

# 子宫内膜样腺癌中胰岛素样生长因子及其受体基因表达模式探讨

梁元姣 郝群 张慧明 季爱华 王建东 王卫萍

**【摘要】** **目的** 探讨胰岛素样生长因子1(IGF-1)和IGF-2以及它们的受体、结合蛋白IGFBP-3在子宫内膜样腺癌中的表达模式,同时分析它们之间的相互关系。**方法** 选择58例临床不同期别的子宫内膜样腺癌组织标本,同时选取癌旁组织31例、正常内膜组织42例作为对照组,采用Trizol一步法提取总RNA。TaqMan荧光实时定量聚合酶链反应(PCR)检测对照组、内膜癌组、癌旁组的IGF-1、IGF-2、IGF-1R、IGF-2R、IGFBP-3的mRNA表达,分析它们在三组中的表达差异以及相关关系。**结果** IGF-1、IGF-1R、IGF-2、IGF-2R、IGFBP-3 mRNA表达量在内膜癌组中分别为 $1.19 \pm 0.79$ 、 $6.23 \pm 3.98$ 、 $2.44 \pm 2.32$ 、 $4.32 \pm 2.98$ 、 $14.47 \pm 12.31$ ,在癌旁组中分别为 $2.66 \pm 1.73$ 、 $35.34 \pm 22.02$ 、 $8.59 \pm 7.13$ 、 $0.39 \pm 0.36$ 、 $8.28 \pm 4.57$ ,前两组均明显高于对照组中 $0.58 \pm 0.30$ 、 $0.54 \pm 0.32$ 、 $0.33 \pm 0.19$ 、 $0.04 \pm 0.03$ 、 $4.85 \pm 3.35$ ,差异均有统计学意义;癌旁组与内膜癌组比较,IGF-1、IGF-1R、IGF-2的mRNA量明显升高,IGF-2R、IGFBP-3的mRNA值则下降,差异均有统计学意义。对照组中IGF-1与IGF-1R、IGF-1与IGF-2R、IGF-1与IGFBP-3、IGF-2与IGFBP-3、IGF-1R与IGFBP-3均呈中度正相关,相关系数分别为0.479、0.331、0.305、0.486、0.385, $P$ 值均 $<0.05$ ,其他组合相关性没有统计学意义;内膜癌组中上述组合相关性不明显,只有IGF-1与IGF-2呈高度正相关,相关系数为0.901, $P < 0.05$ ;癌旁组中,IGF-1与IGF-1R、IGF-2与IGF-1R呈高度正相关,相关系数分别为0.588、0.753, $P < 0.05$ ,其他组合没有相关性。在内膜癌组中按手术病理分期、细胞分级及肌层浸润深度分组,IGF-1、IGF-2、IGF-2R mRNA表达量随着分期、分级、浸润深度的增加呈下降趋势,差异有统计学意义。**结论** 内膜癌组织和癌旁组织中IGF-1、IGF-2、IGF-1R mRNA呈明显的高表达,以癌旁组织中更明显;IGF-1、IGF-2、IGF-1R基因高活性,可能是正常内膜向癌进展的早期高危信号。IGF-1、IGF-2、IGF-2R mRNA高表达可能提示子宫内膜样腺癌预后良好。

**【关键词】** 癌,子宫内膜样; 生长调节素类; 受体,生长调节素; 聚合酶链反应

## Expression pattern of insulin-like growth factors and their receptors in endometrioid adenocarcinoma

LIANG Yuan-jiao, HAO Qun, ZHANG Hui-ming, JI Ai-hua, WANG Jian-dong, WANG Wei-ping. Department of Obstetrics and Gynecology, Jinling Hospital/Medical School of Nanjing University, Nanjing 210002, China

