

非小细胞肺癌组织中 HIF-1 α 、EGFR、IGF-1 的表达及临床意义

刘勇进 俞列群 叶帆

摘要 目的 探讨非小细胞肺癌(NSCLC)组织中缺氧诱导因子-1 α (HIF-1 α)、胰岛素样生长因子(IGF-1)、表皮生长因子受体(EGFR)的表达水平及临床意义。方法 采用蛋白免疫印迹法检测 NSCLC 组织及癌旁非肿瘤组织中 HIF-1 α 、EGFR、IGF-1 的表达情况,并与临床病理特征及预后做相关分析。结果 NSCLC 组织中 HIF-1 α 、IGF-1、EGFR 的蛋白表达均显著高于癌旁非肿瘤组织($P < 0.05$)。HIF-1 α 与 IGF-1 表达在鳞癌和腺癌中的差异均无统计学意义($P > 0.05$),EGFR 在鳞癌中的表达显著高于腺癌($P < 0.05$)。低分化癌组织中 HIF-1 α 、IGF-1、EGFR 的表达水平均显著高于中、高分化癌组织($P < 0.05$),I、II 期肿瘤组织中 HIF-1 α 、IGF-1、EGFR 的表达水平显著低于 III、IV 期肿瘤组织($P < 0.05$),且有淋巴结转移组织中的 HIF-1 α 、IGF-1、EGFR 表达水平显著高于无淋巴结转移组织($P < 0.05$)。HIF-1 α 与 EGFR 表达水平呈显著正相关($r^2 = 0.301, P < 0.05$),且与 IGF-1 表达水平呈显著正相关($r^2 = 0.611, P < 0.05$)。HIF-1 α 、EGFR 及 IGF-1 的表达水平与患者预后无明显相关性($P > 0.05$)。结论 HIF-1、EGFR、IGF-1 在 NSCLC 组织中表达均显著增加,HIF-1 与 EGFR 及 IGF-1 均呈正相关,且 HIF-1 α 、IGF-1、EGFR 的表达水平与分化程度、TNM 分期、淋巴结转移密切相关,且 EGFR 与病理类型密切相关,在 NSCLC 的发生、发展过程中起重要作用。

关键词 非小细胞肺癌 缺氧诱导因子-1 α 表皮生长因子受体 胰岛素样生长因子-1

中图分类号 R734.2

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2018.05.019

Expression of HIF-1 α , EGFR and IGF-1 in Non-small Cell Lung Cancer and Its Clinical Significance. Liu Yongjin, Yu Liequn, Ye Fan. Department of Internal Medicine, Hangzhou Hospital in Armed Police Corps of Zhejiang, Zhejiang 310051, China

Abstract Objective To investigate the expression of hypoxia-inducible factor-1 α (HIF-1 α), insulin-like growth factor (IGF-1) and epidermal growth factor receptor (EGFR) in non-small cell lung cancer (NSCLC) and their clinical significance. **Methods** The expression of HIF-1 α , EGFR and IGF-1 in NSCLC tissues and adjacent non-tumor tissues were detected by western blot, and the correlation with clinicopathological features and prognosis were analyzed. **Results** The expression of HIF-1 α , IGF-1 and EGFR in NSCLC tissues were significantly higher than that in non-tumorous tissues. There were no significant difference in the expression of HIF-1 α and IGF-1 in squamous cell carcinoma and adenocarcinoma ($P > 0.05$). The expression of EGFR in squamous cell carcinoma was significantly higher than that in adenocarcinoma ($P < 0.05$). The expression of HIF-1 α , IGF-1 and EGFR in low differentiated carcinoma were significantly higher than those in medium and high differentiated carcinoma tissues, and the expression of HIF-1 α , IGF-1 and EGFR in stage I and II tumor tissues were significantly lower than those in stage III and IV tumor tissues ($P < 0.05$). The expression of HIF-1 α , IGF-1 and EGFR with lymph node metastasis were significantly higher than that without lymph node metastasis in tumor tissues. There was a significant positive correlation between the expression of HIF-1 α and EGFR ($r^2 = 0.301, P < 0.05$), and the expression of HIF-1 α was positively correlated with the expression of IGF-1 ($r^2 = 0.611, P < 0.05$). The expression of HIF-1 α , EGFR and IGF-1 had no significant correlation with the prognosis ($P > 0.05$). **Conclusion** HIF-1, EGFR and IGF-1 were significantly increased in NSCLC tissues, and HIF-1 was positively correlated with EGFR and IGF-1, and the expression of HIF-1 α , IGF-1 and EGFR are closely related to the degree of differentiation, TNM staging and lymph node metastasis, and EGFR is closely related to pathological type. They play an important role in the development and progression of NSCLC.

