



· 论 著 ·

脂联素通过AMPK/mTOR/4EBP1通路对子宫内膜癌细胞迁移及侵袭的影响

隆曜先, 王毛毛, 蔡志福, 张洁清, 李 力

广西医科大学附属肿瘤医院妇科, 广西南宁 530021

[摘要] 背景与目的: 脂联素(adiponectin, APN)被认为是一种强有力的抑制肿瘤细胞生长的抗癌因子, 但APN调节细胞转移的作用机制尚不清楚。探讨在子宫内膜癌HEC-1B细胞中, APN能否通过腺苷酸活化蛋白激酶(AMP-activated protein kinase, AMPK)/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mammalian target of rapamycin, mTOR)/磷酸化真核启动因子4E结合蛋白1(4E binding protein 1, 4EBP1)通路抑制细胞迁移及侵袭。方法: 实验设计为4组: ① APN组: 20 $\mu\text{g/mL}$ APN作用于细胞30 min; ② 抑制剂组: 10 $\mu\text{mol/L}$ 复合物C(AMPK抑制剂)作用于细胞30 min; ③ APN+抑制剂组: 10 $\mu\text{mol/L}$ 复合物C预处理细胞30 min后, 加入20 $\mu\text{g/mL}$ APN作用30 min; ④ 对照组: 仅加入无血清DMEM培养基。实时荧光定量聚合酶链反应(real-time fluorescence quantitative polymerase chain reaction, RTFQ-PCR)技术检测4组细胞中B细胞淋巴瘤-2(B-cell lymphoma 2, Bcl-2)和基质金属蛋白酶9(matrix metalloproteinase 9, MMP-9)的mRNA表达; 蛋白质印迹法(Western blot)检测4组细胞中Bcl-2、MMP-9及AMPK信号通路中AMPK、mTOR、4EBP1蛋白水平; Transwell及划痕实验检测4组HEC-1B细胞的迁移能力。结果: Bcl-2和MMP-9 mRNA的表达水平在APN组中分别为 0.64 ± 0.08 和 0.68 ± 0.02 , 均明显低于APN+抑制剂组(分别为 0.98 ± 0.11 和 0.96 ± 0.08 ; $P=0.02$ 和 0.03)。APN组中, HEC-1B细胞Bcl-2、MMP-9蛋白水平分别与对照组、抑制剂组、APN+抑制剂组比较, 差异均有统计学意义($P=0.00$)。APN组中, HEC-1B细胞AMPK、mTOR、4EBP1蛋白水平分别为 1.49 ± 0.02 、 0.48 ± 0.00 、 0.19 ± 0.00 。与对照组比较, 蛋白水平明显升高($P=0.00$)。APN组穿膜细胞数为(78.72 ± 10.74)个, APN+抑制剂组为(131.45 ± 9.11)个, 对照组为(131.91 ± 12.29)个, APN组与对照组比较, 差异有统计学意义($P=0.00$), APN+抑制剂组与对照组相比, 差异无统计学意义($P=0.12$)。APN组中, HEC-1B细胞迁移率为(19.27 ± 1.14)%, 与其余3组比较, 4组组间差异均有统计学意义($P=0.00$), 其余3组组间差异无统计学意义($F=2.78$, $P=0.39$)。结论: APN经AMPK/mTOR/4EBP1信号通路发挥抑制子宫内膜癌细胞迁移及侵袭的效应, 达到抗肿瘤作用。

[关键词] 子宫内膜癌; 脂联素; 腺苷酸活化蛋白激酶类; 4E结合蛋白1

DOI: 10.19401/j.cnki.1007-3639.2020.01.003

中图分类号: R737.33 文献标志码: A 文章编号: 1007-3639(2020)01-0025-07

Effect of adiponectin on migration and invasion of endometrial cancer cells via AMPK/mTOR/4EBP1 pathway LONG Yaoxian, WANG Maomao, CAI Zhifu, ZHANG Jieqing, LI Li (Department of Gynecologic Oncology, Affiliated Tumor Hospital of Guangxi Medical University, Nanning 530021, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China)

