

胰岛素样生长因子 II 与胃癌细胞SGC7901 c-fos和c-jun表达的关系

高欣, 邓长生

高欣, 邓长生, 武汉大学中南医院消化内科 湖北省武汉市 430071

高欣, 2007届武汉大学中南医院硕士研究生, 主要从事胃癌基础与临床研究。

通讯作者: 邓长生, 430071, 湖北省武汉市武昌区东湖路169号, 武汉大学中南医院消化内科. kate112@163.com

收稿日期: 2007-06-09 修回日期: 2007-08-09

In vitro relationship of c-fos and c-jun expression with insulin-like growth factor- II in SGC7901 gastric cells

Xin Gao, Chang-Sheng Deng

Xin Gao, Chang-Sheng Deng, Department of Gastroenterology, Zhongnan Hospital of Wuhan University, Wuhan 430071, Hubei Province, China

Correspondence to: Chang-Sheng Deng, Department of Gastroenterology, Zhongnan Hospital of Wuhan University, 169 Donghu Road, Wuchang District, Wuhan 430071, Hubei Province, China. kate112@163.com

Received: 2007-06-09 Revised: 2007-08-09

Abstract

AIM: To study the effects of c-fos and c-jun expression in the SGC7901 gastric cancer cell line with insulin-like growth factor (IGF)- II .

METHODS: Proliferative activity was determined by the MTT assay. c-fos and c-jun expression was detected by immunohistochemistry and reverse transcriptase-polymerase chain reaction.

RESULTS: IGF- II promoted the proliferation of SGC7901 human gastric cancer cells. The rate of proliferation was time and dosage dependent. Increasing concentrations of IGF- II increased c-fos and c-jun expression at the protein and mRNA level. IGF- II at 10, 50 or 100 mg/L resulted in c-fos and c-jun protein expression of 41.32 ± 1.28 , 50.43 ± 0.57 and 64.22 ± 1.76 mg/L; and 52.00 ± 0.67 , 63.20 ± 0.95 and 76.31 ± 1.16 mg/L, respectively. The ratios of c-fos and c-jun expression in mRNA level with glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase mRNA were 0.316 ± 0.021 , 0.392 ± 0.0357 and 0.478 ± 0.028 ; and 0.379

± 0.006 , 0.412 ± 0.022 , and 0.494 ± 0.048 , respectively. The ratios of the experimental group were significantly different from those of the control group (30.00 ± 1.01 mg/L, 41.14 ± 2.02 mg/L, 0.220 ± 0.037 , 0.290 ± 0.064 , respectively).

CONCLUSION: IGF- II enhances the proliferation of SGC7901 cells. The possible mechanism is that IGF- II induces gastric carcinoma cells to proliferate by increasing c-fos and c-jun expression in a paracrine manner.

Key Words: SGC7901; Insulin-like growth factor II; Reverse transcriptase-polymerase chain reaction

Gao X, Deng CS. *In vitro* relationship of c-fos and c-jun expression with insulin-like growth factor- II in SGC7901 gastric cells. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2007; 15(23): 2477-2481

摘要

目的: 探讨胰岛素样生长因子 II (insulin-like growth factor- II, IGF- II) 与胃癌细胞SGC7901 c-fos和c-jun表达的关系。

方法: 体外细胞培养, 分别用MTT法和免疫组织化学以及逆转录聚合酶链反应(RT-PCR)的方法检测不同浓度IGF- II (0, 10, 50, 100 mg/L) 作用胃癌细胞后细胞的增殖率和c-fos和c-jun蛋白及mRNA的表达情况。

结果: IGF- II 作用于细胞SGC7901的增殖效应呈浓度和时间依赖性; 随着药物浓度的升高, c-fos和c-jun蛋白, mRNA表达均增加。在IGF- II 10, 50, 100 mg/L时, c-fos和c-jun蛋白分别为 41.32 ± 1.28 mg/L, 50.43 ± 0.57 mg/L, 64.22 ± 1.76 mg/L; 52.00 ± 0.67 mg/L, 63.20 ± 0.95 mg/L, 76.31 ± 1.16 mg/L; c-fos, c-jun mRNA与GAPDH mRNA比值分别为 0.316 ± 0.021 , 0.392 ± 0.0357 , 0.478 ± 0.028 ; 0.379 ± 0.006 , 0.412 ± 0.022 , 0.494 ± 0.048 , 均与相应对照组(30.00 ± 1.01 mg/L, 41.14 ± 2.02 mg/L, 0.220 ± 0.037 , 0.290 ± 0.064)相比有统计学意义($P < 0.05$, $P < 0.01$)。

