

# IGF-1、IGFBP-4和PAPPA在非小细胞肺癌患者血清的浓度及其临床意义

汤敏, 潘泓, 黄耀元, 吴俊伟, 唐诗聪, 刘德森

广西医科大学附属肿瘤医院胸外科, 广西南宁, 530021

**[摘要]** 背景与目的: 胰岛素样生长因子1(insulin-like growth factor 1, IGF-1)和胰岛素生长因子结合蛋白4(insulin-like growth factor binding protein 4, IGFBP-4)能影响肿瘤细胞的增殖、分化和凋亡。妊娠相关血清蛋白A(pregnancy-associated plasma protein-A, PAPPA)在IGFBP-4依赖IGF-1调节肿瘤细胞的生长机制中的作用日益受关注。本研究通过检测非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)患者血清中IGF-1、IGFBP-4和PAPPA的浓度, 并分析其临床意义。**方法:** 采用酶联免疫吸附双抗体夹心法(ELISA)检测82例NSCLC患者和40名健康体检者血清中IGF-1、IGFBP-4和PAPPA的浓度, 3者血清浓度相关性运用Spearman相关分析, NSCLC危险程度与3者血清浓度之间关系运用计算优势比(OR)的非条件Logistic回归分析。**结果:** NSCLC患者血清中IGF-1、IGFBP-4和PAPPA的浓度显著高于正常人, 差异有统计学意义( $P < 0.05$ ); IGF-1与PAPPA浓度呈显著正相关( $r = 0.835$ ,  $P = 0.000$ ), 而IGF1与IGFBP-4浓度呈显著负相关( $r = -0.612$ ,  $P = 0.000$ ); 血清中IGFBP-4与PAPPA的表达量也呈显著负相关( $r = -0.673$ ,  $P = 0.000$ )。NSCLC危险程度随血清中IGF-1( $OR = 2.28$ ,  $95\%CI: 1.25 \sim 4.36$ ,  $P = 0.008$ )和PAPPA( $OR = 1.64$ ,  $95\%CI: 0.89 \sim 3.01$ ,  $P = 0.046$ )的表达水平升高而增加, 而高表达IGFBP-4( $OR = 0.54$ ,  $95\%CI: 0.30 \sim 1.01$ ,  $P = 0.047$ )可降低NSCLC危险程度。**结论:** 检测NSCLC患者血清中的IGF-1、IGFBP-4和PAPPA的浓度对肺癌的辅助诊断和生物学行为预测有重要意义; 深入研究IGFs的信号转导通路中各因子与NSCLC发生、发展的关系是有意义的研究方向。

**[关键词]** 非小细胞肺癌; 胰岛素样生长因子1; 胰岛素生长因子结合蛋白4; 妊娠相关血清蛋白A; 酶联免疫吸附双抗体夹心法

DOI: 10.3969/j.issn.1007-3969.2015.06.006

中图分类号: R734.2 文献标志码: A 文章编号: 1007-3969(2015)06-0439-07

## Serum levels and clinical significance of IGF1, IGFBP-4 and PAPPA in non-small cell lung cancer

TANG Min, PAN Hong, HUANG Yaoyuan, WU Junwei, TANG Shicong, LIU Desen (Department of Thoracic Surgery, Affiliated Tumor Hospital of Guangxi Medical University, Nanning Guangxi 530021, China)

Correspondence to: LIU Desen E-mail: desenliu57@qq.com

**[Abstract]** **Background and purpose:** It is increasingly focused on that insulin-like growth factor 1 (IGF-1) and insulin-like growth factor binding protein 4 (IGFBP-4) effect cell proliferation, differentiation and apoptosis of tumor cells, and pregnancy-associated plasma protein-A (PAPPA) plays an important role in IGF-1-dependent IGFBP-4 protease mechanism that regulates tumor cells' growth. This study aimed to investigate the serum levels and clinical significance of IGF-1, IGFBP-4, and PAPPA in patients with non-small cell lung cancer (NSCLC). **Methods:** IGF-1, IGFBP-4, and PAPPA plasma levels were measured by enzyme-linked immunosorbent assay from 82 patients with NSCLC and 40 control subjects, then the correlations between variables were assessed by Spearman correlation analysis, and associations between the IGFs variables and lung cancer risk were calculated through the odds ratio (OR) and its 95% confidence interval (CI) with the use of unconditional logistic regression analysis. **Results:** Serum levels

