

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2021.24.003

乳腺浸润性导管癌组织 IRS1、PRSS3 蛋白表达与磷酸化蛋白激酶 B 表达和预后的关系研究 *

李 捷 刘紫蒙 郑一琼 解梦博 王正棠

(解放军总医院第一医学中心普通外科 北京 100853)

摘要 目的:探讨乳腺浸润性导管癌(BIDC)组织胰岛素受体底物 1(IRS1)蛋白、丝氨酸蛋白酶 3(PRSS3)蛋白表达与磷酸化蛋白激酶 B(p-AKT)表达以及预后的关系。方法:选择 2017 年 1 月至 2018 年 12 月我院收治的 363 例 BIDC 患者,采用免疫组化法检测经手术切除的 BIDC 癌组织和癌旁组织中 IRS1 蛋白、PRSS3 蛋白以及 p-AKT 表达,比较 BIDC 不同病理特征 IRS1 蛋白、PRSS3 蛋白表达差异。Spearman 秩相关分析 IRS1 蛋白、PRSS3 蛋白表达与 p-AKT 表达的相关性。术后定期随访,采用 Kaplan-Meier 生存分析、Cox 风险比例回归分析 IRS1 蛋白、PRSS3 蛋白表达与 BIDC 患者预后的关系。结果:BIDC 组织中 IRS1 蛋白、PRSS3 蛋白、p-AKT 阳性表达率分别为 68.87%、58.13%、68.04%,均高于对照组的 46.56%、40.50%、41.60% ($P<0.05$)。IRS1 蛋白表达、PRSS3 蛋白表达与 p-AKT 表达均呈正相关($rs=0.805, 0.796, P<0.05$)。肿瘤直径 >2 cm、低中度分化、AJCC 分期为 II 期的患者 IRS1 蛋白阳性表达率高于肿瘤直径 ≤ 2 cm、高度分化、AJCC 分期为 I 期的患者 ($P<0.05$),AJCC 分期为 II 期、HER-2 阳性表达、Ki-67 阳性表达的患者 PRSS3 蛋白阳性表达率高于 AJCC 分期为 I 期、HER-2 阴性表达、Ki-67 阴性表达的患者 ($P<0.05$)。Kaplan-Meier 生存分析显示 IRS1 蛋白、PRSS3 蛋白阳性表达者 PFS 生存率、OS 生存率低于 IRS1 蛋白、PRSS3 蛋白阴性表达者 ($P<0.05$)。多因素 COX 风险比例回归结果显示 AJCC 分期 III 期、IRS1 蛋白阳性表达、PRSS3 蛋白阳性表达是 BIDC 患者预后不良的危险因素 ($P<0.05$)。结论:BIDC 癌组织中 IRS1 蛋白、PRSS3 蛋白阳性表达率增高,IRS1 蛋白、PRSS3 蛋白可能通过调节 p-AKT 参与 BIDC 癌症进展过程。

关键词: 乳腺浸润性导管癌;胰岛素受体底物 1;丝氨酸蛋白酶 3;磷酸化蛋白激酶 B;病理特征;预后

中图分类号: R737.9 **文献标识码:** A **文章编号:** 1673-6273(2021)24-4617-06

Relationship Research between the IRS1, PRSS3 Protein Expression and Phosphorylated Protein Kinase B Expression and Prognosis in Breast Invasive Ductal Carcinoma*

LI Jie, LIU Zi-meng, ZHENG Yi-qiong, XIE Meng-bo, WANG Zheng-tang

(Department of General Surgery, The First Medical Center of PLA General Hospital, Beijing, 100853, China)

ABSTRACT Objective: To investigate the relationship between the insulin receptor substrate 1 (IRS1) protein, serine proteinase 3 (PRSS3) protein expression and the phosphorylated protein kinase B (p-AKT) expression and prognosis in breast invasive ductal carcinoma (BIDC). **Methods:** 363 patients with BIDC who were admitted to our hospital from January 2017 to December 2018 were selected. Immunohistochemical method was used to detect the IRS1 protein, PRSS3 protein and p-AKT expression in surgically resected BIDC cancer tissues and paracancerous tissues. The expression differences of IRS1 protein and PRSS3 protein in different pathological characteristics of BIDC were compared. Spearman rank correlation analysis was used to analyze the correlation between the IRS1 protein, PRSS3 protein expression and p-AKT expression. Postoperative follow-up was performed regularly. Kaplan-Meier survival analysis and Cox risk ratio regression were used to analyze the relationship between the IRS1 protein and PRSS3 protein expression and the prognosis of patients with BIDC. **Results:** The positive expression rates of IRS1 protein, PRSS3 protein and p-AKT in BIDC tissue were 68.87%, 58.13% and 68.04%, respectively, which were all higher than 46.56%, 40.50% and 41.60% in control group ($P<0.05$). The IRS1 protein expression, PRSS3 protein expression were positively correlated with p-AKT expression ($rs=0.805, 0.796, P<0.05$). The positive expression rate of IRS1 protein in patients with tumor diameter > 2 cm, low to moderate differentiation and AJCC stage II were higher than that in patients with tumor diameter ≤ 2 cm, high differentiation and AJCC stage I ($P<0.05$). The positive expression rate of PRSS3 protein in patients with AJCC stage II, HER-2 positive expression and Ki-67 positive expression were higher than that in patients with AJCC stage I, HER-2 negative expression and Ki-67 negative expression ($P<0.05$). Kaplan-Meier survival analysis showed that the PFS survival rate and OS survival rate of patients with positive expression of IRS1 protein and PRSS3 protein were lower than those with negative expres-

