



胰岛素样生长因子信号轴与其抑制剂在肿瘤中的作用

田静,付瑶,孙钰,王志浩

(西北大学 生命科学学院/西部资源生物与现代生物技术教育部重点实验室,陕西 西安 710069)

摘要 胰岛素样生长因子(IGFs)是一种体内平衡调节因子,参与全身多种生理、合成和代谢过程,在促进生长中起着关键的自分泌、旁分泌和内分泌作用,涉及多种组织器官内细胞增殖、分化和凋亡的调节。大量体内、体外实验及临床报道发现 IGFs 分子的异常表达在各种呼吸系统、消化道恶性肿瘤、生殖系统肿瘤及其他肿瘤的增殖侵袭过程中都起到十分重要的作用。从临床角度来看,异常表达的 IGF 信号轴分子可被认定为癌症的诊断标志物、预后因素和现代抗肿瘤治疗的靶点。因此,针对不同肿瘤组织中 IGFs 变化所引发的下游分子及信号通路改变,配合靶向分子抑制剂进行针对性用药,可能成为治疗癌症的新方式。总结了 IGFs 信号轴在正常人体与癌症组织发展中的变化,并对 IGFs 信号轴的小分子抑制剂进行归纳,希望能为以后的癌症临床治疗与研究提供借鉴,为未来分子靶向治疗辅助癌症用药提供一定的参考。

关键词 胰岛素样生长因子;肿瘤;抑制剂;靶点治疗

中图分类号:Q71 DOI:10.16152/j.cnki.xdxbr.2024-05-010

The roles of Insulin-like growth factor signaling axis and its inhibitors in tumors

TIAN Jing, FU Yao, SUN Yu, WANG Zhihao

(Key Laboratory of Resource Biology and Biotechnology in Western China, Ministry of Education/
College of Life Sciences, Northwest University, Xi'an 710069, China)

Abstract Insulin-like growth factors (IGFs) are homeostasis regulatory factors that participate in diverse physiological, synthetic and metabolic processes throughout the body and play key autocrine, paracrine and endocrine roles in promoting growth, involving the regulation of cell proliferation, differentiation and apoptosis in various tissues and organs. Numerous *in vivo* and *in vitro* experiments and clinical reports have found that the abnormal expression of IGF molecules plays a crucial role in the proliferation and invasion of various organ cancers, reproductive system cancers and other tumors. From a clinical perspective, IGF signaling axis can be recognized as potential biomarkers in diagnosis, prognosis, and therapy for cancer. Therefore, targeting the downstream molecular and signaling pathway changes caused by IGFs in different cancer tissues, combined with targeted molecular inhibitors for targeted drug use, may become a new way to treat cancer. Here, we summarize the changes of IGFs signaling in different tumor tissues, and include the small molecule inhibitors of IGFs axis. This review aims to provide guidance for future clinical treatment and research of cancer to a cer-

收稿日期:2024-07-28

基金项目:国家自然科学基金面上项目(32170618)

第一作者:田静,女,教授,博士生导师,从事分子遗传与发育研究,tianjing@nwu.edu.cn。

tain extent, and to provide some reference for the use of molecular targeted therapy as an adjunct to cancer drugs in the future.

Keywords IGFs; tumors; inhibitors; target therapy

胰岛素样生长因子 (insulin-like growth factors, IGFs) 与垂体前叶分泌的生长激素 (growth hormone, GH) 功能密切相关^[1], 构成生长激素胰岛素样生长因子轴 (GHI/GFS), 他们的分泌受到生长激素释放激素 (growth hormone releases hormones, GHRH)、饥饿素 (ghrelin) 等多种因子的影响, 涉及体内生长、发育、凋亡等多方面的调控作用^[1-2], 其组成主要分为配体、受体及结合蛋白三部分。

配体 IGF-1 主要在肝脏产生并发挥内分泌活性, 在其他组织合成的 IGF-1 则以旁分泌/自分泌的方式发挥作用^[3]。IGF-1 通过增加细胞内周期蛋白表达的方式促进有丝分裂, 通过抑制 BAX 蛋白起到抗凋亡的作用。此外 IGF-1 还可以控制细胞因子 (IL-3, IL-14) 的产生, 参与调节机体免疫应答的过程^[4]。IGF-1 的分泌与年龄、性别、饮食和营养的关系较密切^[6-7], 并且受雌激素、促肾上腺皮质激素、促甲状腺素释放激素、卵泡刺激素、人体绒毛膜促性腺激素等多种体内激素的协调。值得一提的是, 虽然 GH 的释放具有脉动性, 但其对 IGF-1 的影响相对稳定, 同时 IGF-1 也可以反馈并负向调节 GH 分泌^[6]。配体 IGF-2 与 IGF-1 有 67% 的同源性^[8], 具有类似的增殖和抗凋亡作用。IGF-2 与胰岛素受体的 A 亚型有高亲和力, 主要增强有丝分裂, 而不是代谢作用^[9]。IGF-2 的表达也受激素调节, 受肥胖等生活方式因素影响^[6], 但 GH 对 IGF-2 表达无调节作用^[10]。

IGFs 通过特定的糖蛋白膜受体发挥作用, 包括 I 型 (IGF-1R)、II 型 (IGF-2R)、胰岛素受体 (IR) 和杂交受体 (IGF-1R/IR)。IGF1R 的表达受类固醇激素和各类生长因子 (如 FGF, PDGF, EGF) 的影响, 配体与 IGF-1R 结合激活受体酪氨酸激酶活性, 导致下游蛋白磷酸化, 进而激活 IRS/MAPK/AKT/mTOR 等多种信号通路^[11]。IR 和 IGF-1R 是具有高度同源性的跨膜酪氨酸激酶受体, 它们的功能也部分重叠, 但传统上认为 IR 是新陈代谢的调节因子, 而 IGF-1R 控制着全身和器官的生长。IGF-1 和 IGF-2 的大部分活性都是由 I 型受体介导的, 缺乏酪氨酸激酶功能的 IGF-2R 通过结合和内化其配体来清除循环中的 IGF-

2, 然后进行溶酶体降解^[12]。该受体对 IGFs 的成熟和清除具有潜在意义, 它通过 G 蛋白偶联机制介导 IGFs 下游的信号转导^[6]。

胰岛素样生长因子结合蛋白 (IGFBPs) 是与 IGFs 相结合, 负责携带转运的蛋白质分子, 人体中 6 个 IGFBPs 与 IGF-1 和 IGF-2 具有高亲和力的结合, 调节 IGFs 的生物利用度, 转运和调节 IGFs 与细胞表面受体的相互作用^[13]。其中胰岛素样生长因子结合蛋白 3 (IGFBP-3) 在血液循环中含量最多, 血液中 ~90% 的 IGF-1 主要与 IGFBP-3 相关^[14], 而其他结合蛋白如 IGFBP-2、IGFBP-4 和 IGFBP-5 在大脑中表达更丰富。IGFBPs 与 IGFs 的结合可以保护它们不被蛋白水解降解, 在将 IGFs 传递到目标组织后, 通过酶解将其解离, 使其具有活性。IGFBPs 在癌症中作用独立, 一般认为其在癌症发生中的作用可能更为复杂^[15]。

1 IGF 轴信号通路与癌症

IGF 轴因子在肿瘤中的表达情况与正常人体内存在巨大差异。现代科学认为, 正是由于这些分子的表达情况改变, 才使得肿瘤的增殖侵袭现象更为严重, 针对癌症的治疗效果也不稳定, 因此, 厘清 IGF 轴相关因子在癌症中的改变情况, 成为治疗癌症的重点之一。

1.1 IGF 与肺癌 (lung cancer, LC)

从支气管上皮异常增生时期开始, 直至晚期肺癌时期, IGF-1 和 IGF-2 在肺部都有较为异常的高表达现象。在非小细胞肺癌 (NSCLC) 和小细胞肺癌 (SCLC) 两种类型的肺癌组织中, 常见 IGF-1 含量异常升高和 IGFBP-3 的降低, 这些表现与癌症风险显著相关^[16]。其中, IGF-1 浓度与 NSCLC 的组织学亚型、较大的肿瘤体积、晚期、局部淋巴结转移、全身炎症和较差的预后呈正相关^[17], 血清中 IGFBP-3 浓度与 LC 风险呈显著负相关^[18], 这可能与 IGFBP-3 与 IGF-1 结合能力的改变有关, 其增殖和抗凋亡的能力受到抑制^[19]。此外, 研究发现 NSCLC 患者肿瘤切除后 IGF-1 水平降低, 表明 IGF-1 可作为潜在的预后标志物。同样, IGF-2 在肺癌组织中的作用也十分显著, 与