Correspondence to: ZHANG Jieqing E-mail: zjq201008@hotmail.com

[Abstract] **Background and purpose:** Adiponectin (APN) is considered to be a potent anti-cancer factor that inhibits tumor cell growth, but the mechanism by which APN regulates cell metastasis remains unclear. This study investigated whether APN can pass AMP-activated protein kinase (AMPK)/mammalian target of rapamycin (mTOR)/phosphorylated eukaryotic promoter 4E binding protein 1 (4EBP1) in endometrial cancer HEC-1B cells to inhibit cell migration and invasion. **Methods:** There were 4 experimental groups: ① APN group: 20 $\mu\text{g/mL}$ APN treated cells for 30 min; ② inhibitor group: 10 $\mu\text{mol/L}$ complex C (AMPK inhibitor) treated

基金项目: 广西自然科学基金(2015GXNSFAA139127); 广西区域性高发肿瘤早期防治研究重点实验室(GK2015-ZZ08); 北京医卫健康公益基金(YWJKJHKYJJ-B17410-B06); 广西壮族自治区临床重点专科建设项目。
通信作者: 张洁清 E-mail: zjqmedical@163.com

cells for 30 min; ③ APN+inhibitor group: 10 $\mu\text{mol/L}$ complex C pretreated cells for 30 min followed by incubation with 20 $\mu\text{g/mL}$ APN for 30 min; ④ control group: only serum-free DMEM medium was added. The expression levels of B cell lymphoma-2 (Bcl-2) and matrix metalloproteinase 9 (MMP-9) mRNA in 4 groups of cells were detected by real-time fluorescence quantitative polymerase chain reaction (RTFQ-PCR). Western blot was used to detect the protein activation levels of AMPK, mTOR and 4EBP1 in Bcl-2, MMP-9 and AMPK signaling pathways in 4 groups of cells. Transwell and scratch assays were used to detect the migration ability of HEC-1B cells in four groups. **Results:** The expression levels of Bcl-2 and MMP-9 mRNA in the APN group were 0.64 ± 0.08 and 0.68 ± 0.02 , respectively, which were significantly lower than those in the APN+inhibitor group (0.98 ± 0.11 and 0.96 ± 0.08 ; $P=0.02$ and 0.03). In the APN group, the protein expressions of Bcl-2 and MMP-9 in HEC-1B cells were significantly different from those in the control group, inhibitor group and APN+ inhibitor group ($P=0.00$). The activation levels of AMPK, mTOR and 4EBP1 proteins in HEC-1B cells of APN group were 1.49 ± 0.02 , 0.48 ± 0.00 and 0.19 ± 0.00 , respectively. Protein levels were significantly enhanced compared with the control group ($P=0.00$). The number of transmembrane cells was 78.72 ± 10.74 in the APN group, 131.45 ± 9.11 in the APN+ inhibitor group, and 131.91 ± 12.29 in the control group. The difference in the number of transmembrane cells between the APN group and the control group was statistically significant ($P=0.00$), while there was no significant difference between the APN+ inhibitor group and the control group ($P=0.12$). The mobility of HEC-1B cells in AP-N group was $(19.27\pm 1.60)\%$, which was significantly lower than that of the control group [$(66.51\pm 1.19)\%$]. The difference in the mobility of HEC-1B cells between the four groups was statistically significant ($P=0.00$), while there was no significant difference between the three groups ($F=2.78$, $P=0.39$). **Conclusion:** APN can inhibit the migration and invasion of endometrial cancer cells through AMPK/mTOR/4EBP1 signaling pathway and achieve its anti-tumor effect.