■背景资料

胃癌是一种发病率很高的恶性肿瘤, 其发病机制目前仍未明确, 近年来随着分子生物学理论和技术的发展, 胃癌基础研究的深入, 人们对胃癌发病分子机制的认识不断更新。研究表明, IGF- II 与肿瘤关系密切, 多种肿瘤均发现有IGF- II 的异常激活和表达, 已经成为研究的热点, 本文通过检测胰岛素样生长因子 II 与胃癌细胞SGC7901 c-fos和c-jun表达的关系来探讨其可能机制。

■ 研发前沿

胃癌是最常见的消化道恶性肿瘤之一,是多因素共同作用的结果。胰岛素样生长因子II与胃癌的关系是目前研究的热点之一。

结论:胰岛素样生长因子II可能通过旁分泌上调c-fos和c-jun的表达而诱导胃癌细胞增殖。

关键词:胃癌细胞SGC7901;胰岛素样生长因子II;逆转录聚合酶链反应

高欣, 邓长生. 胰岛素样生长因子II与胃癌细胞SGC7901 c-fos和c-jun表达的关系. 世界华人消化杂志 2007;15(23):2477-2481

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/15/2477.asp>

0 引言

胃癌是一种发病率很高的恶性肿瘤,尤其是在亚洲国家,手术切除仍是目前胃癌治疗的首选方法,其发病机制目前仍尚未明确,近年来随着分子生物学理论和技术的发展,胃癌基础研究的深入,人们对胃癌发病分子机制的认识不断更新。胰岛素样生长因子(insulin-like growth factor, IGF)最初由Rinderkench于1976年从人的血清Cohn组中分离得到,目前发现胰岛素样生长因子有2种,分别为IGF-I和IGF-II^[1]。IGF-II是由67个氨基酸组成的单链多肽,结构与IGF-I,胰岛素原相似,能促进脂肪和糖代谢,尤其对机体的生长发育有着重要的调节作用,但其确切的生理机制尚不清楚。多种肿瘤均发现有IGF-II的异常激活和表达,IGF-II的生物学作用主要是由IGF-I R介导的,可启动PI3K/Akt, Ras/MAPK 2条信号通路,他们在细胞增殖、分化、凋亡中均起重要作用。c-fos和c-jun作为核内转录因子,他们是活化MAPK作用的下游分子,活化的MAPK转导入细胞核并激活c-fos和c-jun基因,表达的c-fos和c-jun蛋白以异二聚体或c-jun同二聚体形式结合到AP-1启动子结合位点,诱导cyclinD1和c-myc等癌基因表达。本实验探讨IGF-II与胃癌细胞SGC7901 c-fos和c-jun表达的关系,对胃癌的发病机制、诊断及治疗都将有重要的指导意义。

1 材料和方法

1.1 材料 胃癌细胞SGC7901(武汉大学实验室提供), IGF-II(英国Peprotech公司), c-fos, c-jun抗体(武汉博士德公司), TRIzol试剂(上海华舜生物工程有限公司产品), M-MLV逆转录酶(Promega公司产品), RPMI1640培养基(Sigma公司产品), 胰蛋白酶(Amresco产品), DNA酶(上海丽珠东风制备厂), 人c-fos, c-jun及GAPDH引物(Primer 5.0设计, 由北京奥科生物科技公司合成, 表1)。

1.2 方法

1.2.1 细胞培养 人胃癌细胞SGC7901复苏后于含100 g/L小牛血清、100 kU/L青霉素及100 kU/L链霉素的RPMI1640的培养液中, 37℃, 50 mL/L CO₂条件下培养。

1.2.2 四唑盐比色法(MTT法) 取对数生长期细胞, 以10⁷/L的浓度接种于96孔板, 每孔200 μL培养24 h后更换不含血清的培养液, 同时设3个实验组(在不含培养液中分别加入终浓度为10, 50, 100 μg/L的IGF-II)和对照组(无IGF-II), 每组接种3孔, 在37℃, 50 mL/L CO₂条件下, 分别培养24, 48, 72 h, 加入5 g/L MTT 20 μL继续培养4 h, 离心吸尽上清液, 加入150 μL二甲基亚砷(DMSO)于摇床上震荡10 min, 于自动酶标仪测570 nm各孔吸光度值。计算细胞增殖率: 增殖率% = (B-A)/A × 100(A: 对照组, B: 实验组)。