of IGF-1, IGFBP-4 and PAPPA in NSCLC patients were significantly higher than those in the control group ( $P < 0.05$ ). There was a significant positive correlation between the serum IGF-1 levels and PAPPA levels ( $r = 0.835$ ,  $P = 0.000$ ), and a negative correlation with IGFBP-4 levels ( $r = -0.612$ ,  $P = 0.000$ ). IGFBP-4 and PAPPA levels were negatively correlated ( $r = -0.673$ ,  $P = 0.000$ ). High plasma levels of IGF-1 ( $OR = 2.28$ , 95%  $CI$ : 1.25-4.36,  $P = 0.008$ ) and PAPPA ( $OR = 1.64$ , 95%  $CI$ : 0.89-3.01,  $P = 0.046$ ) were associated with an increased risk of lung cancer, however high plasma levels of IGFBP-4 ( $OR = 0.54$ , 95%  $CI$ : 0.30-1.01,  $P = 0.047$ ) were associated with reduced risk of lung cancer. **Conclusion:** To detect IGF-1, IGFBP-4 and PAPPA in serum in NSCLC patients is meaningful for the clinical auxiliary diagnosis and biology behavior prediction of NSCLC. And further study of signal transduction pathways of IGFs with the occurrence and development of NSCLC is a meaningful research direction.

[Key words] Non-small cell lung cancer; Insulin-like growth factor 1; Insulin-like growth factor binding protein 4; Pregnancy-associated plasma protein-A; Enzyme-linked immunosorbent assay

肺癌目前发病率和死亡率最高, 治疗效果相对较差, 近80%肺癌患者为非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)。胰岛素样生长因子轴(the insulin-like growth factor axis, IGFs)对NSCLC肿瘤细胞的分化、转型、增殖及凋亡等生物学活性的维持和控制发挥重要的生物学作用<sup>[1-4]</sup>。体外细胞培养实验已经证实, 肺癌细胞株能表达胰岛素样生长因子1(insulin-like growth factor 1, IGF-1)、胰岛素生长因子结合蛋白4(insulin-like growth factor binding protein 4, IGFBP-4)以及IGFBP-4蛋白水解酶妊娠相关血清蛋白A(pregnancy-associated plasma protein-A, PAPPA)<sup>[5-6]</sup>。虽然目前多数人已经公认IGFs在肺癌的发生、发展机制中发挥重要作用, 然而对NSCLC患者血清中IGF-1表达量与肺癌危险程度之间关系的研究存在争议, 特别是IGFBP-4及其裂解酶PAPPA在NSCLC患者血清浓度及其与肺癌临床病理参数和肺癌危险程度之间关系的研究鲜见报道。本研究采用ELISA方法, 同时定量检测每例入组患者血清中的IGF-1、IGFBP-4和PAPPA的浓度, 并分析3者在NSCLC患者血清浓度是否有关联, 及3者在血清的表达水平与肺癌危险程度的关系, 为NSCLC的早期诊断、预后及治疗寻找理论依据。

## 1 资料和方法

### 1.1 临床资料

受试者由82例NSCLC患者和40名健康体

检者组成。NSCLC组(实验组): 选取2012年12月—2014年3月在广西医科大学附属肿瘤医院胸外科初次确诊的NSCLC患者82例, 其中男性48例, 女性34例, 年龄41~78岁, 中位年龄59岁。患者入组条件: ①经纤维支气管镜、肺活检或外科手术确诊, 有明确的组织学依据; ②临床资料完整; ③采血前未接受化疗和放疗等抗肿瘤治疗; ④无外伤、骨折、原发性高血压、糖尿病、冠心病、动脉粥样硬化等疾病。根据最新国际抗癌联盟(UICC)2009年肺癌TNM分期标准及WHO肺癌组织学分型标准分类, 其中鳞癌34例, 腺癌48例, TNM分期: I期22例、II期16例、III期24例、IV期20例。健康体检者组(对照组): 选取与NSCLC组患者在性别、年龄、体质量指数(BMI)及吸烟情况等临床参数相匹配的健康体检者40名, 其中男性22名, 女性18名, 年龄43~76岁, 中位年龄59岁。