IGF-2 阴性 LC 患者相比,IGF-2 阳性 LC 患者的 5 年生存期较短^[20]。在体外培养的肺癌细胞中发现了 IGF-1 的局部富集,推测来自于生长因子的自分泌作用,且外源添加 IGF-1 和 IGF-2 对细胞增殖具有增强作用。

IGF-1 的表达量和磷酸化 IGF-1R 以及 IR 的情况呈正相关,IGF-1R 与 IR 的高表达量是腺癌(ADC)预后不良的 1 个指标^[21]。大约 20% 的 SCLC 患者中检测到 IGF-1R 拷贝数增加,晚期 NSCLC 患者 IGF1RmRNA 表达增加时,无进展生存期(progression free survival, PFS)和总生存期(overall survival, OS)较阴性组更短^[22]。在 ADC 中,IGF-1R 的表达是 LC 复发的一个独立因素,其表达量的增加,有时也意味着转移及局部浸润能力的增强,因而 IGF-1R 可预测治疗反应。

在实体瘤中 IGFBPs 的特定表达模式与生存期相关,可作为肺癌的预后生物标志物和 NSCLC 的潜在靶标^[23,25]。IGFBP-1、IGFBP-2 和 IGFBP-4 在腺癌中的高表达以及 IGFBP-3 启动子在超过 60% 的 NSCLC(1 期)中发生高甲基化,与预后恶化有关(表现为较低的 DSS、DFS 和 OS)。尤其是在亚洲人群中,IGFBP-3 可以作为预测肺癌和食道癌风险的有用的生物标志物^[26-27]。在 LC 患者中,IGFBP-3 血浆水平与较低的临床肿瘤分级和分期、改善总生存期相关,在 LC 细胞系中过表达 IGFBP-3 可抑制肿瘤生长和侵袭^[28]。然而,在鳞状细胞癌(SCC)患者中,IGFBP-2、IGFBP-5 的高表达与良好的 OS 相关。可能 IGFBP-5 抑制大多数 IGF-1 促细胞增殖及抑制细胞凋亡作用有关,进而在 SCC 患者中产生好的 OS。同样,IGFBP-4 也具有作为癌症生物标志物的潜力,研究发现,它在肺癌的各个阶段均显著高于健康个体^[29],而 NSCLC 患者的 IGFBP-6 和 IGFBP-7 的表达低于健康个体^[30]。

1.2 IGF 与乳腺癌(breast cancer, BC)

IGF-1 水平与乳腺癌风险相关,已有研究表明,IGF-1 和 IGFBP3 浓度升高与 BC 风险相关性仅存在于绝经前的年轻患者中,而在绝经后并无相关性。表明 IGF-1 的浓度增加大大提高了绝经前 BC 风险^[31]。IGF-1 的增加会促进乳腺癌的发生与发展,绝经后妇女体内 IGF-1 水平升高与末端导管小叶单位(terminal duct lobular unit, TDLU)升高有关,TDLU 是引起 BC 风险升高的主要结构。IGF-1 血清浓度被认为是 BC 患者的预后

因素之一,与患者 OS 呈相关性^[32],高水平的 IGF-1 与更高的死亡率相关^[33]。在高分化和中分化肿瘤中,IGF-1 的表达明显高于低分化和未分化肿瘤(分别为 33% 和 17%)。与正常乳腺组织相比,三阴乳腺癌(triple negative breast cancer, TNBC)患者 IGF-1 和 IGF-1R 的表达(分别为 62.79% 和 83.72%)高于非 TNBC 患者(分别为 35.86% 和 20.75%),高 IGF-1 或 IGF-1R 水平预示着更差的临床结果^[34]。蛋白质组学数据分析显示,IGF-1 信号通路在早期和高危乳腺癌患者中显著富集,其相关 miRNA 可以作为生物标志物存在^[35]。在 BC 组织中 IGF-2 的含量往往较 IGF-1 更高(mRNA 和蛋白),较高的 IGF2 水平与较差的预后相关^[36]。体外模型显示,IGF-2 能够与 IGF-1R 和 IR-A 结合,促进 ER-A 和 ER-B 的磷酸化并向细胞核、线粒体等转移,激活细胞存活途径,该过程不需要雌激素的参与^[37]。

IGF-1R 在 BC 中普遍上调,其血清水平高与 BC 较差的预后相关,与转移性 BC 的淋巴结转移、高死亡率、高复发、远处转移和较低的治疗分辨率之间存在正相关。这些观察结果同时适用于 TNBC 和非 TNBC 病例^[38]。IGF-1R 阳性表达也与雌激素受体(estrogen receptor, ER)状态相关。在 ER 阳性的 BC 组织中,IGF-1R 的表达约为 40%~60%,而 ER 阴性中仅为 10%~20%^[39-40]。相关统计显示,IGF-1R 在 BC 中的阳性率为 86%,而在邻近的正常乳腺组织中的阳性率仅为 3%,在化疗期间,47.2% 的 BC 患者中 IGF-1R 表达下降^[41]。IGF-1 和 IGF-1R 及 IGF-1/IGF-1R 系统的高表达并不会影响 HER2 乳腺癌患者的 OS 和 DFS,但在 TNBC 中往往导致较差的 DFS。IGF-1/IGF-1R 系统促进 FAK 信号转导途径的激活,进而调节 YAP 的核积累及其靶基因的表达^[42]。

IGFBPs 在 BC 癌变中具有重要作用^[43],IGFBP-1、IGFBP-2 被证实通过 PTEN 影响 PI3K 信号通路^[44]。其中 IGFBP-2 水平较高往往与较高的 BC 特异性死亡率相关^[36]。IGFBP-2 可作为防止侵袭性进展的屏障,从患者来源的基质细胞分化的脂肪细胞分泌 IGFBP-2,从而显著抑制乳腺癌侵袭^[45]。IGF-1/IGFBP-3 比值升高与 TDLU 升高显著相关,特别是在乳腺 X 线照射密度升高的人群中^[46]。IGFBP-3 的高水平表达与随后的复发风险以及 BC 特异性死亡率有关^[35]。IGFBP-3

在侵袭性乳腺癌中的呈现高表达状态,其可作为增强三阴性乳腺癌(TNBC)中的表皮生长因子受体信号传导^[47]。乳腺癌中,IGFBP-5 过表达会抑制肿瘤生长,其通过与 IGF 结合对 IGF/IGFR 途径产生抑制作用。在 BC 中,IGFBP-5 存在于 50% 的癌细胞细胞质中,也检测到其存在于细胞核中。在正常乳房、癌症病变附近的正常组织和良性乳腺病变中,IGFBP-5 的表达水平较低^[48]。较高的 IGFBP-5 的表达水平升高往往会导致较差的预后性^[49],因此 IGFBP-5 可作为乳腺癌的潜在预后/预测生物标志物^[48]。肿瘤中 IGFBP-7 的低水平与乳腺癌预后不良有关。循环 IGFBP-7 总体水平并不能作为乳腺癌复发的独立预测指标,因此 IGFBP-7 在乳腺癌中的研究仍需完善^[50]。

另外,基因的多态性可能与血清 IGFs 水平有关,IGF-1R (rs2016347) 中存在 3129G > T 的变异体 T 等位基因在多变量分析中显示出较好的应答效果^[30]。在正常乳腺组织中,97% 的样本中 IGF-2 明显甲基化,而在乳腺肿瘤组织中,甲基化率仅为 3%。

