

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2018.23.022
文章编号: 1005-8982 (2018) 23-0099-05

膀胱癌患者血清 IGF-I、IGFBP-3 水平及其临床意义

徐昭宇

(浙江省丽水市人民医院 泌尿外科, 浙江 丽水 323000)

摘要: 目的 探讨膀胱癌患者血清胰岛素样生长因子-I (IGF-I)、胰岛素样生长因子结合蛋白-3 (IGFBP-3)水平,及其与膀胱癌病理特征的关系。**方法** 选取在该院泌尿外科行手术治疗的膀胱癌患者200例作为膀胱癌组,同期健康体检者200例作为对照组,测定血清IGF-I、IGFBP-3水平。**结果** 膀胱癌组患者血清IGF-I、IGFBP-3水平低于对照组($P < 0.05$), IGF-I/IGFBP-3比值高于对照组($P < 0.05$)。膀胱癌患者术后血清IGF-I、IGFBP-3水平高于术前($P < 0.05$), IGF-I/IGFBP-3比值低于术前($P < 0.05$)。低级别膀胱癌患者血清IGF-I、IGFBP-3水平高于高级别($P < 0.05$);高、低级别膀胱癌患者IGF-I/IGFBP-3比值比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。肌层浸润性膀胱癌患者血清IGF-I、IGFBP-3水平低于非肌层浸润性($P < 0.05$);肌层浸润性与非肌层浸润性膀胱癌患者IGF-I/IGFBP-3比值比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。T₃、T₄期患者血清IGF-I、IGFBP-3水平低于T₁~T₂期($P < 0.05$);淋巴结转移患者血清IGF-I、IGFBP-3水平低于无淋巴结转移患者($P < 0.05$)。**结论** 膀胱癌患者血清IGF-I、IGFBP-3水平下降,血清IGF-I、IGFBP-3水平有望成为膀胱癌诊断和预后评价的检测指标。

关键词: 膀胱癌;胰岛素样生长因子-I;胰岛素样生长因子结合蛋白-3

中图分类号: R737.14

文献标识码: A

Serum levels of IGF-I and IGFBP-3 in patients with bladder cancer and their clinical significance

Zhao-yu Xu

(Department of Urology, Lishui People's Hospital, Lishui, Zhejiang, 323000, China)

Abstract: Objective To investigate the levels of serum insulin-like growth factor I (IGF-I) and insulin-like growth factor binding protein 3 (IGFBP-3) in bladder cancer patients and their relationships with the pathological features of bladder cancer. **Methods** Two hundreds patients with bladder cancer treated in Department of Urology of our hospital from January 2015 to December 2017 were taken as the bladder cancer group and 200 healthy patients during the same period were treated as the control group. The serum IGF-I and IGFBP-3 levels were measured. **Results** The serum IGF-I and IGFBP-3 levels in the bladder cancer group were lower than those in the control group ($P < 0.05$), and IGF-I/IGFBP-3 in the bladder cancer group was higher than that in the control group ($P < 0.05$). In the patients with bladder cancer, the serum IGF-I and IGFBP-3 levels after surgery were significantly higher than those before surgery ($P < 0.05$), and IGF-I/IGFBP-3 was lower than that before surgery ($P < 0.05$). The serum IGF-I and IGFBP-3 levels in the patients with low-grade bladder cancer were higher than those in the high-grade bladder cancer patients ($P < 0.05$), and IGF-I/IGFBP-3 in the patients with low-grade bladder cancer was not significantly different from that in the high-grade bladder cancer patients ($P > 0.05$). The serum levels of IGF-I and IGFBP-3 in the bladder cancer patients with intramuscular invasion were lower than those in the patients without muscular infiltration ($P < 0.05$), while there was no significant difference in IGF-I/IGFBP-3 between the bladder

收稿日期: 2018-04-10

cancer patients with muscular invasion and those without muscle infiltration ($P > 0.05$). The serum levels of IGF-I and IGFBP-3 of the patients in stage T₃ or T₄ were lower than those of the patients in stage T₁-T₂ ($P < 0.05$). The serum levels of IGF-I and IGFBP-3 in the patients with lymph node metastasis were lower than those without lymph node metastasis ($P < 0.05$). **Conclusions** Serum IGF-I and IGFBP-3 levels decrease in the patients with bladder cancer. Serum IGF-I and IGFBP-3 levels are expected to be indicators for the diagnosis and prognosis evaluation of bladder cancer.