* 基金项目:北京市科技计划项目(D171100006517004)

作者简介:李捷(1971-),男,本科,主治医师,研究方向:普通外科学,E-mail: lijie2021red@163.com

(收稿日期:2021-06-02 接受日期:2021-06-25)

sion of IRS1 protein and PRSS3 protein ($P<0.05$). Multivariate COX proportional regression analysis showed that AJCC stage III, IRS1 protein positive expression and PRSS3 protein positive expression were risk factors for poor prognosis of patients with BIDC ($P<0.05$). **Conclusions:** The positive expression rates of IRS1 protein and PRSS3 protein in BIDC cancer tissues are increased, and IRS1 protein and PRSS3 protein may participate in the progression of BIDC cancer by regulating p-AKT.

Key words: Breast invasive ductal carcinoma; Insulin receptor substrate 1; Serine proteinase-3; Phosphorylated protein kinase B; Pathological characteristics; Prognosis

Chinese Library Classification(CLC): R737.9 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2021)24-4617-06

前言

乳腺浸润性导管癌(BIDC)是乳腺癌最常见的病理类型,早期 BIDC 患者经根治手术治疗后可获得较好的预后,而中晚期患者往往丧失最佳手术治疗时机,死亡率较早期患者明显增高^[1]。早期发现,早期预防和治疗对 BIDC 患者预后非常重要,因此亟需寻找可靠的 BIDC 标志物。磷酸化蛋白激酶 B (p-AKT) 被认为参与包括 BIDC 在内的各种类型恶性肿瘤的细胞增殖、存活、侵袭、迁移、凋亡以及葡萄糖代谢和 DNA 修复的信号传导途径^[2]。胰岛素受体底物 1(IRS1)是细胞质衔接蛋白,通过介导胰岛素样生长因子-1 受体(IGF-1R)的信号传导参与癌细胞增殖、迁移过程^[3]。丝氨酸蛋白酶 3(PRSS3)是一种胰蛋白酶原,通过羧基末端跨膜结构域锚定在细胞膜上,与细胞增殖分化以及细胞癌变、侵袭和迁移等病理生理过程密切相关^[4]。但是目前缺乏 IRS1、PRSS3 在 BIDC 的报道,IRS1、PRSS3 是否与 p-AKT 以及 BIDC 发病进展有关尚不清楚,鉴于此,本研究拟采用免疫组化法检测 BIDC 组织中 IRS1 蛋白、PRSS3 蛋白的表达,探讨其与 p-AKT 表达以及预后的关系,旨在为临床诊治、病情和预后判断提供参考。

1 资料与方法

1.1 临床资料

选择 2017 年 1 月至 2018 年 12 月我院收治的 363 例 BIDC 患者。纳入标准:① 术后组织病理学检查证实为 BIDC; ② 入组前未接受放疗、化疗、免疫、靶向以及中医药治疗等; ③ 石蜡标本完好。排除标准:① 同时合并其它部位原发恶性肿瘤; ② 其它乳腺癌病理类型; ③ 已经发生远处转移的患者; ④ 妊娠或哺乳期间女性。患者资料,年龄 40~61 岁,平均(50.51±9.27)岁,肿瘤直径>2 cm 179 例,≤ 2 cm 184 例;分化程度:低中度分化 261 例,高度分化 102 例;美国癌症联合委员会(AJCC)分期^[5]: I 期 172 例,II 期 191 例;雌激素受体(ER)阳性 128 例,孕激素受体(PR)阳性 151 例,人类表皮生长因子受体 2(HER-2)阳性 113 例,Ki-67 阳性 190 例。

