



抑制 IGFBP2、IGFBP3 在卵巢肿瘤中的表达对卵巢癌的迁移、侵袭的影响

李 君,刘恩令*,杨 丽

(唐山市工人医院产科,河北 唐山 063000)

【摘要】 目的 研究抑制 IGFBP2、IGFBP3 在卵巢肿瘤中的表达对卵巢癌的迁移侵袭的影响。方法 采用 siRNA 干扰 IGFBP2、IGFBP3 在卵巢癌细胞株 SKOV3 中的表达,CCK-8 试剂盒检测 SKOV3 的增殖情况,流式细胞术检测 SKOV3 的凋亡情况,transwell 实验、细胞划痕愈合实验检测 SKOV3 的迁移与侵袭;CCK-8 法检测不同浓度顺铂(5、10、20 $\mu\text{g}/\text{mL}$) 对 SKOV3 细胞生长的影响。结果 采用 siRNA 干扰 IGFBP2、IGFBP3 在卵巢癌 SKOV3 中表达后,与对照组相比 SKOV3 细胞增殖能力下降,凋亡增加,迁移与侵袭功能下降。结论 抑制 IGFBP2、IGFBP3 在卵巢肿瘤中的表达对卵巢癌的迁移与侵袭起一定的抑制作用。

【关键词】 IGFBP-2;IGFBP-3;卵巢癌;耐药

【中图分类号】 R-332 **【文献标识码】** A **【文章编号】**1671-7856(2017) 01-0032-05

doi: 10.3969/j.issn.1671-7856.2017.01.007

Effects of IGFBP2 and IGFBP3 expression in ovarian tumors on migration, invasion of ovarian cancer

LI Jun, LIU En-ling*, YANG Li

(Obstetrics Department, Tangshan City workers' Hospital, Tangshan 063000, China)

【Abstract】 **Objective** To study the effect on ovarian tumor migration invasion after inhibition the expression of IGFBP2, IGFBP3. **Methods** siRNA interference IGFBP2, IGFBP3 expression in ovarian cancer cell lines SKOV3, SKOV3 proliferation detected by CCK-8 kits, SKOV3 apoptosis detected by flow cytometry, SKOV3 migration and invasion detected by transwell experiment and scratched cell healing detection; CCK-8 method detected survival after treated different concentrations of cisplatin (5, 10, 15, 20 $\mu\text{g}/\text{mL}$). **Results** The proliferation ability of SKOV3 dropped and apoptosis increased after treated siRNA IGFBP2, IGFBP3 compared with the control group, migration and invasion function decline, resistance level to improve greatly. **Conclusions** The expression of IGFBP2, IGFBP3 in ovarian cancer affected migration and invasion.

【Key words】 IGFBP-2;IGFBP-3;Ovarian;Cancer

卵巢癌在近几年发病率明显上升,对女性健康造成了极大的威胁。卵巢癌是妇科肿瘤中死亡率最高的恶性肿瘤,在女性中发病率占恶性肿瘤总数的

的4%。在女性生殖道肿瘤中卵巢恶性肿瘤发病率中占第2位,同时,卵巢恶性肿瘤占生殖道恶性肿瘤的22.90%。妇科的主要致死性疾病为卵巢上皮性

[基金项目]2014年河北省医学科学研究重点课题(ZD20140384)。

[作者简介]李君(1980-),女,硕士研究生,研究方向:产科基础及临床方面研究。E-mail: lijun135579@sina.com

[通讯作者]刘恩令(1966-),男,博士,主任医师,研究方向:卵巢癌耐药的研究。E-mail: enling111@sina.com

癌,到目前为止,没有有效的早期诊断方法,70%的病例在就诊时已属晚期,5 年生存率低于 30%^[1]。在卵巢癌患者中发现许多基因异常表达,其中 p53、胰岛素样生长因子 (insulin like growth factor, IGF) 已发现在卵巢癌中异常表达^[2,3]。胰岛素样生长因子 (insulin like growth factor, IGF) 家族在肿瘤细胞的发生、发展及其转化过程中正日益受到重视。胰岛素样生长因子系统由 IGF 及其受体和胰岛素样生长因子结合蛋白 (insulin like growth factor binding protein, IGFBP) 及 IGFBP 蛋白酶组成,近来发现该家族与 p53 同样参与细胞凋亡的调控及恶性肿瘤的发生发展。本研究通过抑制 IGFBP2、IGFBP3 在卵巢肿瘤中的表达,探讨其对卵巢癌的迁移侵袭及耐药的影响。

