

胰岛素样生长因子-1 及其受体在肿瘤中的研究进展*

邹晓岚¹, 叶茸茸², 王 洋³综述, 段林灿^{1△}审校

(云南省肿瘤医院/昆明医科大学第三附属医院: 1. 肿瘤胸外科; 2. 肿瘤内科; 3. 肿瘤教学管理科, 昆明 650118)

[摘要] 肿瘤的发生是多重因素相互作用、逐渐演变的过程, 遗传易感、环境因素及生活习惯等均可能导致肿瘤的发生。胰岛素样生长因子-1 及其受体(GF-1/IGF-1R)参与了正常细胞增殖、凋亡及器官生长、发育等过程, 且在多种恶性肿瘤中的表达均有上调, 与肿瘤的增殖、浸润、转移等关系密切。随着对 IGF-1/IGF-1R 信号通路研究的深入, 利用单克隆抗体等特异地干预其传导通路, 可能为特定的敏感人群提供更加个体化的治疗方式。本文旨在就 GF-1/IGF-1R 在肿瘤中的表达情况及其对肿瘤的靶向治疗意义作一综述。

[关键词] 胰岛素样生长因子 I; 受体, IGF1 型; 肿瘤

[中图分类号] R730.2

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-8348(2018)18-2474-03

胰岛素样生长因子(insulin-like growth factor, IGFs)系统由胰岛素样生长因子-1(IGF-1)、胰岛素样生长因子-2(IGF-2)两个配体及其相应的受体 IGF-1R、IGF-2R, 以及 6 类胰岛素样生长因子结合蛋白(IGFBP1~6)组成。多项研究表明, IGFs 不仅与人体的正常生长有关, 而且是肿瘤细胞的自分泌或旁分泌因子, 与肿瘤细胞的增殖、浸润、转移等方面关系密切。其中, IGF-1 与 IGF-1R 为重要组成部分。

1 IGF-1 与 IGF-1R 的结构与功能

IGF-1 广泛存在于人体的各个组织中, 但主要由肝脏和骨髓合成, 由 70 个氨基酸组成, 相对分子质量为 7 649, 编码基因位于 12q, 是一类能够促进细胞增殖、分化和血管形成等多种生物活性, 具有自分泌特点的单链多肽生长因子。IGF-1R 是由 α 、 β 两个亚单位组成的具有四聚体结构的跨膜酪氨酸激酶蛋白, 它介导 IGF-1 和绝大部分 IGF-2 的生物学活性, 目前主要认为 IGF-1R 有以下功能: (1) 促进细胞分裂、增殖; (2) 诱导与维持细胞表型的转化和肿瘤发生; (3) 抗细胞凋亡。

2 IGF-1 与 IGF-1R 参与肿瘤发生、发展的机制

在细胞周期中, IGF-1 能够促进 DNA 的合成, 上调周期素 D1 的表达, 缩短细胞周期中第一间期到 DNA 合成期的时间^[1]。IGF-1R 表达于各型细胞的表面, 且具有酪氨酸酶活性, 当 IGF-1 与 IGF-1R 结合后, IGF-1R 的酪氨酸酶活性增强, 胰岛素系统被激活, 从而促进细胞的有丝分裂, 发挥抗凋亡作用, 正常细胞即出现恶性转化^[2]。IGF-1R 介导的第 1 条下游信号通路即为磷脂酰肌醇-3 激酶/蛋白激酶 B(P13K/AKT)信号通路, 能够促进细胞分裂、增殖, 细胞周期控制及抑制细胞凋亡; 第 2 条即为丝裂原活化蛋白激酶/细胞外信号调节激酶(MAPK/ERK)信号通路, 主要诱导细胞分化^[3]。可能机制如下^[4]: (1) 将细胞周

