

DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2019.07.017

· 综述 ·

胰岛素样生长因子系统和EMT在胃癌中作用的研究进展

Research progress on the role of IGFs and EMT in gastric cancer

孙卉 综述; 钱亚云 审阅(扬州大学医学院 转化医学研究院, 江苏 扬州 225009)

[摘要] 胰岛素样生长因子(IGF)系统是人体内的一组多肽类物质,其分泌细胞广泛分布在人体各组织中,具有促生长作用。IGF系统能够诱导肿瘤细胞出现EMT,进而增强肿瘤细胞干性、自我更新和转移潜能,向恶性肿瘤发展。研究显示,IGF系统的过表达与胃癌(GC)的发生存在着密切关联,例如IGF-1和IGF-1R在GC组织中就有着明显表达,其表达水平随着GC从良性到恶性的转变而逐渐增强。近年来研究也表明,在GC细胞癌变的过程中,EMT起着关键性的作用,它使得肿瘤细胞具备了侵袭和迁移能力,而削弱和抑制这种能力则成为了一种有针对性的治疗方法,这其中有着很大的研究空间。临床数据显示,患者化疗前后血清中的IGF-1表达水平也能够直接反映化疗的效果,这更显示IGF可作为GC筛查的重要标志物,为GC精准治疗的研究提供可靠依据。上述一系列发现,使得IGF有望成为新的判断肿瘤发生及转移的诊疗指标。

[关键词] 胰岛素样生长因子; 上皮-间质转化; 胃癌; 标志物

[中图分类号] R392.11; R735.2 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1007-385X(2019)07-0823-05

胰岛素样生长因子(insulin-like growth factor, IGF)系统在胃癌(gastric cancer, GC)细胞中存在过量表达,这与GC细胞的EMT过程密切相关,严重影响GC患者的治疗效果和预后。而EMT在肿瘤细胞的迁移和侵袭过程中具有关键作用,能促进肿瘤细胞的转移,对肿瘤的治疗有重要意义。为了给GC的临床诊断和基因治疗提供更充实的理论依据,本文就近年来对IGF系统、EMT和GC之间的关系及其相关分子机制的研究进展进行综述。

1 IGF系统

IGF系统包括4种组分:配体(IGF-1和IGF-2)、细胞表面受体(IGF-1R、IGF-2R及IR)、IGF结合蛋白(IGF-binding protein, IGFBP)和一组IGFBP蛋白酶^[1]。IGF-1和IGF-2与胰岛素具有序列同源性,主要由肝产生,大部分存在于血液中,以内分泌方式作用于靶细胞。肝外器官分泌少量IGF-1,多以自分泌或旁分泌方式发挥其促生长的作用^[2]。IGF-1在体内的含量具有个体差异性,依赖于生长激素(growth hormone, GH)的调控,并受性别、年龄和生活方式等因素的影响^[3],这些差异正是肿瘤发生的危险因素。

IGF系统的复杂性还与IGF-1 mRNA的选择性剪接有关,这些剪接在人体中产生3种激素前体:proIGF-1Ea、proIGF-1Eb和proIGF-1Ec;这些前体激素和成熟IGF-1序列相同,但有不同的c-末端,也称为e-肽^[4]。在正常组织和肿瘤细胞中,proIGF的表达是不同的^[5],3种激素前体在转录后的修饰上也存在差异:proIGF-1Ea是最丰富的促性激素,其e-肽中具

有高度保守的n-糖基化位点(N92),而proIGF-1Eb和proIGF-1Ec中缺乏n-糖基化位点^[6]。最近的研究^[7]表明,e-肽在控制proIGF的亚细胞定位和细胞转运以及调控成熟IGF-1的产生、分泌和生物利用度方面发挥着关键作用。

