

doi: 10.3872/j.issn.1007-385X.2013.02.004

抗 IGF- I R 抗体联合顺铂对卵巢癌细胞及其移植瘤的抑制作用

张彭南¹,高慧萍²,张鹏飞²,孙红^{1△},蒋华²(1. 复旦大学附属妇产科医院 妇科,上海 200090; 2. 上海交通大学医学院附属仁济医院上海市肿瘤研究所 癌基因及相关基因国家重点实验室,上海 200032)

[摘要] **目的:**观察抗胰岛素样生长因子 I 型受体(insulin-like growth factor- I receptor, IGF- I R)单克隆抗体 4F2 联合顺铂对卵巢癌细胞及其移植瘤的生长抑制作用。**方法:**Western blotting 检测 4 种卵巢癌细胞(CAOV3、ES2、SKOV3 和 Hey 细胞)中 IGF- I R 的表达;流式细胞术检测抗 IGF- I R 单抗 4F2 与各卵巢癌细胞系的结合特异性;Western blotting 检测 4F2 对 SKOV3 和 CAOV3 细胞内 IGF- I R 磷酸化水平的影响,CCK-8 检测 4F2、顺铂单用或联用对卵巢癌细胞的生长抑制作用;建立卵巢癌 SKOV3、CAOV3 细胞裸鼠移植瘤模型,观察 4F2、顺铂单用或联合治疗对裸鼠移植瘤生长的抑制作用。**结果:**IGF- I R 在 4 种卵巢癌细胞中的表达水平由高到低为 SKOV3、CAOV3、ES2、Hey 细胞不表达,4F2 与 SKOV3、CAOV3、ES2 细胞均能特异性结合,并且 4F2 能够抑制 IGF- I R 的酪氨酸磷酸化。联合组顺铂为 0.2 μg/ml 时细胞生长抑制率即显著高于 4F2 单抗组[SKOV3:(47.4 ± 3.1)% vs (5.3 ± 0.6)% ;*t* = 3.126, *P* = 0.007。CAOV3:(51.6 ± 2.3)% vs (8.2 ± 1.8)% ;*t* = 3.516, *P* = 0.009]及顺铂组[SKOV3:(47.4 ± 3.1)% vs (30.5 ± 4.1)% ;*t* = 2.933, *P* = 0.027。CAOV3:(51.6 ± 2.3)% vs (28.9 ± 2.3)% ;*t* = 3.226, *P* = 0.034];在体内,联合组对卵巢癌种植瘤小鼠肿瘤的抑制率亦显著高于 4F2 单抗组[SKOV3:(87.3 ± 3.1)% vs (41.6 ± 4.9)% ;*t* = 2.29, *P* = 0.004 3。CAOV3:(86.6 ± 3.5)% vs (42.1 ± 7.7)% ;*t* = 3.02, *P* = 0.009 1]及顺铂组[SKOV3:(87.3 ± 3.1)% vs (28.9 ± 5.5)% ;*t* = 2.56, *P* = 0.008 7。CAOV3:(86.6 ± 3.5)% vs (32.7 ± 4.1)% ;*t* = 2.91, *P* = 0.007 3]。**结论:**4F2 单抗特异性结合 IGF- I R 阳性卵巢癌细胞,联合顺铂能够协同抑制卵巢癌细胞及其移植瘤的生长。

[关键词] 胰岛素样生长因子 I 型受体;4F2;顺铂;卵巢癌

[中图分类号] R737.31; R730.51; R730.53 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1007-385X(2014)02-0136-06

Combination anti-tumor effects of an anti-IGF- I R antibody and cisplatin on the growth of ovarian carcinoma cells and xenografts

Zhang Pengnan¹, Gao Huiping², Zhang Pengfei², Sun Hong^{1△}, Jiang Hua²(1. Department of Gynecology, Obstetrics & Gynecology Hospital Affiliated to Fudan University, Shanghai 200090, China; 2. National Key Laboratory of Oncogenes & Related Genes, Cancer Institute of Shanghai, Renji Hospital Affiliated to the School of Medicine, Shanghai Jiaotong University, Shanghai 200032, China)

[Abstract] **Objective:** To investigate the antitumor effects of an monoclonal antibody (mAb) against type 1 insulin-like growth factor receptor (IGF- I R) 4F2 and cisplatin, either each alone or both in combination, on the growth of ovarian carcinoma cells and xenografts. **Methods:** Four ovarian carcinoma cell lines (CAOV3, ES2, SKOV3 and Hey cells) were treated with a mAb against human IGF-IR 4F2 and cisplatin, each alone or both in combination. Levels of total IGF-IR protein in CAOV3, ES2, SKOV3 and Hey cells and phosphorylated IGF-IR protein in CAOV3 and SKOV3 cells were analyzed by Western blotting before and after treatments. The binding specificity of the IGF-IR 4F2 antibody to the