Corresponding author: LIANG Yuan-jiao, Email: yuanjiao1965@126.com

**【Abstract】** **Objective** To investigate the IGFs-mRNA expression level in endometrial adenocarcinoma and the relationship between their expression. **Methods** 58 specimens of endometrial adenocarcinoma and 42 normal endometrial tissue and 31 adjacent cancer lesion (paracancer) tissue were collected in Jinling hospital during Jan 2007 to Jul 2009. The total RNA was extracted using one-step Trizol method. The expressions of IGF-1, IGF-1R, IGF-2, IGF-2R, IGFBP-3 mRNA in the control group (normal endometrial tissue), endometrial carcinoma and paracancer group were detected by TaqMan fluorescent real-time quantitative PCR. The differentiation of their expression in three groups and the correlation between their expression pattern in endometrial carcinoma were analysed. **Results** The expression level of IGF-1, IGF-1R, IGF-2, IGF-2R, IGFBP-3 mRNA were  $1.19 \pm 0.79$ ,  $6.23 \pm 3.98$ ,  $2.44 \pm 2.32$ ,  $4.32 \pm 2.98$ ,  $14.47 \pm 12.31$

DOI:10.3877/cma.j.issn.1674-0785.2011.15.010

基金项目:南京军区2008科技创新项目;江苏省第七批“六大高峰人才”(08MA092)

作者单位:210002 南京军区南京总医院 南京大学医学院临床学院妇产科(梁元姣、郝群、张慧明、季爱华), 病理科(王建东), 检验科(王卫萍)

通讯作者:梁元姣, Email: yuanjiao1965@126.com

in cancer group,  $2.66 \pm 1.73$ ,  $35.34 \pm 22.02$ ,  $8.59 \pm 7.13$ ,  $0.39 \pm 0.36$ ,  $8.28 \pm 4.57$  in paracancer group, and  $0.58 \pm 0.30$ ,  $0.54 \pm 0.32$ ,  $0.33 \pm 0.19$ ,  $0.04 \pm 0.03$ ,  $4.85 \pm 3.35$  in normal endometrium. The expression levels in endometrial cancer tissues and paracancer tissues were significantly higher than that in control group ( $P < 0.05$ ), while the level of IGF-1, IGF-1R, IGF-2 mRNA increased and IGF-2R, IGFBP-3 mRNA decreased in paracancer group ( $P < 0.05$ ) compared with endometrial cancer group. In control group, the moderately positive correlations between IGF-1 and IGF-1R, IGF-1 and IGF-2R, IGF-1 and IGFBP-3, IGF-2 and IGFBP-3, IGF-1R and IGFBP-3 were observed ( $r_s = 0.479, 0.331, 0.305, 0.486, 0.385$ , respectively,  $P < 0.05$ ). There was no statistically significant correlation between other associated pairs. Only IGF-1 was strongly positively correlated with IGF-2 in endometrial cancer group ( $r_s = 0.901, P < 0.05$ ), the correlations that showed in control were not present. The highly positive correlation between IGF-1 and IGF-1R, IGF-2 and IGF-1R were observed in paracancer tissue ( $r_s = 0.588, 0.753, P < 0.05$ ). The expression of IGF-1, IGF-2, IGF-2R mRNA in endometrioid adenocarcinoma decreased with the stage, grade and depth of infiltration increased. **Conclusions** The activity of IGF-1, IGF-2, IGF-1R genes in paracancer tissue and in endometrial cancer tissue was markedly increased. It was a potential early high-risk signal in progression of endometrial carcinoma. The overexpression of IGF-1, IGF-2, IGF-1R mRNA might predict a good prognosis of patient with endometrioid adenocarcinoma.