1.3 IGF 与肝癌(hepatocellular carcinoma, HCC)

IGFs 在 HCC 中与病症进程关联密切,经调查发现慢性丙型肝炎血清 IGF-1 水平随着纤维化程度的加重而降低,在纤维化的第四阶段达到最低水平,肝功能分级临床 C 期明显较低^[51]。HCC 患者的血清 IGF-1 水平明显低于慢性肝炎或肝硬化患者和健康志愿者,IGF-1 血清水平在原发性肝癌的患者中呈下降趋势,且 IGF-1 水平会随着病情加剧而降低^[52]。在 HCC 病毒背景的患者中,IGF-1 血浆水平较未感染的患者有更大幅度的降低^[53]。同样,慢性 HCV 或 HBV 感染患者的血清 IGF-1 水平也低于未感染患者。血清中 IGF-1 水平可预测 HCC 预后:①肝功能分级 A 级、无肝硬化、无血管侵犯及部分肿瘤反应的患者,其 IGF-1 基线水平均显著升高;②化疗组中 IGF-1 高基线患者(索拉非尼治疗)的生存期较长;③IGF-1 水平低的患者 OS 值更差。因此 IGF-1 在研究中可以作为独立的预测指标^[54]。与 IGF-1 不同,IGF-2 在大多数的肝硬化及 HCC 中过表达,其表达量可能与表观修饰有关^[55-56]。在 HBV 感染的患者中,IGF-2 在 HCC 组织中的异常表达与其基因甲基化缺失显著相关^[57]。IGF-2 及其甲基化程度在肝癌组织中发生率为 100%,而在远端的非癌组织中为 0,所以 IGF-2 水平及 IGF-2 的甲基化

程度可视为肝癌诊断的有效生物标志物^[58-59]。

此外,IGFBP-1 在 HCC 中的表达也被下调,低表达水平的 IGFBP-1 被认为与肿瘤分化、微血管浸润、转移等过程相关,是预后的独立指标^[60]。随着病情加重,HCC 患者体内 IGFBP-3 的浓度较肝硬化期也会有更明显的降低^[61],这与预后不良有关^[62]。与 IGF-1 或 IGF-2 相比,IGFBP-3 是慢性 HCV 感染患者肝细胞癌发展的更有效预测指标^[63]。肝细胞癌患者的血浆 IGFBP-6 水平明显低于乙型/丙型肝炎患者,这表明 IGFBP-6 可作为肿瘤标志物。与正常肝细胞和相比,IGFBP-7 在人 HCC 样本和细胞系中的表达分别显著下调,并且与 HCC 的分期和等级呈负相关^[64]。IGFBP-7 作为候选的肿瘤抑制因子,通过与 IGF-1 竞争性与 IGF-1R 结合起到抑制 IGF 信号的作用,诱导癌症特异性衰老和凋亡来消除肿瘤^[65]。

IGF-1R 在肝癌中存在过度表达,会促进癌细胞增殖,且与较差的 OS 相关^[66]。多因素分析显示,IGF-1R 可作为肝癌的独立预后因素^[33]。因而在临床上,IGF-1R 可作为肝细胞癌的潜在靶点。IGF-2R 的多态性改变在 HCC 中表现明显,超过 90% 的 HCV 相关肝硬化患者体内均存在其多态性改变^[24-25]。HCC 样本水平中,其 IGF-2R mRNA 的表达水平较对应癌旁组织中明显下降^[68]。

1.4 IGF 与结直肠癌(colorectal carcinoma, CRC)

在结直肠癌组织中 IGF-1 高表达,且因其可能与 CRC 的转移相关,已成为结直肠癌的重要预后因素^[69]。若 IGF-2 在 CRC 中存在 10 ~ 50 倍的过量表达现象,在转移性 CRC 患者中,IGF-2 因其表达升高则成为 CRC 病理分期系统的进展标志物^[70]。

IGF-1R 在绝大多数的 CRC 组织中可被检测到,相比正常组织,其在息肉、CRC 中的表达量更为强烈。IGF-1R 的局部高表达与淋巴管密度、静脉侵袭、肝转移复发的高风险性显著相关^[71],IGF-1R 表达较低的患者表现出较高的辐射敏感性^[72]。

与 CRC 风险相关的是,IGFBP-3 甲基化状态可作为早期 CRC 诊断的潜在标志物^[73],且与对照组相比,原发性直肠癌患者血清中 IGFBP-3 水平降低。若 IGFBP-7 在结肠癌中低表达,甲基化程度较高,与预后及 OS 等相关^[64]。

1.5 IGF 与生殖系统癌症

IGF-1 和 IGF-2 的表达在卵巢癌^[74]、宫颈癌^[75]等生殖系统癌症中大多呈升高趋势。在高分化卵巢癌上皮细胞中,IGF-1 血浆水平的升高明显;宫颈癌患者血清 IGF-1 和 IGF-2 都显著升高^[76];IGF-1 水平的升高与 HCIN 风险的降低有关,但目前研究难以解释血清 IGF-1 水平的升高对宫颈癌风险有保护作用^[77]。在子宫内膜癌和前列腺癌组织中,由于 IGF-1 的表达量与许多内源性及外源性因素有关,导致 IGF-1 的表达量并不能代表疾病的程度,所以目前的研究数据之间尚具有不一致性^[78]。

而对应的受体 IGF-1R,则统一体现出明显的升高态势。在子宫内膜癌组织中,虽然 IGF-1、IGF-2 在血清内的表达与患病程度无直接相关性,但 IGF-1R 与 IGF-2R 却在患者体内明显高表达,成为血清检测的标志物^[79]。

IGFBPs 在某些癌症和相应对照中存在明显差异表达,这也与患者的预后相关,IGF-2 和 IGFBP-3 表达量较高的男性患前列腺癌的风险高^[80],而 IGFBP-1 较高则患癌风险较低^[81]。

1.6 其他与 IGF 因子相关的癌症

IGFs 在甲状腺癌、中枢神经系统肿瘤、骨和软组织癌症、尿道肿瘤和血液系统恶性肿瘤中也有研究^[82]。其中,甲状腺结节(滤泡状腺瘤和乳头状甲状腺癌)患者组织中 IGF-1 和 IGF-1R 的表

达明显升高^[83],与健康个体相比,IGF-2mRNA 在良性和恶性甲状腺结节中的表达水平较低^[84]。胶质母细胞瘤中 IGF-1 的表达是正常脑组织的 1.1~4.0 倍,IGF-1 的免疫反应活性与肿瘤的组织病理学分级呈正相关^[85]。在恶性黑色素瘤和多发性骨髓瘤中,IGF-1 的浓度与其风险呈正相关^[86]。另外,骨癌和软组织癌也受 IGF 信号通路的影响,IGF-1 和 IGF-1R 在骨肉瘤组织中表达增加,IGFBP-5 表达下调^[87]。作为骨肉瘤组织的标志物,靶向 IGF-1 成为治疗的有效途径之一。在对治疗产生耐药性的横纹肌肉瘤中,IGFBP-2 的表达及活性升高^[88]。在尤文氏肉瘤的生长、侵袭和转移过程中,其肿瘤家族基因 EWS、FLI1 等参与 IGFBP-3 的转录,使 IGF-1R 重新激活^[89]。

此外,Genua 等人证实 IGF-1R 在侵袭性膀胱癌组织中过表达,促进尿路上皮癌细胞的运动和侵袭^[90]。Tsai 等人证实 IGF-1 表达与膀胱癌风险呈反比^[91]。Verhagen 等报道过表达 IGFBP-7 能够诱导细胞 G₂ 期阻滞和凋亡来调控细胞周期^[92]。在急性白血病细胞存活和迁移实验中,IGFBP-2 作为关键细胞自主因子,在其中中高表达^[93],同时 IGFBP-2 的表达与儿童白血病的不良预后相关^[94]。

IGF 轴成分的基因组改变与癌症发生两者之间可能的相关性见表 1^[16,94]。

表 1 相关癌症中 IGF 轴标志物因子组织中浓度变化总结^[16,94]
Tab.1 Summary of concentration chauges of IGF axis marker pactors in relevant cancer tissues