Key words Non-small cell lung cancer; HIF-1 α ; EGFR; IGF-1

基金项目:浙江省自然科学基金资助项目(LY14H130018)
作者单位:310051 杭州,武警浙江省总队杭州医院内一科
通讯作者:刘勇进,电子邮箱:liuyongjin19821@sina.com

肺癌是世界上增长速度最快、恶性病死率最高的癌症^[1]。肺癌有两种亚型,非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)和小细胞肺癌(small cell lung cancer, SCLC),其中 NSCLC 最为常见,占约

80%~85%,其5年生存率常低于20%^[2,3]。虽然随着诊断和治疗技术的不断的发展,肺癌总体生存率仍然有待于提高。因此,探究NSCLC发生、发展的分子机制,对提高肺癌预后具有十分重要的意义。肿瘤组织存在特殊的肿瘤微环境,具有组织缺氧、肿瘤血管生成等特点,在肿瘤的发生、发展中起重要作用。缺氧诱导因子-1 α (HIF-1 α)是介导细胞对缺氧微环境进行适应转导调控因子,在多种癌症中过表达,参与肿瘤生长、浸润和转移。表皮生长因子受体(EGFR)是一种酪氨酸激酶受体,其过表达与肿瘤细胞增殖、血管生成等密切相关^[4]。胰岛素样生长因子-1(IGF-1)影响细胞增殖、分化,并抑制细胞凋亡,其在肿瘤发生、发展过程中具有重要作用^[5]。本研究旨在探讨NSCLC组织中HIF-1 α 、IGF-1、EGFR的表达水平及临床意义。

资料与方法

1. 一般资料:选取笔者医院2014年1~11月于胸外科手术切除并经病理学确认为NSCLC的组织(Tum组)及癌旁非肿瘤组织(non-tum组)(与癌组织同源,距肿瘤边缘2cm)标本53例,其中男性33例,女性20例,患者年龄40~60岁,平均年龄53 \pm 5岁。所有患者的临床资料均完整,在术前均未进行放疗、化疗及其他肿瘤相关治疗,且经影像学检查确认肿瘤无远处转移现象,术后随访30个月。其中,鳞癌22例,腺癌31例;高分化癌17例,中分化癌11例,低分化癌25例;I期11例,II期14例,III期15例,IV期13例;有淋巴结转移36例,无淋巴结转移17例。

2. 蛋白免疫印迹(WB)法:应用蛋白质印迹分析检测HIF-1 α 、IGF-1、EGFR蛋白表达水平。使用RIPA蛋白提取试剂(Beyotime)裂解组织细胞,从细胞中提取蛋白质。在4 $^{\circ}$ C下12000 \times g离心10min后,通过10%SDS-PAGE分离上清液,将分离的蛋白质转移到硝酸纤维素膜(美国Sigma公司)上。将膜在PBS和5%脱脂乳中封闭1h,并用针对HIF-1 α 、IGF-1、EGFR的一抗(美国Cell Signaling Technology公司)将膜在4 $^{\circ}$ C孵育过夜。将膜用HRP缀合的二抗(美国Cell Signaling Technology公司)在室温下孵育1h。 β -actin蛋白表达作为内参。使用Quantity One软件(美国Life Technologies公司)评估相对蛋白表达水平。

3. 统计学方法:实验中所有数据均利用SPSS 21.0统计学软件进行数据统计处理。统计数据均采用平均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,行t检验或F检验,计数资料均采用率(%)进行描述,行 χ^2 检验。生存曲线评估采用Kaplan-Meier法,组间比较采用Log-rank法。以P<0.05为差异有统计学意义。

结 果

1. NSCLC组织中HIF-1 α 、EGFR、IGF-1的蛋白表达情况:NSCLC肿瘤组织(Tum组)和癌旁非肿瘤组织(non-tum组)中HIF-1 α 、EGFR、IGF-1蛋白表达情况。与non-tum组比较,Tum组HIF-1 α 、EGFR、IGF-1蛋白表达水平均显著增加,差异均有统计学意义(P<0.05),详见图1。

