

• 国家自然科学基金进展综述 •

胰岛素样生长因子结合蛋白2在肿瘤恶性生物学行为中的作用及其临床应用*

高松 郝继辉

摘要 胰岛素样生长因子结合蛋白(insulin-like growth factor binding protein, IGFBPs)在机体的生长发育和增殖凋亡中发挥重要作用。该家族中,IGFBP2具有调控胰岛素样生长因子(insulin-like growth factor, IGF)的功能。IGFBP2通过自身独特的结构,不仅能与IGF结合,还与细胞外基质相互作用,进而激活下游相关信号通路,在肿瘤的生物学行为中发挥重要的作用。IGFBP2在多种恶性肿瘤中特异性高表达且与患者治疗和预后相关,具备作为诊断标记物和治疗靶点的潜力。本文结合国内外文献,就IGFBP2在肿瘤恶性生物学行为和临床应用中的研究进展进行综述。

关键字 胰岛素样生长因子结合蛋白 肿瘤 恶性进展 转移

doi:10.3969/j.issn.1000-8179.2017.16.499

Role of insulin-like growth factor binding protein 2 in tumor malignant biological behavior and its clinical application

Song GAO, Jihui HAO

Correspondence to: Jihui HAO; E-mail: haojihui@tjmuch.com

Department of Pancreatic Cancer, Tianjin Medical University Cancer Institute and Hospital; National Clinical Research Center for Cancer; Tianjin Key Laboratory of Cancer Prevention and Therapy, Tianjin's Clinical Research Center for Cancer, Tianjin 300060, China

This work was supported by the National Natural Science Foundation of China (No. 81672435)

Abstract Insulin-like growth factor binding proteins (IGFBPs) are crucial to cell growth, development, proliferation, and apoptosis in humans. Among IGFBPs, IGFBP2 is recognized as a regulator of insulin-like growth factor (IGF). Besides binding with IGF, IGFBP2 also interacts with extracellular matrix through its specific structure. IGFBP2 promotes the malignant phenotype of tumor by activating several important intracellular signal pathways. IGFBP2 is specifically overexpressed in several malignant tumors, and this overexpression is correlated with patient prognosis. IGFBP2 is regarded as a potential biomarker and a therapeutic target. This review briefly summarizes the latest progress of research on the role of IGFBP2 in tumor malignant biological behavior and its clinical application.

Keywords: insulin-like growth factor binding protein, tumor, malignant development, metastasis

胰岛素样生长因子结合蛋白2(insulin-like growth factor binding protein 2, IGFBP2)属于胰岛素生长因子(insulin-like growth factor, IGF)蛋白家族成员,在细胞的增殖、分化和凋亡中发挥重要作用。该轴共包括3个部分,2个低分子多肽配体IGF-I和IGF-II,其特异性受体有IGF-IR和IGF-IIR以及6个对IGF具有高亲和性的胰岛素样生长因子结合蛋白(IGFBPs)。有研究表明,IGFBP2异常表达与人类肿瘤的各种生物学行为关系密切,是肿瘤生物学领域的一个热点基因。

1 IGFBP2概述

胰岛素样生长因子结合蛋白2和两种IGF可以在循环中形成二叠体复合物,穿过内皮阻隔并达到局部组织,IGFBP2/IGF复合物能够与整合素或其他细胞外基质组成元件结合^[1]。通过与IGFBP2的结合,IGF以复合物的形式保存在局部组织中,因此具备“IGF容器”功能的IGFBP2对调节细胞周围IGF功能具有重要的作用^[2]。此外,IGFBP2/IGF复合体和IGFBP2的蛋白水解碎片,在IGF促进的细胞迁移中也发挥重要作用^[3]。

2 IGFBP2的结构

成熟的IGFBP2蛋白包括3段结构,富含半胱氨

作者单位:①天津医科大学肿瘤医院胰腺肿瘤科,国家肿瘤临床医学研究中心,天津市肿瘤防治重点实验室,天津市恶性肿瘤临床医学研究中心(天津市300060)

