IMP3-F:3'-ACTTCTATGCTTGCCAGGT-TG-5',IMP3-R:3'-TGAGCCTTTACTTCCGTCTTG-5'; IGF2-F:3'-GGGATGGAACCTGA-TGGAAAC-5',IGF2-R:3'-ATTGCTCTACCCACCCA-AGAC-5';GAPDH-F:3'-CACCCTCCTCCACCTTT-G-5',GAPDH-R:3'-CCACCACCCTGTTGCTGTAG-5'。

1.2.3 蛋白质印迹法(Western blot)

从新鲜冷冻组织抽提蛋白,95 $^{\circ}$ C煮 10 min,每孔上样 30 μ g,10%聚丙烯酰胺凝胶电泳分离蛋白,PVDF 转膜,5%脱脂奶粉室温封闭 1 h,一抗孵育,4 $^{\circ}$ C过夜。TBST 漂洗,相应的二抗(1:2 000,北京中杉金桥)室温孵育 1 h,洗膜,SuperSignal West Pico 化学发光试剂(Thermo 公司,美国)显影。 β -actin(1:500,Biolegend 公司,美国)作为内参。

1.3 统计学方法

采用 SPSS16.0 统计软件,IMP3 及 IGF2 与肝癌临床病理特征相关性分析采用 Chi-square 检验或 Fisher 精确检验。IMP3 与 IGF2 表达相关性采用 Pearson 检验。定量结果统计学差异采用双侧 *t* 检验。所有统计学检验中双侧 $P \leq 0.05$ 为差异有统计学意义。

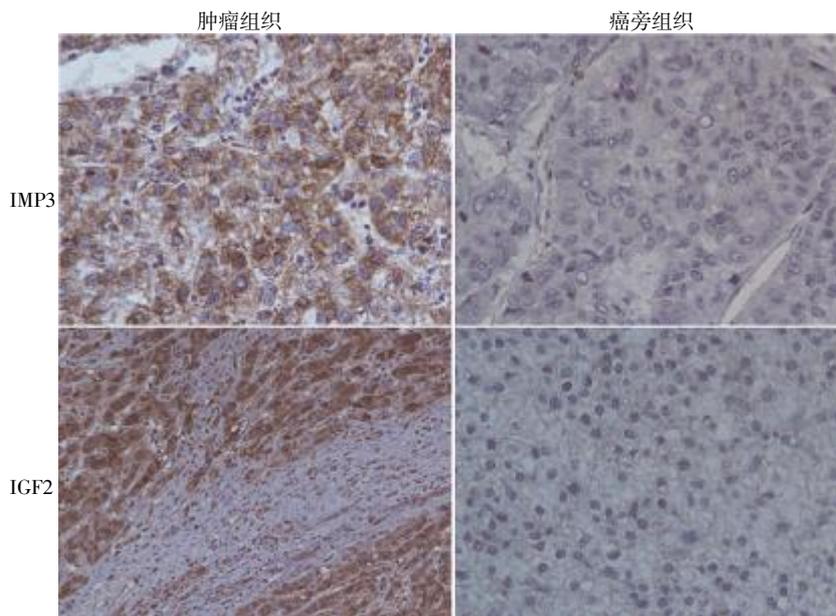
2 结果

2.1 IMP3 与 IGF2 在肝癌、癌旁组织中的表达

采用 IHC 检测 IMP3 在 62.2%(51/82)肝癌组

织中表达,而在癌旁组织中均不表达。IMP3 阳性表现为细胞质棕黄色染色(图 1)。IGF2 在肝癌组织中阳性表达率为 59.8%(49/82),细胞质和细胞核均呈现棕黄色染色(图 1)。不同于 IMP3 的表达,IGF2 在 14.6% (12/82)癌旁组织中表达,在癌旁组织中的表达率明显低于其在肝癌组织中的表达率 ($P < 0.001, n = 82$)。Real-time PCR 检测结果显示,IMP3

mRNA 在 IHC 染色 IMP3 阳性组织中的含量明显高于其在 IHC 染色 IMP3 阴性组织中的含量 ($P < 0.001$);同时,IHC 染色 IGF2 阳性组织中 IGF2 mRNA 含量明显高于 IHC 染色 IGF2 阴性组织中 IGF2 mRNA 含量($P = 0.006$,图 2),二者 Real-time PCR 结果均与 IHC 染色结果一致,证明 IHC 染色结果准确可靠。