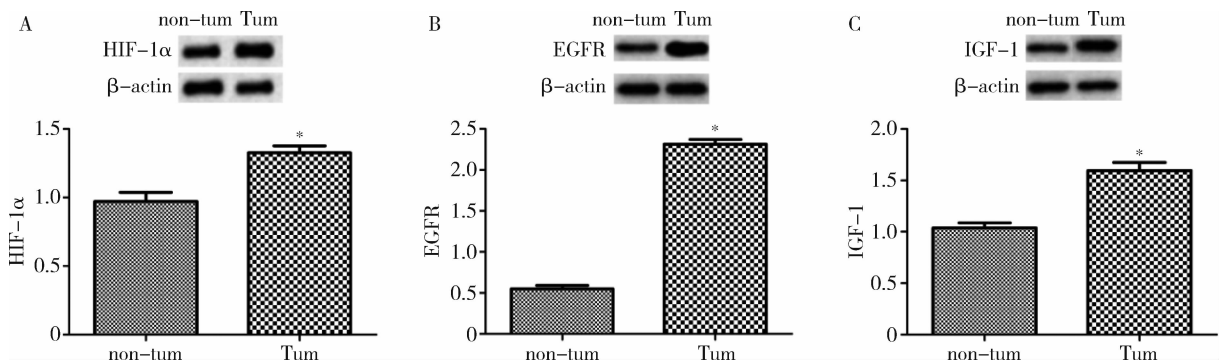


图1 NSCLC肿瘤组织和癌旁非肿瘤组织中HIF-1 α 、EGFR、IGF-1蛋白表达

A. HIF-1 α ; B. EGFR; C. IGF-1

2. NSCLC组织中HIF-1 α 、EGFR、IGF-1的表达与临床特征的关系:HIF-1 α 、IGF-1、EGFR表达与性别、年龄、肿瘤直径等特征无明显相关性(P>0.05)。HIF-1 α 与IGF-1表达在鳞癌和腺癌中的

差异均无统计学意义(P>0.05),EGFR在鳞癌中的表达显著高于腺癌,差异有统计学意义(P<0.05)。低分化癌组织中HIF-1 α 、IGF-1、EGFR的表达均显著高于中、高分化癌组织(P<0.05),I、II期

NSCLC 中 HIF-1 α 、IGF-1、EGFR 的表达水平显著低于Ⅲ、Ⅳ期肿瘤组织 ($P < 0.05$), 且有淋巴结转移组织中的 HIF-1 α 、IGF-1、EGFR 表达水平显著高于无淋巴结转移组织, 差异均有统计学意义 ($P <$

0.05)。提示 HIF-1 α 、IGF-1、EGFR 的表达水平与分化程度、TNM 分期、淋巴结转移密切相关, 且 EGFR 与病理类型密切相关, 详见表 1。

表 1 HIF-1 α 、EGFR、IGF-1 的表达与临床特征的关系 ($\bar{x} \pm s$)