[基金项目] 上海市肿瘤研究所硕博创新基金资助(No. SB11-03),高等学校博士学科点专项科研基金资助(No. 20100073120092),上海市科委基础研究重点项目资助(NO. 12JC1408300)。Project supported by the Innovation Foundation for Master and Doctor of the Cancer Institute of Shanghai (No. SB11-03),the Specialized Research Foundation for the Doctoral Program of Higher Education(No. 20100073120092), and the Key Basic Research Program from Science and Technology Commission of Shanghai (No. 12JC1408300)

[作者简介] 张彭南(1978 -),男,江苏省徐州市人,博士,主要从事妇科肿瘤的研究。E-mail: sydzpn@163.com

[通信作者] 蒋华(Jiang Hua, corresponding author),E-mail: jianghuapy@163.com;孙红(Sun Hong, co-corresponding author),E-mail: hongsun57@hotmail.com。△为共同通信作者

[网络出版] <http://www.cnki.net/kcms/detail/31.1725.R.20140331.1720.004.html>

four types ovarian carcinoma cells was assessed by flow cytometry. The inhibitory effects of treatments on the growth of ovarian cancer cells was assessed with the CCK-8 assay *in vitro*. To evaluate these effects *in vivo*, nude mice were injected with SKOV3 and CAOV3 cells, followed by drug treatment (*i. e.*, the IGF-IR 4F2 antibody and 0.2 $\mu\text{g}/\text{ml}$ cisplatin, each alone or both in combination). PBS served as a negative control. The animals were then sacrificed and their ovarian tumor size was examined. Accordingly, rates of the treatment-induced tumor growth inhibition were calculated. **Results:** IGF- I R protein was detected in CAOV3, ES2 and SKOV3 cells. IGF-IR 4F2 antibody bound specifically to these cells and resulted in a significant decrease in IGF-IR phosphorylation ($P < 0.05$). The combined use of the IGF-IR 4F2 antibody and cisplatin was significantly more effective than the separate use of these two drugs in inhibiting proliferation in both SKOV3 cells ($[47.4 \pm 3.1]\%$ vs $[5.3 \pm 0.6]\%$ and $[30.5 \pm 4.1]\%$, $P < 0.05$) and CAOV3 cells ($[51.6 \pm 2.3]\%$ vs $[8.2 \pm 1.8]\%$ and $[28.9 \pm 2.3]\%$, $P < 0.05$). *In vivo*, the IGF-IR 4F2 antibody and cisplatin in combination had significantly higher inhibition rates than the two drugs each by itself on tumor growth in both mice injected with SKOV3 cells ($[87.3 \pm 3.1]\%$ vs $[41.6 \pm 4.9]\%$ and $[28.9 \pm 5.5]\%$, $P < 0.01$) and mice injected with CAOV3 cells ($[86.6 \pm 3.5]\%$ vs $[42.1 \pm 7.7]\%$, $[32.7 \pm 4.1]\%$, $P < 0.01$). **Conclusion:** The tested anti-human IGF-IR 4F2 mAb can bind specifically to IGF- I R-positive ovarian carcinoma cells and has a synergistic inhibitory effect on the growth of ovarian carcinoma cells both *in vitro* and *in vivo* when used in combination with cisplatin.

[**Key words**] insulin-like growth factor- I receptor (IGF- I R);4F2;cisplatin;ovarian carcinoma

[Chin J Cancer Biother, 2014, 21(2): 136-141]

胰岛素生长因子 I 型受体(insulin-like growth factor- I receptor, IGF- I R)是一种穿膜酪氨酸受体,对细胞增殖与分化发挥重要作用^[1-3]。IGF- I R 在肝细胞肝癌^[4]、头颈鳞癌^[5]等恶性肿瘤组织中的表达高于正常组织,是一个重要的潜在治疗靶点^[6-7]。此外,IGF- I R 信号通路异常与肿瘤耐药相关^[8-9]。铂类药物在卵巢癌化学治疗中占有重要地位,有效克服卵巢癌对铂类药物治疗耐受是临床治疗中亟待解决的问题之一。Eckstein 等^[7]研究发现,IGF- I R 信号通路过度激活与卵巢癌对铂类药物耐受有关。本课题组在前期研究^[10]中自主研发了一种靶向 IGF- I R 的单克隆抗体 4F2,为进一步探讨抗 IGF- I R 单抗是否能够应用于对顺铂耐受的卵巢癌治疗,本研究选取 IGF- I R 高表达的卵巢癌细胞系,观察 4F2、顺铂单用或联用的抗肿瘤效果,探索 4F2 在体内、外对卵巢癌细胞生长的抑制作用以及对顺铂的增敏作用。