### 1.2 样本采集

所有受检者均在治疗前晨起空腹采集外周静脉血5 mL, 室温静置1 h, 于1 500 r/min条件下离心10 min吸取血清分装, 于-80 °C冰箱保存, 成批检验。

### 1.3 测定方法

血清中IGF-1和IGFBP-4浓度测定分别用IGF-1酶联免疫分析试剂盒和IGFBP-4酶联免疫分析试剂盒检测, 两种试剂盒(上海哈灵生物科技有限公司)的组内与组间的交叉反应变异系数均分别 $< 4.5\%$ 和 $7.5\%$ , 最低检测量为0.15 ng/mL。血清中PAPPA含量测定用超敏

PAPPA酶联免疫分析试剂盒检测,该试剂盒(德国Abnova公司)组内与组间的交叉反应变异系数分别<3.8%和6.1%,最低检测量为3.12 pg/mL。

#### 1.4 统计学处理

采用SPSS 16.0 统计软件进行数据分析。计量资料的比较采用*t*检验(如年龄、BMI、IGF-1、IGFBP-4及PAPPA血清浓度);计数资料的比较采用卡方检验(如性别、长期大量吸烟,其中吸烟指数 $\geq 400$ 支 $\times$ 年)、肿瘤分布部位及TNM分期);IGF-1、IGFBP-4和PAPPA血清中浓度的关系用Spearman相关分析。NSCLC危险程度与3者血清浓度之间关系运用计算优势比(*OR*值)的非条件Logistic回归分析, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结 果

### 2.1 两组受检者在年龄、性别、BMI、吸烟情况等临床资料的比较

实验组与对照组在性别、年龄、BMI、

吸烟情况之间相比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ ,表1)。

### 2.2 两组血清中IGF-1、IGFBP-4和PAPPA的浓度比较

研究结果显示,实验组血清中IGF-1 [(188.50 $\pm$ 64.56) ng/mL]、IGFBP-4 [(1 469.37 $\pm$ 352.97) ng/mL]和PAPPA [(10.17 $\pm$ 1.95) ng/mL]浓度显著高于对照组血清中IGFBP-4 [(472.73 $\pm$ 115.08) ng/mL]、IGF-1 [(117.68 $\pm$ 39.54) ng/mL]和PAPPA [(6.83 $\pm$ 1.28) ng/mL]浓度,差异有统计学意义( $P = 0.000$ ,图1~3)。

### 2.3 IGF-1、IGFBP-4和PAPPA血清中浓度与NSCLC临床病理因素之间的关系

研究结果显示,NSCLC血清中IGF-1、IGFBP-4和PAPPA的表达量与其病理类型、分布部位无显著相关性( $P > 0.05$ ),而与肿瘤的分化程度、局部侵犯、淋巴结转移和远处转移和TNM分期呈显著正相关( $P < 0.05$ ,表2)。

表 1 两组患者在年龄、性别、BMI、吸烟情况等临床资料的比较

Tab. 1 Comparison of patients' age, gender, BMI, smoking status between NSCLC and control cases

Variable	Cases ( <i>n</i> =82)	Controls ( <i>n</i> =40)	<i>t</i> / $\chi^2$	<i>P</i> value
Gender [ <i>n</i> (%)]			0.137	0.864
Male	48(58.54)	22(55.00)		
Female	34(41.46)	18(45.00)		
Mean ages/year	58.78 $\pm$ 8.67	59.60 $\pm$ 8.99	0.338	0.737
BMI/(kg·m <sup>-2</sup> )	22.33 $\pm$ 2.70	21.95 $\pm$ 2.96	0.505	0.616
Smoking history (pack-years) [ <i>n</i> (%)]			0.010	0.995
$\geq 400$	24(29.27)	12(30.00)		
<400	6(7.32)	3(7.50)		
No smoking [ <i>n</i> (%)]	52(63.41)	25(62.50)		