IGF系统有2种穿膜细胞表面受体IGF-1R和IGF-2R^[8]。IGF-1R是一种穿膜酪氨酸激酶受体,当配体与其膜外区域结合引起自身磷酸化,由级联反应可引起下游底物磷酸化。因此,IGF-1R除了具有触发细胞生长、抗凋亡作用外,还能促进细胞有丝分裂,并参与迁移、转移和血管生成。IGF-1R基因缺陷小鼠比正常小鼠的体型更小,且出生后很快死亡,但是,小鼠在胚胎时期就缺乏IGF-1R在接触致癌基因时不会诱发癌变,说明这种穿膜受体对细胞和组织的发育至关重要,且新转化细胞的存活很大程度上取决于IGF系统。IGF-2R主要与IGF-2结合,清除血液中IGF-2,竞争性地抑制IGF-2的自分泌和旁分泌功能。

IGF系统与肿瘤之间有复杂的作用。IGF-1R信号传导参与细胞从有氧生成到厌氧生成ATP的代谢转变,被称为“瓦尔堡效应(Warburg effect)”。IGF-1R位于细胞膜上,不仅在体内能量代谢中起十分重要的作用,还能通过MAPK和PI3K信号通路调控细胞的增殖和抵抗凋亡机制^[9]。肿瘤细胞中PI3K途径

[作者简介] 孙卉(1993-),女,硕士生,主要从事中西医结合抗肿瘤的研究, E-mail:632886898@qq.com

[通信作者] 钱亚云(QIAN Yanyun, corresponding author),博士,副教授,硕士生导师,主要从事中西医结合抗肿瘤研究, E-mail:yyqian@yzu.edu.cn

不仅可以激活抗细胞凋亡和促进有丝分裂,还能刺激糖酵解途径,影响细胞代谢以及脂质和蛋白质合成。

2 IGF系统在GC中的表达

2018年中国GC已跃居全国癌症发病率及病死率的第2位^[10],进展期GC患者的5年生存率低于5%。晚期GC常常广泛转移,传统的抗肿瘤和靶向治疗虽然对预后略有改善,但对转移患者并无改善^[11]。到目前为止,尚无特异性的生物标志物可用于早期诊断和转移预测,因此寻找一种简便、快捷的早期GC筛查方法尤为重要^[12]。GC根治术是治疗早期GC的方式,术后检测细胞因子的水平可能对患者预后具有预测价值,而IGF系统参与了多种上皮性肿瘤的进展和转移,其成分通常具有预测意义^[13]。

临床治疗中,用奥沙利铂联合5-FU,或奥沙利铂联合卡培他滨治疗GC患者发现,患者肿瘤细胞中IGF-1和IGF-1R的单核苷酸多态性与化疗效果显著相关。联合监测患者IGF-1R与多药耐药相关蛋白-1(multidrug resistance associated protein-1,MRP-1)的表达水平,可预测化疗效果。事实上,单独监测IGF-1R的表达水平,可以预测患者的预后和淋巴结转移。研究^[14]表明,IGF-1和IGF-1R在正常组织和胃底腺息肉、增生性息肉、腺瘤样息肉、GC组织中均有表达,但表达程度不一,表达水平随着从良性到恶性的转变而逐渐增强。监测患者化疗前后血清中的IGF-1表达水平,发现IGF-1的表达水平过高与化疗疗效不佳相关^[15]。IGF-1与IGFBPs-3表达的阳性率与GC的发生发展有关^[16],可作为GC筛查的标志物之一。以上结果均为GC靶向治疗研究提供了有利依据。

IGFBP3基因位于人的染色体7p12~14,被认为是一种肿瘤抑制基因。IGFBP3启动子甲基化可沉默IGFBP3基因表达,通过抑制IGF1与IGF1R相结合发挥抗肿瘤作用。也有实验^[17]表明,IGFBP3具有抑制GC的作用,有望成为肿瘤生物学标志物。IGFBP3基因变异与晚期GC患者的生存率显著相关,IGFBP3在晚期GC组织表达水平明显降低,阴性表达患者的复发、转移率更高,且生存时间明显缩短。IGFBP3在GC组织中低表达,与GC的临床病理参数和患者的预后密切相关^[18]。IGFBP7影响GC细胞株SGC-7901的细胞周期,抑制GC细胞从G1期到G2/M期的转变^[19]。有学者^[20]在GC细胞裸鼠移植瘤模型中观察到,IGFBP7对GC细胞的增殖具有抑制作用,阻断GC细胞周期,使G1期细胞所占比例增多。

