

doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2019.02.005

View this article at: http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.2095-6959.2019.02.005

## 生长激素受体及胰岛素样生长因子1受体 在肾透明细胞癌中的表达及意义

谢传昊<sup>1,2,3</sup>, 张朝华<sup>2</sup>, 张丽军<sup>1,2</sup>, 邵丽军<sup>2</sup>

(1. 承德医学院研究生院, 河北 承德 067000; 2. 保定市第一医院泌尿外科, 河北 保定 071000;  
3. 利辛县人民医院泌尿外科, 安徽 利辛 236700)

**[摘要]** 目的: 探讨生长激素受体(growth hormone receptor, GHR)和胰岛素样生长因子1受体(insulin-like growth factor-1 receptor, IGF-1R)在肾透明细胞癌组织和癌旁正常组织中的表达情况及意义。方法: 采用免疫组织化学ABC法检测64例肾透明细胞癌患者的癌组织和癌旁正常组织的GHR和IGF-1R的表达情况, 分析GHR和IGF-1R与肾透明细胞癌的病理分级、临床分期及肿瘤发生、发展和转移的关系。结果: GHR和IGF-1R在肾透明细胞癌的阳性表达率分别为62.50%(40/64)和75.00%(48/64), 明显高于癌旁组织43.75%(28/64)和54.69%(35/64)(均 $P<0.05$ ); 且GHR和IGF-1R在肾透明细胞癌组织的表达水平与肿瘤的病理分级和临床分期有关(均 $P<0.05$ ), 与年龄及性别无相关性(均 $P>0.05$ )。GHR和IGF-1R在肾透明细胞癌组织中的表达呈线性正相关( $P<0.01$ )。结论: GHR和IGF-1R在肾透明细胞癌组织中高表达, 且两者呈线性正相关, 提示GHR和IGF-1R对肾透明细胞癌的增殖起重要作用, 为肾透明细胞癌的治疗提供理论依据。

**[关键词]** 生长激素受体; 胰岛素样生长因子1受体; 肾透明细胞癌; 免疫组织化学

## Expression of GHR and IGF-1R and their significance in renal clear cell carcinoma

XIE Chuanhao<sup>1,2,3</sup>, ZHANG Chaohua<sup>2</sup>, ZHANG Lijun<sup>1,2</sup>, SHAO Lijun<sup>2</sup>

(1. Graduate School, Chengde Medical University, Chengde Hebei 067000; 2. Department of Urology Surgery, Baoding No.1 Hospital, Baoding Hebei 071000; 3. Department of Urology Surgery, Lixin People's Hospital, Lixin Anhui 236700, China)

**Abstract** **Objective:** To study the expression of growth hormone receptor (GHR) and insulin-like growth factor-1 receptor (IGF-1R) in renal clear cell carcinoma and to investigate their clinical significance. **Methods:** The expressions of GHR and IGF-1R protein in 64 specimens of renal clear cell carcinoma and matched paracarcinoma tissues were examined by using immunohistological ABC method and were analyzed the relationship between pathological grading, clinical stages and tumorigenesis, progression, transformation. **Results:** High expressions of GHR and IGF-1R protein were observed in 62.50% (40/64) and 75.00% (48/64) of renal clear cell carcinoma tissues respectively, significantly higher than those in matched paracarcinoma tissues 43.75% (28/64) and 54.69% (35/64)

收稿日期 (Date of reception): 2018-09-24

通信作者 (Corresponding author): 张朝华, Email: 3428077627@qq.com

(both  $P < 0.05$ ). The high expressions of GHR and IGF-1R were associated with the pathological grading and clinical stages (all  $P < 0.05$ ), but had no relation to patient age and gender (both  $P > 0.05$ ). The expression of GHR was positively correlated with the expression of IGF-1R in renal clear cell carcinoma ( $P < 0.01$ ). **Conclusion:** High expressions of GHR and IGF-1R protein are significantly correlated in renal clear cell carcinoma, which indicate they play an important role in the proliferation renal clear cell carcinoma, and provide theoretical foundation for the treatment of renal clear cell carcinoma.

