

## • 综述 •

## 胰岛素样生长因子家族在肿瘤中的作用研究进展

戴斌 王德盛 张勇 周亮 刘杰 孙伟

胰岛素样生长因子 (insulin-like growth factors, IGFs) 家族的研究是当今细胞生物领域的热点, 日益受到重视。IGFs家族由IGF及其受体和胰岛素样生长因子结合蛋白 (insulin-like growth factor binding protein, IGFBP) 组成。IGFs家族是一类多功能细胞增殖调控因子, 它们调控细胞的生长和增殖。IGFs在结构上与胰岛素稍微不同, 它包含一个额外的结构域, 这可能是它与胰岛素在肿瘤中起到的作用也不相同的原因<sup>[1]</sup>。在细胞水平, IGFBP被证明调节细胞分化、生长和凋亡<sup>[2]</sup>。IGFBP通过与IGFs相结合来调节其生物活性, 并以结合物的形式释放在人体器官<sup>[3]</sup>, 也可以通过非依赖性机制抑制或促进IGF的作用。最近, IGFs家族显示出它在中发展进程中起到重要的作用, 同时也是一个潜在的治疗靶向<sup>[1]</sup>。现对IGFs在肿瘤中的作用作一综述。

## 一、IGFs 家族概述

IGFs 家族是由两种在氨基酸组成上具有同源性的低分子多肽 (IGF-1、IGF-2)、两类特异性受体 (IGF-IR、IGF-2R) 及六种结合蛋白 (IGFBP1-6) 组成。其中 IGF-1 是由 70 个残基组成的单链多肽, 它是由人体内肝细胞、肾细胞、脾细胞等十几种细胞自分泌和旁分泌的产物, 是一种重要的生长刺激因子, 具有促有丝分裂、抗凋亡作用, 可促进多种细胞增殖, 促进蛋白质和 DNA 合成。IGF-2 是由 67 个氨基酸组成的肽链, 参与细胞的增殖及分化, 在细胞程序性死亡和转化中起到重要作用的因子。两者都是人体重要的生长调节因子, 都是通过生长激素介导而促进细胞增生、有丝分裂等。IGF-1 和 IGF-2 都是通过与其受体 (IGF-1R、IGF-2R) 及其 IGFBPs 结合发挥生物学作用, 其生物学活性受 IGF-1R、IGF-2R 和 IGFBPs 调节。IGFBPs 是 IGF 系统中相当重要的组成部分, 它们在结构上具有同源性, 都具有特有的与 IGF 的高亲和能力。通过 IGF 依赖性或非依赖性机制抑制或促进 IGF 的作用。IGFBP-1、IGFBP-4 主要由肝细胞合成, 而 IGFBP-3、IGFBP-5 主要由肝脏的非实质细胞合成<sup>[4]</sup>。IGFBPs 有六种形式 IGFBP-1、IGFBP-2、IGFBP-3、IGFBP-4、IGFBP-5、IGFBP-6, 其中 IGFBP-1、IGFBP-2、IGFBP-4、IGFBP-5、IGFBP-6 均包括 4 个外显子, 3 个内含子, IGFBP-3 在 3' 非翻译区有第 5 个外显子。6 种 IGFBP 具有相似的结构和特征, 同源性较高, 它们通过与 IGF 结合形成复合物从而降低游离 IGF 水平, 形成复合物的 IGF 不能与其受体进行结合, 从而无法发挥生物学效应。它们也有各自不依赖 IGFs 的生物学作

用: IGFBP-1C 端 RGD 基序与  $\alpha 5 \beta 1$  整合素结合影响细胞黏附; IGFBP-2 与 PAPA-1 结合, 定位在核内, 抑制本身的促细胞生长作用; IGFBP-3 与 Rpb3 结合, 定位在核内, 调控基因表达, 并且发现有双向调节作用; IGFBP-5 通过独立于 caspase8 的途径使肿瘤细胞对 TNF 敏感, 促进细胞凋亡。IGFBPs 作为 IGFs 的调节因子, 可与 IGF-1 竞争性结合 IGF-1R, 抑制 IGF 信号系统向下游转导。故认为 IGFs 家族可能在恶性肿瘤的发生、发展中起到重要作用。