1.2 免疫组化法检测 IRS1 蛋白、PRSS3 蛋白、p-AKT 表达

取经手术切除的 BIDC 癌组织、癌旁组织(距癌组织边缘 5 cm 以上)各 0.2 g,采用 4%中性甲醛溶液固定,KL-B2 型石蜡包埋机(湖北康龙电子科技有限责任公司)包埋,KH-Q330 组织切片机(湖北孝感阔海医疗科技有限公司)制作 4 μm 切片,保存待检。取石蜡切片置于二甲苯溶液脱蜡 20 min,依次放入 100%、95%、90%、80%、70%乙醇梯度水化各 5 min,自来水冲洗 5 min。取组织标本置于柠檬酸盐修复液浸泡 10 min,自来水洗

涤两次,放入高压锅隔水加热 2 min,排气冷却至室温,采用 PBS 洗涤 3 次,每次各 5 min。加入 P0100A 内源性过氧化物酶封闭液(上海碧云天生物科技有限公司)室温静置 15 min,PBS 冲洗后加入 IRS1、PRSS3、p-AKT 抗体(北京中杉金桥生物技术有限公司),4 ℃冰箱过夜。次日,取组织标本室温下复温,PBS 冲洗 3 次加二抗-山羊抗小鼠/兔 IgG(采用辣根过氧化物酶标记,上海碧云天生物科技有限公司),37 ℃静置 1 h,PBS 洗涤 3 次,新鲜配制 DAB 液显色,自来水冲洗,苏木素复染,自来水冲洗,待风干后采用中性树胶滴在组织旁边封固,盖上盖玻片。

由我院病理科 2 名副主任病理医师进行结果判读。在日本奥林帕斯 CX41 生物显微镜下从每个组织标本中随机选取 3 个高倍视野进行观察,以 PBS 为阴性对照,以细胞质或细胞浆或细胞核中的淡黄色至棕褐色颗粒为阳性。分别进行染色密度评分(无着色、淡黄色、棕黄色、棕褐色分别评分 0~3 分),阳性细胞百分比评分(≤ 25%、26%~70%、>70%分别评分 1~3 分),阳性细胞百分比评分与染色密度评分乘积为免疫反应评分,以免疫反应评分≥ 4 分为阳性^[6]。同样方法采用免疫组化检测癌组织和癌旁组织中 ER、PR、Ki-67、HER-2 表达,以 ER、PR、Ki-67 在细胞核棕黄色表达、HER-2 在细胞膜棕黄色表达为阳性。

1.3 随访

由我院肿瘤外科医师或护士对患者进行定期电话随访,术后 3 个月,一个月一次,第 4~12 个月每 3 个月随访一次,第 2-3 年每 6 个月随访一次。患者定期进行门诊复查,复查内容包括血常规、肿瘤标志物、生化、乳腺超声、计算机电子断层扫描(CT)或磁共振成像(MRI)、骨扫描等,以影像学发现新的肿瘤灶或转移灶为复发、转移。记录随访期间无进展生存(PFS)及总生存(OS)情况,PFS 指截止随访无肿瘤复发转移或死亡,OS 指截止随访未发生死亡。

1.4 统计学分析

SPSS 25.0 进行数据分析,IRS1 蛋白、PRSS3 蛋白、p-AKT 阳性表达率以例(%)表示计数资料,采用 χ^2 检验。Spearman 秩相关系数描述 IRS1 蛋白、PRSS3 蛋白表达与 p-AKT 表达的相关性,Kaplan-Meier 生存分析不同 IRS1、PRSS3 蛋白表达下 BIDC 患者生存率,Log-Rank 检验生存率的差异,Cox 风险比例回归分析影响 BIDC 预后的危险因素。检验水准 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 BIDC 组织和癌旁组织中 IRS1 蛋白、PRSS3 蛋白、p-AKT 表达比较

BIDC 组织中 IRS1 蛋白、PRSS3 蛋白、p-AKT 阳性表达率均高于癌旁组织($P<0.05$),见表 1。

表 1 BIDC 组和癌旁组中 IRS1 蛋白、PRSS3 蛋白、p-AKT 表达差异[n(%)]

Table 1 Expression differences of IRS1 protein, PRSS3 protein and p-AKT between BIDC group and paracancerous group [n(%)]

Tissues	n	IRS1 protein		PRSS3 protein		p-AKT	
		Positive	Negative	Positive	Negative	Positive	Negative
BIDC tissues	363	250(68.87)	113(31.13)	211(58.13)	152(41.87)	247(68.04)	116(31.96)
Paracancerous tissues	363	169(46.56)	194(53.44)	147(40.50)	216(59.50)	151(41.60)	212(58.40)
χ^2		37.030		22.572		51.253	
<i>P</i>		0.000		0.000		0.000	