**Keywords** growth hormone receptor; insulin-like growth factor-1 receptor; renal clear cell carcinoma; immunohistochemistry

生长激素受体(growth hormone receptor, GHR)是一种由单基因编码的含有620个氨基酸的糖蛋白,是催乳素/生长激素/细胞因子/促红细胞生成素受体超家族成员之一<sup>[1]</sup>。GHR基因在脑、肝、肾、性腺、肌肉、肠等组织中均有表达,但其对个体的促进生长作用是通过胰岛素样生长因子受体(insulin-like growth factor receptor, IGF-R)完成的,其中最主要的是胰岛素样生长因子1受体(insulin-like growth factor-1 receptor, IGF-1R),IGF-1R主要在肝细胞中产生,并且受生长激素(growth hormone, GH)调控,这种调控是通过细胞膜上的GHR来完成的<sup>[2]</sup>。GHR通过与其配体GH结合,激活细胞质内的JAK2,激活的JAK2使GHR发生磷酸化并和GHR一起活化STAT5,使STAT5发细胞核移位并结合靶基因的特殊序列,启动基因的转录,从而对细胞的增殖、分化、凋亡等生理过程进行调控<sup>[3]</sup>。

IGF-1R属于跨膜酪氨酸激酶受体,由2个 $\alpha$ 亚单位和2个 $\beta$ 亚单位构成<sup>[4]</sup>,其中不同的氨基酸链介导不同的生物活性,可促进细胞形成集落,具有增加细胞转化、抗凋亡及促分裂的作用。IGF-1R通过与其配体IGF-1结合,刺激细胞内RNA, DNA的合成以及细胞增殖,从而上调细胞周期蛋白D1的表达,加速细胞从G<sub>1</sub>期向S期的过渡,诱导细胞分裂,因此大大增加了肿瘤的发生率<sup>[5-6]</sup>。IGF-1R表达于各型细胞的表面,且具有酪氨酸酶活性,当IGF-1与IGF-1R结合后,IGF-1R的酪氨酸酶活性增强,胰岛素系统被激活,从而促进细胞的有丝分裂,发挥抗凋亡作用,正常细胞即出现恶性转化<sup>[7]</sup>。GHR<sup>[8]</sup>和IGF-1R<sup>[9]</sup>已被证实在多种肿瘤中表达,且具有促进肿瘤细胞增殖的作用。本研究采用免疫组织化学方法检测肾透明细胞癌中GHR和IGF-1R的表达情况并分析与患者临床病理特点的联系及两者表达的相关性。

## 1 对象与方法

### 1.1 对象

选取保定市第一医院泌尿外科从2012年1月至2018年3月经病理诊断为肾透明细胞癌的住院患者64例,其中男38例,女26例,年龄40~87(61±0.91)岁。纳入研究患者病历完整,术前均未进行放疗。留取患者术后的肿瘤标本和瘤旁正常肾组织各一份,依据2014年WHO肾透明细胞癌分级标准<sup>[10]</sup>,将肾透明细胞癌按照肿瘤细胞核的异质性分为4级,其中I~II级32例,III~IV级32例。依据2010年AJCC肾癌的TNM分期<sup>[11]</sup>进行临床分期,其中I~II期40例,III~V期24例。本研究经保定市第一医院医学伦理委员会审核批准,患者及其家属均知情同意。

### 1.2 仪器与试剂

LEICA ASP200 S全封闭病理组织脱水机购自德国LEICA公司, KD-BM生物组织包埋机购自北京佳源兴业科技有限公司, LEICA RM2235切片机购自北京同舟同德仪器仪表有限公司, PHY-III病理组织漂烘仪购自北京思普特科技有限公司。兔抗人GHR抗体(bs-10661R)和兔抗人IGF-1R抗体(bs-4985R)购自上海元象医疗器械有限公司,鼠抗兔免疫组织化学试剂盒(即用型KIT-5010/5020/5000)和DAB显色剂(DAB-0031/1031)购福州迈新生物技术开发有限公司。

### 1.3 方法

免疫组织化学:组织切片经二甲苯脱蜡、梯度乙醇脱水、3%双氧水氧化、柠檬酸缓冲液高温修复、缓冲液冲洗,滴加一抗置于4℃冰箱过夜, PBS缓冲液冲洗、滴加生物素标记二抗,孵育30 min, PBS缓冲液冲洗、DAB显色、自来水冲洗、苏木

