

论著·临床研究 doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2015.29.027

## IGFBP-2 及 IGFBP-6 在结直肠腺瘤中的表达及意义的研究

薛晶<sup>1</sup>, 赵杨<sup>1</sup>, 张建伟<sup>1</sup>, 焦艳<sup>2</sup>, 申兴斌<sup>1△</sup>

(1. 承德医学院附属医院病理科, 河北承德 067000;

2. 承德医学院附属承钢医院病理科, 河北承德 067000)

**[摘要]** **目的** 研究胰岛素样生长因子结合蛋白(IGFBP)-2 及 IGFBP-6 在结直肠腺瘤(CRA)中的表达及临床意义。**方法** 收集承德医学院附属医院 2012 年 7 月至 2013 年 3 月手术治疗后经病理证实为 CRA 50 例(CRA 组)、结直肠癌(CRC)组织标本 50 例(CRC 组), 结直肠正常黏膜 20 例(对照组)。采用免疫组织化学法及 RT-PCR 方法检测 IGFBP-2 及 IGFBP-6 的蛋白及 mRNA 的表达情况, 结合临床病理资料进行统计学分析。**结果** IGFBP-2 蛋白的阳性表达及 mRNA 的表达量在 CRA 组与对照组比较有升高趋势; 而与 CRC 组比较则有降低趋势, 且差异有统计学意义( $P < 0.05$ ), 而 IGFBP-6 蛋白的阳性表达在 CRA 组与对照组比较有降低趋势; 而与 CRC 组比较则有升高趋势, IGFBP-6 mRNA 表达量在 CRA 组与对照组比较有升高趋势; 而与 CRC 组比较则有降低趋势, 且差异有统计学意义( $P < 0.05$ ), 在 CRA 组, IGFBP-2、IGFBP-6 的阳性表达与患者的年龄、性别、肿瘤的数量及部位差异均无统计学意义( $P > 0.05$ ), 但是其与增生程度差异有统计学意义( $P < 0.05$ ); 在 CRA 组, IGFBP-2 与 IGFBP-6 的表达相互间呈负相关, 差异有统计学意义( $P < 0.01$ )。**结论** CRA 在结直肠正常黏膜向 CRC 转化过程中的中间环节, 而在其发生、发展过程中, 胰岛素样生长因子家族(IGFs)与 IGFS-R 轴发挥着重要且不可替代的作用, 所以 IGFBP-2、IGFBP-6 有可能作为 CRA 诊断及预后的早期预测指标。

**[关键词]** 结直肠腺瘤; 胰岛素样生长因子结合蛋白 2; 胰岛素样生长因子结合蛋白 6; 免疫组织化学; 逆转录聚合酶链反应

**[中图分类号]** R735.3

**[文献标识码]** A

**[文章编号]** 1671-8348(2015)29-4112-04

### Expression and clinic significance of IGFBP-2 and IGFBP-6 in colorectal adenomas

Xue Jing<sup>1</sup>, Zhao Yang<sup>1</sup>, Zhang Jianwei<sup>1</sup>, Jiao Yan<sup>2</sup>, Shen Xingbin<sup>1△</sup>

(1. Department of Pathology, the Affiliated Hospital of Chengde Medical College, Chengde,

Hebei 067000, China; 2. Department of Pathology, the Affiliated Chengde Iron and Steel

Hospital of Chengde Medical College, Chengde, Hebei 067000, China)