期蛋白 D1 及其依赖性激酶的水平上调, 释放 E2F 转录因子, 表达下游靶基因如细胞周期蛋白^[5]; (2) 降低如 p57 和磷酸酶-张力蛋白基因等细胞周期负反馈调节基因的表达^[6]; (3) 抑制半胱氨酸蛋白酶(Caspase)-7^[7]、Caspase-9^[8]等表达; (4) 激活核因子- κ B^[9]、环腺苷酸反应元件结合蛋白^[10]等抗凋亡因子。同时, 细胞外基质的破坏是肿瘤发生侵袭及远处转移的关键步骤。基质金属蛋白酶类是参与破坏细胞外基质的重要蛋白水解酶, 主要是通过降解细胞间基质成分及基底膜的 IV 型胶原导致恶性肿瘤向邻近组织浸润进而发生远处转移。姬媛媛等^[11]用 IGF-1R 抑制剂作用于肝癌细胞发现, 能下调部分基质金属蛋白酶的表达, 阻止肝癌细胞的转移。

3 IGF-1 及 IGF-1R 与肿瘤

3.1 肺癌与 IGF-1 和 IGF-1R 的关系

目前, 肺癌已成为我国乃至全世界城市人口临床发病率和病死率最高的恶性肿瘤之一, 其中非小细胞肺癌(NSCLC)占 80%~85%^[12]。大量实验表明, 在肺癌组织中可检测到高表达的 IGF-1R 和 IGF-1 蛋白与 mRNA。汤敏等^[13]通过对 82 例 NSCLC 老年患者进行研究发现, 患者外周血 IGF-1 水平较对照组明显升高; 并且 NSCLC 组中淋巴结及远处转移, 侵犯胸壁、心包及大血管、TNM III~IV 期的患者血清 IGF-1 水平明显高于分期较低的患者, 这提示 IGF-1 可能与肿瘤发展程度相关。这与多项研究结果一致。同时, 何仲琴^[14]还发现, 相对于常用的肿瘤标志物癌胚抗原(CEA)来说, IGF-1 的诊断特异度更高, IGF-1 高水平组术后 1 年生存率明显低于 IGF-1 低水平组。这也为 NSCLC 患者的预后提供了一定的参考价值。在肺癌患者循环血中有 IGF-1 表达增加的情况, 提示 IGF-1 可能通过自分泌和旁分泌等方式作用于肺癌细胞, 并通过激活相应受体而影响肺癌的进展。

* 基金项目: 云南省高层次卫生计生技术人才培养专项经费资助项目(D-201614); 云南省应用基础研究面上项目(2014FB196); 云南省卫生科技计划项目(2014NS004)。 作者简介: 邹晓岚(1993-), 在读硕士, 主要从事呼吸系统肿瘤方面的研究。 △ 通信作者, E-mail: duanmumu-huosan@163.com。

3.2 乳腺癌与 IGF-1 和 IGF-1R 的关系 乳腺癌是危害女性健康最常见的恶性肿瘤之一,发病率逐年上升,且有年轻化趋势。于正洪等^[15]通过 Max Vision™ 免疫组织化学的方法对 100 例患者乳腺组织和对应的癌旁组织中所表达的 IGF-1R 进行检测,并分析其与乳腺癌临床病理特征的关系,结果表明:IGF-1R 在 100 例患者乳腺组织中阳性表达率为 86.0%,癌旁组织中阳性表达率为 3.0%,差异有统计学意义($P < 0.05$)。此外,IGF-1R 在乳腺癌组织中的表达与肿瘤分期、人表皮生长因子受体-2(HER-2)表达、细胞核增殖抗原 Ki-67、年龄均无明显相关性($P > 0.05$),与雌激素受体(ER)相关,且 ER 阳性患者 IGF-1R 表达率明显高于 ER 阴性患者($P < 0.05$)。