左侧为肿瘤组织,右侧为癌旁组织。

图 1 IMP3 为胞质棕黄色着色,IGF2 为胞质胞核均棕黄色着色(IHC 染色,×200)

Figure 1 IMP3 positive cells showed brown staining in the cytoplasm. IGF2 positive cells showed brown staining both in the cytoplasm and cell membrane (IHC staining,×200)

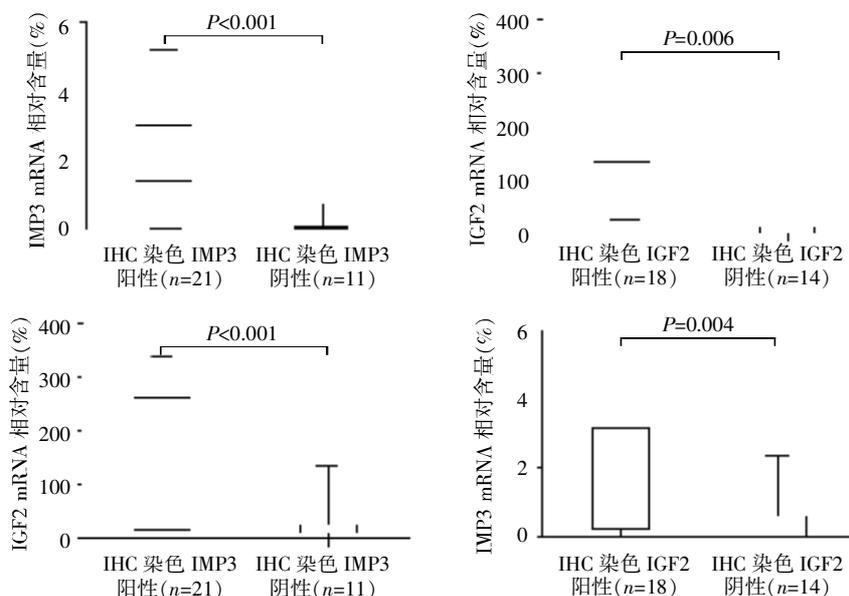


图 2 Real-time PCR 检测肿瘤组织中 IMP3 及 IGF2 mRNA 含量

Figure 2 IMP3 and IGF2 mRNA levels in freezing HBV-HCC tissues detected by Real-time PCR analysis

2.2 IMP3 表达与乙肝相关性肝癌临床病理特征的关系

IMP3 与乙肝相关性肝癌的临床病理特征密切相关(表 1)。IMP3 在 AFP > 200 ng/ml 患者中的阳性率明显高于其在 AFP ≤ 200 ng/ml 患者中的阳性率 ($P = 0.012$);IMP3 在 TNM 3~4 期、Edmondson-Steiner 3~4 级肿瘤组织中阳性率均显著高于其在 TNM 1~2 期、Edmondson-Steiner 1~2 级肿瘤中的阳性率(P 均 = 0.001);伴有门静脉癌栓患者的肿瘤组织中 IMP3 阳性率增高($P = 0.018$)。在本研究中,未发现 IMP3 与性别($P = 0.416$)、年龄($P = 0.362$)及肿瘤大小($P = 0.334$)存在相关性。

表 1 IMP3 与乙肝肝癌临床病理特征的相关性

Table 1 IMP3 and clinicopathological parameters of HBV-HCC

病理参数	总数	IMP3 阳性	IMP3 阴性	P 值
性别				0.416
男	47	31	16	
女	35	20	15	
年龄(岁)				0.362
> 55	37	25	12	
≤55	45	26	19	
AFP(ng/ml)				0.012
> 200	41	31	10	
≤200	41	20	21	
肿瘤大小(cm)				0.334
> 5	40	27	13	
≤5	42	24	18	
门脉癌栓				0.018
有	29	23	6	
无	53	29	25	
Edmondson-Steiner 分级				0.001
1~2	42	19	23	
3~4	40	32	8	
TNM 分期				0.001
1~2	45	12	27	
3~4	37	37	7	