[Key words] Endometrial neoplasms; Adiponectin; AMP-activated protein kinases; 4E binding protein 1

脂联素 (adiponectin, APN) 是一种内源性生物活性多肽或蛋白质, 由脂肪细胞分泌, 并大量存在于血液循环中^[1-2]。有研究发现, APN对胰岛素有增敏作用^[3-4], 并与子宫内膜癌细胞的发生、发展呈负相关^[5-6]。然而, APN影响子宫内膜癌的机制尚未明确。本研究通过探讨APN对HEC-1B细胞腺苷酸活化蛋白激酶 (AMP-activated protein kinase, AMPK) /哺乳动物雷帕霉素靶蛋白 (mammalian target of rapamycin, mTOR) /磷酸化真核启动因子4E结合蛋白1 (4E binding protein 1, 4EBP1) 信号通路的影响, 检测B细胞淋巴瘤-2 (B-cell lymphoma 2, Bcl-2) 与基质金属蛋白酶9 (matrix metalloproteinase 9, MMP-9) mRNA及蛋白的表达, 以及APN对HEC-1B细胞侵袭能力的影响, 为子宫内膜癌的诊治提供新思路。

1 材料和方法

1.1 主要试剂及细胞株

人子宫内膜癌细胞株HEC-1B (雌激素受体弱阳性) 购自北京大学。重组人APN购自捷克Biovendor公司; 反转录检测试剂盒购自美

国Fermentas公司; 实时荧光定量聚合酶链反应 (real-time fluorescence quantitative polymerase chain reaction, RTFQ-PCR) 技术检测试剂盒购自日本TaKaRa公司; 复合物C (AMPK抑制剂) 购自德国Calbiochem公司; 兔抗人AMPK和磷酸化AMPK (phosphorylate-AMPK, p-AMPK) 单克隆抗体、兔抗人mTOR和磷酸化mTOR (phosphorylate-mTOR, p-mTOR) 多克隆抗体、兔抗人4EBP1和磷酸化4EBP1 (phosphorylate-4EBP1, p-4EBP1) 单克隆抗体、兔抗人磷酸甘油醛脱氢酶 (glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase, GAPDH) 抗体购自美国Cell Signaling公司。

1.2 细胞培养及分组

将HEC-1B细胞加入含10%胎牛血清的DMEM完全培养基中并置于37 $^{\circ}\text{C}$ 、CO₂体积分数为5%的培养箱中培育及传代, 取对数生长期细胞进行后续实验。相关文献^[7-8]及本实验前期研究^[9]发现, 20 $\mu\text{g/mL}$ APN作用30 min是最佳浓度与时间, 因此后续实验皆以该数据进行实验。实验分为4组:

① 对照组: 仅加入无血清DMEM培养基;

- ② APN组：20 μg/mL APN作用于细胞30 min；
③ 抑制剂组：10 μmol/L复合物C作用于细胞30 min；
④ APN+抑制剂组：10 μmol/L复合物C预处理细胞30 min后，加入20 μg/mL APN作用30 min。

1.3 RTFQ-PCR检测细胞Bcl-2、MMP-9 mRNA的表达

用TRIzol试剂提取各组细胞总RNA，反转录合成cDNA，进行RTFQ-PCR检测。根据引物设计原则设计引物序列。Bcl-2上游引物为：5'-TTGGATCAGGGAGTTGGAAG-3'，下游引物为：5'-TGTCCCTACCAACCAGAA GG-3'，扩增长度片段为295 bp；MMP-9上游引物为：5'-ACGCACGACGTCTTCCAGTA-3'，下游引物为：5'-CCACCTGGTTCAACTCACTC C-3'，扩增长度片段为94 bp；内参GAPDH上游引物为：5'-GAAGGTGAAGGTTCGGAG TC-3'，下游引物为：5'-GAAGATGGTGATG GGATTTC-3'，扩增长度片段为246 bp。PCR反应体系：DNA荧光染料SYB-R Green 10 μL，上、下游引物各0.8 μL，反转录产物2 μL，ddH₂O 6.4 μL，总体积20 μL。反应条件：95 °C预变性30 s；95 °C变性5 s；60 °C退火延伸30 s，循环40次。实验重复3次。

