

IGF1 信号通路 IGF1 IGF1R 及 AKT 在卵巢癌顺铂耐药中表达的研究*

贾美群^① 陈曾燕^① 施玲燕^② 赵 斌^③ 吴 霞^① 吴银芳^②

摘要 目的:检测 IGF 信号通路关键蛋白 IGF1、IGF1R 及 AKT 在卵巢癌患者血清及组织中的表达。方法:ATP-TCA 法对卵巢癌标本进行药敏试验,ELISA 法检测顺铂耐药和敏感组患者血清中 IGF1、IGF1R 及 P-AKT 的表达,免疫组织化学检测卵巢癌组织中 IGF1、IGF1R、Akt 的表达。自患者完成化疗出院后每个月复查 CA125,如 CA125 有异常则行影像学检查,随访时间 1 年。结果:IGF1、IGF1R 及 AKT 在卵巢癌顺铂耐药组的表达显著高于敏感组($P=0.000\ 1$),免疫组织化学结果显示顺铂耐药组和敏感组 IGF1、IGF1R 及 AKT 的表达相比较差异有统计学意义($P<0.05$)。随访顺铂敏感组 24 例中有 18 例患者超过 1 年 CA125 处于正常值;6 例患者超过半年 CA125 处于正常值;耐药组中有 16 例患者化疗结束后半年内 CA125 上升高于正常值,彩超或 MRI 检查提示有复发灶。结论:IGF 信号通路关键蛋白可能参与卵巢癌顺铂耐药,IGF1 可能作为卵巢癌靶向治疗的新靶点。

关键词 卵巢肿瘤 胰岛素生长因子 1 胰岛素生长因子 1 受体 蛋白激酶 B 多药耐药蛋白 顺铂耐药

doi:10.3969/j.issn.1000-8179.20131238

Key protein expressions in the insulin-like growth factor-1 signal pathway involved in the resistance of ovarian cancer to cisplatin

Meiqun JIA¹, Zengyan CHEN¹, Lingyan SHI², Bin ZHAO³, Xia WU¹, Yinfang WU²

Correspondence to Meiqun JIA; E-mail: jmq_sk@163.com

¹Department of Gynecology, ²Scientific Institutes, ³Department of Pathology, Nantong Tumor Hospital, Nantong 226361, China.

This study was supported by the Municipal Project of Science and Technology for Social Development of Nantong (Grant No. 2010016).

Abstract Objective: This study aimed to detect the expression levels of the key proteins involved in the insulin-like growth factor signaling pathway of patients with ovarian cancer. These proteins include insulin-like growth factor-1 (IGF1), insulin-like growth factor-1 receptor (IGF1R), and protein kinase B (AKT). **Methods:** Ovarian cancer tissues were subjected to drug resistance tests using the ATP-TCA method. IGF1, IGF1R, AKT, and multidrug resistance protein2 (MRP2) expressions were detected in the sera of patients with ovarian cancer by conducting enzyme-linked immunosorbent assay. IGF1, IGF1R, and AKT protein expressions were detected in the surgical specimens by immunohistochemistry. Patients were instructed to monitor their cancer antigen 125 (CA125) levels monthly from the date a patient was discharged to the last day of chemotherapy (or until chemotherapy was completed). A color Doppler ultrasound, CT, or MRI scan was required if CA125 value is abnormal. The total follow-up time was one year. **Results:** IGF1, IGF1R, and AKT expressions were significantly higher in the cisplatin-resistant group than in the cisplatin-sensitive group ($P=0.000\ 1$). Immunohistochemical results showed that IGF1, IGF1R, and AKT expressions were significantly higher in the cisplatin-resistant group than in the cisplatin-sensitive group ($P<0.05$). The monthly CA125 values of 40 patients were obtained after chemotherapy. In the cisplatin-sensitive group, 18 of the 24 cases exhibited normal CA125 values for more than one year, and the remaining 6 cases maintained normal values for more than half a year. In the cisplatin-resistant group, 16 cases revealed higher than normal CA125 values for half a year after chemotherapy. Recurrent lesions were observed in their color Doppler ultrasound results or MRI scans. **Conclusion:** Cisplatin resistance in ovarian cancer is strongly correlated with the expressions of IGF1, IGF1R and AKT. IGF1 is a potential candidate for the targeted therapy of ovarian cancer.