精复染, 常规脱水透明后干燥封片, 显微镜下观察。每张切片随机选取10个高倍镜视野, 统计每个高倍视野中阳性细胞数。细胞膜及细胞质出现黄色颗粒为阳性, 细胞染色阳性率 $<25\%$ 为阴性,  $25\% \sim 50\%$ 为弱阳性,  $>50\% \sim 75\%$ 为阳性,  $>75\%$ 为强阳性。

#### 1.4 统计学处理

采用SPSS 19.0统计软件进行数据分析, 两组间比较采用卡方检验, 相关性检验采用Pearson相关分析,  $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 GHR 和 IGF-1R 表达

GHR表达主要定位于细胞膜和细胞质(图1); GHR在肾透明细胞癌组织细胞中高表达, 其阳性率为 $62.50\%$ (40/64), 在癌旁正常组织中阳性率为 $43.75\%$ (28/64), GHR在肾透明细胞癌及癌旁正常肾组织中的表达差异有统计学意义( $P=0.034$ ); IGF-1R表达主要定位于细胞膜和细胞质(图2); IGF-1R在肾透明细胞癌组织细胞中高表达, 其阳性率为 $75.00\%$ (48/64), 在癌旁正常组织中阳性率为 $54.69\%$ (35/64), IGF-1R在肾透明细胞癌及癌旁正常肾组织中的表达差异有统计学意义( $P=0.016$ )。

### 2.2 GHR 和 IGF-1R 表达水平与肾透明细胞癌临床病理指标的关系

GHR的表达和肿瘤的病理分级及临床分期差异有统计学意义( $\chi^2=6.667$ ,  $P=0.01$ ;  $\chi^2=4.551$ ,  $P=0.033$ ), GHR在不同年龄、性别的患者中表达差异无统计学意义( $\chi^2=0.846$ ,  $P=0.358$ ;  $\chi^2=0.946$ ,  $P=0.331$ )。IGF-1R的表达与肿瘤的病理分级及临床分期有关( $\chi^2=4.083$ ,  $P=0.043$ ;  $\chi^2=4.356$ ,  $P=0.037$ ), 与患者的年龄、性别无明显相关性( $\chi^2=0.086$ ,  $P=0.769$ ;  $\chi^2=0.021$ ,  $P=0.885$ ; 表1)。

### 2.3 相关性分析

在本研究的64例标本中, GHR和IGF-1R均阳性表达34例, 均阴性达10例。Pearson相关分析显示: GHR和IGF-1R在肾透明细胞癌中表达呈正相关( $r=0.859$ ,  $P < 0.05$ ), 并根据散点图可知GHR和IGF-1R在肾透明细胞癌细胞中表达率呈线性正相关(图3)。

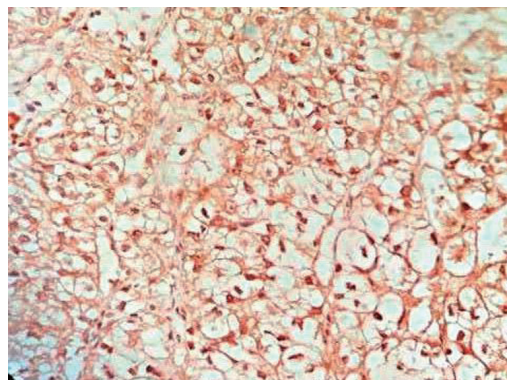


图1 GHR在肾透明细胞癌组织中的表达(+)(IHC,  $\times 400$ )  
Figure 1 Expression of GHR in renal clear cell carcinoma (+) (IHC,  $\times 400$ )