1 材料和方法

1.1 主要试剂和仪器

SKOV3 细胞购自中科院上海生化细胞所;顺铂购自山东齐鲁制药有限公司;1640 培养基购自 Gibco 公司;胎牛血清购自 Hyclone 公司;Si-RNA IGFBP-2、Si-RNA IGFBP-3 引物由广州锐博生物有限公司合成;流式细胞凋亡 Annexin V/PI 双染检测试剂盒购自上海生工有限公司;transwell 小室购自 NEST 公司;流式细胞仪购自 BD 生物有限公司。

1.2 实验方法

1.2.1 细胞培养

复苏 SKOV3 细胞于含 10% 胎牛血清的 1640 培养基,在 37℃、5% CO₂ 恒温培养箱中常规培养,并每天观察细胞状态,隔天换液传代。

1.2.2 Si-RNA 干扰实验

(1) 在 6 孔板中每孔接种 2×10^5 个细胞,每孔加入 2 mL 完全培养基,放在细胞培养箱中培养过夜。(2) 当细胞融合度达到 50%~80% 时,在超净台中用无菌离心管中按照说明书配制溶液 A 和溶液 B。将溶液 A 加入到溶液 B 中,轻轻吹打混匀,室温孵育 30 min。用 2 mL 左右 PBS 洗涤细胞,确保将血清全部洗去,每孔加入 0.8 mL 无血清培养基,将混合后的 AB 液滴加到孔中,轻轻摇晃混匀,放在细胞培养箱中孵育 8 h~12 h 后换液,加入新鲜的完全培养基,继续培养。(3) 36 h~72 h 后采用 RT-PCR 或 Western blot 检测干扰的效果。

1.2.3 CCK-8 检测细胞增殖

复苏细胞进行培养,待细胞在大皿中呈指数期

增长时进行种板 (96 孔板),每孔接种细胞数 2000 个,待细胞贴壁后进行换液干扰实验,分别在 0 h 和 24 h 时每孔加入 10 uL CCK-8,设置对照组。细胞培养箱孵育 4 h 后,37℃ 摇床慢摇 10 分钟用酶标仪测 570 nm 的 OD 值。

1.2.4 流式细胞术实验

用胰酶消化细胞,每个样本细胞数大约为 5×10^5 个,离心 5 min 后弃去培养液,用 PBS 洗 2~3 次,1000 r/min 离心 5 min 弃去 PBS 后用 100 μL 的 Bangdingbuffer 重悬细胞,轻轻吹打均匀加入 5 μL 的 PI,室温下避光孵育 10~15 min 后(不要超过 30 min) 流式细胞仪检测。

1.2.5 细胞划痕实验

(1) 在 6 孔板背后,用 marker 笔均匀的划横线,横线要横穿过孔,可以用直尺比着,大约每隔 0.5~1 cm 一道。每个孔上面至少要划 5 条线。(2) 在每个孔中种下 5×10^5 个干扰或未干扰的细胞,具体数量要根据细胞的增殖情况决定,细胞过夜后融合度能够达到 80%~90% 为宜。(3) 第二天用枪头划痕,划痕时枪头要垂直,使得划痕尽量垂至于背后的横线。(4) 用 PBS 洗细胞 3 次,加入无血清培养基放入细胞培养箱中培养。分别在 0 h,24 h 时进行取样,拍照。

1.2.6 transwell 实验

提前一天用无血清无双抗的 1640 培养基将 transwell 小室水化过夜,第二天消化收集干扰及未干扰的细胞,将细胞浓度调整到 1×10^5 /mL 备用。轻轻吸去 transwell 上室内液体,加入 600 uL 的完全培养基,同时在小室内加入 100 uL 细胞悬液。在细胞培养箱中孵育 48 h 后取出 transwell 小室,用 PBS 洗 3 次,用 4% 多聚甲醛固定 10 min 左右,用棉签小心擦去微孔膜上层的细胞,用 4 g/L 台盼蓝溶液染色,在倒置显微镜下计数迁移到微孔膜下层的细胞。