Keywords: bladder cancer; insulin-like growth factor I; insulin-like growth factor binding protein 3

早期诊断膀胱癌具有重要意义,近年来各种肿瘤标志物在恶性肿瘤诊治中的作用越来越受到关注^[1]。胰岛素样生长因子家族(insulin-like growth factor family, IGFs)与胰岛素相似,与细胞的分化、增殖、凋亡关系密切,在多种肿瘤的发生、发展中具有重要作用^[2]。胰岛素样生长因子-I(insulin-like growth factor-I, IGF-I)和胰岛素样生长因子结合蛋白-3(insulin-like growth factor binding protein-3, IGFBP-3)是IGFs家族成员之一,在多种恶性肿瘤中发挥作用^[3-4]。但IGF-I和IGFBP-3在膀胱癌中的表达和作用尚不十分清楚。本文对膀胱癌患者血清IGF-I、IGFBP-3水平进行研究,探讨其在膀胱癌诊断中的临床意义。

1 资料与方法

1.1 临床资料

选取2015年1月-2017年12月在浙江省丽水市人民医院行手术治疗的膀胱癌患者200例作为膀胱癌组,同期健康体检者200例作为对照组。其中,膀胱癌患者年龄(71.42 ± 6.53)岁;男性117例,女性83例;低级别膀胱癌患者119例,高级别膀胱癌患者81例(膀胱癌分级参照WHO2004分级:低级别膀胱癌指低分级乳头状尿路上皮癌,高级别指高分级乳头状尿路上皮癌);肌层浸润性膀胱癌患者61例,非肌层浸润性膀胱癌患者139例;临床分级:T_a级61例,T₁级54例,T₂级31例,T₃级34例,T₄级20例;淋巴结转移63例,无淋巴结转移127例。对照组年龄(70.72 ± 6.53)岁;男性110例,女性90例。两组患者年龄、性别比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。

1.1.1 纳入标准 膀胱癌患者均为首次诊断患者,经病理证实为膀胱癌,行手术治疗,手术治疗前未进行放疗化疗等其他治疗,膀胱癌为原发灶。对照组无膀胱相关疾病。

1.1.2 排除标准 其他部位恶性肿瘤者,高血压、糖尿病等代谢性疾病,心、肝、肾等重要脏器疾病,资料不全。

1.2 方法

1.2.1 标本采集 膀胱癌患者于术前及术后3d(考虑术后2d机体受手术和麻醉干扰大,因此选择术后3d的血液标本进行相关指标测定)空腹抽取外周静脉血4ml。健康体检者体检当日抽取空腹外周静脉血4ml,3000 r/min离心30 min,取上清液备用。

1.2.2 血清IGF-I、IGFBP-3水平测定 采用Immulite 2000全自动化学发光分析仪和配套试剂(美国西门子医学诊断产品上海有限公司)测定血清IGF-I、IGFBP-3水平。

1.3 统计学方法

数据分析采用SPSS 20.0统计软件,计量资料以均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,比较用独立样本 t 检验或配对 t 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 术前血清IGF-I、IGFBP-3水平比较

膀胱癌组与对照组患者术前血清IGF-I、IGFBP-3、IGF-I/IGFBP-3比值比较,经 t 检验,差异有统计学意义($P < 0.05$),膀胱癌组血清IGF-I、IGFBP-3水平低于对照组,IGF-I/IGFBP-3比值高于对照组。见表1。