2.2 IRS1 蛋白、PRSS3 蛋白表达与 p-AKT 表达的相关性

IRS1 蛋白表达、PRSS3 蛋白表达与 p-AKT 表达均呈正相关($r_s=0.805, 0.796, P=0.000, 0.000$)。

2.3 不同 BIDC 临床病理特征 IRS1 蛋白、PRSS3 蛋白表达比较

肿瘤直径 >2 cm、低中度分化、AJCC 分期为 II 期的患者 IRS1 蛋白阳性表达率高于肿瘤直径 ≤ 2 cm、高度分化、AJCC

分期为 I 期的患者 ($P<0.05$), AJCC 分期为 II 期、HER-2 阳性表达、Ki-67 阳性表达的患者 PRSS3 蛋白阳性表达率高于 AJCC 分期为 I 期、HER-2 阴性表达、Ki-67 阴性表达的患者 ($P<0.05$), 其它病理特征间 IRS1 蛋白、PRSS3 蛋白阳性表达率比较均无统计学差异($P>0.05$), 见表 2。

表 2 不同 BIDC 临床病理特征 IRS1 蛋白、PRSS3 蛋白表达比较[n(%)]

Table 2 Comparison of the expression of IRS1 protein and PRSS3 protein in different clinicopathological characteristics of BIDC[n(%)]

Clinicopathological characteristics	n=363	IRS1 protein positive(250 cases)	χ^2	<i>P</i>	PRSS3 protein positive(211 cases)	0.002	<i>P</i>
Age							
<50 years	128	81(63.28)	2.881	0.089	72(56.25)	0.286	0.593
≥ 50 years	235	169(71.91)			139(59.15)		
Tumor diameter							
>2 cm	179	146(81.56)	26.540	0.000	101(56.42)	0.420	0.517
≤ 2 cm	184	104(56.52)			110(59.78)		
AJCC stage							
Stage I	172	98(56.98)	21.569	0.000	72(41.86)	14.627	0.000
Stage II	191	152(79.58)			139(72.77)		
Differentiation degree							
High differentiation	102	59(57.84)	8.047	0.005	57(55.88)	0.294	0.588
Low to moderate differentiation	261	191(73.18)			154(59.00)		
ER							
Positive	128	82(64.06)	2.501	0.140	82(64.06)	2.862	0.091
Negative	235	168(71.49)			129(54.89)		
PR							
Positive	151	100(66.23)	0.844	0.358	85(56.29)	1.362	0.243
Negative	212	150(70.75)			126(59.43)		
HER2							
Positive	113	80(70.80)	0.284	0.594	76(67.26)	5.619	0.018
Negative	250	170(68.00)			135(54.00)		
Ki-67							
Positive	190	134(70.53)	0.510	0.475	125(65.79)	9.618	0.002
Negative	173	116(67.05)			86(49.71)		

2.4 不同 IRS1 蛋白、PRSS3 蛋白表达 BIDC 患者生存差异比较

本次随访截止 2021 年 3 月,363 例患者失访 29 例,中位随访 25(12~36)个月,随访期间死亡 64 例,复发转移 48 例。IRS1 蛋白阳性表达者 3 年 PFS 生存率、OS 生存率分别为 63.20%(146/231)、77.49%(179/231),低于 IRS1 蛋白阴性表达

者的 73.79%(76/103)、88.35%(91/103);PRSS3 蛋白阳性表达者 3 年 PFS 生存率、OS 生存率分别为 61.97%(145/234)、75.64%(177/234),低于 PRSS3 蛋白阴性表达者的 77.00%(77/100)、93.00%(93/100) ($\text{Log-Rank } \chi^2=4.900, 6.068; 7.947, 13.700, P=0.027, 0.014; 0.005, 0.000$),见图 1。

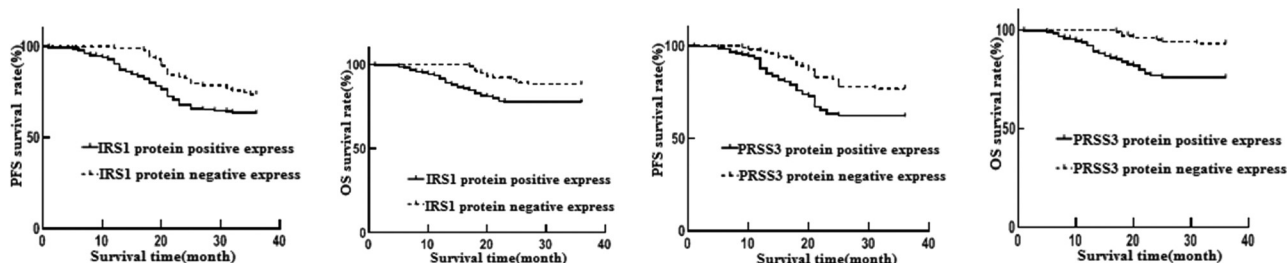


图 1 不同 IRS1 蛋白、PRSS3 蛋白表达下 BIDC 患者生存曲线图

Fig.1 Survival curve of patients with BIDC under different expressions of IRS1 protein and PRSS3 protein