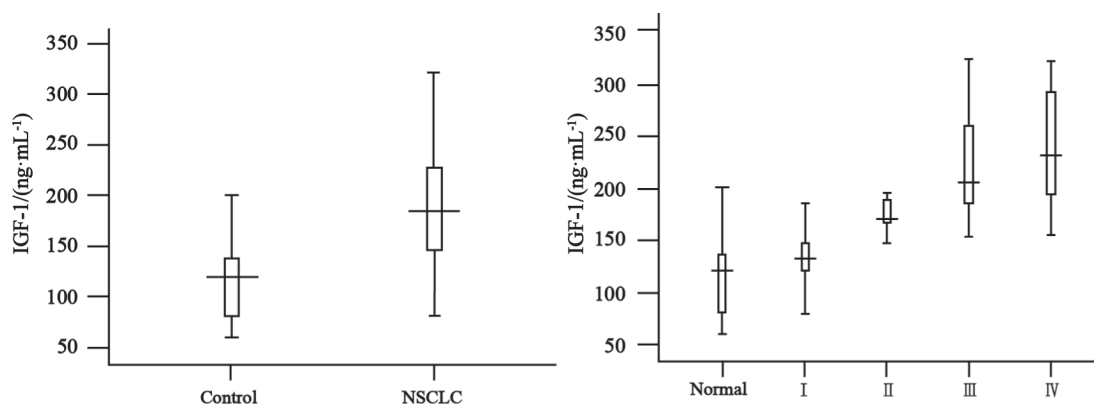


图 1 NSCLC组与对照组血清中IGF-1浓度的比较

Fig. 1 Comparison of serum IGF-1 expression between NSCLC and control cases

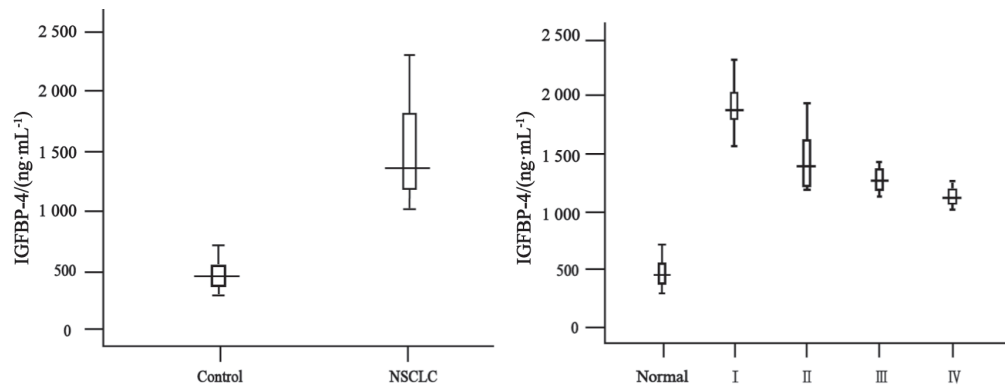


图2 NSCLC组与对照组血清中IGFBP-4浓度的比较

Fig. 2 Comparison of serum IGF-1 expression between NSCLC and control cases

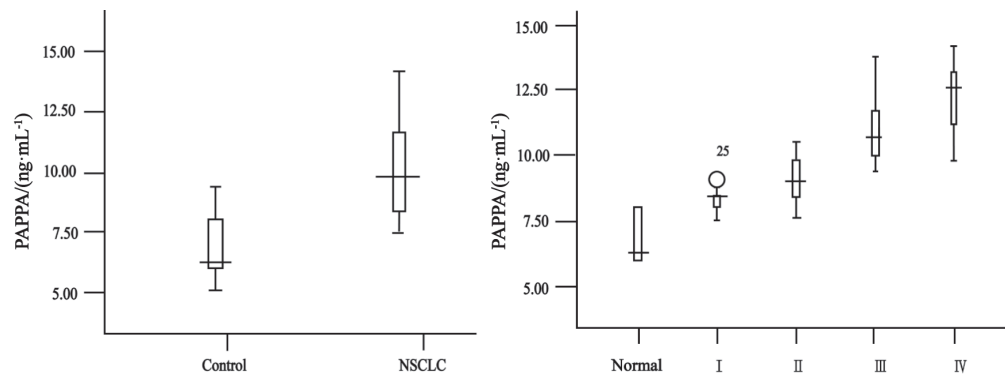


图3 NSCLC组与对照组血清中IGFBP-4浓度的比较

Fig. 3 Comparison of serum PAPPA expression between NSCLC and control cases

表2 IGF-1、IGFBP-4和PAPPA血清中表达量在不同NSCLC临床病理因素之间的比较

Tab. 2 Stratification analysis on pathologic parameters and serum concentrations of IGF-1, IGFBP-4, and PAPPA of NSCLC cases