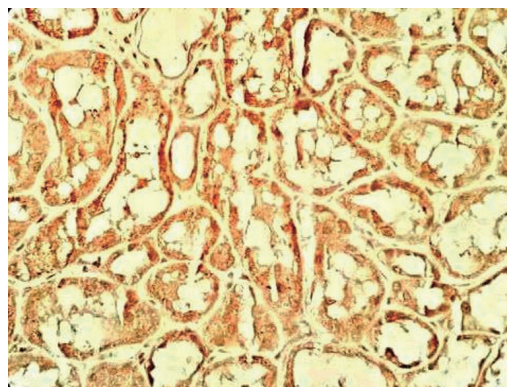


图2 IGF-1R在肾透明细胞癌组织中的表达(+)(IHC,  $\times 400$ )  
Figure 2 Expression of IGF-1R in renal clear cell carcinoma (+) (IHC,  $\times 400$ )

表1 64例肾透明细胞癌患者临床特点与GHR和IGF-1R表达的关系

Table 1 Clinical characteristics of 64 renal clear cell carcinoma patients are related to the expression of CHR and IGF-1R

临床病理特点	n	GHR 表达				IGF-1R 表达			
		阳性	阴性	$\chi^2$	P	阳性	阴性	$\chi^2$	P
组织来源				4.518	0.034			5.792	0.016
肾癌组织	64	40	24			48	16		
正常组织	64	28	36			35	29		
年龄 / 岁				0.846	0.358			0.086	0.769
<60	38	22	16			28	10		
$\geq 60$	26	18	8			20	6		
性别				0.946	0.331			0.021	0.885
男	29	22	9			22	7		
女	35	20	15			26	9		
病理分级				6.667	0.010			4.083	0.043
I~II	32	15	17			20	12		
III~IV	32	25	7			28	4		
临床分期				4.551	0.033			4.356	0.037
1~2 期	40	21	19			26	14		
3~4 期	24	19	5			22	2		

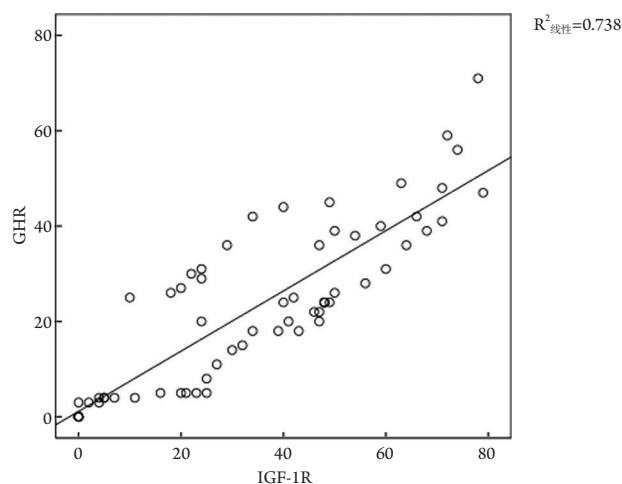


图3 GHR和IGF-1R在肾透明细胞癌细胞中表达百分率呈线性正相关

Figure 3 Positive linear correlation between the percentage of GHR and IGF-1R expression in renal clear cell carcinoma cells

### 3 讨论

GH和对应受体GHR之间的信号转导主要是通过激活JAK/STAT/MAPK途径来使自身磷酸化, 将

配体信号向下游传递, 增加细胞的增殖和存活<sup>[12]</sup>。Subramani等<sup>[13]</sup>研究结果显示: 抑制GHR可以导致细胞增殖显著减少和诱导细胞凋亡增加, 阻断GHR的表达能显著抑制PDAC细胞的增殖和锚定依赖性生长, 最终导致细胞凋亡。IGF-1R在多种肿瘤组织中高表达<sup>[9]</sup>, 表达IGF-1R的肿瘤细胞可以合成和分泌IGF-1, 通过IGF-1, IGF-1R信号通路来刺激肿瘤细胞的增殖, 且其表达水平随着肿瘤的病理分级和临床分期增高而增高。也有研究<sup>[14]</sup>表明: 肾透明细胞癌组织和对应的癌旁组织相比高表达IGF-1及IGF-1R的基因, 并且高表达IGF-1及IGF-1R, 因此IGF-1R和肾透明细胞癌密切相关, 透过研究IGF-1R的表达情况可以预估患者的病情。

