

## · 基础研究 ·

## 成纤维细胞生长因子2通过AKT和ERK信号促进肾癌细胞增殖

何岩,刘沛,韩广业,李泽宇,吴春磊,李建昌

(新乡医学院第一附属医院泌尿外科,河南卫辉 453100)

## FGF2 promotes renal cancer cell proliferation through AKT and ERK signaling pathway

HE Yan, LIU Pei, HAN Guang-ye, LI Ze-yu, WU Chun-lei, LI Jian-chang

(Department of Urology, First Affiliated Hospital of Xinxiang Medical College, Weihui 453100, China)

**ABSTRACT:** Objective To investigate the effects of fibroblast growth factor 2 (FGF2) on the proliferation of renal cancer cells in vitro. Methods Renal cancer tissues and paracancerous tissues were collected during March 2017 and April 2018. Renal cancer cell lines ACHN and 786-O were cultured in vitro and divided into the control group (transfected with si-NC) and experimental group (transfected with si-FGF2). The mRNA expressions of FGF2 in renal cancer tissues, renal cancer cell lines and different treatment groups were detected with real-time fluorescence quantitative polymerase chain reaction (qPCR). The cell proliferative potential was observed with cell proliferation assay (MTS). The ability of single cell clone proliferation was tested with colony formation assay. The expressions of FGF2, AKT, p-AKT, ERK and p-ERK were detected with Western blot. Results The expression of FGF2 messenger RNA was significantly higher in renal cancer tissues than in paracancerous tissues, ( $1.872 \pm 0.463$ ) vs. ( $0.960 \pm 0.139$ ), and FGF2 was highly expressed in renal cancer tissues. Compared with normal renal tubular epithelial cell line HK-2, renal cancer cell lines ACHN, 786-O and Caki-1 showed higher mRNA expression of FGF2. The results of cell proliferation experiments showed that on day 2, 3 and 4, the survival conditions of ACHN in the experimental group were ( $0.466 \pm 0.027$ ), ( $0.636 \pm 0.058$ ) and ( $0.740 \pm 0.062$ ), and those of 786-O cells were ( $0.457 \pm 0.025$ ), ( $0.616 \pm 0.057$ ) and ( $0.792 \pm 0.051$ ), respectively. Compared with the control group, the experimental group had significantly decreased cell proliferation ability ( $P < 0.05$ ). The colony formation assay results showed that the colony formation numbers of ACHN and 786-O cells in the control and experimental groups were ( $0.348 \pm 0.034$ ) vs. ( $0.101 \pm 0.009$ ) and ( $0.311 \pm 0.038$ ) vs. ( $0.093 \pm 0.001$ ), respectively, which were less in the experimental group ( $P < 0.05$ ). The Western blot results showed that in the experimental group and control group, the relative expression of FGF2 was ( $0.21 \pm 0.05$ ) vs. ( $0.08 \pm 0.02$ ), the relative expression of AKT protein was ( $0.38 \pm 0.09$ ) vs. ( $0.42 \pm 0.12$ ), the relative expression of p-AKT was ( $0.09 \pm 0.02$ ) vs. ( $0.15 \pm 0.04$ ), the relative expression of ERK was ( $0.38 \pm 0.06$ ) vs. ( $0.48 \pm 0.08$ ), and the relative expression of p-ERK was ( $0.08 \pm 0.02$ ) vs. ( $0.05 \pm 0.01$ ) ( $P < 0.05$ ). Conclusion FGF2 may regulate the proliferation of renal cancer cells through the PI3K-AKT signaling pathway.

**KEY WORDS:** FGF2; renal cancer; PI3K; AKT; proliferation

**摘要:**目的 探讨成纤维细胞生长因子2(FGF2)对肾癌细胞增殖的影响。方法 2017年3月至2018年4月搜集肾癌组织及癌旁组织,并以肾癌细胞系ACHN和786-O为研究对象,分为两组不同处理:对照组(转染si-NC)和实验组(转染si-FGF2)。实时荧光定量聚合酶链反应(qPCR)检测肾癌组织、肾癌细胞系及各不同处理组细胞中FGF2 mRNA的表达情况;细胞增殖MTS实验检测转染后各组细胞的增殖能力;细胞集落形成实验检测各组中单个细胞克隆增殖情况;蛋白质印迹法检测FGF2蛋白、AKT蛋白、p-AKT蛋白、ERK蛋白和p-ERK蛋白的表达改变情况。结果 qPCR结果显示,与癌旁组织相比较,肾癌组织中FGF2信使RNA表达明显升高,两组分别为 $0.960 \pm 0.139$ 和 $1.872 \pm 0.463$ ,同时免疫组化结果表明肾癌组织中FGF2呈较高表达;与正常肾小管上皮细胞系HK-2细胞相比较,人肾癌细胞系ACHN、786-O、Caki-1细胞中FGF2 mRNA及蛋白的表达明显升高。细胞增殖实验结果显示,实验组在第2天、3天、4天时细胞的存活情况(用吸光度A表示)ACHN分别为 $0.466 \pm 0.027$ 、 $0.636 \pm 0.058$ 、 $0.740 \pm 0.062$ ,786-O分别为 $0.457 \pm 0.025$ 、 $0.616 \pm 0.057$ 、 $0.792 \pm 0.051$ ,与对照组相比,实验组中细胞增殖能力明显下降( $P < 0.05$ )。细胞集落形成实验结果显示,在对照组和实验组中的集落形成数目ACHN分别为 $0.348 \pm 0.034$ 、 $0.101 \pm 0.009$ ,786-O细胞分别为 $0.311 \pm 0.038$ 、 $0.093 \pm 0.001$ ,实验组细胞集落形成数目均较对照组少,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。