临床特征	n	HIF-1 α	t/F	P	EGFR	t/F	P	IGF-1	t/F	P	
性别	男性	33	1.28 \pm 0.23	0.292	0.771	2.31 \pm 0.34	0.438	0.663	1.51 \pm 0.27	0.636	0.528
	女性	20	1.26 \pm 0.26			2.27 \pm 0.29			1.46 \pm 0.29		
年龄(岁)	≤ 50	16	1.22 \pm 0.28	0.815	0.419	2.25 \pm 0.31	0.515	0.609	1.47 \pm 0.28	0.126	0.901
	> 50	37	1.29 \pm 0.22			2.33 \pm 0.33			1.48 \pm 0.26		
肿瘤直径 (cm)	≤ 3	24	1.24 \pm 0.27	0.137	0.892	2.28 \pm 0.32	0.130	0.897	1.44 \pm 0.25	0.399	0.692
	> 3	29	1.25 \pm 0.26			2.27 \pm 0.24			1.47 \pm 0.29		
病理类型	鳞癌	30	1.28 \pm 0.25	0.896	0.374	2.42 \pm 0.31	2.991	0.004	1.49 \pm 0.28	0.846	0.401
	腺癌	23	1.22 \pm 0.23			2.18 \pm 0.26			1.43 \pm 0.22		
分化程度	高分化	17	0.96 \pm 0.21	30.221	0.000	2.09 \pm 0.31	19.054	0.000	1.02 \pm 0.28	31.143	0.000
	中分化	11	1.13 \pm 0.23			2.21 \pm 0.26			1.11 \pm 0.22		
	低分化	25	1.42 \pm 0.16			2.55 \pm 0.19			1.53 \pm 0.17		
TNM 分期	I 期	11	0.89 \pm 0.14	16.379	0.000	1.94 \pm 0.22	8.984	0.000	0.98 \pm 0.20	19.899	0.000
	II 期	14	1.01 \pm 0.21			1.96 \pm 0.28			1.02 \pm 0.24		
	III 期	15	1.22 \pm 0.26			2.32 \pm 0.32			1.31 \pm 0.25		
	IV 期	13	1.43 \pm 0.18			2.36 \pm 0.24			1.58 \pm 0.19		
淋巴结转移	无	17	1.03 \pm 0.24	7.202	0.000	1.93 \pm 0.32	4.987	0.000	1.13 \pm 0.21	4.932	0.000
	有	36	1.51 \pm 0.22			2.42 \pm 0.34			1.54 \pm 0.31		

3. NSCLC 中 HIF-1 α 与 EGFR 和 IGF-1 表达的相关性: HIF-1 α 与 EGFR 表达水平呈显著正相关

($r^2 = 0.301, P < 0.05$, 图 2A), 且与 IGF-1 表达水平呈显著正相关($r^2 = 0.611, P < 0.05$, 图 2B)。

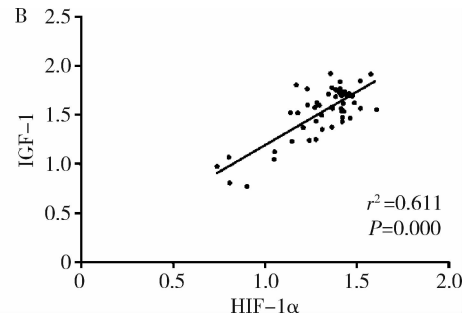
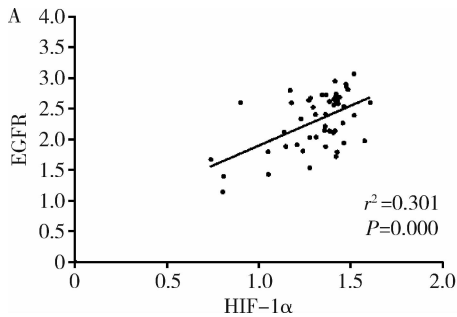


图 2 NSCLC 中 HIF-1 α 与 EGFR 和 IGF-1 表达的相关性分析

A. EGFR; B. IGF-1

4. NSCLC 中 HIF-1 α 的表达与预后的关系: 以 HIF-1 α 蛋白表达水平的平均值作为标准进行分组, \geq 平均值则记为较高水平表达, $<$ 平均值则记为较低水平表达。在 53 例 NSCLC 组织标本中, 31 例标本显示较高水平表达, 记为高表达组; 22 例标本显示较低水平表达, 记为低表达组, 分析检测指标表达水平高低对患者生存的影响。单因素生存分析的 Kaplan-Meier 生存曲线显示, 12 例 (38.71%) 高表达患者死亡, 5 例 (22.73%) 低表达患者死亡, 两组患者总体生存率比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$, 图 3)。

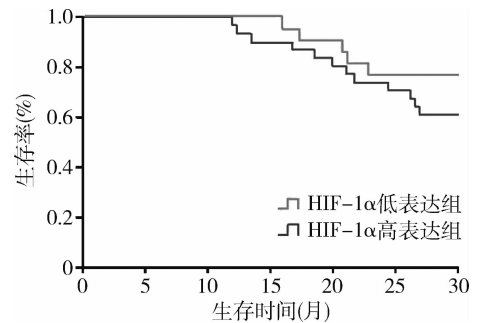


图 3 HIF-1 α 高表达组和低表达组 NSCLC 患者的生存曲线

5. NSCLC 中 EGFR 的表达与预后的关系:EGFR 高表达组患者 32 例,其中 13 例(40.63%)患者死亡;低表达组患者 21 例,其中 4 例(19.05%)患者死亡,单因素生存分析的 Kaplan - Meier 生存曲线显示,两组患者总体生存率比较,差异无统计学意义($P > 0.05$,图 4)。