1.2.3 免疫组化染色 取对数生长期细胞, 消化离心后, 将细胞悬液以2 × 10⁸/L浓度接种到已预置无菌小玻片的24孔板中, 每孔加入1 mL培养基, 培养24 h后去掉上清, 用不含血清的培养液洗2次, 加入含不同浓度的IGF-II(0, 10, 50, 100 μg/L)无血清培养基500 μL, 一共4个组, 每组设3孔, 继续培养48 h, 取出盖玻片, PBS洗3次, 4℃无水乙醇固定15 min。免疫组化方法参照试剂说明书进行, 用计算机图像分析软件计算积分光密度值(IOD), 每组各取片2张, 每张随机观察5个视野, 放大倍数均为200。

1.2.4 逆转录聚合酶链反应(RT-PCR)法 取对数生长期细胞, 消化离心后, 将细胞悬液以2 × 10⁸/L浓度接种到24孔板中, 每孔加入1 mL培养基, 培养24 h后去掉上清, 用不含血清的培养液洗2次, 加入含不同浓度的IGF-II(0, 10, 50, 100 μg/L)无血清培养基500 μL, 共4组(A, B, C, D), 每组3个复孔, 继续培育24 h, 分别收集4组细胞, 提取细胞总RNA, RT-PCR法检测c-fos和c-jun的表达。按TRIzol试剂一步法提取胃癌细胞总RNA。经紫外分光光度法定量后, 取2 μg RNA用M-MLV逆转录酶进行逆转录反应合成cDNA。以GADPH为内参照, 分别取1 μL模板进行PCR反应。c-fos和c-jun的反应条件均为预变性95℃ 5 min, 94℃ 30 s, 60℃ 30 s, 72℃ 30 s, 28个循环后72℃延伸5 min。结果检测: 20 g/L琼脂糖检测, 100 V电压, EB染色。结果分析: 利用SynGene公司开发的随凝胶成像系统的GeneTools图像软件进行半定量分析, 比较目标基因与内参基因的相对表达量变化, 并将数据转换到Excel表格中, 利用Excel

表 1 各引物的碱基序列

Gene	Oligo	Sequence	Product size (bp)
c-jun	Forward primer	5'GCAGGAGGGAGGTTTGTGA3'	500
	Rerverse primer	5'GGAGTATAACCTGACCATAGCAT3'	
c-fos	Forward primer	5'GGAGAATCCGAAGGGAAGG3'	367
	Rerverse primer	5'ATGCTGCTGATGCTCTTGACA3'	
GAPDH	Forward primer	5'TGGGTGTGAACCATGAGAAGT3'	434
	Rerverse primer	5'TGGGTGTCGCTGTTGAAGTC3'	

表 2 不同浓度IGF- II 作用于SGC7901的细胞吸光度值及细胞增殖率(mean ± SD, %)

分组	0 μg/L		10 μg/L		50 μg/L		100 μg/L	
	A值	增殖率	A值	增殖率	A值	增殖率	A值	增殖率
24 h	0.374 ± 0.046	0	0.396 ± 0.046	5.88	0.405 ± 0.022	8.29	0.446 ± 0.030	19.25
48 h	0.418 ± 0.019	0	0.449 ± 0.027	7.42	0.496 ± 0.018	18.66	0.559 ± 0.020	33.73
72 h	0.515 ± 0.020	0	0.601 ± 0.044	16.70	0.651 ± 0.043	26.41	0.703 ± 0.033	36.50

做出相对表达趋势图。

统计学处理 数据以mean ± SD表示, 应用SPSS11.5统计软件进行分析, $P < 0.05$ 为差异有显著性。

2 结果

2.1 MTT法测细胞增殖率 利用吸光度值计算实验组及对照组细胞增殖率, 随着IGF- II浓度的增加细胞增殖率逐渐增强, 同样药物浓度的IGF- II作用下, 随着时间的延长细胞增殖率逐渐增强(表2)。

2.2 IGF- II对胃癌细胞SGC7901中c-fos和c-jun蛋白表达的影响 免疫细胞化学及图像分析结果显示, c-fos, c-jun阳性颗粒均位于胞核, 胃癌细胞SGC7901经IGF- II作用后c-fos, c-jun蛋白的表达增加, 不同浓度的IGF- II组与对照组相比均有显著性差异($P < 0.05$), 随着IGF- II浓度的升高, c-fos, c-jun蛋白的表达增加更甚, 在IGF- II浓度为100 μg/L时, c-fos, c-jun蛋白的表达最多(表3)。