1.2.7 顺铂耐药实验

将干扰或未干扰的细胞 96 孔板接种,每孔细胞数量为 2000 个,细胞贴壁后加入不同浓度的顺铂 (5、10、20 μg /mL),24 h 后换液加入 10 uL CCK-8,设置对照组。细胞培养箱孵育 4 h 后,37℃ 摇床慢摇 10 min 用酶标仪测 570 nm 的 OD 值。计算细胞存活率。

1.3 统计方法

数据采用 SPSS 16.0 进行统计分析,两组之间比较采用 *t* 检验, $P < 0.05$,表示有统计学意义。

2 结果

2.1 转染 Si-IGFBP2, Si-IGFBP3 效果

干扰 SKOV3 细胞中 IGFBP2、IGFBP3 后可以发现细胞中 IGFBP2、IGFBP3 的蛋白表达水平与对照组相比明显降低。(见图 1)

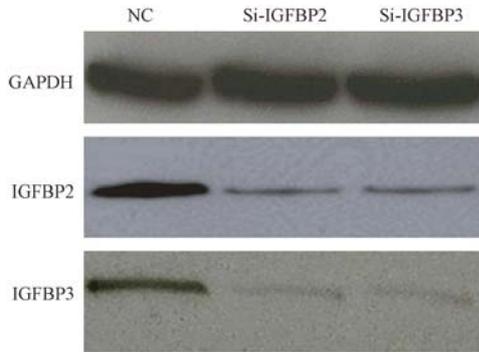


图 1 转染 SiRNA IGFBP2, SiRNA IGFBP3 效果

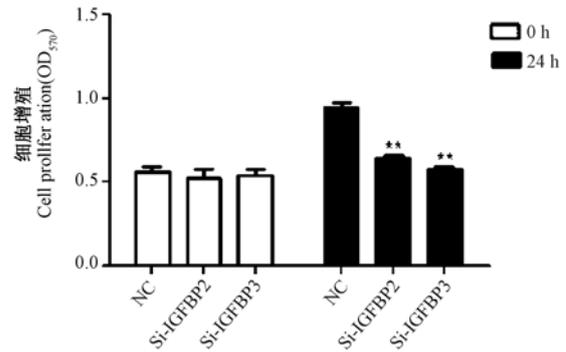
Fig.1 The transfection effect of SiRNA IGFBP2, SiRNA IGFBP3

2.2 转染 siRNA IGFBP2, siRNA IGFBP3 对 SKOV3 细胞增殖能力的影响

转染 siRNA IGFBP2, siRNA IGFBP3 后分别在 0 h、24 h 检测了细胞增殖情况, 结果发现, 在 0 h 时转染 siRNA IGFBP2, siRNA IGFBP3 组的细胞增殖能力与对照组相比, 差异无统计学意义, 在 24 h 时转染 siRNA IGFBP2, siRNA IGFBP3 组的细胞增殖能力与对照组相比, 差异具有统计学意义 ($P < 0.01$)。(见图 2)

2.3 转染 siRNA IGFBP-2, siRNA IGFBP-3 对 SKOV3 细胞凋亡的影响

转染 siRNA IGFBP-2, siRNA IGFBP-3 后分别在 24 h 检测了细胞凋亡情况, 结果发现, 在 24 h 时转染 siRNA IGFBP-2, siRNA IGFBP-3 组的细胞凋亡百



注:与对照组相比较, ** $P < 0.01$ 。

图 2 转染 siRNA IGFBP2, siRNA IGFBP3 对 SKOV3 细胞增殖能力的影响 ($n = 3$)

Note. Compared with the NC group, ** $P < 0.01$.