在本研究中, GHR蛋白在肾透明细胞癌组织中呈高表达, 与对应癌旁正常组织相比差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。本研究同期还研究了GHR的表达与肿瘤的病理分级和临床分期的关系, 结果显示: GHR与肿瘤的病理分级和临床分期有关, 病理分级越高、临床分期越晚肾透明细胞癌组织细胞GHR表达阳性率越高, 而GHR的表达情况与患者的性别、年龄无关。郑立平等<sup>[15]</sup>用IHC法检测结肠直肠癌患者

癌组织GHR的表达情况,结果显示:结直肠癌组织中GHR的表达明显高于癌旁正常组织,且肿瘤的直径、分化程度和TNM分期不同,其表达程度有明显差异,肿瘤直径越大,分化越差,分期越晚GHR表达水平越高。GH作用于细胞膜表面GHR,产生生长因子,可增加细胞的生长速度促进组织细胞的生长,从GH的作用机制来看,GHR在细胞膜表达GH是促进肿瘤细胞增殖的生物学基础<sup>[16]</sup>。常见荣等<sup>[17]</sup>通过重组人生长激素对人胃癌MGC803细胞生长的影响的研究表明,CHR与外源性的rhGH结合,激活JAK2-STAT3信号通路,通过上调p-AKTH和ERK来促进MGC803细胞的增殖,并可以缩短细胞周期。周东等<sup>[18]</sup>通过将小分子干扰RNA技术作用于人直肠癌SW480细胞,抑制其GHR的表达,进一步抑制了SW480细胞的增殖。其对于IGF-1R的研究结果显示:肾透明细胞癌组织高表达IGF-1R蛋白,其表达量与对应癌旁正常组织相比差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),且IGF-1R的表达与肿瘤的病理分级和临床分期有关,病理分级越高,临床分期越晚,IGF-1R表达阳性率越高,而IGF-1R的表达情况与患者的性别、年龄无关。Burtrum等<sup>[19]</sup>认为:人源性抗体A12可影响IGF-1R和IGF-1的结合,因而IGF-1不能被激活,并可引起IGF-1R降解。同时A12可以抑制肾癌、乳腺癌、胰腺癌细胞的增殖,并且具有促进细胞凋亡的作用。宋琦等<sup>[20]</sup>的研究显示:IGF-1R在直肠癌中的阳性表达显著高于正常黏膜,并且IGF-1R蛋白表达与肿瘤分期、分化程度具有相关性。Gao等<sup>[21]</sup>研究发现:子宫平滑肌瘤细胞被IGF-1R刺激之后PCNA指数明显增加,从而促进肿瘤细胞的增殖,提示IGF-1R是肿瘤增殖能力的指标之一。IGF-1R不是细胞正常条件下生长所必需,但对于不附壁及移植入体内的肿瘤细胞的生长是不可或缺的,细胞的各生长期必须依赖于IGF-1R才能达到正常,因此IGF-1R是一个极具前景的肿瘤治疗的靶点。IGF-1R与肿瘤细胞增殖、减少细胞凋亡及放化疗抵抗密切相关<sup>[22]</sup>。本研究进一步对GHR和IGF-1R在肾透明细胞癌组织中表达相关性进行分析,结果显示GHR和IGF-1R在肾透明细胞癌组织中表达呈线性正相关。GH大部分的功能是由IGF介导的,其发挥效应和GH-GHR-IGF-1轴有关,在生理条件下,GH与靶细胞GHR结合后诱导GHR分子二聚化刺激细胞产生一系列信号转导,激活IGF-1相关基因使组织编码IGF-1增多,血清高水平IGF-1与IGF-1R结合后促进细胞的增殖<sup>[23]</sup>。在此过程中GHR和IGF-1R必不可少,且在GH-GHR-IGF-1轴发

挥生理功能方面起协同作用。

综上所述,GHR和IGF-1R蛋白的高表达对正常细胞向恶性的转化起促进作用,并可促进肾透明细胞癌的细胞增殖、浸润和转移。两种蛋白的表达具有显著线性正相关,在生物体内进行信号转导的过程具有相互促进的作用,奠定了其在肾透明细胞癌中表达的分子学基础。同时,检测两者的表达可以帮助诊断,并大致判断肾透明细胞癌的恶性程度和临床进程。阻断两者与其配体结合及阻断其发挥生物学作用的信号转导通路可以控制肾透明细胞癌细胞的增殖和转移,促进肿瘤的凋亡,从而提高化疗药物靶向治疗的效果,这可为今后肾透明细胞癌的治疗提供理论依据。