Keywords: ovarian neoplasm, insulin-like growth factor-1, insulin-like growth factor-1 receptor, AKT, multi-drug resistance-associated protein, cisplatin resistance

胰岛素生长因子 1 (insulin-like growth factor 1, IGF1) 及其受体 (IGF1 receptor) 促进细胞增殖并抑制凋亡, 在肿瘤发生发展中的作用是当前研究的热

点。IGF1 的生物学功能由其表面的特异性靶细胞受体 (IGF1R) 介导, IGF1R 在包括卵巢在内的很多组织中对细胞转化和肿瘤发生起重要作用, 它能激活

作者单位: ①南通市肿瘤医院妇科 (江苏省南通市 226000); ②南通市肿瘤医院科研所

*本文课题受南通市社会发展科技项目 (编号: 2010016) 资助

通信作者: 贾美群 jmq_sk@163.com

MAPK 和 PI3K/AKT 信号通路。AKT 即蛋白激酶 B, 对细胞增殖、凋亡和细胞周期起调控作用。最近发现, IGF1 信号通路在卵巢癌耐药过程中可能起重要作用, 其中的关键蛋白有望成为治疗卵巢癌的有效靶点^[1]。尽管越来越多的证据表明 IGF1/IGF1R/AKT 在诸多肿瘤的发生和发展中起重要作用, 但其在肿瘤患者血液及组织中的表达尚不清楚, 其关键蛋白在耐药的卵巢癌患者血中的表达情况及与多药耐药蛋白表达的相关性鲜见报道。本研究采用 ELISA 方法及检测对顺铂耐药及敏感患者血清中 IGF1、IGF1R、AKT 以及 MRP2 的表达, 并进行相关性分析, 免疫组织化学方法检测对顺铂耐药及敏感患者血清中 IGF1、IGF1R、AKT 的表达, 探究 IGF 信号通路是否参与顺铂耐药, 旨在为卵巢癌治疗找出新的治疗靶点。

1 材料与方法

1.1 材料

1.1.1 临床资料 南通市肿瘤医院 2009 年 1 月至 2010 年 1 月收治的 40 例卵巢上皮性恶性肿瘤(包括浆液性肿瘤、黏液性肿瘤、子宫内膜样肿瘤)患者, 年龄 35~68 岁, 平均年龄 52 岁, 中位年龄 48 岁。所有患者均经手术后病理证实且术前未经过化疗、放疗、内分泌及生物治疗。所有研究对象近半年内未服用过免疫调节剂和激素类药物。手术病理分期按国际妇产科联盟(FIGO2009年)标准, I~II 期 3 例, III~IV 期 37 例。患者入院后均接受肿瘤细胞减灭手术+铂类为主的化疗。手术当日留取新鲜标本供顺铂耐药试验使用。全部患者术后 6 个正规疗程化疗结束后 1 个月内留取血清标本, 4 000 r/min 离心 5~10 min, 取上层血清, -80℃低温冰箱冻存, 供检测用。

1.1.2 主要试剂和仪器 ATP-TCA 试剂盒, 包括完全培养液(CAM), 肿瘤组织消化酶(TDE), ATP 抽提剂(TCE), 荧光素-荧光素酶(LU-LU), 稀释缓冲液(DB), ATP 标准液均购自湖州海创生物科技有限公司。Orion II 发光分析仪, Airtech 生物安全柜购于德国 Berthold 公司。311 型 CO₂ 培育箱购自美国 Thernic 公司。Olympus CKX-41 倒置显微镜购自日本。离心机、单道/多道可调式移液器, 96 孔无菌微孔培养板购自德国 Eppendorf 公司。各种化疗药物的 100% 血浆峰值浓度(peak plasma concentration, PPC)及生产公司如下: 江苏恒瑞药业产阿霉素(Doxorubicin, ADM), 100%PPC 为 3 μg/mL; 山东齐鲁制药产顺铂(cisplatin, DDP), 100%PPC 为 6.3 μg/mL; 山东齐鲁制药产卡铂(Carboplatin, CBP), 100%PPC 为 25 μg/mL。