Fig.2 The effect on SKOV3 cell proliferation after transfection siRNA IGFBP2, siRNA IGFBP3

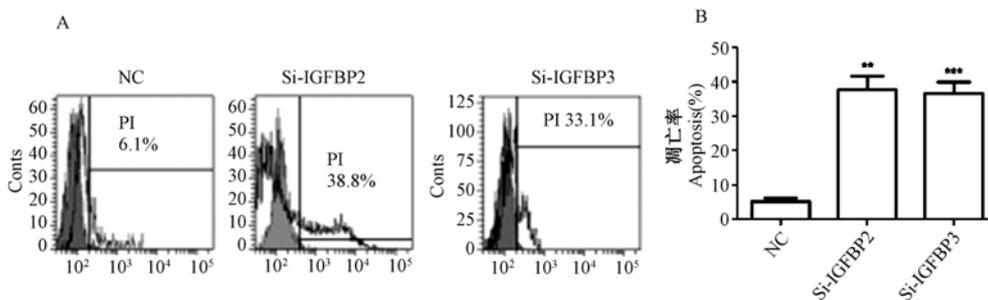
分比与对照组相比, 差异具有统计学意义 ($P < 0.01$, $P < 0.001$)。(见图 3)

2.4 转染 siRNA IGFBP-2, siRNA IGFBP-3 对 SKOV3 细胞迁移能力的影响

为观察 IGFBP-2、IGFBP-3 对 SKOV3 细胞迁移能力的影响, SKOV3 细胞转染 siRNA IGFBP-2, siRNA IGFBP-3 后分别在 0 h、24 h 检测了细胞迁移能力, 结果发现, 转染 0 h 时, 3 组无明显差别, 转染 24 h 后, 与对照组相比, 转染 siRNA IGFBP-2, siRNA IGFBP-3 明显降低了 SKOV3 细胞的迁移能力, 差异具有统计学意义 ($P < 0.01$, $P < 0.001$)。(见图 4)

2.5 转染 siRNA IGFBP-2, siRNA IGFBP-3 对 SKOV3 细胞侵袭能力的影响

为观察 IGFBP-2、IGFBP-3 对 SKOV3 细胞侵袭能力的影响, SKOV3 细胞转染 siRNA IGFBP-2,

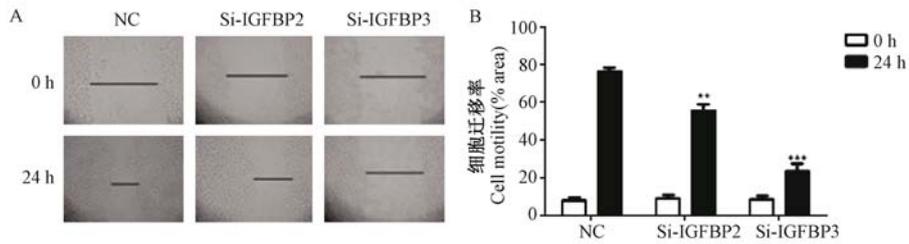


注:与对照组相比较, ** $P < 0.01$, *** $P < 0.001$ 。

图 3 转染 siRNA IGFBP-2, siRNA IGFBP-3 对 SKOV3 细胞凋亡的影响 ($n = 3$)

Note. Compared with the NC group, ** $P < 0.01$, *** $P < 0.001$.

Fig.3 The apoptosis of SKOV3 cells after transfection siRNA IGFBP-2, siRNA IGFBP-3

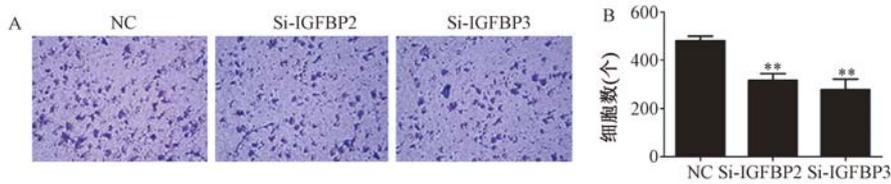


注:与对照组相比较, ** $P < 0.01$, *** $P < 0.001$ 。

图 4 转染 siRNA IGFBP-2, siRNA IGFBP-3 对 SKOV3 细胞迁移能力的影响 ($n = 3$)

Note. Compared with the NC group, ** $P < 0.01$, *** $P < 0.001$.