	IGF-1	IGF-2	IGF-1R	IGF-2R	IGF-BP1	IGF-BP2	IGF-BP3	IGF-BP4	IGF-BP5	IGF-BP6	IGF-BP7	IGF-1 /IGF-BP3
肺癌	↑	↑	↑	Nd	腺癌 ↑	鳞状细 胞癌 ↑	↓	↑		↓	Nd	↑
乳腺癌	↑	↑	↑	Nd	Nd	↑	↑	Nd	↑	↓		↑
胃癌	↑	↑	↑	Nd	Nd	↑	Nd	Nd	Nd	Nd	Nd	Nd
肝癌	↓	↑	↑	↓	↓	Nd	↓	Nd	Nd	↓	↓	Nd
结直肠癌	↑	↑	↑	Nd	↓	Nd	↓	Nd	Nd	Nd	↓	
卵巢癌	↑	↑	↑	Nd	↑	↑	↑	Nd	Nd	Nd	Nd	Nd
宫颈癌	↑	↑	↑	Nd	Nd	↓	↓	Nd	Nd	Nd	Nd	↑
前列腺癌		↑	↑	Nd	Nd	Nd	↑	Nd	Nd		Nd	
子宫内膜癌		Nd	↑	↑	Nd	Nd	Nd	Nd	Nd	Nd	Nd	Nd
甲状腺结节	↑	↓	↑	Nd	Nd	↑ Nd		Nd	Nd	Nd	Nd	Nd
胶质母细胞瘤	↑	Nd	Nd	Nd	Nd	Nd	Nd	Nd	Nd	Nd	Nd	Nd
骨肉瘤	↑	Nd	↑	Nd	Nd	横纹肌 肉瘤 ↑	尤文氏 肉瘤 ↑	Nd	↓	Nd	Nd	
膀胱癌	↑	Nd	↑	Nd	Nd	Nd	Nd	Nd	Nd	Nd	Nd	Nd
急性髓系白血病	Nd	Nd	↑	Nd	↑	↑	Nd	Nd	Nd	↑	↑	Nd
基底细胞癌	↑	Nd	↑	Nd	Nd	↑	Nd	Nd	Nd	Nd	Nd	Nd
黑色素瘤	↑	Nd	↑	Nd	Nd	Nd	↓	Nd	Nd	Nd	Nd	↑

注:表中↑代表升高;↓代表降低;-代表无明确结论;Nd代表无数据支撑。

2 IGF 轴系列抑制剂

针对肿瘤发展过程中 IGFs 相关分子的特点,研究人员设计并研发了各种类型的抑制剂。在众多的抑制剂中,将挑选靶向明确、与 IGFs 结合、且在体外与临床试验中有良好反馈的分子抑制剂进行总结。对于不同种类的癌症组织,结合其增殖机理配合使用不同种类的分子抑制剂,能达到较好的肿瘤抑制效果。从研发进程上来看,分子类抑制剂实验效果显著,是较好的癌症治疗的辅助类药物。

2.1 IGF-1R 单受体抑制剂类

针对于 IGF-1R 在肿瘤组织中的异常高表达现象,研究者开发了多款 IGF-1R 单一受体抑制剂,它们分别是 NVPAEW541、NVPADW742、NVP-TAE226、LDK378、PQ401 和 SY-707 等,其各自特点如下。

1) NVPAEW541 是一种嘧啶类激酶抑制剂,能够在抑制 IGF-1R 自磷酸化作用,使用后未发现高血糖症状,针对多发性骨髓瘤有良好疗效^[95]。

2) NVPADW742 可以在阻断 IGF-1R 及其下游靶蛋白 Akt 的磷酸化,还可减弱肿瘤细胞对其他生长因子的反应,克服骨微环境赋予的耐药表型,抑制促血管生成细胞因子的产生。NVPADW742 单药或联合细胞毒性化疗在异种移植瘤模型或透位移植瘤模型中具有显著的抗肿瘤活性^[96]。

3) NVPTAE226 是一种 ATP 竞争性酪氨酸磷酸化位点抑制剂,可使 IGF-1R 和 FAK 的酪氨酸磷酸化位点(Tyr397)的自磷酸化过程受抑制,其中 FAK 可调节肿瘤的迁移和侵袭。因此,在多种遗传异常所致的高度浸润性和生长快速的人胶质瘤细胞中,常选择 NVPTAE226 进行肿瘤抑制实验^[97]。

4) LDK378 是在第一代 ALK 抑制剂 4 (TAE684)的研制基础上改进而来,在对 ALK 进行抑制的同时,对胰岛素和血糖利用无影响。在抑制肿瘤过程中,pSTAT3 同时被抑制,推测该抑制剂也可同时抑制 STAT 通路部分信号^[98]。LDK378 在前期临床试验中效果良好,ALK 阳性的癌症患者有明显的好转迹象。

5)在乳腺癌细胞中,PQ401 能够通过抑制 IGF-1 调节的抗凋亡途径,同时增强 Caspase 调节

的凋亡活性,抑制细胞增殖,引发细胞凋亡^[99]。

6) SY-707 是一种针对 ALK/FAK/IGF-1R 的多激酶抑制剂,在 T47D 细胞(人乳腺管癌细胞)中,IGF-1 刺激后以剂量依赖方式阻断 IGF-1R 的磷酸化,进而影响下游 AKT/ERK 的磷酸化,起到抑制肿瘤细胞生长作用^[100]。

2.2 IGF-1R/IR 双受体抑制剂类

双受体抑制剂对 IGF-1R 以及 IR 两种受体都具有靶向性,进而对下游通路进行抑制作用,主要包括 GSK1904529A、GSK1838705A、AG1024、OSI-906、BMS-754807 以及 BMS-536924 等。

1) GSK1904529A 是一类咪唑吡啶类化合物的先导化合物,对 IGF-1R 和 IR 具有高效识别的特性^[101]。它通过与 ATP 竞争性结合到 IGF-1R,使其无法发生二聚,阻断其自磷酸化过程,从而介导下游细胞内 PI3K/AKT 和 MAPK 信号通路的阻断。

2)而 GSK1838705A 则是通过抑制 IR 或 IR/IGF-1R 异二聚体的形成来介导下游通路,还可抑制 ALK 间变性细胞肿瘤的发展(如 ALCL、NSCLC 和神经母细胞瘤等),这点是 GSK1904529A 所不具备的^[102]。这两者对多发性骨髓瘤和尤文氏肉瘤细胞系作用强烈,对血糖水平的影响都很小。

3) AG1024 的抑癌作用是通过抑制丝裂原激活的蛋白激酶/细胞外信号调节的 E2F 信号,通过蛋白降解的机制,激活 pRb 形成复合物,恢复其抑癌功能来实现的^[103]。在经过 AG1024 处理后,IGF-1R 激酶对其天然底物 IRS-1 的活性并未被抑制,且 IGF-1R 或 IR 的自磷酸化未受影响。另外,AG1024 还可抑制包括 Erk2 在内的几种酪氨酸磷酸化蛋白的水平,该抑制剂在体外对黑素瘤细胞生长有很强的抑制作用。

4) OSI-906 可有效抑制 IGF-1R 和 IR 的配体依赖的自磷酸化作用,包括 pAKT, pERK1/2, p-p70S6K 等,同时表现出高度的选择性,具有良好的临床前药物样特性^[104]。

5) BMS-754807 是双受体家族激酶的可逆抑制剂,已处于 I 期开发阶段,治疗多种实体瘤耐受性良好,且对 Met、TrkA/B、AuroraA/B 等也有一定的活性,但该抑制剂服用后会出现高血糖反应^[105]。达沙替尼(靶向 BCR-ABL 和 SRC 家族激酶的多靶点蛋白酪氨酸激酶抑制剂)与 BMS-754807 联合使用可抑制肺癌细胞生长,同时诱导自噬以及 G₁ 期细胞周期停滞^[106]。

6) BMS-536924 是 ATP 竞争性抑制剂,在不同浓度下对 FAK、Mek 和 Lck 家族有抑制作用,对 Akt1、MAPK1/2 作用很小^[107]。

2.3 其他类型抑制剂

对于抑制 IGFs,也有一些抑制剂不是通过对 IGF 家族受体的抑制进而抑制下游,而是在 IGF 通路其他分子、下游等多方面进行干扰,达到最终抑制目的,此类型主要包括 Picropodophyllin (PPP)、PD-173074、PD-168393、Decorin、AP26113、Ginsenoside Rg5 以及 Insulin 等。

1) PPP 是环木脂体家族成员之一,是一种胰岛素样生长因子 I 型受体酪氨酸激酶 (IGF-1RTK) 抑制剂,具有良好的抗黑色素瘤作用,可降低 VEGF 的分泌,常与组蛋白去乙酰化酶 (HDAC) 抑制剂 LBH589 联合用药,共同治疗骨髓瘤与黑色素瘤^[108]。