## 二、IGFs 家族与肿瘤之间的关系

1. 胰岛素生长因子 (IGF-1、IGF-2, 合称 IGFs) 与肿瘤之间的关系: IGFs 大部分存在于血液中, 主要由肝脏合成, 某些肿瘤细胞也可以产生和分泌 IGFs<sup>[5]</sup>。在肿瘤细胞中, IGFs 是丝裂原, 可以促进肿瘤细胞的增殖, 也在肿瘤的转化过程中起到重要的作用。

IGF-1 是具有促进细胞分裂等多种功能的细胞增殖调控因子<sup>[6]</sup>, 在结构上与胰岛素有 45% 的相似。在细胞周期中, IGF-1 促进了 DNA 的合成, 使周期素 D<sub>1</sub> (cyclin D<sub>1</sub>) 的表达上调, 进而加速细胞周期中第一间期到 DNA 合成期的过程<sup>[7]</sup>。由于 IGF-1R 具有酪氨酸活性, 并且存在于细胞转化过程中, 其与 IGF-1 相结合激活酪氨酸激酶启动 ras 和 PI 激酶相关的信号转导途径, 导致肿瘤或者癌基因的产物干扰了 IGF-1R 的表达, 从而阻滞了细胞的转化<sup>[8-9]</sup>。在恶性细胞中, IGF-1 能通过肿瘤细胞自分泌或旁分泌产生并且具有很强有丝分裂原性和抗凋亡活性, 促进肿瘤细胞分化、生长, Favonj 等研究发现非小细胞亚型肺癌细胞株均能分泌 IGF-1 并且表达 IGF-1R, 通过外源加入 IGF-1 后, 细胞增殖及 DNA 合成都增加<sup>[10-13]</sup>。

IGF-2 也是一种促有丝分裂肽, 具有促进细胞有丝分裂等作用, 能促进肿瘤细胞的恶性增殖。在肝癌患者血清中 IGF-2 显著性高于正常人<sup>[14]</sup>, 并且有 IGF-2 增殖因子的表达<sup>[15]</sup>, 说明肝癌细胞存在 IGF-2 自分泌。在廖永德等实验中, IGF-1 和 IGF-2 在肺良性病变组织中、癌旁组织中、肺癌组织中存在差异表达: IGFs 在肺癌组织中表达较高, 在肺良性病变及癌旁组织中表达无显著差异, 但均明显低于肺癌组织的表达<sup>[16]</sup>。研究表明<sup>[12-13, 16-17]</sup>: MAPK 和 PI3K/AKT 两条信号通路在肺癌发生及发展中起到重要作用, 而 IGFs 在肺癌组织中表达, 并且与胰岛素生长因子 1 受体 (IGF-1R) 结合激活 MAPK 和 PI3K/AKT 信号传导通路, 促进肺癌细胞增殖及抑制凋亡<sup>[12, 16-17]</sup>, 提示 IGFs 在肺癌发生及发展中起到重要作用。另外, IGF-2 也是第一个被证实的内源性印记基因。在乳腺癌、肺癌、结肠癌等多种肿瘤中发现了 IGF-2 基因的印记丢失 (loss of imprinting, LOI), 并且在 IGF-2 转基因小鼠中上述肿瘤发生率比正常小鼠明显升高<sup>[18]</sup>。提示 IGF-2 是肿瘤发生的相关因素, 其导致肿瘤发生的

DOI:10.3877/cma.j.issn.1674-0785.2013.15.072

基金项目: 国家自然科学基金 (81030010/H0318); 陕西省科技研发展计划项目 (2012FS2-09-1)

作者单位: 710032 西安, 第四军医大学西京医院肝胆胰脾外科

通讯作者: 王德盛, Email: wangdesh@163.com

可能因素主要有:仅有的表达基因发生突变而不再表达;印迹控制区(ICR)的异常改变等。以上说明,IGF-1和IGF-2均在肿瘤发生发展过程中起到重要作用。

综上所述,IGF-1和IGF-2均在肿瘤发生发展过程中起到重要作用,IGFs是通过和IGF-1R相结合来发挥生物学作用,而促进肿瘤细胞的形成与增殖,与恶性肿瘤的发生、发展及浸润和转移有密切的联系。这就提供了几种针对IGFs治疗肿瘤的策略:第一种是降低IGF-1及IGF-2的活性;第二种是抑制其受体的生物学作用;第三种是调制下游的IGF-1R信号通路<sup>[1]</sup>。