2.2 膀胱癌患者手术前后血清IGF-I、IGFBP-3水平比较

膀胱癌患者手术前后血清IGF-I、IGFBP-3、

表1 两组患者术前血清IGF-I、IGFBP-3水平比较
($n=200, \bar{x} \pm s$)

| 组别 | IGF-I / (ng/ml) | IGFBP-3 / (μ g/ml) | IGF-I / IGFBP-3 比值 |
|-------|--------------------|-------------------------|--------------------|
| 膀胱癌组 | 134.18 \pm 61.24 | 2.78 \pm 1.17 | 47.77 \pm 14.14 |
| 对照组 | 202.61 \pm 74.46 | 4.85 \pm 1.81 | 42.11 \pm 12.28 |
| t 值 | 10.038 | 13.583 | 4.274 |
| P 值 | 0.000 | 0.000 | 0.000 |

IGF- I /IGFBP-3 比值比较, 经 *t* 检验, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 术后血清 IGF- I、IGFBP-3 水平高于术前, IGF- I /IGFBP-3 比值低于术前。见表 2。

表 2 膀胱癌患者手术前后血清 IGF- I、IGFBP-3 水平比较 ($n=200, \bar{x} \pm s$)

| 时间 | IGF- I / (ng/ml) | IGFBP-3/ (μg/ml) | IGF- I /IGFBP-3 比值 |
|------------|------------------|------------------|--------------------|
| 术前 | 134.49 ± 61.32 | 2.74 ± 1.31 | 47.68 ± 14.24 |
| 术后 | 184.61 ± 68.53 | 4.35 ± 1.42 | 43.61 ± 13.22 |
| 差值 | -50.12 ± 14.44 | -1.61 ± 0.37 | 4.07 ± 0.74 |
| <i>t</i> 值 | 49.086 | 61.537 | 77.782 |
| <i>P</i> 值 | 0.000 | 0.000 | 0.000 |

2.3 高、低级别膀胱癌患者血清 IGF- I、IGFBP-3 水平比较

高、低级别膀胱癌患者血清 IGF- I、IGFBP-3 水平比较, 经 *t* 检验, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 低级别膀胱癌患者血清 IGF- I、IGFBP-3 水平高于高级别。高、低级别膀胱癌患者血清 IGF- I /IGFBP-3 比值比较, 经 *t* 检验, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 3。

表 3 高、低级别膀胱癌患者血清 IGF- I、IGFBP-3 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

| 组别 | IGF- I / (ng/ml) | IGFBP-3/ (μg/ml) | IGF- I /IGFBP-3 比值 |
|-----------------|------------------|------------------|--------------------|
| 低级别 ($n=119$) | 169.64 ± 63.15 | 3.35 ± 1.28 | 53.77 ± 11.42 |
| 高级别 ($n=81$) | 127.43 ± 53.22 | 2.42 ± 1.33 | 51.49 ± 11.64 |
| <i>t</i> 值 | 4.938 | 4.965 | 1.377 |
| <i>P</i> 值 | 0.000 | 0.000 | 0.170 |

2.4 肌层浸润性与非肌层浸润性膀胱癌患者血清 IGF- I、IGFBP-3 水平比较

肌层浸润性与非肌层浸润性膀胱癌患者血清 IGF- I、IGFBP-3 水平比较, 经 *t* 检验, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 肌层浸润性膀胱癌患者血清 IGF- I、IGFBP-3 水平低于非肌层浸润性。肌层浸润性与非肌层浸润性膀胱癌患者血清 IGF- I /IGFBP-3 比值比较, 经 *t* 检验, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 4。

2.5 不同 TNM 分期膀胱癌患者血清 IGF- I、IGFBP-3 水平比较

$T_a \sim T_2$ 期与 T_3 、 T_4 期膀胱癌患者血清 IGF- I、IGFBP-3 水平比较, 经 *t* 检验, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), T_3 、 T_4 期患者血清 IGF- I、IGFBP-3 水