2.5 Cox 比例风险回归分析预后不良的影响因素

建立 COX 回归方程,纳入年龄(赋值:0=<60 岁,1= ≥ 60 岁)、肿瘤直径(赋值:0= ≤ 2 cm,1= > 2 cm)、AJCC 分期(赋值:0=I 期,1=II 期)、分化程度(赋值:0=高度分化,1=低中度分化)、ER 表达(赋值:0=阴性,1=阳性)、PR 表达(赋值:0=阴性,1=阳性)、HER2 表达(赋值:0=阴性,1=阳性)、Ki-67 表达(赋值:0=阴性,1=阳性)、IRS1 蛋白表达(赋值:0=阴性,1=阳性)、PRSS3 蛋白表达(赋值:0=阴性,1=阳性)、p-AKT 表达

(赋值:0=阴性,1=阳性)为自变量,BIDC 患者预后(赋值:0=存活,1=死亡或复发转移)为因变量。逐步法排除无关变量,单因素 COX 风险比例回归结果显示低中度分化、AJCC 分期为 II 期、IRS1 蛋白阳性表达、PRSS3 蛋白阳性表达与 BIDC 患者预后有关 ($P<0.05$),多因素 COX 风险比例回归结果显示 AJCC 分期为 II 期、IRS1 蛋白阳性表达、PRSS3 蛋白阳性表达是 BIDC 患者预后不良的危险因素($P<0.05$),见表 3 和表 4。

表 3 影响 BIDC 患者预后的单因素 COX 回归方程

Table 3 Univariate Cox regression equation influencing the prognosis of patients with BIDC

Factors	β	SE	Wald χ^2	HR(95%CI)	P
Differentiation degree	0.292	0.089	10.764	1.339(1.125~1.594)	0.000
AJCC stage	0.395	0.124	10.147	1.484(1.164~1.893)	0.000
IRS1 positive expression	0.202	0.078	6.707	1.224(1.050~1.426)	0.003
PRSS3 positive expression	0.295	0.103	8.203	1.343(1.098~1.644)	0.000

表 4 影响 BIDC 患者预后的多因素 COX 回归方程

Table 4 Multivariate Cox regression equation influencing the prognosis of patients with BIDC

Factors	β	SE	Wald χ^2	HR(95%CI)	P
AJCC stage II	0.221	0.094	5.528	1.247(1.037~1.500)	0.006
IRS1 protein positive expression	0.192	0.087	4.870	1.212(1.022~1.437)	0.010
PRSS3 protein positive expression	0.207	0.096	4.649	1.230(1.019~1.485)	0.015

3 讨论

蛋白激酶 B(Akt)是细胞经典的信号通路-磷脂酰肌醇-3-激酶(PI3K)/AKT 组成部分,PI3K 被激活后产生磷脂酰肌醇-3-磷酸盐(PI-3-P),PI-3-P 与 AKT 结合完成下游信号的转导,参与细胞增殖分化、生存凋亡、葡萄糖摄取与储存等生理过程^[7-9]。Akt 信号通路参与细胞转录、翻译、迁移、代谢、增殖、存活以及血管生成等调控,Akt 磷酸化可引起下游信号通路异

常,导致人类肿瘤发生和进展,现有研究显示 Akt 信号通路的激活与 BIDC 发病和进展有关^[10]。

已知胰岛素样生长因子(IGF)/胰岛素信号传导途径参与恶性肿瘤细胞增殖和迁移^[11-13],IGF 是与胰岛素高度同源的蛋白,通过激活细胞膜外受体-IGF-1R 并与之结合,募集胰岛素受体底物(IRS),将信号转导至下游信号分子^[14-16],调节细胞生物学行为,参与肿瘤细胞增殖、凋亡、细胞分化及血管生成等过程^[17-19]。IRS1 是介导 IGF/胰岛素信号转导的关键调节蛋白,通