3 IGF系统介导GC的EMT

EMT指的是上皮细胞在某些因素的作用下丧失极性,细胞间作用减弱,不再具备紧密连接和黏附连接的特性,增强了上皮细胞的浸润性和游走迁移能力,转变成具备间质细胞的形态和特性。间质细胞迁移能力强且具有侵袭性,可以穿透周围组织转移至新的病灶。EMT过程是在肿瘤上皮细胞获得间质表型后,并在生长因子的刺激下发生的^[21]。在肿瘤的治疗研究中,EMT是大多数肿瘤预后不良的关键因素,它增强了肿瘤细胞亚型(通常称为肿瘤干细胞)的生存能力、自我更新和转移潜能。

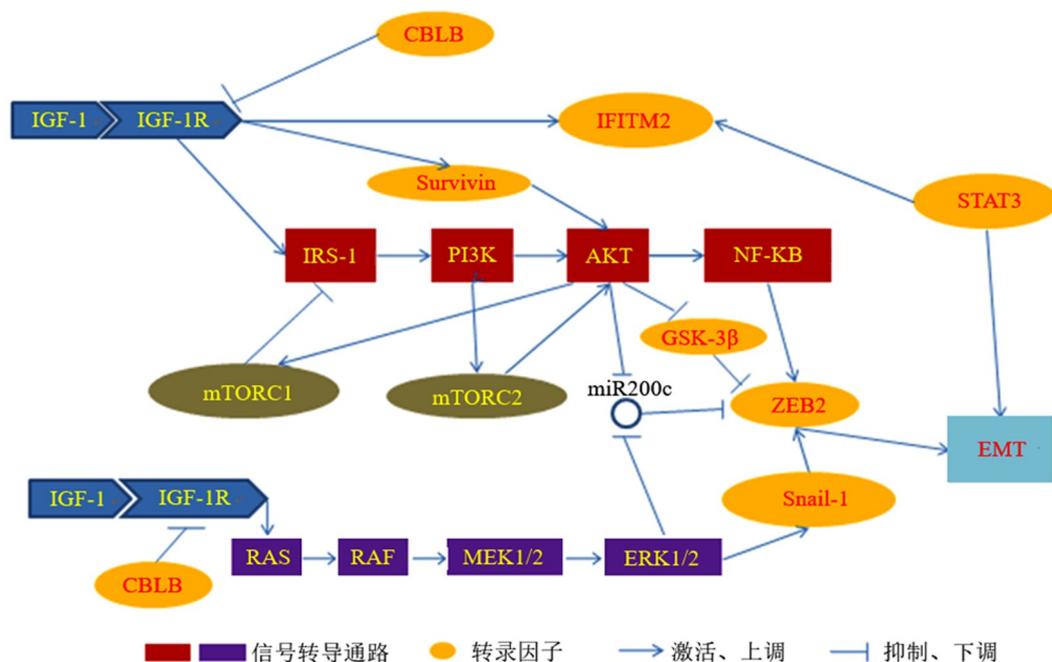
IGF-1在大多数肿瘤细胞中诱导EMT,EMT过程中的重要分子特征是上皮钙黏蛋白(E-cadherin)减少、神经钙黏蛋白(N-cadherin)增加,调控特定受体酪氨酸激酶(receptor tyrosine kinase,RTK)通路的相关活性,而这些都是由IGF-1R的活化引发的,从而促进细胞的迁移^[22]。这种作用机制影响了相关蛋白的功能以及细胞器和膜蛋白的转运能力,从而增强间质细胞的迁移和侵袭能力。同时,通过调控特定整合素和基质金属蛋白酶(如MMP2、MMP9)的表达,使肿瘤细胞与基底膜发生相互作用,获得与基质黏附的能力^[23]。因而,EMT在IGF系统与GC肿瘤恶化的发展过程中起着重要的连接作用,具有非常直接且强大的影响力。研究和掌握EMT的这种特殊性,对IGF系统在GC中所起的作用将会更加清晰透彻。4GC中的IGF-1信号转导和EMT活化