表 4 肌层浸润性与非肌层浸润性膀胱癌患者血清 IGF- I、IGFBP-3 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

| 组别 | IGF- I / (ng/ml) | IGFBP-3/ (μg/ml) | IGF- I /IGFBP-3 比值 |
|--------------------|------------------|------------------|--------------------|
| 肌层浸润性 ($n=61$) | 124.22 ± 58.64 | 2.38 ± 1.21 | 51.46 ± 12.11 |
| 非肌层浸润性 ($n=139$) | 174.41 ± 66.57 | 3.22 ± 1.42 | 54.79 ± 12.52 |
| <i>t</i> 值 | 5.085 | 4.022 | 1.749 |
| <i>P</i> 值 | 0.000 | 0.000 | 0.082 |

平低于 $T_a \sim T_2$ 期。 $T_a \sim T_2$ 期与 T_3 、 T_4 期膀胱癌患者血清 IGF- I /IGFBP-3 比值比较, 经 *t* 检验, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 5。

表 5 不同 TNM 分期膀胱癌患者血清 IGF- I、IGFBP-3 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

| 组别 | IGF- I / (ng/ml) | IGFBP-3/ (μg/ml) | IGF- I /IGFBP-3 比值 |
|------------------------------|------------------|------------------|--------------------|
| $T_a \sim T_2$ 期 ($n=146$) | 166.72 ± 65.43 | 3.41 ± 1.42 | 48.89 ± 11.37 |
| T_3 、 T_4 期 ($n=54$) | 118.37 ± 55.42 | 2.34 ± 1.15 | 50.59 ± 11.73 |
| <i>t</i> 值 | 4.826 | 4.965 | 0.931 |
| <i>P</i> 值 | 0.000 | 0.000 | 0.353 |

2.6 有无淋巴结转移膀胱癌患者血清 IGF- I、IGFBP-3 水平比较

有无淋巴结转移膀胱癌患者血清 IGF- I、IGFBP-3 水平比较, 经 *t* 检验, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 淋巴结转移患者血清 IGF- I、IGFBP-3 水平低于无淋巴结转移患者。有无淋巴结转移膀胱癌患者血清 IGF- I /IGFBP-3 比值比较, 经 *t* 检验, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 6。

表 6 有无淋巴结转移膀胱癌患者血清 IGF- I、IGFBP-3 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

| 组别 | IGF- I / (ng/ml) | IGFBP-3/ (μg/ml) | IGF- I /IGFBP-3 比值 |
|--------------------|------------------|------------------|--------------------|
| 淋巴结转移 ($n=63$) | 119.36 ± 56.35 | 2.25 ± 1.14 | 53.05 ± 11.64 |
| 无淋巴结转移 ($n=137$) | 169.37 ± 66.57 | 3.27 ± 1.35 | 51.80 ± 12.23 |
| <i>t</i> 值 | 5.170 | 5.203 | 0.682 |
| <i>P</i> 值 | 0.000 | 0.000 | 0.496 |

3 讨论

恶性肿瘤的发生、发展是细胞周期失控的结果,也是细胞增殖和细胞凋亡失控的结果。胰岛素作为一种生长因子,可通过刺激活化有丝分裂蛋白激酶通道,促进 DNA 的合成,从而引起细胞的增生。胰岛素样生长因子轴在细胞增殖和凋亡过程中发挥重要的调控作用^[5-6], IGFs 由胰岛素生长因子、胰岛素生长因子受体和 6 个高亲和结合蛋白等组成,胰岛素生长因子包括 IGF- I 和 IGF- II, 胰岛素生长因子受体有 IGF- I R 和 IGF- II R, 6 个高亲和结合蛋白为 IGFBP-1、IGFBP-2、IGFBP-3、IGFBP-4、IGFBP-5、IGFBP-6^[7]。IGF- I 可抑制细胞凋亡,促进细胞增殖,是重要的促有丝分裂因子。IGF- I 与其受体结合,通过旁分泌和自分泌发挥作用^[8]。IGFBP-3 具有促进细胞凋亡的作用,可以于 IGF- I 受体竞争性结合,调节细胞局部 IGF- I 浓度^[9]。因此 IGF- I、IGFBP-3 及其比值在肿瘤的发生、发展中发挥重要作用。