收稿日期:2018-06-26

修回日期:2018-11-20

基金项目:新乡医学院第一附属医院博士研究基金(No. xyyfy2014BS-003)

通信作者:吴春磊(1985-),副主任医师。E-mail: wuchunleiurology@foxmail.com

作者简介:何岩(1981-),男(满族),学士学位,副主任医师。研究方向:泌尿及生殖系肿瘤。E-mail: 707518670@qq.com

蛋白质印迹法检测结果显示:实验组和对照组中 FGF2 蛋白的相对表达分别为  $0.21 \pm 0.05$  和  $0.08 \pm 0.02$ , AKT 蛋白的相对表达分别为  $0.38 \pm 0.09$  和  $0.42 \pm 0.12$ , p-AKT 蛋白的相对表达分别为  $0.09 \pm 0.02$  和  $0.15 \pm 0.04$ , ERK 蛋白的相对表达分别为  $0.38 \pm 0.06$  和  $0.48 \pm 0.08$ , p-ERK 蛋白的相对表达分别为  $0.08 \pm 0.02$  和  $0.05 \pm 0.01$ , 两组差异均有显著性统计学意义 ( $P < 0.05$ )。结论 FGF2 可能通过 PI3K-AKT 信号通路调节肾癌细胞增殖。

关键词:FGF2;肾癌;PI3K;AKT;增殖

中图分类号:R737

文献标志码:A

DOI:10.3969/j.issn.1009-8291.2019.03.015

肾细胞癌是最常见的肾脏恶性肿瘤,是继前列腺癌和膀胱癌后第3大泌尿系统肿瘤,其死亡率最高超过40%。在美国,肾细胞癌2016年估计新发生病例约有62700例,而5年生存率约为73%<sup>[1]</sup>。在肾癌5种亚型中,透明细胞癌是最常见的病理亚型,约占70%,其局部侵袭率、转移率、死亡率和目前治疗难治性率最高<sup>[2-3]</sup>。成纤维细胞生长因子2(fibroblast growth factor 2, FGF2)由多种细胞类型产生,并通过其受体与各种硫酸乙酰肝素结合和组成调节其活性的蛋白聚糖<sup>[4]</sup>。在肿瘤中,FGF-2由肿瘤细胞或周围基质细胞产生,能够促进肿瘤细胞增殖、迁移和侵袭以及血管生成<sup>[5]</sup>。因此,2017年3月至2018年4月期间,我们通过肾癌细胞系ACHN和786-O为研究对象,探究FGF2对肾癌细胞增殖的影响。

## 1 材料与方法

**1.1 材料** 对照序列(si-NC)和si-FGF2(广州锐博生物科技有限公司);人正常肾小管上皮细胞系HK-2(中国科学院上海生物化学与细胞生物学研究所);人肾癌细胞系ACHN、786-O、Caki-1细胞(中国科学院上海生物化学与细胞生物学研究所);KSMF培养基、RPMI1640培养基(美国GIBCO公司);胎牛血清(加拿大Hyclone公司);Lipofectamine<sup>®</sup> RNAiMAX转染试剂(上海Invitrogen公司);SYBR Green Real Time PCR Master Mix试剂盒、Prime-Script<sup>™</sup> RT-PCR逆转录试剂盒(大连宝生物工程公司);PCR引物合成(上海谷歌生物科技有限公司);BCA蛋白浓度测定试剂盒(上海碧云天生物技术有限公司);一抗鼠抗FGF2(美国CST公司);一抗鼠抗AKT、一抗鼠抗ERK、一抗鼠抗p-ERK及一抗鼠抗p-AKT(Ser 473)(美国CST公司);一抗鼠抗 $\alpha$ -微管蛋白( $\alpha$ -tubulin)(美国Sigma公司);辣根过氧化物酶标记的二抗羊抗小鼠IgG(武汉博士德生物技术有限公司);聚偏二氟乙烯膜(PVDF)、超敏ECL发光试剂盒(美国Millipore公司);MTS细胞增殖检测试剂盒(江苏凯基生物技术有限公司)。