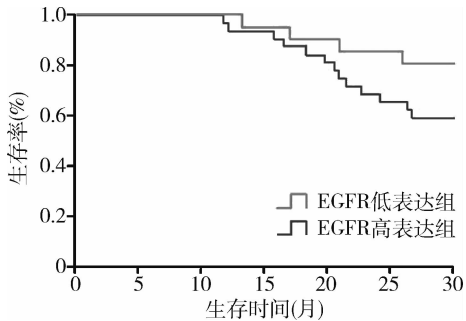


图 4 EGFR 高表达组和低表达组 NSCLC 患者的生存曲线

6. NSCLC 中的 IGF - 1 表达与预后的关系: IGF - 1 高表达组患者 30 例,其中 11 例(36.67%)患者死亡;低表达组患者 23 例,其中 6 例(26.09%)患者死亡,单因素生存分析的 Kaplan - Meier 生存曲线显示,两组患者总体生存率比较差异无统计学意义($P > 0.05$,图 5)。

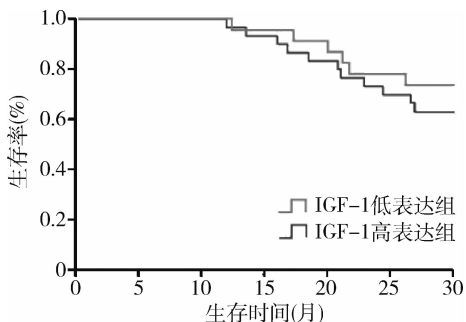


图 5 IGF - 1 高表达组和低表达组 NSCLC 患者的生存曲线

讨 论

组织缺氧是发育生物学、正常生理学和许多病理状况如肺部疾病和实体瘤等中的重要现象。肿瘤组织缺氧可导致更具侵袭性和转移性表型,与化疗、放疗敏感度差及预后差密切相关^[6]。HIF - 1 α 是细胞缺氧适应性的关键调节因子,在肿瘤组织缺氧导致的细胞遗传不稳定性及恶性选择过程中起关键作用。多种恶性肿瘤如宫颈癌、肺癌、头颈癌、胃癌等中均发现 HIF - 1 α 表达,且其高表达与预后不良相关。既

往研究表明,HIF - 1 α 在前列腺癌组织中高表达,参与前列腺增生的癌变过程,与 Gleason 分级、淋巴结转移、肿瘤分化程度等有关^[7,8]。在胃癌组织中,HIF - 1 α 的高表达可作为胃癌转移和预后的生物标志物,与胃癌的发生、发展过程密切相关^[9]。本研究发现,HIF - 1 α 在 NSCLC 组织中的表达显著高于癌旁非肿瘤组织,且 I、II 期患者肿瘤组织中的表达水平显著高于 III、IV 期,在淋巴结转移患者中的表达水平显著高于无淋巴结转移患者,提示 HIF - 1 α 与 NSCLC 的早期癌变有关,且与肿瘤组织转移相关。

HIF - 1 α 在正常氧条件下与多种生长因子和细胞因子的诱导有关,包括 EGFR、IGF - 1 等,且多种信号转导途径也参与其调节过程,包括 ERK、PI₃K/AKT 信号通路^[10]。研究发现,EGFR、IGF - 1 可诱导 HIF - 1 α 蛋白表达,并促进其下游靶基因的表达,从而调控 HIF - 1 α 相关生理过程。EGFR 属于酪氨酸激酶受体家族中的一种,在调节细胞增殖和分化、细胞因子信号和应激反应、肿瘤细胞增殖和迁移、血管生成等中起关键作用^[11]。已有研究证实,EGFR 过表达与多种恶性肿瘤有关,如头颈部鳞状细胞癌、乳腺癌、卵巢癌等。本研究中发现,鳞癌组织中 EGFR 的表达显著高于腺癌组织。过往研究已证实,EGFR 的表达水平可作为评价肿瘤恶性程度和淋巴结转移的重要生物标志物。在本研究中发现,III 期和 IV 期患者 EGFR 的表达水平均显著高于 I 期和 II 期患者,且出现淋巴结转移时,患者 EGFR 表达水平显著增加,与过往研究一致^[12]。另外,本研究发现,低分化癌患者肿瘤组织 EGFR 表达水平显著高于高、中分化癌患者。这些结果表明,EGFR 的过表达促进 NSCLC 的发生、发展,且与晚期淋巴结转移密切相关。有研究发现表明 EGFR 过表达不仅与疾病进展有关,且与患者预后有关。然而,本研究中发现,EGFR 高表达与低表达患者生存率比较差异无统计学意义,即 EGFR 表达水平与患者预后无明显相关性,可能与本研究中样本量较少有关。

