

胰岛素样生长因子-1在脑垂体腺瘤中的表达及临床意义

张玥熠 张玉垲 杨 青 袁昌丽

摘 要 **目的** 分析垂体腺瘤患者血清中胰岛素样生长因子-1 (insulin-like growth factor-1, IGF-1) 的表达并按照不同标准进行分组比较,探讨 IGF-1 在垂体腺瘤中的表达及其临床意义。**方法** 选取 2019 年 1 月~2021 年 6 月昆明医科大学第二附属医院收治的 156 例垂体腺瘤作为试验组,选取同期健康体检者 22 例作为对照组。采用磁微粒化学发光法测定血清 IGF-1 水平。综合磁共振成像 (magnetic resonance imaging, MRI) 测量所得最大径与术后肿瘤病理标本所得肿瘤最大径,将试验组按照不同临床特征进行分组,比较各亚组及对照组的 IGF-1 水平差异。**结果** 生长激素细胞腺瘤、双激素和多激素细胞腺瘤患者 IGF-1 水平高于对照组及其余类型,差异均有统计学意义 ($P < 0.05$); 巨腺瘤患者 IGF-1 水平高于对照组及其余类型,差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 侵袭性垂体腺瘤患者 IGF-1 水平高于非侵袭性患者及对照组,差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。Logistic 回归分析结果表明,IGF-1 水平和肿瘤最大径为垂体腺瘤有侵袭性的危险因素,且 IGF-1 水平越高、肿瘤最大径越大,侵袭性风险越高;垂体腺瘤患者术后 1 个月内的 IGF-1 水平相较于术前有明显降低,差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。**结论** IGF-1 对不同功能类型垂体腺瘤的鉴别诊断、对垂体腺瘤早期侵袭性判断有一定价值,并有望作为术后随访的一项可信指标。

关键词 胰岛素样生长因子-1 垂体腺瘤 侵袭性 磁共振成像

中图分类号 R446.11

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2024.02.017

Expression and Clinical Significance of Insulin-like Growth Factor-1 in Pituitary Adenomas. ZHANG Yueyi, ZHANG Yukai, YANG Qing, et al. Department of Nuclear Medicine, The Second Affiliated Hospital of Kunming Medical University, Yunnan 650101, China

Abstract **Objective** To analyze the expression of insulin-like growth factor-1 (IGF-1) in the serum of patients with pituitary adenomas and compare them according to different standards, investigating the expression of IGF-1 in pituitary adenoma and its clinical significance. **Methods** A total of 156 cases of pituitary adenomas admitted to the Second Affiliated Hospital of Kunming Medical University from January 2019 to June 2021 were selected as the experimental group, and a total of 22 healthy subjects during the same period were selected as the control group. To determinate the IGF-1 level by magnetic particle chemical luminescence immunoassay. The tumor diameter was obtained by combining the diameter measured on magnetic resonance imaging (MRI) with the diameter of postoperative tumor pathological specimen. The experimental group were divided into groups according to different clinical characteristics, and to compare the differences in IGF-1 levels between each subgroup and the control group. **Results** The levels of IGF-1 in patients with somatotroph adenoma, dual hormone and multihormone adenoma were higher than those in the control group and other types, and the differences were statistically significant ($P < 0.05$); the level of IGF-1 in giant adenoma patients was higher than those in the control group and other types, and the difference was statistically significant ($P < 0.05$); the level of IGF-1 in patients with invasive pituitary adenoma was higher than that in non-invasive patients and controls, and the difference was statistically significant ($P < 0.05$); Logistic regression analysis showed that IGF-1 level and tumor diameter were risk factors for invasiveness of pituitary adenomas, the higher the IGF-1 level and the larger the tumor diameter, the higher the invasiveness risk; the level of IGF-1 in patients with pituitary adenoma within one month after surgery was significantly lower than that before surgery, and the difference was statistically significant ($P < 0.05$). **Conclusion** IGF-1 has a certain value in the diagnosis of different functional types of pituitary adenomas and the early invasiveness judgment of pituitary adenomas, and is expected to be used as a reliable indicator for postoperative follow-up.