**1.2 组织收集及细胞培养** 2017年4月至2018年3月收集新乡医学院第一附属医院泌尿外科行根治性肾癌切除术或肾癌部分切除术患者的新鲜肾癌组

织及癌旁组织标本( $n=12$ ),即刻保存于液氮,以备后续实验所用。人正常肾小管上皮细胞系HK-2培养KSMF培养基;人肾癌细胞系ACHN、786-O、Caki-1,用RPMI 1640培养基(含10%胎牛血清),在37℃、含5%CO<sub>2</sub>环境的恒温孵育箱中培养。

**1.3 siRNA序列和细胞转染** si-NC 前导链序列5'GCCCTGAGGGCCCCGAAGTACTGTTACT 3', 伴随链序列5' CAGACGCACGGCTTTGACCTTCTT3'; si-FGF2 序列:前导链序列5' GGAGUGUGUGCUAACCGUUTT3', 伴随链序列5' AACGGUUAACACACACUCCTT3'。将肾癌细胞接种于6孔细胞培养板内,待细胞融合度约为40%~60%时,分别转染人工合成的si-NC和si-FGF2,均使用转染试剂Lipofectamine<sup>®</sup> RNAiMAX进行转染实验,使得转染的si-NC和si-FGF2的终浓度为100 nmol/L。24 h后更换培养液。

**1.4 组织及细胞内RNA的提取和qPCR分析** 细胞转染72 h后收集并提取总RNA用于分析FGF2 mRNA表达情况。采用Trizol法提取总RNA,用PrimeScript RT Master Mix将RNA逆转录为cDNA,然后通过特异性引物及SYBR Green Real Time PCR Master Mix经qPCR将cDNA进行扩增,以GAPDH为内参,采用2<sup>-ΔΔCt</sup>方法分析结果,最后用1.5%的琼脂糖凝胶电泳检测扩增后的cDNA。

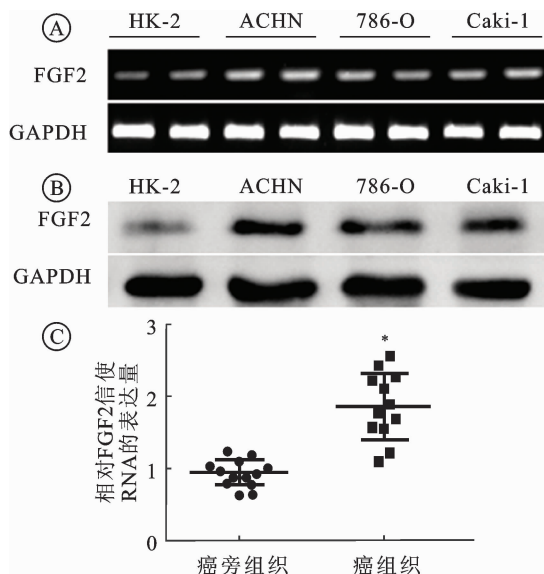
FGF2 基因引物序列:前导链5' AG-GAGAGCGACCCACACATCAA3';伴随链5' AGC-CAGCAGTCTTCCATCTTCC3'; GAPDH 引物序列:前导链5' ATGGAAATCCCATCACCATCTT 3', 伴随链5' CGCCCCACTTGATTTTGG3'。

**1.5 蛋白质免疫印迹实验** 肾癌细胞系转染72 h后,收集各组细胞并提取蛋白质,用于后续实验分析。6孔板内每孔需加入150 μL RIPA细胞裂解液(含蛋白酶抑制剂PMSF),冰上(4℃)裂解40 min,然后12 000 g离心15 min后收集上清备用。使用BCA蛋白浓度测定试剂盒测定蛋白浓度。每个样本加20 μg蛋白至SDS-PAGE凝胶进行电泳,在转至PVDF膜后用含5%胎牛血清白蛋白的TBST溶液于摇床上室温条件下封闭1 h,然后分别与一抗鼠抗FGF2(1:1 000稀释)、一抗鼠抗AKT和一抗鼠抗p-

AKT(1:1 000 稀释)、一抗鼠抗 ERK 和一抗鼠抗 p-ERK (1:1 000 稀释)、一抗鼠抗  $\alpha$ -微管蛋白(1:400 稀释)、一抗鼠抗甘油醛-3-磷酸脱氢酶(GAPDH)(1:500 稀释) 摇床上 4 °C 孵育过夜。第二天用羊抗鼠的二抗(1:5 000 稀释)孵育 1 h,使用 ECL 曝光显影。