过调控 IGF / 胰岛素下游信号转导参与结直肠癌^[20]、非小细胞肺癌^[21]等恶性肿瘤的发生和进展。本研究发现 IRS1 蛋白在 B IDC 癌组织中阳性表达率高于癌旁组织,且 IRS1 蛋白表达与 B IDC 肿瘤直径、分化程度、AJCC 分期和生存率有关,说明 IRS1 蛋白在 B IDC 可能发挥促癌作用。邹华伟等人^[22]同样发现 IRS1 在乳腺癌组织中高表达,IRS1 表达与 AJCC 分期、淋巴结转移以及生存时间有关。相关研究发现 IRS1 在乳腺癌细胞增殖中发挥关键作用,抑制 IRS1 表达可阻止其介导的下游信号激活,进而导致癌细胞增殖减少,凋亡增加^[14]。本研究相关性分析显示 IRS1 蛋白表达与 p-AKT 呈正相关,说明两者在 B IDC 中可能发挥协同作用机制。Liu^[23]等人发现 IRS1 可激活 PI3K/AKT 信号途径,促使缺氧诱导因子 1 α , 血管内皮生长因子表达,促使乳腺癌细胞有丝分裂和血管形成,推测 IRS1 蛋白可能通过启动 AKT 信号通路参与 B IDC 恶性进展过程。

PRSS3 属于丝氨酸蛋白酶的一种,是胰蛋白酶原的三种主要同工型之一,主要在胰腺腺泡细胞中合成,分泌到小肠发挥促进消化作用,由于 PRSS3 具有活性丝氨酸残基催化位,趋化因子、生长因子、生长因子受体等被激活后均可通过分泌丝氨酸蛋白酶传递信号,促使肿瘤的发生、增殖和转移^[24-26]。现有报道显示 PRSS3 在前列腺癌组织中表达上调,PRSS3 高表达与前列腺癌术后肿瘤进展有关^[27],PRSS3 在胃癌组织中高表达,PRSS3 高表达与胃癌淋巴结转移和术后生存有关^[28]。本研究发现 PRSS3 蛋白在 B IDC 中阳性表达率明显高于癌旁组织,PRSS3 蛋白表达与 B IDC 的 AJCC 分期、HER-2 和 Ki-67 表达有关,回归分析结果示 PRSS3 蛋白阳性表达是 B IDC 患者随访期间死亡的主要危险因素之一,说明 PRSS3 蛋白阳性表达与 B IDC 恶性增殖侵袭行为以及生存率低下有关。PRSS3 蛋白参与 B IDC 的机制尚不清楚,可能 PRSS3 蛋白促使内皮细胞迁移,诱导肿瘤转移有关^[29],或与 PRSS3 蛋白过表达增强癌细胞侵袭能力有关^[30]。本研究相关性分析结果显示 PRSS3 蛋白表达与 p-AKT 呈正相关,提示 PRSS3 蛋白、p-AKT 可能相互协同促使 B IDC 进展。马洪海^[31]发现 PRSS3 在肺癌中高表达,敲低肺癌细胞中 PRSS3 的表达后,p-AKT 水平降低,说明 PRSS3 表达降低后 AKT 相关信号通路受到抑制,由此推测 PRSS3 蛋白可能通过调节 AKT 相关信号通路参与 B IDC 癌症进展。

综上,B IDC 癌组织中 IRS1 蛋白、PRSS3 蛋白阳性表达率增高,IRS1 蛋白、PRSS3 蛋白表达与 B IDC 临床病理特征以及术后生存均存在密切关系,可作为 B IDC 预后评估的生物学指标。IRS1、PRSS3 可能通过 AKT 信号通路参与了 B IDC 发病和进展过程。

参 考 文 献(References)

