

## 胰岛素样生长因子受体 I 序列结构的生物信息学分析

麦秀英, 李萍, 徐柳

西南交通大学 生命科学与工程学院, 四川 成都 610031

麦秀英, 李萍, 徐柳. 胰岛素样生长因子受体 I 序列结构的生物信息学分析. 生物工程学报, 2016, 32(5): 693-701.

Mai XY, Li P, Xu L. Bioinformatics analysis of sequence and structure of insulin-like growth factor-I receptor. Chin J Biotech, 2016, 32(5): 693-701.

**摘要:** 胰岛素样生长因子受体 I 的 3'UTR 长度大于 7 kb, 结构复杂, 有多种 miRNAs 的结合位点, 参与信号通路中 MAPK 及 PI3K/AKT 的调节和多种肿瘤的形成和发展, 通过生物信息学分析知道其结构特点, 为后续研究提供思路。分析表明儿童神经胶质瘤中 IGF1R 的 3'UTR 与 miRNAs 结合位点突变率最高。分析 IGF1R 序列 3'UTR 的结构, miRNAs 结合位点, 氨基酸序列的理化性质, 亲疏水性, 糖基化和磷酸化位点, 二级结构和三级结构建模。IGF1R 三级结构与配体 IGF1 的三级结构模拟分子对接, 得到 2 种蛋白相互作用的氨基酸位置及名称。因此, 通过对 IGF1R 3'UTR 突变, 降低与 miRNAs 的结合, IGF1R 表达上调, 同时改变与 IGF1 的氨基酸结合位点, 降低 2 种蛋白的相互作用, 从而抑制 IGF1R 的作用。

**关键词:** 胰岛素样生长因子受体 I, 序列分析, 三维建模, 分子对接

## Bioinformatics analysis of sequence and structure of insulin-like growth factor-I receptor

Xiuying Mai, Ping Li, and Liu Xu

School of Life Science and Engineering, Southwest Jiaotong University, Chengdu 610031, Sichuan, China

**Abstract:** The length of IGF1R 3'UTR is greater than 7 kb. The structure of IGF1R 3'UTR is complex, with multiple binding sites of miRNAs. IGF1R is involved in the regulation of MAPK and PI3K/AKT signaling pathways and the formation and development of tumors. Bioinformatics analysis can reveal the structure features of IGF1R, which provides ideas for further research. The analysis shows that the binding sites between IGF1R and miRNAs have the highest mutation

**Received:** August 25, 2015; **Accepted:** October 19, 2015

**Supported by:** Scientific Research Foundation for the Returned Overseas Chinese Scholars, State Education Ministry (No. 2013S03008), National Natural Science Foundation of China (No. 31500276).

**Corresponding author:** Liu Xu. Tel: +86-28-85412805; E-mail: zxuliu@163.com

教育部留学回国人员科研启动基金 (No. 2013S03008), 国家自然科学基金 (No. 31500276) 资助。

rate in Neuroblastoma. We analyzed the structure of 3'UTR, miRNAs binding sites, physical and chemical properties, hydrophilic-hydrophobic property, glycosylation and phosphorylation sites, secondary structure and tertiary structure modeling of IGF1R. The locations and names of amino acids interacting in IGF1R and IGF1 were obtained by molecular docking. Therefore, if IGF1R 3'UTR is mutated, the capacity of IGF1R combined with miRNAs will reduce and the IGF1R expression will be up-regulated, and the function of miRNAs will be repressed. We can change the sites of IGF1R to combine with IGF1 to repress the function of IGF1R and IGF1. Then the function of IGF1R will be repressed.

**Keywords:** insulin-like growth factor-I receptor (IGF1R), sequence analysis, 3D-structure modeling, molecular docking

胰岛素样生长因子受体 I (Insulin-like growth factor-I receptor, IGF1R) 是酪氨酸蛋白激酶类受体家族的主要成员之一, 存在于多种细胞表面, 它调控的 Raf-MEK-ERK 和 AKT-mTOR-S6K 信号通路对于肿瘤细胞的增殖、分化和转移过程起着重要的作用<sup>[1]</sup>。大量流行病学和临床病理学实验结果表明, IGF1R 在结肠癌、乳腺癌、肺癌、前列腺癌、恶性黑色素瘤、小细胞肺癌和胶质瘤等多种实体肿瘤细胞中均存在过量的表达, 其表达量和肿瘤发生的几率之间高度相关, 因此, IGF1R 已经成为具有良好开发前景的肿瘤治疗基因靶点, 开发高效特异性的 IGF1R 抑制剂和抗 IGF1R 的抗体对多种肿瘤的治疗具有重要的临床意义和应用前景<sup>[2]</sup>。