**1.6 MTS 细胞增殖实验** 肾癌细胞系在转染 12 h 后,接种于 96 孔细胞培养板内,每孔细胞数目约为 2 500 个,培养箱内静置 12 h 后,采用 MTS 细胞增殖检测试剂盒,连续 4 d 分别检测各孔内肾癌细胞的增殖能力。每次均需避光,每孔加入 MTS 预混合稀释液 100  $\mu$ L(其中组成为:10  $\mu$ L MTS 试剂和 90  $\mu$ L 含 10% FBS1640 培养基),置于 37 °C 细胞培养箱内孵育 2 h;最后用酶标仪检测在 450 nm 处的吸光度 A 值作为细胞存活情况结果;且每次检测条件需保持一致。

**1.7 细胞集落形成实验** 肾癌细胞系在转染 24 h 后,接种到新的 6 孔细胞培养板中,每孔细胞数约为 2 500 个;然后每 2~3 d 定期更换新的细胞培养基,持续培养 12 d;最后每孔加入 1 mL 甲醇于室温环境固定 30 min;接下来再用 0.1% 结晶紫溶液于室温环境下固定 30 min;用清水轻轻洗去染液,晾干后分别进行拍照、计数,最后分析结果。



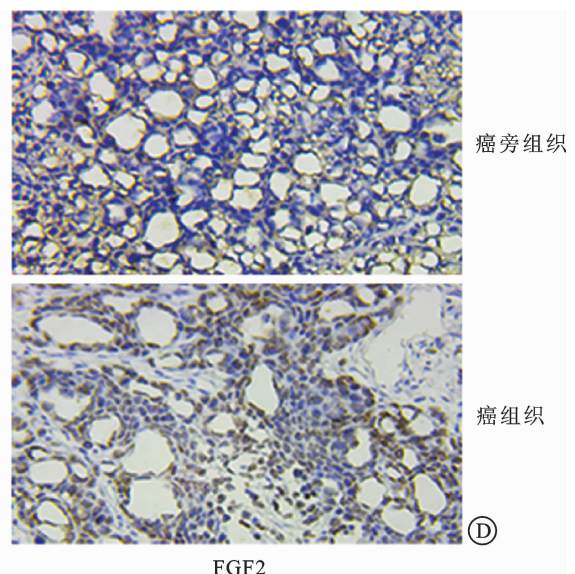
**图 1** 肾癌细胞系和肾癌组织中 FGF2 相对表达情况(免疫组化中棕色部位表示 FGF2 表达阳性, $\times 100$  倍) A:RT-qPCR 检测肾癌细胞系中 FGF2 的相对表达量,结果用 1.5% 的琼脂糖凝胶电泳验证;B:Weston blot 检测肾癌细胞系中 FGF2 蛋白表达(与癌旁组织比较,\* $P < 0.05$ );C:RT-qPCR 检测肾癌组织及癌旁组织中 FGF2 相对表达量;D:免疫组织化学染色检测 FGF2 在肾癌组织及癌旁组织的表达情况。

**2.2 MTS 细胞增殖实验** 细胞转染后,实验组分别在第 2、3、4 天时,ACHN 细胞的吸光度 A 值分别为  $0.466 \pm 0.027$ 、 $0.636 \pm 0.058$ 、 $0.740 \pm 0.062$ ,与对照组的  $0.609 \pm 0.032$ 、 $1.041 \pm 0.086$ 、 $1.387 \pm 0.042$  比较差异有统计学意义( $F = 17.45$ , $P < 0.05$ );实验组

**1.8 统计学方法** 实验数据均采用 SPSS18.0 统计软件分析,本次实验结果均用  $\bar{x} \pm s$  表示,多组间比较采用单因素方差分析,两组间比较采用  $t$  检验。以  $P < 0.05$  时表示各组差异具有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 FGF2 在肾癌细胞和肾癌组织中的表达水平检测** RT-qPCR 检测人正常肾小管上皮细胞系 HK-2 和人肾癌细胞系 ACHN、786-O、Caki-1 细胞中 FGF2 mRNA 表达情况,结果显示,与正常肾小管上皮细胞系 HK-2 细胞相比较,人肾癌细胞系 ACHN、786-O、Caki-1 细胞中 FGF2 mRNA 表达明显升高(图 1A);同时蛋白质印迹实验检测各细胞中 FGF2 蛋白表达,结果显示,人肾癌细胞系 ACHN、786-O、Caki-1 细胞中 FGF2 蛋白表达明显升高(图 1B)。此外,qPCR 检测肾癌组织及癌旁组织中 FGF2 信使 RNA 表达结果表明,与癌旁组织相比较,肾癌组织中 FGF2 信使 RNA 表达明显升高,两组分别为  $(0.960 \pm 0.139)$  和  $(1.872 \pm 0.463)$  ( $n = 12$ ,图 1B);而且免疫组化结果显示 FGF2 在癌组织中较高表达。因此说明 FGF2 在肾癌组织及其细胞系中相对表达量显著增加,差异具有显著统计学意义( $P < 0.05$ )。



