

· 论 著 ·

IGF-I 与 IGF-IR 在结肠癌中的表达及临床意义

陈吉添, 陈瑜, 吴薇紫, 陈虹, 沈晓梅

广西灵山县人民医院病理科, 广西 灵山 535400

摘要: **目的** 探讨胰岛素样生长因子 I (Insulin-like growth factor I, IGF-I) 和 IGF-I 受体 (IGF-IR) 在结肠癌中的表达及其与临床病理因素和预后的相关性。**方法** 利用逆转录聚合酶链反应 (RT-PCR) 方法对收集的 114 例结肠癌组织、136 例结肠腺瘤组织和 58 例正常结肠组织中 IGF-I 及 IGF-IR mRNA 的表达情况进行分析, 免疫组织化学法检测其蛋白表达情况。分析 IGF-I 及 IGF-IR 的表达与临床病理因素的关系。**结果** 结肠癌组织中的 IGF-I 和 IGF-IR 的 mRNA 表达均高于结肠腺瘤组织、正常结肠组织, 差异均有统计学意义 (P 均 < 0.05)。单因素分析显示, IGF-I 和 IGF-IR mRNA 表达情况与结肠癌的分化程度、浸润深度及 Dukes 分期明显相关, 差异有统计学意义 (P 均 < 0.05)。结肠癌组织 IGF-IR 蛋白的阳性表达率 (70.2%) 显著高于正常结肠组织 (10.3%) ($P < 0.01$) 及结肠腺瘤组织 (44.9%) ($P < 0.05$)。结肠癌组织 IGF-I 蛋白的阳性表达率 (62.3%) 显著高于正常结肠组织 (5.2%) ($P < 0.01$) 与结肠腺瘤组织 (41.9%) ($P < 0.05$)。单因素分析显示, IGF-IR 的蛋白表达与 Dukes 分期、肿瘤分化程度、肿瘤大体类型有关 ($P < 0.05, P < 0.01$); IGF-I 的蛋白表达与 Dukes 分期、肿瘤分化程度有关 ($P < 0.05, P < 0.01$)。多因素 Cox 回归分析结果显示, 癌组织分化程度、Dukes 分期、IGF-I 和 IGF-IR 蛋白表达是影响结肠癌患者预后的独立因素 ($P < 0.05, P < 0.01$)。**结论** IGF-I 及 IGF-IR 参与结肠癌的发生发展, 同时可以作为预后因子, 有助于判断结肠癌生物学行为和评价预后。

关键词: 胰岛素样生长因子 I; 胰岛素样生长因子 I 受体; 结肠癌; 淋巴结转移; 浸润深度; Dukes 分期; 预后
中图分类号: R 735.3 文献标识码: A 文章编号: 1674-8182(2016)05-0581-06

Expressions of IGF-I and IGF-IR in colon cancer and clinical significance

CHEN Ji-tian, CHEN Yu, WU Wei-zi, CHEN Hong, SHEN Xiao-mei

Department of Pathology, People's Hospital of Lingshan County, Lingshan, Guangxi 535400, China

Abstract: **Objective** To investigate the expressions of insulin-like growth factor I (IGF-I) and its receptor insulin-like growth factor I receptor (IGF-IR) in colon cancer and the association of IGF-I and IGF-IR expressions with clinicopathological characteristics and prognosis. **Methods** Reverse transcriptase polymerase chain reaction (RT-PCR) was used to analyze the expressions of IGF-I mRNA and IGF-IR mRNA in colon cancer tissues (114 cases), colon adenoma tissues (136 cases) and normal colon tissues (58 cases). Immunohistochemical method was used to detect the expressions of IGF-I and IGF-IR proteins. The relationship between expressions of IGF-I and IGF-IR and clinicopathological characteristics was analyzed. **Results** The mRNA expression levels of the IGF-I and IGF-IR in colon cancer tissues was significantly higher than those in colon adenomas tissues and normal colon tissues (all $P < 0.05$). Single factor analysis showed that the mRNA expression levels of IGF-I and IGF-IR in colon cancer tissues were significantly associated with differentiation degree, invasion depth and Dukes staging of colon cancer (all $P < 0.05$). The positive expression rate of IGF-IR protein in colon cancer (62.3%) was significantly higher than those in normal colon tissues (5.2%) ($P < 0.01$) and colon adenoma tissues (44.9%) ($P < 0.05$). The positive expression rate of IGF-I protein in colon cancer (70.2%) was significantly higher than those in normal colon tissues (10.3%) ($P < 0.01$) and colon adenoma tissues (41.9%) ($P < 0.05$). Single factor analysis showed that the expression of IGF-IR protein was significantly associated with Dukes staging, differentiation degree, gross type of tumor, and the expression of IGF-I protein was significantly associated with Dukes staging and differentiation degree of tumor (all $P < 0.05$). Multifactor Cox regression analysis showed that the differentiation degree of cancer tissues, Dukes staging and the protein expressions of IGF-I and IGF-IR were the independent risk factors affecting prognosis of colon cancer patients. **Conclusion** IGF-I and IGF-IR are involved in the development of colon cancer, and can be regarded as indi-

ator for the evaluation of biological behavior and prognosis of colon cancer.