2.3 IGF- II对胃癌细胞SGC7901中c-fos mRNA和c-jun mRNA表达的影响 对电泳结果进行激光密度扫描得到c-fos, c-jun, GAPDH mRNA表达的光密度, 以GAPDH为内参照, 计算出c-fos, c-jun mRNA表达量的相对值。结果显示: 10, 50, 100 μg/L的IGF- II刺激SGC7901后的c-fos mRNA与GAPDH mRNA比值分别为 0.316 ± 0.021 , 0.392 ± 0.0357 , 0.478 ± 0.028 与对照组 0.220 ± 0.037 相比, 差异有统计学意义($P < 0.01$)。c-jun mRNA与GAPDH mRNA比值分别为 0.379 ± 0.006 , 0.412

表 3 不同浓度的IGF- II对c-fos和c-jun蛋白表达IOD值的影响(mean ± SD)

分组	IOD (10^{-2})	
	c-fos	c-jun
IGF- II组(μg/L)	10 41.32 ± 1.28 ^a	52.00 ± 0.67 ^a
	50 50.43 ± 0.57 ^a	63.20 ± 0.95 ^a
	100 64.22 ± 1.76 ^a	76.31 ± 1.16 ^a
对照组	30.00 ± 1.01	41.14 ± 2.02

^a $P < 0.05$ vs 对照组。

± 0.022 , 0.494 ± 0.048 与对照组 0.290 ± 0.064 相比, 差异有统计学意义($P < 0.01$)。

3 讨论

胃癌是最常见的消化道恶性肿瘤, 起源于上皮, 在胃的恶性肿瘤中, 腺癌占95%, 它是一种全球性疾病, 但两性间、不同年龄间、各国家地区间、各种族间、甚至同一地区不同时期的发病率都有较大差异。癌症是多种因素的调控作用, 共同参与发病, 癌基因激活、抑癌基因失活、一些生长因子和受体的调节作用、基因突变和DNA修复系统功能的缺陷等在胃癌发生、发展中起着重要的作用。有研究证明, 一些生长因子的上调能促进胃癌的发展^[2-3]。

IGF- II是一种非常强的丝裂原, 可促进多种细胞的增殖, 抑制细胞凋亡。人类IGF- II基因位于染色体11p15.5, 内含9个外显子(E1-E9)、4个启动子(P1-P4), 前6个外显子编码5'-UTR, 外显

■应用要点

本文是以胃癌细胞为研究对象, 得出IGF- II有着促进胃癌细胞增殖的能力, 对其治疗道路提供了一定的思路。对胃癌患者应用反义RNA靶向治疗或阻断IGF- II转导通路的任一环节都可能具有潜在的应用前景。

■名词解释

1 酪氨酸蛋白激酶(PTK): 是一类具有酪氨酸激酶活性的蛋白质, 能催化蛋白质的酪氨酸残基发生磷酸化反应, 蛋白质的磷酸化和去磷酸化是细胞信号传递的关键变化, PTK通过激活信号转导系统, 调控基因表达、细胞生长和增殖, 影响细胞功能。