Pathologic parameters	Case number	IGF-1 average rank/(mg·mL <sup>-1</sup> )	P value	IGFBP-4 average rank/(mg·mL <sup>-1</sup> )	P value	PAPPA average rank/(mg·mL <sup>-1</sup> )	P value
Location							
Central type	36	225.00±46.63	0.212	1 214.99±119.81	0.131	11.10±1.83	0.319
Peripheral type	46	184.56±61.58		1 496.88±359.53		10.07±1.95	
Local invasion							
T <sub>1</sub> -T <sub>2</sub>	62	170.35±49.89	0.003	1 539.71±375.36	0.001	9.80±1.88	0.031
T <sub>3</sub> -T <sub>4</sub>	20	244.77±59.99		1 251.33±119.19		11.31±1.72	
Lymph node metastasis							
No	42	153.22±50.09	0.000	1 662.70±364.33	0.000	9.12±1.74	0.000
Yes	40	225.55±48.75		1 266.38±194.63		11.28±1.49	
Distant metastasis							
No	62	172.83±54.99	0.003	1 575.16±341.95	0.000	9.49±1.59	0.000
Yes	20	237.10±54.76		1 141.45±77.09		12.27±1.37	
Pathologic type							
Squamous carcinoma	34	213.34±49.58	0.398	1 294.09±97.30	0.302	11.25±2.10	0.246
Adenocarcinoma	48	185.82±62.09		1 488.33±365.86		10.05±1.91	
Pathologic grade							
Low differentiation	36	213.83±56.13	0.036*	1 293.20±289.18	0.027*	11.41±1.52	0.000*
Middle differentiation	28	168.77±55.23	0.064#	1 556.43±299.86	0.005#	8.84±1.33	0.014#
High differentiation	18	168.55±66.27	0.993 <sup>△</sup>	1 686.31±403.84	0.348 <sup>△</sup>	9.74±2.07	0.193 <sup>△</sup>
TNM stage							
I - II	38	142.83±32.45	0.000	1 762.81±305.76	0.000	8.52±0.75	0.000
III - V	44	227.95±51.68		1 251.33±119.17		11.60±1.45	

\*: Low differentiation compared with middle differentiation; #: Low differentiation compared with high differentiation; <sup>△</sup>: Middle differentiation compared with high differentiation.

## 2.4 NSCLC患者血清中IGF-1、IGFBP-4和PAPPA浓度之间相关性

Spearman相关分析结果显示, NSCLC患者血清中IGF-1与PAPPA浓度呈显著正相关( $r=0.807$ ,  $P=0.000$ ), 而与血清中IGFBP-4浓度呈显著负相关( $r=-0.581$ ,  $P=0.000$ ); 血清中IGFBP-4与PAPPA的表达量也呈显著负相关( $r=-0.664$ ,  $P=0.000$ )。

## 2.5 IGF-1、IGFBP-4和PAPPA的表达与NSCLC危险程度之间关系

单因素Logistic回归分析结果显示,

NSCLC危险程度随血清中IGF-1和PAPPA的表达水平升高而显著增加( $P<0.05$ ), IGF-1和PAPPA表达水平最高组与最低组比较的OR值分别为2.28(95%CI: 1.25~4.36,  $P=0.008$ )和1.64(95%CI: 0.89~3.01,  $P=0.046$ ); 而NSCLC危险程度随IGFBP-4在血清中的高表达而降低( $P=0.035$ ), IGFBP-4表达水平最高组与最低组比较的OR值为0.54(95%CI: 0.30~1.01,  $P=0.047$ , 表3)。