研究发现, 人 IGF1R 基因 3'UTR 端长 7 082 bp, 比一般的基因 3'UTR 端长很多, 存在多个 miRNAs 结合位点, 因此它的表达水平受到多种 miRNAs 的调控, IGF1R 基因表达量异常与 IGF1R 基因 3'UTR 端 miRNAs 结合位点多容易发生突变的特点密切相关。如儿童神经胶质瘤是一种常见的儿童脑瘤, 临床中该病占儿童肿瘤的 15%, 存活率低于 40%。在儿童神经胶质瘤患者中, IGF1R 的 3'UTR 突变频率高, IGF1R 的表达上调, 这一现象预示 IGF1R 基因 3'UTR 端与 miRNAs 结合位点的突变导致

IGF1R 表达量上调与儿童神经胶质瘤的形成发展存在密切关系, 因此认为该基因可以作为治疗儿童神经胶质瘤的一个靶基因。

本文参考美国费城儿童医院 Andrei Thomas-Tikhonenko 教授提供的数据, 对儿童神经胶质瘤 96 个原癌基因的 3'UTR 突变进行统计分析, 同时对 IGF1R 的蛋白序列、结构特征与配体的分子对接、3'UTR 与 miRNAs 结合位点预测等进行详细分析, 为开发利用小分子抑制剂和反义 RNA 抑制肿瘤细胞中 IGF1R 表达, 从而达到有效控制肿瘤生长的研究提供理论依据。

## 1 材料与方法

### 1.1 材料

NCBI 网站上检索人胰岛素样生长因子 I 型受体 (IGF1R) 的核苷酸序列 NM\_000875 和氨基酸序列 NP\_000866。

儿童神经胶质瘤中 96 个原癌基因 3'UTR 突变体数据由美国费城儿童医院 Andrei Thomas-Tikhonenko 教授提供。

### 1.2 方法

儿童神经胶质瘤中 96 个基因 3'UTR 突变频率数据进行统计分析。使用 TargetScan<sup>[3]</sup>对其 miRNAs 结合位点预测, 通过 ProtParam<sup>[4]</sup>和 ProtScale<sup>[4]</sup>软件预测 IGF1R 氨基酸序列的理化

性质和亲疏水性, NetNGlyc<sup>[5]</sup>和 Netphos<sup>[6]</sup>分别分析序列中的糖基化和磷酸化位点。软件 SOPMA<sup>[7]</sup>和 Swiss-Model<sup>[8]</sup>用来预测 IGF1R 的二级结构和三级结构, 对所得三级结构进行合理性分析。AutoDock<sup>[9]</sup>对 IGF1R 受体蛋白与 IGF1 胰岛素生长因子蛋白进行体外模拟偶联。

## 2 结果与分析

### 2.1 儿童神经胶质瘤患者 96 个原癌基因 3'UTR 突变频率分析

美国费城儿童医院通过对 188 例儿童神经胶质瘤患者肿瘤细胞中的 96 个原癌基因 3'UTR 进行了测序分析, 发现 6 851 个 3'UTR 突变体, 其中 3 423 个突变体突变位置在与 miRNA 结合位点。在 3 423 个突变体中, 有 459 个 3'UTR 突变体突变位置发生与 miRNA 结合的种子序列 50 个碱基以内, 这 459 个突变体分别来自于 26

个基因, 突变的频率最高的是 IGF1R 基因 (图 1), 表明 IGF1R 基因 3'UTR 端的突变与儿童神经胶质瘤的形成和发展密切相关。

### 2.2 IGF1R 3'UTR 区研究及结合的 miRNA 预测

利用 UCSC 查找人类 IGF1R 序列的 3'UTR 端, 并与人类 IGF2R 序列的 3'UTR 进行比较。图 2 为 3'UTR 端结构图。

从结构图中可以看出, IGF1R 的 3'UTR 的结构明显比 IGF2R 的 3'UTR 结构复杂, 表明 IGF1R 的 3'UTR 序列可能存在一些重要的功能, IGF1R 的 3'UTR (7 082 bp) 端比 IGF2R (1 467 bp) 的序列长很多。对 IGF1R 3'UTR 区的 miRNA 结合位点预测, 发现 miRNA 结合位点非常多, 表 1 仅列出与 IGF1R 的 3'UTR 结合的 miRNA 部分预测结果。