2 放射免疫法: 是利用同位素标记的与未标记的抗原, 同抗体发生竞争性抑制反应的方法, 研究机体对抗原物质反应的发生、发展和转化规律。

子7, 8编码成熟IGF-II肽链和E肽N端, 外显子9编码其余E肽及3'-UTR, 由于IGF-II基因转录受4个启动子调控, 在人生发育及病理生理的不同时期, 启动子的激活各不相同, 产生的mRNA具有多种形式, 一共有5种。在启动子P2, P3, P4作用下形成胚胎型IGF-II mRNA, 这种IGF-II mRNA在出生后消失, 由P1启动子作用取代形成成年型IGF-II mRNA。以上各种IGF-II mRNA虽长短不同, 但差别只在非翻译区外显子E1-E3的有无, 而其编码蛋白质的外显子E1-E4却都相同。所以最终翻译成的蛋白成分也相似^[4]。IGF-II在血液中不单独存在, 而是与其结合蛋白结合。无论是游离的或是以结合形式存在的IGF-II, 均必须与IGF-I或IGF-II受体结合才能发挥作用。IGF-I R由2个 α 和2个 β 亚单位所构成的四聚体来介导细胞内的效应^[5]。 α 亚单位是完全位于膜外侧的肽链, 含有激素结合位点; β 亚单位跨膜穿行, 通过双硫键与 α 亚单位连结, 其膜内结构域含有酪氨酸蛋白激酶(PTK)的活性^[6]。多数学者认为, IGF-II的生物学作用主要是由IGF-I R介导的^[7-8], 可启动2条信号通路, 1条是受体-磷脂酰肌醇-3-激酶(phosphatidylinositol3-kinase, PI3K)-Akt(又叫蛋白激酶B)信号通路; 另1条是受体-Ras-Raf-丝裂原激活的蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)信号通路, 这2条通路在细胞增殖、分化、凋亡中均起重要作用^[9-10]。IGF-II R为果糖-6-磷酸受体, 只有1条肽链, 也跨膜穿行, 膜外侧肽链较长, 但膜内结构域短且无PTK活性, 可能通过G蛋白在细胞内传递信息, 他通过与IGF-II配体结合、细胞内摄取促使IGF-II配体降解而限制IGF-II介导的生长刺激作用, 因此IGF-II R的存在影响细胞外IGF-II的水平^[11-12], IGF-II受体基因缺失会引起血清中IGF-II水平的升高, 过度激活IGF-I受体, 导致胚胎过度生长最终死亡, IGF-II R基因缺失与肿瘤的发生、发展有着重要的关系^[13-15]。

近年来研究表明, IGF-II与肿瘤关系密切, 多种肿瘤如肝癌、结直肠癌、前列腺癌、脂肪肉瘤、胚源性肿瘤和肺癌等, 均发现有IGF-II的异常激活和表达^[16-21], IGF-II能促进肿瘤细胞分裂和分化, 抑制肿瘤细胞的凋亡。他在胃癌的发生和发展中也具有重要的作用。Lee *et al*^[22]通过放射免疫测定法和免疫印迹法测定胃癌患者手术前后血清中IGF-I, IGF-II, IGFBP3的表达情况发现, 3者在手术后的表达明显降低, 尤其以IGF-II最为显著, 随后国内也有相关报道。Yi

et al^[23]利用RT-PCR、竞争性PCR的方法检测5种不同的胃癌细胞株以及胃癌组织、正常对照组织发现, 均有不同程度的IGF-II mRNA表达, 尤其在胃癌组织中呈过度表达。Pavelic *et al*^[24]从蛋白和mRNA水平研究肠型和弥散型胃癌中IGF-II及其受体的表达情况, 发现IGF-II蛋白水平的表达在弥散型胃癌组织中明显高于肠型, 而IGF-1R蛋白的表达无差别。Zhao *et al*^[25]应用原位杂交和免疫组织化学方法检测105例胃癌组织中IGF-II和HGF mRNA及CD34的表达, 结果得出胃癌的侵袭深度、侵犯脉管、淋巴结及远处转移均与IGF-II和HGF mRNA的表达水平均有关($P<0.05$)。以上研究表明, 胃癌患者血清及胃癌组织中IGF-II均呈过度表达。本次实验是以胃癌细胞为研究对象, 来探讨IGF-II诱导胃癌细胞发生恶性增殖的可能机制。

在肿瘤发生、发展的基因调控中, 即刻早期应答基因c-fos和c-jun尤为重要。他们在正常细胞中表达量很少, 辐射、高血压和应激反应等均可诱导这些基因的早期过度表达。作为核内转录因子, 他们是活化MAPK(mitogen activated protein kinases)作用的下游分子, 活化的MAPK转入细胞核并激活c-fos和c-jun基因, 表达的c-fos和c-jun蛋白以c-fos/c-jun杂合二聚体或c-jun同二聚体形式构成活化蛋白-1(AP-1), AP-1作为转录因子与特定的DNA序列结合, 在转录水平调控基因的表达, 激活cyclin D1和c-myc等多种致癌基因表达, 在细胞的恶性转化以及肿瘤的形成中起一定的作用^[26-27]。c-fos和c-jun作为AP-1的重要组成部分, 其表达量及活化直接影响AP-1结合DNA的能力。本研究将IGF-II直接作用于胃癌细胞株SGC7901, 根据文献报道IGF-II的生物学特性, 选择10, 50, 100 $\mu\text{g/L}$ 的IGF-II作为实验组用药浓度, 运用MTT, 免疫组化和半定量PT-PCR的方法观察分析, 结果显示, IGF-II有着促进胃癌细胞增殖的能力, 一定浓度时IGF-II单独作用于SGC7901的增殖效应随时间延长而增强, 一定时间下这种增殖效应随浓度增加而增强。随着药物浓度的升高, c-fos和c-jun蛋白及mRNA表达量增加。其机制系IGF-II可能通过旁分泌上调c-fos和c-jun的表达, 诱导胃癌细胞发生恶性增殖。