Key words Insulin-like growth factor-1; Pituitary adenoma; Invasive; Magnetic resonance imaging

基金项目:云南省教育厅科学研究基金项目(2019J1260)

作者单位:650101 昆明医科大学第二附属医院核医学科(张玥熠、杨青、袁昌丽);650101 昆明医科大学第一附属医院胸外科(张玉垲)

通信作者:袁昌丽,电子邮箱:593922462@qq.com

垂体腺瘤是颅内最常见的良性肿瘤之一,按照生长状态可分为侵袭性和非侵袭性,侵袭性垂体腺瘤常表现出恶性肿瘤的特性,会对周围的诸多组织、结构造成侵犯和破坏,且术后易复发。根据是否分泌激素,垂体腺瘤可分为功能性垂体腺瘤和无功能性垂体腺瘤,功能性垂体腺瘤会使患者出现相应内分泌异常的症状^[1,2]。胰岛素样生长因子-1 (insulin-like growth factor-1, IGF-1) 是一种具有广泛生理作用的调控因子,可促进细胞的增殖、分化、迁移、抗凋亡等。已有多项研究证实,IGF-1 在颅内肿瘤中呈高表达,且表达水平与肿瘤恶性程度呈明显正相关^[3-5]。本研究在前人研究的基础上,聚焦于垂体腺瘤,旨在探讨不同功能类型、不同最大径、不同生长状态垂体腺瘤患者血清 IGF-1 水平的差异。

基于目前单纯利用影像学表现在术前评估垂体腺瘤侵袭性的方式存在一定误判及漏诊的情况,本研究也对包含血清 IGF-1 水平在内的相关因素进行了与垂体腺瘤侵袭性的 Logistic 回归分析比较,进一步证实当影像学表现不典型时,IGF-1 作为术前评估垂体腺瘤侵袭性的新型指标的可行性。既往研究证实,胶质瘤患者术后 7~10 天采血测得的 IGF-1 水平对比术前有显著的降低^[4]。因此,本研究对垂体腺瘤患者手术前后的血清 IGF-1 水平进行比较,探讨 IGF-1 是否能作为除影像学表现外监测肿瘤复发的补充指标,旨在为今后垂体腺瘤的临床诊疗工作提供参考依据。

资料与方法

1. 临床资料:选取 2019 年 1 月~2021 年 6 月昆明医科大学第二附属医院收治的垂体腺瘤患者 156 例纳入试验组,其中男性 71 例,女性 85 例;患者年龄 20~65 岁,平均年龄为 45.50 ± 18.00 岁。纳入标准:①术后病理证实为垂体腺瘤;②患者随访资料完整;③术后复查 IGF-1 者均在术后 1 个月内进行检测。排除标准:①妊娠期或哺乳期女性;②既往有肝脏、肾脏、甲状腺等影响内分泌激素水平疾病或其他重大病史;③接受过放疗、伽马刀治疗或药物治疗者;④接受过可能导致垂体激素分泌异常的刺激。选取同期来院进行健康体检者 22 例作为对照组,其中,男性 9 例,女性 13 例;年龄 26~64 岁,平均年龄为 45.95 ± 11.13 岁,对照组均已排除相关疾病。试验组和对照组的年龄、性别比较,差异均无统计学意义(年龄: $z = 0.725$, $P = 0.468$;性别: $\chi^2 = 0.165$, $P = 0.684$),具有可比性。

2. 研究方法:使用低速冷冻离心机(KDC-2046,安徽中科中佳科学仪器有限公司)、全自动化学发光测定仪(Autolumo A2000plus,郑州安图生物工程股份有限公司)及 IGF-1 检测试剂盒(批准文号:豫械注准 20152400476),通过磁微粒化学发光免疫法原理对血清 IGF-1 进行检测。试验组和对照组均在清晨空腹、安静状态下采集外周静脉血,样本 3500r/min 离心(离心半径:8cm)后抽取上清液,将待测样本正确放置后,启动仪器进行检测。使用 Philip 3.0T 磁共振扫描仪对患者进行扫描,取仰卧位,采用头颈线圈,进行常规自旋回波序列矢状位 T_1WI 、 T_2WI 和冠状位 T_2WI 以及 T_1WI 增强扫描。在不同方位上对肿瘤的大小进行测量,取最大值作为肿瘤最大径(图 1)。