GC的危害性及转移性与EMT密切相关^[24]。研究^[25-28]发现,一些活检标本中EMT标志物水平较高,可作为肿瘤预后不良的标志物。IGF-1介导胃癌EMT的2个主要信号转导轴,一般遵循IRS-1/PI3K/AKT和RAS/RAF/MEK/ERK通路,这种现象在其他类型肿瘤中也普遍存在。研究^[29]表明,在人胃腺癌BGC-823细胞中,IGF-1诱导的EMT在GC中发挥的主要作用是通过MEK/ERK通路上调转录因子转录因子(zincfingerE-box-bindingprotein2,ZEB2;图1)。而PI3K/AKT信号通路可抑制GSK-3 α 的活化从而抑制ZEB2的上调,所以能够维持BGC-823的上皮表型。值得关注的是,IGF-1只是针对ZEB2蛋白水平产生作用,使其表达水平上调,却并未影响ZEB2 mRNA的表达水平,由此可判断IGF-1仅对ZEB2产生特异性调节性作用。

研究^[30]表明,miR-200系统成员的相关表达水平与肿瘤的转移、疾病预后都有着重要联系。在大多数肿瘤中,都是由miR-200b来发挥这些作用。但在GC等肿瘤研究中,则是通过ZEB2的靶向性抑制EMT。在人胃腺癌MGC-803细胞和转移性胃腺癌SGC-7901细胞的研究中,IGF-1可诱导miR-200c表

达下调。而 PI3K/AKT 的抑制剂 LY294002、ERK 的抑制剂 PD98059 可在一定程度上抑制 IGF-1, 使得 IGF-1 不能引发 miR-200c 的下调。miR-200c 主要是通过 ZEB2 的作用来控制整个系统运转。miR-200c 表达的抑制, 以及 ZEB2 的逆转录调控可抑制肿瘤细胞迁移(图 1)。Cbl 原癌基因 B(CBLB)也可以影响 AKT/ERK 2 条信号通路的激活^[31]并间接抑制 miR-200c 表达和 ZEB2 的上调, miR-200c 表达的抑制以及

ZEB2 的逆转录调控, 这些因素均可抑制肿瘤细胞迁移。在敲除 CBLB 的 GC 细胞中, 细胞迁移潜力增加, 而 miRNA-200c 的表达在降低。此外, CBLB 可与 IGF-1R 相关结合, 调节受体对 IGF-1 产生多聚泛素化反应^[32]。IGF-1R 在磷酸化后, 其活性得到增强。受体结合 CBLB 在 IGF-1 刺激的 GC-803 细胞中启动了 IGF-1R 降解。



IGF-1/IGF-1R 轴通过 IRS-1/PI3K/AKT 和 RAS/RAF/MEK/ERK 通路的激活 ZEB2 和 SNAIL1
图 1 IGF-1 通过两个主要信号转导轴介导胃癌 EMT 的模式图

值得关注的是, CBLB 的下调会显著抑制这一过程。胃腺癌组织中 IGF-1R 的相关表达与晚期肿瘤及淋巴细胞转移呈正相关, 与 CBLB 的表达则呈负相关。CBLB 表达与早期肿瘤呈正相关, 与淋巴细胞转移呈负相关。CBLB 可以有效抑制 IGF-1R, 降低 GC 患者发生淋巴细胞转移的风险。

IGF-1 介导 EMT 在胃癌中的另一个关键调控因子是存活素(survivin), 存活素的表达与 GC 的分期和肿瘤细胞转移有关(图 1)。研究^[33]发现, IGF-1 促进了 BGC823 中 ERK 和 AKT 的磷酸化, 增强了 IGF 系统和 EMT 生物标志物的表达, 包括神经钙黏蛋白、MMP2 和 SNAIL。抑制存活素可阻断 IGF-1 诱导的神经钙黏蛋白、MMP2、SNAIL 等 EMT 生物标志物的表达, 从而抑制 BGC-823 细胞的迁移和侵袭^[34]。此外, 干扰素诱导的穿膜蛋白 2(interferon-induced transmembrane protein 2, IFITM2)在体外促进肿瘤细胞增殖、侵袭、迁移和 EMT, 并在肿瘤动物模型实验中促进肿瘤生长和转移。研究^[35]发现, IGF-1 通过