2.3 IGF2 表达与乙肝相关性肝癌临床病理特征的关系

IGF2 表达与乙肝相关性肝癌临床病理特征结果显示(表 2):IGF2 高表达与 TNM 3~4 期肿瘤($P < 0.001$)、Edmondson-Steiner 3~4 级肿瘤 ($P = 0.001$)及伴有门静脉癌栓肿瘤($P < 0.001$)密切相关。另外,IGF2 与肿瘤大小存在一定的相关性,IGF2 阳性肿瘤中 55.1% (27/49)直径 > 5 cm,而在 IGF2 阴性肿瘤中 39.4% (13/33)直径 > 5 cm,但差异无统计学意义($P = 0.163$)。同时,本研究结果显示,在 AFP

值 > 200 ng/ml 与 ≤ 200 ng/ml 的肝癌组织中,IGF2 表达无明显差异 ($P = 0.822$),而 IGF2 在 AFP 值 > 100 ng/ml 的肝癌组织中表达显著高于其在 AFP 值 ≤ 100 ng/ml 的肝癌组织中的表达($P = 0.018$,表 2 中未显示)。与 IMP3 相似,IGF2 的表达亦与患者性别($P = 0.969$)、年龄($P = 0.960$)无相关性。

表 2 IGF2 与乙肝相关性肝癌临床病理特征的关系

Table 2 IGF2 and clinicopathological parameters of HBV-HCC

病理参数	总数	IGF2 阳性	IGF2 阴性	P 值
性别				
男	47	28	21	0.969
女	35	21	14	
年龄(岁)				
> 55	37	22	15	0.960
≤55	45	27	18	
AFP(ng/ml)				
> 200	41	25	16	0.822
≤200	41	24	17	
肿瘤大小(cm)				
> 5	40	27	13	0.163
≤5	42	22	20	
门脉癌栓				
有	29	22	7	<0.001
无	53	27	26	
Edmondson-Steiner 分级				
1~2	42	18	24	0.001
3~4	40	31	9	
TNM 分期				
1~2	45	19	26	<0.001
3~4	37	30	7	

2.4 IMP3 与 IGF2 相关性

研究结果显示,IGF2 在 IMP3 阳性肝癌组织中阳性率明显高于其在 IMP3 阴性组织中的阳性率,分别为 72.5% (37/51)和 38.7% (12/31) (Pearson 相关分析 $r_n = 0.335, P = 0.002$,表 3),说明在肝癌组织中 IMP3 与 IGF2 的表达存在相关性。为进一步说明二者在乙肝相关性肝癌组织中的关系,本研究选择 4 例 IHC 染色 IMP3 强阳性和 4 例 IHC 染色 IMP3 阴性组织对应的新鲜冰冻乙肝相关性肝癌组织,提取蛋白质并采用 Western blot 法检测。结果显示 IHC 染色 IMP3 阳性组织中 IMP3 均为阳性,并且 IHC 染色 IMP3 阴性组织中 IMP3 均为阴性;同时, IHC 染色 IMP3 阳性组织中 IGF2 均呈阳性, IHC 染色 IMP3 阴性组织中 IGF2 呈弱阳性或阴性(图 3)。另外,Real-time PCR 检测 32 例冰冻肝癌组织 mRNA 结果显示,IGF2 mRNA 在 IMP3 阳性组织中含

量显著高于其在IMP3阴性组织中的含量 ($P < 0.001$, 图2C), 同时, IMP3 mRNA在IGF2阳性组织中含量明显高于其在IGF2阴性组织中的含量 ($P = 0.004$, 图2D)。综上所述, 本研究结果表明在乙肝相关性肝癌组织中IMP3与IGF2表达具有相关性。

表3 IMP3与IGF2在乙肝肝癌组织中表达的相关性

Table 3 Correlation between IMP3 and IGF2 expression in HBV-HCC tissues

IGF2	IMP3		r_n 值	P 值
	+	-		
+	37	12	0.335	0.002
-	14	19		



图3 Western blot检测冰冻肝癌组织中IMP3、IGF2蛋白
Figure 3 IMP3 and IGF2 protein in freezing HBV-HCC tissues detected by Western blot analysis