**【Key words】** Carcinoma, endometrioid; Insulin-like growth factor; Receptor, insulin-like growth factor; Polymerase chain reaction

胰岛素样生长因子(insulin-like growth factor, IGF)是多肽类生长激素中的一类,包括 IGF-1, IGF-2, IGF-1受体(insulin-like growth factor-1 receptor, IGF-1R), IGF-2受体(IGF-2R), IGF结合蛋白1~6。IGF-1和IGF-2都是有效的丝裂原,参与细胞的增生、分化和凋亡过程的调节<sup>[1-2]</sup>。有研究表明肿瘤细胞合成过多的IGF-1和IGF-2,作为一种自分泌刺激因子与IGF-1R结合,刺激肿瘤细胞的增生分裂<sup>[3]</sup>。由于子宫内膜样腺癌属于雌激素依赖性肿瘤,但单纯抗雌激素治疗不能全部抑制癌细胞的生长,故推测内膜癌细胞内除了雌激素-雌激素受体通路的作用外,还有其他分子的作用,特别是IGFs可能参与内膜癌的发生,已见内膜癌中单个IGF分子过度表达的报道。然而,IGF成员基因在子宫内膜癌病变中的表达模式研究很少。本研究旨在探讨IGF-1和IGF-2以及它们的受体、结合蛋白IGFBP-3在子宫内膜样腺癌中的表达模式,同时分析它们之间的相关关系。

## 对象和方法

1. 研究对象:选择2007年1月至2009年7月在南京军区南京总医院妇科住院治疗的病理类型为子宫内膜样腺癌的患者58例,年龄33~79岁,中位数年龄为61岁。手术病理分期按2009年国际妇产科联盟(FIGO)的标准进行分期,其中I期33例、II期15例、III期10例、IV期0例;病理分级:G1 14例、G2 31例、G3 13例。同时选取远离癌灶的内膜组织为癌旁组,共31例,其中表现为不典型增生内膜24例,复杂性增生内膜4例,增生期内膜3例。选取因非子宫内膜疾病行子宫切除术,病理证实为正常子宫内膜组织42例作为对照组,中位数年龄58岁,与内膜癌组比较无统计学差异,其中增生期内膜24例,分泌期内膜18例。所有标本均经病理切片苏木精-伊红(HE)染色明确诊断,所有患者术前均未接受放、化疗及激素治疗。

2. 主要试剂及仪器:Trizol试剂(Invitrogen公司),DNA Marker(杭州博飞公司), $5 \times$  AMV Buffer(美国Promega公司),dNTPs(美国Promega公司),RNAsin(美国Promega公司),AMV反转录酶(美国Promega公司),ABIPrism7000型荧光定量PCR仪(美国应用生物系统公司)等。

3. 标本的收集与处理:子宫组织离体后即刻用无菌手术刀取内膜至肌层薄片梭形标本,放入经过处理的无菌冻存管中,速冻于液氮中,然后转移至 $-80^\circ\text{C}$ 保存。

4. 组织标本总RNA的提取:采用Trizol一步法提取总RNA。RNA分离纯化所用的器皿都需要经过焦碳酸二乙酯(DEPC)的处理,所用试剂按标准配置。

5. 逆转录cDNA:将符合以上要求的RNA转录成cDNA,并进行cDNA扩增。取 $2 \mu\text{g}$  RNA逆转录为

cDNA 第 1 链。反应体系为:5 × AMV Buffer 5 μl、10 mmol/L dNTP 2.5 μl、RNasin 1 μl(110 U/μl)、AMV 反转录酶 1 μl(10 U/μl),加无核酸酶水至 25 μl。42 °C 反应 10 min,95 °C 灭活 5 min,-20 °C 保存待用。

6. 子宫内膜样癌组织标本中 IGF-1、IGF-1R、IGF-2、IGF-2R、IGFBP-3 mRNA 的 TaqMan 荧光实时定量 PCR 检测:在 Genbank 上查找人的目标基因 mRNA 序列,引物序列设计见表 1,利用管家基因 3-磷酸甘油醛脱氢酶(GAPDH)作为内参。目标基因引物和探针由上海英捷生物公司设计及合成。管家基因 GAPDH 的引物及探针序列由我院病理科王建东博士提供,由上海英捷生物公司合成。反应体系包括 10 × Buffer 3 μl、dNTP(10 mmol/L)3 μl、上游引物(10 pmol/L)2 μl、下游引物(10 pmol/L)2 μl、TaqMan 探针 1 μl,热启动酶(5 U/μl)0.2 μl、cDNA 模板 2 μl,加无核酸酶水至 30 μl,PCR 反应条件均为:95 °C 预变性 120 s,94 °C 变性 30 s,退火温度 30 s,72 °C 延伸 60 s,共 40 个循环。每个标本重复 3 次,取平均值。按照上述 PCR 反应体系和反应条件在 ABIPrism7000 型荧光定量 PCR 仪进行扩增反应,自动生成目标基因及管家基因的标准曲线。