Key words: Insulin-like growth factor I; Insulin-like growth factor I receptor; Colon cancer; Lymph node metastasis; Invasion depth; Dukes staging; Prognosis

结肠癌是一种常见的恶性肿瘤,好发于 40 ~ 50 岁人群,其 5 年生存率高达 90%,但当肿瘤发生转移时则生存率下降至 15%^[1-2]。结肠癌的发病原因目前尚不明确,但各种因素导致体内众多因子出现紊乱,使癌基因或抑癌基因的相关因子造成信号通路异常或失活^[3-4]。因此,挖掘其中关键的细胞因子,将有助于早期诊断结肠癌,并进行有效的治疗。

胰岛素样生长因子 I (insulin-like growth factor-I, IGF-I) 是一种生长调节因子,而 IGF-I 受体 (IGF-IR) 是 IGF-I 的特殊受体^[5]。IGF-I 与 IGF-IR 接触激活后,能够调控细胞周期,从而提高相关因子对细胞凋亡的抑制作用^[6-7]。有研究发现,IGF-I 的表达水平变化与一些肿瘤相关高危因子有关^[8]。也有研究表明,IGF-IR 的表达水平提高将会增强恶性肿瘤的转移能力^[9]。本研究探讨结肠癌患者 IGF-I 与 IGF-IR 的表达水平与结肠癌的发展及预后的关系。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2009 年 9 月至 2014 年 9 月在本院就诊的结肠癌患者 114 例。其中男 66 例,女 48 例;年龄 (61.3 ± 10.5) 岁。所有患者的病历资料完整,术前未经任何化疗,术后均经组织病理学确诊为结肠浸润型癌、溃疡型癌、隆起型癌等。依据 Dukes 分期标准^[10] 和 2002 年美国癌症联合会 (AJCC) 和国际抗癌联盟 (UICC) 提出的结肠癌 TNM 分期^[11] 进行临床分期。其中,有淋巴转移 62 例,无淋巴转移 52 例。收集本院同期经病理证实为结肠腺瘤性息肉患者 136 例,其中男 72 例,女 64 例;年龄 (62.6 ± 12.1) 岁。正常结肠组织 58 例,其中男 35 例,女 23 例;年龄 (59.3 ± 11.4) 岁,全结肠镜检查中未发现异常,排除其他部位肿瘤、消化道疾病和糖尿病史,知情同意后留取结肠黏膜标本。所有石蜡组织标本均经专业病理学医生复核确诊。结肠癌组、腺瘤组、正常组 3 组间性别、年龄差异均无统计学意义 (P 均 > 0.05)。本研究经本院伦理委员会讨论通过,所有患者均签署知情同意书。

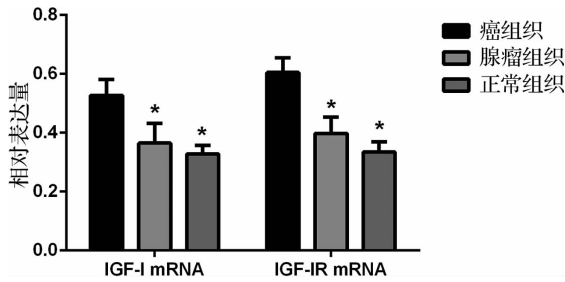
1.2 RT-PCR 检测 IGF-I 和 IGF-IR mRNA 的表达变化 利用 Trizol 法提取结肠癌组织、结肠腺瘤组织及结肠正常组织的 mRNA,反转成 cDNA 模板 (Bio-Rad 反转录试剂盒),反应条件为 25 °C, 5 min; 42 °C, 30 min; 85 °C, 5 min,利用 Primer 5.0 设计 RT-PCR 引