全序列预测显示 IGF1R 的 3'UTR 的

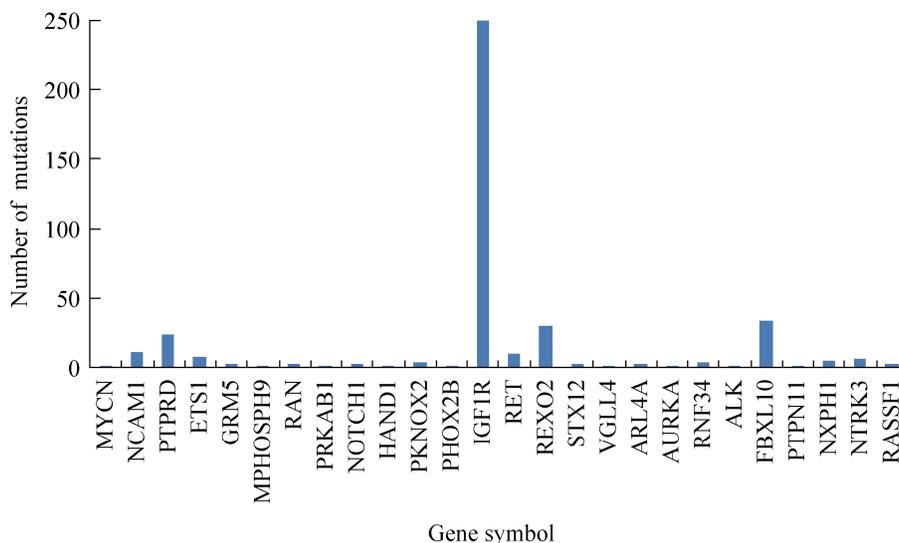


图 1 儿童神经胶质瘤中 26 个基因 3'UTR 与 miRNAs 结合位点突变频率分析

Fig. 1 Mutation rate analysis of the sites that 26 genes 3'UTR combine with miRNAs in children with gliomas.

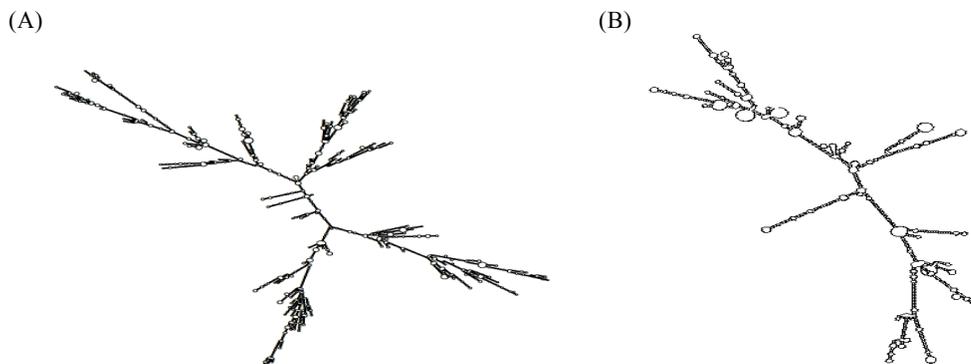


图 2 人类 IGF1R (A) 和 IGF2R (B) 的 3' UTR 结构比较

Fig. 2 The structure comparison of IGF1R (A) and IGF2R (B) in human.

表 1 人 IGF1R 的 3'UTR 与 miRNAs 结合位点预测

Table 1 The prediction of IGF1R 3'UTR and miRNAs binding sites of people

microRNA	Position	Seed	microRNA	Position	Seed
hsa-miR-939	965	8:0:0	hsa-miR-1207-5p	1 475	8:0:1
hsa-miR-1207-5p	863	8:1:0	hsa-miR-663	969	8:1:0
hsa-miR-1207-5p	148	8:1:1	hsa-miR-671-5p	1 002	8:0:1
hsa-miR-423-5p	301	8:1:1	hsa-miR-877	333	8:1:0
hsa-miR-1207-5p	322	8:1:1	hsa-miR-1275	967	8:0:1
hsa-miR-608	975	8:1:1	hsa-miR-486-3p	119	8:1:1
hsa-miR-1207-5p	842	8:0:0	hsa-miR-483-5p	332	8:1:1
hsa-miR-432	1 348	8:0:0	hsa-miR-518a-3p	383	8:1:0
hsa-miR-941	47	8:1:0	hsa-miR-296-3p	870	8:1:0
hsa-miR-765	332	8:0:1	hsa-miR-296-3p	1 472	8:1:0
hsa-miR-185	806	8:1:0	hsa-miR-486-3p	128	8:1:0
hsa-miR-1268	970	8:1:0	hsa-miR-920	964	8:0:0
hsa-miR-296-3p	957	8:1:1	hsa-miR-612	129	8:1:1
hsa-miR-1268	976	8:1:1	hsa-miR-1207-5p	303	8:0:1