**[Abstract]** **Objective** To study the insulin-like growth factor binding protein (IGFBP)-2 and IGFBP-6 expression and clinical significance in colorectal adenomas. **Methods** A collection of Chengde Medical College Hospital from July 2012 to March 2013 after surgical treatment of colorectal cancer confirmed by pathology (colorectal cancer, CRC) tissue samples of 50 patients, colorectal adenomas (colorectal adenoma, CRA) 50 cases, 20 cases of colorectal normal mucosa. Immunohistochemistry and RT-PCR were used to detect the expression of IGFBP-2 and IGFBP-6 protein and mRNA, combined with clinical and pathological data were statistically analyzed. **Results** IGFBP-2 protein positive expression and the amount of mRNA expression in the CRA group compared with normal colorectal mucosa had a rising trend; While compared with CRC group had a tendency to reduce, and the differences are obvious statistical significance ( $P < 0.05$ ), and IGFBP-6 protein positive expression in the CRA group compared with normal colorectal mucosa had a lower trend; While compared with CRC group amount IGFBP-6 mRNA expression in the CRA group compared with normal colorectal mucosa had a rising trend; While compared with CRC group had a tendency to reduce, and the differences were obvious statistical significance ( $P < 0.05$ ). In the CRA group, IGFBP-2, IGFBP-6 positive expression and the patient's age, sex, tumor and the number of parts were no significant statistical difference ( $P > 0.05$ ), but with the degree of hyperplasia had significant statistical difference ( $P < 0.05$ ); In the CRA group, IGFBP-2 and IGFBP-6 expression were negatively related to each other, and the difference was statistically significant ( $P < 0.01$ ). **Conclusion** Colorectal adenomas in normal colorectal mucosa of colorectal cancer to the middle part of the transformation process, and in its occurrence and development process, insulin-like growth factor family (IGFs) and IGFS-R axis plays an important and irreplaceable role, so IGFBP-2, IGFBP-6 may be used as diagnostic colorectal adenomas and early predictors of prognosis, clinical studies on colorectal adenomas is important.

**[Key words]** colorectal adenoma; insulin-like growth factor binding protein 2; insulin-like growth factor binding protein 6; immunohistochemistry; reverse transcriptase polymerase chain reaction

结直肠癌(colorectal cancer, CRC)是在消化系统最常见的恶性肿瘤之一, 近年来, 在我国其发病率及病死率呈增高趋势发展<sup>[1]</sup>, 西方国家其发病率居恶性肿瘤的第 2~3 位, 而我国 CRC 的发病率居 3~5 位<sup>[2-3]</sup>, CRC 的发生、发展是一个多步

骤、多阶段的过程, 其形成原因是由多种因素发展形成, 而结直肠腺瘤(colorectal adenoma, CRA)被认为是 CRC 的癌前病变, 有研究表明, 95% 以上的 CRC 起源于 CRA<sup>[4]</sup>。CRA 的早期诊断及治疗可明显降低 CRC 的发病率及病死率<sup>[2-6]</sup>。多项研究

提示<sup>[6-10]</sup> IGFs 在多种肿瘤的发生、发展及转移中起着重要作用,但与 CRA 的关系还不是很明确。本文采用免疫组织化学及 Rt-PCR 方法检测胰岛素样生长因子结合蛋白(IGFBP)-2 及 IGFBP-6 在 CRA 中的表达及其相互关系,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2012 年 7 月至 2013 年 3 月在承德医学院附属医院内镜室活检及手术后经病理证实为 CRA 患者瘤组织 50 例(CRA 组),其中男 35 例,女 15 例,年龄 27~71 岁,平均(60.2±11.8)岁,外三科接受手术治疗后经病理证实为 CRC 患者组织标本 50 例(CRC 组),CRC 术后距癌组织大于 10 cm 的正常黏膜组织 20 例(对照组),3 组患者的年龄、性别差异均无统计学意义( $P>0.05$ ),所有患者在接受治疗前均排除糖尿病、慢性肝病、糖皮质激素用药史等,CRC 患者在手术前均未接受过放疗、化疗及免疫治疗。以上标本各取 2 份,一份甲醛固定,用于免疫组织化学,另一份取新鲜组织放于-80°冰箱用于 RT-PCR。本文所用标本已经获得人体材料伦理审批及知情同意。