*本文课题受国家自然科学基金面上项目(编号:81672435)资助

通信作者:郝继辉 haojihui@tjmuch.com

酸的 N 端和 C 端,两端中间称为连接区的中间区域。实验证实,IGFBP2 的 N 端和 C 端都可以与 IGF-I 和 IGF-II 结合,但两端对 IGF 结合的亲和力不同^[4]。

2.1 IGFBP2 的整合素结合域

IGFBP2 蛋白具有 RGD 序列(精氨酸-甘氨酸-门冬氨酸),该序列位于人类 IGFBP2 氨基酸序列中的第 265~267 位^[5]。RGD 序列可介导 IGFBP2 与细胞膜上的整合素结合,目前已知可与 IGFBP2 结合的整合素包括 $\alpha 5 \beta 3$ 和 $\alpha 5 \beta 1$ ^[6-7]。

2.2 IGFBP2 的肝素结合域

IGFBP2 的中间区域包含组成形式为-XBBXB- (B 为基本基团,X 为亲水基团)的肝素结合区域(HBD)。这段可以被氨基糖苷识别的保守序列位于人类 IGFBP2 氨基酸序列中的 179~184 位^[8]。近来发现 HBD 区是 IGFBP2 与细胞外基质结合的关键区域,该区域也参与 IGFBP2 介导的细胞增殖和迁移^[9]。

2.3 IGFBP2 的核定位序列

IGFBP2 可以由核定位序列(nuclear localization sequence, NLS)介导进入细胞核^[10]。该 NLS 位于 IGFBP2 蛋白的中间连接区,通过与核转运蛋白 α/β 连接后形成转运复合体被转运入核。

IGFBP2 的 NLS 序列与 HBD 区域在氨基酸序列的 179~184 位存在交叉,类似的交叉在 IGFBP-3 和

IGFBP-5 中也有报道^[11]。这些交叉区域参与了 IGFBP2 与细胞外基质和其他蛋白如转铁蛋白和纤溶酶原激活物抑制剂等的结合,该结构特点反映出这些区域在不同 IGFBP 中的多功能性^[10]。

3 IGFBP2 在肿瘤进展中的作用

血浆中 IGFBP2 含量在所有 IGFBP 中排第二,并被证实在多种恶性肿瘤中表达增加,如胶质瘤^[12]、前列腺癌^[13]、乳腺癌^[14]、卵巢癌^[15]、肺癌^[16]、白血病^[17]、直肠癌^[18]等。近来研究不断发现 IGFBP2 表达与肿瘤恶性进展及预后明显相关。体外研究证实 IGFBP2 参与调节肿瘤细胞的增殖、侵袭和转移。本课题组最近通过体内、外模型和临床数据分析发现,IGFBP2 在胰腺癌组织中呈特异性高表达,且与患者淋巴结转移相关,明显影响患者总生存期^[19]。

转移是恶性肿瘤最重要的生物学行为之一,研究已证实 IGFBP2 通过其特殊的结构和生物学特性参与了转移中的多个步骤(图 1)。IGFBP2 在不同肿瘤中调控转移的机制略有不同:在直肠癌中,IGFBP2 通过激活神经元细胞黏连受体 L1 促进肿瘤运动并导致肝转移^[20];乳腺癌中,IGFBP2 通过协同 β -catenin 促进淋巴结转移^[6];胶质瘤细胞中,IGFBP2 促进肿瘤细胞表面的板状伪足形成并减少黏着斑形成,增强肿瘤细胞的运动能力并导致转移^[21]。