## 参考文献

1. 孙逊,朱尚权.生长激素受体的结构、功能及其信号途径[J].国外医学:生理病理科学与临床分册,1999,19(1):9-14.  
SUN Xun, ZHU Shangquan. Structure, function and signal pathway of growth hormone receptor[J]. Foreign Medical Sciences. Pathophysiology and Clinical Medicine, 1999, 19(1): 9-14.
2. 马晓,胡毅,熊刚,等.生长激素受体及其基因研究进展[J].湖南农业大学学报:自然科学版,2010,36(1):58-62.  
MA Xiao, HU Yi, XIONG Gang, et al. Advances in research on growth hormone receptor and its gene[J]. Journal of Hunan Agricultural University. Science Edition, 2010, 36(1): 58-62.
3. Carter-Su C, Schwartz J, Argetsinger LS. Growth hormone signaling pathways[J]. Growth Horm IGF Res, 2016, 28: 11-5.
4. 武广斌,黄昌明.胰岛素样生长因子I型受体肿瘤靶向治疗[J].国际肿瘤学杂志,2006,33(4):253-256.  
WU Guangbin, HUANG Changming. IGF-1R tumor targeted therapy[J]. Journal of International Oncology, 2006, 33(4): 253-256.
5. 李江,董作亮.胰岛素样生长因子-1的研究进展[J].国际检验医学杂志,2013,34(7):848-850.  
LI Jiang, DONG Zuoliang. Advances in IGF-1[J]. International Journal of Laboratory Medicine, 2013, 34(7): 848-850.
6. Kashima H, Shiozawa T, Miyamoto T, et al. Autocrine stimulation of IGF1 in estrogen-induced growth of endometrial carcinoma cells: involvement of the mitogen-activated protein kinase pathway followed by up-regulation of cyclin D1 and cyclin E[J]. Endocr Relat Cancer, 2009, 16(1): 113-122.
7. 唐勇民. VEGF、IGF-1及其受体在子宫内膜癌中的表达及意义[J].现代实用医学,2015,27(7):900-901.  
TANG Yongmin. Expression and significance of VEGF, IGF-1 and their