1.4 蛋白质印迹法 (Western blot) 检测蛋白水平

用含有苯甲基磺酰氟 (Phenylmethanesulfonyl fluoride, PMSF) 的蛋白裂解液于冰上裂解收集各组细胞蛋白，并用二喹啉甲酸 (bicinchoninic acid, BCA) 法测定每个蛋白样品的蛋白浓度。采用十二烷基硫酸钠聚丙烯酰胺凝胶电泳 (sodium dodecyl sulfate-polyacrylamide gel electrophoresis, SDS-PAGE) 分离100 μg蛋白，将电泳产物转移至聚偏二氟乙烯 (polyvinylidene fluoride, PVDF) 膜上。5%牛血清白蛋白 (bovine serum albumin, BSA) 封闭PVDF膜1 h，分别加入一抗AMPK、p-AMPK、mTOR、p-mTOR、4EBP1、p-4EBP1、Bcl-2、MMP-9 (浓度均为1 : 1 000)，4 °C摇床温育过夜。第2天取出PVDF膜置于含有辣根过氧化物酶 (horseradish peroxidase, HRP) 标记山羊

抗兔二抗的离心管中，室温温育1.5 h。含0.05%吐温20的洗膜缓冲液 (Tris Buffered Saline Tween, TBST) 洗膜3次，每次10 min，ECL化学发光扫膜并分析数据。使用Image-Lab软件分析灰度值数据，以GAPDH作为内参照，AMPK蛋白活化水平以p-AMPK/AMPK比值表示，mTOR活化水平以pmTOR/mTOR比值表示，4EBP1活化水平以p-4EBP1/4EBP1比值表示。实验重复3次。

1.5 细胞体外穿膜实验检测细胞迁移能力

无血清培养基重悬各组细胞使细胞密度为10⁵/mL，100 μL细胞悬液接种于Transwell小室上室每孔中；下室每孔加入600 μL 20%胎牛血清培养基，在37 °C、CO₂体积分数为5%的培养箱中培养24 h。将小室放入4%多聚甲醛中，使小室滤膜底面充分浸泡在其中，固定30 min。吉姆萨染色后在200倍显微镜下观察，随机取5个视野拍照。计算5个视野迁移细胞数的平均值。实验重复3次。

1.6 划痕实验检测细胞侵袭能力

将子宫内膜癌细胞接种于6孔板中，待细胞达到80%~90%融合时，吸掉培养基并用PBS冲洗细胞3次，用10 μL移液器吸嘴沿着培养板中央划一横线，加入无血清DMEM培养基，于恒温箱内继续培养过夜，分别在0、24 h时于倒置显微镜下观察细胞运动情况并拍照记录。计算划痕面积并计算迁移率，公式：细胞迁移率 (%) = [(划痕时面积 - 24 h后面积) / 划痕时面积] × 100%。

1.7 统计学处理

采用SPSS 20.0软件进行统计学处理。所有实验数据均以 $\bar{x} \pm s$ 表示，多组资料比较用单因素方差分析，多组资料的组间比较采用最小显著性差异法 (least significant difference, LSD) 分析。两组资料比较采用t检验。P < 0.05为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 APN及AMPK抑制剂作用后各组细胞中Bcl-2、MMP-9 mRNA表达及蛋白水平

RTFQ-PCR检测结果显示，APN组中，HEC-1B细胞Bcl-2和MMP-9 mRNA的表达分别为

0.64±0.08和0.68±0.02, 与对照组(1.00±0.00)相比均明显降低, 差异均有统计学意义($P=0.002$, $P=0.001$); APN+抑制剂组Bcl-2和MMP-9 mRNA的表达分别为0.98±0.11和0.96±0.08, 与APN组相比较, 均明显升高, 差