人胰岛素样生长因子 1(IGF-1), 人胰岛素样生长因子 1 受体(IGF-1R), 人磷酸化的 Akt 蛋白(P-Akt) 和人多药耐药相关蛋白 2(MRP2)检测均采用酶联免疫吸

附(ELISA)方法, 试剂购自 GBD 公司。酶标仪和洗板机均购自美国伯乐公司, 型号分别为 Bio-RAD1575 和 Bio-RAD680, 操作步骤严格按说明书进行操作。

人胰岛素样生长因子 1(IGF-1)免疫组化试剂盒一抗购自北京中杉金桥生物有限公司。人胰岛素样生长因子 1 受体(IGF-1R)免疫组化试剂盒一抗, 型号为 T2634, 人磷酸化的 Akt 蛋白(P-Akt) 购自 EPIT-MICS 公司。型号为 2118-1, 二抗购自北京中杉金桥生物有限公司。

1.2 方法

1.2.1 ATP-TCA 法操作步骤 主要步骤如下: 术后 0.5 h 内无条件切取新鲜的实体瘤标本(0.5~2.0 mm²) 并剪碎洗, 经酶解液酶解, 检测培养基孵育 2~6 h, 离心成胞悬液, 制备肿瘤细胞悬液。根据待测药物的临床使用剂量及其所对应的血浆峰值浓度(peak plasma concentration, PPC), 设定 6 个检测浓度, 即 200%、100%、50%、25%、12.5%、6.25% 的 PPC。每个浓度作 3 个平行孔。同时设定 MO: 无药对照孔, MI: 最大抑制孔。肿瘤细胞悬液加入含化疗药的无血清培养基中培养 1 周左右, 加入 ATP 提取液抽提肿瘤细胞的 ATP, 混匀后再加入荧光素-荧光素酶试剂 Orion II 发光分析仪上检测其荧光值。

1.2.2 肿瘤生长抑百分率的计算 $TGI = 1.0 - (Test - MI) / (MO - MI) \times 100\%$ (Test: 被测药物孔的平均荧光值; MI: 最大 ATP 生成抑制对照孔的平均荧光值; MO: 无药物对照孔的平均荧光值)。利用系统软件描绘药物剂量-抑制曲线, 并据曲线得出 IC₅₀ (抑制 50% 肿瘤生长的药物浓度)、IC₉₀ (抑制 90% 肿瘤生长的药物浓度)、抑制率曲线下面积(AUC), 和抑制参数 Index [$Index = 600 - \sum (TGI_{6.25} + \dots + TGI_{200})$]。药物敏感度分级定义: 强敏感: AUC ≥ 12 500 或 Index < 300; IC₉₀ ≤ 90% PPC; IC₅₀ ≤ 25% PPC。部分敏感: AUC ≥ 12 500 或 Index < 300; IC₉₀ > 90% PPC; IC₅₀ ≤ 25% TDC。弱敏感: AUC ≥ 12 500 或 Index < 300。耐药: AUC < 12 500 或 Index ≥ 300。