IGF-1R/STAT3 信号可诱导 IFITM2 的表达(图 1)。

综上, 在肿瘤细胞的侵袭和迁移过程中, 减弱 IGF-1 介导 EMT 的相关过程, 在预防肿瘤进展和转移方面具有巨大的研究空间。

5 结论

大量临床证据表明, IGF 系统在 GC 的发生发展中起到非常重要的作用, 两者密切相关。检测技术的进步, 也使得 IGF 系统作为循环标志物的可能性大大增加。尽管基于目前的研究结论, IGF 用作肿瘤特异性标志物还有进一步完善, 不过未来仍有很大的研究价值, 研究的方向可考虑以下 2 个方面: 一是 IGF 系统自身的肿瘤生物特异性标志物; 二是影响 IGF 系统介导的信号通路中的相关生物标志物。然而在大量的实际研究过程中, 依然存在着诸多未能完全解决的问题, 例如 IGF 系统在 GC 发生发展中的相关作用仍不能完全明确, 未来需要从基础和临床等多方面进行更加深入的研究证实。

[参 考 文 献]

- [1] HUR H, YU E J, HAM I H, et al. Preoperative serum levels of insulin-like growth factor-binding protein 2 predict prognosis of gastric cancer patients[J/OL]. *Oncotarget*, 2017, 8(7): 10994-11003[2015-03-02]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5355240/>. DOI:10.18632/oncotarget.14202.
- [2] SATO Y, INOKUCHI M, TAKAGI Y, et al. Relationship between expression of IGFBP7 and clinicopathological variables in gastric cancer[J]. *J Clin Pathol*, 2015, 68(10): 795-801. DOI:10.1136/jclinpath-2015-202987.
- [3] PHILIPPOU A, MARIDAKI M, PNEUMATICOS S, et al. The complexity of the IGF1 gene splicing, posttranslational modification and bioactivity[J/OL]. *Mol Med*, 2014, 20: 202-214[2015-03-02]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4022784/>. DOI: 10.2119/molmed.2014.00011.
- [4] KATSUNO Y, LAMOUILLE S, DERYNCK R. TGF- β signaling and epithelial-mesenchymal transition in cancer progression[J]. *Curr Opin Oncol*, 2013, 25(1): 76-84. DOI:10.1097/CCO.0b013e32835b6371.
- [5] LIAO G Y, WANG M Y, OU Y, et al. IGF-1-induced epithelial-mesenchymal transition in MCF-7 cells is mediated by MUC1[J]. *Cell Signal*, 2014, 26(10): 2131-2137. DOI:10.1016/j.cellsig.2014.06.004.
- [6] WERNER H. Tumor suppressors govern insulin-like growth factor signaling pathways: implications in metabolism and cancer[J]. *Oncogene*, 2012, 31(22): 2703-2714. DOI:10.1038/onc.2011.447.
- [7] ANNIBALINI G, CONTARELLI S, DE SANTI M, et al. The intrinsically disordered E-domains regulate the IGF-1 prohormones stability, subcellular localisation and secretion[J/OL]. *Sci Rep*, 2018, 8(1): 8919[2015-03-02]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5995926/>. DOI:10.1038/s41598-018-27233-3.
- [8] AFRATIS N A, BOURIS P, SKANDALIS S S, et al. IGF-IR cooperates with ER α to inhibit breast cancer cell aggressiveness by regulating the expression and localisation of ECM molecules[J/OL]. *Sci Rep*, 2017, 7: 40138[2015-03-02]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5228153/>. DOI:10.1038/srep40138.
- [9] WALLBORN T, WÜLLER S, KLAMMT J, et al. A heterozygous mutation of the insulin-like growth factor-I receptor causes retention of the nascent protein in the endoplasmic reticulum and results in intrauterine and postnatal growth retardation[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2010, 95(5): 2316-2324. DOI:10.1210/jc.2009-2404.
- [10] 高云鹤, 崔建新, 郗洪庆, 等. 胰岛素样生长因子受体-1在胃癌中的表达及与患者预后关系的 Meta 分析[J]. *中华胃肠外科杂志*, 2015(10): 1051-1055. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-0274.2015.10.019.
- [11] 赵鸿梅, 王燕庆, 吴小利, 等. 胰岛素样生长因子系统在肿瘤诊治中的应用[J]. *中华检验医学杂志*, 2016, 39(8): 575-577. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1009-9158.2016.08.004.
- [12] 张海峰, 赵杨, 刘莎莎, 等. IGF-1、IGF-IR 及 VEGF 在胃癌中的表达及其与浸润转移的关系[J]. *标记免疫分析与临床*, 2018, 25(3): 360-364. DOI:10.11748/bjmy.issn.1006-1703.2018.03.019.