表 1 IGFs 基因引物及 TaqMan 探针序列

基因	序列编号	引物及探针序列	引物长度(bp)	退火温度(°C)
IGF-1	NM_000618	上游 5'-AGCTGTGATCTAAGGAGGCTGG-3'	143	59
		下游 5'-GCACTCCCTCTACTTGCCTTCTT-3'		
		探针 5'-FAM-TCAGCTCGCTCTGTCCGTGCCC-TAMRA-3'		
IGF-1R	NM_000875	上游 5'-CTTGTACATTCGCACCAATGCT-3'	83	57
		下游 5'-CGATTAAGTGAAGAGGAGTTCGA-3'		
		探针 5'-CTTCCATTCCCTTGGACGTTCTTTCAGC-3'		
IGF-2	NM_000612	上游 5'-AGGAGCTCGAGGCGTTCA-3'	65	59
		下游 5'-GTCTTGCGTGGGTAGAGCATC-3'		
		探针 5'-AGGCCAAACGTCACCGTCCCC-3'		
IGF-2R	NM_000876	上游 5'-GCGGCACACCCTATAACAATG-3'	74	55
		下游 5'-CGCGTCTCGATCACAGAGAA-3'		
		探针 5'-AAGACACACCCGAGAGCTACGCTCATCA-3'		
IGFBP-3	NM_000596	上游 5'-CAGGAGACATCAGGAGAAGAAATTT-3'	117	59
		下游 5'-TCCCGCTCTCCATCCAT-3'		
		探针 5'-TTACCTGCCAAACTGCAACAAGAATGGATT-3'		
GAPDH	NM_002046	上游 5'-CCAGGTGCTCTCTGACTT-3'	130	59
		下游 5'-GTTGCTGTAGCCAAATTCGTTGT-3'		
		探针 5'-(FAM)AACAGCGACCCACTCTCCACC-3'(TAMRA)		

7. 目的基因相对定量的计算:以 GAPDH 为内参,采用 1、10<sup>-1</sup>、10<sup>-2</sup>、10<sup>-3</sup>和 10<sup>-4</sup>浓度梯度对 cDNA 进行实时定量 PCR 扩增制备标准曲线。IGF-1、IGF-1R、IGF-2、IGF-2R、IGFBP-3 和 GAPDH 标准曲线的 R<sup>2</sup> 值(PCR 仪中软件自动计算)分别为:0.999717、0.999867、0.996122、0.998614、0.992139 和 0.999909,均大于 0.99,表明良好的线性关系,标准扩增曲线均提示目的基因达到荧光阈值的循环数即 Ct 值在 18 ~ 30。根据标准曲线可得斜率(A = slope)和截距(B = intercept),再通过目的基因 Ct 值和线性方程式 Ct = A × logX + B 计算目的基因的表达量 X,最后计算目的基因相对定量 = X<sub>目的基因</sub>/X<sub>GAPDH</sub>。

8. 统计学分析:采用 SPSS 17.0 软件进行统计学分析,计量资料采用均数 ± 标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示。(1)各指标正常组、内膜癌组、癌旁组三组间均值的初步比较采用单向方差分析(One-way ANOVA),如果方差齐性检验显示方差不齐,则选用 Welch 近似方差分析。如方差分析结果有统计学意义,则进一步进行组间两两比较,方差齐采用 LSD 法,否则采用 Tamhan's T2 法。P < 0.05 为差异有统计学意义。(2)各指标正常组、内膜癌组、癌旁组三组内 IGF 各成员间相关关系采用 Spearman 等级关系,计算相关系数 r<sub>s</sub>,以 P < 0.05 为差异有统计学意义。