2. IGFs与肿瘤的关系:在正常细胞向恶性细胞转变时,IGFs家族发生了质变和量变,提示IGFs家族在正常细胞增生和恶性转化过程中起着重要作用。IGFBPs作为IGFs的调节因子,通过与IGF-1竞争性结合IGF-1R,抑制或促进IGFs的作用,在恶性肿瘤的发生过程中具有重要作用。在IGFBPs中IGFBP-1、IGFBP-2、IGFBP-3、IGFBP-5报道较多,故重点介绍IGFBP-1、IGFBP-2、IGFBP-3、IGFBP-5。

IGFBP-1是人体内重要的内分泌激素之一。它由肝脏、子宫、肾脏等组织器官分泌,对分泌细胞本身、邻近的组织细胞或通过血循环对远处靶器官产生作用。IGFBP-1可以运输和调节IGF-1与受体结合而调控IGF-1生物活性,控制IGF-1运输及代谢;影响IGF-1是否通透血管内皮细胞层;通过与IGF-1结合而延长IGF-1的半衰期。有实验已经证实IGFBP-1在卵巢癌细胞系及正常细胞的胞核和胞浆中均有表达,但其表达情况存在差异:IGFBP-1在侵袭性高的卵巢癌细胞系HO-8910PM中表达最低,在正常细胞系NIH3T3中表达最高,在侵袭性低卵巢癌细胞系HO-8910中表达是介于高侵袭性细胞系和低侵袭性细胞系之间。IGFBP-1的含量是与卵巢癌组织的分化程度正相关,并且无淋巴转移的卵巢癌组织中IGFBP-1的含量显著高于有淋巴转移的卵巢癌组织中IGFBP-1的含量<sup>[19]</sup>,提示IGFBP-1与卵巢癌组织的分化程度以及淋巴转移相关,并且抑制了肿瘤的发生发展。IGFBP-1基因上有两个p53结合元件,在p53诱导的凋亡中发挥作用,它也可以通过调节Bax/Bcl-2的表达来诱导细胞凋亡<sup>[20]</sup>,较早的研究发现IGFBP-1可以通过RGD(精氨酸R-甘氨酸G-天冬氨酸D)引起FAK(focal adhesion kinase,黏着斑激酶)去磷酸化,IGFBP-1的RGD基序可以与 $\alpha 5\beta 1$ 整合蛋白结合而影响细胞的黏附和转移,进而诱导细胞凋亡,参与肿瘤抑制。

IGFBP2在大多数恶性肿瘤中过度表达,最近报道称它为肿瘤相关抗原,IGFBP-2在生长因子的作用下,能在许多类型的肿瘤细胞中合成并且对肿瘤的发生发展起到抑制作用<sup>[21]</sup>。在恶性结肠癌及前列腺癌患者血清中,IGFBP-2的水平较正常人明显升高,提示IGFBP-2是一种促进肿瘤生长的因子,细胞及分子实验表明IGFBP-2能诱导一些增殖相关基因的转录,发挥促进肿瘤生长的作用<sup>[22]</sup>。有报道,肝癌组血清IGFBP-2水平明显高于肝硬化组和健康对照组<sup>[23]</sup>,在免疫组化中:IGFBP-2在健康对照组正常肝组织表达微弱。在肝硬化组和肝癌组肝组织的表达明显增强,在肝癌组织表达比邻近的正常组织表达水平显著升高<sup>[24]</sup>。有报道显示<sup>[19]</sup>IGFBP-2抑制细胞的凋亡,并且促进