3 讨论

IMP3是最近发现的一种癌胚蛋白,在人和小鼠胚胎早期上皮、肌肉及胎盘组织中表达,而在成人组织中低或不表达^[4,8]。目前研究表明,IMP3在多种恶性肿瘤中表达,同时,在体外实验中IMP3促进肿瘤细胞的生长和侵袭^[5-6,9-21]。IMP3在肿瘤中表达而在正常组织中不表达表明其有望成为肿瘤诊断和治疗的靶分子。已有报道,采用细针穿刺取少量待检组织检测IMP3分子的表达可用于肝癌的诊断^[9]。另外,IGF2已经被公认能够通过自分泌或者旁分泌的形式促进肿瘤原位生长^[22]。据报道,IGF2在晚期结肠癌中表达明显升高^[23],说明IGF2具有促进肿瘤进展的作用。据文献报道,IMP3能够结合IGF2 mRNA并增强其翻译^[5,24],从而促进白血病细胞(K562)生长及抑制经电离辐射处理的K562细胞凋亡。以上说明IGF2可能是IMP3促进肿瘤发生和进展的调节靶点之一。

本研究对IMP3、IGF2在乙肝相关性肝癌组织中表达的相关性及二者与乙肝相关性肝癌临床病理特征的关系进行了研究。研究结果显示,IMP3在62.2% (51/82)肝癌组织中表达。IMP3在高AFP水平、Edmondson-Steiner 3~4级、TNM 3~4期及伴有门静脉癌栓肝癌组织中阳性率均明显升高,而IMP3

表达与患者性别、年龄及肿瘤大小无相关性。同时,结果显示,IGF2在59.8% (49/82)肝癌组织中表达。与IMP3表达相似,IGF2在Edmondson-Steiner 3~4级、TNM 3~4期及伴有门静脉癌栓肝癌组织中阳性率均明显升高;IGF2高表达与肿瘤大小有一定的相关性,但差异无统计学意义。另外,我们发现在乙肝相关性肝癌组织中IMP3与IGF2的表达存在显著的相关性,说明与IMP3在体外细胞中通过增强IGF2表达促进肿瘤细胞增殖相同^[5],在肝癌组织中IMP3亦可能通过增强IGF2表达促进肿瘤生长及进展。然而,本研究结果显示IMP3及IGF2与肿瘤大小无明显相关性,这可能与本研究的病例数相对较少以及肿瘤生长调控机制的复杂性有关。另外,本研究发现AFP水平与IMP3密切相关,而与IGF2无相关性,分析其原因如下:首先,以200 ng/ml为界限研究AFP值高低与IMP3及IGF2在乙肝相关性肝癌中的相关性,而数据分析结果显示:若将此界值降为100 ng/ml时,IMP3及IGF2均与AFP密切相关;其次,本研究中病例数相对较少也可能是导致IMP3及IGF2与AFP及其他临床病理特征差异的原因。

综上所述,在乙肝相关性肝癌组织中,IMP3与IGF2的表达存在显著相关性,同时,二者的表达与乙肝相关性肝癌临床病理特征密切相关。另外,对于IMP3是否通过增强IGF2表达以促进肝癌恶化及进展,本研究小组将在肝癌细胞中进一步深入研究。目前,关于IMP3调节靶点的研究还较少,因此,本研究结果有待其他研究者或实验中心的相关研究结果进一步证实。随着IMP3在肝癌中作用机制的阐明,其有望成为肝癌治疗的新靶点。

[参考文献]

- [1] Jemal A, Bray F, Center MM, et al. Global cancer statistics [J]. CA: a cancer journal for clinicians, 2011, 61(2): 69-90
- [2] Kishi YHK, Sugawara Y, Kokudo N. Hepatocellular carcinoma: current management and future development-improved outcomes with surgical resection [J]. Int J Hepatol, 2011, 2011(2011): 728103
- [3] Nielsen J, Christiansen J, Lykke-Andersen J, et al. A family of insulin-like growth factor II mRNA-binding proteins represses translation in late Development [J]. Molecular and Cellular Biology, 1999, 19(2): 1262-1270
- [4] Mueller-Pillasch F, Pohl B, Wilda M, et al. Expression of the highly conserved RNA binding protein KOC in embryogenesis [J]. Mechanisms of Development, 1999, 88(1): 95-99