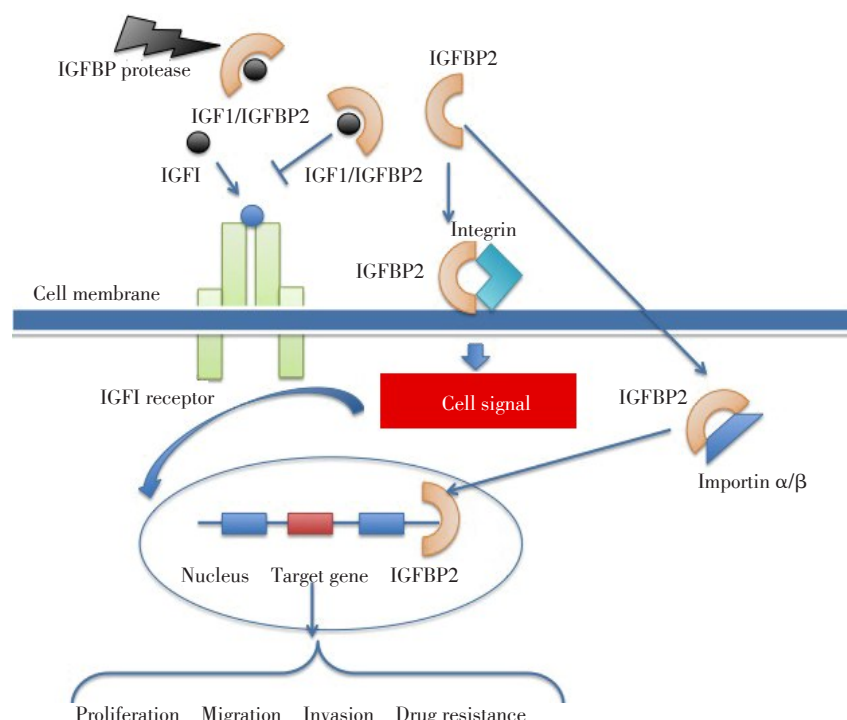


图 1 IGFBP2 的生物学功能及作用机制

Figure 1 The bio-function of IGFBP2 and related mechanisms

细胞外基质的降解已被证实是肿瘤发生侵袭转移的重要原因之一。IGFBP2 可通过激活基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinases, MMPs)进而降解细胞外基质成分如胶原蛋白、蛋白多糖、层黏连蛋白和纤连蛋白等^[22]。在胶质母细胞瘤中,IGFBP2 通过增强 MMP2 基因的表达导致肿瘤细胞侵袭能力增强。然而,肿瘤细胞核中并未发现 IGFBP2,提示 MMP 的表达可能并非由 IGFBP2 直接进行转录调控。膀胱癌中也有类似发现^[23]。但神经母细胞瘤中 IGFBP2 过表达可导致 MMP2 和 MMP11 的表达显著增高,而且 IGFBP2 的核定位序列直接参与该转录调控过程。因此,IGFBP2 可以通过核内调控和核外促进两种方式调节 MMP 蛋白的表达^[24]。

血管生成是肿瘤转移中的另一重要步骤。研究显示具备较强血管生成能力的肿瘤转移发生率明显提高。胶质母细胞瘤的基因表达谱显示 IGFBP2 和 VEGF 与肿瘤的血管生成明显相关,而且原位杂交实验显示 IGFBP2 与 VEGF 具备共定位表达,进一步证实 IGFBP2 与血管新生有关^[25]。神经母细胞瘤的基因表达谱提示 IGFBP2 过表达激活包括 VEGF 在内的一系列肿瘤血管新生相关基因的表达。IGFBP2 可进入细胞核,结合在 VEGF 的启动子区,增加 VEGF mRNA 的表达,提示 IGFBP2 有活化 VEGF 转录的效应^[26]。黑色素瘤细胞与人脐血内皮细胞共培养后,肿瘤分泌的 IGFBP2 通过与 α V β 3 整合素结合,激活 PI3K/Akt 通路导致促血管新生因子 VEGF-A 表达上调,最终导致肿瘤血管形成^[27]。