1 材料与方 法

1.1 细胞株与主要试剂

4F2 单抗由本实验室自主开发研制,具体方法详见参考文献[10]。人卵巢癌 CAOV3、ES2、SKOV3、Hey 细胞系购于中国科学院上海生命科学研究院细胞库。DMEM 细胞培养液、胎牛血清购自 Gibco 公司,抗 IGF- I R、p-IGF- I R 抗体购自 Santa Cruz 公司,抗 GAPDH 抗体购自上海康成生物工程有限公司。6~8 周龄 BALB/c(nu/nu)雌性小鼠由

上海市肿瘤研究所实验动物研究中心[SCXK(沪) 2007-0001]提供,在 SPF 级动物房中进行饲养。

1.2 Western blotting 检测 4 种卵巢癌细胞 IGF- I R 蛋白表达水平

取对数生长期的 CAOV3、ES2、SKOV3、Hey 细胞接种于培养皿,待细胞长至汇合度 90% 后采用蛋白裂解液裂解细胞,收集细胞总蛋白,用 BCA 法定量。8% SDS-PAGE 分离蛋白后转移至硝酸纤维素膜,5% 脱脂牛奶于室温封闭 2 h,加入抗 IGF- I R 和 GAPDH 抗体,4 $^{\circ}\text{C}$ 孵育过夜。0.5% PBST 洗膜 3 次,加入 HRP 标记的二抗,室温孵育 1 h。暗室显影,X 线片曝光、显影、定影,图像扫描、分析。

1.3 流式细胞术检测 4F2 单抗与卵巢癌细胞表面 IGF- I R 的结合情况

分别取 2×10^6 个对数生长期的 4 株卵巢癌细胞,10 mmol/L 的 EDTA 消化细胞并洗涤后各分 2 组,分别加入 100 μl 同型对照抗体(IgG1 型) 和 100 μl 4F2 单抗(20 $\mu\text{g}/\text{ml}$),冰浴 45 min。用含 1% 胎牛血清的 PBS 洗 2 次,加入 100 μl FITC 标记的二抗,冰浴 45 min 后用含 1% 胎牛血清的 PBS 洗 2 次。随后,用 0.3 ml PBS 重悬细胞,转移至流式管中,流式细胞仪检测分析样品,WinMDI2.9 软件分析数据。

1.4 Western blotting 检测 4F2 对 SKOV3、CAOV3 细胞内 IGF- I R 磷酸化水平的影响

取对数生长期的 SKOV3 和 CAOV3 细胞,操作方法同 1.2,封闭 2 h 后加入 IGF- I R、p-IGF- I R 和

GAPDH 抗体,4 °C 孵育过夜。加入 HRP 标记的二抗,室温孵育 1 h。暗室显影,X 线片曝光、显影、定影,图像扫描、分析。

1.5 CCK-8 实验检测 4F2 单抗、顺铂单用或联用对 SKOV3、CAOV3 细胞增殖的影响

消化后的 SKOV3 和 CAOV3 细胞以每孔 2×10^3 个细胞接种到 96 孔板,37 °C、5% CO₂ 培养过夜,分别加入含有 100 μg/ml 4F2 以及 0.2、1、5 μg/ml 顺铂的培养基,每个质量浓度设 5 个复孔。继续培养 72 h 后,扣净孔中液体,加入 CCK-8 工作液,继续培养 1~2 h,终止培养,在酶联免疫检测仪上测定 450 nm 波长各孔光密度(D)值。细胞抑制率% = $(1 - D_{\text{实验组}} / D_{\text{对照组}}) \times 100\%$ 。

1.6 体内抑瘤实验检测 4F2 单抗、顺铂单用或联用对裸鼠卵巢癌细胞移植瘤的抑制作用

将生长状态良好的 CAOV3 或 SKOV3 细胞以 5×10^6 个/只接种于 6~8 周龄裸鼠右侧腋部皮下。肿瘤接种成功后,将小鼠随机分为 PBS 组、4F2 组、顺铂组和 4F2 联合顺铂组,每组 6 只。当肿瘤体积长到 100~200 mm³ 后,分别腹腔注射 4F2 0.5 mg/200 μl(即 25 mg/kg)、顺铂 40 μg/200 μl(即 2 mg/kg)及相同剂量的 4F2 联合顺铂,同时, PBS 组以同体积的 PBS 替代,每周给药 3 次,共 6 次。动态测量肿瘤体积。肿瘤体积的计算公式:体积(V) = 长 × 宽² × 0.5;肿瘤抑制率计算公式:肿瘤抑制率(%) = $(V_{\text{对照组}} - V_{\text{实验组}}) / V_{\text{对照组}} \times 100\%$ 。