786-O 细胞的吸光度 A 值分别为  $0.457 \pm 0.025$ 、 $0.616 \pm 0.057$ 、 $0.792 \pm 0.051$ ,与阴性对照组  $0.682 \pm 0.040$ 、 $1.125 \pm 0.083$ 、 $1.408 \pm 0.057$  比较差异有统计学意义( $F = 15.82$ , $P < 0.05$ )。与对照组比较,实验组中 ACHN 和 786-O 细胞增殖能力显著降低(图 2)。

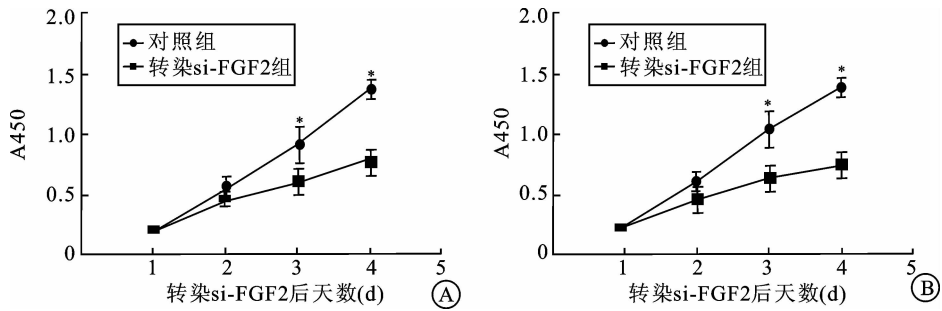


图2 si-FGF2对肾癌细胞ACHN和786-O增殖的影响

与对照组比较, \*  $P < 0.05$ ; A: MTS检测ACHN细胞增殖; B: MTS检测786-O细胞增殖。

**2.3 细胞集落形成实验** 实验组中, ACHN细胞的集落形成相对数目分别为  $0.348 \pm 0.034$ 、 $0.101 \pm 0.009$ , 与对照组比较, 实验组中ACHN细胞集落形成数目降低 ( $t = 7.059$ ,  $P < 0.01$ ); 786-O细胞的集落形成相对数目分别为  $0.311 \pm 0.038$ 、 $0.093 \pm 0.001$ , 与对照组比较, 实验组中786-O细胞集落形成数目降低 ( $t = 5.37$ ,  $P < 0.01$ )。实验结果表明在干扰FGF2表达后抑制了ACHN和786-O细胞的增殖

(图3)。

**3.4 蛋白质印迹实验** ACHN和786-O细胞在实验组中和对照组中FGF2、AKT、p-AKT、ERK和p-ERK蛋白的相对表达量见表1。与对照组比较, 实验组差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。在实验组ACHN和786-O细胞中FGF2蛋白、p-AKT蛋白和p-ERK蛋白的表达均明显被抑制, 而总的AKT蛋白和ERK蛋白表达量基本无变化(图4)。