基因分子分析是肿瘤标本病理检查中越来越重要的组成部分,乳腺癌标本中 ER、孕激素受体(PR)和 HER-2 表达的表征为乳腺癌提供了关键的预后和预测信息。研究发现,在乳腺肿瘤针吸活检及手术切除标本中,ER、PR、HER-2 均有明显升高且呈高度一致性,是强促乳腺癌基因^[16]。已知 ER 信号路径与 IGF-1R 信号路径二者之间存在相互作用的关系,微 RNA(miR)-29a 可能作为中间分子参与胰岛素信号通路,调节 ER 阳性乳腺癌细胞的生长及侵袭,IGF-1R 是 miR-29a 的上游信号分子^[17]。刘蕾等^[18]检测了乳腺癌患者肿瘤组织中 IGF-1R 和 ER 蛋白的表达情况,并探讨其与多西他赛联合表柔比星(TE 方案)新辅助化疗疗效的相关性后表明,在 IGF-1R 不表达的情况下,ER 阴性患者的病理完全缓解(pCR)率明显高于 ER 阳性患者;若仅考虑 IGF-1R 的表达情况,其低表达或高表达对 pCR 率无明显影响。ER 阴性且 IGF-1R 高表达患者的 pCR 率最高(31.3%),明显高于其他所有患者($P < 0.01$)。证明 ER 阴性且 IGF-1R 高表达的乳腺癌患者对 TE 方案的敏感性最高。因此,不同类型的乳腺癌患者对同种化疗方案的反应具有差异,利用特定的基因学指标探索新辅助化疗方案的有效性,有助于对特定的高敏感人群进行个体化治疗。

3.3 脑肿瘤与 IGF-1 和 IGF-1R 的关系 IGF-1 被认为是脑损伤动物模型的神经保护性分子,它能够促进神经系统的生长发育并可能是潜在的治疗靶点。Akt/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mTOR)和 MAPK 是脑损伤后被激活的 IGF-1 信号传导的下游靶标。脑损伤后 IGF-1 短期效应为保护作用,长期则有可能通过 Akt/mTOR 路径介导癫痫活动增加导致神经毒性,故在设计脑损伤神经保护治疗时也应考虑癫痫风险^[19]。

临床常见的脑肿瘤主要包括胶质瘤、脑膜瘤和垂体瘤(包括侵袭性和非侵袭性)等几类,多项研究表明,不同类型的脑肿瘤 IGF-1/IGF-1R 水平具有差异,由于血脑屏障的破坏,血液中 IGF-1 水平可能存在异常。蒋霞等^[20]采用免疫放射分析(IRMA)法对 173 例不同类型脑肿瘤患者血清中 IGFs 的表达水平进行检测,同时与 30 例健康对照者的血清 IGF-1 水平进行比较。结果发现:与对照组相比,胶质瘤组、侵袭

性垂体瘤组血清中 IGF-1 水平远高出正常水平,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。非侵袭性垂体瘤组患者的血清 IGF-1 水平明显高于对照组,而脑膜瘤组血清 IGF-1 水平与对照组相似,组间比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。不同类型的脑肿瘤血清中 IGF-1 水平明显不同,可作为各种脑肿瘤的辅助诊断及预后评估指标。以原发性脑肿瘤中最常见的胶质瘤为例,目前替莫唑胺(TMZ)是胶质瘤主要和最希望的治疗药物,然而,在治疗过程中容易产生获得性抵抗。受体酪氨酸激酶(RTKs)的激活被认为参与了抗癌药物的抵抗性,因此,RTKs 的抑制可能是克服或减弱获得性耐药性的治疗策略。研究采用 BMS-536924(一种 ATP 竞争性的 IGF-1R 抑制剂)观察胶质瘤尤其是 TMZ 抗性神经胶质瘤体内外的抗癌活性,结果发现 BMS-536924 可有效降低 TMZ 敏感和抗性胶质瘤细胞的存活力,诱导 TMZ 抗性细胞的剧烈凋亡,并且还显著抑制 TMZ 抗性细胞的迁移。重要的是,BMS-536924 在体内明显抑制胶质瘤肿瘤生长^[21]。因此,抑制 IGF-1R 可能为改善肿瘤治疗效果提供新思路。