1.2.3 ELISA 法操作步骤 IGF1、IGF1R、Akt 和 MRP2 实验步骤类似, 操作过程如下: 加入稀释好后的标准品, 加入反应孔内。立即加入 50 μL 的生物素标记的抗体。甩去孔内液体, 每孔加满洗涤液, 振荡 30 s, 甩去洗涤液, 用吸水纸拍干。重复此操作 4 次。每孔加入 100 μL 的亲合链酶素-HRP, 轻轻振荡混匀, 37℃温育 30 min。甩去孔内液体, 每孔加满洗涤液, 振荡 30 s, 甩去洗涤液, 用吸水纸拍干。重复此操作 4 次。每孔加入底物 50 μL, 轻轻振荡混匀, 37℃温育 5 min。避免光照。取出酶标板, 迅速加入 50 μL 终止液, 加入终止液后应立即测定结果。在 450 nm

波长处测定各孔的OD值。

1.2.4 免疫组织化学法操作步骤 上述40例手术标本10%甲醛固定,常规石蜡包埋,4 μm 连续切片HE染色,由病理科医师诊断核实。二步法检测IGF1;SP法检测AKT;PV9000法检测IGF1R,操作步骤严格按照说明书进行。结果判定表达结果以细胞染成黄色、黄褐色及棕褐色为阳性,计算阳性细胞数所占总细胞的百分比,取5个视野的算出平均值。1)根据显色细胞的比例计分:0分(显色细胞为0%);1分(显色细胞<10%);2分(显色细胞10%~50%);3分(显色细胞51%~80%);4分(显色细胞>80%)。2)根据细胞染色强度计分:0分(细胞无显色);1分(浅黄色);2分(棕黄色);3分(黄褐色)。积分=染色强度 $\times$ 阳性细胞数,积分范围0~12分, ≥ 4 分定义为阳性表达。

1.2.5 临床随访 自患者完成化疗出院后嘱每月复查CA125,如CA125有异常则复查彩超或者CT或者MRI,随访时间为1年,至本院检验科了解患者CA125变化情况,如有异常则至影像科了解是否进行CT或者MRI检查,电话形式随访了解患者自诉症状。

1.3 统计学方法

本资料采用SPSS 10.0统计软件,用 t 检验分析相关数据,采用 $\bar{x}\pm s$ 表示, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 ATP-TCA法对40例卵巢癌患者手术标本进行顺铂药敏检测

40例卵巢癌药敏结果发现16例出现顺铂耐药,24例无耐药(图1)。

2.2 耐药组和敏感组患者血清中IGF1表达比较

16例顺铂耐药组患者血清中IGF1表达值为 $35.869\ 4\pm 4.559\ 7$,24例顺铂敏感组患者血清中IGF1表达值为 $20.717\ 5\pm 3.745\ 9$,耐药组明显高于敏感组,两组相比差异有统计学意义($P=0.000\ 1$)。

2.3 耐药组和敏感组患者血清中IGF1R表达比较

16例顺铂耐药组患者血清中IGF1R表达值为 $182.613\pm 19.392\ 1$,24例顺铂敏感组患者血清中IGF1R表达值为 $127.671\ 5\pm 22.989\ 9$,耐药组明显高于敏感组,两组相比差异有统计学意义($P=0.000\ 1$)。

2.4 耐药组和敏感组患者血清中AKT表达比较

16例顺铂耐药组患者血清中AKT表达值为 $48.605\ 0\pm 6.662\ 9$,24例顺铂敏感组患者血清中AKT表达值为 $29.738\ 0\pm 6.807\ 9$,耐药组明显高于敏感组,两组相比差异有统计学意义($P=0.000\ 1$)。