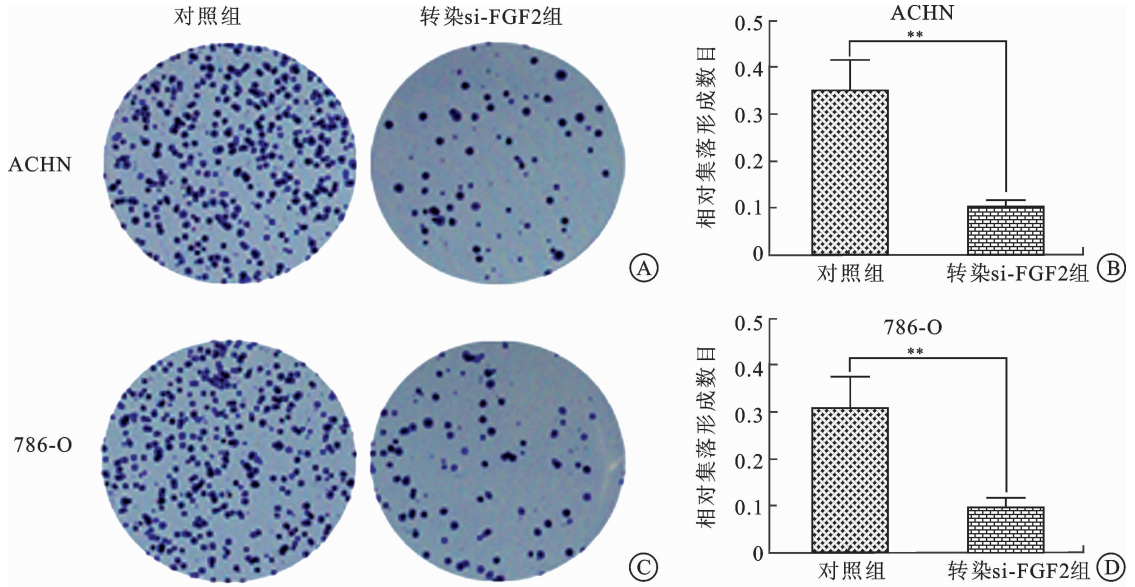


图3 si-FGF2对肾癌细胞ACHN和786-O集落形成的影响

A: ACHN细胞集落形成结果; B: ACHN细胞相对集落形成数目柱状图, \*\*  $P < 0.01$ ;

C: 786-O细胞集落形成结果; D: 786-O细胞相对集落形成数目柱状图, \*\*  $P < 0.01$ 。

表1 ACHN和786-O细胞各蛋白相对表达情况

蛋白名称	ACHN细胞				786-O细胞			
	对照组	转染 si-FGF2 组	<i>t</i> 值	<i>P</i> 值	对照组	转染 si-FGF2 组	<i>t</i> 值	<i>P</i> 值
FGF2	$0.41 \pm 0.09$	$0.21 \pm 0.05$	3.36	0.028	$0.35 \pm 0.06$	$0.08 \pm 0.02$	7.39	0.002
p-AKT	$0.19 \pm 0.04$	$0.09 \pm 0.02$	3.87	0.018	$0.40 \pm 0.09$	$0.15 \pm 0.04$	4.40	0.012
AKT	$0.37 \pm 0.08$	$0.38 \pm 0.09$	0.14	0.890	$0.41 \pm 0.08$	$0.42 \pm 0.12$	0.12	0.910
p-ERK	$0.32 \pm 0.06$	$0.08 \pm 0.02$	6.57	0.003	$0.17 \pm 0.04$	$0.05 \pm 0.01$	5.04	0.007
ERK	$0.39 \pm 0.08$	$0.38 \pm 0.06$	0.17	0.870	$0.46 \pm 0.07$	$0.48 \pm 0.08$	0.33	0.760

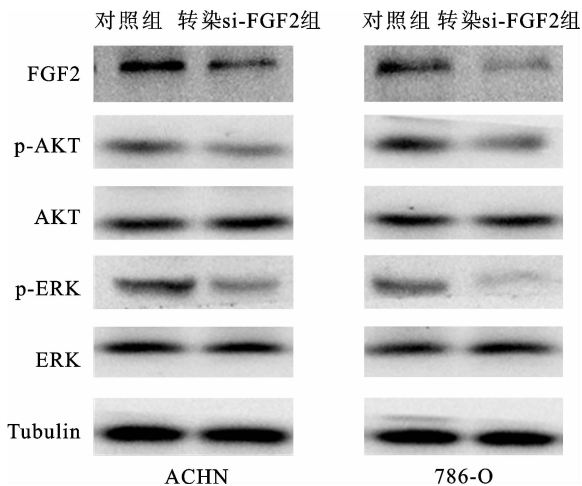


图4 si-FGF2对AKT、ERK信号通路的影响

Western blot检测对照组和转染si-FGF2组72 h后,肾癌细胞ACHN和786-O中FGF2、p-AKT、AKT、ERK、p-ERK蛋白表达情况。

### 3 讨论

肾细胞癌严重影响人们的生活质量,同时也加重经济负担。研究证明,约有30%的肾细胞癌患者发生侵袭和转移至其他器官,常转移到骨、肺、脑和肝脏<sup>[6]</sup>。手术治疗仍是主要方法,肾癌对化疗和放疗都有一定抵抗力。目前由于治疗策略有限,肾细胞癌患者的预后仍然很差,需要对治疗方法进行改进<sup>[7]</sup>。因此,迫切需要更好地理解肾细胞癌发病机制和更有效的治疗方法。