4 第二原发肿瘤(SPC)与 IGF-1 和 IGF-1R

SPC 是指在原发肿瘤诊断同时或之后出现,产生于其他部位的肿瘤,它不是原发肿瘤的转移或复发^[22]。研究表明,由于遗传和行为风险因素持续存在的影响,化学和放射治疗的长期副作用及诊断敏感性的提高,SPC 的风险预计会进一步增加^[23]。IGF 信号通路中的 IGF-1 可能与之相关^[24]。以乳腺癌为例,研究表明,相对于初发乳腺癌的患者而言,已诊断为乳腺癌的患者在对侧乳腺发生 SPC 的风险明显增高,仅小部分是治疗副作用或生活方式导致,基因方面 IGF-1 也可能是原因之一^[25]。从生物学角度来说,哺乳动物腺体的发育主要是由雌激素活化 IGF-1 和生长激素来调节的,其机制可能是通过上调青春期雌激素和 IGF-1 水平,促进 IGF-1 效应,使年轻女性更易发生乳腺癌 SPC。原位杂交实验证明,IGF-1 主要由基质细胞(成纤维细胞)以旁分泌方式分泌而发挥作用,恶性转移乳腺癌组织中的 IGF-1 主要是通过内分泌作用进入循环血中的^[24]。由此推断,基质细胞先旁分泌 IGF-1 导致乳腺癌中表达水平上调,进而以内分泌方式促进 IGF-1 入血导致乳腺癌 SPC 的发生。

5 肿瘤靶向治疗与 IGF-1 和 IGF-1R

越来越多的研究表明,IGF-1、IGF-1R 及其信号通路与恶性肿瘤的生长、浸润、转移等密切相关,其作为抗肿瘤治疗的作用靶点效应也逐渐成熟。IGF 信号通路在肝细胞癌的发生过程中起重要作用。临床证明,仅少部分肝癌患者可获得有效治疗,如病灶切除或肝移植,但术后仍有极大的复发率。EL TAYEBI 等^[26]以 IGFs 轴成员尤其是微 RNAs(microRNAs, miRNAs)在肝癌中的表达情况为研究焦点,miRNAs 有阻止 IGF 信号通路异常表达的倾向性,且在 IGF 信号通路下游有一个或多个信号靶点。因此,小分子核糖核酸是一种相对较新的识别及阻止肝癌的有效的根治

方法。IGFBP3 可通过 IGF 依赖性或非依赖性机制调节细胞生长,研究显示,在具有顺铂抵抗性的肺癌细胞中 IGFBP3 水平明显降低。WANG 等^[27]通过关注 IGF1 信号级联反应研究 IGFBP3 缺失是否会加速小鼠肺肿瘤生长,以及 IGFBP3 的表达是否会加强具有顺铂抵抗性的肺癌细胞的应答。他们将 IGFBP3 导入裸小鼠体内并将其与 KrasG12D 小鼠模型结合进行肿瘤负荷实验,结果表明,过度表达 IGFBP3 能够增加肺癌细胞对顺铂的敏感性,且能部分阻断 IGF 信号通路而诱导细胞凋亡。这为了解肺癌的发病机制及治疗方向提供了新的潜在的手段,对临床诊断也具有重要意义。

6 小 结

目前,多项文献报道证实 IGF-1/IGF-1R 在前列腺癌、结肠癌、乳腺癌及肺癌等多种恶性肿瘤中均有明显高表达^[28-29],且其表达水平随肿瘤的恶性程度而升高,提示 IGF-1/IGF-1R 与肿瘤的发生、发展关系密切,可以作肿瘤早期诊断及预后的辅助指标。其在不同类型肿瘤中表达水平的差异有助于病变性质的划分,同时,随着对 IGF-1/IGF-1R 信号通路研究的深入,利用单克隆抗体、反义寡核苷酸等特异地干预其传导通路,作用于多个效应靶点,抑制肿瘤细胞增殖,加速细胞凋亡及预防肿瘤的浸润与转移,结合放疗、化疗等传统治疗手段,可能为特定的敏感人群提供更加个体化的治疗方式。