1.2 方法

1.2.1 免疫组织化学方法 采用 MaxVision 法,所取标本经 4%甲醛固定后,常规脱水、包埋,对组织蜡块进行连续切片厚度为 5 μm,一抗由武汉博士德生物工程有限公司购买,试剂盒购自福州迈新生物技术开发有限公司,抗体浓度均为 1:100,根据试剂盒的操作说明依次进行,除此设有 PBS 阴性对照组。以已知 CRC 阳性组织切片为阳性对照,以细胞膜及细胞质出现棕黄色颗粒为阳性反应,并采用 Volm<sup>[2]</sup> 双评分法进行判定,在染色均匀的肿瘤区,选取 5 个高倍镜视野(×400), (1)按阳性细胞百分率(A 值)评分: <25% 为 1 分, 25%~50% 为 2 分, >50% 为 3 分; (2)按染色强度(B 值)评分,不着色为 0 分,浅棕黄色为 1 分,棕黄色为 2 分,棕褐色为 3 分,综合染色阳性细胞数(A 值)与染色强度(B 值)判断结果(A+B): 阴性(-): 0 分,弱阳性(+): 1~2 分,中度阳性(++): 3~4 分,强阳性(+++): 5~6 分。

1.2.2 Rt-PCR 法 用 Trizol 一步法提取 RNA,用反转录酶 AMV 将 RNA 反转录成 cDNA,IGFBP-2 基因上游引物(5'-3'):GGT GTG TGA ACC CCA ACA;下游引物(5'-3')GCC AAC ACC AAC ACT CTT TC,扩增产物:334 bp;IGFBP-6 基因上游引物(5'-3'):CGA GGG GCT CAA ACA CTC TAC;下游引物(5'-3'):GCC AAC ACC AAC ACT CTT TC,扩增产物 339 bp;β-actin 为内参基因其上游引物(5'-3'):AGC GGG AAA TCG TGC GTG AC;下游引物(5-3'):ACA TCT GCT GGA AGG TGG AC;扩增产物:453 bp。取扩增产物 4 μL 用 0.4 g 琼脂糖与 20 mL TBS 配成凝胶电泳,通过 EB 染色后,在紫外荧光数字成像仪下照相,并进行吸光度定量分析,分别以每例 IGFBP-2 和 IGFBP-6 与相应 β-actin 扩增产物条带累积吸光度(OD)的比值作为 IGFBP-2 和 IGFBP-6 mRNA 的相对表达量。

1.3 统计学处理 采用 SPSS17.0 统计软件进行统计学分析,等级资料采用秩和检验(Wilcoxon signed ranks text, Kruskal Wallis text),计量资料用  $\bar{x} \pm s$  表示,采用 *t* 检验,以  $P<0.05$  为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 3 组中 IGFBP-2 mRNA 及蛋白的表达

2.1.1 3 组中 IGFBP-2 mRNA 的表达 对照组、CRA 组和

CRC 组中均检测到 IGFBP-2 mRNA 的表达,其相对水平分别为 0.39±0.05、0.60±0.05、0.89±0.03。3 组两两比较,差异均有统计学意义( $P<0.01$ ),见表 1。

2.1.2 3 组中 IGFBP-2 蛋白的表达 IGFBP-2 主要表达于结肠正常黏膜、CRA 及 CRC 细胞的细胞质及胞膜,在 CRC 组中,IGFBP-2 均有表达,其中弱阳性 13 例(26.0%),中度阳性 21 例(42.0%),强阳性 16 例(32.0%);CRA 组中阴性 3 例(6.0%),弱阳性 27 例(54%),中度阳性 13 例(26.0%),强阳性 7 例(14.0%);对照组中主要表达为阴性,仅有 4 例(20.0%)为轻度阳性。经秩和检验各组间均有明显差异( $P<0.01$ ),见表 1。

表 1 IGFBP-2 蛋白在 3 组结肠组织中的表达(%)

组别	n	IGFBP-2 mRNA	P	阳性				P
				阴性				
				-	+	++	+++	
对照组	20	0.39±0.05	<0.01	15	4	1	0	<0.01
CRA 组	50	0.60±0.05		2	27	17	4	
CRC 组	50	0.89±0.03		0	13	21	16	