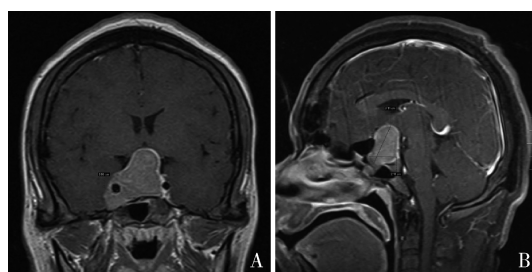


图 1 磁共振增强扫描

A. 冠状位上测量肿瘤最大直径;B. 矢状位上测量肿瘤最大直径。
患者,女性,56 岁,确诊垂体大腺瘤。分别在冠、矢状位 T_1WI 增强序列上对肿瘤直径进行测量,取最大值作为肿瘤最大径

3. 分组依据:根据垂体腺瘤细胞分泌的激素类型进行分组:生长激素细胞腺瘤、泌乳素细胞腺瘤、促甲状腺激素细胞腺瘤、促肾上腺皮质激素细胞腺瘤、促性腺激素细胞腺瘤、零细胞腺瘤、双激素细胞腺瘤和多激素细胞腺瘤^[2]。根据垂体腺瘤的生长状态可分为侵袭性垂体腺瘤、非侵袭性垂体腺瘤。符合下列条件之一为侵袭性垂体腺瘤:①符合 Knosp 分级系统的 3~4 级^[6];②术中探查发现肿瘤已侵犯邻近硬脑膜,或突破鞍底进入蝶窦,或累及两侧海绵窦^[7];③鞍底或邻近硬脑膜的术后组织学检查证实有肿瘤细胞浸润^[8]。以上 3 个条件均不符合者归为非侵袭性垂体腺瘤。结合磁共振成像测量所得最大径及术后肿瘤病理标本所得最大径进行分组:最大径 $\leq 10\text{mm}$ 者为垂体微腺瘤,最大径为 $>10\text{mm}$ 且 $<40\text{mm}$ 者为垂体大腺瘤,最大径 $\geq 40\text{mm}$ 者为垂体巨腺瘤^[9]。

4. 统计学方法:应用 SPSS 25.0 统计学软件对数据进行统计分析。符合正态分布的计量资料以均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,多组间比较采用单因素方差分析,多组间两两比较采用 LSD 分析;不符合正态分

布的计量资料以中位数(四分位数间距)[$M(Q1, Q3)$]表示,多组间比较采用非参数秩和检验,多组间两两比较采用 *Bonferroni* 分析,配对样本比较采用 *Wilcoxon* 秩和检验。计数资料以例数(百分比)[$n(\%)$]表示,组间比较采用 χ^2 检验。探讨相关影响因素采用非条件二分类 *Logistic* 回归分析,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 不同功能类型的垂体腺瘤患者 IGF-1 水平比较:结果显示,差异均有统计学意义($P < 0.01$)。两两比较,结果显示,生长激素细胞腺瘤组、双激素和多激素细胞腺瘤组 IGF-1 水平明显高于其余各组,且差异均有统计学意义($P < 0.05$);其余各组间两两比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),详见表 1。

表 1 不同功能类型分组与对照组的 IGF-1 水平比较($\bar{x} \pm s, \text{ng/ml}$)

组别	<i>n</i>	IGF-1 水平
对照组	22	141.78 ± 33.35
生长激素细胞腺瘤组	22	385.40 ± 128.51
泌乳素细胞腺瘤组	53	167.89 ± 39.88
促甲状腺激素细胞腺瘤组	4	178.14 ± 10.50
促肾上腺皮质激素细胞腺瘤组	15	159.61 ± 30.33
促性腺激素细胞腺瘤组	10	162.15 ± 44.54
零细胞腺瘤组	23	163.81 ± 59.51
双激素和多激素细胞腺瘤组	29	352.73 ± 168.46
<i>F</i>		27.911
<i>P</i>		<0.001

2. 不同生长状态的垂体腺瘤患者 IGF-1 水平比较:结果显示,差异均有统计学意义($P < 0.01$)。侵袭性垂体腺瘤组 IGF-1 水平高于对照组及非侵袭性组,且差异均有统计学意义($P < 0.05$);非侵袭性组和对照组 IGF-1 水平比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),详见表 2。