了卵巢癌细胞的侵袭转移。这些都提示血清IGFBP-2水平升高可作为恶性肿瘤诊断的一个重要指标,对恶性肿瘤的辅助诊断具有较好的临床价值。

IGFBP-3可调节IGF-1和IGF-1R的相互作用,IGFBP-3通过阻滞IGF-1与它的受体结合而抑制IGF-1的活性。在血浆中,75%的IGF-1通过与IGFBP-3和酸不稳定性亚单位形成分子量较大的复合物,停留在毛细血管壁上,作为IGF-1的循环库,从而有效地延长了IGF-1的半衰期;另外有1%的游离IGF-1,不与任何IGFBP结合,可以快速透过内皮屏障,与IGF-1R相结合来发挥其生物功能,因此游离IGF-1更能显示IGF-1的生物学作用<sup>[25-26]</sup>。因为在血清中IGFBP-3与IGF-1的结合能力大于IGF-1与其受体结合能力,所以IGFBP-3通过与IGF-1的竞争性结合抑制IGF-1与IGF-1R结合发挥活性;同时IGFBP-3可以不依赖于IGF-1直接抑制细胞的生长。有报道提示:IGFBP-3的高表达可调节视黄酸和野生型p53的增殖效应,故在细胞增殖周期中IGFBP-3可以依次抑制IGF-1的有丝分裂活性<sup>[9]</sup>。在正常肝脏组织中,肝硬化肝组织中与肝癌组织中检测IGFBP3的表达情况发现:在肝癌肝组织中IGFBP3的表达显著性降低。在人肝癌细胞株中,外源性加入胰岛素样生长因子来刺激其有丝分裂,但是这种有丝分裂作用被IGFBP3明显抑制;此外,外源性加入IGFBP3,也抑制了肝癌细胞株HepG2和PLC的生长<sup>[27]</sup>。Sampson等<sup>[28]</sup>研究发现在良性前列腺增生和前列腺癌中都有广泛的间质重塑,尤其是成纤维细胞和肌成纤维细胞之间分化,TGF-1在其中起到重要作用,IGFBP3是转化生长因子1(TGF-1)介导分化必不可少的,并且在良性前列腺增生和前列腺癌患者的前列腺基质中升高,IGFBP3在病变的前列腺基质、成纤维细胞、肌成纤维细胞分化中起着至关重要的作用。其机制可能是IGFBP-3通过抑制IGF-1与IGF-1R相结合介导的促生长作用,从而参与肿瘤抑制;通过结合某种受体激活细胞内凋亡信号通路,诱导细胞凋亡<sup>[29]</sup>。

IGFBP-5在上皮的生长中起抗凋亡和丝裂原作用,与多种肿瘤的形成有关。IGFBP-5的生物学功能主要有:IGF介导的组织重构及细胞坏死作用;使丝裂原增加;是调控IGF从血管内到血管外的蛋白;通过形成缓释IGF加强IGF的生物功能<sup>[30]</sup>。在Rho等<sup>[31]</sup>的研究中,IGFBP-5降低了血管内皮生长因子(VEGF)的活性,从而使磷酸化的蛋白激酶和磷酸化的一氧化氮合酶的合成减少,从而可以抑制肿瘤血管的形成。Su等<sup>[32]</sup>研究发现IGFBP5在转移性骨肉瘤中表达减少,相比于没有转移的骨肉瘤中,它是一个肿瘤抑制因子,它的过度表达抑制了骨肉瘤细胞的增殖,侵袭转移同时诱导细胞凋亡。在骨肉瘤中,通过siRNA下调IGFBP5的表达,促进了肿瘤生长和它的肺部转移,其机制是IGFBP5的N端抑制细胞增殖同时诱导凋亡级联反应;C端抑制骨肉瘤细胞的侵袭转移<sup>[33]</sup>,而IGFBP5在肾癌、宫颈癌中表达下调,在乳腺癌中诱导细胞凋亡蛋白酶表达和细胞凋亡<sup>[34]</sup>,提示IGFBP5在肿瘤中作用较为复杂,可以通过IGF依赖性或非依赖性发挥它的生物学功效<sup>[35]</sup>。在卵巢癌中IGFBP-5在高级别的卵巢浆液性癌中表达高于低级别卵巢浆液性癌中的表达<sup>[33]</sup>。因此,IGFBP-5在不同肿瘤中所起到的作用

不相同,目前有关IGFBP-5在肿瘤中的调控机制研究还不完善,有待于进一步研究。

综上所述:IGFBPs作为IGFs的调节因子,可与IGF-1竞争性结合IGF-1R,抑制IGF信号系统向下游转导,阻碍肿瘤细胞的生长及转移,这为肿瘤治疗的靶向研究提供了指导。Aishima等<sup>[35]</sup>实验发现IGFBP-3可以抑制肿瘤的生长及发展,也为IGFBPs应用于临床治疗提供了可行性。

### 三、展望

虽然对IGFBPs的可能作用的研究取得了一些成就,但IGFBPs在肿瘤之间的相互作用尚不明确,有关调控IGFBP不同作用的分子途径目前还不清楚,今后可在这两个方面作重点研究。IGFs家族与人类胚胎开始到个体生长发育都有密切关系,与多种肿瘤发生、发展的病理和生理机制密切相关,它将可能成为人类探索生命奥秘的重要突破。但IGFs家族对许多系统组织的作用还仅是体外实验及动物实验结果,因此还有许多有关IGFs的工作需进一步深入研究。