2.2 3 组中 IGFBP-6 mRNA 及蛋白的表达

2.2.1 3 组中 IGFBP-6 mRNA 的表达 在对照组、CRA 组和 CRC 组组织中检测到 IGFBP-6 mRNA 的相对水平分别为 0.92±0.03、0.64±0.06、0.21±0.05。两两比较各组间差异均有统计学意义( $P<0.05$ ),见表 2。

2.2.2 3 组中 IGFBP-6 蛋白的表达 IGFBP-6 蛋白主要表达于 CRA、CRC 及正常黏膜组织细胞质及胞膜,在对照组织中 IGFBP-6 表达情况,阴性 3 例(15.0%),弱阳性 2 例(10.0%),中度阳性 8 例(40.0%)及强阳性 7 例(35.0%);CRA 组织中 IGFBP-6 表达情况,28 例阴性(56.0%),10 例弱阳性(20.0%),7 例中度阳性(14.0%),5 例强阳性(10.0%);CRC 组织中 IGFBP-6 表达情况,42 例阴性(84.0%),5 例弱阳性(10.0%),2 例中度阳性(4.0%),1 例强阳性(2.0%)。经秩和检验各组间均有明显差异( $P<0.05$ ),见表 2。

表 2 IGFBP-6 蛋白在 3 组结肠组织中的表达(%)

组别	n	IGFBP-6 mRNA	P	阳性				P
				阴性				
				-	+	++	+++	
对照组	20	0.92±0.03	<0.01	3	2	8	7	<0.01
CRA 组	50	0.64±0.06		28	10	7	5	
CRC 组	50	0.21±0.05		42	5	2	1	

2.3 IGFBP-2 mRNA 及蛋白与 CRA 临床病理指标间的关系

CRA 组增生程度中,IGFBP-2 mRNA 的表达量及蛋白阳性表达与 CRA 的增生程度有关,表现为 I 级大于 II 级大于 III 级,其差异有统计学意义( $P<0.01$ );CRA 组 IGFBP-2 mRNA 的表达量及蛋白阳性表达与患者性别、年龄、腺瘤数量及部位差异均无统计学意义( $P>0.05$ ),见表 3。

2.4 IGFBP-6 mRNA 及蛋白与 CRA 临床病理指标间的关系

2.4.1 CRA 组增生程度中,IGFBP-6 mRNA 的表达量 CRA 的增生程度有关,表现为重度大于中度大于轻度,其差异有统计学意义( $P<0.01$ );CRA 组 IGFBP-6 mRNA 的表达量及蛋白阳性表达与患者性别、年龄、腺瘤数量及部位差异均无统计学意义( $P>0.05$ ),见表 4。

2.4.2 CRA 组增生程度中,IGFBP-6 阳性表达与 CRA 的增生程度有关,表现为轻度大于中度大于重度,其差异有统计学意义( $P < 0.01$ );CRA 组 IGFBP-6 阳性表达与患者性别、年龄、腺瘤数量及部位差异均无统计学意义( $P > 0.05$ ),见表 4。

表 3 IGFBP-2 mRNA 与蛋白与结直肠腺瘤临床病理参数之间的关系

临床病理参数	n	IGFBP-2 mRNA	P	IGFBP-2 蛋白				P
				-	+	++	+++	
年龄(岁)								
<60	25	0.88±0.05	>0.05	1	15	8	1	>0.05
≥60	25	0.88±0.03		1	12	9	3	
性别								
男	35	0.88±0.03	>0.05	2	20	13	0	>0.05
女	15	0.88±0.05		0	7	4	4	
病变部位								
直肠	29	0.87±0.05	>0.05	0	16	11	2	>0.05
结肠	21	0.91±0.02		2	11	6	2	
腺瘤数量								
单个	32	0.72±0.12	>0.05	1	15	13	3	>0.05
多个	18	0.72±0.14		1	12	4	1	
腺瘤增生								
轻度	14	0.58±0.06	<0.05	1	7	6	0	<0.05
中度	23	0.75±0.11		1	12	8	1	
重度	13	0.82±0.21		0	8	3	3	