表 2 不同生长状态分组与对照组的 IGF-1 水平比较($\bar{x} \pm s, \text{ng/ml}$)

组别	<i>n</i>	IGF-1 水平
对照组	22	134.56 ± 55.29
侵袭性垂体腺瘤组	71	231.09 ± 250.55
非侵袭性垂体腺瘤组	85	162.34 ± 59.51
<i>H</i>		40.548
<i>P</i>		<0.001

3. 不同肿瘤最大径的垂体腺瘤患者 IGF-1 水平比较:结果显示,差异均有统计学意义($P < 0.01$)。

两两比较结果显示,微腺瘤组、大腺瘤组、巨腺瘤组 IGF-1 水平均高于对照组,且差异均有统计学意义($P < 0.05$);巨腺瘤组 IGF-1 水平高于微腺瘤组、大腺瘤组,且差异均有统计学意义($P < 0.05$);微腺瘤组与大腺瘤组 IGF-1 水平比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),详见表 3。

表 3 不同肿瘤最大径分组与对照组的 IGF-1 水平比较($\bar{x} \pm s, \text{ng/ml}$)

组别	<i>n</i>	IGF-1 水平
对照组	22	134.56 ± 55.29
垂体微腺瘤组	28	183.515 ± 63.54
垂体大腺瘤组	104	177.375 ± 93.27
垂体巨腺瘤组	24	258.33 ± 242.09
<i>H</i>		28.368
<i>P</i>		<0.001

4. *Logistic* 回归分析评估垂体腺瘤侵袭性的影响因素:肿瘤最大径、血清 IGF-1 水平是垂体腺瘤有侵袭性的影响因素($P < 0.05$),且肿瘤最大径越大,IGF-1 水平越高,提示垂体腺瘤有侵袭性的风险越高($OR > 1$),详见表 4。同时将该 *Logistic* 回归分析构建为一个临床预测模型,即列线图(图 2),可利用该模型对不同垂体腺瘤患者的侵袭性发生概率进行大致预测。

表 4 影响垂体腺瘤侵袭性的相关因素分析

项目	β	Wald	<i>P</i>	OR(95% CI)
最大径	1.631	14.053	<0.001	5.112(2.178 ~ 11.995)
年龄	0.004	0.051	0.821	1.004(0.969 ~ 1.041)
性别	-0.106	0.073	0.787	0.899(0.415 ~ 1.946)
IGF-1 水平	0.008	15.505	<0.001	1.008(1.004 ~ 1.012)
是否有功能	-0.346	0.424	0.515	0.708(0.250 ~ 2.002)
常量	-4.622	6.787	0.009	0.010

5. 手术前后 IGF-1 水平比较:共有 52 例患者术前及术后 1 个月内均检测了 IGF-1 水平,将手术前后均进行 IGF-1 检测的患者进行自身前后配对比较,结果显示,患者术前 IGF-1 水平高于术后,且差异有统计学意义($P < 0.05$),详见表 5。

讨 论

IGF-1 广泛分布于人体各处,与人体的正常生长代谢密切相关,可发挥与胰岛素类似的促进合成代谢的作用,同时也参与了多种疾病的发生、发展过程^[10,11]。当 IGF-1 与其受体结合后,胰岛素系统被激活,随之调控下游信号通路发挥其促进细胞分裂增