物,IGF-IR 的上游引物 5'-ATCCGCCATTCTCATGCC-CTT-3'; 下游引物 5'-GTTCTGGTGTATTATGTCCCTT-3', IGF-I 的上游引物 5'-AAGTGGAGAAAATAAGAA-CAAAG-3', 下游引物 5'-AAGAAGAAAAGAACAAGTCAT-3'。以 β -actin 为内参,上游引物为: 5'-AGCGGGAATCGTGCGTGAC-3', 下游引物: 5'-ACATCTGCTGGAAGGTGGAC-3', 采用相对定量 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 法分析 IGF-I、IGF-IR mRNA 的表达情况。

1.3 免疫组化染色检测 IGF-I、IGF-IR 蛋白表达变化 利用免疫组织化学法对 114 例结肠癌组织、136 例结肠腺瘤组织和 58 例正常结肠组织标本进行 IGF-I 和 IGF-IR 的抗原染色,将染色结果与患者临床病理资料进行分析。所有组织标本均经 10% 福尔马林溶液固定,常规石蜡包埋,4 μ m 厚连续切片备用,脱蜡,酒精脱水,3% 过氧化氢封闭内源性过氧化物酶,抗原修复,加入兔抗人 IGF-IR 单克隆抗体 (武汉博士德生物工程有限公司),37 °C 孵育 1 h,再加生物素化的二抗,37 °C 孵育 1 h,滴加新鲜配置的 DAB 显色液,显色 1 ~ 2 min, PBS 缓冲液浸洗 3 次,每次 2 min。苏木素复染 1 min,脱水透明,中性树胶封片。阴性对照用 PBS 代替一抗。免疫组化染色结果判断标准: 在光镜下观察切片,双盲法计数阳性细胞。选择 5 个高倍视野 ($\times 200$), 计数 300 个细胞,根据细胞着色情况判定染色结果,黄色为阳性细胞。按阳性细胞所占比例及分布情况记录如下: 阴性 (-): 单个细胞染色,阳性细胞数 < 5%; 弱阳性 (+): 散在的或小的细胞团染色,阳性细胞数为 5% ~ 24%; 阳性 (++) : 片状或簇状细胞染色,阳性细胞数为 25% ~ 50%; 强阳性 (+++) : 弥散的细胞染色,阳性细胞数 > 50%。

1.4 随访 所有结肠癌患者入院后即建立随访档案,具有完整的临床、病理及出院后随访资料。随访开始时间为患者系统治疗结束后出院时间,截止日期为 2015 年 9 月。

1.5 统计学处理 数据使用 SPSS 20.0 统计软件处理。计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,多组间比较采用单因素方差分析,两组间比较采用 t 检验。阳性率的比较采用 χ^2 检验及 fisher 确切概率计算法,当 $n \geq 40$ 但 $1 \leq T < 5$ 时,用 χ^2 检验,当有 $n < 40$ 或 $T < 1$ 时用 Fisher 确切概率法。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。



注:与结肠癌组相比, * $P < 0.05$ 。

图 1 IGF-I 及其受体 IGF-IR mRNA 在结肠癌、腺瘤组织及正常组织中表达情况

表 1 IGF-I 和 IGF-IR mRNA 相对表达量与结肠癌组织病理学特征的关系 ($n = 114, \bar{x} \pm s$)

因素	例数	IGF-I mRNA	IGF-IR mRNA	P 值
性别				
男性	66	0.526 ± 0.053	0.604 ± 0.049	>0.05
女性	48	0.529 ± 0.055	0.606 ± 0.050	
年龄(岁)				
≥60	49	0.530 ± 0.058	0.608 ± 0.051	>0.05
<60	65	0.525 ± 0.053	0.603 ± 0.048	
Dukes 分期				
A 期	19	0.607 ± 0.041	0.678 ± 0.038	<0.05
B 期	38	0.548 ± 0.053	0.624 ± 0.015	
C 期	46	0.497 ± 0.020	0.578 ± 0.018	
D 期	11	0.440 ± 0.022	0.526 ± 0.021	
分化程度				
高、中分化	43	0.475 ± 0.027	0.558 ± 0.002	<0.05
低、未分化	71	0.558 ± 0.040	0.634 ± 0.036	
淋巴结转移				
有转移	62	0.522 ± 0.049	0.601 ± 0.045	>0.05
无转移	52	0.533 ± 0.059	0.610 ± 0.054	
浸润程度				
全层	97	0.541 ± 0.046	0.617 ± 0.041	<0.05
未及全层	17	0.449 ± 0.022	0.534 ± 0.020	
肿瘤大小				
直径 ≥ 5 cm	37	0.511 ± 0.051	0.591 ± 0.046	>0.05
直径 < 5 cm	77	0.535 ± 0.054	0.612 ± 0.049	
组织学类型				
管状腺癌	29	0.527 ± 0.061	0.605 ± 0.055	>0.05
黏液腺癌	51	0.525 ± 0.048	0.603 ± 0.044	
乳头状腺癌	23	0.531 ± 0.063	0.609 ± 0.057	
印戒细胞癌	11	0.528 ± 0.046	0.606 ± 0.042	
肿瘤大体类型				
隆起型	63	0.532 ± 0.059	0.610 ± 0.054	>0.05
溃疡型	34	0.522 ± 0.049	0.600 ± 0.044	
浸润型	17	0.518 ± 0.044	0.597 ± 0.040	