表皮生长因子与其受体 EGFR 结合后,激活 PI₃K/AKT 及 MAPK 这两个信号通路,从而增加 HIF - 1 α 表达以增强细胞缺氧适应性。在卵巢癌中,EGFR 与其受体配体结合可通过调控 PI₃K/AKT 信号转导途径上调 HIF - 1 α 的表达,参与卵巢癌细胞中 EGF 诱导的细胞侵袭^[13]。高杰等^[14]通过对子宫内膜癌 HIF - 1 α 和 EGFR 表达水平进行相关性分析发现,二者呈正相关。与这些研究结果一致,本研究发

现,在 NSCLC 组织中 EGFR 与 HIF-1 α 表达水平呈显著正相关。提示 EGFR 通过某些相关信号通路,增加 HIF-1 α 的表达水平,并与 HIF-1 α 在肿瘤组织中起协同作用,共同促进肿瘤的恶性转化。

IGF 家族是由 IGF-1、IGF-2 组成的低分子多肽,通过调节细胞增殖、分化及凋亡过程,在肿瘤发生过程中发挥重要作用,其中 IGF-1 发挥主要介导作用。当细胞膜表达 IGF-1 过表达时,其与 IGF-1 受体结合,通过受体磷酸化启动 PI₃K/AKT 和 MAPK 这两条信号通路发挥促进细胞恶性转化的作用^[15,16]。研究表明,IGF-1 及其受体的异常表达在多种癌症的发生、发展中起重要作用。Li 等^[17]通过研究结肠癌患者组织中 IGF-1 发现,IGF-1 能诱导淋巴结转移。在子宫内膜癌中,IGF-1 及其受体的表达水平随恶性肿瘤程度的加重而逐渐增加,且与子宫内膜癌的临床病理特征密切相关^[18]。另外,IGF-1/IGF-1R 的异常表达与胃癌的病理特征如淋巴结转移、临床分期、远处转移等密切相关,且其高表达与患者预后差有关。Kaaks 等发现,IGF-1 表达水平与乳腺癌的分化程度、淋巴结转移、临床分期等有关,可能作为乳腺癌诊断及预后判断的生物学标志物。本研究中发现,在 NSCLC 组织中,IGF-1 表达水平显著增加,且与 TNM 分期、淋巴结转移、肿瘤分化程度等临床特征密切相关。同样,由于本研究中样本量较少,IGF-1 表达水平与患者预后无显著相关性。

研究发现,IGF-1 通过诱导 MAPK 和 PI₃K 信号转导途径,上调 HIF-1 α 表达水平,从而介导结肠癌细胞中血管内皮生长因子 VEGF 的表达水平。另外研究发现,IGF-1 与 HIF-1 α 在浸润性乳腺癌的发生、发展过程中起协同作用。在本研究对 IGF-1 和 HIF-1 α 表达水平进行相关性分析发现,二者的表达呈显著正相关,与过往研究一致,提示 IGF-1 和 HIF-1 α 密切相关,在 NSCLC 的发生、发展过程中共同起作用。

综上所述,HIF-1 α 、EGFR、IGF-1 等蛋白在 NSCLC 组织中的表达均显著增加,与 TNM 分期、淋巴结转移及肿瘤分化程度等临床病理特征密切相关,且 HIF-1 α 与 EGFR 及 EGF-1 均呈正相关,在 NSCLC 的发生、发展过程中起重要作用,对进一步完善 NSCLC 的发病机制、治疗依据有重要意义。然而由于本研究中样本量较少,HIF-1 α 、EGFR、IGF-1 表达情况与 NSCLC 患者预后的相关性研究还有待扩大样本量进行补充,HIF-1 α 、EGFR、IGF-1 三者之