4 IGFBP2 介导的肿瘤进展相关信号通路

4.1 依赖于 IGF/IGFR 的肿瘤进展相关信号通路

IGFBP2 行使转运 IGF-I/II 蛋白的功能,并调控 IGF/IGFR 信号通路,普遍观点认为 IGFBP2 可增强 IGFR 的活性并促进肿瘤进展,但在横纹肌肉瘤细胞中却发现 IGFBP2 抑制 IGF1R 的激活。Huang 等^[28]曾对 IGF/IGFR/IGFBP 轴的基因多态性与亚洲人群中食管癌和肺癌发病风险的关系进行了 Meta 分析,并发现二者呈正相关。乳腺癌细胞中,IGFBP2 能够通过激活 IGF-I/IGF-1R 信号通路募集内皮细胞至肿瘤周围,而内皮细胞的募集是乳腺癌转移的重要步骤^[14]。IGF/IGFR 信号通路在肿瘤中经常与其他生长因子通路协同作用,例如 IGF/IGFR 可通过 RAS-RAF-MAPK 通路诱导肿瘤细胞发生上皮间质转化,也可与 PI3K/Akt/mTOR 协同促进肿瘤转移。

4.2 不依赖于 IGF/IGFR 的肿瘤进展相关信号通路

前列腺癌^[13]中,微阵列表达谱提示 IGFBP2 表达可导致 PTEN 表达缺失以及 PI3K/Akt 的激活。本课题组在胰腺癌中也发现了类似的现象:IGFBP2 的表

达与 PTEN 在肿瘤组织及癌旁正常组织中的表达呈明显负相关,而且上调肿瘤细胞中的 IGFBP2 后,PTEN 的表达明显下降,下游 PI3K 通路显著激活^[19];另一方面,在 PTEN 表达缺失的肿瘤中,IGFBP2 表达明显增高,使用 PI3K 的抑制剂 LY294002 治疗这些肿瘤细胞时,IGFBP2 表达降低至基线水平,该结果提示 PI3K/Akt 通路参与 PTEN 缺失肿瘤中的 IGFBP2 表达调控。在乳腺癌细胞株 MCF-7 中也发现了类似的结果,PI3K 抑制剂处理细胞后,调控 IGFBP2 表达的转录因子 SP-1 表达减少,进而导致 IGFBP2 表达下降^[14]。在粒细胞白血病和急性淋巴细胞白血病中,IGFBP2 已被证实通过影响 PTEN/PI3K/Akt 通路导致肿瘤运动能力显著增强^[29];一些实体肿瘤如肺腺癌,三阴乳腺癌中,IGFBP2 也被发现可激活 PI3K/Akt 通路,且与肿瘤转移明显相关^[14]。

整合素是具备跨细胞膜的异质二聚体结构的蛋白家族。整合素 α 5 和 β 1 亚基可与 IGFBP2 的 RGD 序列结合并介导 IGF 非依赖的下游信号通路^[30]。在胶质母细胞瘤和尤文肉瘤中,研究证实 IGFBP2 过表达后,整合素 α 5 和 β 1 表达增多^[31]。胶质瘤中整合素 α 5 β 1 与 IGFBP2 的 RGD 序列相结合,进而通过整合素相关激酶激活 NF- κ B 信号通路,最终导致体外肿瘤细胞的运动能力明显增强。黏着斑激酶是整合素信号通路的关键激酶,整合素 β 1 亚基可以招募 FAK,而 FAK 在多种肿瘤中呈高表达。之前的研究提示 IGFBP2 可能通过整合素间接激活 FAK 诱导肺癌中的 dasatinib 耐药^[32]。此外,IGFBP2 在前列腺癌中可以通过整合素 β 1 亚基导致 PTEN 磷酸化并失活,所以 PTEN 很可能是 IGFBP2/整合素通路的下游调控基因。