2.5 耐药组和敏感组患者血清中MRP2表达比较

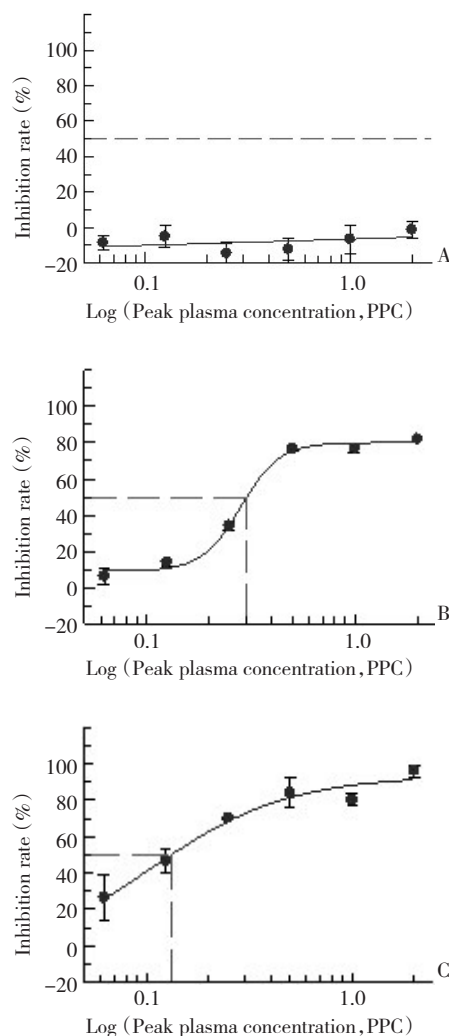
16例顺铂耐药组患者血清中MRP2表达值为 $35.869\ 4\pm 4.559\ 7$,24例顺铂敏感组患者血清中MRP2表达值为 20.7175 ± 3.7459 ,耐药组明显高于敏感组,两组相比差异有统计学意义($P=0.000\ 1$)。

2.6 IGF1、IGF1R、AKT和MRP2两两相关性分析

IGF1与IGF1R相关($P=0.000\ 1, r=0.755$),IGF1与AKT相关($P=0.000\ 1, r=0.812$),IGF1R与AKT相关($P=0.000\ 1, r=0.643$),IGF1与MRP2相关($P=0.018, r=0.493$),IGF1R与MRP2无相关性($P=0.173, r=0.231$),AKT和MRP2无相关性($P=0.106, r=0.274$)。

2.7 免疫组织化学结果

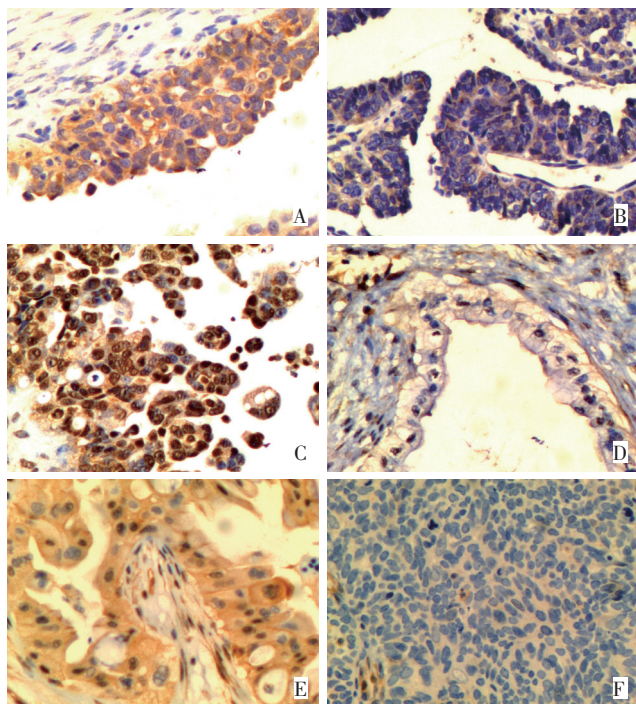
IGF1表达于细胞浆,耐药组呈强阳性表达,敏感组呈弱阳性或者阴性表达,顺铂耐药组和敏感组IGF1的表达相比较有统计学意义($P<0.05$,图2A、B);IGF1R表达于细胞核和细胞浆,耐药组呈强阳性表达,敏感组呈弱阳性表达,两者相比较有统计学意义($P<0.05$,图2C、D);AKT表达于细胞浆,耐药组呈强阳性表达,敏感组呈弱阳性表达,两者相比较有统计学意义($P<0.05$,图2E、F)。