异均有统计学意义($P=0.02$, $P=0.03$, 图1A)。

APN组中, HEC-1B细胞Bcl-2和MMP-9蛋白水平分别与对照组、抑制剂组、APN+抑制剂组比较, 差异均有统计学意义($P=0.00$, 图1B)。

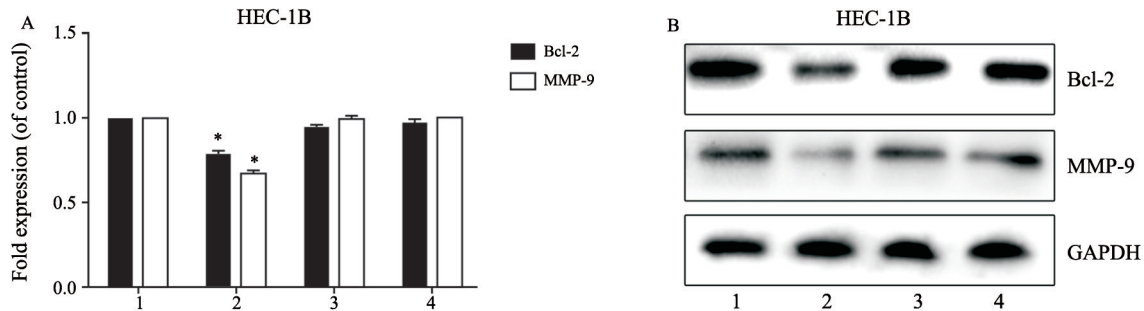


图1 APN及AMPK抑制剂作用后HEC-1B细胞中Bcl-2、MMP-9 mRNA及蛋白的表达

Fig. 1 Expression levels of Bcl-2 and MMP-9 mRNA and proteins in HEC-1B cells after treatment with APN and AMPK inhibitors

A: Expression levels of Bcl-2 and MMP-9 mRNA; B: Expression levels of Bcl-2 and MMP-9 proteins. *: $P<0.05$, compared with another three groups; 1: Control group; 2: APN group; 3: Inhibitor group; 4: APN+inhibitor group

2.2 APN及AMPK抑制剂作用于细胞后AMPK、mTOR和4EBP1的活化情况

Western blot检测结果显示, 20 $\mu\text{g/mL}$ APN作用HEC-1B细胞30 min后可明显诱导细胞AMPK磷酸化, 但抑制mTOR、4EBP1蛋白活化水平($P=0.00$), 复合物C可明显抑制APN的这种诱导和抑制作用($P=0.05$, 表1, 图2)。

2.3 APN对细胞迁移能力的影响

体外穿膜实验结果显示, APN组穿膜细胞数为(78.72±10.74)个, APN+抑制剂组为(131.45±9.11)个, 对照组为(131.91±12.29)个, 抑制剂组为

(131.56±3.47)个, APN组与对照组比较, 差异有统计学意义($P=0.00$), APN+抑制剂组与对照组相比, 差异无统计学意义($P=0.12$, 图3)。

2.4 APN对细胞侵袭能力的影响

细胞划痕实验结果显示, 24 h后APN组划痕宽度变化不大, 其迁移率为(19.27±1.14)%, 较其余3组差异有统计学意义($P=0.00$)。对照组(66.51±0.60)%、抑制剂组(70.05±0.10)%、APN+抑制剂组(69.18±0.92)%的划痕宽度在24 h后明显缩窄, 3组组间迁移率差异无统计学意义($F=2.787$, $P=0.39$, 图4)。

表1 APN及其抑制剂作用后HEC-1B细胞中AMPK、mTOR和4EBP1蛋白活化水平的比较

Tab. 1 Comparison of activation levels of AMPK, mTOR and 4EBP1 proteins of HEC-1B cells after treatment with APN and its inhibitors

Group	N	p-AMPK/AMPK	p-mTOR/mTOR	p-4EBP1/4EBP1
APN group	3	1.49 ± 0.02*	0.48 ± 0.00*	0.19 ± 0.00*
Inhibitor group	3	0.63 ± 0.01	1.02 ± 0.00	1.17 ± 0.02
APN+inhibitor group	3	0.64 ± 0.02	1.02 ± 0.00	1.15 ± 0.05
Control group	3	0.67 ± 0.02	1.09 ± 0.03	1.13 ± 0.00