目前, 恶性肿瘤的治愈率很低, 很重要的一点是就诊时患者已处于晚期, 肿瘤已经发生了浸润、转移。大量研究发现IGF-II的过表达不仅与胃癌有关, 而且是胃癌发生、发展过程中影

响着其分子生物学行为的重要元素之一, 这为我们在其治疗道路上提供了新的思路. 最近有报道反义基因IGF-II转染胃癌细胞株可抑制细胞的恶性表型, 诱导细胞的凋亡. 那么对胃癌患者应用反义RNA靶向治疗或阻断IGF-II转导通路的任一环节都可能潜在的应用前景, 需要进一步探讨.

4 参考文献

- 1 刘真喜, 傅庭焕, 赵彤. IGF-1与细胞凋亡的研究进展. 医学综述 2001; 7: 579-580
- 2 Konturek PC, Konturek SJ, Sulekova Z, Meixner H, Bielanski W, Starzynska T, Karczewska E, Marlicz K, Stachura J, Hahn EG. Expression of hepatocyte growth factor, transforming growth factor alpha, apoptosis related proteins Bax and Bcl-2, and gastrin in human gastric cancer. *Aliment Pharmacol Ther* 2001; 15: 989-999
- 3 Han SU, Lee JH, Kim WH, Cho YK, Kim MW. Significant correlation between serum level of hepatocyte growth factor and progression of gastric carcinoma. *World J Surg* 1999; 23: 1176-1180
- 4 Tang SH, Yang DH, Huang W, Zhou M, Zhou HK, Lu XH, Ye G. Differential promoter usage for insulin-like growth factor-II gene in Chinese hepatocellular carcinoma with hepatitis B virus infection. *Cancer Detect Prev* 2006; 30: 192-203
- 5 Baserga R, Hongo A, Rubini M, Prisco M, Valentini B. The IGF-I receptor in cell growth, transformation and apoptosis. *Biochim Biophys Acta* 1997; 1332: F105-126
- 6 Reinmuth N, Liu W, Fan F, Jung YD, Ahmad SA, Stoeltzing O, Bucana CD, Radinsky R, Ellis LM. Blockade of insulin-like growth factor I receptor function inhibits growth and angiogenesis of colon cancer. *Clin Cancer Res* 2002; 8: 3259-3269
- 7 Werner H, Le Roith D. The insulin-like growth factor-I receptor signaling pathways are important for tumorigenesis and inhibition of apoptosis. *Crit Rev Oncog* 1997; 8: 71-92
- 8 Liu JP, Baker J, Perkins AS, Robertson EJ, Efstratiadis A. Mice carrying null mutations of the genes encoding insulin-like growth factor I (Igf-1) and type 1 IGF receptor (Igf1r). *Cell* 1993; 75: 59-72
- 9 De Meyts P, Wallach B, Christoffersen CT, Urso B, Gronskov K, Latus LJ, Yakushiji F, Ilondo MM, Shymko RM. The insulin-like growth factor-I receptor. Structure, ligand-binding mechanism and signal transduction. *Horm Res* 1994; 42: 152-169
- 10 Goetsch L, Gonzalez A, Leger O, Beck A, Pauwels PJ, Haeuw JF, Corvaia N. A recombinant humanized anti-insulin-like growth factor receptor type I antibody (h7C10) enhances the antitumor activity of vinorelbine and anti-epidermal growth factor receptor therapy against human cancer xenografts. *Int J Cancer* 2005; 113: 316-328
- 11 Gluckman PD, Pinal CS. Regulation of fetal growth by the somatotrophic axis. *J Nutr* 2003; 133: 1741S-1746S
- 12 Durai R, Yang W, Gupta S, Seifalian AM, Winslet MC. The role of the insulin-like growth factor system in colorectal cancer: review of current knowledge. *Int J Colorectal Dis* 2005; 20: 203-220
- 13 LeRoith D, Roberts CT Jr. The insulin-like growth factor system and cancer. *Cancer Lett* 2003; 195: 127-137