miRNA 位点非常多,说明了 IGF1R 的表达受到多种 miRNA 的调控。如果 IGF1R 的 3' UTR 发生突变影响 IGF1R 与 miRNA 结合,会导致 IGF1R 表达上调,细胞增殖加快。

### 2.3 IGF1R 序列的理化性质

用在线工具 ProParam 对 IGF1R 氨基酸序列的理化性质进行预测分析,得到结果见表 2。分

子量为 154 793,等电点为 3.58,含量较高的氨基酸 Glu(E) 8.3%, Leu(K) 8.5% Ser(S) 7.1%, Val(V) 6.4%,该蛋白不稳定指数为 48.02,为不稳定蛋白。用 ProtScale 对 IGF1R 的氨基酸序列进行亲疏水性分析,结果(图 3)表明亲水性氨基酸占 74.31%,疏水性氨基酸占 25.69%,故 IGF1R 蛋白为亲水性蛋白质。

表 2 IGF1R 核苷酸序列理化性质分析

Table 2 The analysis of IGF1R physical and chemical properties

Gene: IGF1R	Sources: human
Number of amino acids	1 367
Molecular weight (D)	154 793
Isoelectric point	5.58
The most abundant amino acid (%)	Glu(E) 8.3
	Leu(K) 8.5
	Ser(S) 7.1
	Val(V) 6.4
Negative charged residues (Asp+Glu)	175
Positively charged residues (Arg+Lys)	149
Total atoms	21 503
Instability index	48.02
Fatty index	77.64
Average of hydrophobicity	-0.401
Half life period	30 h

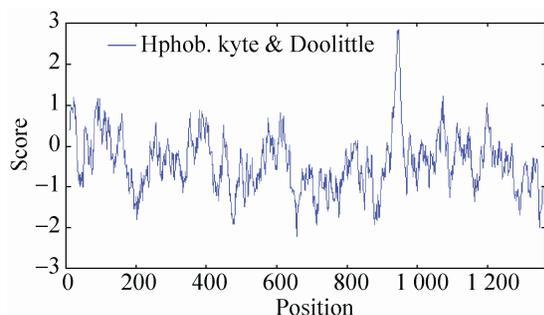


图 3 IGF1R 亲疏水性分析

Fig. 3 The analysis of IGF1R hydrophilic-hydrophobic property.

## 2.4 IGF1R 蛋白磷酸化位点和糖基化位点预测及分析

分别用在线工具 NetNGlyc 和 NetPhos 对 IGF1R 蛋白序列进行糖基化位点和磷酸化位点进行分析,分析结果见图 4 和图 5。糖基化位点分析图中,红色线代表阈值,超过这条红色线的绿色线越高即代表此位点糖基化的可能性更高,由图 4 可看出有 14 处位点可能被糖基化,

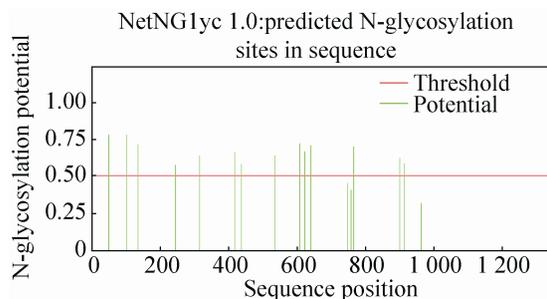


图 4 IGF1R 的糖基化位点分析

Fig. 4 The analysis of IGF1R glycosylation sites.

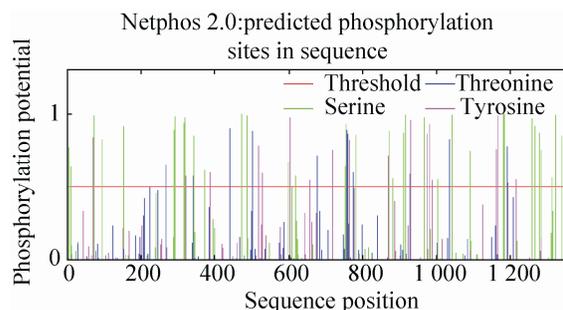


图 5 IGF1R 的磷酸化位点分析

Fig. 5 The analysis of IGF1R phosphorylation sites.