*: $P<0.05$, compared with another three groups

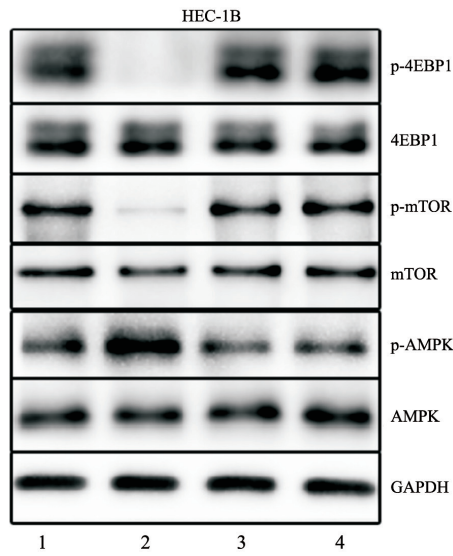


图2 APN及AMPK抑制剂作用后AMPK、mTOR和4EBP1 Western blot电泳图

Fig. 2 Electrophoretogram of Western blot of AMPK, mTOR and 4EBP1 after treatment with APN and AMPK inhibitors

1: Control group; 2: APN group; 3: Inhibitor group; 4: APN+inhibitor group

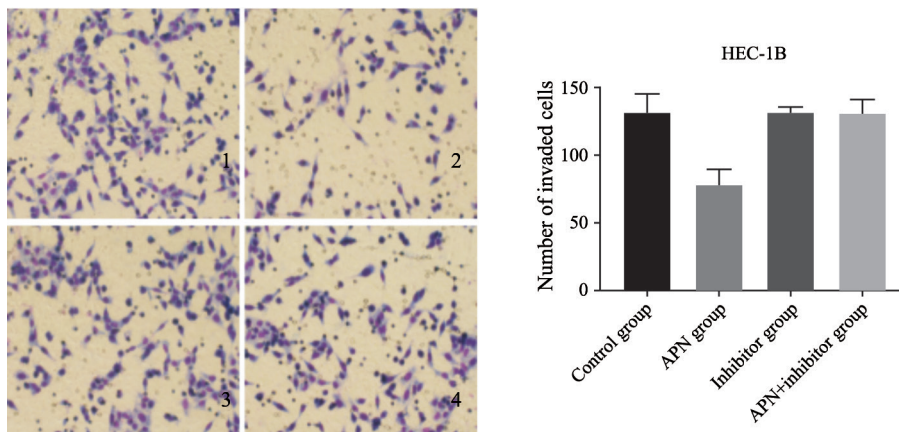


图3 体外穿膜实验检测4组HEC-1B细胞的迁移能力

Fig. 3 HEC-1B cell migration in four groups detected by transwell cell assay

1: Control group; 2: APN group; 3: Inhibitor group; 4: APN+inhibitor group (Giemsa staining, ×200)