表 4 IGFBP-6 mRNA 与蛋白与 CRA 临床病理参数之间的关系

临床病理参数	n	IGFBP-6 mRNA	P	IGFBP-6 蛋白				P
				-	+	++	+++	
年龄(岁)								
<60	25	0.21±0.05	>0.05	15	4	3	3	>0.05
≥60	25	0.21±0.02		13	6	4	2	
性别								
男	35	0.20±0.03	>0.05	18	8	5	4	>0.05
女	15	0.21±0.04		10	2	2	1	
病变部位								
直肠	29	0.21±0.03	>0.05	15	7	4	3	>0.05
结肠	21	0.20±0.05		14	3	3	2	
腺瘤数量								
单个	32	0.22±0.03	>0.05	16	7	5	4	>0.05
多个	18	0.21±0.02		12	3	2	1	
腺瘤增生								
I 级	14	0.26±0.03	<0.01	3	2	5	4	<0.05
II 级	23	0.15±0.03		18	3	1	1	
III 级	13	0.11±0.05		7	5	1	0	

2.5 CRA 组 IGFBP-2 及 IGFBP-6 在 CRA 组织中表达的相

关性 IGFBP-2 及 IGFBP-6 在 CRA 组呈负相关( $r = -0.583$ ,  $P < 0.05$ )。

### 3 讨论

3.1 IGFBP-2 及 IGFBP-6 的生理功能 IGFBP-2 可以在许多组织生产并存在于血清和其他生物体液中。出生后血浆中 IGFBP-2 水平在所有 IGFBPs 中排第 2。IGFBP-2 表达的调节受多种激素和生长因子的影响,已知调节 IGFBP-2 表达的激素包括 GH、IGF-1、IGF-2、雌激素及胰岛素等<sup>[11]</sup>。

IGFBP-6 是 IGF 家族中广泛分布于人体内但发现较晚、研究较少的蛋白。人 IGFBP-6 主要见于血清和脑脊液中,亦可表达于前列腺细胞、卵巢细胞和纤维母细胞等<sup>[12]</sup>。IGFBP-6 作为一种分泌蛋白,独特之处就在于对 IGF-II 的亲合力是 IGF-I 的 20~100 倍,表明其可以选择性与 IGF-II 作用<sup>[13]</sup>。

3.2 IGFBP-2 及 IGFBP-6 在大肠组织中的表达与病理学意义 众所周知,结直肠癌的发生是由一个漫长的过程,基本途径为正常黏膜—腺瘤—癌。结直肠癌细胞的发生大多是由腺瘤异型增殖以至发生癌变。

近年研究发现,IGFBP-2 的高表达与多种肿瘤的发生有着密切的关系<sup>[14-16]</sup>。其具有许多独立于 IGF 之外的细胞作用,与肿瘤细胞生长、黏附、侵袭等相关<sup>[17]</sup>。本实验检测了 IGFBP-2 mRNA 及蛋白在 CRA、CRC 及正常黏膜中的表达,以及与 CRA 临床病理指标间的关系。近年研究发现,IGFBP-2 的高表达与多种肿瘤的发生有着密切的关系<sup>[18-20]</sup>。其具有许多独立于 IGF 之外的细胞作用,与肿瘤细胞生长、黏附、侵袭等相关<sup>[21]</sup>。IGFBP-2 的差异性表达在转录之前就已经发生,进而影响肿瘤的发生。本研究显示 IGFBP-2 在正常黏膜、CRA、CRC 中的表达逐渐增强,说明 IGFBP-2 表达阳性的 CRA 组织,具有潜在的高风险向 CRC 演变发展,或者可以认为这种组织已经在癌前病变状态。本研究表明:在 CRA 中,IGFBP-2 蛋白的阳性表达及 mRNA 的表达量随肿瘤的大小及腺瘤的增生程度的增加而逐渐增加,其差异有统计学意义( $P < 0.01$ )。