糖基化位点相对较少,糖基化对蛋白的稳定性有一定的影响,糖基化位点较少进一步证明该蛋白为不稳定蛋白。

磷酸化位点分析图 5 中,红色线同样代表阈值,与糖基化位点分析图中有相同的作用,绿色线代表丝氨酸,蓝色线代表苏氨酸,粉色线则代表酪氨酸,从图中可以看出丝氨酸磷酸化位点最多,其次是酪氨酸,最后是苏氨酸,磷酸化位点相比与糖基化位点多很多。IGF1R 是酪氨酸激酶家族的重要成员,磷酸化作用是其发挥生物学功能的重要生物化学反应,表明 IGF1R 在细胞增殖调控通路中起着重要的作用。

## 2.5 IGF1R 蛋白二级结构和结构域预测

蛋白质的二级结构主要是通过 2 个氨基酸

之间的氢键来形成有规则的卷曲与折叠。常见的二级结构形成的构件有  $\alpha$ -螺旋 ( $\alpha$ -helix)、 $\beta$ -转角 ( $\beta$ -turn)、 $\beta$ -折叠 ( $\beta$ -sheet)、延伸链 (Extended chain)、无规卷曲 (Random coil) 和各种基序 (Motif) 等<sup>[10]</sup>。

使用在线工具 SOPMA ([https://npsa-prabi.ibcp.fr/cgi-bin/secpred\\_sopma.pl](https://npsa-prabi.ibcp.fr/cgi-bin/secpred_sopma.pl)) 对 IGF1R 蛋白二级结构进行预测, 预测结果如图 6 所示。

分析结果显示: 在 IGF1R 蛋白二级结构中, 无规卷曲 (Random coil) 占据比例最高, 约为 41.7%,  $\alpha$ -螺旋 ( $\alpha$ -helix) 其次, 占比约为 26.55%,  $\beta$ -折叠 ( $\beta$ -sheet) 和延伸链 (Extended chain) 分别占 23.34% 和 8.41%。

## 2.6 IGF1R 蛋白三级结构域预测

运用 SWISS-MODEL 中的 Automated mode (自动模型) 对 IGF1R 氨基酸序列建模, 得到其三级结构如图 7 (左) 所示, IGF1R 三维结构模型与模板序列相似度为 61%, 序列的覆盖率为 0.28, 这符合建模要求。用 AutoDock 编辑通过 SWISS-MODEL 预测得到的三维结构空间填充模型如图 7 (右) 所示。运用 Ramachandran Plot<sup>[11]</sup> 对模型进行评估, 结果见图 8, 其中 83.85% 的氨基酸位于完全允许区, 11.34% 的氨基酸位于额外允许区, 3.44% 的氨基酸位于大致允许区,

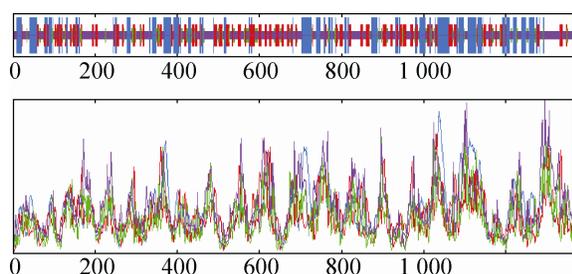


图 6 IGF1R 蛋白二级结构预测分析

Fig. 6 The analysis and prediction of IGF1R secondary structure.

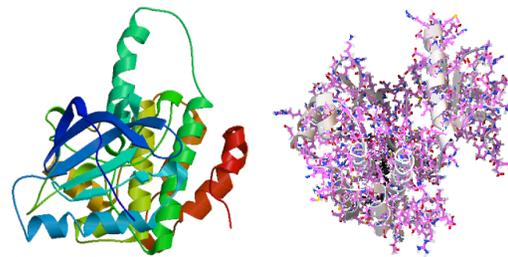


图 7 Swiss-Model 模拟 IGF1R 三级结构 (左) IGF1R 空间填充模型 (右)

Fig. 7 The simulated 3D-structure (Left) and space-filling model of IGF1R (Right) from Swiss-Model.