间的相互作用机制还有待于深入探究。

参考文献

- 1 Parkin DM, Pisani P, Ferlay J. Erratum: global cancer statistics[J]. *Ca A Cancer J Clin*, 2015, 61(2):134-134
- 2 Goldstraw P, Ball D, Jett JR, et al. Non-small-cell lung cancer[J]. *Lancet*, 2011, 378:1727-1740
- 3 Pakkala S, Ramalingam SS. Combined inhibition of vascular endothelial growth factor and epidermal growth factor signaling in non-small-cell lung cancer therapy. [J]. *Clin Lung Cancer*, 2009, 1(1):17-23
- 4 周瑞芳, 卢仁泉. EGFR 基因突变检测的临床应用[J]. *现代检验医学杂志*, 2013, 28(3):72-74
- 5 金贞爱, 赵以坤, 金正勇, 等. 胰岛素样生长因子-1 对高氧诱导的 A549 细胞凋亡的影响[J]. *中国当代儿科杂志*, 2013, 15(6):490-493
- 6 Le QT, Denko NC, Giaccia AJ. Hypoxic gene expression and metastasis. [J]. *Cancer Metast Rev*, 2004, 23(3):293-310
- 7 田跃军, 刘伟, 景锁世, 等. 缺氧诱导因子-1 α 蛋白表达与前列腺癌风险相关性的 Meta 分析[J]. *循证医学*, 2016, 16(5):294-300
- 8 李伟, 张华东, 李自强, 等. VEGF、HIF-1 α 在不同前列腺病变组织中的表达及临床意义[J]. *解放军医药杂志*, 2012, 24(5):11-13
- 9 刘彦琦, 于红刚. 缺氧诱导因子-1 α 和血管内皮生长因子在胃癌组织中的表达及其与肿瘤细胞增殖的关系[J]. *中华实验外科杂志*, 2015, 32(9):2246-2248
- 10 Soni S, Padwad YS. HIF-1 in cancer therapy: two decade long story of a transcription factor[J]. *Acta Oncol*, 2017, 56(4):503
- 11 Yang XQ, Chen C, Peng CW, et al. Quantum dot-based quantitative immunofluorescence detection and spectrum analysis of epidermal growth factor receptor in breast cancer tissue arrays [J]. *Int J Nanomed*, 2011, 6(default):2265-2273
- 12 胡雅兵. EGFR、VEGF 在 NSCLC 中的表达意义及与微血管密度之间的关系[J]. *四川医学*, 2011, 32(7):1007-1011
- 13 Clausen J. Hypoxia-inducible factor 1 alpha mediates epidermal growth factor-induced down-regulation of E-cadherin expression and cell invasion in human ovarian cancer cells [J]. *Cancer Lett*, 2013, 329(2):197-206
- 14 高杰, 艾桂娟, 韩萍, 等. 缺氧诱导因子-1 α 、表皮生长因子受体的表达与子宫内膜癌的相关性研究[J]. *中国妇幼保健*, 2016, 31(13):2741-2743
- 15 赵晨辉, 王春利, 郭石平, 等. 胰岛素样生长因子-1 受体与 NSCLC 的研究进展[J]. *中华临床医师杂志:电子版*, 2014(5):927-930
- 16 Cardonagomez GP, Chowen JA, Garciasigura LM. Estradiol and progesterone regulate the expression of insulin-like growth factor-I receptor and insulin-like growth factor binding protein-2 in the hypothalamus of adult female rats. [J]. *J Neurobiol*, 2015, 43(3):269-281
- 17 Li ZJ, Ying XJ, Chen HL, et al. Insulin-like growth factor-1 induces lymphangiogenesis and facilitates lymphatic metastasis in colorectal cancer. [J]. *World J Gastroenterol WJG*, 2013, 19(43):7788-7794
- 18 黄炉仁, 曹楚楚, 吴波, 等. 胰岛素样生长因子-1 及其受体在子宫内膜癌中的研究进展[J]. *现代妇产科进展*, 2016, 25(6):472-474

(收稿日期:2017-06-25)

(修回日期:2017-07-03)