表 2 IGF-IR 蛋白在不同结肠组织中表达比较 (例)

组别	例数	IGF-IR 表达				阳性率 (%)
		-	+	++	+++	
结肠癌组织	114	34	31	11	38	70.2
结肠腺瘤组织	136	75	34	20	7	44.9*
正常结肠组织	58	52	6	0	0	10.3 [△]

注:与结肠癌组织比较, * $P < 0.05$, [△] $P < 0.01$ 。

表 3 IGF-I 蛋白在不同结肠组织中表达比较 (例)

组别	例数	IGF-I 表达				阳性率 (%)
		-	+	++	+++	
结肠癌组织	114	43	22	23	26	62.3
结肠腺瘤组织	136	79	30	15	12	41.9*
正常结肠组织	58	55	3	0	0	5.2 [△]

注:与结肠癌组织比较, * $P < 0.05$, [△] $P < 0.01$ 。

术后生存情况采用 KM 单因素分析及多因素比例风险 Cox 回归模型分析。

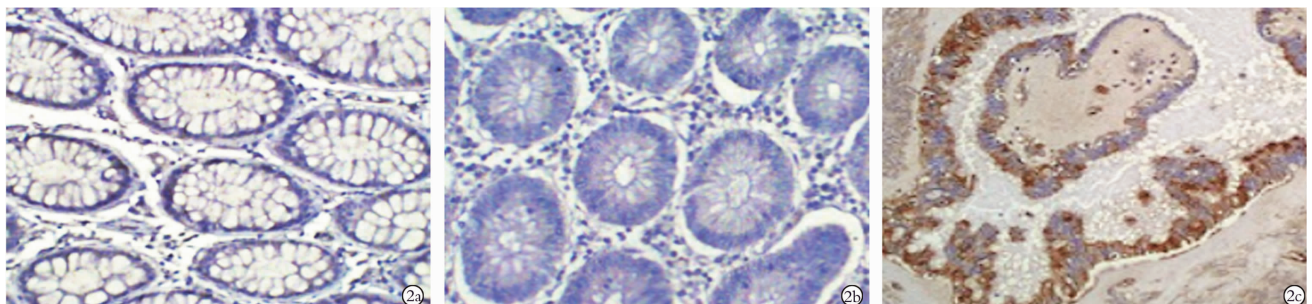
2 结果

2.1 IGF-I 及 IGF-IR mRNA 在结肠组织中的表达比较 结肠癌组织中的 IGF-I 和 IGF-IR 的 mRNA 表达均高于腺瘤组织、正常结肠组织,差异均有统计学意义 (P 均 < 0.05)。见图 1。

2.2 IGF-I 和 IGF-IR mRNA 表达与结肠癌临床病理特征的关系 单因素分析显示,IGF-I 和 IGF-IR mRNA 表达情况与结肠癌患者的性别、年龄、组织学类型、是否淋巴结转移、肿瘤大小和肿瘤类型无关 (P 均 > 0.05),与结肠癌的分化程度、浸润深度及 Dukes 分期明显相关 (P 均 < 0.05)。见表 1。