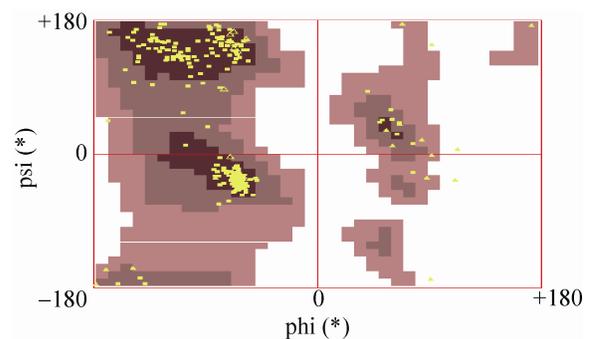


图 8 IGF1R 三级结构可靠性分析

Fig. 8 The reliability analysis of IGF1R 3D-structure.

1.37% 的氨基酸位于区域之外, 说明预测所得结构是可靠的。

## 2.7 IGF1R 蛋白与 IGF1 蛋白分子对接模拟

IGF1R 作为受体分子为胰岛素样生长因子 1 (IGF1) 的高亲和配体, 其可加强细胞存活率而抑制凋亡, 它们形成的复合体常参与生理学和病理学上的多个过程<sup>[12]</sup>, 因此可以通过分子对接来研究 IGF1R 和 IGF1 两种蛋白间的相互作用。

NCBI 找到人 IGF1 NP-001104754.1 的蛋白序列, 通过 Blast 序列比对, 在 PDB 数据库中找到与目的蛋白 IGF1 相似度最大 0.97, 且序列覆盖率最高 0.36 的已知三维结构的序列作为模板对 IGF1 进行三维建模 (图 9)。

将所得 IGF1R 和 IGF1 的蛋白三维结构通过 AutoDock 模拟分子对接,如图 10 所示。两种蛋白的氨基酸相互穿插,图 11 显示 IGF1 与 IGF1R 相互作用的氨基酸位点,包括 ARG1095, ARG1092, GLU1099, ARG1177, TRP1203, THR1207, ALA1209, GLU1210, GLN1211, PRO1212, TYR1213, GLN1214, GLY1215, LEU1216, VAL1221, PHE1224, LEU1231, ASP1232。IGF1 通过以上氨基酸与其受体 IGF1R 结合在一起相互作用,激活信号通路 PI3K 及 MAPK,调控细胞的增殖,分化和凋亡<sup>[13]</sup>。因此,通过分子对接模拟了解其结合氨

基酸位点,为进一步通过定点突变等方法干扰 IGF1R 与 IGF1 的结合而阻断其在信号通路的作用提供参考。

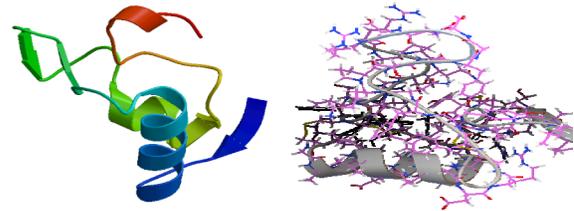


图 9 Swiss-Model 模拟 IGF1 三级结构 (左) IGF1 空间填充模型 (右)

Fig. 9 The simulated 3D-structure (Left) and space-filling model of IGF1 (Right) from Swiss-Model.

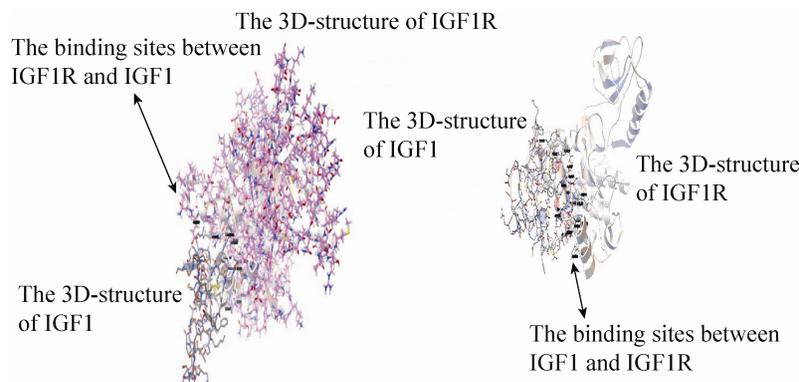


图 10 IGF1R/IGF1 相互作用位点

Fig. 10 The interaction sites of IGF1R and IGF1.