2) PD-173074 是一种治疗性血管生成抑制型的嘧啶类化合物,它可以通过与 ATP 竞争性结合,选择性地抑制 FGF 和 VEGF 受体酪氨酸激酶的活性,从抑制血管生成的角度,抑制癌症的发展^[109]。

3) PD-168393 是一种与 EGFR 中的 Cys-773 位点互作的 ATP 竞争性抑制剂,PD1658393 与 Cys-733 的结合会使得 EGF 的下游无法发生二聚化,从而使得癌组织的增殖速率减慢^[110]。该抑制剂在乳腺癌、前列腺癌、卵巢癌和各种鳞状细胞癌中有较好效果。

4) Decorin 是一种肿瘤基质的关键组成部分,通过下调几种酪氨酸激酶受体的活性(包括 IGF-1R、IR-A),在癌症中作为肿瘤抑制因子。它在不同部位与 IGF-1R 和 IGF-1 相结合,抑制 IGF-1 介导的 IGF-1R 磷酸化,然而 Decorin 可增强 IGF-1 诱发的 IRS-1 降解并抑制 Akt 和 MAPK 活化,从而削弱膀胱癌细胞的迁移和侵袭能力^[111]。

目前,鬼臼苦素 (PPP) 的临床 I 期试验已在 44% 的复发恶性星形细胞瘤患者中成功诱导表达并产生反应,该抑制剂已被确定为适用于此病症的孤儿药,相关的研究目前已进入临床 II 期试验的阶段;NVPTAE226 现已在几项临床前研究中,发现可以减弱肿瘤血管生成;SY-707 于 2016 年被批准用于治疗 ALK 阳性的 NSCLC 患者;BMS-754807 已进入 I 期开发阶段,用于治疗多种人类癌症。近些年,仍有不少抑制剂被开发,但大部分还停留在理论研究阶段。

3 总结与讨论

以往人们对 GH/IGF 轴及其信号通路进行了广泛的研究,从各种临床数据及研究结果来看,IGF 轴参与了多种肿瘤的发生、增殖及侵袭等过程之中,因此针对 IGF 轴分子,抑制剂的开发就成为新的治疗渠道。小分子 IGF-1R 抑制剂因给药途径、作用方式、时间、药代动力学特性和选择性的差异而不同,从而影响了其有效性和安全性。

无论是通过抑制受体激酶活性还是通过抑制 IGF-1R/IR 杂合受体直接影响下游功能,潜在的低胰岛素血症和高血糖机制毒性药物都需要在临床环境中密切监测。IGF-1R 轴抑制剂的疗效有望通过合理的药物组合策略进行优化,通过生物标志物以及对拮抗的敏感性来选择合适的药物组合,抑制癌症生长并协调凋亡的产生。

总体而言,目前和未来围绕 IGF-1R 及下游信号通路进行治疗的临床数据提供了一些很好的研究方向,使相关研究人员对 IGF 信号轴有更加深入的思路 and 了解。希望这些分子靶点与信号通路能在未来癌症治疗中起到相应的作用,通过抑制靶点配合药物治疗,使癌症不再成为人类的负担。

参考文献

- [1] BAKER L D, BARSNESS S M, BORSON S, et al. Effects of growth hormone-releasing hormone on cognitive function in adults with mild cognitive impairment and healthy older adults: Results of a controlled trial [J]. Archives of Neurology, 2012, 69(11): 1420-1429.
- [2] TREJO J L, PIRIZ J, LLORENS-MARTIN M V, et al. Central actions of liver-derived insulin-like growth factor I underlying its pro-cognitive effects [J]. Molecular Psychiatry, 2007, 12(12): 1118-1128.
- [3] HOLLY J M P, PERKS C M. Insulin-like growth factor physiology: What we have learned from human studies [J]. Endocrinology and Metabolism Clinics of North America, 2012, 41(2): 249-263.
- [4] KAPLAN S A, COHEN P. REVIEW: The somatomedin hypothesis 2007: 50 years later [J]. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 2007, 92(12): 4529-4535.
- [5] DEIJEN J B, ARWERT L I, DRENT M L. The GH/IGF-I axis and cognitive changes across a 4-year period in healthy adults [J]. ISRN Endocrinology, 2011,

- 2011(1): 249421.
- [6] BOWERS L W, ROSSI E L, O' FLANAGAN C H, et al. The role of the insulin/IGF system in cancer: Lessons learned from clinical trials and the energy balance-cancer link [J]. *Frontiers in Endocrinology*, 2015, 6: 77.
- [7] SAMANI A A, YAKAR S, LEROITH D, et al. The role of the IGF system in cancer growth and metastasis: Overview and recent insights[J]. *Endocrine Reviews*, 2007, 28(1): 20-47.
- [8] OSHER E, MACAULAY V M. Therapeutic targeting of the IGF axis[J]. *Cells*, 2019, 8(8): 895.
- [9] UNGER C, KRAMER N, UNTERLEUTHNER D, et al. Stromal-derived IGF2 promotes colon cancer progression via paracrine and autocrine mechanisms[J]. *Oncogene*, 2017, 36(38): 5341-5355.
- [10] YU H, ROHAN T. Role of the insulin-like growth factor family in cancer development and progression[J]. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute*, 2000, 92(18): 1472-1489.
- [11] TOGNON C E, SORENSEN P H B. Targeting the insulin-like growth factor 1 receptor (IGF1R) signaling pathway for cancer therapy [J]. *Expert Opinionon-Therapeutic Targets*, 2012, 16(1): 33-48.
- [12] KASPRZAK A, ADAMEK A. The insulin-like growth factor (IGF) signaling axis and hepatitis C virus-associated carcinogenesis (review)[J]. *International Journal of Oncology*, 2012, 41(6): 1919-1931.
- [13] FIRTH S M, BAXTER R C. Cellular actions of the insulin-like growth factor binding proteins [J]. *Endocrine Reviews*, 2002, 23(6): 824-854.
- [14] QUAN H Y, TANG H, FANG L, et al. IGF1(CA)19 and IGFBP-3-202A/C gene polymorphism and cancer risk: A meta-analysis[J]. *Cell Biochemistry and Biophysics*, 2014, 69(1): 169-178.
- [15] VIGNERI P G, TIRRO' E, PENNISI M S, et al. The insulin/IGF system in colorectal cancer development and resistance to therapy[J]. *Frontiers in Oncology*, 2015, 5: 230.
- [16] FU S L, TANG H X, LIAO Y D, et al. Association of preoperative serum IGF-I concentration with clinicopathological parameters in patients with non-small cell lung cancer [J]. *Journal of Huazhong University of Science and Technology (Medical Sciences)*, 2013, 33(2): 224-227.
- [17] KNACKE H, PIETZNER M, DO K T, et al. Metabolic fingerprints of circulating IGF-1 and the IGF-1/IGFBP-3 ratio: A multifluid metabolomics study[J]. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 2016, 101(12): 4730-4742.
- [18] CAO H X, WANG G H, MENG L, et al. Association between circulating levels of IGF-1 and IGFBP-3 and lung cancer risk: A meta-analysis [J]. *PLoS One*, 2012, 7(11): e49884.
- [19] POHLMAN A W, MOUDGALYA H, JORDANO L, et al. The role of IGF-pathway biomarkers in determining risks, screening, and prognosis in lung cancer [J]. *Oncotarget*, 2022, 13: 393-407.
- [20] TAKANAMI I, IMAMUMA T, HASHIZUME T, et al. Insulin-like growth factor-II as a prognostic factor in pulmonary adenocarcinoma [J]. *Journal of Surgical Oncology*, 1996, 61(3): 205-208.
- [21] KIM J S, KIM E S, LIU D E, et al. Prognostic implications of tumoral expression of insulin like growth factors 1 and 2 in patients with non-small-cell lung cancer [J]. *Clinical Lung Cancer*, 2014, 15(3): 213-221.
- [22] KIM J S, KIM E S, LIU D E, et al. Activation of insulin-like growth factor 1 receptor in patients with non-small-cell lung cancer[J]. *Oncotarget*, 2015, 6(18): 16746-16756.
- [23] KARMALI R, LARSON M L, SHAMMO J M, et al. Impact of insulin-like growth factor 1 and insulin-like growth factor binding proteins on outcomes in acute myeloid leukemia[J]. *Leukemia & Lymphoma*, 2015, 56(11): 3135-3142.
- [24] XU G J, CHU J S, SHI Y, et al. The regulation of proliferation and apoptosis in hepatocellular carcinoma via insulin-like growth factor 1 receptor [J]. *Growth Hormone & IGF Research*, 2022, 66: 101499.
- [25] YAN X D, YAO M, WANG L, et al. Overexpression of insulin-like growth factor-I receptor as a pertinent biomarker for hepatocytes malignant transformation [J]. *World Journal of Gastroenterology*, 2013, 19(36): 6084-6092.
- [26] HUANG X P, ZHOU W H, ZHANG Y F. Genetic variations in the IGF-IGFR-IGFBP axis confer susceptibility to lung and esophageal cancer [J]. *Genetics and Molecular Research*, 2014, 13(1): 2107-2119.
- [27] KUNH H, FRILLE A, PETERSE M A, et al. IGFBP3 inhibits tumor growth and invasion of lung cancer cells and is associated with improved survival in lung cancer patients [J]. *Translational Oncology*, 2023, 27: 101566.
- [28] LIU P, SUN Y H, LIU S, et al. SY-707, an ALK/FAK/IGF1R inhibitor, suppresses growth and metastasis of breast cancer cells[J]. *Acta Biochimica et Bio-*