现有的实验研究结果表明,IGFBP-6 或能通过 IGF-II 特异性结合发挥抑制 IGF-II 所诱导的促进细胞分裂分化浸润转移的作用,是潜在的抗癌因子,这种抑制作用在骨肉瘤、神经母细胞瘤、肺癌及横纹肌肉瘤等肿瘤细胞体外实验中都得到了证实<sup>[22-24]</sup>,体内外实验表明 IGFBP-6 可抑制横纹肌肉瘤的增生和转移,并诱发其凋亡。重组的 IGFBP-6 可以抑制体外细胞增殖,而这种效应可以被 IGFBP-6 的抗体抑制<sup>[25]</sup>,提示 IGFBP-6 可能是一种抑制肿瘤发生、发展的肿瘤抑制因子。在本研究中 IGFBP-6 蛋白的阳性表达及 mRNA 的表达量随肿瘤的大小及 CRA 的增生程度的增加而逐渐减弱,其差异有统计学意义( $P < 0.01$ )。在 CRA 组 IGFBP-2 及 IGFBP-6 的阳性表达与患者年龄、性别、数量及部位差异均无统计学意义( $P > 0.05$ )。

3.3 CRA 组 IGFBP-2 及 IGFBP-6 在 CRA 组织中表达的相关性 IGFBP-2 及 IGFBP-6 在 CRA 组呈负相关( $r = -0.583$ ,  $P < 0.05$ ),即随着 IGFBP-2 的蛋白的阳性表达及 mRNA 的表达量的增强,IGFBP-6 的蛋白的阳性表达及 mRNA 的表达量的减弱。

综上所述,CRA 在结直肠正常黏膜向 CRC 转化过程中的中间环节,而在其发生、发展过程中 IGFs 与 IGFS-R 轴发挥着重要且不可替代的作用,所以 IGFBP-2、IGFBP-6 有可能作为