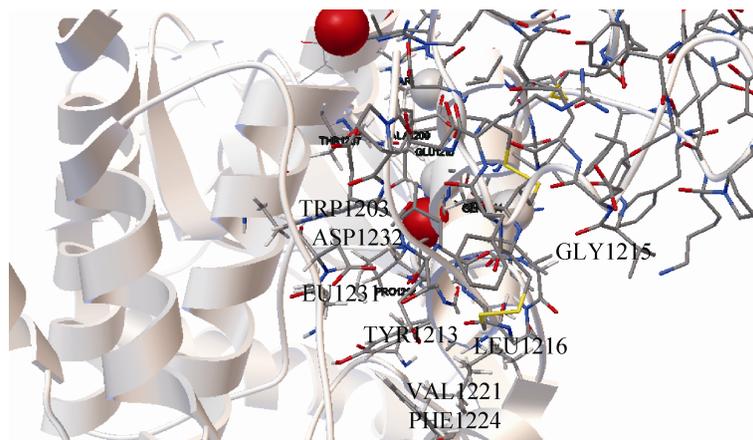


图 11 IGF1R/IGF1 相互作用氨基酸位点

Fig. 11 The amino acid sites of interaction between IGF1R and IGF1.

### 3 讨论

IGF1R 家族是重要的酪氨酸激酶受体家族成员之一, 目前认为它在肿瘤细胞中的超表达与肿瘤的形成和肿瘤对药物抗性的获得密切相关<sup>[14-15]</sup>。研究表明, 超过 50% 的乳腺癌会表达活化形式的 IGF1R, 且 IGF1R 的表达与乳腺癌的亚型和治疗获得耐药性有关<sup>[16]</sup>, 同时 2 型糖尿病乳腺癌患者的 IGF1R 表达量明显高于只有乳腺癌的患者<sup>[17]</sup>; 在非小细胞肺癌中, IGF1R 的表达对癌患者的无病生存期是一个不利因素, IGF1R 的表达与患者的吸烟状态和肿瘤大小有关<sup>[18]</sup>。

胶质瘤是常见的原发性脑瘤, 占大脑恶性肿瘤的 80%。儿童神经胶质瘤存活率低于 40%, 是威胁儿童健康的一大恶性肿瘤。IGF1R 的 3'UTR 相对其他基因要长很多, 分析显示其 3'UTR 区有多种 miRNAs 的结合位点, 众所周知, miRNA 在肿瘤的发生发展中起着重要的作用。根据美国费城儿童医院的研究数据, 在 96 个原癌基因中, IGF1R 的 3'UTR 与多种 miRNA 结合位点的突变频率最高, 进一步证明 IGF1R 基因高表达是儿童神经胶质瘤形成的一个重要原因, 因此可以寻找高效的 IGF1R 小分子抑制剂和开发反义 RNA 来抑制 IGF1R 基因的表达来治疗该类疾病。

IGF1R 能激活 MAPK 和 PI3K/AKT 信号通路, 而 AKT (蛋白激酶 B) 对细胞增殖、凋亡和细胞周期都起调控作用<sup>[19]</sup>。作为 IGF1R 配体的 IGF1, 可促进肝癌细胞的生长、增殖及侵袭<sup>[20]</sup>。IGF1 可促进其受体 IGF1R 的磷酸化, 并与之结合激活 MAPK 及 PI3K/AKT 信号通路, 诸多研

究表明这两条信号通路与癌症的发生发展相关。而 IGF1/IGF1R 的结合可激活这两条通路, 通过体外模拟两种蛋白的结合, 可知道其氨基酸结合位点, 为进一步通过实验对结合位点的氨基酸进行定点突变或敲低其表达, 达到降低或阻断 MAPK 及 PI3K/AKT 信号通路提供参考数据。