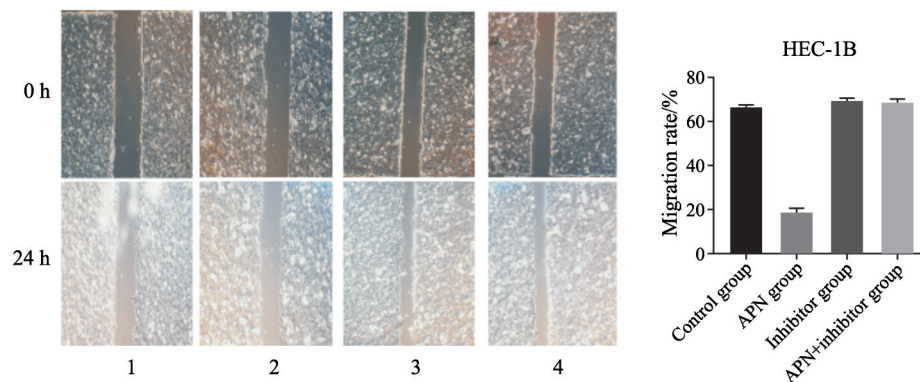


图4 细胞划痕实验检测HEC-1B细胞的侵袭能力

Fig. 4 Cell scratch test to detect the invasive ability of HEC-1B cells

1: Control group; 2: APN group; 3: Inhibitor group; 4: APN+inhibitor group

3 讨 论

APN是一种在脂肪组织中特异性表达的激素,其主要是通过细胞表面的APN受体结合在体内发挥作用^[10]。近年来,APN被认为是一种强有力的抑制肿瘤细胞生长的抗癌因子^[11]。有研究显示,APN与多种恶性肿瘤关系密切,与其发病率呈反比,包括结直肠癌、胃癌、乳腺癌、前列腺癌、白血病、卵巢癌及子宫内膜癌。子宫内膜癌是常见的妇科恶性肿瘤之一,其患病率在中国女性生殖系统恶性肿瘤中已跃居第二位,仅次于宫颈癌。对子宫内膜癌的发病因素及其治疗的研究一直是国内外研究的热点。Yamauchi等^[10]研究发现,在高级别子宫内膜癌组织中,APN受体相应的减少,表明APN与子宫内膜癌的发生、发展有关。也有学者^[12-13]提出,APN、瘦素等细胞因子可能通过AMPK/mTOR信号通路抑制组织蛋白合成和细胞生长。因此,认为APN可能对子宫内膜癌的发生、发展有抑制作用。

本研究以20 μg/mL APN作用子宫内膜癌HEC-1B细胞30 min后,AMPK蛋白磷酸化水平明显增强,mTOR、4EBP1蛋白磷酸化水平明显降低,而仅以10 μmol/L复合物C作用子宫内膜癌细胞30 min或复合物C预处理细胞30 min后,再加入20 μg/mL APN作用30 min后,AMPK、mTOR和4EBP1蛋白的表达水平则均无明显变化,提示一定浓度APN作用子宫内膜癌细胞一定时间后,可激活AMPK信号通路,激活的AMPK可抑制其下游蛋白mTOR、4EBP1的活化。

本研究发现,APN能抑制HEC-1B细胞的迁移、侵袭,而复合物C可阻断APN的这种抑制作用;在APN处理组中细胞的穿膜数与迁移率明显低于对照组,而复合物C预处理与处理组中细胞的穿膜数与迁移率较对照组则无明显差别。因此,上述结果提示APN在一定浓度、时间下可激活AMPK通路,并抑制HEC-1B细胞迁移、侵袭;表明激活AMPK通路是APN抑制子宫内膜癌发生、发展的重要机制之一,这为延迟或终止子宫内膜癌的进展提供了新方向。

恶性肿瘤的一大重要特征是生长不受限制,

这不仅是由肿瘤细胞增殖和分化失控导致的,也与细胞的凋亡及肿瘤细胞的侵袭性有关。Bcl-2是一种较稳定的蛋白,可使多种因素导致的凋亡受到延迟或阻止;MMP-9可以促进分泌明胶酶B,破坏细胞基底膜的完整性,进而发挥促恶性肿瘤细胞生长与远处转移的作用。本研究发现,APN可抑制HEC-1B细胞Bcl-2、MMP-9 mRNA与蛋白的表达,而复合物C亦可阻断APN这种作用,提示APN可通过激活AMPK,下调Bcl-2、MMP-9的表达,从而抑制HEC-1B细胞的侵袭,促进肿瘤细胞凋亡。

综上所述,APN可通过激活AMPK来下调Bcl-2、MMP-9的表达;并可通过刺激AMPK磷酸化,抑制mTOR、4EBP1磷酸化,降低AMPK/mTOR/4EBP1信号转导通路中各通道蛋白的活性,提示在一定时间和浓度作用下,APN可经AMPK/mTOR/4EBP1信号通路发挥作用,这为人们认识脂联素抗子宫内膜癌的机制提供了新的信息。