IGFBP2 在卵巢癌细胞系中激活 JNK 和 ERK1/2 信号通路,最终促进肿瘤增殖。IGFBP2 过表达的胶质瘤细胞中,JNK 和 ERK1/2 信号通路也都被 IGFBP2 激活,但是与肿瘤细胞迁移相关的 JNK 通路受 IGFBP2- α 5 信号通路调控,而 ERK1/2 并不受该通路影响^[33]。Han 等^[34]研究结果却证实外源性 IGFBP2 是通过 β 1 信号通路促进胶质瘤细胞的侵袭和转移,当然外源性和内源性 IGFBP2 的过表达可能通过完全不同的下游信号通路发挥作用。

5 IGFBP2 在临床诊治中的应用

5.1 IGFBP2 作为肿瘤诊断标记物

IGFBP2 在多种肿瘤中的特异性高表达及其在与肿瘤恶性进展相关的多条信号通路中的核心作用引起了学者们的关注,IGFBP2 在前列腺癌和卵巢癌中已被作为辅助诊断和临床分期的肿瘤标记物。

乳腺癌患者肿瘤组织中,IGFBP2 的表达水平和

beta-catenin 正相关,而且 IGFBP2/beta-catenin 高表达的患者淋巴结转移率明显较高^[35]。三阴乳腺癌患者 IGFBP2 升高提示 PTEN 表达缺失和较晚的临床分期^[36]。

Hur 等^[37]发现在胃癌患者血浆中 IGFBP2 的水平 (805.23 ± 590.56) ng/mL 较健康对照 (459.61 ± 277.01) ng/mL 明显升高,且 IGFBP2 在较大肿瘤 (>6 cm) 和较高的 T 分期 (T3/T4) 中水平更高,多因素变量 Cox 回归分析发现 IGFBP2 可以作为预测胃癌患者远期预后的独立预后因素。因此 IGFBP2 可能作为胃癌的较特异的生物学标记物。

在胰腺癌中,IGFBP2 最先在胰液中被发现较健康人表达明显升高^[38]。Kendrick 等^[39]曾提出在血清中联合检测 IGFBP2 和间皮素表达对胰腺癌有一定的诊断价值。本课题组前期研究发现,IGFBP2 在胰腺癌组织中较癌旁组织和正常胰腺组织中表达均明显增高,且与胰腺周围淋巴结转移明显相关,影响患者的总生存期^[19]。

5.2 IGFBP2 作为肿瘤预后和疗效评估标记物

内分泌治疗无效的乳腺癌患者中 IGFBP2 表达显著增高,且 IGFBP2 高表达的患者预后明显较差,体外试验证实沉默 IGFBP2 可以逆转肿瘤细胞对他莫西芬的耐药^[14]。

前列腺癌合并糖尿病的患者血浆中 IGFBP2 水平较血糖正常患者明显升高,而且多烯紫杉醇在 IGFBP2 升高患者组中的客观缓解率减低,提示高糖引起的 IGFBP2 可能参与前列腺癌对紫杉醇类药物的耐药^[40]。

食管癌中,顺铂化疗耐药的患者的血浆和肿瘤组织中 IGFBP2 较化疗敏感患者明显增高,沉默 IGFBP2 表达联合 Akt 或 MEK 抑制剂可以增强顺铂对食管癌细胞的杀伤作用,这一发现提示 IGFBP2 抑制剂联合顺铂可能作为食管癌化疗的新辅助化疗方案^[41]。

McCaffery 等^[42]提出 IGFBP2 低表达的胰腺癌肝转移患者对 IGF1R 的抑制剂 ganitumab 联合吉西他滨的化疗方案具有极高的治疗应答率,结合本课题组研究结果^[19],提示 IGFBP2 在胰腺癌中的表达增加不仅增加肿瘤负荷和转移风险,也可能是胰腺癌对化疗易于产生耐药的重要原因之一。