IGF- I 在恶性肿瘤的作用已被证实,但多数研究为组织中表达水平的研究^[10]。韩娜娜等^[11]研究宫颈癌组织中 IGF- I 的表达,发现宫颈癌组织中 IGF- I 表达升高,考虑与宫颈癌的发生、发展及浸润、转移关系密切。吴小利等^[12]对 IGF- I 与结直肠癌发生、发展的关系进行研究,发现结直肠癌患者血清 IGF- I 水平下降, T₄ 期 IGF- I 水平低于 T₁ ~ T₃ 期水平,淋巴结转移组结直肠癌患者血清 IGF- I 水平低于无淋巴结转移组,提示 IGF- I 与结直肠癌的淋巴结转移、TNM 分期有关。安媛等^[13]对卵巢癌组织中 IGF- I 表达进行研究,发现卵巢癌组织中 IGF- I 表达水平升高,卵巢癌组织分化越差、病期越晚, IGF- I 表达水平越高,术后有卵巢癌参与病灶者 IGF- I 表达升高。本研究发现,膀胱癌患者血清 IGF- I 水平降低,高级别膀胱癌血清 IGF- I 水平低于低级别膀胱癌,肌层浸润性膀胱癌血清 IGF- I 水平低于非肌层浸润性, T₃、T₄ 期患者血清 IGF- I 水平低于 T_a ~ T₂ 期,淋巴结转移患者血清 IGF- I 水平低于无淋巴结转移患者,呈现出肿瘤恶性程度越高, IGF- I 水平越低的趋势。分析其原因为血清 IGF- I 水平与膀胱癌关系密切,参与膀胱癌的发生、发展。

IGFBP-3 与恶性肿瘤的关系也被证实^[14]。邓丹等^[15]对胃癌患者血清 IGFBP-3 水平进行研究,发现胃癌患者血清 IGFBP-3 水平降低,血清 IGFBP-3 水

平与胃癌的分化程度、TNM 分期、淋巴结转移相关。姚一帆等^[16]对肝癌早期复发患者血清 IGFBP-3 的预测价值进行研究,发现肝癌患者血清 IGFBP-3 水平下降,术前低 IGFBP-3 水平是肝癌早期复发的独立危险因素。本研究发现,膀胱癌患者血清 IGFBP-3 水平降低,高级别膀胱癌患者血清 IGFBP-3 水平低于低级别膀胱癌,肌层浸润性膀胱癌患者血清 IGFBP-3 水平低于非肌层浸润性, T₃、T₄ 期患者血清 IGFBP-3 水平低于 T_a ~ T₂ 期,淋巴结转移患者血清 IGFBP-3 水平低于无淋巴结转移。分析其原因为血清 IGFBP-3 水平与膀胱癌关系密切,参与膀胱癌的发生、发展。高级别与低级别、肌层浸润性与非肌层浸润性、T₃、T₄ 期与 T_a ~ T₂ 期、淋巴结转移与无淋巴结转移患者的 IGF- I /IGFBP-3 比值无差异,考虑可能与病例数偏少有关。

IGF- I 和 IGFBP-3 参与膀胱癌的发生、发展,其机制可能为 IGFBP-3 与循环中的 IGF- I 结合形成复合物,导致 IGF- I 失活,阻断 IGF- I 与其受体结合后对肿瘤细胞凋亡产生抑制作用; IGFBP-3 还可通过与其膜相关受体结合,发挥非依赖 IGF- I 的诱导细胞凋亡、抑制细胞生长的作用。

综上所述, IGF- I 和 IGFBP-3 参与膀胱癌的发生、发展,监测血清 IGF- I、IGFBP-3 水平对膀胱癌的诊疗具有重要价值。

参 考 文 献:

- [1] RODRIGUEZ M R H, RUEDA O B, IBARZ L. Bladder cancer: present and future[J]. *Med Clin (Barc)*, 2017, 149(10): 449-455.
- [2] AMUTHA P, RAJKUMAR T. Role of insulin-like growth factor, insulin-like growth factor receptors, and insulin-like growth factor-binding proteins in ovarian cancer[J]. *Indian J Med Paediatr Oncol*, 2017, 38(2): 198-206.
- [3] SHI H, FANG W, LIU M, et al. Complement component 1, q subcomponent binding protein (C1QBP) in lipid rafts mediates hepatic metastasis of pancreatic cancer by regulating IGF-1/IGF-1R signaling[J]. *Int J Cancer*, 2017, 141(7): 1389-1401.
- [4] KALFERT D, LUDVIKOVA M, TOPOLCAN O, et al. Serum levels of IGF-1 and IGFBP-3 in relation to clinical and pathobiological aspects of head and neck squamous cell carcinomas[J]. *Anticancer Res*, 2017, 37(6): 3281-3286.
- [5] GVOZDENOVIC A, BORO A, BORN W, et al. A bispecific antibody targeting IGF-1R and EGFR has tumor and metastasis suppressive activity in an orthotopic xenograft osteosarcoma mouse model[J]. *Am J Cancer Res*, 2017, 7(7): 1435-1449.
- [6] SANDERSON M P, HOFMANN M H, GARIN-CHESA P, et al. The IGF1R/INSR inhibitor BI 885578 selectively inhibits growth

- of IGF2-overexpressing colorectal cancer tumors and potentiates the efficacy of anti-VEGF therapy[J]. *Mol Cancer Ther*, 2017, 16(10): 2223-2233.
- [7] HARRISON S, LENNON R, HOLLY J, et al. Does milk intake promote prostate cancer initiation or progression via effects on insulin-like growth factors (IGFs)? A systematic review and meta-analysis[J]. *Cancer Causes Control*, 2017, 28(6): 497-528.
- [8] OSE J, SCHOCK H, POOLE E M, et al. Pre-diagnosis insulin-like growth factor-I and risk of epithelial invasive ovarian cancer by histological subtypes: a collaborative re-analysis from the ovarian cancer cohort consortium[J]. *Cancer Causes Control*, 2017, 28(5): 429-435.
- [9] ADACHI Y, NOJIMA M, MORI M, et al. Insulin-like growth factor-1, IGF binding protein-3, and the risk of esophageal cancer in a nested case-control study[J]. *World J Gastroenterol*, 2017, 23(19): 3488-3495.
- [10] YAO Y, MAO W, DONG M, et al. Serum insulin-like growth factor-1 (IGF-1): a novel prognostic factor for early recurrence of hepatocellular carcinoma (HCC)[J]. *Clin Lab*, 2017, 63(2): 261-270.
- [11] 韩娜娜, 金华, 马翔宇, 等. 新疆维吾尔族妇女宫颈癌中 P53、IGF-I、VEGF 和 Bcl-2、Bax 的表达及临床意义 [J]. *新疆医科大学学报*, 2014, 37(8): 981-984.
- [12] 吴小利, 高昕, 刘晗, 等. IGF-I 与 IGFBP-3 在结直肠癌患者血清中表达的临床意义 [J]. *中华检验医学杂志*, 2017, 40(11): 871-875.
- [13] 安媛, 卢美松, 孙壮状, 等. 卵巢癌组织中 IGF-I、IGF-IR 及 ER α 的表达及临床意义 [J]. *中国优生与遗传杂志*, 2013, 21(12): 46-49.
- [14] MA Y, HAN C C, LI Y, et al. Insulin-like growth factor-binding protein-3 inhibits IGF-1-induced proliferation of human hepatocellular carcinoma cells by controlling bFGF and PDGF autocrine/paracrine loops[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2016, 478(2): 964-969.
- [15] 邓丹, 李远发, 陈瑞红, 等. 胃癌患者血清 IGFBP3 和 Neuropilin-1 的表达水平及其临床意义 [J]. *实用癌症杂志*, 2016, 31(9): 1417-1419.
- [16] 姚一帆, 毛卫林, 董敏雅, 等. 血清类胰岛素样生长因子结合蛋白 -3 在肝癌早期复发中的预测价值 [J]. *临床检验杂志*, 2016, 34(8): 630-634.

(童颖丹 编辑)