- [1] Li XY, Luo QF, Li J, et al. Clinical significance of NOB1 expression in breast infiltrating ductal carcinoma[J]. *Int J Clin Exp Pathol*, 2013, 6(10): 2137-2144
- [2] Miricescu D, Totan A, Stancescu-Spinu II, et al. PI3K/AKT/mTOR Signaling Pathway in Breast Cancer: From Molecular Landscape to Clinical Aspects[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 22(1): 173
- [3] Piper AJ, Clark JL, Mercado-Matos J, et al. Insulin Receptor Substrate-1 (IRS-1) and IRS-2 expression levels are associated with prognosis in non-small cell lung cancer (NSCLC)[J]. *PLoS One*, 2019, 14(8): e0220567
- [4] Martin CE, List K. Cell surface-anchored serine proteases in cancer progression and metastasis [J]. *Cancer Metastasis Rev*, 2019, 38(3): 357-387
- [5] Amin MB, Greene FL, Edge SB, et al. The Eighth Edition AJCC Cancer Staging Manual: Continuing to build a bridge from a population-based to a more "personalized" approach to cancer staging [J]. *CA Cancer J Clin*, 2017, 67(2): 93-99
- [6] 王璐. 不同方式进行的 EDTA 抗原热修复对免疫组化结果的影响 [J]. *诊断病理学杂志*, 2017, 24(2): 143-144
- [7] 施银, 冯晓兰, 谢李芬, 等. PI3K/AKT 信号通路在肿瘤中的研究进展[J]. *生命的化学*, 2018, 38(3): 421-426
- [8] Rodgers SJ, Ooms LM, Oorschot VMJ, et al. INPP4B promotes PI3K α -dependent late endosome formation and Wnt/ β -catenin signaling in breast cancer[J]. *Nat Commun*, 2021, 12(1): 3140
- [9] 高贵洲, 张宏瑞, 张涛, 等. 基于 PTEN-PI3K-AKT 信号通路探讨竹节参总皂苷抑制人肺腺癌 A549 细胞增殖和转移的机制 [J]. *现代生物医学进展*, 2020, 20(2): 242-247
- [10] Wang X, Yi L, Zhu Y, et al. AKT signaling pathway in invasive ductal carcinoma of the breast: correlation with ER α , ER β and HER-2 expression[J]. *Tumori*, 2011, 97(2): 185-190
- [11] Hou YL, Chen JJ, Zhang X, et al. Evaluation of serum insulin-like growth factor 1 and its significance in thyroid cancer: An observational study[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2021, 100(21): e261
- [12] Tiwari SK, Saini S, Singhal P, et al. The diagnostic and prognostic utility of insulin growth factor of squamous cell carcinoma in oral cavity [J]. *Tzu Chi Med J*, 2020, 33(2): 160-164
- [13] Ahearn TU, Peisch S, Pettersson A, et al. Expression of IGF/insulin receptor in prostate cancer tissue and progression to lethal disease[J]. *Carcinogenesis*, 2018, 39(12): 1431-1437
- [14] Yang Y, Chan JY, Temiz NA, et al. Insulin Receptor Substrate Suppression by the Tyrphostin NT157 Inhibits Responses to Insulin-Like Growth Factor-I and Insulin in Breast Cancer Cells [J]. *Horm Cancer*, 2018, 9(6): 371-382
- [15] Ibrahim YH, Byron SA, Cui X, et al. Progesterone receptor-B regulation of insulin-like growth factor-stimulated cell migration in breast cancer cells via insulin receptor substrate-2[J]. *Mol Cancer Res*, 2008, 6(9): 1491-1498
- [16] Dougherty MI, Lehman CE, Spencer A, et al. PRAS40 Phosphorylation Correlates with Insulin-Like Growth Factor-1 Receptor-Induced Resistance to Epidermal Growth Factor Receptor Inhibition in Head and Neck Cancer Cells[J]. *Mol Cancer Res*, 2020, 18(9): 1392-1401
- [17] Sun X, Li J, Sun Y, et al. miR-7 reverses the resistance to BRAFi in melanoma by targeting EGFR/IGF-1R/CRAF and inhibiting the MAPK and PI3K/AKT signaling pathways [J]. *Oncotarget*, 2016, 7(33): 53558-53570
- [18] Le HT, Lee HJ, Cho J, et al. Insulin-Like Growth Factor Binding Protein-3 Exerts Its Anti-Metastatic Effect in Aerodigestive Tract Cancers by Disrupting the Protein Stability of Vimentin [J]. *Cancers (Basel)*, 2021, 13(5): 1041
- [19] Mu L, Tuck D, Katsaros D, et al. Favorable outcome associated with