1.7 统计学处理

计量数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用 SPSS 11.0 统计软件分析。先通过 *levene* 检验证明各组之间方差齐性,随后用方差检验验证各组之间总体上是否存在显著性差异,最后用 *LSD* 检验进行组间两两比较。以 $P < 0.05$ 或 $P < 0.01$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 IGF- I R 在卵巢癌细胞系中的表达

Western blotting 结果(图 1A)及其灰度扫描(图 1B)显示,4 种卵巢癌细胞系中,除 Hey 细胞(0.002 ± 0.001)外,IGF- I R 在 CAOV3、ES2、SKOV3 细胞中均有不同程度的表达,相对表达量由高到低分别为:SKOV3(3.150 ± 0.182)、CAOV3(1.006 ± 0.087)、ES2(0.830 ± 0.043)。

2.2 4F2 能够与 IGF- I R 阳性的卵巢癌细胞特异性结合

流式细胞术进一步鉴定 4F2 能否与卵巢癌细胞表面 IGF- I R 特异性结合,用平均荧光强度(mean

fluorescence intensity, MFI)表示细胞表面 IGF- I R 的表达水平。检测结果(图 2)显示,以不表达 IGF- I R 的 Hey 细胞(2.43 ± 0.36)为阴性对照,CAOV3、ES2 和 SKOV3 细胞表面 IGF- I R 均可与 4F2 结合,细胞表面 IGF- I R 和 4F2 结合水平由高到低依次为:SKOV3(24.73 ± 2.06)、CAOV3(8.52 ± 0.53)、ES2(6.47 ± 0.55)。结果说明 4F2 能够与卵巢癌细胞表面的 IGF- I R 特异性结合。

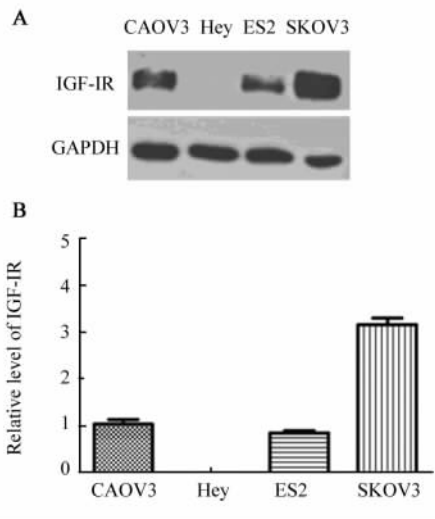


图 1 IGF- I R 蛋白在 4 种卵巢癌细胞中的表达
Fig. 1 Expression of IGF- I R in 4 ovarian cancer cell lines
A: Western blotting; B: Statistic analysis of relative expression level

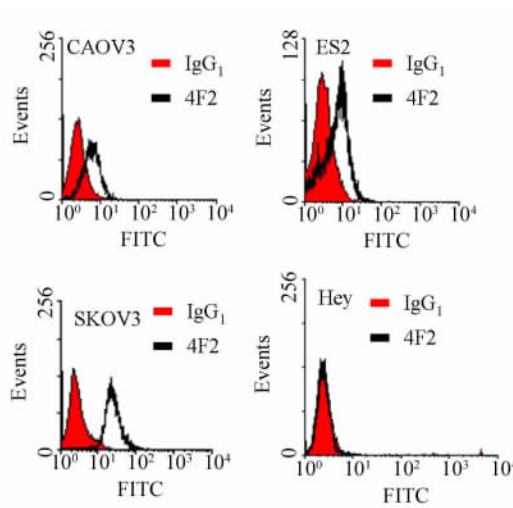


图 2 FACS 检测 4F2 和 IGF- I R 阳性卵巢癌细胞的结合
Fig. 2 FACS detected the binding abilities of 4F2 with ovarian cell lines expressed IGF- I R