细胞增殖过程由多种蛋白和细胞因子调节,其中最主要的是细胞周期蛋白及其催化配体-细胞周期蛋白依赖性激酶(cyclin-dependent kinases, CDKs)。肿瘤细胞能够无限制增殖,通过对其增殖机制的研究,从而能够对其增殖过程进行干预以期达到治疗的目的。有研究发现,在FGF家族蛋白成员中,成纤维细胞生长因子2具有FGF家族的所有典型特征,被认为是原型生长因子<sup>[8-9]</sup>。又有研究表明,FGF2是一种重要的促血管生成因子,可以引起内皮细胞的迁移和生长,又能够促进肿瘤血管生成,还能够通过NDY1/KDM2B-miR-101-EZH2途径来调控细胞增殖等过程<sup>[10-11]</sup>。LI等<sup>[12]</sup>发现FGF-Trap有效抑制FGF-2诱导的增殖,而且FGF-Trap能够有效抑制体内Caki-1和A549异种移植模型中的肿瘤生长和血管生成。非编码微小核糖核酸miR-203能够通过靶向FGF2抑制肾癌细胞增殖、迁移和侵袭的生物学作用,同时又能够在乳腺癌中促进肿瘤生长和转移<sup>[13-14]</sup>。HE等<sup>[15]</sup>证明,miR-16能够靶向成纤维细胞生长因子2经PI3K/AKT和MAPK信号途径以抑制食管癌细胞增殖和侵袭。有研究表明,FGF2能

够通过PI3K/AKT信号通路在体外调节食管癌ECA109细胞的增殖、迁移和侵袭<sup>[16]</sup>。而且,FGF2也能够通过PI3K/AKT/mTOR和MAPK/ERK信号在卵巢癌细胞中诱导E-钙黏蛋白下调<sup>[17]</sup>,同时研究发现,FGF2能够影响子宫内膜异位症的子宫内膜腺上皮细胞SPRYs/DUSP6/ERK信号通路的活性<sup>[18]</sup>。LIM等<sup>[19]</sup>证实,FGF2能够激活PI3K/AKT和MAPK细胞信号通路并诱导牛子宫内膜细胞的G2/M期的分布而影响细胞增殖。由此可见,FGF2在肿瘤的发生发展中发挥重要的作用,而且与多种信号通路的激活密切相关。最近研究发现,miR-155通过调节FGF2蛋白的表达,抑制食管癌细胞的增殖、侵袭、转移及血管形成<sup>[20]</sup>,miR-148b-3p也通过调节FGF2抑制肾癌细胞生长,且能够抑制其内皮细胞促血管生成表型<sup>[21]</sup>,但研究内容都没有阐述与AKT、ERK信号通路的关系。

本研究结果显示,FGF2在肾癌组织及细胞系中表达明显升高,当敲除FGF2蛋白表达时,则能够抑制肾癌细胞ACHN和786-O的增殖和集落形成,表现出较强的抑癌作用。同时,我们检测到肾癌细胞ACHN和786-O中p-AKT蛋白和p-ERK蛋白表达下降,而总的AKT蛋白和ERK蛋白表达几乎没有变化,这说明可能与AKT和ERK信号通路的抑制有关。在今后的实验中,我们还会进一步研究PI3K-AKT这一经典信号通路中其他相关蛋白的表达改变情况,以更好地证明FGF2调控肾癌细胞增殖的机制,为今后的临床前研究提供理论依据。这些发现表明,靶向FGF2的表达可能为肾癌提供潜在的分子靶向癌症治疗。

### 参考文献:

- [1] MILLER KD, SIEGEL RL, LIN CC, et al. Cancer treatment and survivorship statistics, 2016 [J]. CA Cancer J Clin, 2016, 66(4): 271-289.
- [2] NOVICK AC. Kidney cancer: past, present, and future [J]. Urol Oncol, 2007, 25(3): 188-195.
- [3] YAN BC, MACKINNON AC, AI-AHMADIE HA. Recent developments in the pathology of renal tumors: morphology and molecular characteristics of select entities [J]. Arch Pathol Lab Med, 2009, 133(7): 1026-1032.
- [4] SANDERSON RD, YANG Y, KELLY T, et al. Enzymatic remodeling of heparan sulfate proteoglycans within the tumor microenvironment: growth regulation and the prospect of new cancer therapies [J]. J Cell Biochem, 2005, 96(5): 897-905.
- [5] CAO Y, CAO R, Hedlund EM. R Regulation of tumor angiogenesis and metastasis by FGF and PDGF signaling pathways [J]. J Mol Med (Berl), 2008, 86(7): 785-789.