- [5] Liao BH, Y. Herrick DJ, Brewer G. The RNA-binding protein IMP-3 is a translational activator of insulin-like growth factor II leader-3 mRNA during proliferation of human K562 leukemia cells [J]. *J Biol Chem*, 2005, 280 (18): 18517-18524
- [6] Vikesaa J, Hansen TV, Jonson L, et al. RNA-binding IMPs promote cell adhesion and invadopodia formation [J]. *EMBO J*, 2006, 25(7): 1456-1468
- [7] Monk D, Bentley L, Beechey C, et al. Characterisation of the growth regulating gene IMP3, a candidate for Silver-Russell syndrome [J]. *J Med Gen*, 2002, 39(8): 575-581
- [8] 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
- [9] Wachter DL, Kristiansen G, Soll C, et al. Insulin-like growth factor II mRNA-binding protein 3 (IMP3) expression in hepatocellular carcinoma. A clinicopathological analysis with emphasis on diagnostic value [J]. *Histopathology*, 2012, 60(2): 278-286
- [10] Jeng YM, Chang CC, Hu FC, et al. RNA-binding protein insulin-like growth factor II mRNA-binding protein 3 expression promotes tumor invasion and predicts early recurrence and poor prognosis in hepatocellular carcinoma [J]. *Hepatology*, 2008, 48(4): 1118-1127
- [11] Kobel M, Xu H, Bourne PA, et al. IGF2BP3 (IMP3) expression is a marker of unfavorable prognosis in ovarian carcinoma of clear cell subtype [J]. *Modern Pathol*, 2009, 22(3): 469-475
- [12] Pryor JG, Bourne PA, Yang Q, et al. IMP-3 is a novel progression marker in malignant melanoma [J]. *Modern Pathology*, 2008, 21(4): 431-437
- [13] Findeis-Hosey JJ, Yang Q, Spaulding BO, et al. IMP3 expression is correlated with histologic grade of lung adenocarcinoma [J]. *Human Pathology*, 2010, 41 (4): 477-484
- [14] Walter O, Prasad M, Lu S, et al. IMP3 is a novel biomarker for triple negative invasive mammary carcinoma associated with a more aggressive phenotype [J]. *Human Pathology*, 2009, 40(11): 1528-1533
- [15] Schaeffer DF, Owen DR, Lim HJ, et al. Insulin-like growth factor 2 mRNA binding protein 3 (IGF2BP3) overexpression in pancreatic ductal adenocarcinoma correlates with poor survival [J]. *BMC Cancer*, 2010, 10(1): 59
- [16] Jiang Z, Lohse CM, Chu PG, et al. Oncofetal protein IMP3: a novel molecular marker that predicts metastasis of papillary and chromophobe renal cell carcinomas [J]. *Cancer*, 2008, 112(12): 2676-1682
- [17] 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]. *The Lancet Oncology*, 2006, 7(7): 556-564
- [18] Sitnikova L, Mendese G, Liu Q, et al. IMP3 predicts aggressive superficial urothelial carcinoma of the bladder [J]. *Clinical Cancer Research*, 2008, 14(6): 1701-1706
- [19] 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]. *Eur J Cancer*, 2012, 48 (18): 3405-3413
- [20] Li D, Yan D, Tang H, et al. IMP3 is a novel prognostic marker that correlates with colon cancer progression and pathogenesis [J]. *Ann Surg Oncol*, 2009, 16 (12): 3499-3506
- [21] Yuan RH, Wang CC, Chou CC, et al. Diffuse expression of RNA-binding protein IMP3 predicts high-stage lymph node metastasis and poor prognosis in colorectal adenocarcinoma [J]. *Ann Surg Oncol*, 2009, 16(6): 1711-1719
- [22] Engström DBMHNW. Insulin-like growth factor 2 in development and disease: A Mini-Review [J]. *Gerontology*, 2012, 59(3): 240-249
- [23] Samani AA YS, LeRoith D, Brodt P. The role of the IGF system in cancer growth and metastasis: overview and recent insights [J]. *Endocr Rev*, 2007, 28(1): 20-47
- [24] Liao B, Hu Y, Brewer G. RNA-binding protein insulin-like growth factor mRNA-binding protein 3 (IMP-3) promotes cell survival via insulin-like growth factor II signaling after ionizing radiation [J]. *J Biol Chem*, 2011, 286(36): 31145-31152

[收稿日期] 2013-11-17