2.3 4F2 下调卵巢癌细胞 IGF- I R 磷酸化水平 Western blotting 检测 SKOV3 和 CAOV3 细胞

p-IGF- I R 的表达水平,以观察 4F2 单抗是否影响 IGF- I R 的信号通路。Western blotting 结果(图 3)显示,4F2 对 SKOV3 细胞[(2.89 ± 0.221) vs (3.24 ± 0.235), $P = 0.054$]和 CAOV3 细胞 [(1.28 ± 0.137) vs (0.95 ± 0.172), $P = 0.057$]的 IGF- I R 表达没有显著影响。然而 4F2 处理后 SKOV3 细胞[(0.25 ± 0.047) vs (2.42 ± 0.129), $P < 0.0001$]和 CAOV3 细胞 [(0.35 ± 0.083) vs (1.29 ± 0.091), $P = 0.0002$]的 p-IGF- I R 表达水平显著降低。上述结果提示,4F2 单抗可能通过下调 IGF- I R 的磷酸化影响其下游的信号通路,具体机制有待后续的研究。

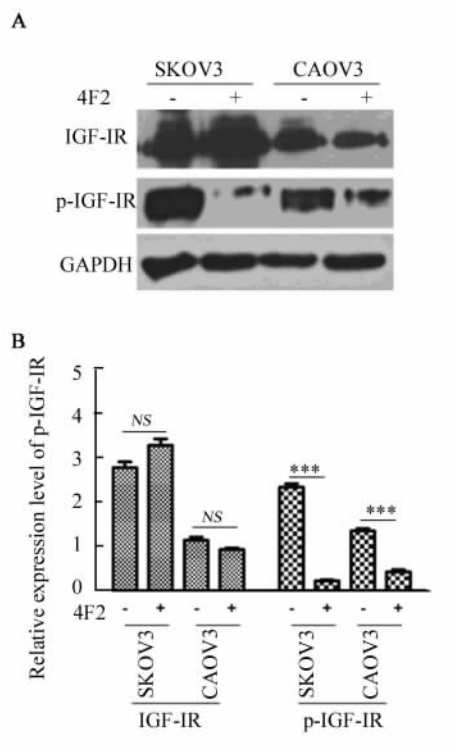


图 3 4F2 单抗下调 SKOV3 和 CAOV3 细胞内 p-IGF- I R 的表达

Fig. 3 mAb 4F2 downregulated the p-IGF- I R expression in SKOV3 and CAOV3 cells

A: Western blotting; B: Statistic analysis of relative expression level
NS means no significant, *** $P < 0.001$

2.4 4F2 联合顺铂能够协同抑制高表达 IGF- I R 的 SKOV3 和 CAOV3 细胞的生长

CCK-8 实验检测结果(图 4)显示,在顺铂浓度为 0.2 $\mu\text{g/ml}$ 时,联合组对卵巢癌细胞的抑制率明显高于 4F2 组[SKOV3 细胞:(47.4 ± 3.1)% vs (5.3 ± 0.6)% ; $t = 3.126, P = 0.007$ 。CAOV3 细胞:

(51.6 ± 2.3)% vs (8.2 ± 1.8)% ; $t = 3.516, P = 0.009$]及顺铂组[SKOV3 细胞:(47.4 ± 3.1)% vs (30.5 ± 4.1)% ; $t = 2.933, P = 0.027$ 。CAOV3 细胞:(51.6 ± 2.3)% vs (28.9 ± 2.3)% ; $t = 3.226, P = 0.034$]。

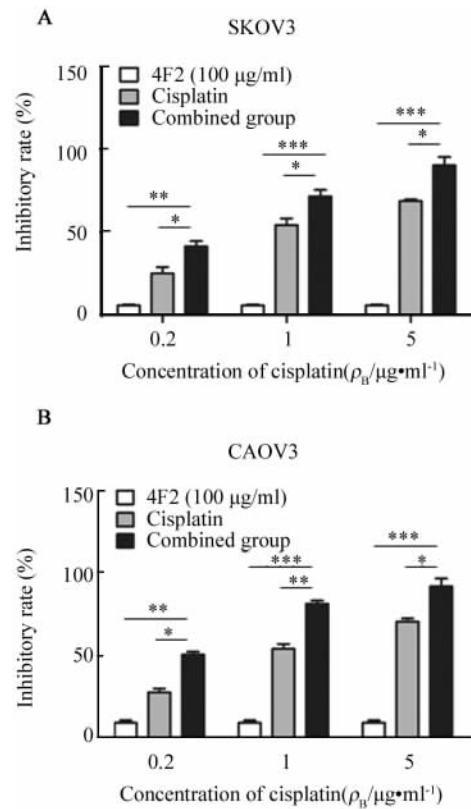


图 4 4F2、顺铂单用或联用抑制 SKOV3 和 CAOV3 细胞增殖

Fig. 4 Growth of SKOV3 and CAOV3 cells were inhibited by treating with 4F2 and cisplatin alone or combination
* $P < 0.05$, ** $P < 0.01$, *** $P < 0.001$ vs combined group