- [6] ROUVIERE O, BOUVIER R, NEGRIER S, et al. Nonmetastatic renal-cell carcinoma: is it really possible to define rational guidelines for post-treatment follow-up? [J]. *Nat Clin Pract Oncol*, 2006, 3(4): 200-213.
- [7] BUKOWSKI RM, NEGRIER S, ELSON P. Prognostic factors in patients with advanced renal cell carcinoma: development of an international kidney cancer working group [J]. *Clin Cancer Res*, 2004, 10(18 Pt 2): 6310S-6314S.
- [8] RONCA R, GIACOMINI A, RUSNATI M, et al. The potential of fibroblast growth factor/fibroblast growth factor receptor signaling as a therapeutic target in tumor angiogenesis [J]. *Expert Opin Ther Targets*, 2015, 19(10): 1361-1377.
- [9] PRESTA M, DELL'ETRA P, MITOLA S, et al. Fibroblast growth factor/fibroblast growth factor receptor system in angiogenesis [J]. *Cytokine Growth Factor Rev*, 2005, 16(2): 159-178.
- [10] NISSEN LJ, CAO R, HEDLUND E-M, et al. Angiogenic factors FGF2 and PDGF-BB synergistically promote murine tumor neovascularization and metastasis [J]. *J Clin Invest*, 2007, 117(10): 2766-2777.
- [11] KOTTAKIS F, POLYTARCHOU C, FOLTOPOULOU P, et al. FGF-2 regulates cell proliferation, migration, and angiogenesis through an NDY1/KDM2B-miR-101-EZH2 pathway [J]. *Mol Cell*, 2011, 43(2): 285-298.
- [12] LI D, WEI X, XIE K, et al. A novel decoy receptor fusion protein for FGF-2 potently inhibits tumour growth [J]. *Br J Cancer*, 2014, 111(1): 68-77.
- [13] HE S, ZHANG G, DONG H, et al. miR-203 facilitates tumor growth and metastasis by targeting fibroblast growth factor 2 in breast cancer [J]. *Onco Targets Ther*, 2016, 9: 6203-6210.
- [14] XU M, GU M, ZHANG K, et al. miR-203 inhibition of renal cancer cell proliferation, migration and invasion by targeting of FGF2 [J]. *Diagn Pathol*, 2015, 10: 24.
- [15] HE Q, REN X, CHEN J, et al. miR-16 targets fibroblast growth factor 2 to inhibit NPC cell proliferation and invasion via PI3K/AKT and MAPK signaling pathways [J]. *Oncotarget*, 2016, 7(3): 3047-3058.
- [16] SHI H, XU J, ZHAO R, et al. FGF2 regulates proliferation, migration, and invasion of ECA109 cells through PI3K/Akt signaling pathway in vitro [J]. *Cell Biol Int*, 2016, 40(5): 524-533.
- [17] LAU M-T, SO W-K, LEUNG PCK. Fibroblast growth factor 2 induces e-cadherin down-regulation via PI3K/Akt/mTOR and MAPK/ERK signaling in ovarian cancer cells [J]. *PLoS One*, 2013, 8(3): e59083.
- [18] YU XY, WANG XT, CHU YL, et al. Effect of FGF2 on the activity of SPRYs/DUSP6/ERK signaling pathway in endometrial glandular epithelial cells of endometriosis [J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2018, 22(6): 1554-1568.
- [19] LIM W, BAE H, BAZER FW, et al. Fibroblast growth factor 2 induces proliferation and distribution of G2/M phase of bovine endometrial cells involving activation of PI3K/AKT and MAPK cell signaling and prevention of effects of ER stress [J]. *J Cell Physiol*, 2018, 233(4): 3295-3305.
- [20] WANG P, XU LJ, QIN JJ, et al. MicroRNA-155 inversely correlates with esophageal cancer progression through regulating tumor-associated macrophage FGF2 expression [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2018, 503(2): 452-458.
- [21] ZHANG H, YE Q, DU Z, et al. MiR-148b-3p inhibits renal carcinoma cell growth and pro-angiogenic phenotype of endothelial cell potentially by modulating FGF2 [J]. *Biomed Pharmacother*, 2018, 107: 359-367.

(编辑 何宏灵)

## 订阅杂志优惠启事

本刊对直接从编辑部订阅《现代泌尿外科杂志》的用户实行优惠。

每册杂志定价 15 元, 全年 180 元, 从编辑部直接订阅全年杂志的读者享受优惠价 150 元/年(本优惠不适用于邮局订阅读者)

也可以零散购买单期杂志, 一次性购买 10 册以上(不一定是同一期), 优惠价 13 元/册。

订阅方式: 邮局汇款或银行转账      汇款地址: 西安市雁塔西路 76 号, 邮政编码: 710061

收款人: 《现代泌尿外科杂志》编辑部      电话: 029-82657054

汇款单附言: 注明所购期刊年份、期数、册数      邮寄方式: 平邮

支持快递到付(需要注明)

欢迎订阅!

《现代泌尿外科杂志》编辑部