- an IGF-1 ligand signature in breast cancer [J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2012, 133(1): 321-331
- [20] Shi Y, Liu L, Hamada T, et al. Night-Shift Work Duration and Risk of Colorectal Cancer According to IRS1 and IRS2 Expression [J]. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2020, 29(1): 133-140
- [21] Gorgisen G, Hapil FZ, Yilmaz O, et al. Identification of novel mutations of Insulin Receptor Substrate 1 (IRS1) in tumor samples of non-small cell lung cancer (NSCLC): Implications for aberrant insulin signaling in development of cancer [J]. *Genet Mol Biol*, 2019, 42(1): 15-25
- [22] 邹华伟, 王玉强. IRS-1 与 IRS-2 在乳腺癌组织中的表达及与其临床病理特征和预后的关系[J]. *实用癌症杂志*, 2020, 35(1): 53-56, 65
- [23] Liu MM, Li Z, Han XD, et al. MiR-30e inhibits tumor growth and chemoresistance via targeting IRS1 in Breast Cancer [J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 15929
- [24] Wang JY, Jin X, Li XF. Knockdown of TMPRSS3, a Transmembrane Serine Protease, Inhibits Proliferation, Migration, and Invasion in Human Nasopharyngeal Carcinoma Cells [J]. *Oncol Res*, 2018, 26(1): 95-101
- [25] Xing C, Ye H, Wang W, et al. Circular RNA ADAM9 facilitates the malignant behaviours of pancreatic cancer by sponging miR-217 and upregulating PRSS3 expression Favorable outcome associated with an IGF-1 ligand signature in breast cancer [J]. *Artif Cells Nanomed Biotechnol*, 2019, 47(1): 3920-3928
- [26] Ma H, Hockla A, Mehner C, et al. PRSS3/Mesotrypsin and kallikrein-related peptidase 5 are associated with poor prognosis and contribute to tumor cell invasion and growth in lung adenocarcinoma [J]. *Sci Rep*, 2019, 9(1): 1844
- [27] Hockla A, Miller E, Salameh MA, et al. PRSS3/mesotrypsin is a therapeutic target for metastatic prostate cancer [J]. *Mol Cancer Res*, 2012, 10(12): 1555-1566
- [28] Wang F, Hu YL, Feng Y, et al. High-level expression of PRSS3 correlates with metastasis and poor prognosis in patients with gastric cancer[J]. *J Surg Oncol*, 2019, 119(8): 1108-1121
- [29] Diederichs S, Bulk E, Steffen B, et al. S100 family members and trypsinogens are predictors of distant metastasis and survival in early-stage non-small cell lung cancer [J]. *Cancer Res*, 2004, 64(16): 5564-5569
- [30] Jiang G, Cao F, Ren G, et al. PRSS3 promotes tumour growth and metastasis of human pancreatic cancer [J]. *Gut*, 2010, 59(11): 1535-1544
- [31] 马洪海. PRSS3 调控肺癌增殖与转移过程的作用及机制研究[D]. 杭州:浙江大学, 2018

(上接第 4640 页)

- [21] Jiang C T, Wu W F, Deng Y H, et al. Modulators of microglia activation and polarization in ischemic stroke (Review)[J]. *Mol Med Rep*, 2020, 21(5): 2006-2018
- [22] Kuriakose D, Xiao Z. Pathophysiology and Treatment of Stroke: Present Status and Future Perspectives [J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(20): 2234-2239
- [25] 王明章, 贾玲, 尹旭, 等. 苯巴比妥联合脑苷肌肽治疗新生儿缺氧缺血性脑病的疗效及对患儿血清 HIF-1 α 、LXA4、ET-1 表达的影响[J]. *现代生物医学进展*, 2020, 20(2): 299-302, 390
- [26] 赵薇, 钟丹妮, 羊希, 等. 苯巴比妥对 UGT1A1 基因 Q239X 突变型的表达影响[J]. *广西医科大学学报*, 2020, 37(4): 670-675
- [27] Bersani I, Piersigilli F, Gazzolo D, et al. Heart rate variability as possible marker of brain damage in neonates with hypoxic ischemic encephalopathy: a systematic review [J]. *Eur J Pediatr*, 2021, 180(5): 1335-1345
- [28] Bertogliai MJ, Morris-Blanco KC, Vemuganti R. Epigenetic mechanisms of neurodegenerative diseases and acute brain injury [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2020, 133(9): 104642
- [29] Bustelo M, Barkhuizen M, Van Den Hove DLA, et al. Clinical Implications of Epigenetic Dysregulation in Perinatal Hypoxic-Ischemic Brain Damage[J]. *Front Neurol*, 2020, 11(13): 483
- [30] Charriaut-Marlangue C, Baud O. A Model of Perinatal Ischemic Stroke in the Rat: 20 Years Already and What Lessons? [J]. *Front Neurol*, 2018, 9(12): 650
- [31] Kosuge Y. Neuroprotective mechanisms of S-allyl-L-cysteine in neurological disease[J]. *Exp Ther Med*, 2020, 19(2): 1565-1569
- [32] Murden S, Borbélyová V, Laštůvka Z, et al. Gender differences involved in the pathophysiology of the perinatal hypoxic-ischemic damage[J]. *Physiol Res*, 2019, 68(Suppl 3): 207-217
- [33] Pérez-Hernández J, Zaldívar-Machorro V J, Villanueva-Porras D, et al. A Potential Alternative against Neurodegenerative Diseases: Phytochemicals[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2016, 8(12): 8378613