- physica Sinica, 2022, 54(2): 252-260.
- [29] NUR S, OZTURK A, KAVAS M, et al. IGFBP-4: A promising biomarker for lung cancer [J]. Journal of Medical Biochemistry, 2021, 40(3): 237-244.
 - [30] YAO R S, WANG Y A, LUBET R A, et al. Differentially expressed genes associated with mouse lung tumor progression [J]. Oncogene, 2002, 21 (37): 5814-5821.
 - [31] GUO B L, LV Z, CUI C G, et al. IGF-1R transported to the cell nuclei to regulate the proliferation of breast cancer cells [J]. Cell Biochemistry and Biophysics, 2021, 79(4): 801-813.
 - [32] BAHNNASSY A, MOHANAD M, SHAARAWY S, et al. Transforming growth factor- β , insulin-like growth factor I/insulin-like growth factor I receptor and vascular endothelial growth factor-A: Prognostic and predictive markers in triple-negative and non-triple-negative breast cancer [J]. Molecular Medicine Reports, 2015, 12(1): 851-864.
 - [33] HARTOG H, BOEZEN H M, DE JONG M M, et al. Prognostic value of insulin-like growth factor 1 and insulin-like growth factor binding protein 3 blood levels in breast cancer [J]. The Breast, 2013, 22 (6): 1155-1160.
 - [34] HAMILTON N, MÁRQUEZ-GARBÁN D, MAH V, et al. Biologic roles of estrogen receptor- β and insulin-like growth factor-2 in triple-negative breast cancer [J]. BioMed Research International, 2015, 2015 (1): 925703.
 - [35] KHADKA V S, NASU M, DENG Y P, et al. Circulating microRNA biomarker for detecting breast cancer in high-risk benign breast tumors [J]. International Journal of Molecular Sciences, 2023, 24(8): 7553.
 - [36] KALLEDSØ E L, DRAGSTED L O, HANSEN L, et al. The insulin-like growth factor family and breast cancer prognosis: A prospective cohort study among postmenopausal women in Denmark [J]. Growth Hormone & IGF Research: Official Journal of the Growth Hormone Research Society and the International IGF Research Society, 2019, 44: 33-42.
 - [37] RICHARDSON A E, HAMILTON N, DAVIS W, et al. Insulin-like growth factor-2 (IGF-2) activates estrogen receptor- α and- β via the IGF-1 and the insulin receptors in breast cancer cells [J]. Growth Factors, 2011, 29(2/3): 82-93.
 - [38] SUN W Y, YUN H Y, SONG Y J, et al. Insulin-like growth factor 1 receptor expression in breast cancer tissue and mammographic density [J]. Molecular and Clinical Oncology, 2015, 3(3): 572-580.
 - [39] SHIN S J, GONG G, LEE H J, et al. Positive expression of insulin-like growth factor-1 receptor is associated with a positive hormone receptor status and a favorable prognosis in breast cancer [J]. Journal of Breast Cancer, 2014, 17(2): 113-120.
 - [40] OBR A, KUMAR S, BIRGE R, et al. Abstract 3617: A paradigm shift for insulin-like growth factor 1 receptor function in triple negative breast cancers [J]. Cancer Research, 2017, 77(13): 3617.
 - [41] DE GROOT S, CHAREHBILI A, VAN LAARHOVEN H W M, et al. Insulin-like growth factor 1 receptor expression and IGF1R 3129G > T polymorphism are associated with response to neoadjuvant chemotherapy in breast cancer patients: Results from the NEOZOTAC trial (BOOG 2010-01) [J]. Breast Cancer Research: BCR, 2016, 18(1): 3.
 - [42] YAN J, YANG X, LI L, et al. Low expression levels of insulin-like growth factor binding protein-3 are correlated with poor prognosis for patients with hepatocellular carcinoma [J]. Oncology Letters, 2017, 13(5): 3395-3402.
 - [43] BACH L A. IGF-binding proteins [J]. Journal of Molecular Endocrinology, 2018, 61(1): T11-T28.
 - [44] HOEFLICH A, RUSSO V C. Physiology and pathophysiology of IGFBP-1 and IGFBP-2-consensus and dissent on metabolic control and malignant potential [J]. Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism, 2015, 29(5): 685-700.
 - [45] CONWAY J R W, DINÇ D D, FOLLAIN G, et al. IGFBP2 secretion by mammary adipocytes limits breast cancer invasion [J]. Science Advances, 2023, 9 (28): e1840.
 - [46] HORNE H N, SHERMAN M E, PFEIFFER R M, et al. Circulating insulin-like growth factor-I, insulin-like growth factor binding protein-3 and terminal duct lobular unit involution of the breast: A cross-sectional study of women with benign breast disease [J]. Breast Cancer Research: BCR, 2016, 18(1): 24.
 - [47] ARAFAT H M, OMAR J, SHAFII N, et al. The association between the serum level of IGF-1 and IGFBP-3 and the risk of breast cancer among women in the gaza strip [J]. Asian Pac J Cancer Prev, 2023, 24(2): 717-723.
 - [48] DITTMER J. Biological effects and regulation of IGFBP5 in breast cancer [J]. Frontiers in Endocrinology, 2022, 13: 983793.
 - [49] WANG W Y, LIM K G, FENG M, et al. KDM6B