参考文献

- [1] 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[J]. *Endocr Relat Cancer*, 2009, 16(1): 113-122.
- [2] 唐勇民. VEGF、IGF-1 及其受体在子宫内腺癌中的表达及意义[J]. *现代实用医学*, 2015, 27(7): 900-907.
- [3] 刘鹏, 关超. IGF-1R 与前列腺癌的研究进展[J]. *海南医学*, 2016, 27(10): 1650-1653.
- [4] 陈丹珩, 吴爱国. 胰岛素样生长因子/胰岛素系统与乳腺癌靶向治疗研究进展[J]. *中华肿瘤防治杂志*, 2016, 23(11): 755-762.
- [5] TIAN J, BERTON T R, SHIRLEY S H, et al. Developmental stage determines estrogen receptor alpha expression and non-genomic mechanisms that control IGF-1 signaling and mammary proliferation in mice[J]. *J Clin Invest*, 2012, 122(1): 192-204.
- [6] Li L Q, Li X L, Wang L, et al. Matrine inhibits breast cancer growth via miR-21/PTEN/Akt pathway in MCF-7 cells[J]. *Cell Physiol Biochem*, 2012, 30(3): 631-641.
- [7] ZHONG Z, DANG Y, YUAN X, et al. Furanodiene, a natural product, inhibits breast cancer growth both in vitro and in vivo[J]. *Cell Physiol Biochem*, 2012, 30(3): 778-790.
- [8] RAJPUT S, KUMAR B N, SARKAR S, et al. Targeted apoptotic effects of thymoquinone and tamoxifen on XIAP mediated Akt regulation in breast cancer[J]. *PLoS One*, 2013, 8(4): e61342.
- [9] HIRAGA T, MYOUI A, HASHIMOTO N, et al. Bone-derived IGF mediates crosstalk between bone and breast cancer cells in bony metastases[J]. *Cancer Res*, 2012, 72(16): 4238-4249.
- [10] ROMERO C J, PINE-TWADDELL E, SIMA D I, et al. Insulin-like growth factor 1 mediates negative feedback to somatotroph GH expression via POU1F1/CREB binding protein interactions[J]. *Mol Cell Biol*, 2012, 32(21): 4258-4269.
- [11] 姬媛媛, 王志东, 王宝太. IGF-1R 阻断剂抑制人肝癌细胞 MHCC97-H 增殖转移的研究[J]. *现代肿瘤医学*, 2016, 24(5): 681-685.
- [12] ZHONG X, LUO G, ZHOU X, et al. Rad51 in regulating the radiosensitivity of non-small cell lung cancer with different epidermal growth factor receptor mutation status[J]. *Thoracic Cancer*, 2016, 7(1): 50-60.
- [13] 汤敏, 潘泓, 黄耀元, 等. IGF-1、IGFBP-4 和 PAPP-A 在非小细胞肺癌患者血清的浓度及其临床意义[J]. *中国癌症杂志*, 2015, 25(6): 439-4345.
- [14] 何仲琴. 胰岛素样生长因子 1 在老年非小细胞肺癌患者外周血中的改变及临床意义[J]. *临床和实验医学杂志*, 2016, 15(14): 1401-1404.
- [15] 于正洪, 王新星, 石亚琴, 等. 乳腺癌组织中 IGF-1R、SUSD3 的表达及其临床意义[J]. *临床肿瘤学杂志*, 2014, 19(4): 303-306.
- [16] ASOGAN A B, HONG G S, ARNI PRABHAKARAN S K. Concordance between core needle biopsy and surgical specimen for oestrogen receptor, progesterone receptor and human epidermal growth factor receptor 2 status in breast cancer[J]. *Singapore Med J*, 2017, 58(3): 145-149.
- [17] LI Z H, XIONG Q Y, XU L, et al. miR-29a regulated ER-positive breast cancer cell growth and invasion and is involved in the insulin signaling pathway[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(20): 32566-32575.
- [18] 刘蕾, 李席如, 张瑾. 胰岛素样生长因子 1 受体和雌激素受体表达与乳腺癌新辅助化疗疗效的关系[J]. *中华肿瘤杂志*, 2015, 37(11): 833-836.
- [19] SONG Y, PIMENTEL C, WALTERS K, et al. Neuroprotective levels of IGF-1 exacerbate epileptogenesis after brain injury[J]. *Sci Rep*, 2016, 6: 32095.
- [20] 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.
- [21] ZHOU Q. BMS-536924, an ATP-competitive IGF-1R/IR inhibitor, decreases viability and migration of temozolomide-resistant glioma cells in vitro and suppresses tumor growth in vivo[J]. *Onco Targets Ther*, 2015, 8: 689-697.
- [22] GANGULY A, KALIKI S, MOHAMMAD F A, et al. Acute lymphoblastic leukemia as second primary tumor in a patient with retinoblastoma[J]. *Oman J Ophthalmol*, 2016, 9(2): 116-118.
- [23] COYTE A, MORRISON D S, MCLOONE P. Second primary cancer risk—the impact of applying different definitions of multiple primaries; results from a retrospective population-based cancer registry study[J]. *BMC Cancer*, 2014, 14: 272.