## 结 果

### 一、IGF-1、IGF-1R、IGF-2、IGF-2R、IGFBP-3 mRNA 在三组中的表达值(表2)

IGFs 中的5个成员的 mRNA 表达值在内膜癌组及癌旁组中均明显高于对照组,差异均有统计学意义( $P < 0.05$ ),癌旁组与内膜癌组比较,IGF-1、IGF-1R、IGF-2 的 mRNA 量明显升高,IGF-2R、IGFBP-3 的 mRNA 值则下降,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。

### 二、IGFs 中5个成员 mRNA 表达量的相关性分析(表3)

对照组中 IGF-1 与 IGF-1R、IGF-1 与 IGFBP-3、IGF-1 与 IGF-2R、IGF-2 与 IGFBP-3、IGF-1R 与 IGFBP-3 均呈中度正相关, $P$  均  $< 0.05$ ,其他组合相关性没有统计学意义;内膜癌组中没有呈现对照组中的相关性,只有 IGF-1 与 IGF-2 呈高度正相关,具有统计学意义;癌旁组中,IGF-1 与 IGF-1R、IGF-2 与 IGF-1R 呈高度正相关, $P$  均  $< 0.05$ ,其他组合没有相关性。

### 三、内膜癌组中各指标的基因表达与分期、分级及肌层浸润深度的关系(表4)

1. 与手术病理分期的关系:IGF-1、IGF-2、IGF-2R mRNA 表达量随着分期的增加呈下降趋势,差异有统计学意义,但Ⅱ期中 IGF-2 与Ⅲ期比较无差异,Ⅰ期中 IGF-2R 的表达与Ⅱ期比较无统计学差异,IGF-1R 及 IGFBP-3 在分期中变化不大。

2. 与癌细胞分化程度的关系:按癌细胞分化程度分组,IGF-1、IGF-2、IGF-2R mRNA 表达量随着分化程度变差而下降,G1 与 G3、G2 与 G3 比较差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),G1 和 G2 组比较差异无统计学意义;IGF-1R 和 IGFBP-3 的基因表达在细胞分化中变化不明显。

表2 IGFs 的 mRNA 在各组中的表达值( $\bar{x} \pm s$ )

组别	例数	IGF-1	IGF-1R	IGF-2	IGF-2R	IGFBP-3
对照组	42	0.58 ± 0.30 <sup>a</sup>	0.54 ± 0.32 <sup>a</sup>	0.33 ± 0.19 <sup>a</sup>	0.04 ± 0.03 <sup>a</sup>	4.58 ± 3.35 <sup>a</sup>
内膜癌组	58	1.19 ± 0.79	6.23 ± 3.98	2.44 ± 2.32	4.32 ± 2.98	14.47 ± 12.31
癌旁组	31	2.66 ± 1.73 <sup>a</sup>	35.34 ± 22.02 <sup>a</sup>	8.59 ± 7.13 <sup>a</sup>	0.39 ± 0.36 <sup>a</sup>	8.28 ± 4.57 <sup>a</sup>

注:与内膜癌组比较,<sup>a</sup> $P < 0.05$

表3 三组中 IGFs 各指标间的相关性分析( $r_s$ )

组别	IGF-1			IGF-2		IGF-1R 与	IGFBP-3			
	IGF-1R	IGF-2	IGF-2R	IGF-1R	IGF-2R	IGF-2R	IGF-1	IGF-2	IGF-1R	IGF-2R
对照组	0.479 <sup>a</sup>	-0.144	0.331 <sup>a</sup>	0.321	-0.24	-0.135	0.305 <sup>a</sup>	0.486 <sup>a</sup>	0.385 <sup>a</sup>	0.067
内膜癌组	-0.002	0.901 <sup>a</sup>	-0.067	0.209	-0.102	-0.168	0.096	0.124	0.182	-0.096
癌旁组	0.588 <sup>a</sup>	0.143	-0.246	0.753 <sup>a</sup>	-0.005	-0.146	-0.353	0.026	-0.163	-0.328