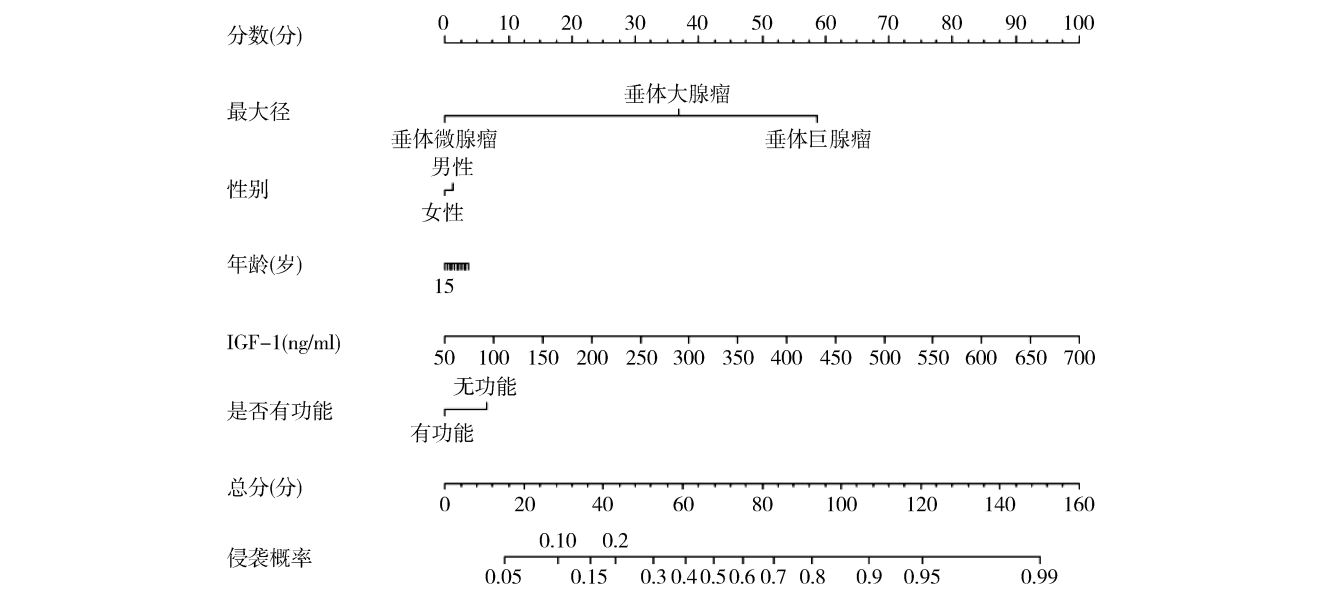


图2 预测垂体腺瘤是否有侵袭性的列线图

表5 手术前后自身配对的IGF-1水平比较($\bar{x} \pm s$, ng/ml)

组别	<i>n</i>	术前 IGF-1 水平	术后 IGF-1 水平	<i>z</i>	<i>P</i>
侵袭性垂体腺瘤组	29	274.78 ± 341.79	221.83 ± 256.25	2.995	0.003
非侵袭性垂体腺瘤组	23	162.34 ± 57.00	140.63 ± 101.77	2.555	0.011
总计	52	186.88 ± 207.81	170.135 ± 171.38	3.998	<0.001

殖、诱导与维持细胞表型的转化和调控肿瘤侵袭及抗细胞凋亡的作用^[12]。IGF-1除了促进正常组织器官的生长,还可促进肿瘤细胞增殖、分化及抗凋亡^[13]。并且IGF-1能明显提高肿瘤中血管内皮生长因子、尿激酶型纤溶酶原活化因子及各类黏附分子的表达,进而促进肿瘤的血管生成、远处转移、侵袭等过程^[14]。

尽管大多数垂体腺瘤都表现出良性肿瘤的特征,但仍有35%的垂体腺瘤会表现出侵袭性的生物学行为,多种治疗方案联合应用也难以控制其生长趋势和复发风险,因此这类肿瘤在新版垂体腺瘤分类中被归类为难治性垂体腺瘤^[15]。鉴于目前垂体腺瘤逐年升高的发生率以及难治性垂体腺瘤在临床工作中面临的难题和挑战,IGF-1指标的意义越来越受到关注^[16]。

由于IGF-1较强的穿透性,可以顺利通过血脑屏障进入循环中,因此检测血清中的IGF-1水平可反映出垂体腺瘤中IGF-1的表达情况。近年来,大量有关IGF-1与垂体腺瘤的研究发现,IGF-1在垂体腺瘤患者中有明显高表达,且其水平与肿瘤侵袭性有显著相关性^[17, 18]。IGF-1水平监测已运用在生长激素细胞腺瘤引起的肢端肥大症的诊断及治疗评估中。但垂体腺瘤的功能分型众多,IGF-1在其他

分型垂体腺瘤的诊疗过程中的应用价值尚缺乏充足的研究来证实。多数情况下垂体腺瘤的影像学征象典型而清晰,结合血清激素水平诊断不难,但当肿瘤尚处于早期或影像学表现并不典型时,对其侵袭性的评估往往容易出现疏漏,并且由于侵袭性垂体腺瘤术后易复发的特性,早发现、早治疗、及时随访以及对预后的准确评估显得尤为重要。