表3 单因素Logistic回归分析IGF-1、IGFBP-4和PAPPA的表达与NSCLC危险程度之间关系  
Tab. 3 Odds ratios of risk of lung cancer for IGF-I, IGFBP-4, and PAPPA in univariate analysis

Parameter	Range	OR	95%CI	P value
IGF/(ng·mL <sup>-1</sup> )				
I	≤146.84	1.00	Referent	
II	147.00-183.99	1.38	0.79-2.38	0.284
III	184.00-226.67	1.65	0.91-3.04	0.042
IV	≥227.00	2.28	1.25-4.36	0.008
Test for trend	$P=0.012$			
IGFBP-4/(ng·mL <sup>-1</sup> )				
I	≥1837.00	0.54	0.30-1.01	0.047
II	1 367.00-1 836.89	0.73	0.42-1.25	0.254
III	1 187.00-1 366.67	0.89	0.48-1.66	0.652
IV	≤1186.66	1.00	Referent	
Test for trend	$P=0.035$			
PAPPA/(ng·mL <sup>-1</sup> )				
I	≤8.40	1.00	Referent	
II	8.41-9.80	1.12	0.67-1.93	0.676
III	9.81-11.68	1.33	0.72-2.28	0.352
IV	≥11.70	1.64	0.89-3.01	0.046
Test for trend	$P=0.028$			

## 3 讨 论

IGFs在NSCLC的发生、发展和转化中的作用日益受关注。体外实验表明<sup>[7-8]</sup>, IGF-1在NSCLC肿瘤细胞的增值、分化及凋亡的发生、发展机制中起重要作用。本课题组前期工作发现, PAPPA通过增强IGFs系统信号通路而促进肺癌肿瘤细胞的生长<sup>[6]</sup>。本研究在检测肺癌患者血清IGF-1、IGFBP-4和PAPPA的浓度中发现, 在NSCLC组中IGF-1 [(188.50±64.56) ng/mL] 和PAPPA [(10.17±1.95) ng/mL] 的血清浓度显著高于健康人组中IGF-1 [(117.68±39.54) ng/mL]、

PAPPA [(6.83±1.28) ng/mL] 的浓度, 差异有统计学意义( $P<0.05$ )。这与Wang等<sup>[9]</sup>和Bulut等<sup>[10]</sup>的研究结果一致。而且在NSCLC组中有淋巴结转移, 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和PAPPA的浓度明显高于无淋巴结转移, 无远处转移, 无局部侵犯或仅侵犯脏层胸膜和TNM I~II期的患者, 差异有统计学意义( $P<0.05$ )。此结果提示, 肺癌的局部侵犯和远处转移等恶性生物行为与血清中IGF-1和PAPPA的高表达密切相关。NSCLC组血清中IGF-1和PAPPA浓度与肺癌的部位、病理类型等参数无显著相关性( $P>0.05$ ), 而在分化程度的比较中仅低分化组中IGF-1和

PAPPA的浓度高于中、高分化组, 差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。这提示IGF-1和PAPPA可能参与肺癌细胞的异常分化, 但具体机制还需进一步研究。本研究中Spearman相关分析结果显示, NSCLC患者血清中IGF-1与PAPPA浓度呈显著正相关( $r = 0.807$ ,  $P = 0.000$ )。这可能与PAPPA能裂解血清中与IGF-1相结合的IGFBP-4蛋白, 从而释放更多游离的IGF-1, 进而与IGF-1受体(IGF-1R)结合, 发挥生物学效应有关。单因素Logistic回归分析结果显示, 血清中IGF-1和PAPPA的水平与NSCLC危险程度升高呈剂量依赖性相关( $P < 0.05$ ); IGF-1表达水平最高组的NSCLC危险程度为最低组的2.28倍( $OR = 2.28$ ,  $95\%CI: 1.25 \sim 4.36$ ,  $P = 0.008$ ), PAPPA表达水平最高组的NSCLC危险程度为最低组的1.64倍( $OR = 1.64$ ,  $95\%CI: 0.89 \sim 3.01$ ,  $P = 0.046$ )。这一结果提示, 血清中高浓度的IGF-1和PAPPA可能是NSCLC高危险的肿瘤标志物, IGF-1的高表达是维持肺癌肿瘤细胞异常增殖和转化的某种表型之一, 或者血清中高浓度的PAPPA对释放游离IGF-1与其受体结合和增强其信号通路起重要作用, 从而促进肿瘤细胞的增殖和外侵。