- counteracts EZH2-mediated suppression of IGFBP5 to confer resistance to PI3K/AKT inhibitor treatment in breast cancer [J]. *Molecular Cancer Therapeutics*, 2018, 17(9): 1973-1983.
- [50] ROSENDAHL A H, BJÖRNER S, RÖDSTRÖM M Y, et al. Pre-and postoperative circulating IGF-I, IGFBP-3, and IGFBP-7 levels in relation to endocrine treatment and breast cancer recurrence: A nested case-control study [J]. *Frontiers in Oncology*, 2021, 11: 626058.
- [51] HIMOTO T, TANI J, MIYOSHI H, et al. The ratio of insulin-like growth factor-I/insulin-like growth factor-binding protein-3 in sera of patients with hepatitis C virus-related chronic liver disease as a predictive marker of insulin resistance [J]. *Nutrition Research*, 2013, 33(1): 27-33.
- [52] ESPELUND U, GRØNBÆK H, VILLADSEN G E, et al. The circulating IGF system in hepatocellular carcinoma: The impact of liver status and treatment [J]. *Growth Hormone & IGF Research*, 2015, 25(4): 174-181.
- [53] LIU S, LIU Y H, JIANG X W. Prognostic significance of serum insulin-like growth factor-1 in patients with hepatocellular carcinoma following transarterial chemoembolization [J]. *Experimental and Therapeutic Medicine*, 2016, 11(2): 607-612.
- [54] LACIN S, YALCIN S, KARAKAS Y, et al. Prognostic significance of serum insulin-like growth factor-1 in hepatocellular cancer patients: A validation study [J]. *Journal of Hepatocellular Carcinoma*, 2020, 7: 143-153.
- [55] VILLANUEVA A, PORTELA A, SAYOLS S, et al. DNA methylation-based prognosis and epidrivers in hepatocellular carcinoma [J]. *Hepatology*, 2015, 61(6): 1945-1956.
- [56] WHITTAKER S, MARAIS R, ZHU A X. The role of signaling pathways in the development and treatment of hepatocellular carcinoma [J]. *Oncogene*, 2010, 29(36): 4989-5005.
- [57] COUVERT P, CARRIÉ A, DU MONTCEL S T, et al. Insulin-like growth factor 2 gene methylation in peripheral blood mononuclear cells of patients with hepatitis C related cirrhosis or hepatocellular carcinoma [J]. *Clinics and Research in Hepatology and Gastroenterology*, 2012, 36(4): 345-351.
- [58] QIAN J, YAO D F, DONG Z Z, et al. Characteristics of hepatic IGF-II expression and monitored levels of circulating IGF-II mRNA in metastasis of hepatocellular carcinoma [J]. *American Journal of Clinical Pathology*, 2010, 134(5): 799-806.
- [59] TAI B J, YAO M, ZHENG W J, et al. Alteration of oncogenic IGF-II gene methylation status associates with hepatocyte malignant transformation [J]. *Hepatobiliary&Pancreatic Diseases International: HBPD INT*, 2019, 18(2): 158-163.
- [60] DAI B, RUAN B, WU J, et al. Insulin-like growth factor binding protein-1 inhibits cancer cell invasion and is associated with poor prognosis in hepatocellular carcinoma [J]. *International Journal of Clinical and Experimental Pathology*, 2014, 7(9): 5645-5654.
- [61] YAN J J, YANG X Z, LI L, et al. Low expression levels of insulin-like growth factor binding protein-3 are correlated with poor prognosis for patients with hepatocellular carcinoma [J]. *Oncology Letters*, 2017, 13(5): 3395-3402.
- [62] REGEL I, EICHENMÜLLER M, JOPPIEN S, et al. IGFBP3 impedes aggressive growth of pediatric liver cancer and is epigenetically silenced in vascular invasive and metastatic tumors [J]. *Molecular Cancer*, 2012, 11: 9.
- [63] OLGA PEMÍA, ROSAS R, JULIA JIMÉNEZ, et al. Determination of IGFBP-3 methylation levels at ctDNA could be a prognostic biomarker in advanced stages of NSCLC [J]. *IBJ Plus*, May 2018, DOI:10.24217/2531-0151.18v1s2.00041.
- [64] BROWN K M, XUE A Q, SMITH R C, et al. Cancer-associated stroma reveals prognostic biomarkers and novel insights into the tumour microenvironment of colorectal cancer and colorectal liver metastases [J]. *Cancer Medicine*, 2022, 11(2): 492-506.
- [65] CHEN D, YOO B K, SANTHEKADUR P K, et al. Insulin-like growth factor-binding protein-7 functions as a potential tumor suppressor in hepatocellular carcinoma [J]. *Clinical Cancer Research*, 2011, 17(21): 6693-6701.
- [66] BIE C Q, CHEN Y F, TANG H J, et al. Insulin-like growth factor 1 receptor drives hepatocellular carcinoma growth and invasion by activating Stat3-midkine-Stat3 loop [J]. *Digestive Diseases and Sciences*, 2022, 67(2): 569-584.
- [67] DACOSTA S A, SCHUMAKER L M, ELLIS M J. Mannose 6-phosphate/insulin-like growth factor 2 receptor, a bona fide tumor suppressor gene or just a promising candidate? [J]. *Journal of Mammary Gland Biology and Neoplasia*, 2000, 5(1): 85-94.
- [68] LAUTEM A, SIMON F, HOPPE-LOTICHIUS M, et

- al. Expression and prognostic significance of insulin-like growth factor-2 receptor in human hepatocellular carcinoma and the influence of transarterial chemoembolization[J]. *Oncology Reports*, 2019, 41(4): 2299-2310.
- [69] KNUPPEL A, FENSOM G K, WATTS E L, et al. Circulating insulin-like growth factor-I concentrations and risk of 30 cancers: Prospective analyses in UK biobank[J]. *Cancer Research*, 2020, 80(18): 4014-4021.
- [70] PETERS G, GONGOLL S, LANGNER C, et al. IGF-1R, IGF-1 and IGF-2 expression as potential prognostic and predictive markers in colorectal-cancer[J]. *Virchows Archiv: An International Journal of Pathology*, 2003, 443(2): 139-145.
- [71] 王志明,蒲九君,孙彦龙,等. IGF-1 和 IGF-1R 在无功能性垂体腺瘤中的表达及意义[J]. *第三军医大学学报*, 2015, 37(13): 1367-1372.
- WANG Z M, PU J J, SUN Y L, et al. Expression of insulin-like growth factor 1 and its receptor in human non-functioning pituitary adenomas: Correlation with invasiveness and recurrence[J]. *Journal of Army Medical University*, 2015, 37(13): 1367-1372.
- [72] WU X Y, WU Z F, CAO Q H, et al. Insulin-like growth factor receptor-1 overexpression is associated with poor response of rectal cancers to radiotherapy[J]. *World Journal of Gastroenterology*, 2014, 20(43): 16268-16274.
- [73] KUMAR A A-O, SINGH P A-O, PANDEY A A-O, et al. IGFBP3 gene promoter methylation analysis and its association with clinicopathological characteristics of colorectal carcinoma[J]. *Molecular Biology Reports*, 2020, 47(9): 6919-6927.
- [74] KING E R, ZU Z F, TSANG Y T M, et al. The insulin-like growth factor 1 pathway is a potential therapeutic target for low-grade serous ovarian carcinoma[J]. *Gynecologic Oncology*, 2011, 123(1): 13-18.
- [75] LEE S W, LEE S Y, LEE S R, et al. Plasma levels of insulin-like growth factor-1 and insulin-like growth factor binding protein-3 in women with cervical neoplasia[J]. *Journal of Gynecologic Oncology*, 2010, 21(3): 174-180.
- [76] 张瑞敏,芦晓,晏妮. 宫颈癌患者血清胰岛素样生长因子 1、基质金属蛋白酶 9 的水平及临床意义[J]. *癌症进展*, 2019, 17(18): 2204-2206, 2226.
- ZHANG R M, LU X, YAN N. Serum levels of insulin-like growth factor 1 and matrix metalloproteinase 9 in patients with cervical cancer and their clinical significance[J]. *Oncology Progress*, 2019, 17(18): 2204-2206, 2226.
- [77] LI Y S, LIU Q, HE H B, et al. The possible role of insulin-like growth factor-1 in osteosarcoma[J]. *Current Problems in Cancer*, 2019, 43(3): 228-235.
- [78] LIU S, LIU Y, JIANG X. Prognostic significance of serum insulin like growth factor 1 in patients with hepatocellular carcinoma following transarterial chemoembolization[J]. *Experimental and Therapeutic Medicine*, 2016, 11(2): 607-612.
- [79] 张丽娜,闫华,关宏,等. IGF-2、IGF-1R、IGF-2R 在子宫内膜腺癌的表达及临床意义[J]. *中国妇幼保健*, 2010, 25(29): 4284-4287.
- ZHANG L N, YAN H, GUAN H, et al. Expressions of IGF-2, IGF-1R and IGF-2R in endometrial adenocarcinoma and clinical significance[J]. *Maternal and Child Health Care of China*, 2010, 25(29): 4284-4287.
- [80] WATTS E L, PEREZ-CORNAGO A, FENSOM G K, et al. Circulating insulin-like growth factors and risks of overall, aggressive and early-onset prostate cancer: A collaborative analysis of 20 prospective studies and Mendelian randomization analysis[J]. *International Journal of Epidemiology*, 2023, 52(1): 71-86.
- [81] SHARMA M, SATYAM A, ABHISHEK A, et al. Molecular and circulatory expression of insulin growth factors in Indian females with advanced cervical cancer[J]. *Asian Pac J Cancer P*, 2012, 13(12): 6475-6479.
- [82] LODHIA K A, TIENCHAIAANANDA P, HALUSKA P. Understanding the key to targeting the IGF axis in cancer: A biomarker assessment[J]. *Frontiers in Oncology*, 2015, 5: 142.
- [83] LIU Y J, QIANG W, SHI J, et al. Expression and significance of IGF-1 and IGF-1R in thyroid nodules[J]. *Endocrine*, 2013, 44(1): 158-164.
- [84] FUHRER D, ESZLINGER M, KARGER S, et al. Evaluation of insulin-like growth factor II, cyclooxygenase-2, ets-1 and thyroid-specific thyroglobulin mRNA expression in benign and malignant thyroid tumours[J]. *European Journal of Endocrinology*, 2005, 152(5): 785-790.
- [85] CAI Q, DOZMOROV M, OH Y. IGFBP-3/IGFBP-3 receptor system as an anti-tumor and anti-metastatic signaling in cancer[J]. *Cells*, 2020, 9(5): 1261.
- [86] SCHEDLICH L J, YENSON V M, BAXTER R C. TGF- β -induced expression of IGFBP-3 regulates IGF1R signaling in human osteosarcoma cells[J]. *Molecular and Cellular Endocrinology*, 2013, 377(1/