本研究结果显示,生长激素细胞腺瘤组、双激素和多激素细胞腺瘤组IGF-1水平明显高于对照组及其余功能类型组,这一结果与以往的研究结论相符,可为临床工作中对垂体腺瘤各个分型的鉴别诊断提供有价值的参考指标。结果表明,最大径>40mm的巨腺瘤,其IGF-1水平显著高于微腺瘤和大腺瘤,因此,IGF-1水平对于间接评估肿瘤直径有一定的价值。侵袭性垂体腺瘤患者的血清IGF-1水平显著高于对照组及非侵袭性垂体腺瘤组,这与以往的研究结论相一致^[19]。在血清IGF-1水平与垂体腺瘤侵袭性的回归分析中也显示,IGF-1水平是垂体腺瘤有侵袭性的影响因素,且IGF-1水平越高,侵袭性的风险就越大,提示早期IGF-1显著升高时,应警惕其侵袭性可能,这一结果可在一定程度上作为早期影像学表现尚不明显时评估侵袭性的指标。

本回归分析所构建的列线图清晰直观地反映了回归模型的结果,可根据列线图中对对应的评分情况对垂体腺瘤有侵袭性的风险概率做出大致的预测,可在一定程度上辅助临床医生对患者的预后情况及治疗方案做出大致判断和决策。

既往研究发现,垂体腺瘤患者手术前后 IGF-1 水平比较,差异无统计学意义,考虑可能因术后采血时间与手术时间间隔太短导致^[20]。因此本研究在设计时,将术后检测 IGF-1 的时间延长至 1 个月内,获得了手术前后的 IGF-1 水平有差异的结果。IGF-1 作为一项血清学指标,在术前预测、术中监测、术后随访中相较于影像学检查更易获得,因此,IGF-1 水平有作为监测随访肿瘤侵袭性及复发指标的巨大潜力,IGF-1 在术后恢复正常水平后如果突然升高,则应警惕肿瘤复发的可能。

本研究由于实验设计的不足,实验组中入组的均为进行了垂体腺瘤手术的患者,其中肿瘤直径偏大的病例占多数,对后续统计学分析结果的客观性产生了一定影响;同时本研究并没有细化术后抽血检测 IGF-1 的时间,希望今后能进行更详细、更严谨的分组,探讨出术后 IGF-1 水平变化的具体时间节点。

IGF-1 作为近年来的研究热点,其价值不仅在于作为一项随访监测的指标,还有望成为一些中枢系统疾病的防治突破口和新的治疗靶点^[21, 22]。而 IGF-1 的作用还不仅限于中枢神经系统,越来越多的关于不同系统、器官、组织的研究均证实了 IGF-1 有作为可靠生物学标志物在临床诊治和预后评价中发挥作用的巨大潜力,针对 IGF-1/IGF-R 信号通路中不同靶点的干预措施的探索还在不断摸索中,相信今后 IGF-1 将具备更重要的临床意义。