5.3 IGFBP2 作为肿瘤治疗靶点

多项研究证实 IGFBP2 在胶质瘤中表达提示肿瘤进展,近来最新研究提示 IGFBP2 的中和抗体治疗可以明显抑制 IGFBP2 相关通路的激活,并最终抑制肿瘤细胞的增殖和迁移^[12]。IGFBP2 的抑制剂 OGX-225 也在乳腺癌的临床前研究中证实可以逆转乳腺癌细胞的恶性表型。

6 结语

随着对 IGFBP2 的结构及其在肿瘤细胞中相关通路的研究不断深入,IGFBP2 在肿瘤恶性进展中的作用和相关机制将不断被揭示,相应作用靶点的中和抗体和小分子抑制剂也会不断涌现。IGFBP2 在肿瘤辅助诊断、肿瘤生物学行为预测、治疗预后评估和治疗靶效应的肿瘤生物标记物应用中的价值值得进一步研究。

参考文献

- [1] Sunderic M, Dukanovic B, Malenkovic V, et al. Molecular forms of the insulin-like growth factor-binding protein-2 in patients with colorectal cancer[J]. *Exp Mol Pathol*, 2014, 96(1):48-53.
- [2] Mitutsova V, Yeo Y, Davaze R, et al. Adult muscle-derived stem cells engraft and differentiate into insulin-expressing cells in pancreatic islets of diabetic mice[J]. *Stem Cell Res Ther*, 2017, 8(1):86.
- [3] Krickler JA, Towne CL, Firth SM, et al. Structural and functional evidence for the interaction of insulin-like growth factors (IGFs) and IGF binding proteins with vitronectin[J]. *Endocrinology*, 2003, 144(7):2807-2815.
- [4] DeMambro VE, Le PT, Guntur AR, et al. Igfbp2 Deletion in Ovariectomized Mice Enhances Energy Expenditure but Accelerates Bone Loss[J]. *Endocrinology*, 2015, 156(11):4129-4140.
- [5] Yoneyama T, Ohtsuki S, Honda K, et al. Identification of IGFBP2 and IGFBP3 As Compensatory Biomarkers for CA19-9 in Early-Stage Pancreatic Cancer Using a Combination of Antibody-Based and LC-MS/MS-Based Proteomics[J]. *PLoS One*, 2016, 11(8):e0161009.
- [6] Foulstone EJ, Zeng L, Perks CM, et al. Insulin-like growth factor binding protein 2 (IGFBP-2) promotes growth and survival of breast epithelial cells: novel regulation of the estrogen receptor[J]. *Endocrinology*, 2013, 154(5):1780-1793.
- [7] Pereira JJ, Meyer T, Docherty SE, et al. Bimolecular interaction of insulin-like growth factor (IGF) binding protein-2 with alphavbeta3 negatively modulates IGF-I-mediated migration and tumor growth[J]. *Cancer Res*, 2004, 64(3):977-984.
- [8] Wiedmer P, Schwarz F, Grosse B, et al. Gender-specific effects on food intake but no inhibition of age-related fat accretion in transgenic mice overexpressing human IGFBP-2 lacking the Cardin-Weintraub sequence motif[J]. *J Cell Commun Signal*, 2015, 9(2):143-150.
- [9] Lund J, Sondergaard MT, Conover CA, et al. Heparin-binding mechanism of the IGF2/IGF-binding protein 2 complex[J]. *J Mol Endocrinol*, 2014, 52(3):345-355.
- [10] Azar WJ, Zivkovic S, Werther GA, et al. IGFBP-2 nuclear translocation is mediated by a functional NLS sequence and is essential for its pro-tumorigenic actions in cancer cells[J]. *Oncogene*, 2014, 33(5):578-588.
- [11] Russo VC, Schutt BS, Andaloro E, et al. Insulin-like growth factor binding protein-2 binding to extracellular matrix plays a critical role in neuroblastoma cell proliferation, migration, and invasion[J]. *Endocrinology*, 2005, 146(10):4445-4455.
- [12] Phillips LM, Zhou X, Cogdell DE, et al. Glioma progression is mediated by an addiction to aberrant IGFBP2 expression and can be blocked using anti-IGFBP2 strategies[J]. *J Pathol*, 2016, 239(3):355-364.
- [13] Komisarof J, McCall M, Newman L, et al. A four gene signature predictive of recurrent prostate cancer[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(2):