### 参 考 文 献

- [1] Wu J, Zhu AX. Targeting insulin-like growth factor axis in hepatocellular carcinoma. *J Hematol Oncol*, 2011, 5: 1-11.
- [2] Seurin D, Lombet A, Babajko S, et al. Insulin-like growth factor binding proteins increase intracellular calcium levels in two different cell lines. *PLoS One*, 2013, 8: 1-11.
- [3] Holly J, Perks C. The role of insulin-like growth factor binding proteins. *Neuroendocrinology*, 2006, 83: 154-160.
- [4] Rodríguez FM, Salvetti NR, Colombero M, et al. Interaction between IGF1 and IGFBPs in bovine cystic ovarian disease. *Anim Reprod Sci*, 2013, 140:14-25.
- [5] Tominaga N, Kawarasaki C, Kanemoto K, et al. Recurrent solitary fibrous tumor of the pleura with malignant transformation and non-islet cell tumor-induced hypoglycemia due to paraneoplastic overexpression and secretion of high-molecular-weight insulin-like growth factor II. *Intern Med*, 2012, 51: 3267-3272.
- [6] Adamek A, Kasprzak A, Mikoś H, et al. The insulin-like growth factor-1 and expression of its binding protein-3 in chronic hepatitis C and hepatocellular carcinoma. *Oncol Rep*, 2013.
- [7] Kashima H, Shiozawa T, Miyamoto T, et al. Autocrine stimulation of IGF1 in estrogen-induced growth of endometrial carcinoma cells: involvement of the mitogen-activated protein kinase pathway followed by up-regulation of cyclin D1 and cyclin E. *Endocr Relat Cancer*, 2009, 1: 113-122.
- [8] Baserga R. The decline and fall of the IGF-I receptor. *J Cell Physiol*, 2013, 228: 675-679.
- [9] Nguyen DV, Li Calzi S, Shaw LC, et al. An ocular view of the IGF-IGFBP system. *Growth Horm IGF Res*, 2013, 23: 45-52.
- [10] Resnicoff M, Ambrose D, Coppola D. Insulin-like growth factor-1 and its receptor mediate the autocrine proliferation of human ovarian carcinoma cell lines. *Lab Invest*, 1993, 69: 756-760.
- [11] Chakrabarty S, Kondratick L. Insulin-like growth factor binding protein-2 stimulates proliferation and activates multiple cascades of the mitogen-activated protein kinase pathways in NIH-OVCAR3 human epithelial ovarian cancer cells. *Cancer Biol Ther*, 2006, 5: 189-197.
- [12] Salani B, Maffioli S, Hamoudane M, et al. Caveolin-1 is essential for metformin inhibitory effect on IGF1 action in non-small-cell lung cancer cells. *FASEB J*, 2012, 2: 788-798.
- [13] Khandwala HM, McCutcheon IE, nyvbjerg A, et al. The effects of insulin-like growth factors on tumorigenesis and neoplastic growth. *Endocr Rev*, 2000, 21: 215-244.
- [14] Morace C, Cucunato M, Bellerone R, et al. Insulin-like growth factor-II is a useful marker to detect hepatocellular carcinoma? *Eur J Intern Med*, 2012, 23: 157-161.
- [15] Halje M, Nordin M, Bergman D, et al. The effect of insulin-like growth factor II in the regulation of tumour cell growth in vitro and tumourigenesis in vivo. *In Vivo*, 2012, 26: 519-526.
- [16] Lin IH, Ho ML, Chen HY, et al. Smoking, green tea consumption, genetic polymorphisms in the insulin-like growth factors and lung cancer risk. *PLoS One*, 2012, 7: e30951.
- [17] Wang H, Zhang Q, Zhang L, et al. Insulin-like growth factor-1 induces the phosphorylation of PRAS40 via the PI3K/Akt signaling pathway in PC12 cells. *Neurosci Lett*, 2012, 10: 105-109.