利益冲突声明:所有作者均声明不存在利益冲突。

参考文献

- 1 包新杰,姜桑种,郭晓鹏,等. 垂体腺瘤诊治的最新进展[J]. 中国科学:生命科学, 2021, 51(8): 979-987
- 2 燕羽佳,刘佳雨,阎晓玲,等. 2017 年 WHO 垂体肿瘤分类变化的解读与分析[J]. 中国微侵袭神经外科杂志, 2020, 25(11): 525-528
- 3 Sandberg-Nordqvist AC, Ståhlbom PA, Reinecke M, et al. Characterization of insulin-like growth factor 1 in human primary brain tumors [J]. Cancer research, 1993, 53(11): 2475-2478
- 4 杨福兵,刘剑波,陈礼刚,等. 脑胶质细胞瘤患者血清 IGF-1 表达的生物学意义[J]. 第三军医大学学报, 2008, 30(1): 22-28
- 5 陆海燕,吴翼伟,季小忠. 脑瘤患者血浆 IGF-I 及 IGFBP-3 水平的测定[J]. 放射免疫学杂志, 2006, 19(2): 128-129
- 6 Knosp E, Steiner E, Kitz K, Matula C. Pituitary adenomas with invasion of the cavernous sinus space: a magnetic resonance imaging classification compared with surgical findings[J]. Neurosurgery, 1993, 33(4): 610-617; discussion 617-618
- 7 Meij B, Lopes M, Ellegala D, et al. The long-term significance of microscopic dural invasion in 354 patients with pituitary adenomas treated with transsphenoidal surgery[J]. J Neurosurg, 2002, 96(2): 195-208
- 8 Liu YQ, Gao BB, Dong B, et al. Preoperative vascular heterogeneity and aggressiveness assessment of pituitary macroadenoma based on dynamic contrast-enhanced MRI texture analysis[J]. Eur J Radiol, 2020, 129: 109-125
- 9 Raverot G, Jouanneau E, Trouillas J. Management of endocrine disease: clinicopathological classification and molecular markers of pituitary tumours for personalized therapeutic strategies[J]. Eur J Endocrinol, 2014, 170(4): R121-132
- 10 徐兆威,柏瑞,段虎斌,等. 胰岛素样生长因子-1 在垂体瘤诊断及治疗中的应用[J]. 中华神经创伤外科电子杂志, 2020, 6(3): 183-186
- 11 Aguirre GA, De Ita JR, De la garza RG, et al. Insulin-like growth factor-1 deficiency and metabolic syndrome [J]. J Transl Med, 2016, 14(3): 1-23
- 12 Dobolyi A, Lékó AH. The insulin-like growth factor-1 system in the adult mammalian brain and its implications in central maternal adaptation[J]. Front Neuroendocrinol, 2019, 52: 181-194
- 13 Tsai JL, Lee YM, Pan CY, et al. The novel VEGF121-VEGF165 fusion attenuates angiogenesis and drug resistance via targeting VEGFR2-HIF-1 α -VEGF165/Lon signaling through PI₃K-AKT-mTOR pathway[J]. Current Cancer Drug Targets, 2016, 16(3): 275-286
- 14 Pirouzpanah S, Asemani S, Shayanfar A, et al. The effects of Berberis vulgaris consumption on plasma levels of IGF-1, IGF-BPs, PPAR- γ and the expression of angiogenic genes in women with benign breast disease: a randomized controlled clinical trial[J]. BMC Complement Altern Med, 2019, 19(1): 324
- 15 Raverot G, Burman P, McCormack A, et al. European Society of Endocrinology Clinical Practice Guidelines for the management of aggressive pituitary tumours and carcinomas[J]. Eur J Endocrinol, 2018, 178(1): G1-G24
- 16 Dekkers OM, Karavitaki N, Pereira AM. The epidemiology of aggressive pituitary tumors (and its challenges) [J]. Rev Endocr Metab Disord, 2020, 21(2): 209-212
- 17 Jung IH, Choi S, Ku CR, et al. Revisiting the role of insulin-like growth factor-1 measurement after surgical treatment of acromegaly [J]. J Clin Endocr Metab, 2021, 106(7): e2589-e2599
- 18 蒋霞,蒋晶,虞培娟,等. 不同类型脑肿瘤患者血清胰岛素样生长因子对比研究[J]. 中国实用神经疾病杂志, 2016, 19(17): 66-67
- 19 Sánchez-Tejada L, Sánchez-Ortiga R, Moreno-Pérez O, et al. Pituitary tumor transforming gene and insulin-like growth factor 1 receptor expression and immunohistochemical measurement of Ki-67 as potential prognostic markers of pituitary tumors aggressiveness [J]. Endocrinología y Nutrición, 2013, 60(7): 358-367
- 20 李旭,姚智. 不同类型脑肿瘤患者血清胰岛素样生长因子-I 检测的临床意义[J]. 中国全科医学, 2011, 14(23): 2687-2688
- 21 Green H, Tsitsi P, Markaki I, et al. Novel treatment opportunities against cognitive impairment in parkinson's disease with an emphasis on diabetes-related pathways[J]. CNS Drugs, 2019, 33(2): 143-160
- 22 Wen D, Cui C, Duan W, et al. The role of insulin-like growth factor 1 in ALS cell and mouse models: a mitochondrial protector[J]. Brain Res Bull, 2019, 144: 1-13

(收稿日期: 2022-10-10)

(修回日期: 2022-11-10)