注:<sup>a</sup> $P < 0.05$

表4 内膜癌中 IGFs mRNA 表达量与分期、细胞分级及肌层浸润深度的关系( $\bar{x} \pm s$ )

临床病理特征	例数	IGF-1	IGF-2	IGF-1R	IGF-2R	IGFBP-3
手术病理分期	Ⅰ	33	1.70 ± 0.73 <sup>ab</sup>	3.28 ± 2.17 <sup>ab</sup>	1.62 ± 0.86	4.97 ± 2.77 <sup>b</sup>
	Ⅱ	15	0.58 ± 0.09 <sup>b</sup>	1.73 ± 2.47	1.84 ± 0.96	4.70 ± 2.96 <sup>b</sup>
	Ⅲ	10	0.44 ± 0.02	0.72 ± 1.31	1.50 ± 0.79	1.60 ± 2.50
细胞分级	G1	14	1.44 ± 0.24	3.25 ± 2.27	1.53 ± 1.92	4.75 ± 3.01
	G2	31	1.39 ± 0.95 <sup>c</sup>	2.53 ± 2.38 <sup>c</sup>	1.32 ± 0.99	4.92 ± 2.63 <sup>c</sup>
	G3	13	0.47 ± 0.07 <sup>c</sup>	1.34 ± 2.02 <sup>c</sup>	1.66 ± 0.84	2.42 ± 3.27 <sup>c</sup>
肌层浸润深度	≤1/2	39	1.47 ± 0.79 <sup>d</sup>	3.14 ± 2.27 <sup>d</sup>	1.55 ± 0.90	5.26 ± 2.68 <sup>d</sup>
	>1/2	19	0.63 ± 0.46	0.98 ± 1.76	1.15 ± 0.78	2.39 ± 2.75

注:与Ⅱ期比较,<sup>a</sup> $P < 0.05$ ;与Ⅲ期比较,<sup>b</sup> $P < 0.05$ ;与 G1 比较,<sup>c</sup> $P < 0.05$ ;与 >1/2 组比较,<sup>d</sup> $P < 0.05$

3. 与肌层浸润深度的关系:按肌层浸润深度分 $\leq 1/2$ 肌层和 $> 1/2$ 肌层两组,IGFs中除IGF-1R和IGFBP-3外,它们的基因表达量随浸润深度加深而明显下降,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。

## 讨 论

子宫内膜癌是常见的妇科恶性肿瘤之一,其发病率呈逐年上升趋势<sup>[1]</sup>。子宫内膜样腺癌是最常见的子宫内膜癌的组织类型,发病机制不明,通常认为与过多的雌激素(estrogen)持续刺激有关。肥胖、糖尿病和多囊卵巢综合征患者是内膜癌的高危人群,她们共同的特点是雌激素水平、高胰岛素血症和高浓度IGF-1,因此血清IGF浓度增加也是内膜癌发病的风险因素<sup>[4]</sup>。IGF在内膜癌中的作用机制不明,有研究表明,IGFs在内膜癌中平衡失调,导致组织局部高活性或血液高浓度的IGF,与内膜癌的发生发展密切相关<sup>[5]</sup>。IGF-1和IGF-2由子宫内膜基质细胞产生,以自分泌和旁分泌的方式调节细胞的增生和分化<sup>[6]</sup>。它们都可以与IGF-1R结合而激活IGF-1R,IGF-1R是一种酪氨酸激酶受体,属于跨膜受体,在子宫内间质细胞和上皮细胞中表达,它激活磷脂酰肌醇-3-激酶(phosphatidylinositol 3-kinase, PI3K)/Akt途径发挥一系列效应<sup>[2]</sup>。相反,IGF-2R并不具有酪氨酸激酶活性,而是阳离子依赖的细胞膜受体,由6-磷酸甘露糖(mannose-6-phosphate, M-6-P)单体组成IGF-2R/M-6-P复合物,其细胞外成分较多,是IGF-2、M-6-P和溶酶体的结合部位,主要包括一个IGF-2结合区和两个M-6-P结合区。IGF-2R选择性地与IGF-2结合,通过细胞吞噬作用将血液循环中多余的IGF-2清除<sup>[7]</sup>。