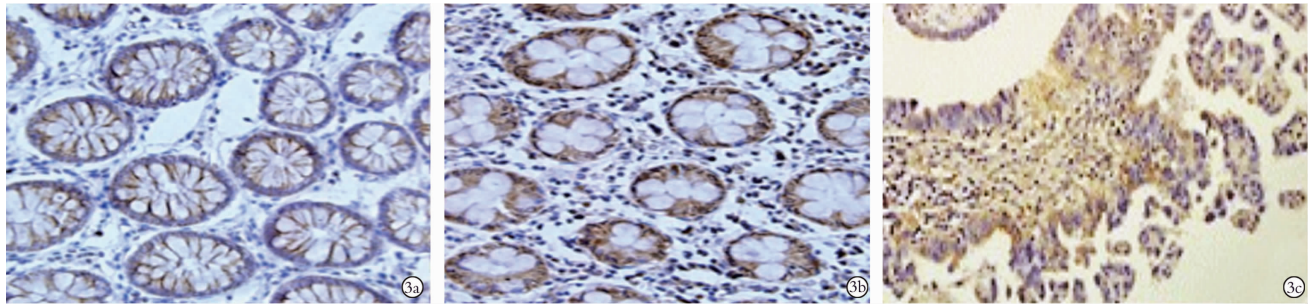
2.3 IGF-I 及 IGF-IR 蛋白在不同结肠组织中的表达

IGF-IR 免疫阳性物质主要定位于细胞膜,少量存在于胞浆。阳性表达为棕黄色颗粒。IGF-IR 蛋白在正常结肠组织、结肠腺瘤组织和结肠癌组织中的阳性表达率分别为 10.3%、44.9% 和 70.2%,结肠癌组织 IGF-IR 蛋白的阳性表达率显著高于正常结肠组织 ($P < 0.01$) 及结肠腺瘤组织 ($P < 0.05$)。IGF-I 蛋白在正常结肠组织、结肠腺瘤组织和结肠癌组织中的表达率分别为 5.2%、41.9%、62.3%,结肠癌组织 IGF-I



注:2a:正常结肠组织;2b:结肠腺瘤组织;2c:结肠癌组织。

图 2 IGF-IR 在不同结肠组织中的蛋白表达



注:3a:正常结肠组织;3b:结肠腺瘤组织;3c:结肠癌组织。

图 3 IGF-I 在不同结肠组织中的蛋白表达

表 4 IGF-IR 蛋白在结肠癌组织中的表达与临床病理特征的关系 (例)

临床指标	例数	IGF-IR(+)	IGF-IR(-)	阳性率(%)	P 值
性别					
男性	66	50	16	75.8	0.731
女性	48	35	13	72.9	
年龄(岁)					
≥60	49	35	14	71.4	0.505
<60	65	50	15	76.9	
Dukes 分期					
A 期	19	11	8	57.9	0.039
B 期	38	25	13	65.8	
C 期	46	40	6	87.0	
D 期	11	9	2	81.8	
分化程度					
高、中分化	43	38	5	88.4	0.008
低、未分化	71	47	24	66.2	
淋巴结转移					
有转移	62	46	16	74.2	0.922
无转移	52	39	13	75.0	
浸润程度					
全层	97	70	27	72.2	0.161
未及全层	17	15	2	88.2	
肿瘤大小					
直径 ≥5 cm	37	27	10	73.0	0.787
直径 <5 cm	77	58	19	75.3	
组织学类型					
管状腺癌	29	21	8	72.4	0.577
黏液腺癌	51	41	10	80.4	
乳头状腺癌	23	16	7	69.6	
印戒细胞癌	11	7	4	63.6	
肿瘤大体类型					
隆起型	63	46	17	73.0	0.022
溃疡型	34	22	12	64.7	
浸润型	17	17	0	100.0	

表 5 IGF-I 蛋白在结肠癌组织中的表达与临床病理特征的关系 (例)

临床指标	例数	IGF-I(+)	IGF-I(-)	阳性率(%)	P 值
性别					
男性	66	41	25	62.1	0.854
女性	48	29	19	60.4	
年龄(岁)					
≥60	49	29	20	59.2	0.673
<60	65	41	24	63.1	
Dukes 分期					
A 期	19	11	8	57.9	0.033
B 期	38	17	21	44.7	
C 期	46	35	11	76.1	
D 期	11	7	4	63.6	
分化程度					
高、中分化	43	34	9	79.1	0.003
低、未分化	71	36	34	50.7	
淋巴结转移					
有转移	62	37	25	59.7	0.679
无转移	52	33	19	63.5	
浸润程度					
全层	97	58	39	59.8	0.399
未及全层	17	12	5	70.6	
肿瘤大小					
直径 ≥5 cm	37	23	14	62.2	0.908
直径 <5 cm	77	47	30	61.0	
组织学类型					
管状腺癌	29	19	10	65.5	0.874
黏液腺癌	51	32	19	62.7	
乳头状腺癌	23	13	10	56.5	
印戒细胞癌	11	6	5	54.5	
肿瘤大体类型					
隆起型	63	39	24	61.9	0.081
溃疡型	34	17	17	50.0	
浸润型	17	14	3	82.4	