A. Curves of cisplatin (DDP) drug resistance; B. Moderate sensitivity of carboplatin (CBP); C. Moderate sensitivity of doxorubicin (ADM)

图1 ATP-TCA结果显示不同个体的卵巢癌细胞对3种化疗药物的敏感性

Figure 1 ATP-TCA results exhibited the sensitivity of various individual ovarian cancer cells to three chemotherapeutic drugs



A. Positive IGF1 expression in the cisplatin-resistant group; B. Weak positive IGF1 expression in cisplatin-sensitive group; C. Positive IGF1R expression in cisplatin-resistant group; D. Weak positive IGF1R expression in cisplatin-sensitive group; E. Positive p-Akt expression in cisplatin-resistant group; F. Weak positive p-Akt expression in cisplatin-sensitive group
图2 两组IGF1、IGF1-R及AKT表达的免疫组织化学结果 (H&E×200)
Figure 2 Immunohistochemical results for IGF1, IGF1-R and AKT expressions in two groups (H&E×200)

2.8 临床随访结果

随访40例患者化疗结束(化疗方案为紫杉醇+铂类)后每月复查CA125情况,顺铂敏感组24例中有18例患者超过一年CA125一直处于正常值范围;6例患者超过半年CA125处于正常值范围;耐药组中有16例患者化疗结束后半年内CA125升高高于正常值,彩超或者MRI检查提示有复发病灶。

3 讨论

IGF1信号通路主要发挥促进细胞增殖和抗凋亡作用。目前研究证明,IGF1信号通路在子宫内膜癌^[2]、肺癌^[3-4]、乳腺癌和结直肠癌等众多恶性肿瘤的发展中起关键作用。在卵巢癌方面的研究开展较少,高华等^[5]研究胰岛素生长因子1及其受体在卵巢癌细胞增殖中的作用,提示IGF1信号通路参与卵巢癌的发生发展。而在卵巢癌化疗耐药方面的研究甚少,研究IGF1信号通路关键蛋白与多药耐药蛋白之间的相关性鲜见报道。本研究利用ATP-TCA法对卵巢癌手术标本进行药敏检测,ATP-TCA技术是目前较为理想、且惟一被药品监督管理部门许可使用的体外药敏检测方法^[6]。Neubauer等^[7]研究61例原发卵巢

上皮癌ATP-TCA结果和临床化疗敏感性的相关性,该方法的敏感性、特异性、阳性预测值和阴性预测值分别为90.0%、43.0%、62.0%和81.0%。本研究同时测定卵巢癌化疗方案中常用药物顺铂、阿霉素、卡铂进行药物敏感性测定。免疫组化检测手术标本组织中IGF1、IGF1R及AKT水平,因为患者术后化疗后标本获取困难,所以采取患者术后化疗后血清进行实验。检测耐药组和敏感组术后正规6个疗程化疗结束后血清中IGF1、IGF1R及AKT水平,分析其与多药耐药蛋白MRP2的相关性,旨在探讨IGF1信号通路是否参与耐药,为耐药卵巢癌的治疗寻找新的靶点。