IGFBP-4是胰岛素样生长因子结合蛋白家族(IGFBPs)成员之一, 被认为与肿瘤细胞的生长、分化和转移以及肿瘤血管的生成关系密切。本课题组前期研究<sup>[6]</sup>中发现, 在H1299、A549及H1799等多个细胞系中存在IGFBP-4表达, 且IGFBP-4在肺癌组织的表达水平显著高于正常肺组织<sup>[11]</sup>。本研究结果显示, 肺癌组血清中IGFBP-4浓度( $1469.37 \pm 352.97$  ng/mL)显著高于正常组血清中IGFBP-4浓度( $472.73 \pm 115.08$  ng/mL), 差异有统计学意义( $t = 16.383$ ,  $P = 0.000$ )。NSCLC组血清中, IGF-1浓度与肺癌的部位、病理类型等参数差异无统计学意义( $P > 0.05$ ), 而在有淋巴结转移, 远处转移, 侵犯胸壁、心包及大血管, TNM III~IV期, 且低分化患者血清中IGFBP-4的浓度明显低于无淋巴结转移, 无远处转移, 无局部侵犯或仅侵犯脏层胸膜, TNM I~II期, 且中高分化的患者, 差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。该结果

显示, IGF-1高表达在肺癌的发生、发展机制中起抑制作用。Spearman相关分析结果显示, 血清中IGFBP-4与IGF-1的浓度呈显著负相关( $r = -0.581$ ,  $P = 0.000$ ); 与PAPPA的浓度也呈显著负相关( $r = -0.664$ ,  $P = 0.000$ )。这一结果提示, IGFs在参与肺癌的发生、发展过程中, IGF-1、IGFBP-4及PAPPA之间存在密切关系, IGF-1能够通过结合IGF-1来减弱IGF-1的活性, 从而抑制肿瘤细胞的增殖, 而PAPPA能裂解血清中与IGF-1相结合的IGFBP-4蛋白, 从而释放更多游离的IGF-1并与其受体结合, 增强其信号通路促进肿瘤细胞的增殖和外侵, IGF-1、IGFBP-4和PAPPA之间表达量的动态失衡可能对肺癌的发生、发展起重要作用。单因素Logistic回归分析结果提示, 血清中IGFBP-4的浓度升高与NSCLC的危险程度降低呈剂量依赖性相关( $P = 0.035$ ), IGF-1的最高表达组NSCLC危险程度较最低表达组降低近50%( $OR = 0.54$ ,  $95\%CI: 0.30 \sim 1.01$ ,  $P = 0.047$ )。在肿瘤发生早期, 血清中IGFBP-4高表达可能是NSCLC危险程度降低的保护因素, 一旦IGFBP-4的表达下调, 则肿瘤细胞增殖和转化加速或出现淋巴结及远处转移。在本课题组的前期研究中也发现, IGF-1的高表达是肺癌患者生存期延长的有利因素<sup>[11]</sup>。

IGF-1、IGFBP-4和PAPPA在NSCLC的发生、发展中起重要作用。本研究结果发现, 血清中IGF-1和PAPPA高表达对肺癌肿瘤细胞的生长和增殖有很强的刺激作用, 并且肺癌的危险程度随浓度增加而升高; 而IGFBP-4高表达对肺癌的发展有抑制作用, 其浓度随肺癌的危险程度升高而降低。因此, NSCLC患者血清中IGF-1和PAPPA呈高浓度及IGFBP-4呈低浓度是肺癌的危险因素之一, 3者在肺癌的发生、发展中存在密切关系, 3者血清中的表达量失衡可能是维持肺癌肿瘤细胞生长、增殖的重要因素。患者血清中的IGF-1、PAPPA和IGFBP-4的浓度有可能成为预测早期肺癌患者患病的危险程度的有效指标。而如何安全有效降低肺癌患者血清中的IGF-1、PAPPA浓度和提高IGFBP-4的浓度, 以

及如何抑制IGF-1与IGF-1R的结合，阻断PAPPA对IGFBP-4的裂解，降低PAPPA对IGFs家族的信号转导通路的作用，从而抑制IGF-1促进肿瘤细胞增殖和转移作用，可能成为提高肺癌疗效的重要研究方向之一。

[参考文献]

[1] ROSENZWEIG S A, ATREYA H S. Defining the pathway to insulin-like growth factor system targeting in cancer [J]. *Biochem Pharmacol*, 2010, 80(8): 1115-1124.