2.5 4F2 单抗联合顺铂协同抑制 SKOV3 和 CAOV3 细胞裸鼠种植瘤的生长

以 SKOV3 模型为例,第 5 天起,联用组肿瘤抑制率显著高于 PBS 组($P < 0.05$),第 8 天显著高于单药组($P < 0.01$)。第 30 天时,联用组对两种细胞移植瘤的抑制率均显著高于 4F2 组[SKOV3 : (87.3 ± 3.1)% vs (41.6 ± 4.9)% , $t = 2.29, P = 0.0043$ 。CAOV3 : (86.6 ± 3.5)% vs (42.1 ± 7.7)% , $t = 3.02, P = 0.0091$]及顺铂组[SKOV3 : (87.3 ± 3.1)% vs (28.9 ± 5.5)% , $t = 2.56, P = 0.0087$ 。CAOV3 : (86.6 ± 3.5)% vs (32.7 ± 4.1)% , $t = 2.91, P = 0.0073$](图 5)。

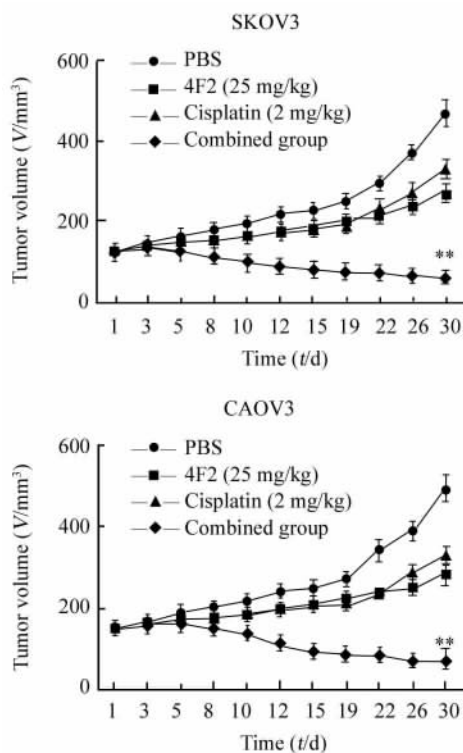


图5 4F2、顺铂单用或联用抑制裸鼠 SKOV3 和 CAOV3 移植瘤的生长

Fig. 5 Growth of SKOV3 and CAOV3 xenograft tumors in nude mice were inhibiting by treated with 4F2 and cisplatin alone or combination

** $P < 0.01$ vs PBS, 4F2 or cisplatin group

3 讨论

卵巢癌是最常见的女性生殖器官恶性肿瘤之一,病死率居各类妇科肿瘤的首位^[11]。手术有时难以将卵巢癌的转移灶切除干净,特别是较小的颗粒结节种植,这有赖于术后的化疗。卵巢恶性肿瘤对化疗比较敏感,即使已进展到晚期的患者经过化疗也能取得一定临床疗效,化学治疗已成为卵巢癌综合治疗的重要组成部分。近 20 年来,卵巢癌化学治疗有很快发展,已由单一用药进展到多种药物联合化疗,并取得了明显效果。顺铂是当前广泛应用的卵巢癌化疗药物,具有抗癌谱广、作用强、与多种抗癌药联用有协同作用等特点。虽然铂类药物已经提高了Ⅲ和Ⅳ期卵巢癌患者的预后,但是 5 年复发率仍然很高,其主要原因是肿瘤细胞对铂类药物表现出的耐药性逐渐增强。顺铂是剂量依赖性药物,但剂量增大后,不良反应也随之增大。因此,探讨卵巢癌的化疗耐药机制,如何逆转卵巢癌患者对于铂类

的耐药以及寻找特异有效的治疗靶点,是提高患者生存率、改善卵巢癌患者预后急需解决的问题。

近年来,一系列以 IGF- I R 为靶标的抗体用于抗肿瘤研究^[12-18],并取得良好的疗效。有研究^[19]报道, IGF- I R 单克隆抗体 Robatumumab 对儿童恶性肿瘤具有较好的疗效,并能增加化疗药物顺铂及环磷酰胺的疗效。IGF- I R 小分子抑制剂 NVP-AEW541 可以有效治疗骨骼肌肉瘤^[20]。因此,IGF- I R 具有作为卵巢癌靶向治疗靶标的潜能。由此推测,抗 IGF- I R 单抗联合顺铂或能增加卵巢癌细胞对顺铂的敏感性,两者联合有望取得更好的疗效。