- 3430-3440.
- [14] Hawsawi Y, Humphries MP, Wright A, et al. Deregulation of IGF-binding proteins -2 and -5 contributes to the development of endocrine resistant breast cancer in vitro[J]. *Oncotarget*, 2016, 7(22): 32129-32143.
- [15] Huang YF, Cheng WF, Wu YP, et al. Circulating IGF system and treatment outcome in epithelial ovarian cancer[J]. *Endocr Relat Cancer*, 2014, 21(2):217-229.
- [16] Hu Q, Huang L, Kuang X, et al. Is insulin-like growth factor binding protein 2 associated with metastasis in lung cancer?[J]. *Clin Exp Metastasis*, 2014, 31(5):535-541.
- [17] Kuhn A, Kaiser M, Neumann M, et al. High expression of IGFBP2 is associated with chemoresistance in adult acute myeloid leukemia [J]. *Leuk Res*, 2011, 35(12):1585-1590.
- [18] Renehan AG, Jones J, Potten CS, et al. Elevated serum insulin-like growth factor (IGF)-II and IGF binding protein-2 in patients with colorectal cancer[J]. *Br J Cancer*, 2000, 83(10):1344-1350.
- [19] Gao S, Sun Y, Zhang X, et al. IGFBP2 Activates the NF-kappaB Pathway to Drive Epithelial-Mesenchymal Transition and Invasive Character in Pancreatic Ductal Adenocarcinoma[J]. *Cancer Res*, 2016, 76(22):6543-6554.
- [20] Ben-Shmuel A, Shvab A, Gavert N, et al. Global analysis of L1-transcriptomes identified IGFBP-2 as a target of ezrin and NF-kappaB signaling that promotes colon cancer progression[J]. *Oncogene*, 2013, 32(27):3220-3230.
- [21] Wang GK, Hu L, Fuller GN, et al. An interaction between insulin-like growth factor-binding protein 2 (IGFBP2) and integrin alpha5 is essential for IGFBP2-induced cell mobility[J]. *J Biol Chem*, 2006, 281(20):14085-14091.
- [22] Wicczorek E, Jablonska E, Wasowicz W, et al. Matrix metalloproteinases and genetic mouse models in cancer research: a mini-review [J]. *Tumour Biol*, 2015, 36(1):163-175.
- [23] Verma S, Kesh K, Ganguly N, et al. Matrix metalloproteinases and gastrointestinal cancers: Impacts of dietary antioxidants[J]. *World J Biol Chem*, 2014, 5(3):355-376.
- [24] Wang X, Zhang Y, Chang Y, et al. Elevation of IGFBP2 contributes to mycotoxin T-2-induced chondrocyte injury and metabolism[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2016, 478(1):385-391.
- [25] Zhu Z, Zhong H, Zhou Q, et al. Inhibition of PKR impairs angiogenesis through a VEGF pathway[J]. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2015, 308(6):E518-524.
- [26] Talbot NC, Caperna TJ. Proteome array identification of bioactive soluble proteins/peptides in Matrigel: relevance to stem cell responses[J]. *Cytotechnology*, 2015, 67(5):873-883.
- [27] Das SK, Bhutia SK, Azab B, et al. MDA-9/syntenin and IGFBP-2 promote angiogenesis in human melanoma[J]. *Cancer Res*, 2013, 73(2):844-854.
- [28] Huang, XP, Zhou WH, Zhang YF. Genetic variations in the IGF-IGFR-IGFBP axis confer susceptibility to lung and esophageal cancer[J]. *Genet Mol Res*, 2014, 13(1):2107-2019.