IGF成员在内膜癌组织中总体表达模式以及相互之间的相关关系研究很少,Roy等<sup>[8]</sup>用逆转录聚合酶链反应(RT-PCR)研究IGF-1、IGF-2及其受体在子宫内膜癌中的表达,观察到在正常子宫内膜中,IGF-1与IGF-1R mRNA表达呈正相关,而在子宫内膜癌中却未见到这种关系;在两种内膜癌组织中(I型雌激素依赖型内膜癌和II型非激素依赖型内膜癌),IGF-1R与IGF-2R mRNA含量均高,而IGF-1、IGF-2仅在I型内膜癌中高表达,而在II型内膜癌中表达较低。因此认为在两种不同类型的内膜癌中IGF的活性可能不同。McC Campbell等<sup>[9]</sup>的研究说明,在不典型增殖内膜组织中IGF-1R的基因呈高表达,而且导致IGF-1信号通路下游分子的激活,即PI3K/Akt的磷酸化,可能是增殖内膜向内膜癌进展的机制之一。

本实验利用实时荧光定量RT-PCR方法检测了58例子宫内膜样腺癌组织中IGF-1、IGF-1R、IGF-2、IGF-2R、IGFBP-3共5个因子的mRNA水平,结果表明,IGFs 5个成员的mRNA表达值在内膜癌组及癌旁组中均明显高于对照组。癌旁组与内膜癌组比较,IGF-1、IGF-1R、IGF-2的mRNA量明显升高,IGF-2R、IGFBP-3的mRNA值则下降。相关性分析显示,正常内膜组织中IGF-1与IGF-1R、IGF-1与IGFBP-3、IGF-1与IGF-2R、IGF-2与IGFBP-3、IGF-1R与IGFBP-3呈中度正相关,说明如果正常内膜细胞自分泌或旁分泌合成的IGF-1和IGF-2增加,随之IGF-1R、IGF-2R、IGFBP-3也增加,IGFBP-3结合IGF-1使IGF-1浓度不至于过高,IGF-2R结合IGF-2通过细胞吞噬作用清除多余的IGF-2,这样血液循环中IGFs浓度和细胞内IGFs水平保持稳定;癌旁组中,IGF-1与IGF-1R、IGF-2与IGF-1R呈高度正相关,内膜癌组中只有IGF-1与IGF-2呈高度正相关,没有呈现对照组和癌旁组中的相关关系。说明在正常内膜组织中这5个成员的mRNA水平较低,而且彼此之间呈现良好的制约关系,特别是IGF-2R和IGFBP-3对IGF水平的调控和对IGF-1R的间接调控,而在癌组织中IGFs 5个成员mRNA活性均增加,尤以IGF-1和IGF-2的基因活性增加为突出。我们在采集标本的过程中,选取子宫腔内远离癌灶的肉眼观正常的内膜作为癌旁组,病理结果显示其中大部分为子宫内膜腺体增殖或不典型增生,极少部分为正常内膜。在癌旁组中,IGF-1、IGF-2、IGF-1R表达量在三组中处于最高水平,即超过癌组织。癌旁组织可能是正常内膜向癌进展的过渡阶段,IGF-1、IGF-2的明显增加使细胞增生活跃,甚至达到不可遏制,这些基因的改变可能是内膜癌发生的早期信号;直至癌发生时,这些基因的表达可能受其他因素的影响而发生了改变。因此,内膜癌组织中IGFs的mRNA表达水平升高,且它们之间的平衡出现紊乱,IGF-2R和IGFBP-3的调控能力下降或消失可能是导致癌发生的机制之一。