示,AD 的治疗方案也将进一步规范。

参考文献

- [1] SHRESTHA P, KLANN E. Alzheimer's disease: Lost memories found[J]. *Nature*, 2016, 531(7595): 450-451.
- [2] LI B, MAHMOOD A, LU D, et al. Simvastatin attenuates microglial cells and astrocyte activation and decreases interleukin-1beta level after traumatic brain injury[J]. *Neurosurgery*, 2009, 65(1): 179-186.
- [3] MENDOZA-OLIVA A, FERRERA P, FRAGOSO-MEDINA J, et al. Lovastatin differentially affects neuronal cholesterol and amyloid- β production in vivo and in vitro[J]. *CNS Neurosci Ther*, 2015, 21(8): 631-641.
- [4] KURATA T, MIYAZAKI K, KOZUKI M, et al. Atorvastatin and pitavastatin reduce senile plaques and inflammatory responses in a mouse model of Alzheimer's disease[J]. *Neurol Res*, 2012, 34(6): 601-610.
- [5] BOIMEL M, GRIGORIADIS N, LOURBOPOULOS A, et al. Statins reduce the neurofibrillary tangle burden in a mouse model of tauopathy[J]. *J Neuropathol Exp Neurol*, 2009, 68(3): 314-325.
- [6] ZHOU D, LIU H, LI C, et al. Atorvastatin ameliorates cognitive impairment, A β 1-42 production and Tau hyperphosphorylation in APP/PS1 transgenic mice[J]. *Metab Brain Dis*, 2016, 31(3): 693-703.
- [7] BIFULCO M, MALFITANO A M, MARASCO G. Potential therapeutic role of statins in neurological disorders[J]. *Expert Rev Neurother*, 2008, 8(5): 827-837.
- [8] WOLOZIN B, WANG S W, LI N C, et al. Simvastatin is associated with a reduced incidence of dementia and Parkinson's disease[J]. *BMC Med*, 2007, 5(1): 20.
- [9] GREEN R C, MCNAGNY S E, JAYAKUMAR P, et al. Statin use and the risk of Alzheimer's disease; the MIRAGE study[J]. *Alzheimers Dement*, 2006, 2(2): 96-103.
- [10] LI G, SHOFRER J B, RHEW I C, et al. Age-varying association between statin use and incident Alzheimer's disease[J]. *J Am Geriatr Soc*, 2010, 58(7): 1311-1317.
- [11] HENDRIE H C, HAKE A, LANE K, et al. Statin use, incident dementia and alzheimer disease in elderly African americans[J]. *Ethn Dis*, 2015, 25(3): 345-354.
- [12] WU C K, YANG Y H, LIN T T, et al. Statin use reduces the risk of dementia in elderly patients; a nationwide data survey and propensity analysis[J]. *J Intern Med*, 2015, 277(3): 343-352.
- [13] CHOU C Y, CHOU Y C, CHOU Y J, et al. Statin use and

incident dementia; a nationwide cohort study of Taiwan [J]. *Int J Cardiol*, 2014, 173(2): 305-310.