- [13] 樊晓静. 老年胃癌根治术后胰岛素样生长因子-I及其受体、胰岛素样生长因子-II水平变化及与预后的关系[J]. *中国老年学杂志*, 2017, 37(11): 2724-2726. DOI: 10.3969/j.issn.1005-9202.2017.11.054.
- [14] 郑俊. 胰岛素样生长因子-1及其受体在胃息肉和胃癌中的表达及其意义[C]//中国转化医学和整合医学研讨会(广州站)论文集. 中国广东广州, 2015: 104-105.
- [15] 晋国权, 李淼. 血清血管内皮生长因子和胰岛素样生长因子-I水平对进展期胃癌行 FOLFOX 化疗临床结局的预测意义[J]. *中国普外基础与临床杂志*, 2016, 23(12): 1470-1476.
- [16] 胡东昊. 胰岛素样生长因子-1及其结合蛋白-3在胃癌诊断中的应用[J]. *中国慢性病预防与控制*, 2015, 23(3): 211-213. DOI: 10.16386/j.cjpcd.issn.1004-6194.2015.03.029.
- [17] 王会峰, 吴婧, 赵志军, 等. 胃癌组织中 IGFBP-3 的表达及与患者预后的关系[J]. *宁夏医科大学学报*, 2017, 39(2): 174-177, 封2. DOI:10.16050/j.cnki.issn1674-6309.2017.02.014.
- [18] 李守勇, 张婷兰. 胰岛素样生长因子结合蛋白-3和叉头样转录因子 O4 在胃癌组织中的 mRNA 表达水平及临床意义探讨[J]. *医学检验与临床*, 2018, 29(3): 4-7, 3. DOI: 10.3969/j.issn.1673-5013.2018.03.002.
- [19] 胡剑浩, 陈魏燕, 王秀芳, 等. 胰岛素样生长因子结合蛋白 7 对胃癌细胞株 SGC-7901 细胞周期的影响[J]. *温州医科大学学报*, 2017, 47(4): 296-298. DOI:10.3969/j.issn.2095-9400.2017.04.015.
- [20] 贺德志, 韩艳妙, 李建生. 胰岛素样生长因子结合蛋白 7 基因对胃癌细胞周期和体内外增殖的影响[J]. *中华消化杂志*, 2016, 36(11): 746-751. DOI:10.3760/cma.j.issn.0254-1432.2016.11.004.
- [21] JIE X X, ZHANG X Y, XU C J. Epithelial-to-mesenchymal transition, circulating tumor cells and cancer metastasis: Mechanisms and clinical applications[J/OL]. *Oncotarget*, 2017, 8(46): 81558-81571 [2015-03-02]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5655309/>. DOI:10.18632/oncotarget.18277.
- [22] BURGER G A, DANEN E H J, BELTMAN J B. Deciphering epithelial-mesenchymal transition regulatory networks in cancer through computational approaches[J/OL]. *Front Oncol*, 2017, 7: 162 [2015-03-02]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5540937/>. DOI:10.3389/fonc.2017.00162.
- [23] KOENIG A, MUELLER C, HASEL C, et al. Collagen type I induces disruption of E-cadherin-mediated cell-cell contacts and promotes proliferation of pancreatic carcinoma cells[J]. *Cancer Res*, 2006, 66(9): 4662-4671. DOI:10.1158/0008-5472.CAN-05-2804.
- [24] LI H M, BATH I S, QU X J, et al. IGF-IR signaling in epithelial to mesenchymal transition and targeting IGF-IR therapy: overview and new insights[J/OL]. *Mol Cancer*, 2017, 16(1): 6[2015-03-02]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5282886/>. DOI: 10.1186/s12943-016-0576-5.
- [25] ALESSANDRINI L, MANCHI M, DE RE V, et al. Proposed molecular and miRNA classification of gastric cancer[J/OL]. *Int J Mol Sci*, 2018, 19(6): E1683[2015-03-02]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6032377/>. DOI:10.3390/ijms19061683.
- [26] MACHLOWSKA J, MACIEJEWSKI R, SITARZ R. The pattern of signatures in gastric cancer prognosis[J/OL]. *Int J Mol Sci*, 2018, 19(6): E1658[2015-03-02]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6032410/>. DOI:10.3390/ijms19061658.
- [27] MARRELLI D, POLOM K, NERI A, et al. Clinical impact of molecular classifications in gastric cancer[J]. *Updates Surg*, 2018, 70(2): 225-232. DOI:10.1007/s13304-018-0546-0.
- [28] LI T T, LIU H, YU J, et al. Prognostic and predictive blood biomarkers in gastric cancer and the potential application of circulating tumor cells [J/OL]. *World J Gastroenterol*, 2018, 24(21): 2236-2246[2015-03-02]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5989238/>. DOI:

- 10.3748/wjg.v24.i21.2236.
- [29] LI C J, LI J B, WU D W, et al. The involvement of survivin in insulin-like growth factor 1-induced epithelial-mesenchymal transition in gastric cancer[J]. *Tumour Biol*, 2016, 37(1): 1091-1096. DOI: 10.1007/s13277-015-3909-x.
- [30] YU J, OHUCHIDA K, MIZUMOTO K, et al. MicroRNA, hsa-miR-200c, is an independent prognostic factor in pancreatic cancer and its upregulation inhibits pancreatic cancer invasion but increases cell proliferation[J/OL]. *Mol Cancer*, 2010, 9: 169[2015-03-02]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2909980/>. DOI: 10.1186/1476-4598-9-169.
- [31] 朱红亚, 罗子俨. EYA1 通过调控 PTEN/PI3K/AKT 信号通路抑制胃癌 SGC-7901 细胞的恶性生物学行为[J]. *中国肿瘤生物治疗杂志*, 2019, 26(3): 287-292. DOI: 10.3872/j.issn.1007-385X.2019.03.006.
- [32] LUEY B C, MAY F E. Insulin-like growth factors are essential to prevent anoikis in oestrogen-responsive breast cancer cells: importance of the type I IGF receptor and PI3-kinase/Akt pathway[J/OL]. *Mol Cancer*, 2016, 15: 8[2015-03-02]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4722749/>. DOI:10.1186/s12943-015-0482-2.
- [33] LI C J, LI J B, WU D W, et al. The involvement of survivin in insulin-like growth factor 1-induced epithelial-mesenchymal transition in gastric cancer[J]. *Tumour Biol*, 2016, 37(1): 1091-1096. DOI: 10.1007/s13277-015-3909-x.
- [34] 石燕燕, 李树才. 人参皂苷 Rg3 通过 PI3K/AKT 信号系统调控 CaM 基因表达促进胃癌 BGC-823 细胞的凋亡[J]. *中国肿瘤生物治疗杂志*, 2018, 25(6): 590-594. DOI: 10.3872/j.issn.1007-385X.2018.06.007.
- [35] XU L, ZHOU R, YUAN L Z, et al. IGF1/IGF1R/STAT3 signaling-inducible IFITM2 promotes gastric cancer growth and metastasis [J]. *Cancer Lett*, 2017, 393: 76-85. DOI: 10.1016/j.canlet.2017.02.014.
- [收稿日期] 2019-03-05 [修回日期] 2019-05-15
[本文编辑] 党瑞山