Fig. 4 The effect on migration of SKOV3 cells after transfection siRNA IGFBP -2, siRNA IGFBP-3



注:与对照组相比较, ** $P < 0.01$ 。

图 5 转染 siRNA IGFBP-2, siRNA IGFBP-3 对 SKOV3 细胞侵袭能力的影响 ($n = 3$)

Note. Compared with the NC group, ** $P < 0.01$.

Fig. 5 The effect on invasion of SKOV3 cells after transfection siRNA IGFBP -2, siRNA IGFBP-3

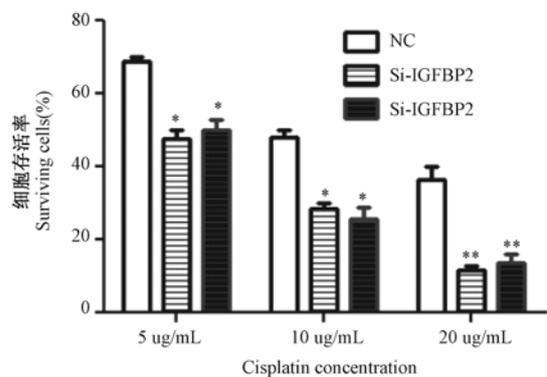
siRNA IGFBP-3 后在 24 h 检测了细胞侵袭能力, 结果发现转染 24 h 后, 与对照组相比, 转染 siRNA IGFBP-2, siRNA IGFBP-3 明显降低了 SKOV3 细胞的侵袭能力, 差异具有统计学意义 ($P < 0.01$)。 (见图 5)

2.6 转染 siRNA IGFBP-2, siRNA IGFBP-3 对 SKOV3 细胞顺铂耐药性的影响

为观察 IGFBP-2、IGFBP-3 对 SKOV3 细胞耐药性的影响, SKOV3 细胞转染 siRNA IGFBP-2, siRNA IGFBP-3 后加入不同浓度的顺铂 (5、10、20 $\mu\text{g}/\text{mL}$), 在 24 h 后检测了细胞存活情况, 结果发现, 与对照组相比, 转染 siRNA IGFBP-2, siRNA IGFBP-3 明显降低了 SKOV3 细胞的耐药性, 加入顺铂浓度为 5 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、10 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 时细胞存活数量减少, 与对照组相比差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 加入顺铂浓度为 20 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 时细胞存活数量明显减少, 与对照组相比差异具有统计学意义 ($P < 0.01$)。 (见图 6)

3 讨论

卵巢癌主要的治疗方法为手术治疗、放化疗等, 但治疗后 3 ~ 5 年的复发率为 70% 左右, 复发后患者的治疗效果极差, 并且对多种化疗药物出现耐药性^[4], 因此, 分子靶向治疗将是卵巢癌治疗的重要



注:与对照组相比较, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$ 。

图 6 转染 siRNA IGFBP-2, siRNA IGFBP-3 对 SKOV3 细胞顺铂耐药性的影响 ($n = 3$)

Note. Compared with the NC group, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$.

Fig. 6 The effect on drug resistance of SKOV3 cells after transfection siRNA IGFBP -2, siRNA IGFBP-3

方向。在大多数的恶性肿瘤中均有基因突变现象, 针对突变基因进行精准治疗, 对患者的治疗效果及化疗药的耐药性会有明显改善。

IGFBP2, IGFBP3 是胰岛素样生长因子家族的重要成员, 在人的生长发育过程中起着非常重要的作用^[5,6]。目前发现在结肠癌、前列腺癌及卵巢癌等患者体内出现异常高表达^[7-9]。有研究认为 IGFBP2 高表达可促进肿瘤细胞的增殖, 而 IGFBP3