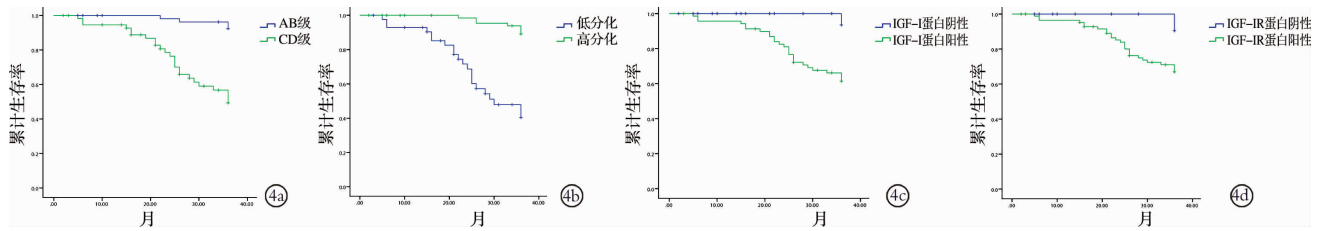
表 6 结肠癌预后多因素比例风险 Cox 回归模型结果

变量	B	SE	ward χ^2	P 值	RR	95% CI	
						下限	上限
分化程度	-2.141	0.441	23.530	<0.01	0.118	0.049	0.279
Dukes 分期	2.208	0.542	16.581	<0.01	9.097	3.143	26.329
IGF-I	2.108	0.734	8.248	<0.01	8.233	1.953	34.703
IGF-IR	1.505	0.734	4.206	<0.05	4.506	1.069	18.993

蛋白的阳性表达率显著高于正常组织 ($P < 0.01$) 与结肠腺瘤组织 ($P < 0.05$)。见表 2、表 3, 图 2、图 3。

2.4 IGF-I 和 IGF-IR 蛋白表达与结肠癌临床病理特征的关系 单因素分析显示, IGF-IR 的蛋白表达与 Dukes 分期、肿瘤分化程度、肿瘤大体类型有关 ($P < 0.05, P < 0.01$), 与性别、年龄、淋巴结转移、浸润深度、肿瘤大小、组织学类型无关; IGF-I 蛋白表达与 Dukes 分期、肿瘤分化程度有关 ($P < 0.05, P < 0.01$), 与性别、年龄、淋巴结转移、浸润深度、肿瘤大小、组织学类型、肿瘤大体类型无关。见表 4。

2.5 结肠癌患者术后生存情况及其影响因素 截至 2015 年 9 月, 获取随访资料者 105 例, 随访率 92.1%。Log-rank 单因素分析 IGF-I 和 IGF-IR 蛋白表达有差异的因素及 IGF-I 和 IGF-IR 蛋白表达与结肠癌患者



注:4a: Dukes 分期; 4b: 分化程度; 4c: IGF-I 蛋白表达; 4d: IGF-IR 蛋白表达。

图 4 结肠癌患者 K-M 单因素生存曲线

术后生存状态结果(图 4)显示,影响结肠癌患者术后生存的临床因素包括分化程度、Dukes 分期、IGF-I 和 IGF-IR 蛋白表达。多因素 Cox 回归分析结果显示,分化程度、Dukes 分期、IGF-I 和 IGF-IR 蛋白表达是影响结肠癌患者预后的独立因素($P < 0.05$, $P < 0.01$)。见表 6。

3 讨论

本文结果显示,IGF-I 和 IGF-IR 在结肠癌组织中表达量显著高于正常结肠组织及结肠腺瘤组织,提示这两种因子的调控途径与结肠癌的病理进程具有相关性。而另一方面,结肠癌临床病理特征分析显示,淋巴结转移、肿瘤浸润全层及 Dukes 分期 C、D 期组织中 IGF-I 和 IGF-IR 的表达率显著高于无淋巴结转移、未浸润全层及 Dukes 分期 A、B 期的表达率,说明 IGF-I 和 IGF-IR 的表达程度可进一步引起癌细胞的迁移。IGF-I 具有促进细胞增殖和分化的功能,由 IGF-IR 介导的 IGF-I 信号途径将会对癌细胞在病理进程中的恶性增殖造成影响^[12]。并且,IGF-I 在与 IGF-IR 接触并激活的过程中,可通过 PI3K/AKT 以及 RAS/MAPK 信号通路对肿瘤细胞的增殖以及黏附能力和抗凋亡能力进行调节^[13];同时,IGF-I 能够增强相关因子(如 VEGF)的表达水平提高细胞的丝裂原作用,而 VEGF 在肿瘤的生长和转移中发挥作用^[14]。另外,IGF-I/IGF-IR 与 PTEN 的相关性也与癌细胞增殖转移有关,IGF-I 与 PTEN 在体内往往存在一种正常的比例,即当 IGF-I 的表达增高,同时引导 PTEN 的表达水平降低^[15-16]。在这种情况下,癌细胞由于缺少了 PTEN 的抑制以及在 IGF-I 促进细胞增殖作用下,细胞的增殖将更加旺盛,而为癌细胞的转移与浸润提供条件。