[参 考 文 献]

- [1] ARITA Y, KIHARA S, OUCHI N, et al. Paradoxical decrease of an adipose-specific protein, adiponectin, in obesity. 1999 [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2012, 425(3): 560-564.
- [2] BIENKIEWICZ J, SMOLARZ B, MALINOWSKI A. Association between single nucleotide polymorphism +276G>T (rs1501299) in ADIPOQ and endometrial cancer [J]. *Pathol Oncol Res*, 2016, 22(1): 135-138.
- [3] NAGARAJU G P, RAJITHA B, ALIYA S, et al. The role of adiponectin in obesity-associated female-specific carcinogenesis [J]. *Cytokine Growth Factor Rev*, 2016, 31: 37-48.
- [4] ESFAHANI M, MOVAHEDIAN A, BARANCHI M, et al. Adiponectin: an adipokine with protective features against metabolic syndrome [J]. *Iran J Basic Med Sci*, 2015, 18(5): 430-442.
- [5] GONG T T, WU Q J, WANG Y L, et al. Circulating adiponectin, leptin and adiponectin-leptin ratio and endometrial cancer risk: evidence from a meta-analysis of epidemiologic studies [J]. *Int J Cancer*, 2015, 137(8): 1967-1978.
- [6] BUSCH E L, CROUS-BOU M, PRESCOTT J, et al. Adiponectin, leptin, and insulin-pathway receptors as endometrial cancer subtyping markers [J]. *Horm Cancer*, 2018, 9(1): 33-39.
- [7] ZENG F, SHI J, LONG Y, et al. Adiponectin and endometrial cancer: a systematic review and meta-analysis [J]. *Cell Physiol Biochem*, 2015, 36(4): 1670-1678.
- [8] ZHANG L, WEN K, HAN X, et al. Adiponectin mediates

- antiproliferative and apoptotic responses in endometrial carcinoma by the AdipoRs/AMPK pathway [J]. *Gynecol Oncol*, 2015, 137(2): 311-320.
- [9] 蔡志福, 邓露, 王毛毛, 等. 脂联素对子宫内膜癌细胞 AMPK/mTOR/S6K1 信号通路及胰岛素增敏的影响 [J]. *中华妇产科杂志*, 2018, 53(8): 554-560.
- [10] YAMAUCHI T, KAMON J, ITO Y, et al. Cloning of adiponectin receptors that mediate antidiabetic metabolic effects [J]. *Nature*, 2003, 423(6941): 762-769.
- [11] CAI L, XU S, PIAO C, et al. Adiponectin induces CXCL1 secretion from cancer cells and promotes tumor angiogenesis by inducing stromal fibroblast senescence [J]. *Mol Carcinog*, 2016, 55(11): 1796-1806.
- [12] HARDIE D G. The AMP-activated protein kinase pathway—new players upstream and downstream [J]. *J Cell Sci*, 2004, 117(Pt23): 5479-5487.
- [13] 梁慧瑾. 血清脂联素与子宫内膜癌发生及发展相关性的临床研究 [D]. 广西医科大学, 2017.
- (收稿日期: 2019-07-26 修回日期: 2019-11-05)

《肿瘤影像学》杂志2020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年经原国家科委、中央新闻出版总署批准为国内外公开正式发行的期刊, 刊号: ISSN 1008-617X, CN31-2087/R。杂志由优质铜版纸印制, 大16开, 64页/期, 双月刊。被中国科技核心期刊、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、影像科室及高等医药院校收存和使用的学术刊物, 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, 定价每期15元, 每年共90元整。

单位全称: 《肿瘤影像学》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: 021-64188274 021-64175590-83574

E-mail: imaging109@163.com

网 址: www.zhongliuyingxiangxue.com

《肿瘤影像学》编辑部