本研究证实,4F2 可以特异性地与卵巢癌细胞表面的 IGF- I R 结合,并且能够显著下调卵巢癌细胞磷酸化 IGF- I R 的表达水平,提示 4F2 可能下调 IGF- I R 信号通路活性。有研究^[21-22]表明,IGF- I R 及其相关信号通路活性上调是卵巢癌对顺铂耐药的机制之一。因此,本研究在体内外比较了 4F2 单药或与顺铂联用治疗卵巢癌的效果。结果显示,在体外 4F2 单抗能够显著抑制 SKOV3 和 CAOV3 的增殖,并且在体内亦显示出显著的抗肿瘤效果。值得注意的是,与单用 4F2 或顺铂相比,4F2 联合顺铂具有更好的抑瘤效果。这说明在卵巢癌的治疗中,4F2 和顺铂具有协同作用,4F2 或许可以增加卵巢癌细胞对顺铂的敏感性,以 IGF- I R 为靶标的单抗与顺铂联合使用可能对治疗卵巢癌产生更理想的疗效。分析其原因可能与 4F2 下调 IGF- I R 酪氨酸激酶结构域的磷酸化水平,从而抑制了 IGF-IR 信号通路的活化有关。

综上所述,本课题组自主研发的 IGF-IR 单抗 4F2 能够特异性抑制 IGF-IR 阳性的卵巢癌细胞生长,并与顺铂联合使用具有协同抗肿瘤的效果。由此推测,抗 IGF-IR 单抗联合铂类药物可以增强卵巢癌细胞对顺铂的敏感性,这或许可以减少顺铂用量,从而降低其不良反应,并且可能改善对顺铂不敏感患者的疗效,在卵巢癌治疗中具有良好的应用前景。

[参考文献]

[1] O'Connor R, Fennelly C, Krause D. Regulation of survival signals from the insulin-like growth factor- I receptor [J]. Biochem Soc Trans, 2000, 28(2): 47-51.

[2] Tennant MK, Thrasher JB, Twomey PA, et al. Insulin-like growth factor-binding protein-2 and -3 expression in benign human prostate epithelium, prostate intraepithelial neoplasia, and adenocarcinoma of the prostate [J]. J Clin Endocrinol Metab, 1996, 81(1): 411-420.