的高表达可抑制肿瘤的增殖与迁移^[10],并且 IGFBP2,IGFBP3 的表达与肿瘤分期及预后密切相关^[11]。本研究通过干扰卵巢癌细胞中 IGFBP2,IGFBP3 的表达,观察对卵巢癌细胞增殖、迁移、侵袭、凋亡、耐药的影响。有研究表明,IGFBP-2 在卵巢癌中发挥重要的生物学作用是通过在卵巢恶性肿瘤组织、患者血清和囊液中过表达^[12,13]。Lee EJ 等^[14]通过侵袭实验已经证明了 IGFBP-2 能刺激 SKOV3 细胞侵袭,通过 siRNA 来抑制它的表达而刺激作用减弱。Tornig PL 等^[15]的研究表明 IGFBP-3 在人卵巢子宫内膜样癌 OVRW59-P4 细胞系中能抑制细胞迁移、侵袭和转移。本研究中干扰 IGFBP2,IGFBP3 在卵巢癌中的表达后发现卵巢癌细胞增殖受到明显抑制,凋亡增加了 10 倍左右,迁移与侵袭也受到了不同程度的抑制作用。与 Lee EJ 等人的研究结果一致,而与 Tornig PL 等人的研究结果有一定的差异,这可能与 IGFBP3 在肿瘤细胞中的双重作用有关。一方面,IGFBP3 可以与 IGF 形成三元络合物,抑制 IGF 的促有丝分裂作用,该过程是通过 ALS 进行的。另一方面,IGFBP3 也可通过与 IGF 的结合有效地延长 IGF 的半衰期而提高 IGF 在组织的生物利用率,因为在络合物中 IGF 的半衰期为 15 h,而游离的 IGF 半衰期为 20 ~ 30 min,所以 IGFBP3 是 IGF 的循环库。IGFBP3 的这两种作用受许多因素调节,所以这可能是造成 IGFBP3 在肿瘤中作用不一致的原因之一。IGFBP3 不仅可以通过 IGF 发挥作用,有报道 IGFBP3 也可以通过其他途径发挥作用,但具体机制还需进一步研究。因此,IGFBP 通过与 IGF 竞争性的与 IGF 结合,以 IGF 依赖性和非依赖性等方式发挥作用,在恶性肿瘤的侵袭、迁移发展过程中发挥重要作用。IGFBP2 有促进肿瘤细胞迁移、侵袭作用是因为 IGFBP2 能使基质金属蛋白酶表达增加,而基质金属蛋白酶的作用是降解细胞外基质,从而促进了肿瘤细胞向周围正常组织的迁移与侵袭。

顺铂是一种常用的化疗药,其治疗恶性肿瘤效果显著,但是副作用较多,并且有些肿瘤已经对顺铂产生了耐药性,有研究表明肿瘤的发生以及对药物的耐受与肿瘤的凋亡抑制密切相关^[16]。有研究表明多数卵巢癌细胞系及所有卵巢上皮性癌组织均表达 IGF-1R^[17-18]。并且 IGF-1R 可促进肿瘤细胞增殖、迁移、侵袭和转移,与卵巢癌的发生、发展和预后密切相关,IGF-1 受体的高表达与化疗耐药

及不良预后相关^[19]。本研究中通过干扰 IGFBP2,IGFBP3,观察其对卵巢癌耐药性的影响,结果发现,干扰 IGFBP2,IGFBP3 后,卵巢癌细胞 SKOV3 对顺铂的敏感性明显增强。因此,卵巢癌细胞的耐药性可能与 IGFBP2、IGFBP3 的异常表达有关。

在正常细胞向癌细胞转化的过程中,胰岛素样生长因子家族各组成成分存在着性质和数量的变化表明胰岛素样生长因子家族在正常细胞增生和恶性转化过程中起着重要作用。而在胰岛素样生长因子结合蛋白家族中,IGFBP3 含量最高,其次为 IGFBP2。因此,通过研究 IGFBP2,IGFBP3 在卵巢肿瘤组织中的表达与肿瘤侵袭、迁移的相关性,从而探讨 IGFBP2,IGFBP3 在卵巢癌发病及发展、耐药可能的作用机制,进而为卵巢癌的预防、早期诊断及治疗提供理论依据。

参考文献:

- [1] Niels Eckstein, Kati Servan, Barbara Hildebrandt, *et al.* Hyperactivation of the Insulin-like Growth Factor Receptor 1 Signaling Pathway Is an Essential Event for Cisplatin Resistance of Ovarian Cancer Cells [J]. *Cancer Res*, 2009, 69 (7) :2996 - 2300.
- [2] Ren YA, Mullany LK, Liu Z, *et al.* Mutant p53 promotes epithelial ovarian cancer by regulating tumor differentiation, metastasis, and responsiveness to steroid hormones [J]. *Cancer Res*, 2016, 76(8) :2206 - 2218.
- [3] Rohr I, Zeillinger R, Heinrich M, *et al.* Role of IGF-I in Primary Ovarian Cancer- A Study of the OVCAD European Consortium [J]. *Anticancer Res*, 2016, 36(3) :1015 - 1022.
- [4] Derlatka P, Grabowska-Derlatka L, Jalini K, *et al.* Recurrent ovarian cancer-qualification and results of surgical treatment [J]. *Ginekol Pol*, 2015, 86(12) :902 - 906.
- [5] Perri AF, Dallard BE, Baravalle C, *et al.* Cellular proliferation rate and insulin-like growth factor binding protein (IGFBP)-2 and IGFBP-3 and estradiol receptor alpha expression in the mammary gland of dairy heifers naturally infected with gastrointestinal nematodes during development [J]. *J Dairy Sci*, 2014, 97(8) :4985 - 4996.
- [6] Smith T, Sloboda DM, Saffery R, *et al.* Maternal nutritional history modulates the hepatic IGF-IGFBP axis in adult male rat offspring [J]. *Endocrine*, 2014, 46(1) :70 - 82.
- [7] Sztéfko K, Hodorowicz-Zaniewska D, Popiela T, *et al.* IGF-I, IGF-II, IGFBP2, IGFBP3 and acid-labile subunit (ALS) in colorectal cancer patients before surgery and during one year follow up in relation to age [J]. *Adv Med Sci*, 2009, 54(1) :51 - 58.
- [8] Neuhaus ML, Platz EA, Till C, *et al.* Insulin-like growth factors and insulin-like growth factor-binding proteins and prostate

(下转第 48 页)

- [8] Baker DG. Natural Pathogens of Laboratory Mice, Rats, and Rabbits and Their Effects on Research [J]. Clin Microbiol Rev, 1998, 11(2), 231 - 266.
- [9] Becker SD, Bennett M, Stewart JP, *et al.* Serological survey of virus infection among wild house mice (*Mus domesticus*) in the UK [J]. Lab Anim, 2007, 41(2): 229 - 238.
- [10] Bootz F, Sieber I, Popovic D, *et al.* Comparison of the sensitivity of in vivo antibody production tests with in vitro PCR-based methods to detect infectious contamination of biological materials [J]. Lab Anim, 2003, 37(4): 341 - 51.
- [11] Adams MJ. Virus Taxonomy: Adenoviridae-Family [M]. Elsevier Inc, 2012, 125 - 141
- [12] 贺争鸣, 吴惠英, 卫礼, 等. 小鼠腺病毒在鼠群中心感染及血清学检测方法的比较 [J]. 北京实验动物学, 1988, 5(2): 16 - 20.
- [13] 王吉, 卫礼, 巩薇, 等. 2003 - 2007 年我国实验小鼠病毒抗体检测结果与分析 [J]. 实验动物与比较医学, 2008, 28(6): 394 - 396
- [14] 王翠娥, 陈立超, 周倩, 等. 实验大鼠和小鼠多种病毒的血清学检测结果分析 [J]. 实验动物科学, 2014, 31(2): 20 - 24.
- [15] Ginder DR. Increased susceptibility of mice infected with mouse adenoviruses to *Escherichia coli*-induced pyelonephritis [J]. J Exp Med, 1964, 120: 1117 - 1128.
- [16] Charles PC, Guida JD, Brosnan CF, *et al.* Mouse adenovirus type-1 replication is restricted to vascular endothelium in the CNS of susceptible strains of mice [J]. Virol, 1998, 245(2): 216 - 228.
- [17] Gralinski LE, Ashley SL, Dixon SD, *et al.* Mouse adenovirus type 1-induced breakdown of the blood-brain barrier [J]. J Virol, 2009, 83(18), 93 - 98.
- [18] McCarthy MK, Procario MC, Twisselmann N, *et al.* Proinflammatory effects of interferon gamma in mouse adenovirus 1 myocarditis [J]. J Virol, 2015, 89(1): 468 - 79.
- [19] Guida JD, Fejer G, Pirofski LA, *et al.* Mouse adenovirus type 1 causes a fatal hemorrhagic encephalomyelitis in adult C57BL/6 but not BALB/c mice [J]. J Virol, 1995, 69(12): 7674 - 7681.
- [20] Blailock ZR, Rabin ZR, Melnick JL. Adenovirus endocarditis in mice [J]. Science, 1967, 157(3784): 69 - 70.
- [21] Blailock ZR, Rabin ER, Melnick JL. Adenovirus myocarditis in mice. An electron microscopic study [J]. Exp Mol Pathol, 1968, 9(1): 84 - 96.
- [22] 姚新华, 郭英飞. 实时荧光定量 PCR 快速检测腺病毒方法的建立与评价 [J]. 解放军预防医学杂志, 2015, 33(2): 127 - 129.