[2] BAXTER R C. IGF binding proteins in cancer: mechanistic and clinical insights [J]. *Nature Rev Cancer*, 2014, 14(5): 329-341.

[3] CONTOIS L W, NUGENT D P, CARON J M, et al. Insulin-like growth factor binding protein-4 differentially inhibits growth factor-induced angiogenesis [J]. *J Biol Chem*, 2012, 287(3): 1779-1789.

[4] BOLDT H B, CONOVER C A. Overexpression of pregnancy-associated plasma protein-A in ovarian cancer cells promotes tumor growth in vivo [J]. *Endocrinology*, 2011, 152(4): 1470-1478.

[5] VINCENT E E, ELDER D J, CURWEN J, et al. Targeting non-small cell lung cancer cells by dual inhibition of the

insulin receptor and the insulin-like growth factor-1 receptor [J]. *PLoS One*, 2013, 8(6): e66963.

[6] PAN H, HANADA S, ZHAO J, et al. Protein secretion is required for pregnancy-associated plasma protein-A to promote lung cancer growth in vivo [J]. *PLoS One*, 2012, 7(11): e48799.

[7] MASSONER P, LADURNER-RENNAU M, EDER I, et al. Insulin-like growth factors and insulin control a multifunctional signalling network of significant importance in cancer [J]. *Brit J Cancer*, 2010, 103(10): 1479-1484.

[8] POLLAK M. The insulin and insulin-like growth factor receptor family in neoplasia: an update [J]. *Nat Rev Cancer*, 2012, 12(3): 159-169.

[9] WANG Z, WANG Z, LIANG Z, et al. Expression and clinical significance of IGF-1, IGFBP-3, and IGFBP-7 in serum and lung cancer tissues from patients with non-small cell lung cancer [J]. *Oncol Targets Therapy*, 2013, 6: 1437.

[10] BULUT I, COSKUN A, CIFTCI A, et al. Relationship between pregnancy-associated plasma protein-A and lung cancer [J]. *Ame J Med Sci*, 2009, 337(4): 241-244.

[11] 高克锋, 王守峰, 李科志, 等. IGFBP4和PAPPA在非小细胞肺癌中的表达及临床意义 [J]. *中国癌症防治杂志*, 2013, (2): 130-134.

(收稿日期: 2014-11-06 修回日期: 2014-12-25)

## 《肿瘤影像学》杂志2015年征订启事

《肿瘤影像学》杂志自1992年创刊以来深受医学界赞颂，1998年经国家科委、中央新闻出版总署批准为国内外公开发行正式期刊，刊号：ISSN 1008-617X，CN31-1793/R。杂志由优质铜版纸印制，大16开，80页，暂定为季刊。被中国学术期刊综合评价数据库、中国核心期刊（遴选）数据库、中国期刊全文数据库等收录。主要报道医学影像领域中科研成果、临床应用、综述、病例报告、讲座及与理工结合的有关论文等。

《肿瘤影像学》坚持学术性与科学性，信息量大具有临床实用价值。是医院图书馆、影像科室及高等院校的学术刊物，是临床医学影像医务人员晋升中、高级职称的重要论文发表园地。欢迎各医学院校、医学图书馆、影像科室及个人向当地邮局订阅。

本刊季末出版，邮发代号4-653，暂定价每期10元，每年共40元整。

单位全称：《肿瘤影像学》杂志编辑部

通讯地址：上海市东安路270号复旦大学附属肿瘤医院

邮编：200032

电话：(021)54244927 (021)64043766

传真：(021)54244927

E-mail: imaging109@163.com