- [18] Tian F, Tang Z, Song G, et al. Loss of imprinting of IGF2 correlates with hypomethylation of the H19 differentially methylated region in the tumor tissue of colorectal cancer patients. *Mol Med Rep*, 2012, 5: 1536-1540.
- [19] 刘丹丹, 温秋婷, 蒋舒婉, 等. IGFBP-1 在上皮性卵巢癌上的表达及与肿瘤分化的关系. *哈尔滨医科大学学报*, 2012, 46: 539-542.
- [20] Shen K, Liang Q, Xu K, et al. MiR-139 inhibits invasion and metastasis of colorectal cancer by targeting the type I insulin-like growth factor receptor. *Biochem Pharmacol*, 2012, 84: 320-330.
- [21] YZhang Y, Ying X, Han S, et al. Autoantibodies against insulin-like growth factor-binding protein-2 as a serological biomarker in the diagnosis of lung cancer. *Int J Oncol*, 2013, 1: 93-100.
- [22] Foulstone EJ, Zeng L, Perks CM, et al. Insulin-Like Growth Factor Binding Protein 2 (IGFBP-2) Promotes Growth and Survival of Breast Epithelial Cells: Novel Regulation of the Estrogen Receptor. *Endocrinology*, 2013, 154: 1780-1793.
- [23] 杨帆. 胰岛素样生长因子结合蛋白-2 水平与肝癌关系的研究. *临床外科杂志*, 2007, 15: 451-453.
- [24] 姚卫红. 肝癌组织 IGFBP2、GRP94 表达的病理意义. *山西中医学院学报*, 2010, 11: 59-62.
- [25] Nowakowska-Zajdel E, Mazurek U, Wierzgon J, et al. Expression of ADAM28 and IGFBP-3 genes in patients with colorectal cancer-a preliminary report. *Int J Immunopathol Pharmacol*, 2013, 26: 223-228.
- [26] Castaño Z, Marsh T, Tadipatri R, et al. Stromal EGF and IGF1 Together Modulate Plasticity of Disseminated Triple Negative Breast Tumors. *Int J Cancer*, 2013, 3:922-935.
- [27] Gong Y, Cui L, Minuk GY. The expression of insulin-like growth factor binding proteins in human hepatocellular carcinoma. *Mol Cell Biochem*, 2000, 207: 101-104.
- [28] Sampson N, Zenzmaier C, Heitz M, et al. Stromal insulin-like growth factor binding protein 3 (IGFBP3) is elevated in the diseased human prostate and promotes ex vivo fibroblast-to-myofibroblast differentiation. *Endocrinology*, 2013, 154:2586-2599.
- [29] 吴乾, 张小学, 郝素华. 胰岛素生长因子-1 及其结合蛋白 3 在前列腺癌患者血清中的表达及其临床意义. *肿瘤研究与临床*, 2012, 24: 772-773.
- [30] Liang PI, Wang YH, Wu TF, et al. IGFBP-5 overexpression as a poor prognostic factor in patients with urothelial carcinomas of upper urinary tracts and urinary bladder. *J Clin Pathol*, 2013, 28: 1-10.
- [31] Rho SB, Dong SM, Kang S, et al. Insulin-like growth factor-binding protein-5(IGFBP-5)acts as a tumor suppressor by inhibiting angiogenesis. *Carcinogenesis*, 2008, 29: 2106-2111.
- [32] Su Y, Wagner ER, Luo Q, et al. Insulin-like growth factor binding protein 5 suppresses tumor growth and metastasis of human osteosarcoma. *Oncogene*, 2011, 30: 3907-3917.
- [33] Akkiprik M, Feng Y, Wang H, et al. Multifunctional roles of insulin-like growth factor binding protein 5 in breast cancer. *Breast Cancer Res*, 2008,

- 10: 212.
- [34] Luther GA, Lamplot J, Chen X, et al. IGFBP5 domains exert distinct inhibitory effects on the tumorigenicity and metastasis of human osteosarcoma. *Cancer Lett*, 2013, 336: 222-230.
- [35] Aishima S, Basaki Y, Oda Y, et al. High expression of insulin-like growth factor binding protein-3 is correlated with lower portal invasion and better prognosis in human hepatocellular carcinoma. *Cancer Sci*, 2006, 97: 1182-1190.
- (收稿日期: 2013-05-22)  
(本文编辑: 马超)
- 戴斌, 王德盛, 张勇, 等. 胰岛素样生长因子家族在肿瘤中的作用研究进展 [J/CD]. 中华临床医师杂志: 电子版, 2013,7 (15): 7099-7102.



中华医学会