- [14] GNJIDIC D, FASTBOM J, FRATIGLIONI L, et al. Statin therapy and dementia in older adults; role of disease severity and multimorbidity[J]. *J Am Geriatr Soc*, 2016, 64(1): 223-224.
- [15] NUNLEY K A, ORCHARD T J, RYAN C M, et al. Statin use and cognitive function in middle-aged adults with type 1 diabetes [J]. *World J Diabetes*, 2017, 8(6): 286-296.
- [16] JOOSTEN H, VISSER S T, VAN EERSEL M E, et al. Statin use and cognitive function; population-based observational study with long-term follow-up[J]. *PLoS One*, 2014, 9(12): e115755.
- [17] MCGUINNESS B, CRAIG D, BULLOCK R, et al. Statins for the prevention of dementia [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2009(2): CD003160.
- [18] LARSON E B. ACP journal club. Review: in older persons at vascular risk, statins do not prevent dementia or cognitive decline at 3.5 to 5 years[J]. *Ann Intern Med*, 2016, 164(8): JC42.
- [19] SPARKS D L, KRYSCIO R J, CONNOR D J, et al. Cholesterol and cognitive performance in normal controls and the influence of elective statin use after conversion to mild cognitive impairment; results in a clinical trial cohort[J]. *Neurodegener Dis*, 2010, 7(1/2/3): 183-186.
- [20] CRAMER C, HAAN M N, GALEA S, et al. Use of statins and incidence of dementia and cognitive impairment without dementia in a cohort study[J]. *Neurology*, 2008, 71(5): 344-350.
- [21] CARLSSON C M, GLEASON C E, HESS T M, et al. Effects of simvastatin on cerebrospinal fluid biomarkers and cognition in middle-aged adults at risk for Alzheimer's disease[J]. *J Alzheimers Dis*, 2008, 13(2): 187-197.
- [22] GEIFMAN N, BRINTON R D, KENNEDY R E, et al. Evidence for benefit of statins to modify cognitive decline and risk in Alzheimer's disease[J]. *Alzheimers Res Ther*, 2017, 9(1): 10.
- [23] SILVA T, TEIXEIRA J, REMIÃO F, et al. Alzheimer's disease, cholesterol, and statins; the junctions of important metabolic pathways[J]. *Angew Chem Int Ed Engl*, 2013, 52(4): 1110-1121.

(收稿日期: 2018-01-06 修回日期: 2018-03-14)

(上接第 2476 页)

- [24] SHANMUGALINGAM T, BOSCO C, RIDLEY A J, et al. Is there a role for IGF-1 in the development of second primary cancers? [J]. *Cancer Med*, 2016, 5(11): 3353-3367.
- [25] RUSNER C, WOLF K, BANDEMER-GREULICH U, et al. Risk of contralateral second primary breast cancer according to hormone receptor status in Germany [J]. *Breast Cancer Res*, 2014, 16(5): 452.
- [26] EL TAYEBI H M, ABDELAZIZ A I. Epigenetic regulation of insulin-like growth factor axis in hepatocellular carcinoma[J]. *World J Gastroenterol*, 2016, 22(9): 2668-

2677.

- [27] WANG Y A, SUN Y, PALMER J, et al. IGFBP3 modulates lung tumorigenesis and cell growth through IGF1 signaling[J]. *Mol Cancer Res*, 2017, 15(7): 896-904.
- [28] 高云鹤, 崔建新, 郝洪庆, 等. 胰岛素样生长因子受体-1 在胃癌中的表达及与患者预后关系的 Meta 分析[J]. *中华胃肠外科杂志*, 2015, 18(10): 1051-1055.
- [29] 鞠昕丽, 初蕾蕾, 杨阅楼, 等. IGF-II 和 IGF-I R 及 IGFBP-3 在结直肠癌组织中的表达及其临床意义[J]. *中国现代普通外科进展*, 2013, 16(7): 562-565.

(收稿日期: 2018-01-08 修回日期: 2018-03-16)