卵巢癌预后差,其根本原因在于其化疗后易产生耐药,卵巢癌铂类耐药机制非常复杂,各个环节异常均有可能产生耐药,耐药的卵巢癌细胞表现均为细胞凋亡的明显减少^[8]。本研究显示,ATP-TCA法检出原发性顺铂耐药和敏感患者,临床随访研究结果证明与实验研究结果相似,但是由于样本量小,以及随访时间较短,如能得出3年或者5年生存率更有说服力。免疫组织化学结果显示耐药组中IGF1、IGF1R及AKT均为强阳性表达,与敏感组相比差异有统计学意义。ELISA法显示顺铂耐药组患者正规6个疗程化疗结束后血清中IGF1表达耐药组和敏感组相比,IGF1表达水平明显升高,差异有统计学意义($P<0.01$);IGF1R表达耐药组和敏感组相比,IGF1R表达水平明显升高,差异有统计学意义($P<0.01$);AKT表达耐药组和敏感组相比差异有统计学意义($P<0.01$)。与张晔等^[9]研究AKT和p-AKT蛋白高表达与p-gp介导的胃癌MDR有关相似。Tas等^[10]测定了上皮性卵巢癌患者血清中IGF1及IGFBP-3的表达情况,非耐药患者的表达,与本研究结果不同。Eckstein等^[11]使用顺铂作用于卵巢癌A2780及BG-1细胞发现,耐药性的出现与IGF-1R及其下游PI3K/AKT的活化有关,纯化的IGF-1可以激活IGF-1R,使多个卵巢癌细胞系出现对顺铂耐药大致相符。推测铂类药物的耐药与IGF1信号通路异常活化有关,顺铂原发耐药的患者在整个化疗过程中IGF1信号通路一直处于开放状态,影响化疗疗效。但是,对于顺铂敏感的患者在化疗过程中IGF1信号通路是否参与作用导致继发性耐药有待进一步研究。

多药耐药相关蛋白家族导致细胞内的化疗药物浓度降低,使肿瘤细胞对多种抗肿瘤药物产生耐药^[12]。MRPs是一类跨膜转运蛋白,广泛分布于正常组织中,但表达水平低,而在肿瘤组织中呈高水平表达。MRP2是MRPs家族一员,MRP2耐药谱特征对顺铂耐药^[13]。ELISA法显示顺铂耐药组患者正规6个疗程化疗结束后血清中MRP2表达耐药组和敏感组相

比,差异有统计学意义($P<0.01$)。陈亮等^[14]研究提示 MRP2 与上皮性卵巢癌的耐药显著相关,对初治上皮性卵巢癌患者铂类为基础的化疗疗效的预测具有一定价值。且 IGF1 与 MRP2 有明显的相关性^[15],再次证实 IGF1 与顺铂耐药有关,从患者血清中 IGF1 与 IGF1R,IGF1 与 AKT 有显著相关性来推断,IGF-1 与 IGF-IR 结合并激活 IGF-IR,导致自身磷酸化,激活下游的 AKT 信号通路,最后作用于与耐药相关的蛋白及因子。理论而言,IGF1R 与 MRP2 有相关性,AKT 和 MRP2 有相关性,但是本研究显示 IGF1R 与 MRP2 无相关性,AKT 和 MRP2 无相关性,分析可能的因为选取的标本例数不足,有待扩大样本量进一步深入研究;IGF 信号通路错综复杂,可能另一条或者几条通路异常活化;实验误差;化疗药物的影响。

综上所述,IGF1 信号通路关键分子 IGF1、IGF1R 和 AKT 在卵巢癌顺铂耐药患者中过表达并与耐药相关蛋白相关联,提示这些分子可能参与顺铂耐药,有关耐药分子机制有待进一步深入研究。