IGFs基因表达与子宫内膜样腺癌的手术病理分期、细胞分级以及肌层浸润深度的关系尚无定论。有资料表明血清IGF-1增高与肿瘤复发及转移有关,IGF-1增高者5年生存率显著低于低IGF-1浓度者<sup>[10]</sup>。Kim等<sup>[11]</sup>的研究表明,IGF-1R是原发性乳腺癌患者的独立预后因子,IGFBP-3的表达则提示预后不良。本研究中,内膜癌组按手术病理分期、细胞分级、肌层浸润深度分组,比较各个指标的mRNA值间的差异,结果提示

IGF-1、IGF-2 的基因表达随分期、分级、浸润深度的增加而减少,IGF-1R 以及 IGFBP-3 的基因表达并不随分期、分级以及浸润深度而变化。说明 IGF-1、IGF-2 的基因被异常激活是在内膜癌发生的早期或者主要是在癌前病变期,它们的表达上调,说明内膜癌预后较好。

在肿瘤的发生发展中 IGF 系统与多种信号分子及癌基因、抑癌基因发生交互作用<sup>[12-13]</sup>。同样,子宫内  
膜癌中 IGF 系统的作用非常复杂,更加详细的机制还有待进一步深入研究。

#### 参 考 文 献

- [1] 张乃烽,吴成,廖秦平. 子宫内  
膜癌的现状和筛查[J/CD]. 中华临床医师杂志:电子版,2011,5:804-809.
- [2] Pavelić J, Matijević T, Knezević J. Biological & physiological aspects of action of insulin-like growth factor peptide family. Indian J Med Res, 2007,125:511-522.
- [3] Werner H, Bruchim I. The insulin-like growth factor-I receptor as an oncogene. Arch Physiol Biochem,2009,115:58-71.
- [4] Gunter MJ, Hoover DR, Yu H, et al. A prospective evaluation of insulin-like growth factor-I as risk factor for endometrial cancer. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev,2008,17:921-929.
- [5] Hamelers IH, Steenbergh PH. Interactions between estrogen and insulin-like growth factor signaling pathways in human breast tumor cells. Endocr Relat Cancer,2003,10:331-345.
- [6] McCampbell AS, Walker CL, Broaddus RR, et al. Developmental reprogramming of IGF signaling and susceptibility to endometrial hyperplasia in the rat. Lab Invest,2008,88:615-626.
- [7] Hébert E. Mannose-6-phosphate/insulin-like growth factor II receptor expression and tumor development. Biosci Rep,2006,26:7-17.
- [8] Roy RN, Gerulath AH, Cecutti A, et al. Effect of tamoxifen treatment on endometrial expression of human insulin-like growth factors and their receptor mRNAs. Mol Cell Endocrinol,2000,165:173-178.
- [9] McCampbell AS, Broaddus RR, Loose DS, et al. Overexpression of the insulin-like growth factor 1 receptor and activation of the AKT pathway in hyperplastic endometrium. Clin Cancer Res,2006,12:6373-6378.
- [10] Yu H, Rohan T. Role of the insulin-like growth factors family in cancer development and progression. J Natl Cancer Inst,2000,92:1472-1489.
- [11] Kim JH, Cho YH, Park YL, et al. Prognostic significance of insulin growth factor-I receptor and insulin growth factor binding protein-3 expression in primary breast cancer. Oncol Rep,2010,23:989-995.
- [12] Larsson O, Girmita A, Girmita L. Role of insulin-like growth factor 1 receptor signalling in cancer. Br J Cancer,2007,96:R2-6.
- [13] Gielen SC, Hanekamp EE, Blok LJ, et al. Steroid-modulated proliferation of human endometrial carcinoma cell lines; any role for insulin-like growth factor signaling? J Soc Gynecol Investig,2005,12:58-64.

(收稿日期:2011-04-18)

(本文编辑:戚红丹)

梁元姣,郝群,张慧明,等. 子宫内  
膜样腺癌中胰岛素样生长因子及其受体基因表达模式探讨[J/CD]. 中华临床医师杂志:电子版,2011,5  
(15):4356-4361.