本文结果显示,IGF-I 和 IGF-IR 阳性表达的结肠癌患者术后的生存期明显低于阴性表达患者,说明 IGF-I 和 IGF-IR 表达水平高的患者比表达水平低的患者预后差。IGF-I 分子主要通过内分泌、自分泌/旁分泌作用产生,而其中自分泌/旁分泌是一种主要的产生方式^[16]。其他研究也说明,在癌细胞中 IGF-I

及 IGF-IR 蛋白高表达,将会使患者预后不佳^[17-18],提示 IGF-I 和 IGF-IR 的表达水平可帮助预测患者的预后情况。

综上所述,IGF-I 与 IGF-IR 的表达水平与结肠癌的病理进程及预后相关,因此,二者可以作为结肠癌的早期诊断以及术后检测的标志分子。但本研究仅探讨了 IGF-I 与 IGF-IR 的表达量与结肠癌的相关性,并未对内在的相关机理进行深入的研究。因此,对于其分子调控机制的进一步研究可能开辟结肠癌治疗的新途径。

参考文献

- [1] 郭晓艳. CT 诊断术前结肠癌以及术后结肠癌复发的临床价值[J]. 中国 CT 和 MRI 杂志, 2014, 12(5): 3.
- [2] Din FV, Theodoratou E, Farrington SM, et al. Effect of aspirin and NSAIDs on risk and survival from colorectal cancer[J]. Gut, 2010, 59(12): 1670-1679.
- [3] 赵鹏. 炎症因子 TNF- α 上调 TROP-2 表达在结肠癌细胞侵袭迁移中的作用和意义[D]. 石家庄: 河北医科大学, 2015.
- [4] 韩永军, 车向明, 许延发. 肥胖结肠癌患者血清 Chemerin 与 MMPs 及粘附因子相关性研究[J]. 陕西医学杂志, 2015, 44(3): 313-315.
- [5] Oki E, Kakeji Y, Baba H, et al. Impact of loss of heterozygosity of encoding phosphate and tensin homolog on the prognosis of gastric cancer[J]. J Gastroenterol Hepatol, 2006, 21(5): 814-818.
- [6] Spiliotaki M, Markomanolaki H, Mela M, et al. Targeting the insulin-like growth factor I receptor inhibits proliferation and VEGF production of non-small cell lung cancer cells and enhances paclitaxel-mediated anti-tumor effect[J]. Lung Cancer, 2011, 73(2): 158-165.
- [7] Yi HK, Kim SY, Hwang PH, et al. Impact of PTEN on the expression of insulin-like growth factors (IGFs) and IGF-binding proteins in human gastric adenocarcinoma cells[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2005, 330(3): 760-767.
- [8] Jenkins PJ, Bustin SA. Evidence for a link between IGF-I and cancer[J]. Eur J Endocrinol, 2004, 151(Suppl)1: 17-22.
- [9] Cappuzzo F, Toschi L, Tallini G, et al. Insulin-like growth factor receptor 1 (IGFR-1) is significantly associated with longer survival in non-small-cell lung cancer patients treated with gefitinib[J]. Ann Oncol, 2006, 17(7): 1120-1127.

(下转第 589 页)

其余各组略高,而这两组之间的差异无统计学意义,表明及时有效的 CPR 有利于减轻脑组织的水肿。

综上所述,CA 会导致脑局部供血障碍,出现相应脑供血区的局灶性缺血及短暂性的神经功能缺失,从而出现一系列相应的症状。及时有效的 CPR 可以明显改变 CA 所致的脑组织损伤,有利于缓解患者的症状,但是本实验还有一些不足之处,一些测量结果显示甲组并不总是优于乙组,这种现象可能是由误差造成的,或是适当延后实施 CPR 的时间对全脑损伤可以产生更好的保护效果,尚需进一步的研究。

参考文献

[1] Jia X, Koenig MA, Venkatraman A, et al. Post-cardiac arrest temperature manipulation alters early EEG bursting in rats [J]. *Resuscitation*, 2008, 78(3): 367 - 373.

[2] 胡大一. 推动 AED 任重而道远 [J]. *临床心电学杂志*, 2008, 17(4): 244 - 245.

[3] Ikeda Y, Long DM. Effect of Arachidonate lipoxigenase inhibitor BW755C on traumatic and peritumoural oedema [J]. *Acta Neurochir Suppl (Wien)*, 1990, 51: 68 - 70.