- receptors in endometrial carcinoma[J]. *Modern Practical Medicine*, 2015, 27(7): 900-901.
8. 陈坚, 刘绪顺, 王康磊. 生长激素受体在肝门部胆管癌中的表达及意义[J]. *国际肿瘤学杂志*, 2013, 40(11): 877-878.  
CHEN Jian, LIU Xushun, WANG Kanglei. Expression and significance of GHR in hilar cholangiocarcinoma[J]. *Journal of International Oncology*, 2013, 40(11): 877-878.
  9. 王芝艳, 林汝仙, 王升启. 靶向胰岛素样生长因子1型受体与肿瘤治疗的研究进展[J]. *国外医学: 药学分册*, 2005, 32(6): 361-364.  
WANG Zhiyan, LIN Ruxian, WANG Shengqi. Advances in targeting IGF-1R and tumor therapy[J]. *Foreign Medical Sciences. Section of Pharmacy*, 2005, 32(6): 361-364.
  10. Moch H, Cubilla AL, Humphrey PA, et al. The 2016 WHO classification of tumours of the urinary system and male genital organs-part A: renal, penile, and testicular tumours[J]. *Eur Urol*, 2016, 70(1): 93-105.
  11. 那彦群, 叶章群. 中国泌尿外科疾病诊断治疗指南(2011年版)[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2011: 13-14.  
NA Yanqun, YE Zhangqun. Guidelines for the diagnosis and treatment of urological diseases in China (2011 edition)[M]. Beijing: People's Medical Publishing House, 2011: 13-14.
  12. Sedek M, van der Velden LM, Strous GJ. Multimeric growth hormone receptor complexes serve as signaling platforms[J]. *J Biol Chem*, 2014, 289(1): 65-73.
  13. Subramani R, Lopez-Valdez R, Salcido A, et al. Growth hormone receptor inhibition decreases the growth and metastasis of pancreatic ductal adenocarcinoma[J]. *Exp Mol Med*, 2014, 46: e117.
  14. 张伟, 李军, 吴荣佩, 等. 肾透明细胞癌组织IGF-1及IGF-1R的表达及其临床意义[J]. *新医学*, 2010, 41(6): 371-374.  
ZHANG Wei, LI Jun, WU Rongpei, et al. Expression and clinical significance of IGF-1 and IGF-1R in renal clear cell carcinoma[J]. *New Chinese Medicine*, 2010, 41(6): 371-374.
  15. 郑立平, 钟征翔, 王晓光, 等. 生长激素及其受体在结肠直肠癌中的表达及临床意义[J]. *安徽医药*, 2016, 20(2): 300-303.  
ZHENG Liping, ZHONG Zhengxiang, WANG Xiaoguang, et al. Expression and clinical significance of growth hormone and its receptor in colorectal cancer[J]. *Anhui Medical and Pharmaceutical Journal*, 2016, 20(2): 300-303.
  16. Franklin SL, Geffner ME. Growth hormone: the expansion of available products and indication[J]. *Pediatr Clin North Am*, 2011, 58(5): 1141-1165.
  17. 常见荣, 魏练平, 王荣海, 等. 重组人生长激素对人胃癌MGC803细胞生长的影响[J]. *安徽医科大学学报*, 2016, 51(10): 1411-1416.  
CHANG Jianrong, WEI Lianping, WANG Ronghai, et al. Effects of recombinant human growth hormone on the growth of gastric cancer MGC803 cells[J]. *Acta Universitatis Medicinalis Anhui*, 2016, 51(10): 1411-1416.
  18. 周东, 张毅, 梁道明, 等. siRNA靶向抑制GHR对人结肠癌SW480细胞增殖的影响[J]. *中国普通外科杂志*, 2011, 20(9): 945-950.  
ZHOU Dong, ZHANG Yi, LIANG Daoming, et al. Effect of siRNA targeting inhibition of growth hormone receptor on proliferation of human colon cancer cell line SW480[J]. *Chinese Journal of General Surgery*, 2011, 20(9): 945-950.
  19. Burtrum D, Zhu Z, Lu D, et al. A fully human monoclonal antibody to the insulin-like growth factor I receptor blocks ligand-dependent signaling and inhibits human tumor growth in vivo[J]. *Cancer Res*, 2003, 63(24): 8912-8921.
  20. 宋琦, 王武玲, 钱江虹. IGF-1及其受体在直肠癌中的表达和临床意义[J]. *中国中西医结合消化杂志*, 2014, 22(4): 195-198.  
SONG Qi, WANG Wuling, QIAN Jianghong. Expression and clinical significance of IGF-1 and its receptor in rectal cancer[J]. *Chinese Journal of Integrated Traditional and Western Medicine on Digestion*, 2014, 22(4): 195-198.
  21. Gao Z, Matsue H, Wang Y, et al. Up-regulation by IGF-1 of proliferating cell nuclear antigen and Bcl-2 protein expression in human uterine leiomyoma cells[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2001, 86(11): 5593-5913.
  22. Badzio A, Wynes MW, Dziadziszko R, et al. Increased insulin-like growth factor 1 receptor protein expression and gene copy number in small cell lung cancer[J]. *J Thorac Oncol*, 2010, 5(12): 1905-1911.
  23. David A, Hwa V, Metherell LA, et al. Evidence for a continuum of genetic, phenotypic, and biochemical abnormalities in children with growth hormone insensitivity[J]. *Endocr Rev*, 2011, 32(4): 472-497.

本文引用: 谢传昊, 张朝华, 张丽军, 邵丽军. 生长激素受体及胰岛素样生长因子1受体在肾透明细胞癌中的表达及意义[J]. *临床与病理杂志*, 2019, 39(2): 262-267. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2019.02.005

**Cite this article as:** XIE Chuanhao, ZHANG Chaohua, ZHANG Lijun, SHAO Lijun. Expression of GHR and IGF-1R and their significance in renal clear cell carcinoma[J]. *Journal of Clinical and Pathological Research*, 2019, 39(2): 262-267. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2019.02.005