- 14 Scott CD, Weiss J. Soluble insulin-like growth factor II/mannose 6-phosphate receptor inhibits DNA synthesis in insulin-like growth factor II sensitive cells. *J Cell Physiol* 2000; 182: 62-68
- 15 Delaine C, Alvino CL, McNeil KA, Mulhern TD, Gauguin L, De Meyts P, Jones EY, Brown J, Wallace JC, Forbes BE. A novel binding site for the human insulin-like growth factor-II (IGF-II)/mannose 6-phosphate receptor on IGF-II. *J Biol Chem* 2007; 282: 18886-18894
- 16 Moorehead RA, Sanchez OH, Baldwin RM, Khokha R. Transgenic overexpression of IGF-II induces spontaneous lung tumors: a model for human lung adenocarcinoma. *Oncogene* 2003; 22: 853-857
- 17 Noble A, Towne C, Chopin L, Leavesley D, Upton Z. Insulin-like growth factor-II bound to vitronectin enhances MCF-7 breast cancer cell migration. *Endocrinology* 2003; 144: 2417-2424
- 18 Wang Z, Ruan YB, Guan Y, Liu SH. Expression of IGF-II in early experimental hepatocellular carcinomas and its significance in early diagnosis. *World J Gastroenterol* 2003; 9: 267-270
- 19 Tricoli JV, Rall LB, Karakousis CP, Herrera L, Petrelli NJ, Bell GI, Shows TB. Enhanced levels of insulin-like growth factor messenger RNA in human colon carcinomas and liposarcomas. *Cancer Res* 1986; 46: 6169-6173
- 20 Furstenberger G, Senn HJ. Insulin-like growth factors and cancer. *Lancet Oncol* 2002; 3: 298-302
- 21 Toretsky JA, Helman LJ. Involvement of IGF-II in human cancer. *J Endocrinol* 1996; 149: 367-372
- 22 Lee DY, Yang DH, Kang CW, Kim SJ, Joo CU, Cho SC, Kim JS. Serum insulin-like growth factors (IGFs) and IGF binding protein (IGFBP)-3 in patients with gastric cancer: IGFBP-3 protease activity induced by surgery. *J Korean Med Sci* 1997; 12: 32-39
- 23 Yi HK, Hwang PH, Yang DH, Kang CW, Lee DY. Expression of the insulin-like growth factors (IGFs) and the IGF-binding proteins (IGFBPs) in human gastric cancer cells. *Eur J Cancer* 2001; 37: 2257-2263
- 24 Pavelic K, Kolak T, Kapitanovic S, Radosevic S, Spaventi S, Kruslin B, Pavelic J. Gastric cancer: the role of insulin-like growth factor 2 (IGF 2) and its receptors (IGF 1R and M6-P/IGF 2R). *J Pathol* 2003; 201: 430-438
- 25 Zhao ZS, Ru GQ, Ma J. mRNA expression of IGF-II and HGF in relation to microvascular density, tumor progression and prognosis of gastric carcinoma. *Zhonghua Zhong Liu Za Zhi* 2004; 26: 673-677
- 26 Wagstaff SC, Bowler WB, Gallagher JA, Hipskind RA. Extracellular ATP activates multiple signalling pathways and potentiates growth factor-induced c-fos gene expression in MCF-7 breast cancer cells. *Carcinogenesis* 2000; 21: 2175-2181
- 27 Feng DY, Zheng H, Tan Y, Cheng RX. Effect of phosphorylation of MAPK and Stat3 and expression of c-fos and c-jun proteins on hepatocarcinogenesis and their clinical significance. *World J Gastroenterol* 2001; 7: 33-36

■同行评价

本文采用RT-PCR等分子生物学方法, 探讨了胰岛素样生长因子 II 与胃癌细胞系 SGC7901 c-fos和c-jun表达的关系, 研究内容较新颖, 所得出的结果对阐明胃癌的发生机制有一定的意义, 有较好的学术价值.

编辑 程剑侠 电编 张敏