[3] Wang Y, Sun Y. Insulin-like growth factor receptor- I as an anti-

- cancer target: Blocking transformation and inducing apoptosis [J]. *Curr Cancer Drug Targets*, 2002, 2(3): 191-207.
- [4] Tovar V, Alsinet C, Villanueva A, et al. IGF activation in a molecular subclass of hepatocellular carcinoma and pre-clinical efficacy of IGF- I R blockage [J]. *J Hepatol*, 2010, 52(4): 550-559.
- [5] Slomiany MG, Black LA, Kibbey MM, et al. Insulin-like growth factor- I receptor and ligand targeting in head and neck squamous cell carcinoma [J]. *Cancer Lett*, 2007, 248(2): 269-279.
- [6] Gest C, Mirshahi P, Li H, et al. Ovarian cancer: Stat3, RhoA and IGF- I R as therapeutic targets [J]. *Cancer Lett*, 2012, 317(2): 207-217.
- [7] Kalli KR, Conover CA. The insulin-like growth factor/insulin system in epithelial ovarian cancer [J]. *Front Biosci*, 2003(1), 8: d714-d722.
- [8] Lu Y, Zi X, Zhao Y, et al. Insulin-like growth factor- I receptor signaling and resistance to trastuzumab (Herceptin) [J]. *J Natl Cancer Inst*, 2001, 93(24): 1852-1857.
- [9] Qian X, Yu J, Yin Y, et al. MicroRNA-143 inhibits tumor growth and angiogenesis and sensitizes chemosensitivity to oxaliplatin in colorectal cancers [J]. *Cell Cycle*, 2013, 12(9): 1385-1394.
- [10] 张翠珍, 余君铭, 周敏, 等. IGF- I R 的真核表达和单克隆抗体的制备 [J]. *细胞与分子免疫学杂志*, 2008, 24(12): 1192-1193.
- [11] Posadas EM, Davidson B, Kohn EC. Proteomics and ovarian cancer: Implications for diagnosis and treatment: A critical review of the recent literature [J]. *Curr Opin Oncol*, 2004, 16(5): 478-484.
- [12] Zamri N, Masuda N, Oura F, et al. Effects of two monoclonal antibodies, MLS128 against Tn-antigen and 1H7 against insulin-like growth factor- I receptor, on the growth of colon cancer cells [J]. *Biosci Trends*, 2012, 6(6): 303-312.
- [13] Yue L, Wang Y, Wang H, et al. Inhibition of hepatocellular carcinoma cell growth by an anti-insulin-like growth factor- I receptor monoclonal antibody [J]. *Oncol Rep*, 2012, 28(4): 1453-1460.
- [14] Kalra N, Zhang J, Yu Y, et al. Efficacy of anti-insulin-like growth factor I receptor monoclonal antibody cixutumumab in mesothelioma is highly correlated with insulin growth factor- I receptor sites/cell [J]. *Int J Cancer*, 2012, 131(9): 2143-2152.
- [15] Ozkan EE. Plasma and tissue insulin-like growth factor- I receptor (IGF- I R) as a prognostic marker for prostate cancer and anti-IGF- I R agents as novel therapeutic strategy for refractory cases: A review [J]. *Mol Cell Endocrinol*, 2011, 344(1/2): 1-24.
- [16] Li M, Li H, Adachi Y, et al. The efficacy of IGF- I receptor monoclonal antibody against human gastrointestinal carcinomas is independent of k-ras mutation status [J]. *Clin Cancer Res*, 2011, 17(15): 5048-5059.
- [17] Attias-Geva Z, Bentov I, Ludwig DL, et al. Insulin-like growth factor- I receptor (IGF- I R) targeting with monoclonal antibody cixutumumab (IMC-A12) inhibits IGF- I action in endometrial cancer cells [J]. *Eur J Cancer*, 2011, 47(11): 1717-1726.
- [18] Fahrenholtz CD, Beltran PJ, Burnstein KL. Targeting IGF- I R with ganitumab inhibits tumorigenesis and increases durability of response to androgen-deprivation therapy in VCaP prostate cancer xenografts [J]. *Mol Cancer Ther*, 2013, 12(4): 394-404.
- [19] Wang Y, Lipari P, Wang X, et al. A fully human insulin-like growth factor- I receptor antibody SCH 717454 (Robatumumab) has antitumor activity as a single agent and in combination with cytotoxics in pediatric tumor xenografts [J]. *Mol Cancer Ther*, 2010, 9(2): 410-418.
- [20] Scotlandi K, Manara MC, Nicoletti G, et al. Antitumor activity of the insulin-like growth factor- I receptor kinase inhibitor NVP-AEW541 in musculoskeletal tumors [J]. *Cancer Res*, 2005, 65(9): 3868-3876.
- [21] Sun Y, Zheng S, Torossian A, et al. Role of insulin-like growth factor- I signaling pathway in cisplatin-resistant lung cancer cells [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2012, 82(3): e563-e572.
- [22] Shu S, Yang Y, Li X, et al. Down-regulation of IGF- I R expression inhibits growth and enhances chemosensitivity of endometrial carcinoma in vitro [J]. *Mol Cell Biochem*, 2011, 353(1/2): 225-233.
- [收稿日期] 2013 - 10 - 22 [修回日期] 2014 - 02 - 20
[本文编辑] 黄静怡

· 读者 · 作者 · 编者 ·

文稿中须写成斜体的外文字符

在科技文稿中出现许多外文字符,它们有的是正体、有的是斜体。正体和斜体外文字符各有其特定含义和用法,切不可混淆使用。现根据有关标准和规则,把生物医学文稿中须要写成斜体的外文字符归纳为以下几类:

(1)生物学中拉丁学名的属名和种名(包括亚属、亚种、变种)应斜体,例如大肠杆菌 *Escherichia coli*、幽门螺杆菌 *Helicobacter pylori* 等。(2)各种基因的缩写符号应斜体(基因表达产物缩写符号应写成正体),例如人脆性 X 智力低下基因 1 的符号为 *FMRI*、原癌基因 *RAF1* (人)、病毒癌基因 *v-raf-1* (鼠)、抑癌基因 *p53* (鼠)等。(3)限制性内切核酸酶缩写符号中前 3 个字母应斜体,例如 *Hind* III、*Bam*HI、*Sal*I 等。(4)各种统计学符号应斜体,例如样本数 n 、均数 \bar{x} 、样本差 s 、 t 检验、 F 检验、概率 P 、相关系数 r 等。(5)各种物理量的量符号应斜体(pH 用正体除外),例如长度 l 、面积 A (或 S)、体积 V 、质量 m 、时间 t 、压力 p 、相对分子质量 M_r 、物质的量浓度 c_B 等。(6)化学中表示旋光性、分子构型、构象、取代基等符号应斜体,例如左旋 L -、右旋 D -、邻位 o -、对位 p -、反式 *trans*-、顺式 *cis*-等。(7)数学中用字母表示的变数和一般函数应斜体。(8)英文中使用的某些拉丁词应斜体,例如 *vs*、*in situ*、*in vivo*、*in vitro* 等。

(本刊编辑部)