- 2): 56-64.
- [87] LUTHER G A, LAMPLIT J, CHEN X, et al. IGF-1R domains exert distinct inhibitory effects on the tumorigenicity and metastasis of human osteosarcoma [J]. *Cancer Letters*, 2013, 336(1): 222-230.
- [88] DE SOUZA R R, OLIVEIRA I D, DEL GIUDICE P, NIAGO M, et al. Investigation of IGF2, Hedgehog and fusion gene expression profiles in pediatric sarcomas [J]. *Growth Hormone & IGF Research*, 2014, 24(4): 130-136.
- [89] HUANG H J, ANGELO L S, RODON J, et al. R1507, an anti-insulin-like growth factor-1 receptor (IGF-1R) antibody, and EWS/FLI-1 siRNA in Ewing's sarcoma: Convergence at the IGF/IGFR/Akt axis [J]. *PLoS One*, 2011, 6(10): e26060.
- [90] GENUA M, XU S Q, BURASCHI S, et al. Proline-rich tyrosine kinase 2 (Pyk2) regulates IGF-I-induced cell motility and invasion of urothelial carcinoma cells [J]. *PLoS One*, 2012, 7(6): e40148.
- [91] TSAI C W, CHANG W S, XU Y F, et al. Associations of genetically predicted circulating insulin-like growth factor-1 and insulin-like growth factor binding protein-3 with bladder cancer risk [J]. *Molecular Carcinogenesis*, 2021, 60(11): 726-733.
- [92] VERHAGEN H J, DE LEEUW D C, ROEMER M G, et al. IGF1R induces apoptosis of acute myeloid leukemia cells and synergizes with chemotherapy in suppression of leukemia cell survival [J]. *Cell Death & Disease*, 2019, 5(6): e1300.
- [93] CHEN X L, ZHENG J K, ZOU Y Z, et al. IGF binding protein 2 is a cell-autonomous factor supporting survival and migration of acute leukemia cells [J]. *Journal of Hematology & Oncology*, 2013, 6(1): 72.
- [94] KÜHN L A, KAISER M, NEUMANN M, et al. High expression of IGF1R is associated with chemoresistance in adult acute myeloid leukemia [J]. *Leukemia Research*, 2011, 35(12): 1585-1590.
- [95] IOANNOU N, SEDDON A M, DALGLEISH A, et al. Treatment with a combination of the ErbB (HER) family blocker afatinib and the IGF-1R inhibitor, NVP-AEW541 induces synergistic growth inhibition of human pancreatic cancer cells [J]. *BMC Cancer*, 2013, 13: 41.
- [96] ZHOU H, RAO J, LIN J, et al. The insulin-like growth factor-1 receptor kinase inhibitor NVP-ADW742 sensitizes medulloblastoma to the effects of chemotherapy [J]. *Oncology Reports*, 2011, 25(6): 1565-1571.
- [97] SCHULTZE A, DECKER S, OTTEN J, et al. TAE226-mediated inhibition of focal adhesion kinase interferes with tumor angiogenesis and vasculogenesis [J]. *Investigational New Drugs*, 2009, 28(6): 825-833.
- [98] NISHIO M, MURAKAMI H, HORIIKE A, et al. Phase I study of ceritinib (LDK378) in Japanese patients with advanced, anaplastic lymphoma kinase-rearranged non-small-cell lung cancer or other tumors [J]. *Journal of Thoracic Oncology*, 2015, 10(7): 1058-1066.
- [99] YOUSSEF C, CUBILLOS-ROJAS M, COMALADA M, et al. Myeloid p38 α signaling promotes intestinal IGF-1 production and inflammation-associated tumorigenesis [J]. *EMBO Molecular Medicine*, 2018, 10(7): e8403.
- [100] LIU P, SUN Y H, LIU S, et al. SY-707, an ALK/FAK/IGF1R inhibitor, suppresses growth and metastasis of breast cancer cells [J]. *Acta Biochimica et Biophysica Sinica*, 2022, 54(2): 252-260.
- [101] FEI H D, YUAN Q, MAO L, et al. Assessment of GSK1904529A as a promising anti-osteosarcoma agent [J]. *Oncotarget*, 2017, 8(30): 49646-49654.
- [102] ZHOU F Y, CHEN X G, FAN S, et al. GSK1838705A, an insulin-like growth factor-1 receptor/insulin receptor inhibitor, induces apoptosis and reduces viability of docetaxel-resistant prostate cancer cells both in vitro and in vivo [J]. *Oncotargets and Therapy*, 2015, 8: 753-760.
- [103] WEI Y H, TANG H X, LIAO Y D, et al. Effects of insulin-like growth factor 1 receptor and its inhibitor AG1024 on the progress of lung cancer [J]. *Journal of Huazhong University of Science and Technology (Medical Sciences)*, 2015, 35(6): 834-841.
- [104] PUZANOV I, LINDSAY C R, GOFF L, et al. A phase I study of continuous oral dosing of OSI-906, a dual inhibitor of insulin-like growth factor-1 and insulin receptors, in patients with advanced solid tumors [J]. *Clinical Cancer Research: An Official Journal of the American Association for Cancer Research*, 2015, 21(4): 701-711.
- [105] FRANKS S E, JONES R A, BRIAH R, et al. BMS-754807 is cytotoxic to non-small cell lung cancer cells and enhances the effects of platinum chemotherapeutics in the human lung cancer cell line A549 [J]. *BMC Research Notes*, 2016, 9(1): 134.
- [106] ZHANG C, ZHAO X N, WANG Z F, et al. Dasatinib in combination with BMS-754807 induce syner-

gistic cytotoxicity in lung cancer cells through inhibiting lung cancer cell growth, and inducing autophagy as well as cell cycle arrest at the G1 phase[J]. *Investigational New Drugs*, 2023, 41(3): 438-452.

[107] JIN Y, GONG S, SHANG G C, et al. Profiling of a novel circadian clock-related prognostic signature and its role in immune function and response to molecular targeted therapy in pancreatic cancer[J]. *Aging*, 2023, 15(1): 119-133.

[108] KONG Y L, SHEN Y, NI J, et al. Insulin deficiency induces rat renal mesangial cell dysfunction via activation of IGF-1/IGF-1R pathway[J]. *Acta Pharmacologica Sinica*, 2016, 37(2): 217-227.

[109] MAHE M, DUFOUR F, NEYRET-KAHN H, et al. An FGFR3/MYC positive feedback loop provides new opportunities for targeted therapies in bladder cancers[J]. *EMBO Molecular Medicine*, 2018, 10(4): e8163.

[110] SUN X, LIANG J, YAO X, et al. The activation of EGFR promotes myocardial tumor necrosis factor- α production and cardiac failure in endotoxemia[J]. *Oncotarget*, 2015, 6(34): 35478-35495.

[111] MANCARELLA C, MORRIONE A, SCOTLANDI K. Novel regulators of the IGF system in cancer[J]. *Biomolecules*, 2021, 11(2): 273.

(编辑 邵煜)