参考文献

- 1 Li R, Pourpak A, Morris SW, et al. Inhibition of the insulin-like growth factor-1 receptor(IGF1R) Tyrosine kinase as a novel cancer therapy approach[J]. J Med Chem, 2009, 52(16):4981-5004.
- 2 Zhang G, Li XP, Wang JL, et al. Preliminary investigation of the expression and functions of insulin receptor isoforms in endometrial carcinoma[J]. Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi, 2012,47(11):839-845.
- 3 Liao YD, Zhou S, Zhao JP, et al. Expression and significance of IGF1,IGF1R and AKT,the components of IGF signaling pathway, in primary adenocarcinoma of the lung[J]. J Prac Onco, 2006, 21(1): 15-19.[廖永德,周 晟,赵金平,等.IGF 信号通路关键蛋白 IGF1、IGF1R 和 AKT 在原发性肺癌中的表达及意义[J].实用肿瘤杂志, 2006,21(1):15-19.]
- 4 Sun Y, Zheng S, Torossian A, et al. Role of insulin-like growth factor-1 signaling pathway in cisplatin-resistant lung cancer cells[J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2012, 82(3):563-572.
- 5 Gao H, Shi J, Ge SF, et al. Effects of insulin-like growth factor 1 and its receptor on proliferation of ovarian cancer cells[J]. J Shanghai Jiaotong University (Medi Sci), 2008, 28(3):270-272.[高 华,施 君,葛盛芳,等.胰岛素生长因子 1 及其受体在卵巢癌细胞增殖中的作用[J].上海交通大学学报(医学版),2008,28(3):270-272.]
- 6 Zhang W. The clinical application of bioluminescence ex vivo tumor chemosensitivity assay techniques[J]. Chin J Lab Medi, 2005, 28(12):1316-1319.[张 伟.生物荧光肿瘤体外药敏检测技术的临床应用[J].中华检验医学杂志,2005,28(12):1316-1319.]
- 7 Neubauer H, Stefanova M, Solomayer E, et al. Predicting resistance to platinum-containing chemotherapy with the ATP tumor chemosensitivity assay in primary ovarian cancer[J]. Anti Res, 2008, 28(2A):949-955.
- 8 Bhutani J, Sheikh A, Niazi AK. Akt inhibitors: mechanism of action and implications for anticancer therapeutics[J]. Infect Agent Cancer. 2013,8(1):49.
- 9 Zhang Y, Qu XJ, Liu YP, et al. Correlations between the expressions of Akt,p-Akt and P-gp,Gst-pi in gastric cancer[J]. Chin J Can Pre Tre, 2009, 16(8):565-567.[张 晔,曲秀娟,刘云鹏,等.胃癌组织 Akt 和 p-Akt 蛋白及耐药相关蛋白表达临床意义的研究[J].中华肿瘤防治杂志,2009,16(8):565-567.]
- 10 Tas F, Karabulut S, Serilmez M, et al. Clinical significance of serum insulin-like growth factor-1 (IGF-1) and insulinlike growth factor binding protein-3 (IGFBP-3) in patients with epithelialovarian cancer[J]. Tumour Biol, 2013, 20. [Epub ahead of print].
- 11 Eckstein N, Servan K, Hildebrandt B, et al. Hyperactivation of the insulin-like growth factor receptor I signaling pathway is an essential event for cisplatin resistance of ovarian cancer cells[J]. Can Res, 2009, 69(7):2996-3003.
- 12 Sedláková I, Laco J, Tošner J, et al. Drug resistance proteins LRP, Pgp, MRP1, MRP3 and MRP5 in ovarian cancer patients[J]. Ceska Gynecol, 2013, 78(6):545-553.
- 13 Ke SZ, Ni XY, Zhang YH, et al. Camptothecin and cisplatin upregulate ABCG2 and MRP2 expression by activating the ATM/NF-κB pathway in lung cancer cells[J]. Int J Oncol, 2013, 42(4):1289-1296.
- 14 Chen L, Sheng XG, Li JD, et al. Expressions and clinical significance of EDD and MRP2 in epithelial ovarian cancer tissues[J]. Chin J Can Pre Tre, 2010, 17(11):847-850.[陈 亮,盛修贵,李俊东,等.上皮性卵巢癌组织 EDD 和 MRP2 蛋白表达临床意义的研究[J].中华肿瘤防治杂志,2010,17(11):847-850.]
- 15 Benabbou N, Mirshahi P, Cadillon M, et al. Hospicells promote up-regulation of the ATP-binding cassette genes by insulin-like growth factor-I via the JAK2/STAT3 signaling pathway in an ovarian cancer cell line[J]. Int J Oncol, 2013, 43(3):685-694.

(2013-08-02 收稿)

(2013-10-21 修回)

(本文编辑:贾树明)



作者简介

贾美群 硕士研究生。研究方向为妇科肿瘤的临床研究。

E-mail:jmq_sk@163.com