- [29] Milani M, Laranjeira AB, de Vasconcellos JF, et al. Plasma Hsp90 Level as a Marker of Early Acute Lymphoblastic Leukemia Engraftment and Progression in Mice[J]. *PLoS One*, 2015, 10(6):e0129298.
- [30] Patil SS, Railkar R, Swain M, et al. Novel anti IGFBP2 single chain variable fragment inhibits glioma cell migration and invasion[J]. *J Neurooncol*, 2015, 123(2):225-235.
- [31] Schutt BS, Langkamp M, Rauschnabel U, et al. Integrin-mediated action of insulin-like growth factor binding protein-2 in tumor cells[J]. *J Mol Endocrinol*, 2004, 32(3):859-868.
- [32] Lu H, Wang L, Gao W, et al. IGFBP2/FAK pathway is causally associated with dasatinib resistance in non-small cell lung cancer cells[J]. *Mol Cancer Ther*, 2013, 12(12):2864-2873.
- [33] Mendes KN, Wang GK, Fuller GN, et al. JNK mediates insulin-like growth factor binding protein 2/integrin alpha5-dependent glioma cell migration[J]. *Int J Oncol*, 2010, 37(1):143-153.
- [34] Han S, Li Z, Master LM, et al. Exogenous IGFBP-2 promotes proliferation, invasion, and chemoresistance to temozolomide in glioma cells via the integrin beta1-ERK pathway[J]. *Br J Cancer*, 2014, 111(7):1400-1409.
- [35] Sehgal P, Kumar N, Praveen Kumar VR, et al. Regulation of protumorigenic pathways by insulin like growth factor binding protein2 and its association along with beta-catenin in breast cancer lymph node metastasis[J]. *Mol Cancer*, 2013, 12:63.
- [36] Dean SJ, Perks CM, Holly JM, et al. Loss of PTEN expression is associated with IGFBP2 expression, younger age, and late stage in triple-negative breast cancer[J]. *Am J Clin Pathol*, 2014, 141(3):323-333.
- [37] Hur H, Yu EJ, Ham IH, et al. Preoperative serum levels of insulin-like growth factor-binding protein 2 predict prognosis of gastric cancer patients[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(7):10994-11003.
- [38] Chen R, Pan S, Yi EC, et al. Quantitative proteomic profiling of pancreatic cancer juice[J]. *Proteomics*, 2006, 6(13):3871-3879.
- [39] Kendrick ZW, Firpo MA, Repko RC, et al. Serum IGFBP2 and MSLN as diagnostic and prognostic biomarkers for pancreatic cancer[J]. *HPB (Oxford)*, 2014, 16(7):670-676.
- [40] Biernacka KM, Uzoh CC, Zeng L, et al. Hyperglycaemia-induced chemoresistance of prostate cancer cells due to IGFBP2[J]. *Endocr Relat Cancer*, 2013, 20(5):741-751.
- [41] Myers AL, Lin L, Nancarrow DJ, et al. IGFBP2 modulates the chemoresistant phenotype in esophageal adenocarcinoma[J]. *Oncotarget*, 2015, 6(28):25897-25916.
- [42] McCaffery I, Tudor Y, Deng H, et al. Putative predictive biomarkers of survival in patients with metastatic pancreatic adenocarcinoma treated with gemcitabine and ganitumab, an IGF1R inhibitor[J]. *Clin Cancer Res*, 2013, 19(15):4282-4289.

(2017-03-06 收稿)

(2017-07-17 修回)

(编辑:郑莉 校对:周晓颖)



作者简介

高松 专业方向为胰腺肿瘤的外科治疗。

E-mail: foxgao2004@163.com