CRA 诊断及预后的早期预测指标,对 CRA 的临床研究有重要意义。

#### 参考文献

- [1] 万德森. 我国结直肠癌的流行趋势及对策[J]. 中华肿瘤杂志, 2011, 33(7): 481-483.
- [2] 中华医学会消化病学分会. 中国结直肠肿瘤筛查, 早诊早治和综合预防共识意见[J]. 胃肠病学和肝病杂志, 2011, 20(11): 979-995.
- [3] Bretthauer M. Colorectal cancer screening[J]. J Intern Med, 2011, 270(2): 87-98.
- [4] 宋猛. 结直肠高危腺瘤患者危险因素的调查[J]. 中国现代医生, 2012, 50(22): 17-18, 21.
- [5] Wong VW, Wong GL, Tsang SW, et al. High prevalence of colorectal neoplasm in patients with non-alcoholic steatohepatitis[J]. Gut, 2011, 60(6): 829-836.
- [6] 崔艳欣, 姜常青, 王瑶, 等. 结直肠腺瘤患者血清 IGF-1 和 IGFBP-3 的变化及其临床意义[J]. 世界华人消化杂志, 2012, 20(26): 2529-2533.
- [7] Jacob JS, McDonald HS. Diving bradycardia in four species of North American aquatic snakes [J]. Comp Biochem Physiol A Comp Physiol, 1976, 53(1): 69-72.
- [8] Endogenous Hormones and Breast Cancer Collaborative Group, Key TJ, Appleby PN, et al. Insulin-like growth factor 1 (IGF1), IGF binding protein 3 (IGFBP3), and breast cancer risk: pooled individual data analysis of 17 prospective studies[J]. Lancet Oncol, 2010, 11(6): 530-542.
- [9] Rinaldi S, Cleveland R, Norat T, et al. Serum levels of IGF-I, IGFBP-3 and colorectal cancer risk: results from the EPIC cohort, plus a meta-analysis of prospective studies[J]. Int J Cancer, 2010, 126(7): 1702-1715.
- [10] Cui H. Loss of imprinting of IGF2 as an epigenetic marker for the risk of human cancer[J]. Dis Markers, 2007, 23(1/2): 105-112.
- [11] Cardona-Gómez GP, Chowen JA, Garcia-Segura 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, 2000, 43(3): 269-281.
- [12] Qiu J, Ma XL, Wang X, et al. Insulin-like growth factor binding protein-6 interacts with the thyroid hormone receptor  $\alpha 1$  and modulates the thyroid hormone-response in osteoblastic differentiation[J]. Mol Cell Biochem, 2012, 361(1/2): 197-208.
- [13] Renehan AG, Jones J, Potten CS, et al. Elevated serum insulin-like growth factor (IGF)-II and IGF binding protein-2 in patients with colorectal cancer[J]. Br J Cancer, 2000, 83(10): 1344-1350.
- [14] Huynh H, Iizuka S, Kaba M, et al. Insulin-like growth factor-binding protein 2 secreted by a tumorigenic cell line supports ex vivo expansion of mouse hematopoietic stem cells[J]. Stem Cells, 2008, 26(6): 1628-1635.
- [15] Mehrian-Shai R, Chen CD, Shi T, et al. Insulin growth factor-binding protein 2 is a candidate biomarker for PTEN status and PI3K/Akt pathway activation in glioblastoma and prostate cancer[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2007, 104(13): 5563-5568.
- [16] Miyako K, Cobb LJ, Francis M, et al. PAPA-1 is a nuclear binding partner of IGFBP-2 and modulates its growth-promoting actions[J]. Mol Endocrinol, 2009, 23(2): 169-175.
- [17] Breves JP, Tipsmark CK, Stough BA, et al. Nutritional status and growth hormone regulate insulin-like growth factor binding protein (igfbp) transcripts in Mozambique tilapia[J]. Gen Comp Endocrinol, 2014(207): 66-73.
- [18] Zhang L, Huang W, Chen J, et al. Expression of IGFBP2 in gastric carcinoma and relationship with clinicopathologic parameters and cell proliferation[J]. Dig Dis Sci, 2007, 52(1): 248-253.
- [19] Huynh H, Iizuka S, Kaba M, et al. Insulin-like growth factor-binding protein 2 secreted by a tumorigenic cell line supports ex vivo expansion of mouse hematopoietic stem cells[J]. Stem Cells, 2008, 26(6): 1628-1635.
- [20] Miyako K, Cobb LJ, Francis M, et al. PAPA-1 is a nuclear binding partner of IGFBP-2 and modulates its growth-promoting actions[J]. Mol Endocrinol, 2009, 23(2): 169-175.
- [21] Hoefflich A, Fettscher O, Lahm H, et al. Overexpression of insulin-like growth factor-binding protein-2 results in increased tumorigenic potential in Y-1 adrenocortical tumor cells[J]. Cancer Res, 2000, 60(4): 834-838.
- [22] 陈秋燕, 卢奕, 张健, 等. IGFBP-6 与晚期鼻咽癌患者预后的关系以及在鼻咽癌细胞株 CNE2 增殖中的作用[J]. 中山大学学报: 医学科学版, 2010, 31(4): 525-529, 544.
- [23] Howarth GS. Insulin-like growth factor-I and the gastrointestinal system: therapeutic indications and safety implications[J]. J Nutr, 2003, 133(7): 2109-2112.
- [24] Leng SL, Leeding KS, Whitehead RH, et al. Insulin-like growth factor(IGF)-binding protein-6 inhibits-IGF-II-induced but not basal proliferation and adhesion of LI-MI215 colon cancer cells[J]. Mol Cell Endocrinol, 2001, 174(1/2): 121-127.
- [25] Zhang L, Huang W, Chen J, et al. Expression of IGFBP2 in gastric carcinoma and relationship with clinicopathologic parameters and cell proliferation[J]. Dig Dis Sci, 2007, 52(1): 248-253.