[4] 赵贝贝, 郑春叶, 雒晓东, 等. 帕病 2 号方对帕金森病模型大鼠中脑黑质 Nrf2, HO-1 表达的影响 [J]. *中国实验方剂学杂志*, 2014, 20(8): 158 - 162.

[5] Kannan RP, Hensley LL, Evers LE, et al. Hepatitis C virus infection

causes cell cycle arrest at the level of initiation of mitosis [J]. *J Virol*, 2011, 85(16): 7989 - 8001.

[6] Wang H, Ye Y, Chui JH, et al. Oridonin induces G2/M cell cycle arrest and apoptosis through MAPK and p53 signaling pathways in HepG-2 cells [J]. *Oncol Rep*, 2010, 24(3): 647 - 651.

[7] 杨璐, 赵晓勇, 孙美艳, 等. CREB 磷酸化蛋白水平对 δ 阿片受体激动剂后处理脑保护作用的影响 [J]. *临床麻醉学杂志*, 2013, 29(5): 484 - 487.

[8] Wang L, Jiang H, Yin Z, et al. Methylmercury toxicity and Nrf2-dependent detoxification in astrocytes [J]. *Toxicol Sci*, 2009, 107(1): 135 - 143.

[9] Kim JW, Li MH, Jang JH, et al. 15-Deoxy-Delta (12,14)-prostaglandin J (2) rescues PC12 cells from H₂O₂-induced apoptosis through Nrf2-mediated upregulation of heme oxygenase-1: potential roles of Akt and ERK1/2 [J]. *Biochem Pharmacol*, 2008, 76(11): 1577 - 1589.

[10] Hwang YP, Jeong HG. Ginsenoside Rb1 protects against 6-hydroxydopamine-induced oxidative stress by increasing heme oxygenase-1 expression through an estrogen receptor-related PI3K/Akt/Nrf2-dependent pathway in human dopaminergic cells [J]. *Toxicol Appl Pharmacol*, 2010, 242(1): 18 - 28.

[11] Ge ZD, Pravdic D, Bienengraeber M, et al. Isoflurane postconditioning protects reperfusion injury by preventing mitochondrial permeability transition by an endothelial nitric oxide synthase-dependent mechanism [J]. *Anesthesiology*, 2012, 112(1): 73 - 85.

收稿日期: 2016-01-12 修回日期: 2016-02-01 编辑: 周永彬

(上接第 585 页)

[10] Greene FL, Sobin LH. A worldwide approach to the TNM staging system: collaborative efforts of the AJCC and UICC [J]. *J Surg Oncol*, 2009, 99(5): 269 - 272.

[11] Akkoca AN, Yanik S, Ozdemir ZT, et al. TNM and Modified Dukes staging along with the demographic characteristics of patients with colorectal carcinoma [J]. *Int J Clin Exp Med*, 2014, 7(9): 2828 - 2835.

[12] Yoon YS, Keum N, Zhang X, et al. Circulating levels of IGF-I, IGFBP-3, and IGF-I/IGFBP-3 molar ratio and colorectal adenomas: A meta-analysis [J]. *Cancer Epidemiol*, 2015, 39(6): 1026 - 1035.

[13] Mirdamadi Y, Thielitz A, Wiede A, et al. Insulin and insulin-like growth factor-1 can modulate the phosphoinositide-3-kinase/Akt/FoxO1 pathway in SZ95 sebocytes in vitro [J]. *Mol Cell Endocrinol*, 2015, 415: 32 - 44.

[14] 张军, 吴毅平. 结肠癌患者血清 IGF-I 水平及癌组织 VEGF 表达

的临床意义 [J]. *华中科技大学学报(医学版)*, 2006, 35(2): 221 - 223.

[15] 赵雪峰, 李勇, 范立侨, 等. 胃癌及其区域淋巴结中 PTEN、IGF-I/IGF-IR mRNA 的表达 [J]. *中国老年学杂志*, 2007, 27(8): 736 - 738.

[16] 赵雪峰, 焦志凯, 李勇, 等. 胃癌中 PTEN、IGF-I、IGF-IR 蛋白表达及其预后意义评价 [J]. *第三军医大学学报*, 2008, 30(12): 1197 - 1199.

[17] 殷志韬. 结肠癌患者肿瘤组织中 VEGF-C、血清 IGF-I 水平检测及临床意义 [J]. *山东医药*, 2011, 51(23): 101 - 102.

[18] 田小平, 李玉, 李燕, 等. 乳腺癌患者血清 VEGF 和 IGF-I 联合检测的临床意义 [J]. *中国实验诊断学*, 2011, 15(10): 1702 - 1704.

收稿日期: 2015-12-16 修回日期: 2016-02-12 编辑: 王国品