对 IGF1R 的各种生物学性质分析, 是为更好的在试验中的操作提供理论基础。本文的大多结果是来源于软件预测, 故结果的可信度有待实验进一步验证。

### REFERENCES

- [1] Zhou Q, Zhang JX, Cui QY, et al. GSK1904529A, an insulin-like growth factor-1 receptor inhibitor, inhibits glioma tumor growth, induces apoptosis and inhibits migration. *Mol Med Rep*, 2015, 12(3): 3381–3385, doi: 10.3892/mmr.2015.3869.
- [2] Huang H, Chen Q, Ku X, et al. A series of  $\alpha$ -heterocyclic carboxaldehyde thiosemicarbazones inhibit topoisomerase II $\alpha$  catalytic activity. *J Med Chem*, 2010, 53(8): 3048–3064.
- [3] Agarwal V, Bell GW, Nam JW, et al. Predicting effective microRNA target sites in mammalian mRNAs. *eLife*, 2015, 4: e05005.
- [4] Madhusudhan MS, Marti-Renom MA, Eswar N, et al. Comparative protein structure modeling//Walker JM, ed. *The Proteomics Protocols Handbook*. Totowa, New Jersey: Humana Press, 2005: 831–860.
- [5] Gupta R, Jung E, Brunak S. Prediction of N-glycosylation Sites in Human Proteins. New Jersey: Wiley, 2005: 163–192.
- [6] Blom N, Gammeltoft S, Brunak S. Sequence and structure-based prediction of eukaryotic protein phosphorylation sites. *J Mol Biol*, 1999, 294(5): 1351–1362.
- [7] Geourjon C, Deléage G. SOPMA: significant

- improvements in protein secondary structure prediction by consensus prediction from multiple alignments. *Comput Appl Biosci*, 1995, 11(6): 681–684.
- [8] Schwede T, Kopp J, Guex N, et al. SWISS-MODEL: an automated protein homology-modeling server. *Nucleic Acids Res*, 2003, 31(13): 3381–3385.
- [9] Trott O, Olson AJ. AutoDock Vina: improving the speed and accuracy of docking with a new scoring function, efficient optimization, and multithreading. *J Comput Chem*, 2010, 31(2): 455–461.
- [10] Liu BY, Nie SH, Du QY, et al. The effects of insulin-like growth factor 1 on glucose metabolism. *Chin J Diab*, 1999, 7(4): 195–197 (in Chinese).  
刘宝英, 聂尚海, 杜清友, 等. 重组人胰岛素样生长因子 1 的促糖代谢作用研究. *中国糖尿病杂志*, 1999, 7(4): 195–197.
- [11] Gopalakrishnan K, Sowmiya G, Sheik SS, et al. Ramachandran plot on the web (2.0). *Prot Pept Lett*, 2007, 14(7): 669–671.
- [12] Romaniuk D, Kimsa MW, Strzalka-Mrozik B, et al. Gene expression of *IGF1*, *IGF1R*, and *IGFBP3* in epiretinal membranes of patients with proliferative diabetic retinopathy: preliminary study. *Med Inflamm*, 2013, 2013: Article ID 986217.
- [13] Suman S, Kallakury BVS, Fornace Jr AJ, et al. Protracted upregulation of leptin and IGF1 is associated with activation of PI3K/Akt and JAK2 pathway in mouse intestine after ionizing radiation exposure. *Int J Biol Sci*, 2015, 11(3): 274–283.
- [14] Osborne CK, Bolan G, Monaco ME, et al. Hormone responsive human breast cancer in long-term tissue culture: effect of insulin. *Proc Nat Acad Sci USA*, 1976, 73(12): 4536–4540.
- [15] Pollak M. The insulin and insulin-like growth factor receptor family in neoplasia: an update. *Nat Rev Cancer*, 2012, 12(3): 159–169.
- [16] Farabaugh SM, Boone DN, Lee AV. Role of IGF1R in breast cancer subtypes, stemness, and lineage differentiation. *Front Endocrinol*, 2015, 6: 59.
- [17] Xin C, Jing D, Jie T, et al. The expression difference of insulin-like growth factor 1 receptor in breast cancers with or without diabetes. *J Cancer Res Ther*, 2015, 11(2): 295–299.
- [18] Zhao S, Qiu ZX, He JL, et al. Insulin-like growth factor receptor 1 (IGF1R) expression and survival in non-small cell lung cancer patients: a meta-analysis. *Int J Clin Exp Pathol*, 2014, 7(10): 6694–6704.
- [19] Liao YD, Zhou C, 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 Pract Oncol*, 2006, 21(1): 15–19 (in Chinese).  
廖永德, 周晟, 赵金平, 等. IGF 信号通路关键蛋白 IGF1、IGF1R 和 AKT 在原发性肺腺癌中的表达及意义. *实用肿瘤杂志*, 2006, 21(1): 15–19.
- [20] E CY. The effects and mechanisms of IGF-1 and inhibitor PPP on the growth and invasion of HCC[D]. Changchun: Jilin University, 2013 (in Chinese).  
鄂长勇. 类胰岛素生长因子 IGF-1 及其受体抑制剂 PPP 对肝细胞肝癌生长和侵袭作用的影响及其机制研究[D]. 长春: 吉林大学, 2013.

(本文责编 陈宏宇)