[收稿日期] 2016 - 07 - 08

(上接第 36 页)

- cancer risk; results from the prostate cancer prevention trial [J]. Cancer Prev Res (Phila), 2013, 6(2): 91 - 99.
- [9] Yan XJ, Tian Y, Wang C, *et al.* The expressions and clinical significance of IGFBP-2, -3 in both serum and tumor tissues in patients with epithelial ovarian cancer. Sichuan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban, 2009, 40(4): 639 - 643.
- [10] D Katsaros, H Yu, M A Levesque, *et al.* IGFBP-3 in epithelial ovarian carcinoma and its association with clinicopathological features and patient survival [J]. Eur J Cancer, 2001, 37(4): 478 - 485.
- [11] PL Torng, YCG Lee, CYF Huang, *et al.* Insulin like growth factor binding protein-3 (IGFBP-3) acts as an invasion-metastasis suppressor in ovarian endometrioid carcinoma [J]. Oncogene, 2008, 27(15): 2137 - 2147.
- [12] A Karasik, J Menczer, C Pariente, *et al.* Insulin like growth factor-I (IGF-I) and IGF-binding protein-2 are increased in cyst fluids of epithelial ovarian cancer [J]. J Clin Endocrinol Metab, 1994, 78(2): 271 - 276.
- [13] H Kanety, M Kattan, I Goldberg, *et al.* Increased insulin like growth factor binding protein-2 (IGFBP-2) gene expression and protein production lead to high IGFBP-2 content in malignant ovarian cyst fluid [J]. Br J Cancer, 1996, 73(9): 1069 - 1073.
- [14] EJ Lee, C Mircean, I Shmulevich, *et al.* Insulin-like growth factor binding protein 2 promotes ovarian cancer cell invasion [J]. Mol Cancer, 2005, 4(1): article 7
- [15] JM Weiss, WY Huang, S Rinaldi, *et al.* IGF-I and IGFBP-3: risk of prostate cancer among men in the Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian Cancer Screening Trial [J]. Int J Cancer, 2007, 121(10): 2267 - 2273.
- [16] D Sachdev, D Yee. Disrupting insulin-like growth factor signaling as a potential cancer therapy [J]. Mol Cancer Ther, 2007, 6(1): 1 - 12
- [17] D Sachdev. Regulation of breast cancer metastasis by IGF signaling [J]. J Mammary Gland Biol Neoplasia, 2008, 13(4): 431 - 441.
- [18] Heidegger I, Pircher A, Klocker H, *et al.* Targeting the insulin-like growth factor network in cancer therapy [J]. Cancer Biol Ther, 2011, 11(8): 701 - 707.
- [19] Heidegger I, Massoner P, Sampson N, *et al.* The insulin-like growth factor (IGF) axis as an anticancer target in prostate cancer [J]. Cancer Lett, 2015, 367(2): 113 - 121.

[收稿日期] 2016 - 06 - 30